

ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱ

ԳԼՈՒԽ 1. ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ՏԵՍԱԿԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ

1.1. Առարկան և բովանդակությունը

Դեղագիտական քիմիան ուսումնասիրում է՝

- դեղանյութերի մոլեկուլների կառուցվածքը, կապը այդ կառույցի և միացության ֆիզիկական, քիմիական հատկությունների, ինչպես նաև օրգանիզմի վրա դրանց թողած ազդեցության միջև, ինչի հիման վրա իրականացնում է նոր դեղանյութերի սինթեզը, մշակում և կատարելագործում դրանց վերլուծման եղանակները,

- սահմանում է դեղերի անոթակության չափը (թույլատրելի սահմանները), պիտանիության ժամկետը, պահման խելամիտ պայմանները, պահելու ընթացքում դեղերի որակի հնարավոր փոփոխությունները, դրանց վերահսկման եղանակները,

- բացահայտում է կենսաբանական հեղուկներից անջատված մետաբոլիտների կառույցը՝ հեռանկարային դեղանյութերի կառուցվածքներ առաջարկելու նպատակով, բացահայտում է դեղերի ֆիզիկական և քիմիական անհամատեղելիությունը այլ բուժամիջոցների և սննդի հետ:

Այսպիսով, դեղքիմիան լուծում է դեղերին վերաբերող բոլոր քիմիական հարցերը:

Դեղագիտական քիմիայի ուսումնասիրությունն անհնար է առանց հզոր տեսական քիմիական բազային կրթության, որը հիմք է ստեղծում առողջ քիմիական տրամաբանության ներդրմանը այդ գիտության զարգացման բնագավառում: Դեղքիմիան հիմնվում է ֆիզիկա և մաթեմատիկա ճշգրիտ գիտությունների օրենքների վրա՝ մշակելով դեղերի սինթեզում և անալիզում կիրառվող հաշվարկային եղանակներ: Ապագա դեղագետը (պրովիզոր) պետք է խորը գիտելիքներ ունենա նաև փիլիսոփայության ասպարեզում, քանի որ դեղքիմիան, ինչպես նաև մյուս քիմիական գիտությունները, ուսումնասիրում է մատերիայի շարժման քիմիական ձևերը:

Դեղքիմիան յուրօրինակ կապող օղակ է մյուս դեղագիտական գիտությունների՝ ֆարմակոգնոզիայի, դեղերի տեխնոլոգիայի, թունաբանական քիմիայի միջև:

Դեղերի կիրառման առարկան հիվանդ մարդու օրգանիզմն է, որտեղ տեղի ունեցող պրոցեսների հետազոտմամբ ու հիվանդության բուժմամբ զբաղվում են բժշկության տարբեր բնագավառների մասնագետները: Բժշկության մեջ կիրառվող դեղերի բազմազանությունը պահանջում է բժշկի ու դեղագետի համատեղ աշխատանք:

Դեղքիմիայի զարգացման հիմնական ուղղություններն են համադրությունը (սինթեզ) և վերլուծությունը (անալիզ):

Այսօր դեղերին վերաբերող համաշխարհային կարևոր հիմնահարցերից են՝ պայքարը ռեզիստենտ (կայուն) մանրէների դեմ, կեղծ դեղերի բացահայտումը: Հակամանրէային միջոցների ոչ խելամիտ կիրառումը նպաստեց դրանց նկատմամբ մանրէների կայուն ձևերի զարգացմանը, որոնց դեմ ներկայումս պայքարի հիմնական միջոցը՝ նոր բուժամիջոցների սինթեզն է:

Կեղծ դեղերի դեմ պայքարում անհրաժեշտ է հիմնվելով գիտության և տեխնիկա-

յի ժամանակակից մակարդակի վրա՝ մշակել նոր, արագ, հեշտ իրագործելի, հիմնավորված վերլուծման եղանակներ: Չպետք է մոռանալ, որ այսօր կեղծ դեղերը ստացված շահույթներով գերազանցում են թմրաբիզնեսը:

Այսպիսով, բուժամիջոցների սինթեզը (ոչ միայն հակամանրէային միջոցների) և անալիզը (ոչ միայն կեղծ դեղերի) ողջ ծանրությամբ դրված են դեղքիմիայի ուսերին:

Գեղքիմիայի առջև ծառայած խնդիրները լուծվում են ֆիզիկական, քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական դասական եղանակներով, որոնք օգտագործվում են դեղանյութերի ինչպես համադրության, այնպես էլ վերլուծման համար:

Որպես կիրառական գիտություն, դեղքիմիան հիմնվում է քիմիական գիտությունների (անօրգանական, օրգանական, վերլուծական, ֆիզիկական, կոլոիդ քիմիա) տեսությունների ու օրենքների վրա:

Սերտորեն շաղկապված լինելով օրգանական ու անօրգանական քիմիայի հետ, դեղքիմիան ուսումնասիրում է դեղանյութերի համադրման եղանակները:

Գեղքիմիան օգտագործում է ֆիզիկական քիմիայի օրենքները, քանի որ դեղերի ազդեցությունը օրգանիզմի վրա կախված է ոչ միայն դրանց քիմիական կառույցից, այլև ֆիզիկաքիմիական հատկություններից:

Գեղքիմիայում դեղերի ու դեղաձևերի որակի վերահսկման եղանակների մշակման համար կիրառում են վերլուծական քիմիայի եղանակները: Մակայն դեղագործական վերլուծությունն ունի իր յուրահատկությունները և ընդգրկում է երեք անհրաժեշտ փուլեր՝ բուժամիջոցի (ԲՄ) իսկության հաստատումը (ճանաչումը), դրա որակի ստուգումը (խառնուկների թույլատրելի սահմանները) և ակտիվ բաղադրամասի քանակական պարունակության որոշումը:

1.2. Գեղերի քիմիայի զարգացման համառոտ պատմական ակնարկ

Գեղագիտական քիմիայի սկզբնավորումն ու զարգացումը սերտորեն կապված են դեղագործության պատմության հետ: Գեղագործությունը ծնունդ է առել հին անցյալում և վիթխարի ազդեցություն է թողել բժշկության, քիմիայի և այլ գիտությունների ձևավորման վրա:

Գեղագործության պատմությունը առանձին ուսումնասիրման առարկա է: Որպեսզի հասկանանք, թե դեղագործության ընդերքում ինչպես և ինչու ծնվեց դեղագիտական քիմիան, ինչպես ձևավորվեց որպես առանձին գիտություն, համառոտ դիտարկենք դեղագործության զարգացման առանձին փուլերը, սկսած ալքիմիայի ժամանակաշրջանից:

Ալքիմիայի շրջան (IX - XVI դար): Մարդկության պատմության մեջ այս շրջանը ազդել է դեղագործության ու քիմիայի զարգացման վրա: Ավելի քան 1000 տարի ալքիմիկոսները ձգտում էին գտնել «փիլիսոփայական քարը», որի օգնությամբ կարելի կլիներ ոչ ազնիվ մետաղները վերածել ոսկու և արծաթի, ինչպես նաև բուժել մարդկային հիվանդությունները, վերադարձնել մարդու երիտասարդությունը: Չնայած այս գաղափարի ողջ անհեթեթությանը, ալքիմիկոսների կողմից կուտակվել են վիթխարի ծավալով փորձնական տվյալներ: Ալքիմիայի շրջանում դեռևս համա-

կարգված գիտություն չկար: Այդ շրջանում չի ստեղծվել ոչ մի տեսություն: Ահա թե ինչու արքիմիան կոչել են «գիտության մանկության շրջան»: Սակայն արքիմիկոսների կողմից ստացված արդյունքների տվյալները հիմք հանդիսացան քիմիայի, այդ թվում և դեղերի քիմիայի հետագա զարգացման համար: Նրանց կողմից մշակված են նյութերի մաքրման եղանակներ (թորում, գոլորշիացում, մստեցում, ֆիլտրում, բյուրեղացում), ստացված են նոր քիմիական նյութեր (ծծմբական, ազոտական թթուներ, ադաթթու, ադեր):

Արքիմիայի շրջանում Միջին Ասիայում քիմիայի և դեղագործության զարգացման մակարդակը զգալիորեն բարձր էր Արևմուտքի համեմատ: Այդ բանում մեծ ծառայություններ ունի ականավոր տաջիկ գիտնական-հանրագետ, բժիշկ և փիլիսոփա, աստղագետ և բուսաբան, մաթեմատիկոս և պոետ Իբն-Սինան: Եվրոպայում նա հայտնի էր Ավիցեննա անունով (980-1037): Նրա կողմից մշակված է տարբեր նյութերի դասակարգումը, առաջին անգամ առաջարկված է թորած ջրի ստացման եղանակ: Ավիցեննան իրավմամբ համարվում է դեղագործության հիմնադիրներից մեկը: Գիտնականին չխամրող համաշխարհային հռչակ բերեց «Բժշկագիտության կանոնները»՝ նրա գլխավոր բժշկական աշխատությունը, որի հինգ հատորներում նա ընդհանրացրեց հունական, հնդկական, իրանաարաբական բժշկության նվաճումները: Երկրորդ հատորը մի ձեռնարկ է, որտեղ բազմակողմանի նկարագրված են անօրգանական, բուսական ու կենդանական ծագում ունեցող 811 ԲՄ-ներ: Դրանցից շատերը ներկայումս էլ կիրառվում են բժշկության մեջ: Հինգերորդ հատորը լրիվ նվիրված է բազմաթիվ բարդ դեղերի պատրաստման եղանակների նկարագրությանը:

Ավիցեննայի աշխատությունները և մասնավորապես «Բժշկագիտության կանոնները» դարերի ընթացքում բժշկության և դեղագործության եզակի հանրագիտարաններ էին: Ժամանակակից գիտության նվաճումներն էլ ավելի ակնառու դարձրին այդ նշանավոր գիտնականի սխրանքը:

Յատրոքիմիայի շրջան (16-17 դդ): Վերածննդի ժամանակաշրջանում արքիմիային փոխարինելու եկավ յատրոքիմիան (բուժական քիմիա): Դրա հիմնադիր Պարացելսը գտնում էր, որ «քիմիան պետք է ծառայի ոչ թե ոսկի հայթիայթելուն, այլ առողջության պահպանմանը»: Ըստ Պարացելսի տեսության՝ մարդու օրգանիզմը իրենից ներկայացնում է քիմիական նյութերի համախումբ և դրանցից որևէ մեկի բացակայությունը կարող է հանգեցնել հիվանդության: Այդ պատճառով բուժման նպատակով Պարացելսը կիրառում էր տարբեր մետաղների (սնդիկ, կապար, պղինձ, երկաթ, ծարիր, գառիկ և այլն) քիմիական միացություններ, ինչպես նաև բուսական ԲՄ-ներ:

Պարացելսը ուսումնասիրում էր անօրգանական և բուսական ծագում ունեցող շատ նյութերի ադդեցությունը օրգանիզմի վրա: Նա կատարելագործեց աշխատանքային մի շարք գործիքներ ու սարքեր: Ահա թե ինչու Պարացելսը իրավմամբ համարվում է դեղավերլուծության հիմնադիրներից մեկը, իսկ յատրոքիմիան՝ դեղագիտական քիմիայի սկիզբը:

16-17 դդ. դեղատները քիմիական նյութերի ուսումնասիրման յուրատեսակ կենտ-

րոններ էին, որտեղ ստանում և ուսումնասիրում էին անօրգանական, բուսական և կենդանական ծագում ունեցող նյութեր, հայտնաբերում մի շարք նոր միացություններ, ուսումնասիրում տարբեր մետաղների հատկություններն ու փոխարկումները: Դա թույլ տվեց կուտակել արժեքավոր քիմիական գիտելիքներ, կատարելագործել քիմիական փորձերը: Յատրոքիմիայի զարգացման 100 տարվա ընթացքում գիտությունը հարստացավ ավելի մեծ քանակությամբ փաստերով, քան ալքիմիայի 1000 տարում:

Առաջին քիմիական տեսությունների ծագման շրջան (17-19 դդ): Այս շրջանում արդյունաբերական արտադրության զարգացման համար անհրաժեշտ էր ընդլայնել քիմիական հետազոտությունների շրջանակը, դուրս գալ յատրոքիմիայի սահմաններից: Դա հանգեցրեց առաջին քիմիական արտադրության ստեղծմանը և քիմիական գիտության ձևավորմանը:

17-րդ դարի երկրորդ կեսը առաջին քիմիական տեսության՝ ֆլոգիստոնի տեսության ծննդի շրջանն է: Այդ տեսության օգնությամբ ձգտում էին ապացուցել, որ այրման պրոցեսները և օքսիդացումը ուղեկցվում են հատուկ նյութի՝ ֆլոգիստոնի անջատումով: Ֆլոգիստոնի տեսությունը ստեղծել են Ի.Բեխտերը (1635-1682) և Բ.Շտալը (1660-1734): Չնայած որոշ սխալ դրույթների, այն անշուշտ առաջընթաց էր և նպաստեց քիմիական գիտության զարգացմանը:

Ֆլոգիստոնի տեսության կողմնակիցների դեմ մղվող պայքարում ծնվեց նոր՝ թթվածնային տեսությունը, որը քիմիական մտքի զարգացման հզոր խթան հանդիսացավ: Լոմոնոսովը (1711-1765) աշխարհում առաջին գիտնականներից էր, որ ապացուցեց ֆլոգիստոնի տեսության սնանկությունը: Չնայած դեռ թթվածինը հայտնի չէր, Լոմոնոսովը փորձնական ճանապարհով ցույց տվեց (1756), որ այրման և օքսիդացման ընթացքում տեղի է ունենում ոչ թե քայքայում, այլ նյութի կողմից օդից «մասնիկների» միացում: 18 տարի անց նույնանման արդյունքի հասավ ֆրանսիացի գիտնական Լավուազյեն (1774):

Առաջին անգամ թթվածին ստացավ շվեդ գիտնական-դեղագործ Կ. Շեելեն (1742-1786), որի ծառայություններից է նաև քլորի, գլիցերինի, մի շարք օրգանական թթուների և այլ նյութերի հայտնաբերումը:

18-րդ դարի երկրորդ կեսը քիմիայի բուռն զարգացման շրջանն էր: Քիմիայի առաջընթացին մեծ նպաստ ունեն դեղագործները, որոնց կողմից կատարվեցին դեղագործության և քիմիայի համար կարևոր նշանակություն ունեցող խոշոր հայտնագործություններ: Այսպես, ֆրանսիացի դեղագործ Լ.Վոկլեն (1763-1829) հայտնաբերեց նոր տարրեր՝ քրոմ, բերիլիում: Դեղագործ Բ.Կուրտուան (1777-1836) ծովային ջրիմուռներում հայտնաբերեց յոդ: 1807թ. ֆրանսիացի դեղագործ Սեգեն ափիոնից անջատեց մորֆին, իսկ նրա հայրենակիցներ Պելտյեն ու Կավենտուն բուսական հումքից ստացան բրուցին և այլ ալկալոիդներ:

Դեղավերլուծության զարգացման գործում իր նպաստն ունի դեղագործ Մորը (1806-1879): Նա առաջին անգամ կիրառեց բյուրետներ, կաթոցիչներ (պիպետ), դեղատնային կշեռքներ, որոնք կրում են նրա անունը:

Այսպիսով, դեղագիտական քիմիան ծնվելով 16-րդ դարում՝ յատրոքիմիայի

ծաղկման շրջանում, իր հետագա զարգացումն ապրեց 17-18-րդ դարերում:

1.3. Գեղագործության զարգացումը Հայաստանում

Համաձայն դասական հեղինակների տվյալների, Հայաստանը հնում համարվել է բազմաթիվ բուժախոտերի հայրենիք: Քսենոփոնը իր «Անաբասիս»-ում հիշատակում է հայկական գինիների, զարեջրի, նշի և քնջութի յուղերի, բնեկնայուղի մասին, որոնցով փառաբանվում էր Հայաստանը: Տակիտոսը իր «Աննալներ»-ում վկայակոչում է ժողովրդական բժշկության միջոցները, որոնք օգտագործում էին Հայաստանի բուժակները վերքերի բուժման համար: Դեռևս I դարում մ.թ.ա. Արտաշես II-ը Արտամետի դեղաբուսական այգիներում աճեցնում էր վայրի բույսեր: Ըստ ավանդության Պոնտոսի թագավոր Միհրդատը, հին աշխարհի այդ մեծ թունաբանը, իր հայտնի թերիակը պատրաստում էր հայկական բուսական աշխարհի բուժախոտերից:

Մեծ համբավ ունեին նաև անօրգանական ծագում ունեցող ԲՄ-ները՝ հայկական կավը, քարը, բորակը, սնդիկի, երկաթի, կապարի ու ցինկի միացությունները, որոնցով հարուստ է Հայաստանի ընդերքը:

Ուշտունյաց սարերում, Վանա լճի ափերին գտնվում էին երկաթի և կապարի հարուստ հանքեր (Փավստոս Բուզանդ, 5-րդ դար), որոնցից ստացված պատրաստուկները բուժում էին մաշկի և աչքի հիվանդությունները, վերքերը, ուռուցքները: Համաձայն Ավիցեննայի, «Հայկական կամ Անիի կավը զարմանալիորեն ազդում է վերքերի վրա և հատկապես օգնում է թոքախտային և ժանտախտային տենդի ժամանակ («Բժշկագիտության կանոններ»):

Հայկական ժողովրդական բժշկության մեջ լայնորեն կիրառվում էին կենդանական ծագում ունեցող բուժամիջոցները (սեռական գեղձերի հանուկը, լյարդը, փայծաղը, որոշ որոճող կենդանիների ստամոքսի գանձակի խմորված շիճուկը)՝ որպես կենսազորմունությունն ակտիվացնող, խթանիչ, հակասկլերոզային միջոցներ, ինչպես նաև հակաթույներ: Մեծն Մաշտոցի կողմից 5-րդ դարում հայկական այբուբենի ստեղծումից հետո Պլատոնի, Արիստոտելի, Հիպոկրատի, Դեմոկրատեսի, Գալենի... աշխատանքները թարգմանելուց բացի հայտնվեցին հայ գիտնականների ինքնատիպ աշխատությունները՝ նվիրված բնագիտությանն ու բժշկությանը: Այդ հարցերը հետաքրքրում էին նաև հայ մեծ փիլիսոփա Դավիթ Անհաղթին (V-VI դ.), որը կրթությունը ստացել էր Ալեքսանդրիայում և իր բազմաթիվ աշխատանքներում դիտարկում էր անատոմիայի, բնախոսության, ախտաբանության, դեղաբուժության և բժշկական բարոյագիտության հարցեր: Շնորհիվ Դավիթ Անհաղթի Միջնադարյան Հայաստանի բժշկանոցներում իրագործում էին դիախեթումներ և կենդանահեթումներ:

Բնագիտության և բժշկության հարցերի նկատմամբ մեծ հետաքրքրություն էր ցուցաբերում նաև ականավոր գիտնական Անանիա Շիրակացին (VII դ.):

IX-XI դարերում հայկական պետականության վերականգնումը և Բագրատունիների անկախ թագավորության հաստատումը նոր հնարավորություններ ստեղծեցին Հայաստանում մշակութային կյանքի զարգացման համար: Մայրաքաղաք

Անին դարձավ համաշխարհային քաղաքակրթության կենտրոններից մեկը, որտեղ ծաղկում էին գիտությունը, արվեստը, արհեստները: Անիի, Սամահինի, Հաղպատի բարձրագույն դպրոցներում՝ միջնադարյան ակադեմիաներում փիլիսոփայության և բնական գիտությունների հետ զուգընթաց դասավանդվում էր բժշկություն:

Անիի դպրոցի խոշորագույն ներկայացուցիչն էր Ավիցեննայի ժամանակակից Գրիգոր Մագիստրոսը, որը սերտորեն կապված էր Բյուզանդիայի գիտնականների հետ: Գրիգոր Մագիստրոսը զբաղվում էր նաև գործնական բժշկությամբ: Նա նկարագրել է ծաղիկ հիվանդության կլինիկական պատկերը, զբաղվել է դիֆտերենցիալ ախտորոշության հարցերով: Նրան հետաքրքրել են տենդի պատճառներն ու բուժման ձևերը, հատկապես բուսաբուժությունը:

Անիի դպրոցի կողմից ստեղծվեցին յուրօրինակ բժշկական աշխատություններ՝ բժշկարաններ, որոնցում դիտարկվում են նաև համակենսաբանական բնույթի հարցեր: Առանձնահատուկ հռչակ էր վայելում «Գագիկի բժշկարանը» (Գագիկ I Բագրատունի՝ 990-1020թթ), որի հեղինակը, ըստ երևույթին, Գրիգոր Մագիստրոսն էր: Այն պարունակում է արժեքավոր տեղեկություններ դեղաբուժության և խելամիտ սնվելու (դիետետիկա) մասին: Աշխատության որոշ գլուխներում քննարկվում են նաև ախտորոշման, կանխատեսության, սաղմնաբանության հարցերը:

Բագրատունիների թագավորության անկումից հետո (1045թ) Հայաստանի մշակութային կենտրոնը Անիից տեղափոխվեց Կիլիկիա, Ռուբինյանների Սիս մայրաքաղաքը, որտեղ հավաքվեց հայ մտավորականության ընտրանին՝ Ներսես Շնորհալի, Թորոս Ռոսլին, Վարդան Այգեկցի, Վահրամ Ռաբունի, Մխիթար Հերացի և ուրիշներ:

Հայ միջնադարյան բժշկության կարկառուն ներկայացուցիչ Մխիթար Հերացու ստեղծագործական գործունեությունը կապված է կիլիկյան դպրոցի հետ: XII դարի 60-ական թվականներին նա լայն ճանաչման արժանացավ որպես փորձված բժիշկ, բնագետ և փիլիսոփա: Մխիթար Հերացին ստացավ «բժշկապետի» գիտական աստիճան:

Մխիթար Հերացին հայ դասական բժշկության հիմնադիրն է: XII դարի 80-ական թվականներին Մխիթար Հերացին սկսեց իր կյանքի գլխավոր աշխատությունը՝ «Ջերմանց մխիթարություն»-ը, որը նվիրված է տենդային հիվանդություններին և գրված է ժամանակի խոսակցական լեզվով, որով և մեծ գիտնականը ընտրեց գիտության դեմոկրատացման ուղղությունը: Հերացին չհերքելով հումորալ տեսության ընդհանուր դրույթները, «միօրյա», «բորբոսային» և «հալմաշ» (հեկտիկ) ջերմերի ծագումը բացատրում է արյան, մաղձի և լորձի մեջ “բորբոսային գործոնի” ներթափանցմամբ: Ըստ Է. Ջեյդելի և Լ. Հովհաննիսյանի, մինչնանրէաբանական շրջանի բոլոր պատկերացումներից վարակական պրոցեսի արդի ընկալմանն ամենամոտը «բորբոսի» գաղափարն է: Հետագա դարերի հայ բժիշկները «բորբոսի» գաղափարը տարածեցին նաև այլ հիվանդությունների վրա: «Ջերմանց մխիթարություն»-ը հիմնականում տեղեկություններ է տալիս «բորբոսային» ջերմերի, այսինքն վարակիչ հիվանդությունների մասին՝ մալարիա, տիֆ, ծաղիկ, կարմիր քամի, պալառախտ, սեպտիկ հիվանդություններ: Բուժման ընթացքում Հերացին հաշվի է առել

հիվանդի առանձնահատկությունները, մշակել համակցված բուժման ուրույն համակարգ, գուգակցելով դեղորայքային, սննդային և ֆիզիկական (լոգանք, սառը շփում, մերսում, ինհալացիա) միջոցները: Դեղորայքային բուժումը նախ հիմնվում է բույսերի, ապա կենդանական և անօրգանական նյութերի բուժիչ հատկությունների վրա: Վարակիչ-ալերգիկ հիվանդությունների համար նա առաջարկում է վարդ, մանուշակ, շուշան, նունուֆար, մրգերից՝ նուռ, փշատ, սալոր, խնձոր, բանջարեղենից՝ բամիա, ավելուկ, կոտեմ, ռեհան, ծնեբեկ, վայրի բույսերից՝ կապար, ուրց, մատուտակ, որոնց մի մասը կիրառվում է նաև սննդաբուժությունում: Բժշկության մեջ մեծ տեղ է հատկացվում ծծմբին, հայքարին, հայկավին, ցինկին, քանկարժեք քարերին և այլ անօրգանական նյութերին: «Ջերմանց մխիթարություն»-ը առաջին անգամ հրատարակվել է 1832 թ. Վիեննայում, 1955-ին՝ Երևանում (ռուսերեն):

Ամիրդովլաթ Ամասիացին ապրել և ստեղծագործել է XV դարում: Հնչակվել է որպես վիրաբուժապետ: Նա հայկական բժշկական գրականությունը հարստացրել է արժեքավոր երկերով, որոնք ընդգրկում են միջնադարյան բժշկագիտության և դեղագիտության գրեթե բոլոր ճյուղերը: Նրա «Ախրապատին» (1459թ.) աշխատությունը բաղկացած է 2 մասից՝ դեղագործություն և դեղագիտություն: Առաջին մասում զետեղված են դեղագրեր (դեղատոմսեր), մանրամասն նկարագրված են դեղանյութերի բաղադրությունը, քանակը, պահպանման ձևերը: Երկրորդում տրված են դեղերի անունները, դրանց ազդեցությունը օրգանիզմի վրա, ցուցումներ դրանց օգտագործման մասին: Աշխատության 23-րդ գլուխը մի քանի լեզուներով բառարան է, որտեղ նկարագրված են դեղերի ֆիզիկա-քիմիական հատկությունները, դրանց ազդեցությունը օրգանիզմի վրա, հեղինակավոր բժիշկների կարծիքները դեղերի գործության մասին: Ամասիացու «Բառք այբուբենականի վերայ ցավոցն» (1468թ.) դեղանունների համառոտ բառարանը ևս նվիրված է դեղագիտությանը, որը նա մշակել է ամենից խոր և բազմակողմանի: Դեղագիտական աշխատություններից առավել արժեքավոր է «Անգիտաց անպետը» (1482թ.): Ամասիացուն հայտնի են եղել բուսական, կենդանական և հանքային ծագում ունեցող դեղերը և դրանց բաղադրամասերը: Նա մեծ նշանակություն է տալիս երկաթի, պղնձի արջասպենին, աղերին, սնդիկին, ծծմբին, կապարին, ոսկուն, արծաթին, գառիկին և դրանց միացություններին: Կարևոր տեղ է հատկացրել կերակրի աղին: Ստամոքսաաղիքային հիվանդությունների և սակավարյունության դեպքում առաջարկում է երկաթի միացություններ: Ծծումբը քսուքի ձևով առաջարկում է մաշկային հիվանդությունների բուժման համար: Որպես ցավազրկող և քնաբեր միջոցներ նկարագրում-առաջարկում է գաֆրանը, մանրագորը, հաշիշը: Ամասիացու դեղատոմսերը գրված են պարզ լեզվով, առանց ծածկագրերի, բաղադրամասերի ընդգծված կշռային հարաբերություններով: Ըստ երևույթին հիմա ժամանակն է, որ մեր բժիշկները ևս անցնեն պարզ, հայերեն գրված դեղատոմսերի:

Բժշկագիտությունը Հայաստանում վերսկսել է զարգանալ 1828 թ-ից, երբ Արևելյան Հայաստանը միացվեց Ռուսաստանին: XIX դ. 2-րդ կեսին աչքի ընկած հայ բժիշկներ Դ. Ռոստոմյանի, Լ. Տիգրանյանի, Ա. Բաբայանի, Ա. Բուդաղյանի, Վ. Արծրունու, Մ. Առուստամյանի... ուշադրության արժանի աշխատությունները գրվել

են առաջադեմ բժշկագիտության դիրքերից (1,2,3):

1955թ. Հայաստանում կազմակերպվեց Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտը, որը զբաղվում է նուրբ օրգանական սինթեզով՝ նոր ազդեցիկ ԲՄ-ների ստեղծումով: Հիմնադիրը հայ ակադեմիկոս գիտնական ակադեմիկոս Ա. Լ. Մնջոյանն էր: Ինստիտուտի հետազոտությունները հենվում են կենսաօրգանական քիմիայի հիմնավոր սկզբունքների և առաջին հերթին՝ օրգանական միացությունների կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրման վրա: Կառույց-ակտիվություն հիմնահարցի պլանաչափ մշակումը թույլ է տվել բացահայտելու մի շարք արժեքավոր օրինաչափություններ և կանխատեսելու նոր կենսաբանական ակտիվ նյութերի նպատակադրված համադրության ուղիները, որն էլ իր հերթին հնարավորություն է տվել ստեղծելու և բժշկության մեջ լայնորեն ներդնելու մեծ թվով յուրօրինակ դեղապատրաստուկներ: Ինստիտուտի հետազոտությունների գլխավոր ուղղությունը սրտանոթային հիվանդությունների, նյարդահոգեկան խանգարումների, չարորակ գոյացումների ու լեյկոզների, տարբեր վարակների բուժման, ինչպես նաև վիրաբուժության մեջ կիրառվող միջոցների ստեղծումն է:

1. С.А. Вартамян “Амурдовлат Амасиаци” М., Наука, 1987 г.
2. Հայկական սովետական հանրագիտարան:
3. История медицины в Армении. Д-р А.А. Оганесов, Эривань, 1927 г.

1.4. Դեղաքիմիայի այսօրվա խնդիրները և զարգացման հեռանկարները

Դեղագիտական քիմիայի հիմնական խնդիրներն են՝ ա) ստեղծել և ուսումնասիրել նոր բուժամիջոցներ, բ) մշակել դեղագիտական ու կենսադեղագիտական վերլուծման կատարելագործված եղանակներ:

ա) Նոր բուժամիջոցների ստեղծում և հետազոտում: Չնայած եղած դեղանյութերի վիթխարի զինանոցին, նոր բարձրարդյունավետ դեղերի ստեղծման խնդիրը մնում է արդիական: Դա պայմանավորված է որոշ հիվանդությունների բուժման համար անհրաժեշտ դեղերի բացակայությամբ կամ դրանց ոչ բավարար արդյունավետությամբ, որոշ դեղապատրաստուկների կողմնակի ազդեցության առկայությամբ, դրանց դեղաձևերի պիտանիության սահմանափակ ժամկետով և այլն: Անհրաժեշտ է մշտապես “թարմացնել” դեղաբանական որոշ խմբերի պատկանող քիմիաթերապևտիկ և հատկապես հակամանրէային միջոցները, քանի որ ախտածին մանրէները այդ դեղերի նկատմամբ աստիճանաբար ձեռք են բերում կայունություն և ԲՄ-ների արդյունավետությունը աստիճանաբար նվազում է:

Հեռանկարային է դեղերի ստեղծումը ինչպես քիմիական կամ միկրոկենսաբանական համադրության, այնպես էլ բուսական կամ կենդանական հումքից կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատման ճանապարհով:

Նոր համադրական դեղանյութերի ստացումը գործնականորեն անսահմանա-

փակ է: Վիթխարի են բուսական հումքից ստացվող դեղերի պաշարները: Պարզված է, որ նախկին ԽՍՀՄ-ի տարածքում աճեցվող 20000 բուսատեսակներից 12000-ը դեղաբույսեր են: Սակայն դրանցից միայն 200-ն է օգտագործվում բժշկության մեջ: Գործնականորեն դեռ չի ուսումնասիրված օվկիանոսների, ծովերի և գետերի մանրէների բազմատեսակ աշխարհը: Կենդանի օրգանիզմի կողմից արտադրվող տարբեր կենսաբանական ակտիվ նյութերի ուսումնասիրումը նույնպես խիստ հեռանկարային է: Այդ են հաստատում վերջին տարիներին ստացված ԲՄ-ները, որոնք իրենցից ներկայացնում են սպիտակուցներ, ֆերմենտներ, հորմոններ և այլն:

Նոր ազդեցիկ դեղատեսակների որոնումը իրագործվում է տարբեր ուղիներով: Գրանցից մեկը ակտիվ բնական միացությունների քիմիական կառույցի հետազոտումը և դրա հիման վրա դեղաբանական ակտիվությամբ նույնական դեղերի ստացումն է: Մեծ նշանակություն է տրվում նաև նյութափոխանակության ընթացքում տարբեր ֆերմենտների ազդեցության և քիմիական փոխազդեցության հետևանքով օրգանիզմ ներմուծվող նյութերի փոխարկման (մետաբոլիզմի) արգասիքների ուսումնասիրման հիման վրա նոր դեղերի համադրությանը:

բ) Գեղագործական ու կենսադեղագործական վերլուծման եղանակների մշակումը:

Այս կարևոր խնդրի լուծումը հնարավոր է միայն ժամանակակից քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակների լայն կիրառմամբ՝ դեղանյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների հիմնավոր տեսական հետազոտությունների հիման վրա: Անհրաժեշտ է նաև դեղերի ու դեղաձևերի համար մշակել նոր և կատարելագործված չափորոշող-վերլուծական փաստաթղթեր (ՉՎՓ), որոնք կարտացոլեն դրանց որակի նկատմամբ առաջադրված պահանջները:

Ստացված դեղապատրաստուկների որակը կախված է ելանյութերի մաքրությունից, տեխնոլոգիական կարգի (ռեժիմ) պահանջից և այլն: Այդ պատճառով դեղագործական վերլուծման բնագավառում հետազոտման առանձին ուղղություն է ելանյութերի որակի և ստացման ընթացքում առաջացած միջանկյալ արգասիքների վերահսկման եղանակների մշակումը (արտադրության փուլային հսկողություն):

Փորձարկման կենսաբանական եղանակների աշխատատարությունը և նվազ ճշգրտությունը անհրաժեշտություն են դարձնում դրանց փոխարինումը ավելի զգայուն ու արագ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Հորմոններ, գլիկոզիդներ, հակաբիոտիկներ պարունակող դեղերի կենսաբանական և ֆիզիկաքիմիական վերլուծման եղանակների ստանդարտացումը դեղագործական վերլուծության կատարելագործման անհրաժեշտ ուղղությունն է: ԲՄ հանդիսացող ֆերմենտների, սպիտակուցների, ամինաթթուների, ինչպես նաև ցողաշիթերի (աէրոզոլ), աչքի թաղանթի, բազմաշերտ հաբերի և այլ դեղաձևերի վերլուծման եղանակները կարիք ունեն կատարելագործման:

Բժշկության մեջ լայն կիրառում ստացած բարդ դեղաձևերի որակական ու քանակական վերլուծման համար նույնպես պահանջվում են հուսալի եղանակներ:

Հեռանկարային է ֆիզիկաքիմիական եղանակների կիրառման հիման վրա նույ-

նանման քիմիական կառուցվածքով դեղանյութերի խմբի վերլուծման միասնական եղանակների մշակումը, որը մեծ հնարավորություններ կընձեռի քիմիական-վերլուծական աշխատանքի արտադրողականության բարձրացման գործում:

Խիստ կարևոր ուղղություն է դեղագործական վերլուծման տարբեր եղանակների կիրառումը դեղերի պահման ընթացքում տեղի ունեցող քիմիական փոփոխությունների հետազոտման նպատակով: Այդ երևույթների ճանաչումը հնարավորություն է տալիս լուծելու այնպիսի արդիական խնդիրներ, ինչպիսիք են դեղաձևերի կայունացումը, դեղերի պահելու գիտականորեն հիմնավորված պայմանների մշակումը: Այդպիսի հետազոտությունների նպատակահարմարությունը հաստատվում է դրանց տնտեսական նշանակությամբ:

Կենսադեղագործական վերլուծման խնդիրներից է ոչ միայն դեղանյութերի, այլև կենսաբանական հեղուկներում ու օրգանիզմի հյուսվածքներում դրանց մետաբոլիտների բացահայտման եղանակների մշակումը: Կենսադեղագործության և ֆարմակոկինետիկայի խնդիրների լուծման համար անհրաժեշտ են կենսաբանական հեղուկներում և հյուսվածքներում դեղանյութերի վերլուծման ճշգրիտ ու զգայուն ֆիզիկաքիմիական եղանակներ: Դեղագործական ու թունաբանական վերլուծության բնագավառի մասնագետների խնդիրն է այդպիսի եղանակների մշակումը:

Այդ եղանակները մեծ հնարավորություններ են ստեղծում նաև վերլուծման նոր, լավագույն եղանակների մշակման և դեղերի արդյունավետության բարձրացման գործում:

Դեղագործական վերլուծության ապագան կախված է դրա ավտոմատացումից: Ֆիզիկաքիմիական եղանակների ներդրումը ստեղծում է դեղագործական վերլուծման ավտոմատացման և համակարգիչներով արդյունքների հետագա մշակման անհրաժեշտ պայմաններ: Այժմ արդեն մշակված են օրգանական միացությունների ճանաչման ուրվագծեր: Լիովին իրական է դեղանյութերի վերլուծման արդյունքների մշակման ավտոմատացված համակարգի ստեղծման հնարավորությունը:

1.5 Դեղերի անվանակարգը և դասակարգման սկզբունքները

Դեղերի շտեմարանը լրացվում է նորանոր միացություններով: Հանդես են գալիս նոր ֆարմակաթերապևտիկ խմբեր, որոնք անընդհատ լրացվում են նոր դեղանյութերով, այսինքն՝ դեղերի զինանոցն աճում է հորիզոնական և ուղղահայաց: Հիվանդությունների բուժման համար օգտագործվում են տարբեր ֆարմակաթերապևտիկ դասեր, և նոր դասերի ստեղծումը ապահովում է դեղերի հորիզոնական աճը: Յուրաքանչյուր այդպիսի դաս արագ համալրվում է նոր դեղանյութերով, որը դիտվում է որպես ուղղահայաց աճ: Այսպես, կալցիումի ներհակորդ նիֆեդիպինին (nifedipine) հաջորդեցին նիտրենդիպինը, նիկարդիպինը, ամլոդիպինը և այլն: Գնալով ավելի դժվարությամբ են բժիշկները կողմնորոշվում դեղերի այս հզոր հոսքում, և գնալով մեծանում է դեղերի մասին տեղեկատվության անհրաժեշտությունը: Այս տեսակետից խիստ անհրաժեշտ են դեղերի **անվանակարգումն ու դասակարգումը:**

Օրգանական քիմիայի բարդությունը պայմանավորված է ամխաձնի առաջաց-

րած միացությունների վիթխարի քանակով: Յուրաքանչյուր մոլեկուլ պետք է ունենա իրեն բնորոշ անվանումը: Խառնաշփոթությունից խուսափելու համար, ինչը կարող է առաջանալ գիտական հոդվածներում միացությունների ոչ ճիշտ անվանումներից, Մաքուր և կիրառական քիմիայի միջազգային միության (IUPAC) հովանուները մշակվեց օրգանական միացությունների կանոնավոր անվանակարգը (nomenclatura-լատ.), որն առաջին անգամ ընդունվել է 1892թ. Ժնևում և որի պատճառով երբեմն կոչում են ժնևյան: Ցավոք այս դասակարգման ժամանակ արդեն շատ միացություններ ունեին օրգանական քիմիայում հաստատված իրենց ”պատահական” անվանումները: Որոշ դեպքերում, երբ մոլեկուլի կանոնավոր անվանումը բարդություն է ներկայացնում, պատահական անվանումներն արդարացվում են: Նույն անվանակարգը տարածվում է նաև օրգանական դասի դեղերի վրա: Դեղը կարող է ունենալ մեկ կամ մի քանի տասնյակ անվանում, որոնցից սինթետիկ ծագումով դեղերի համար առաջինը քիմիական անվանումն է ըստ ժնևյան անվանակարգի: Սակայն քանի որ նույն դեղը արտադրվում է զանազան ֆիրմաների կողմից, որպես կանոն, դեղին տրվում են առևտրական անվանումներ, որոնք ֆիրմայի կողմից պատենտավորվում են և դառնում ֆիրմայի “սեփականությունը”: Դա ֆիրմային հնարավորություն է տալիս շուկայում այն գովազդել և վաճառել առանց որևէ արտաքին սահմանափակումների: Օրինակ ացիկլովիր հակավիրուսային դեղի առևտրական անվանումներն են՝ virolex (KRKA-Սլովենիա), zovirax (GlaxoWellcome), cyclovir (Cadila H.), lisavyr (Lisopharma) և այլն: Նկատելի է, որ բոլոր անվանումներում առկա է «վիր» (virus-լատ) մասնիկը: Սրանով է պայմանավորված առևտրական և միջազգային չպատենտավորված անվանումների առաջացման սկզբունքներից մեկը: Այդ անվանումները առաջարկվում են «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances»-ի (INN), «Martindale The Extra Pharmacopocia»-ի կամ ազգային ֆարմակոպեաների կողմից: Այդ առաջարկությունները երաշխավորվում են ԱՀԿ-ի կողմից և որոշ դեպքերում կարող են լինել քիմիական անվանումներ (IUPAC), ինչպես նաև բրիտանական (BP) և ամերիկյան ֆարմակոպեաների (USP) անվանումները: Օրինակ ացետիլսալիցիլաթթվի միջազգային անվանումներն են՝ acetylsalicylic acid-ը և aspirin-ը (USP): Բուսական ծագում ունեցող կամ հոմեոպատիկ դեղերի անվանումների համար հիմք են հանդիսանում այդ երկրների համապատասխան ֆարմակոպեաները: ԱՀԿ-ի կողմից այս անվանումների մշակումն ու առաջարկումը նպատակ ունի ցույց տալու տարբեր ֆիրմաների կողմից արտադրվող և միևնույն դեղանյութը պարունակող դեղերի նույնությունը: 1988թ. հայտնի երկրաշարժից հետո աշխարհի բոլոր երկրներից բարեգործական նպատակներով Հայաստան ներթափանցեցին բազմահազար դեղեր յուրովի անվանումներով: Հայ դեղագործներն անմիջապես հրատարակեցին այդ դեղերի միջազգային անվանումները, որը բավական հեշտացրեց բժիշկների աշխատանքը: Ներկայումս ԱՀԿ-ի առաջարկությամբ բոլոր դեղերի պիտակների վրա պարտադիր նշվում են միջազգային անվանումները: Այս անվանումները տարածվում են դեղանյութերի (substantia-լատ.) և այն դեղախառնուրդների վրա, որոնց մեջ ակտիվ բաղադրամասին ուղեկցում են միայն օժանդակ նյութեր: Եթե ակտիվ բաղադրամասնե-

րը մի քանիսն են, ապա նշվում են բոլորի միջազգային անվանումները կամ հայտնի զուգակցումների համար առաջարկվում է նոր միջազգային անվանում (օրինակ՝ co-trimoxazole):

Բնական ծագում ունեցող ակտիվ նյութերի անվանակոչման համար, որոնք հետագայում կարող են սինթեզվել նաև մարդու կողմից, օգտվում են այլ սկզբունքներից: Օրինակ էֆեդրինը (*Ephedra equisetina*), աստրալինը (*Atropa belladonna*), ֆիզոստիգմինը (*Physostigma venenosum*), պախիկարպինը (*Sophora pachycarpa*)-ը իրենց անվանումներն ստացել են համանուն բույսերից: Հակաբիոտիկներ պենիցիլինը (*penicillinum*), ցեֆալոսպորինը (*cephalosporinum*), ստրեպտոմիցինը (*streptomycetes*) և այլն, անվանվել են դրանք արտադրող մանրէների անունով: Երբեմն անվանման հիմքում ընկած է լինում բուժական ազդեցությունը՝ անալգին (*an-ժխտել, algos-ցավ*), նո-շպա (*no-ժխտել, spasm-սպազմ*), անեսթեզին, պանադոլ, սպազմոլիտին: Երբեմն անվան մեջ նշվում են կառուցվածքային տարրեր՝ ֆենիլբութազոն (ֆենիլբութիլ-ազո), իբուպրոֆեն (իզոբութիլ-պրոպիոնաթթու), դիպրոֆիլին (դիօքսի-պրոպիլ-թեոֆիլին) և այլն: Երբեմն էլ դեղն անվանակոչում են դեղ ստեղծողները: Ակադ. Ա. Լ. Մնջոյանն իր ստեղծած դեղերից մեկն անվանել է իր կնոջ անունով՝ «Արփենալ»: Առևտրական անվանումների մեջ կարող են ընդգրկվել ֆիրմայի անվան տարրեր՝ ցիպրոֆայ, միֆեհեքսալ, պրեդնիսոնալ և այլն:

Խելամիտ դասակարգումը շատ մեծ նշանակություն ունի բուժամիջոցների հսկայական զինանոցի հետազոտման ու օգտագործման համար:

Դեղերի դասակարգման համար գործում են հիմնականում երկու սկզբունք՝ ըստ քիմիական կառուցվածքի և ըստ դեղաբանական ազդեցության, որոնք ունեն և՛ թերություններ, և՛ առավելություններ:

Քիմիական դասակարգումը թույլ է տալիս բոլոր ԲՄ-ը խիստ որոշակիորեն դասավորել համաձայն դրանց քիմիական կառույցի, այսինքն միևնույն խմբում կարող են հայտնվել նույն քիմիական կառուցվածքով, բայց տարբեր դեղաբանական հատկություններով միացություններ: Այս դեպքում հնարավոր է նույն խմբին պատկանող դեղանյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների հիման վրա մշակել ու կատարելագործել վերլուծման ընդհանուր եղանակներ, ուսումնասիրել դեղանյութերի ստացման ընդհանուր մոտեցումները, կառույցի ու ակտիվության միջև եղած կապը, որը ժամանակակից դեղագիտական քիմիայի հիմնահարցերից մեկն է:

Դեղաբանական դասակարգումը արտացոլում է այս կամ այն բնախոսական համակարգի վրա (սրտանոթային, կենտրոնական ներվային...) պատրաստուկի առավելագույն ազդեցության սկզբունքները: Յուրաքանչյուր այդպիսի խմբում ԲՄ-ները դասակարգվում են ըստ քիմիական կառուցվածքի:

Դեղաբուժական դասակարգման համաձայն դեղերը խմբավորվում են ըստ որոշակի հիվանդությունների նկատմամբ դրանց ազդեցության:

Այսպիսով, դեղաբանական և դեղաբուժական դասակարգումները զուգակցված են: Այս դասակարգման թերությունն այն է, որ միևնույն խմբի մեջ միավորվում են տարբեր քիմիական կառուցվածքներ: Սակայն այս դեպքում միևնույն ակտիվու-

թյանը օժտված բազմաթիվ քիմիական կառուցվածքների ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս բացահայտելու, թե մոլեկուլի որ մասն է այն ակտիվ քիմիական միջուկը («ակտիվ կենտրոնը»), որը “պատասխանատու” է միացության տվյալ ազդեցության համար: Այս հարցի լուծումը հնարավորություն է տալիս նոր դեղերի «կառուցման» առաջին փուլը (մտահղացում) հազեցնել նոր քիմիական կառուցվածքներով:

Դեղագիտական քիմիայում քիմիական դասակարգման սկզբունքներից կարելի է նահանջել միայն այն դեպքում, եթե դիտարկվում են որպես դեղանյութ կիրառվող ակտիվ բնական նյութերը՝ տերպենները, ալկալոիդները, գլիկոզիդները, հորմոնները, վիտամինները, հակաբիոտիկները: Բայց քանի որ այդ խմբերից յուրաքանչյուրը դասակարգվում է ըստ քիմիական կառույցի, ապա վերջին հաշվով որոշիչը դեղերի դասակարգման քիմիական սկզբունքն է:

Իրացման հետազոտությունները սկիզբ դրեցին դեղերի դասակարգման նոր միջազգային համակարգի (code-ֆր.), որը հայտնի է **ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)** անունով և որն իր մեջ ներառում է դեղի ազդման համակարգը (A), թերապևտիկ ազդեցությունը (T) և քիմիական կառուցվածքը (C): Այդ կողմից հետ միասին նշվում է նաև դեղի օրեկան սահմանված թերապևտիկ դեղաչափը՝ Defined Daily Doses (DDD): ATC դասակարգումը վերջնականորեն ընդունվել է Օսլոյում 1993թ. և ունի գիտական ու պետական նշանակություն, քանի որ վերաբերում է դեղերի խելամիտ իրացմանը: ATC համակարգում գործում են հետևյալ սկզբունքները՝

- որևէ դեղանյութի (substantia) ներառումը այդ համակարգում չի նշանակում դրա կիրառման երաշխավորում,

- ATC համակարգը արդյունավետության վերաբերյալ մարկետինգի միջոց չի հանդիսանում,

- կիրառումից հանված հին դեղերի կողերը նորերի համար չեն օգտագործվում,
- կողերի փոփոխությունները պետք է հասցվի նվազագույնի և հիմնավորվի,
- միևնույն կողով երկու կամ ավելի դեղեր չեն լինում:

Դասակարգման այս համակարգում անատոմիական օրգանների անվանումների առաջին տառերը հնարավորին չափ հարմարեցված են լատինական այբուբենին, և ATC կողի առաջին տառով նշվում է այն օրգանը, որի վրա ազդում է դեղը (Anatomical): Այսպես՝

A - Alimentari tract and metabolism (ստամոքս-աղիքային համակարգ),

B - Blood and blood forming organs (արյուն, արյունաստեղծ օրգաններ),

C - Cardiovascular system (սիրտ-անոթային համակարգ),

D - Dermatologicals (մաշկաբուժություն),

G - Genito urinary system and sex hormones (միզասեռական համակարգ և սեռական հորմոններ) և այլն:

Երկու հաջորդ թվերով նշվում է թերապևտիկ ընդհանուր դասը: Հաջորդ տառը շեշտում է դեղի ազդեցությունը: Երրորդ տառը ցույց է տալիս քիմիական դասը, իսկ հաջորդ երկու թվերը՝ որոշակի դեղը որպես քիմիական միացություն: Այսպես՝

N- ներվային համակարգ (nervous system), N01- անզգայացնողներ, N01A -

ընդհանուր անզգայացնողներ, N01A A - եթերներ, N01A A01 - դիէթիլէթեր կամ N01B - տեղային անզգայացնողներ, N01B A - ամինաբենզոլայական թթվի էսթերներ, N01B A02 - նովոկային:

Կամ՝ B01 - antithrombotic agents, B02 - antihemorrhagics, B03 - antianemic preparations, B01A A - վիտամին Կ-ի ներհակորդները, B01A A01 - Dicumarol, B01A A02 - Phenindione, B01A A03 - Warfarin և այլն:

Այս դասակարգման նշանակությունը խիստ մեծ է: Բոլոր դեղերի ուղեկցող փաստաթղթերում պարտադիր նշվում են ATC կոդերը:

Գեղը կարող է օժտված լինել երկու կամ ավելի թերապևտիկ ազդեցությամբ և տարբեր երկրներում օգտագործվել տարբեր նպատակներով ու ձևերով: Այսպես, կլոնիդինի մի դեղաբաժինը հիպոթենզիվ միջոց է, մյուս դեղաբաժինը բուժում է միգրենը: Այդ պատճառով դեղն ունի երկու կոդ՝ C02A C01 և N02C X02: Քանի որ կլոնիդինն օգտագործվում է նաև գլաուկոմայի ժամանակ, ապա այն ունի նաև երրորդ կոդը՝ S01E A04 (S-sensory organs): Նույնը վերաբերում է նաև ասպիրինին (A01A D05, B01A C06, N02B A01): Երկու և ավելի ակտիվ բաղադրամասեր ունեցող զուգակցված դեղերը ևս դասակարգվում են այս համակարգով, չնայած որ դեղերի զուգակցման նախաձեռնությունը վերցրել են արտադրող ֆիրմաները, որը միշտ չէ, որ բխում է հիվանդի կամ բժշկի շահերից:

1.6 Գեղանյութերի ստեղծման հիմնական ուղղություններն ու հեռանկարները: Նյութի մոլեկուլի կառուցվածքի և օրգանիզմի վրա դրա թողած ազդեցության պայմանավորվածությունը

XIX դարում մոլեկուլի քիմիական կառույցի մասին պատկերացումները ձևավորվելուց հետո հետազոտողներն անցան քիմիական միացությունների կենսաբանական ակտիվության և դրանց կառուցվածքի միջև եղած օրինաչափությունների ուսումնասիրմանը: Այդ գործում մեծ ներդրում ունեն Բլեյկը, Ռիչարդսոնը, Բրաունը, Ֆրեզերը, ովքեր հավատում էին համընդհանուր այն օրենքի գոյության հնարավորությանը, որը թույլ կտար կառուցվածքից ելնելով դատել միացության ակտիվության մասին: Հետագայում պարզվեց, չնայած մի քանի սերունդների գիտնականների ավելի քան մեկդարյա աշխատանքին, համընդհանուր օրենքի փոխարեն հաջողվել է բացահայտել միայն որոշ օրինաչափություններ:

Նյութի քիմիական կառուցվածքի ու օրգանիզմի վրա դրա ազդեցության կախվածության սահմանումը թույլ կտա իրականացնել որոշակի դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված նոր դեղանյութերի նպատակադրված համադրություն:

Քիմիական կառուցվածք հասկացությունը խիստ տարողունակ է: Այն ընդգրկում է տեղեկություններ որոշակի ֆունկցիոնալ խմբերի առկայության վերաբերյալ, որոնք նպաստում են այս կամ այն հատկությունների դրսևորմանը, մոլեկուլի տարբեր ատոմների տոպոլոգիական կախվածության, մոլեկուլի տարածական ու էլեկտրոնային կառուցվածքի, նյութերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունների մասին: Կառուցվածքի նկարագրման համար կարելի է օգտագործել նյութի ինչպես մեկու-

սացված բնութագիրը (որոշակի ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունը), այնպես էլ դրա ամբողջական հատկությունները (բախշման գործակից, դիպոլ մոմենտ, իոնացման պոտենցիալ և այլն):

Գոյություն ունի օբյեկտիվ պայմանավորվածություն նյութի կառույցի և դրա կենսաբանական ակտիվության միջև, այսպես կոչված F (S, A) ֆունկցիա, որը A ակտիվությունը կապում է S կառուցվածքի հետ: F (S, A) ֆունկցիան, որը դուրս է բերված ուսումնասիրված մոլեկուլների հատկությունների ու կառուցվածքի հիման վրա, պետք է տարածել նաև նոր միացությունների վրա:

Դեղ-օրգանիզմ առնչակցությունը շատ բարդ է, ուր տեղի են ունենում բազմազան և հաճախ չնախատեսված ու չվերահսկվող պրոցեսներ: Այդ պրոցեսների որոշ գումարային արդյունքն էլ դիտվում է որպես տվյալ միացության ցուցաբերած ակտիվություն: Ասել է թե՛ միացությունների կենսաբանական հատկությունների և դրանց քիմիական կառույցի միջև կապերի սահմանման համար առաջարկված բազմաթիվ մաթեմատիկական մոդելներից մեկի համաձայն կենսաբանական ազդեցությունը տարբեր գործոնների ազդեցությունների գումարն է՝

$$LgC = \sum a_i X_i$$

որտեղ C-ն նյութի կենսաբանական էֆեկտ առաջացնող խտությունն է, x_i -ն այդ նյութի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, a_i -ն ռեգրեսային վերլուծման եղանակներով սահմանված գործակիցները (ռեգրեսիա - մի որոշակի մեծության միջին արժեքի կախվածությունը մեկ այլ մեծությունից): Հետևաբար կապը մոլեկուլի ակտիվության ու կառույցի միջև ունի ստատիկ բնույթ: Կառուցվածքային պարամետրերի ոչ մեծ փոփոխությունները կարող են հանգեցնել ակտիվության չնչին կամ թռիչքաձև փոփոխությունների, չնայած երբեմն այդ պարամետրերի փոփոխումը լայն սահմաններում ակտիվության նկատելի փոփոխություն չի առաջացնում:

Կառույց-ակտիվություն կապի բացահայտման համար գոյություն ունեն բազմաթիվ եղանակներ, որոնցից մեկը ինտուիտիվ եղանակն է, երբ հիմնվելով փորձի արդյունքների վրա հետազոտողները հանգում են տրամաբանական հետևությունների: Այսպիսի օրինակներ կարելի է հանդիպել համարյա բոլոր գիտական հոդվածներում, որտեղ քննարկվում են քիմիական և կենսաբանական օրինաչափություններ:

Գոյություն ունեն մոլեկուլի կառույց-ակտիվություն կապի բացահայտման այլ եղանակներ ևս, որոնցից են ռեգրեսային վերլուծությունը և բազմապարամետրային ռեգրեսիան: Վերջինս հնարավորություն է տալիս սահմանելու տեղակալիչների կամ դրանց դիրքի փոփոխումների ազդեցությունը կենսաբանական ակտիվության վրա:

Ուսումնասիրելով կառույց-ակտիվություն կապը տարբեր դասերին պատկանող օրգանական միացություններում, կարելի է տեսնել ընդհանուր օրինաչափություններ: Դրանք բացահայտվել են մի ամբողջ շարք ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիական կառույցի ու դեղաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրման ընթացքում: Այդ տվյալները տալիս են միայն կողմնորոշող պատկերացումներ, թե ինչպես կփոփոխվի նյութի ազդեցությունը օր-

գանիզմի վրա, դրա մոլեկուլում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խումբը ներմուծելիս:

Բազմաթիվ օրինակներով ցույց է տրված, որ չհագեցած միացություններն ավելի ակտիվ են հագեցածներից: Դա բացատրվում է չհագեցած միացությունների բավական բարձր ռեակցիոնունակությամբ:

Հալոգենի ներմուծումը բարձրացնում է ալիֆատիկ և արոմատիկ միացությունների դեղաբանական ակտիվությունը: Ընդ որում ինչպես ակտիվության, այնպես էլ թունավորության աստիճանը կախված է հալոգենի ատոմների քանակից:

Թթվածնի ազդեցիկությունը կախված է այն ֆունկցիոնալ խմբից, որի բաղադրության մեջ մտնում է: Սպիրտային հիդրօքսիլ խմբի ներկայությունը ուժեղացնում է մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը, ընդ որում ակտիվությունը աճում է առաջնայինից երրորդային սպիրտներին անցնելիս: Հիդրօքսիլ խմբերի կուտակմանը զուգընթաց մեծանում է մոլեկուլի լուծելիությունը ջրում և փոխվում է ջուր-լիպիդ գործակիցը, որի հետևանքով փոքրանում է ալիֆատիկ սպիրտների թմրեցնող ազդեցությունը:

Հիդրօքսիլ խմբերի մուտքը արոմատիկ միացությունների մոլեկուլ բարձրացնում է ինչպես ակտիվությունը, այնպես էլ թունավորության աստիճանը: Այդ խումբն իրագործում է կենսաբանական սուբստրատի հետ մոլեկուլի միացման ֆունկցիան: Ֆենոլները ցուցաբերում են հակաանեխիչ ազդեցություն, որը աճում է՝ կախված հիդրօքսիլ խմբերի քանակից և դիրքից:

Կարբօքսիլ խումբը, թուլացնում է մոլեկուլի ազդեցությունը, սակայն բարելավում է լուծելիությունը: Դա վերաբերում է ինչպես ալիֆատիկ, այնպես էլ արոմատիկ միացություններին:

Ազոտաթթվի ալիֆատիկ էսթերները և նիտրոածանցյալները ցուցաբերում են անոթալայնիչ հատկություններ և այլն:

Մոլեկուլ ներմուծված էթիլ և մեթիլ խմբերի ազդեցության միջև կա զգալի տարբերություն: Էթիլ խումբը (ռադիկալը), ըստ երևույթին, իր ազդեցությամբ մեծ ընդհանրություն ունի ԿԵՀ-ի վրա ազդող նյութերի հետ: Բնորոշ է, որ դիէթիլամինախումբ պարունակող ներկերը սևեռակվում են (ամրակայվում, ֆիքսվում) նյարդային թելերի կողմից, իսկ դիմեթիլամինախումբ պարունակողները՝ ոչ: Մոլեկուլ ներմուծվող ալիֆատիկ տեղակալիչի շղթայի երկարացումը կամ ճյուղավորումը նյութի ակտիվության և թունավորության վրա ազդող կարևոր գործոններից է: Մոլորաբար ալիֆատիկ շղթան մինչև 6 ամֆսածնի ատոմ երկարացնելիս նկատվում է ազդեցության աճ: Շղթայի հետագա երկարացումը փոխում է մոլեկուլի հատկությունները (հատկապես լուծելիությունը), հետևաբար և ներծծման ունակությունը:

Բավական ռեակցիոնունակ են թիոլային խմբերը (- SH): Դրանց բնորոշ է հեշտ օքսիդանալու, ծանր մետաղների կատիոնների ու կրկնակի կապ պարունակող միացությունների հետ փոխազդելու հատկությունը: Թիոլների այս հատկություններն օգտագործվում են անտիդոտների և հակաուռուցքային միջոցների ստեղծման նպատակով:

Առանձին տեղակալիչների ազդեցությունը կարելի է պարզել դիտարկելով բենզոլի ածանցյալների դեղաբանական ակտիվության ու թունավորության փոփոխու-

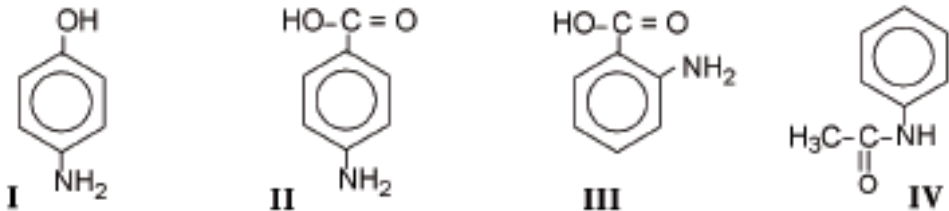
թյունները: Բենզոլը նույնիսկ գոլորշի վիճակում թափանցելով օրգանիզմ՝ խիստ զրգոում է շարժիչ կենտրոնները և մահացու թունավորում: Մեկ ալկիլ տեղակալիչի մուտքը բենզոլի մոլեկուլ ուժեղացնում է դրա թունավոր ազդեցությունը օրգանիզմի վրա: Ընդ որում, ալկիլ տեղակալիչի շղթայի երկարացումով թունավորությունն աճում է: Երկու ալկիլ խմբերի առկայությունը նվազեցնում է մոլեկուլի թունավորությունը, հատկապես երբ այդ խմբերը դասավորված են միմյանց նկատմամբ օրթո կամ պարա դիրքերում:

Կարբոնիլ խմբերը ուժեղացնում են բենզոլի բնախոսական ակտիվությունը:

Կարբօքսիլ խմբի ներմուծումը փոքրացնում է բենզոլի թունավորությունը: Բենզոլյական թթվի նատրիումական աղը կարելի է ներմուծել օրգանիզմ:

Դեռևս քիչ է ուսումնասիրված այն նյութերի ազդման ուղղությունն ու ուժգնությունը, որոնք պարունակում են երկու կամ ավելի ֆունկցիոնալ խմբեր: Այս բնագավառում որոշ բացահայտումներ կան արոմատիկ միացությունների վերաբերյալ:

Անիլինը թունավոր ազդեցություն է թողնում կենտրոնական ներվային ու անոթային համակարգերի վրա, միաժամանակ դրսևորելով ջերմիջեցնող և ցավազրկող հատկություններ: Անիլինի թունավորությունը նկատելիորեն նվազում է մոլեկուլում ֆենոլային հիդրօքսիլի առկայությամբ: Պարա-ամինաֆենոլը (I) և հատկապես դրա ածանցյալները թունավորությամբ զիջում են անիլինին: Վերջինիս թունավորությունը զգալի չափով փոքրանում է կարբօքսիլ խմբի առկայությամբ: Օրթո- (III) և պարա- (II) ամինաբենզոլյական թթուները թունավորությունից զերծ են: Անիլինի թունավորությունը նվազում է նաև ացիլացման հետևանքով: Ացետանիլոլը (IV, անտիֆեբրին) երկար ժամանակ կիրառվել է որպես ջերմիջեցնող միջոց:



Մեծ կարևորություն ունի օրգանական միացությունների մոլեկուլի ստերեոքիմիայի (տարածական կառուցվածքի) և բնախոսական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրումը: Մի շարք հետերոցիկլիկ միացությունների օրինակով պարզված է, որ դեղաբանական ազդեցությունը կախված է ինչպես հետերոցիկլիկ համակարգից, այնպես էլ տարբեր տեղակալիչների հարաբերական դիրքից: Արոմատիկ կամ հետերոցիկլիկ համակարգում ածխածնի ատոմը հետերոատոմով փոխարինումը, ցիկլի ընդլայնումը, ալիֆատիկ շղթայի երկարացումը կամ ճյուղավորումը հանգեցնում է մոլեկուլի տարածական կառուցվածքի փոփոխությունների, որը կարող է նպաստել երկրաչափական, օպտիկական և այլ իզոմերների ի հայտ գալուն, որոնք էլ իրենց հերթին փոխում են մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը:

Հաճախ ֆունկցիոնալ խմբի տեղափոխումը մի դիրքից մյուսը հանգեցնում է դեղաբանական ազդեցության կտրուկ նվազման, ընդհուպ մինչև լրիվ անհետացում:

Այդպիսի երևույթ նկատվում է նիկոտինաթթվի (I) և իզոնիկոտինաթթվի (II) օրինակով, որոնցից առաջինը (3-պիրիդինկարբոնաթթու) ցուցաբերում է PP վիտամինային ակտիվություն, երկրորդը (4-պիրիդինկարբոնաթթու) այդ հատկությունից բոլորովին զուրկ է:



Իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդը և դրա ածանցյալները օժտված են հակապալա-րախտային (հակատուբերկուլյոզային) մեծ ակտիվությամբ, մինչդեռ նիկոտինաթթվի ածանցյալները այդպիսի հատկություններ չեն ցուցաբերում:

1.7. Գեղանյութերի ստերեոիզոմերիան

Վերջին տարիների ուսումնասիրությունները վկայում են, որ գոյություն ունի փո-խադարձ կապ մի կողմից նյութերի տարածական կառուցվածքի, ջրում ու լիպիդներ-ում դրանց լուծելիության, օպտիկական ակտիվության, մյուս կողմից՝ կենսաբա-նական ակտիվության միջև: Երկատոմանի ֆենոլների մման պարզ կառուցվածքի նյութերը տարբերվում են իրենց թունավորությամբ: Ամենաթունավորը մետա-իզո-մերն է՝ ռեզորցինը: Կենսաբանական ակտիվությունը կախված է ցիս-տրանս, տրեո-էրիտրո և օպտիկական իզոմերիայից:

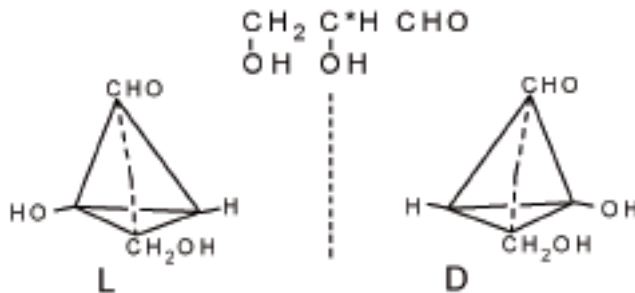
Կենսաբանական ակտիվ նյութերի մեծ մասի ազդման մեխանիզմը բացատր-վում է դրանց և յուրահատուկ ընկալիչների (receptor) փոխազդեցությամբ: Այդ ըն-կալիչները ունեն որոշակի տարածական կառուցվածք, և զարմանալի չէ մեծ կեն-սաբանական ակտիվությամբ օժտված ու ռեցեպտորային մեխանիզմով ազդող մի-ացությունների ընտրողականությունը:

Գեղանյութերի ակտիվությունը հավասարապես կախված է ինչպես մոլեկուլների քիմիական, այնպես էլ դրանց տարածական կառուցվածքից: Տարածական իզոմերի-այի տարբեր ձևերից՝ էնանտիոմերներ (enantios-հակառակ և meros-մաս, հուն.), ցիս-տրանս իզոմերներ, էպիմերներ և այլն, կարևոր են առաջինները՝ օպտիկական իզո-մերները: Դրանց մոլեկուլում գոյություն ունի օպտիկական սպիմետրիայի կենտրոն, այսինքն ածխածնի կամ այլ քառավալենտ տարրի ատոմը իր չորս քիմիական կապե-րով միացած է տարբեր ատոմների կամ ատոմական խմբավորումների հետ, որը մոլե-կուլին հնարավորություն է տալիս հանդես գալու հայելային պատկերներով: Որոշ դեպքերում օպտիկական իզոմերիան բնախոսական ակտիվության վրա գործնակա-նորեն չի ազդում (կամֆորա), այլ դեպքերում ակտիվ են միայն աջ պտտող իզոմերնե-րը (պախիկարպին, պենիցիլիններ): Ավելի հաճախ առավել բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված են հատկապես ձախ պտտող իզոմերները: Այսպես՝ ձախ

պտտող հիոսցիամինը, ադրենալինը, թիրօքսինը ակտիվությամբ գերազանցում են իրենց աջ պտտող իզոմերներին համապատասխանաբար 40, 17 և 4 անգամ: Պիլոկարպինի իզոմերներից ամենամեծ ազդեցությամբ օժտված է աջ պտտող իզոմերը, լեոմիցետինի դեպքում ակտիվ է միայն ձախ պտտող D-տրեո-իզոմերը:

Կենսաբանական առավել ակտիվությամբ օժտված իզոմերը կոչվում է էվտոմեր, իսկ պակաս ակտիվը կամ ինակտիվը՝ դիստոմեր: Էվտոմերի ու դիստոմերի ակտիվությունների հարաբերությունը կոչվում է էվդիսմիկական և տվյալ միացության ստերեոընտրողականության չափանիշն է: Որքան մեծ է էվդիսմիկական հարաբերությունը, այնքան բարձր է միայն մեկ իզոմերի կենսաբանական ակտիվությունը և այնքան աննպատակահարմար ռացեմատի կիրառումը: Դ-ա հատկապես որոշակի է երևում, երբ օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոնը գտնվում է մոլեկուլի այն մասում, որը “պատասխանատու” է ռեցեպտորի հետ մոլեկուլի փոխազդեցության համար (interaction): Քանի որ կենսաքիմիական պրոցեսների մեծ մասը ընտրողական է, ապա կենդանական ու բուսական օրգանիզմներում նյութերի բնական կենսաքիմիական փոխարկումները, որպես կանոն, ստերեոընտրողական են, այսինքն այդպիսի փոխարկումների ենթարկվում է միայն մի օպտիկական ձևը (ձախ կամ աջ պտտողը), մինչդեռ օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող մոլեկուլների քիմիական համադրությունը միշտ հանգեցնում է ռացեմիկ խառնուրդի՝ 1:1 հարաբերությամբ, ինչը օպտիկապես չեզոք է: Դ-ա բնական է, քանի որ օպտիկական իզոմերները ֆիզիկական ու քիմիական հատկություններով միմյանցից չեն տարբերվում: Դ-րանց միակ տարբերությունը բևեռացված լույսի տատանման հարթության շեղումն է աջ կամ ձախ: Չնայած դրան, դրանք հաճախ տարբերվում են բնախոսական ակտիվությամբ:

Չախ (-) և աջ (+) պտտող օպտիկական անտիպոդների արտահայտումը համապատասխան տառերով՝ l - և d -, հաճախ հանգեցնում է հակասության: Այսպես, (+) գլիցերին ալդեհիդը զգուշությամբ օքսիդացնելիս առաջանում է ձախ պտտող (-) գլիցերինաթթու, որը կարող է վերածվել աջ պտտող ամիդի կամ էսթերի: Միևնույն նյութի պտտման նշանը կարող է փոփոխվել՝ կախված ջերմաստիճանից, խտությունից և լուծիչի բնույթից: Այսպիսով, պտտման միևնույն նշանը չի կարող հիմք հանդիսանալ էնանտիոմերների տարածական կառուցվածքի նմանությունը հաստատելու համար:

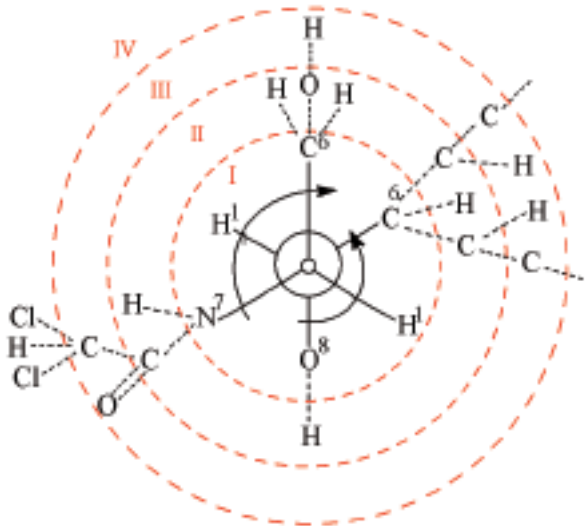
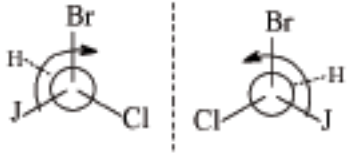
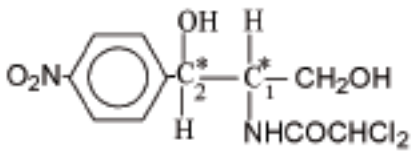


Այդ պատճառով գլխագիր՝ D - և L – տառերով արտահայտում են միացության կոնֆիգուրացիան, կապված գենետիկական փոխարկումների հետ և օժտված միանման տարածական կառուցվածքով:

Օրգանական միացությունների (ամինաթթուներ, շաքարներ, օքսիթթուներ) տարածական ուրվանկարը (configuratio-լատ.), որն ի ցույց է դնում մոլեկուլի որոշակի տարածական իզոմերը, արտահայտվում է Ֆիշերի ֆորմուլով:

Ներկայումս D,L- համակարգը փոխարինված է R,S-ով: 1949թ. Բինյոն ռենտգենակառուցվածքային վերլուծման հատուկ եղանակով հաստատեց բնական (+) գինեթթվի մոլեկուլում ատոմների որոշակի տարածական դասավորվածությունը: Մինչ այդ տարբեր եղանակներով սահմանված էին հարյուրավոր այլ օպտիկապես ակտիվ միացությունների տարածական կառուցվածքը (+) գինեթթվի նկատմամբ: Այժմ, երբ գծագրվեց (+) գինեթթվի բացարձակ ուրվանկարը, միանգամից պարզ դարձան այդ մոլեկուլների իրական ուրվանկարները: Պարզվեց, որ 1891թ. Ֆիշերի կողմից (+) գլյուկոզային վերագրված ենթադրական կառուցվածքը ճիշտ էր: Առաջացավ նոր հիմնախնդիր՝ ինչպես առավել արտահայտիչ ներկայացնել որոշակի իզոմերի ուրվանկարը, որպեսզի միշտ մոլեկուլը նկարելու անհրաժեշտություն չլինի: Այդ նպատակի համար ներկայումս օգտվում են Կանի, Ինգոլդի և Պրելոգի առաջարկված R,S-համակարգից, որը հիմնված է մոլեկուլի մոդելի ուսումնասիրության վրա, հաշվի առնելով խիրալային կենտրոնի տեղակալիչների (ատոմների կամ ատոմական խմբերի) ավագությունը և այդ տեղակալիչների հաջորդականությունը, ելնելով ավագության կանոնից: Ատոմների ավագությունը որոշվում է դրանց կարգաթվով (I-ին շերտ): Այսպես, CHClBrJ-ի մոլեկուլում ածխածնի ատոմը միացած է տարբեր կարգաթվով հալոգենների հետ, որոնց ավագությունը նվազում է $J (127) > Br(80) > Cl(35,5)$ շարքում: Տարածության մեջ մոլեկուլը տեղադրում են այնպես, որ ամենափոքր տեղակալիչը, սովորաբար ջրածնի ատոմը, գտնվի դիտորդից հեռու և դիտարկում են մնացած 3 խմբերի դասավորվածությունը: Եթե տեղակալիչների ավագությունը նվազում է ժամացույցի սլաքի շարժման ուղղությամբ, ապա այդ ուրվանկարն արտահայտվում է R (rectus-աջ, լատ.), իսկ հակառակ դեպքում՝ S (sinister-ձախ) նշաններով:

Այսինքն՝ օպտիկապես ակտիվ իզոմերի լրիվ անվանումը պետք է արտացոլի նաև մոլեկուլի ուրվանկարը և պտտման ուղղությունը՝ S (+) կամ R (-) քլորոբրոմյոդմեթան: Միևնույն ատոմների դեպքում ավագությունը որոշելիս օգնության է գալիս II-րդ շերտը (եթե անհրաժեշտ է՝ նաև III-րդ շերտը), որտեղ նշվում են I-ին շերտի ատոմին միացված մյուս ատոմները: Կրկնակի կապերի դեպքում կարգաթիվը կրկնապատկվում է: Երկու հարևան ասիմետրիկ ածխածնի ատոմների առկայության դեպքում հերթով դրանցից մեկը տարածության մեջ տեղադրում են դիտորդից հեռու և յուրաքանչյուր ածխածնի ատոմ դիտարկում առանձին, հաշվի չառնելով մյուսի գոյությունը: Օգտվելով մոլեկուլում ածխածնի ասիմետրիկ ատոմների համարակալումից, հերթով ցույց է տրվում տվյալ ատոմին շրջապատող խմբերի տարածական դասավորվածությունը (2S, 3R կամ ուղղակի S*,R*): Օգտվելով R, S համակարգից՝ արտահայտենք լեոմիցետինի տարածական կառուցվածքը.



Ցանկացած ասիմետրիկ ածխածնի ատոմի (1,2) կողմից նայելիս գծանկարն արտահայտվում է R-ով [(R1,R2)-1-դիքլոր-N-[1-հիդրօքսիմեթիլ- 2-հիդրօքսի- 2-(4'-նիտրոֆենիլ)-էթիլ]-ացետամիդ:

Երկար ժամանակ դեղերի ստերեոընտրողականությանը բավարար ուշադրություն չէր դարձվում, համարելով, որ եթե մի իզոմերը ակտիվ է, ապա մյուսի ներկայությունը չի ազդում առաջինի ֆարմակադինամիկայի ու ֆարմակակինետիկայի վրա: Եթե նույնիսկ այդպես լիներ, ապա ստացվում է, որ դեղի 50%-ը բալաստային նյութ է: Վերջինս ծանրաբեռնում է օրգանիզմը, կարող է փոխել հիմնական իզոմերի քայքայման արագությունը: Ներկայումս եվրոպական շուկաներում օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող համադրված դեղապատրաստուկների միայն 15%-ն է վաճառվում առանձին ակտիվ իզոմերի տեսքով, մնացածը ռացեմիկ խառնուրդներ են, որոնց մասին ոչ մի տեղեկություն չի տրվում տվյալ պատրաստուկների տեղեկատվական թերթիկներում կամ գրանցման փաստաթղթերում:

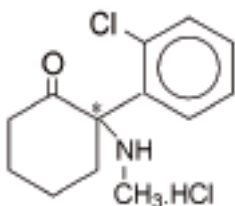
Դեղերի մետաբոլիզմի ընթացքում կարող են առաջանալ ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող մետաբոլիտներ:

Էնանտիոմերների ստերեոընտրողական մետաբոլիզմի կլինիկական նշանակությունը զգալիորեն կախված է ազդման ու թունավորության միջև եղած էական տարբերությունից: Եթե դեղանյութի երկու էնանտիոմերն էլ ռացեմիկ ձևում օժտված են միևնույն ակտիվությամբ, ապա այդ դեպքում նշանակություն չունի, թե դրանցից որն է արագ մետաբոլվում: Եթե երկու էնանտիոմերները զգալիորեն տարբերվում են ինչպես ազդման ուժով, այնպես էլ երկրորդական անցանկալի երևույթների առաջացմամբ, ապա կարևոր նշանակություն է ձեռք բերում այն հանգամանքը, թե դրանցից որն է արագ մետաբոլվում լյարդում: Դիտարկենք Ca-ի ներհակորդ վերապամիլի ստերեոընտրողական առաջնային մետաբոլիզմը լյարդում: 1- իզոմերն իր դեղաբանական ակտիվությամբ 8-10 անգամ գերազանցում է d- իզոմերը և արագ մետաբոլվում է լյարդում: Այդ երկու էնանտիոմերների մետաբոլիզմի և օրգանիզմից

արտաքսման զգալի տարբերությունը հանգեցնում է շիճուկում դրանց խտությունների տարբերության: Այսպես, ներերակային (ն/ե) ներարկումից հետո շիճուկում d և l իզոմերների խտությունների հարաբերությունը կազմում է 2:1, իսկ պերորալ ընդունումից հետո՝ 5:1, այսինքն կախված օրգանիզմ ներմուծելու ձևից՝ դեղի ազդման ուժը փոխվում է:

Հայտնի է, որ կախված էթնիկական ծագումից, մարդիկ օժտված են նմուշային նյութերը ինչպես արագ և էֆեկտիվ, այնպես էլ դանդաղ ու ոչ էֆեկտիվ մետաբոլիզմի հատկությամբ: Առաջին խմբի մարդկանց մեջ հակաառիթմիկ պրոպաֆենոնի (ռացեմատ) d - էնանտիոմերը արագ արտաքսվում է օրգանիզմից, իսկ երկրորդ խմբի մարդկանց մեջ այդ իզոմերի խտությունն աճում է շիճուկում, որը հանգեցնում է ԿՆՀ-ի վրա անցանկալի ազդեցության:

Շատ դեղերի դեղաբանական ակտիվությունը սովորաբար պայմանավորված է միայն մեկ էնանտիոմերի ակտիվությամբ: Երկրորդ իզոմերը կամ օժտված է այլ դեղաբանական ազդեցությամբ, կամ բոլորովին զուրկ է որևէ ակտիվությունից:



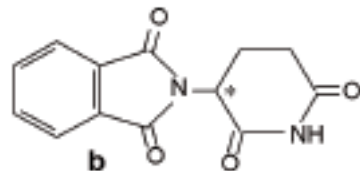
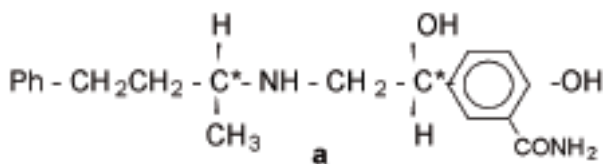
Կեղամին

D (-) էնանտիոմերը գրգռում է ԿՆՀ-ը, L (+) իզոմերը օժտված է ընդհանուր թմրեցնող ազդեցությամբ:

Երբեմն ռացեմատի բաղադրության մեջ մտնող իզոմերները օժտված են հակառակ դեղաբանական ազդեցությամբ: Որոշ դեպքերում մեկ իզոմերը մյուսի մրցակցային ներհակորդն է՝ խանգարելով ընկալիչի հետ դրա փոխազդեցությանը:

Այս հանգամանքը նկատի ունենալով, կարելի է բուժիչ նպատակներով օգտագործել ռացեմիկ խառնուրդում գտնվող իզոմերների տարբեր դեղաբանական հատկությունները: Դրա համար նախ անհրաժեշտ է ներմուծել հիբրիդային դեղապատրաստուկներ հասկացությունը: Այդ պատրաստուկներն օժտված են ազդման տարբեր, անկախ մեխանիզմներով: Դրա պարզագույն օրինակը ադրենալինն է, որն ազդում է α - և β - ադրեներգիկ ընկալիչների վրա: Այդպիսի կեղծ (pseudo) հիբրիդային պատրաստուկներ են ռացեմիկ խառնուրդները:

Օպտիկական ասիմետրիայի երկրորդ կենտրոնի առկայության դեպքում ռացեմատում իզոմերների թիվը հասնում է $2^2 = 4$ -ի, և հարցն ավելի է բարդանում: Լաբետալոլը (a) հակաադրեներգիկ (α - և β - պաշարիչ) և հակահիպոթենզիվ միջոց է՝



1 D, 2 D ձևը շատ հզոր β- պաշարիչ է (Dilevalol), 1 L, 2 L ձևը՝ թույլ α- պաշարիչ,

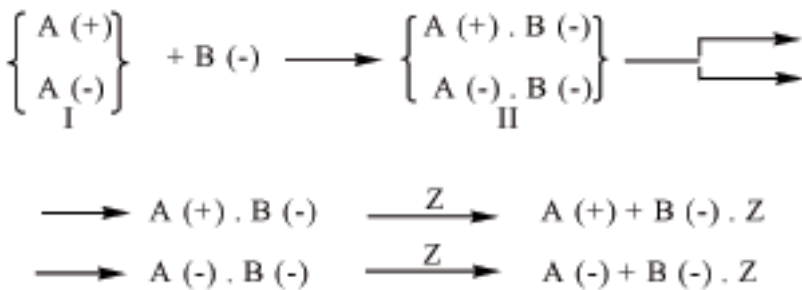
1 D, 2 L -ը ակտիվությունից գուրկ է, 1 L, 2 D -ը՝ հզոր α-պաշարիչ (Labetalol):

Տխրահոչակ տալիդոմիդի (b) տերատոգեն հասկությունները վերագրում են մի էնանտիոմերին:

Այս տիպի պատրաստուկները փաստորեն հաստատուն բաղադրությամբ բարդ բուժամիջոցներ են, մի բան, որ անհնար է դարձնում բաղադրամասերի ճկուն դոզավորումը: Սրանք են այն պատճառները, որ ստիպում են մշակել ռացեմատները բաժանելու եղանակներ:

Դրա առաջին փորձն արել է Պաստերը՝ բյուրեղների տեսակավորման եղանակով: Սակայն պարտադիր է, որ լուծույթից բյուրեղանան ոչ թե խառը բյուրեղներ, այլ առանձին բյուրեղական էնանտիոմերները: Այդպիսի բյուրեղացումը հազվադեպ է տեղի ունենում, իսկ բաժանումը խիստ աշխատատար է:

Էնանտիոմերների բաժանման դասական եղանակը դրանց դիաստերեոմերների վերածելն է, որոնց հետագա բաժանումը կատարվում է ֆիզիկական եղանակներով, հիմնականում լուծելիությամբ կամ բյուրեղացմամբ: Այս եղանակի հեղինակը ևս Պաստերն է: A (+,-) ռացեմատը (I) փոխազդում են օպտիկապես ակտիվ B (-) նյութի հետ [կամ B (+)] և ստանում են երկու դիաստերեոմերներ (II), որոնք տարբերվում են ֆիզիկական հատկություններով և հետևաբար բաժանելի են: Առանձնացված դիաստերեոմերները քայքայում են որևէ Z ազդակի օգնությամբ և ստանում մաքուր օպտիկական ակտիվ նյութեր՝ անտիպոդներ A(+) և A(-).



Էնանտիոմերների հաջող բաժանման համար անհրաժեշտ է, որ B (-) նյութը օժտված լինի օպտիկական բարձր մաքրությամբ, փոխազդեցությունը լինի քանակական, էնանտիոմերների վերականգնումը (regeneration) ընթանա առանց կողմնակի արգասիքների առաջացման և նշված փուլերից ոչ մեկում տեղի չունենա ռացեմացում: Այդ նպատակի համար մաքուր էնանտիոմեր [B (-) -ը և քայքայող ազդակ Z-ը] կարող են ծառայել բնական միացությունները, որոնցից են գինեթթուն, ստրիխնինը և (-) էֆեդրինը:

Այս սկզբունքի վրա է հիմնված էնանտիոմերների բաժանումը բարձր հաճախականության հեղուկ քրոմատագրությամբ (HPLC): Դեղապատրաստուկների d- և l- էնանտիոմերները օպտիկապես չեզոք միջավայրում օժտված են միևնույն ֆիզիկա-

քիմիական հատկություններով, որը դժվարացնում է դրանց բաժանումը պինդ ֆազի օգնությամբ: Բաժանիչ միջավայրի համապատասխան ձևափոխումը օգնում է իրագործել իզոմերների բաժանումը քրոմատագրական եղանակով: Այդ նպատակով պինդ ֆազը պատում են օպտիկապես ակտիվ շերտով, և շարժական ֆազը (փորձարկվող նյութը) ենթարկվում է քիմիական ձևափոխման՝ վերածվելով դիաստերոիզոմերների: Դրանք տարբերվում են ֆիզիկական հատկություններով (տվյալ դեպքում ադսորբցիայով) և դրանց բաժանման համար կարելի է կիրառել դասական եղանակներ: Այս և այլ նոր ժամանակակից եղանակների կատարելագործումը հնարավորություն է ընձեռում ստանալ բարձր ակտիվությամբ դեղանյութ - ստերեոիզոմերներ, որոնց ֆարմակակինետիկական ու ֆարմակադինամիկական հատկությունների ուսումնասիրումը ներկայումս դեղագիտության բուն զարգացման ուղղություններից մեկն է:

1.8 Դեղաբանական ազդեցության կախվածությունը դեղանյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկություններից

Մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքը դեղանյութի դեղաբանական ակտիվության վրա ազդող միակ գործոնը չէ: Եթե նույնիսկ ընտրված է լավագույն քիմիական կառուցվածք, կարևոր է, որ դեղանյութը օրգանիզմում տեղափոխվի գործողության վայրը և դրվի այնպիսի պայմաններում, որոնք անհրաժեշտ են կենսաբանական սուբստրատի հետ փոխազդելու համար: Այդ նպատակով հարկավոր է դեղանյութը օժտել ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների այնպիսի զուգակցմամբ, որն ապահովի նյութի նպատակային բաշխումը օրգանիզմում:

Տվյալ միացության կենսաբանական ակտիվությունը կամ, ավելի ճիշտ, այդ միացության նկատմամբ օրգանիզմի կենսաբանական պատասխանը կախված է շատ մեծ թվով գործոնների հանրագումարից, որոնց թվում են լիպիդային շերտից նյութի թափանցման, տեղափոխման, ինչպես նաև մետաբոլիզմի, ադսորբման, իոնացման, կոմպլեքսագոյացման և այլ հատկությունները:

Նյութի ֆիզիկական կամ ֆիզիկաքիմիական հատկությունները կախված են դրա քիմիական կառուցվածքից: Միևնույն ժամանակ առաջնային դեղաբանական հակազդման մեխանիզմը բջջի ու դեղանյութի մոլեկուլի միջև ֆիզիկական կամ ֆիզիկաքիմիական փոխազդեցության հետևանք է:

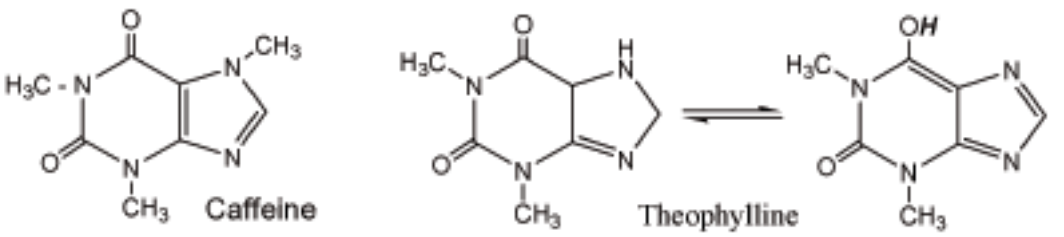
Բարդ է այն մեխանիզմը, որի միջոցով դեղանյութերը ազդում են օրգանիզմի այս կամ այն օրգանի կամ համակարգի վրա: Սակայն այս հարցի ուսումնասիրությունը դեղաբանության խնդիրն է:

Լուծելիություն: Դեղանյութի նկատմամբ օրգանիզմի կենսաբանական պատասխանը առաջին հերթին կախված է այնպիսի ֆիզիկական հատկությունից, ինչպիսին է լուծելիությունը: Այն պայմանավորում է նյութի բաշխումն օրգանիզմում և շատ բանով որոշում դեղի ֆարմակակինետիկական հատկությունները: Այդ պարա-

մետրը կարելի է օգտագործել նյութի կենսաբանական ազդեցությունը կանխատեսելու համար: Լուծելիությունն էապես ազդում է աղիքներից արյան մեջ դեղանյութի քափանցման վրա, այսինքն այնպիսի պրոցեսների վրա, ինչպիսիք են ներծծումը, ֆիլտրումը, դիֆուզիան, օսմոսը և այլն:

Բացահայտված են նյութերի ջրալուծ կամ ջրախույս (լիպոֆիլ) հատկությունների վրա այս կամ այն ատոմական խմբերի ազդեցության ընդհանուր օրինաչափությունները, որոնք կարող են կողմնորոշել կենսաբանական ակտիվ նյութերի համադրությունը: Պարզված է, որ կարբօքսիլ, հիդրօքսիլ, ալդեհիդային, կետոնային, ամինա-, իմինա-, ամիդա-, իմիդային (ջրալուծ) ու մեթիլ, էթիլ, մեթիլենային, պրոպիլ, ալկիլ և ֆենիլ (ջրախույս) ատոմական խմբերը մոլեկուլ ներմուծելիս, նույն հերթականությամբ փոքրանում է այդ նյութերի հակումը ջրի նկատմամբ: ՊԴ X-ում լուծելիությունը դիտարկվում է ոչ թե որպես ֆիզիկական հաստատուն, այլ փորձարկվող դեղի մոտավոր բնութագրման միջոց: ԲՄ-ի լուծելիությունը, որպես կանոն, բնութագրվում է ջրում, ինչպես նաև որոշ լուծիչներում՝ քլորֆորմում, եթերում, սպիրտում (95%): Լուծելիությունը թթուներում և հիմքերում բնորոշ է ամֆոտեր միացություններին:

ԲՄ-ի լուծելիության փոփոխության պատճառը համեմատաբար քիչ լուծելի կամ պահման ընթացքում առաջացած խառնուկների առկայությունն է, որը դեղերի անորակության նշան է: Այսպես, թեոֆիլինում (կամ թեոբրոմինում) կոֆեինի խառնուկը կարելի է ստուգել այն լուծելով ամոնիակաջրում, որտեղ կառույցում շարժունակ ջրածնի ատոմի առկայության պատճառով թեոֆիլինը լավ է լուծվում, իսկ կոֆեինը՝ ոչ, քանի որ չունի այդպիսի ջրածին՝ լուծույթը պղտորվում է՝



ԲՄ-ի լուծելիությունը կարող է փոխվել նաև արտաքին գործոնների ազդեցությունից: Բազմաթիվ ԲՄ-ներ, որոնք կիրառվում են նատրիումական աղերի տեսքով (սուլֆանիլամիդներ, բարբիտուրատներ, ալկալոիդներ...) օդի ածխածնի երկօքսիդի ազդեցության տակ վերածվում են ջրում անլուծելի թթվային ձևի:

Ոչ պակաս կարևոր է նաև դեղանյութի լուծելիությունը լիպիդներում: Լուծելիության հետ զուգընթաց էական դեր է խաղում ջրի և լիպիդների միջև դեղանյութի բաշխման գործակիցը: Այս գործոնով է պայմանավորված թաղանթների միջով դեղանյութի քափանցումը հյուսվածքների բջիջների մեջ:

Լուծելիության ու բաշխման գործակցի ազդեցությամբ է պայմանավորված բջիջների մեջ դեղանյութի մոլեկուլի քափանցման երկու հնարավոր մեխանիզմ-

ները: Դրանցից մեկը ջրալուծ նյութերի մոլեկուլների և իոնների անցումն է պրոտոպլազմայի ջրով լեցուն սուբմիկրոսկոպիկ (0,7 - 1,0 նմ տրամագծով) ծակոտիների միջով: Մյուս մեխանիզմը պրոտոպլազմայի և հատկապես դրա մակերեսային շերտի բաղադրության մեջ մտնող լիպիդներում դեղանյութերի լուծումն է (դիֆուզիա): Այս ճանապարհով իրագործվում է ջրում չլուծվող, բայց լիպիդներում լուծելի դեղանյութերի տեղափոխությունը:

Դեղի ներծծման պրոցեսը կախված է միջավայրի pH-ից: Ջրածին ու հիդրօքսիլ իոնները գործնականորեն չեն կարող թափանցել բջիջների մեջ: Այդ բանին խոչընդոտում են դրանց բարձր ռեակցիոնունակությունը, փոխազդումը բջիջների մակերեսին մեկուսացված ծայրային քիմիական խմբերի հետ, ինչպես նաև իոնների լիցքերի փոխազդեցությունը այն ծակոտիների հետ, որոնց միջով դրանք թափանցում են: Այսպիսով դեղի պերօրալ ներմուծման ժամանակ, փոխելով միջավայրի pH-ը, կարելի է մեծացնել կամ փոքրացնել շլիսոցված մոլեկուլների թիվը, ասել է թե՛ ուժեղացնել կամ թուլացնել բջիջի մեջ դեղանյութի թափանցման ընթացքը:

Թթուներն ու հիմքերը հյուսվածքների վրա թողնում են գրգռող և այրող ազդեցություն, որը հետևանք է սպիտանյութի (ալբումինատներ) առաջացման: Ազդման ուժգնությունն աճում է թթվի դիսոցման աստիճանի աճմանը զուգընթաց: Այդ պատճառով վերցվում են շատ փոքր խտության թթուներ և հիմքեր:

Բժշկության մեջ կիրառվում են մեծ քանակությամբ դեղեր՝ ամֆոլիտներ, այսինքն քիմիական միացություններ, որոնց մոլեկուլում միաժամանակ առկա են հիմնային ու թթվային խմբավորումներ: Վերջիններս որոշակի պայմաններում կարող են նախապես իոնացվել, և փոխազդելով միմյանց հետ, առաջացնել մոլեկուլի չեզոք կամ իոնական ձևեր:

Մոլեկուլի զանգվածը դեղաբանական ակտիվության վրա ազդող գործոններից մեկն է: Այսպես, ալիֆատիկ ածխաջրերի ու սպիրտների ակտիվությունը և թունավորությունը նվազում է դրանց մոլեկուլային զանգվածի աճմանը զուգընթաց:

Պոլիմերները մոլեկուլի զանգվածից կախված հաճախ այնքան են փոխում իրենց դեղաբանական ազդեցությունը, որ հակադրվում են ելանյութ մոնոմերների ազդեցությանը:

Մի շարք կենսաբանական պրոցեսներում նշանակություն ունի նաև դեղանյութի **մակերեսային լարվածությունը**, որը կարող է ազդել ստաֆիլակոկների և այլ մանրէների աճի վրա: Նկատված է նույնիսկ համահարաբերակցություն նյութի մակերեսային լարվածության և դրա թմրեցնող ազդեցության միջև:

Անհրաժեշտ է նշել, որ դիտարկված գործոններից ոչ մեկը առանձին վերցված դեղի դեղաբանական ազդեցության համար որոշիչ լինել չի կարող: Դրանք փոխկապակցված են և կախված են քիմիական կառույցից և այլ պարամետրերից: Օրգանական միացությունների այս կամ այն խմբում այդպիսի կապի բացահայտումը խիստ աշխատատար պրոցես է և կապված է երբեմն հազարավոր միացությունների հա-

մադրության և դրանց դեղաբանական ազդեցության ուսումնասիրման հետ: Քիմիական միացությունների յուրաքանչյուր խմբում գոյություն ունի որոշակի կապ մոլեկուլի քիմիական կառույցի և դրա ցուցաբերած դեղաբանական ազդեցության միջև:

Դեղաբանական արդյունավետության վրա բազմատեսակ գործոնների ազդեցությունը բարդացնում է նոր դեղերի ստեղծման ընթացքը: Այնուամենայնիվ հետազոտման ժամանակակից եղանակները թույլ են տալիս կանխորոշելու այդ կարևոր խնդրի լուծման ուղիները:

1.9. Դեղերի նպատակադրված որոնման հիմնական փուլերը

Դեղի հիմնական հատկանիշերն են **արդյունավետությունը, անվտանգությունը, որակը, ֆինանսական մատչելիությունը**: Այս հատկանիշերից մեկի բացակայությունը դեղը դարձնում է անիմաստ և վտանգավոր:

Նոր բարձրազդեցիկ դեղապատրաստուկների ստեղծման բարդությունը պայմանավորված է նյութի դեղաբանական հատկությունների վրա ազդող գործոնների բազմազանությամբ: Բնական հումքից ստացված կամ համադրված հազարավոր նյութերից եզակիներն են լինում արդյունավետ:

Նոր դեղերի ստեղծման ուղիներից մեկը փորձնական որոնումն է (պատահական համադրություն), որն ունի դարավոր պատմություն:

Փորձնական որոնումն իրագործվում է փորձերի ու սխալների հաշվառման դասական եղանակով: Ելնելով փորձնական ճանապարհով սահմանված կենսաբանական ակտիվության վրա այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի ազդման օրինաչափություններից, իրագործում են մի շարք միացությունների համադրություն: Պատահական սինթեզից ստացված հարուստ տեղեկությունները հիմք հանդիսացան ժամանակակից նպատակադրված սինթեզի իրականացման համար:

Դեղերի նպատակադրված համադրությունը հիմնական հեռանկարային եղանակն է: Դրա էությունը նյութերի կենսաբանական ակտիվության տեսական կանխագուշակումն է ըստ քիմիական կառույցի և այդ կառուցվածքի նպատակասլաց համադրությունը: Սակայն գիտության զարգացման ժամանակակից մակարդակն առայժմ թույլ չի տալիս կանխատեսել նոր դեղերի ստեղծումը ի հաշիվ նյութերի կառուցվածքի նպատակասլաց ձևափոխությունների: Քիմիական կառույցի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի բնույթը բավական բարդ է:

Նոր դեղի ստեղծումը պահանջում է գիտական ու գործնական մեծ աշխատախմբերի համատեղ աշխատանք և նյութական միջոցների զգալի ծախս: Այն ընդգրկում է հետևյալ փուլերը՝

1. Նոր դեղանյութի ստեղծման մտահղացում: Այն սովորաբար տարբեր մասնագիտության գիտնականների՝ դեղաբանների, կենսաքիմիկների, մանրէաբանների ու համադրող քիմիկոսների համատեղ աշխատանքի արդյունքն է: Այս փուլում մա-

նակցում են գիտահետազոտական ինստիտուտներ, անհատ գիտնականներ, և կատարվում է այն համադրական քիմիական կառուցվածքների նախնական ընտրությունը, որոնք մասնագետների կարծիքով կարող են լինել կենսաբանորեն ակտիվ: Ամենամեծ ծախսերն անհրաժեշտ են կատարել այս փուլում, քանզի մյուս փուլերի արդյունավետ աշխատանքը կախված է այս փուլից:

2. Նախապես ընտրած մոլեկուլների սինթեզ: Այս փուլում ևս ընտրություն է կատարվում, և այն նյութերը, որոնք աչքի են ընկնում անկայունությամբ, ստացման մեծ աշխատատարությամբ կամ ելանյութերի թանկությամբ՝ հետագա ուսումնասիրման չեն ենթարկվում:

3. Գեղաբանական սկրինինգ (նախակլինիկական փորձարկումներ): Սա հիմնական փուլն է, որտեղ մատչելի են (սկրինինգ) նախորդ փուլում համադրված ոչ հեռանկարային նյութերը: Այս եղանակը գործնականում կիրառվում է 30-40 տարի:

Ներկայումս մի շարք խոշոր գիտական լաբորատորիաներում սկրինինգը իրագործվում է 60-70 պարամետրերի հիման վրա, փորձարկման ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական ու կենսաբանական եղանակների օգնությամբ, որոնց արդյունքները մշակվում են ԷՀՄ-ով: Համադրված նյութերի քանակը զնալով աճում է: Կենդանիների կենսաբանական փորձարկումներով դրանց սկրինինգի ենթարկելը արդյունավետ և տնտեսապես ձեռնտու չէ: Այդ պատճառով մշակվում են սկրինինգի կատարելագործման նոր ուղիներ՝ օգտագործելով ոչ միայն ֆիզիկական, ֆիզիկաքիմիական, կենսաֆիզիկական, կենսաքիմիական, այլև հաշվողական եղանակներ: Ստեղծված են սկրինինգի ժամանակակից տարբերակներ, որոնք թույլ են տալիս համադրված նյութերի վիթխարի հոսքից ընտրել այնպիսիք, որոնք կարող են ցուցաբերել կենսաբանական ակտիվություն:

4. Կլինիկական փորձարկումը իրագործվում է միայն դեղաբանական սկրինինգի բոլոր փուլերն անցած հեռանկարային կենսաբանական ակտիվ նյութերի նկատմամբ: Նյութի ազդեցությունը և անվտանգությունը բացահայտվում են նախակլինիկական և կլինիկական փորձարկումների ժամանակ դեղաչափերի սահմանման, հնարավոր դեղաձևերի ստացման և այլ հարցերի հետ միաժամանակ:

ԱՄՆ-ի և մի շարք եվրոպական երկրների օրենսդրական ակտերում մտցվել են կանոններ՝ Կլինիկական որակյալ գործունեություն (Good Clinical Practice - GCP) ժողովածուի ձևով, որն ընդգրկում է կլինիկական հետազոտության կազմակերպման պահանջները: Համանման կանոններ գործում են նաև կենդանիների վրա փորձեր կատարելիս [GL (Laboratory)P]:

Կլինիկական փորձարկումներն իրագործվում են մի քանի փուլով:

I փուլի ընթացքում հայտնաբերվում են դեղի թունավոր դրսևորումները: Ներծծման, կիսատրոհման, նյութափոխանակության, ֆարմակակինետիկական հետազոտություններն ավարտվում են հիմնականում այս փուլում: Փորձարկումն իրականացվում է 10 – 15 առողջ կամավորների վրա:

II փուլում դեղն առաջին անգամ ուսումնասիրվում է համապատասխան հիվանդություններով տառապող հիվանդների վրա (100-150 հոգի)՝ անվտանգության և արդյունավետության տեսակետից:

Հաճախ կիրառվում է «կույր» մեթոդը պլացեբոյի և հայտնի ակտիվ դեղի հետ միասին՝ նոր դեղի ազդեցության ճշգրիտ պատկերը ստանալու համար:

III փուլում դեղը փորձարկվում է մեծ թվով (մի քանի հազար) հիվանդների վրա: Այս փուլը սովորաբար ամենաբարդն է և շատ թանկարժեք, որովհետև անհրաժեշտ է ստացված վիժխարի քանակությամբ տվյալները հավաքել և վերլուծել: Եթե III փուլի արդյունքները դրական են, և փորձարկվող ԲՄ-ը իր թեկուզ մեկ հատկությամբ (ազդման խորությամբ, տևողությամբ, անվտանգությամբ, լուծելիությամբ, ստացման մատչելիությամբ, կայունությամբ, համով, հոտով և այլն) գերազանցում է այդ պահին դեղերի շուկայում գտնվող տվյալ դեղաբանական դասին պատկանող լավագույն բուժամիջոցին, ապա այն ստանում է վաճառքի թույլտվություն: Դեղի համար սահմանվում է արտադրության կանոնակարգ (ռեգլամենտ), որտեղ արտացոլվում են դեղի ստացման յուրաքանչյուր փուլը իրագործելու տեխնոլոգիան և վերլուծական վերահսկումը: Մշակվում է նաև արտադրության վերջնական արդյունքի՝ սուբստանտի վերաբերյալ ՉՎՓ:

IV փուլը սկսվում է դեղը վաճառքի հանելուց հետո, այսինքն նոր դեղի արդյունավետության ու անվտանգության հետազոտությունները շատ մեծ թվով հիվանդների վրա բնական պայմաններում:

5. Նոր դեղի և առավել արդյունավետ դեղաձևերի արտադրության ***տեխնոլոգիայի մշակում:***

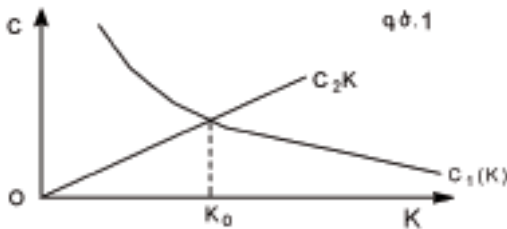
6. Չափորոշող-վերլուծական փաստաթղթերի (ՉՎՓ, տես 3.5.) նախապատրաստում, որի նպատակն է ապահովել դեղի որակը: Դեղի որակի չափանիշները բազմազան են, տարբեր դեղաձևերի որակի պահանջները կարող են փոփոխվել: ՉՎՓ-ը ընդգրկում է ինչպես դեղանյութի, այնպես էլ դրա դեղաձևերի որակի վերահսկման եղանակները:

7. ԲՄ-ի արդյունաբերական արտադրության կազմակերպումը և գործարանային պայմաններում դրա ստացման փուլերի մշակումը:

Դեղերի կառուցման պրոցեսի արդյունավետությունը կախված է տարբեր փուլերի միջև ծանրաբեռնվածության բաշխումից: Փուլերն իրենց աշխատատարությամբ համարժեք չեն, հետևաբար բնական է պրոցեսն այնպես կազմակերպել, որ առավել ծանրաբեռնվեն աշխատատարությամբ աչքի չընկնող փուլերը: Պարզ է, որ նպատակահարմար չէ հարյուրավոր միացությունների համար մշակել արտադրության տեխնոլոգիա և այնուհետև իրագործել դեղաբանական սկրինինգ:

Դիցուք նոր դեղանյութի որոնումը բաղկացած է երկու փուլից: Առաջին փուլ ուղարկվում են L միացություններ, որոնցից երկրորդ փուլ անցնում են M = KL միացություններ (ընդունենք, որ առաջին փուլում օգտակար դեղանյութերը չեն մաղվում): Ենթադրենք առաջին փուլում մեկ միացության ստուգման արժեքը C_1 է, իսկ

երկրորդ փուլում՝ C_2 : Պրոցեսի ընդհանուր արժեքը՝ $C = C_1L + C_2KL$, կամ մեկ միացության վրա հաշված՝ $C = C_1 + C_2K$: Ինչքան փոքր է K -ն, այնքան ցածր է պրոցեսի ընդհանուր արժեքը: K -ի փոքրացումը, այսինքն առաջին փուլի արդյունավետության մեծացումը կախված է լրացուցիչ ծախսերի հետ: Այդ դեպքում անհրաժեշտ է մեծացնել աշխատակիցների քանակը, ձեռք բերել հաշվիչ տեխնիկա... Այսպիսով ծախսերը որոշ կախվածության մեջ են K -ից՝ $C_1 = C_1(K)$: Հետևաբար մի միացության վրա ընկած ընդհանուր ծախսը կբանաձևվի այսպես՝ $C = C_1(K) + C_2K$: $C_1(K)$ -ն K -ի նվազող ֆունկցիան է, իսկ C_2K -ն՝ գծային աճող: Գումարային ծախսերը նվազագույնը կլինեն $K = K_0$ որոշ արժեքի դեպքում, որի դիրքը կախված է $C_1(K)$ -ի ու C_2 -ի հարաբերությունից: Եթե C_2 -ը աճում է, ապա $C_1(K)$ անփոփոխ ֆունկցիայի դեպքում նվազագույն կետը տեղաշարժվում է փոքր K -երի կողմը:



Այստեղից կարելի է ենթադրել, որ որոշ դեպքերում իմաստ ունի մեծացնել ծախսերը դեղերի ստեղծման 1-ին փուլում, որպեսզի աշխատատար փուլերը, ինչպիսիք են համադրությունը և հատկապես դեղաբանական սերինինգը, ծանրաբեռնվեն այն միացություններով, որոնց դեղ դառնալու հավանականությունը ամենամեծն է: Այս նպատակով «մտահղացում» փուլում պետք է ստեղծել այնպիսի քիմիական կառույցներ, որտեղ ճիշտ ընտրված լինեն ֆունկցիոնալ խմբերը, դրանց տարածական դասավորվածությունը, նյութերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները...

Նոր դեղի ստեղծման համար անհրաժեշտ են տարիներ: Նոր դեղի ստեղծման նախադրյալներն են քիմիական միացությունների կառուցվածքի, ֆիզիկական հատկությունների և դեղաբանական ակտիվության միջև եղած կապի բնույթի վերաբերյալ տեսական ու փորձնական փաստերի կուտակումը: Ժամանակակից հետազոտողները խոսելով «կառուցվածք-ակտիվություն» կապի գոյության մասին, «կառուցվածք» ասելով հասկանում են ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների ամբողջությունը, որը պայմանավորված է հետազոտվող միացության մոլեկուլի կառույցով:

Բացի դիտարկված հաշվողական ֆունկցիաներից, ԷՀՄ-ի կիրառման ուղղություններից մեկը տվյալների շտեմարանի ստեղծումն է: Այդպիսի շտեմարանում կուտակվում են տվյալներ մի քանի հազար տարբեր նյութերի քիմիական կառույցի և

կենսաբանական ակտիվության վերաբերյալ: Դրանք որոշակիորեն դասակարգված են և թույլ են տալիս ԷՀՄ-ի միջոցով գնահատել նոր համադրված միացությունները:

ԷՀՄ-ի տվյալների շտեմարանում կուտակված բազմաթիվ տեղեկությունների մշակումը թույլ է տալիս կանխագուշակել համադրված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունը: Կիրառելով պարզ տրամաբանական ալգորիթմ, հետազոտողը իրականացնում է քիմիական միացությունների ընտրությունը, գնահատումը և օգտագործումը կենսաբանական ակտիվության կառուցվածքային հատկանիշները կանխագուշակելու (բացահայտելու) համար: Ըստ այդ հատկանիշների կարելի է իրականացնել դեղաբանական ազդեցության տրված սպեկտրով օժտված նոր միացությունների նպատակադրված համադրությունը:

1.10 Գեղերի դիզայնի սկզբունքները

Հաշվարկային մեթոդների և քվանտային քիմիայի զարգացումը, ինչպես նաև համակարգչային ռեսուրսների 20-րդ դարի վերջում պրոգրեսիվ ընդլայնումը չէր կարող չանդրադառնալ նաև դեղերի հայտնագործման մեթոդների վրա, որոնք էմպիրիկ կառուցվածք-ակտիվություն մակարդակից անցան սկզբունքորեն նոր հարթություն: Եթե մինչ այդ կառուցվածք անվան տակ նկատի էր առնվում միայն նյութի երկչափ ինֆորմացիան (կառուցվածքային բանաձևը), ապա այժմ դեղերի հայտնագործման տրամաբանության մեջ ներառվում է նրա եռաչափ 3D (3-Dimensional) կառույցը և էլեկտրոնային հատկությունների բաշխումը տարածության մեջ: Եթե նախկինում դեղերի հայտնագործումը գլխավորապես պատահականություն էր և արդյունք բազմաթիվ ու բազմազան օրգանական մոլեկուլների էմպիրիկ սկրինինգի, ապա այժմ դեղերի ստեղծումը նպատակաուղղված պրոցես է, որի ժամանակ նախքան սինթեզը և կենսաբանական փորձարկումը, տեսականորեն կանխագուշակվում է մոլեկուլի անհրաժեշտ կառուցվածքը՝ ցանկալի դեղաբանական արդյունք ստանալու համար:

1.10.1. Գեղերի ազդեցության մոլեկուլային հիմքերը

Իմանալով դեղ-թիրախ փոխազդեցության մոլեկուլային սկզբունքները՝ կարելի է փորձել նոր դեղերի ստեղծման հիմնախնդրի լուծումը սկսել հակառակ ծայրից. տարաբնույթ կառուցվածքով օրգանական մոլեկուլների սինթեզի և փորձարկման փոխարեն կարելի է տեսականորեն կանխագուշակել ցանկալի ազդեցությանը համապատասխան կառուցվածքներ և նոր միայն իրականացնել այդ կառուցվածքների նպատակադրված սինթեզն ու փորձարկումը: Այս սկզբունքն է ընկած դեղերի ռացիոնալ դիզայնի հիմքում (Rational Drug Design): Այսպիսով, սինթեզված օրգանական միացության (հնարավոր դեղի) կենսաբանական ազդեցության համար անհրաժեշտ են չորս հիմնական պայմաններ.

1. Եթե բացառենք այն դեղանյութերը, որոնց ազդեցությունը պայմանավորված է պարզ քիմիական ռեակցիաներով (օրինակ հակաթթվային NaHCO_3 , CaCO_3) կամ որոշակի ֆիզիկաքիմիական հատկություններով (օրինակ առաջացրած օսմոտիկ ճնշումը MgSO_4 -ի համար), ապա ցանկացած դեղանյութ իրականացնում է իր ազդեցությունը՝ փոխազդելով բիոմակրոմոլեկուլային թիրախի հետ: Վերջինիս դերում կարող են հանդես գալ բջջի թաղանթում (մենբրան) տեղակայված ռեցեպտորային սպիտակուցները կամ իոնային անցուղիները, ցիտոպլազմայում դրեյֆող ֆերմենտները, կորիզում պարփակված ԴՆԹ-ի կարգավորիչ (ռեգուլյատոր) հատվածները (նկ. 1):

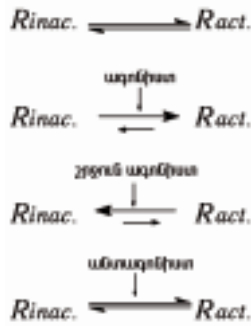
Նշված փոխազդեցությունը տեղի է ունենում մակրոմոլեկուլի խիստ որոշակի կապող «գրպանիկներում» (binding site) և պայմանավորված է հիմնականում ոչ կովալենտային ուժերով (հիդրոֆորային փոխազդեցություններ, էլեկտրոստատիկ ուժեր, իոնական և ջրածնային կապեր, p-կատիոն և p-անիոնային փոխազդեցություններ և այլն (նկ.2):

Այս փաստով է պայմանավորված դեղերի ազդեցության տևականությունը և դարձելիությունը: Կապումն իրականանում է շնորհիվ դեղանյութի և սպիտակուցի կապող հատվածի եռաչափ կառուցվածքների, ինչպես նաև մակերևույթներին հատկությունների բաշխման խիստ կոմպլեքսնությունը: Այլ կերպ ասած, դեղային մոլեկուլը պետք է համընկնի իր թիրախին ինչպես բանալին կողպեքին: Որպես ասվածի իրական օրինակ, նկ.3-ում պատկերված է ռետինոլի մոլեկուլը (վիտամին A) ռետինոլ կապող սպիտակուցի (RBP-Retinol Binding Protein) կապող գրպանիկում:

Որքան ամուր լինի կապը, այնքան դեղ-թիրախ համակարգի հավասարակշռությունը ավելի շեղված կլինի կոմպլեքսի առաջացման կողմը և այնքան ակտիվ կլինի դեղը: Այսինքն նույն քանակով թիրախ-մոլեկուլների հետ միանալու համար կապահանջվի առավել քիչ կոնցենտրացիայով դեղանյութ:

2. Դեղանյութը կապվելով մակրոմոլեկուլին պետք է նրանում խթանի տարածական կառույցի որոշակի ձևափոխումներ, ինչով էլ պայմանավորված է թիրախ մակրոմոլեկուլի ֆունկցիոնալ վերափոխությունը: Կախված այն բանից, թե ինչպիսի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ կառաջացնի դեղային մոլեկուլն իր թիրախում, այն կարող է հանդիսանալ ազոնիստ, շրջուն (inverse) ազոնիստ կամ անտազոնիստ: Եթե կենսամոլեկուլը պատկերացնենք որպես հավասարակշռություն իր Ract. ակտիվ և Rinact. ոչ ակտիվ կոնֆորմացիաների միջև (նկ.4) ապա ազոնիստ դեղանյութը կապվելով թիրախին շեղում է հավասարակշռությունը դեպի ակտիվ կոնֆորմացիայի կողմը՝ թողնելով խթանիչ ազդեցություն: Ինվերս (շրջուն) ազոնիստը հավասարակշռությունը շեղում է դեպի ինակտիվ կոնֆորմացիայի կողմը՝ դրսևորելով ինհիբիտոր ազդեցություն: Անտազոնիստ միացությունը կապվելով թիրախ բիոմակրոմոլեկուլի ակտիվ տեղամասում, հավասարակշռության տեղաշարժի չի բերում, սակայն այն խցանում է թիրախի կապող գրպանիկը՝ խոչընդոտելով դրա վրա սեփական ֆիզիոլոգիական կարգավորիչների (լիզանդների) ազդեցությունը:

Ու.4



3. Դեղի կապումը թիրախի հետ պետք է լինի բավականաչափ ընտրողական (սելեկտիվ), որպեսզի բացառվեն դեղի կողմնակի, չնախատեսված էֆեկտները: Սակայն բացարձակ ընտրողականությունը չի նշանակում կողմնակի էֆեկտների իսպառ բացակայություն, քանզի անցանկալի որոշ երևույթներ արդյունք են դեղի, հենց տվյալ թիրախի հետ, փոխազդման:

4. Դեղային մոլեկուլի իդեալական, ամուր և սելեկտիվ կապումն իր թիրախի հետ մեզ ոչինչ չի տա, եթե դեղանյութը չհայտնվի ճիշտ տեղամասում, համապատասխան կոնցենտրացիայով: Հետևաբար դեղը պետք է օժտված լինի նաև այնպիսի հատկություններով, որոնք ապահովեն դրա տեղափոխումը դեպի թիրախ և այնտեղից բարենպաստ արագությամբ արտաքսումը: Այսինքն, դեղը պետք է լինի բավականաչափ հիդրոֆոբ, որ կարողանա անցնել կենսաթաղանթներով, բայց ոչ այնքան շատ, որ մնա գերված նրանցում: Ի դեպ վերջին երևույթը բնորոշ է ընդհանուր անզգայնացման դեղամիջոցներին (եթեր, ֆտորոտան և այլն), որոնք մխրճվում են նյարդային բջիջների մեմբրանների մեջ և չկարողանալով այնտեղից դուրս գալ՝ արգելակում են նյարդային գրգռափոխանցումը: Այն թեկնածուն, որն ունի համեստ էֆեկտ տվյալ ֆերմենտի վրա բայց լավ տրանսպորտային հատկություններ, առավել գերադասելի է քան գերազանց էֆեկտով բայց չափից քիչ կամ ավել հիդրոֆոբությամբ մոլեկուլը:

Ներկայումս մարդու օրգանիզմում առկա սպիտակուցների միայն չնչին մասի ֆունկցիան և կառուցվածքն է հայտնի գիտությանը և դրանցից ընդամենը մի քանի տոկոսն է մարդկությունը օգտագործում որպես թիրախ ստեղծվող դեղերի համար: Ուստի մնացած առեղի քանակությամբ սպիտակուցները կարող են պոտենցիալ թիրախներ հանդիսանալ նոր դեղերի համար: Վերջիններիս սանձելու համար ներկայումս մեծ է դեղերի դիզայնի դերը՝ զուգակցված կենսաֆիզիկայի, գենային ինժեներիայի, բիոինֆորմատիկայի և օրգանական սինթեզի հետ: Ընդ որում, դեղերի դիզայնը անհրաժեշտ է ոչ միայն նոր դեղերի ստեղծման, այլև եղածների կատարելագործման համար:

1.10.2. Մոլեկուլների փարածական կառույցի որոշման մեթոդներն ու նշանակությունը

Վերոհիշյալ փաստարկներից արդեն հասկանալի է կենսասակտիվ մոլեկուլ-

ների տարածական, եռաչափ կառուցվածքների իմացության կարևորությունը: Դեղերի դիզայնի համատեքստում հետաքրքրական է երկու տիպի տարածական ինֆորմացիա: Դրանք առաջին հերթին պոտենցիալ թիրախ հանդիսացող բիոմակրոմոլեկուլների և դրանց վրա ազդող փոքր մոլեկուլների կառուցվածքներն են: Այդ տվյալները վերլուծման են ենթարկվում էմպիրիկ և քվանտոքիմիական եղանակներով և անգնահատելի տեղեկություններ տալիս՝ նպաստելով այնպիսի ակտուալ բնագավառերի զարգացմանը, ինչպիսիք են դեղագիտական քիմիան, կենսաֆիզիկան և մոլեկուլային կենսաբանությունը: Իհարկե, իդեալական դեպքը և՛ թիրախ մակրոմոլեկուլի, և՛ դիտարկվող կենսաակտիվ մոլեկուլի կառուցվածքների միաժամանակյա իմացությունն է, բայց չպետք է մոռանալ որ դրանցից նույնիսկ մեկի իմացությունը կարող է կարևոր եզրահանգումների առիթ դառնալ:

Ներկայումս մոլեկուլների տարածական կառույցի բացահայտմանն են ուղղված 2 հզոր էքսպերիմենտալ եղանակներ՝ ռենտգենակառուցվածքային վերլուծությունը (ՌԿՎ, X-ray diffraction) և միջուկամագնիսական ռեզոնանսը (ՄՄՌ, NMR): Չնայած կենսական գիտությունների համար որոշ սահմանափակումների առկայությանը, մոլեկուլային կառույցի բացահայտման հիմնական մեթոդ շարունակում է մնալ ռենտգենակառուցվածքային անալիզը (նկ.5): Այս եղանակով տվյալներ ստանալու համար դիտարկվող նյութն անհրաժեշտ է բյուրեղացնել կամ զոնե ստանալ մանրաբյուրեղային փոշի:

Այս անհրաժեշտությունից է բխում մեթոդի թերացումը թաղանթային և թույլ կարգավորվածությամբ օժտված սպիտակուցների դեպքում, քանզի դրանց հնարավոր չէ բյուրեղացնել կամ այդ անել առանց մոլեկուլային լուրջ փոփոխությունների: Հաշվի առնելով այն, որ շատ դեղանյութերի համար թիրախ են հանդիսանում հենց թաղանթային սպիտակուցները, հատկապես փոքր է մեթոդի ինֆորմատիվությունը դեղերի դիզայնի բնագավառում: Հաջորդ թերությունը բխում է պինդ ֆազում (բյուրեղում) մոլեկուլային կառույցի որոշումից: Բանն այն է, որ բյուրեղում մոլեկուլները գտնվում են միմյանց հետ սերտ շփման մեջ և բյուրեղական ուժերի ազդեցությամբ կարող են ենթարկվել «դեֆորմացիաների»: Ասվածն այնքան էլ տեղին չէ կենսամակրոմոլեկուլների համար, քանզի դրանք բյուրեղանում են հիմնականում մեծ քանակի ջրի հետ՝ պահպանելով իրենց միկրոշրջապատը, բայց փոքր մոլեկուլների համար, ինչպիսիք են ֆիզիոլոգիական լիզանոլներն ու դեղանյութերը, էֆֆեկտը կարող է նշանակալի լինել:

Միջուկամագնիսական ռեզոնանսում (ՄՄՌ) մոլեկուլների տարածական կառույցը որոշվում է Օվերհաուզերի միջուկային էֆեկտի (Nuclear Overhauser Effect – NOE) միջոցով՝ NOESY սպեկտրասկոպիայով: Այն հնարավորություն է ընձեռում որոշել մակրոմոլեկուլների տարածական կառուցվածքը լուծույթում՝ այսինքն հեղուկ ֆազում (նկ.6):

Այդ բնագավառում կատարված աշխատանքները 2002թ.-ին պսակվեցին Կուրտ Վյուտրիխին շնորհված նոբելյան մրցանակով: NOESY-ն լինելով ՄՄՌ-

ի այդ նպատակներով կիրառման դեռևս մետաբոլիտ մեթոդ՝ ևս զուրկ չէ թերությունից: Դրանով որոշված յուրաքանչյուր կառուցվածքային պարամետր ունի որակական բնույթ և մոլեկուլի կառույցի միանշանակ որոշումը հաջողվում է միայն այն դեպքում երբ նրա համար հնարավոր է լինում չափել հազարավոր մման պարամետրեր: Ուստի մեթոդը կարելի է կիրառել միայն բավականաչափ մեծ մոլեկուլների համար, ինչպիսիք են սպիտակուցները և պոլիմուկլեոտիդները, որոնց դեպքում միայն կհաջողվի չափել տվյալների մման քանակություն:

ՄՄՈ-ին է պատկանում մեկ այլ, դեռևս զարգացման փուլում գտնվող մեթոդ, որը հիմնված է ՄՄՈ-ակտիվ միջուկների դիպոլային փոխազդեցությունների հաստատունների որոշման վրա: Այդ հաստատունները չափելի դարձնելու համար անհրաժեշտ է լուծույթում դիտարկվող մոլեկուլները մասամբ կողմնորոշել, ինչը կարելի է իրականացնել, օրինակ, հեղուկ բյուրեղային լուծիչների կիրառմամբ: Քանի որ այս եղանակով կատարած առանձին չափումների ճշտությունը բավական մեծ է, այն կստեղծի առավել նպաստավոր պայմաններ սպիտակուցային ֆոլդինգի և լիզանդ-ռեցեպտոր փոխազդեցության դինամիկայի փորձնական ուսումնասիրության համար, ուստի և կարող է դառնալ դեղերի դիզայնի համար լավագույն եղանակը:

Վերոհիշյալ բոլոր եղանակներով ստացված կառուցվածքային ինֆորմացիան պահվում է հատուկ տեղեկատվական բանկերում, որոնք հասանելի են ինտերնետով: Սպիտակուցների որոշված կառուցվածքները պահվում են սպիտակուցների տվյալների բանկում (*Protein Data Bank – PDB*), նուկլեինաթթուների կառուցվածքները՝ նուկլեինաթթուների տվյալների բազայում (*Nucleic Acid Database – NDB*) իսկ փոքր մոլեկուլներինը՝ Քեմբրիջի կրիստալոգրաֆիկ տվյալների կենտրոնում (*Cambridge Crystallographic Data Center – CCDC*): 2005թ. տվյալներով որոշված են 31535 մակրոմոլեկուլային կառուցվածք, ինչը հանդիսանում է առկա սպիտակուցների ընդամենը չնչին մասը: Դրանցից 16,9 %-ը որոշվել է ՄՄՈ-ի միջոցով, գերակշռող 80,2 %-ը՝ ՌԿՎ-ով և մնացած չնչին բաժինը՝ ոչ ավանդական եղանակներով (նեյտրոնների, էլեկտրոնների դիֆրակցիա, կրիոմիկրոսկոպիա և այլն):

1.10.3. Դեղերի դիզայնի ստրատեգիաներն ու միջոցները

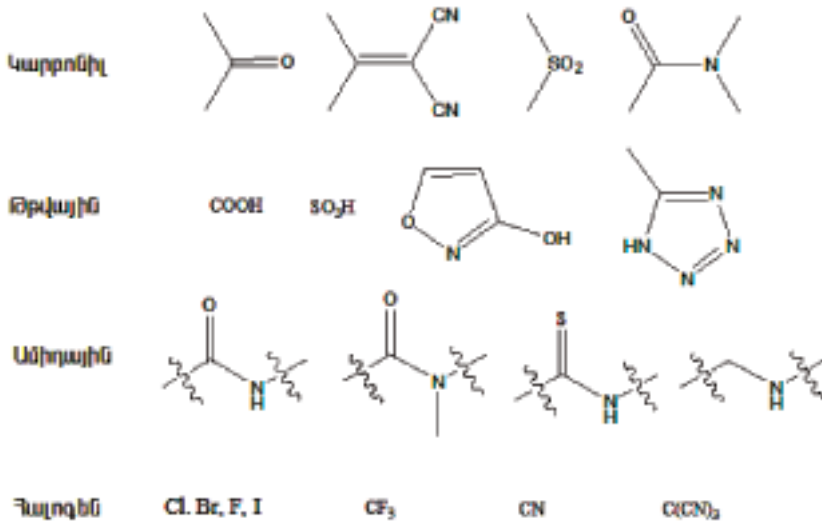
Դեղերի դիզայնում կարելի է տարանջատել երկու սկզբունքորեն տարբեր ստրատեգիաներ: Առաջինը այն դեպքն է երբ հայտնի է թիրախի տարածական կառուցվածքը, երկրորդ դեպքում թիրախը կամ դրա կառուցվածքը անհայտ է:

Հաջորդիվ բերված են ժամանակակից դեղերի դիզայնում կիրառվող միջոցների ներածությունները:

Ֆարմակոֆորի մոդելավորում: Ֆարմակոֆոր են անվանում տվյալ կենսաակտիվ նյութերի հավաքի համար ընդհանուր կառուցվածքային յուրահատկություններ

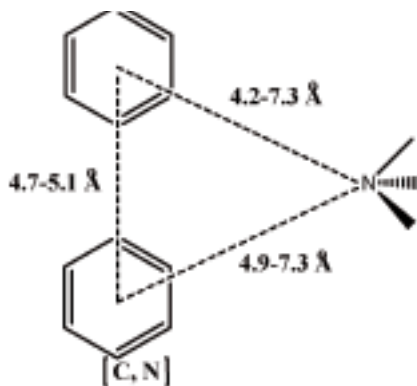
րը: Ջրածնական կապի դոնորներն ու ակցեպտորները, դրական ու բացասական լիցքավորված հիդրոֆոր խմբերը ինչպես նաև տարածության մեջ դրանց փոխդասավորվածությունը կազմում են տվյալ մոլեկուլի ֆարմակոֆորը, իսկ նշված ֆունկցիոնալ տարրերը կոչվում են ֆարմակոֆոր կամ բիոփոստերիկ խմբեր:

Որոշ տարածված ֆարմակոֆոր խմբեր բերված են նկ.7-ում:



Նկ. 7. Որոշ տարածված ֆարմակոֆոր խմբեր:

Եռաչափ ֆարմակոֆորը (3D-pharmacophore) բնորոշում է կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մոլեկուլներում առկա ֆարմակոֆոր խմբերի փոխդասավորությունը: Վերջինս կարող է արտահայտվել այդ խմբերի կազմած անկյունների, հեռավորությունների և հեռավորության միջակայքերի տեսքով: Օրինակ, հակահիստամինային դեղերի համար ֆարմակոֆոր մոդել է հանդիսանում երկու արոմատիկ օղակները և երրորդային ազոտի ատոմը՝ հետևյալ դասավորվածությամբ (նկ. 8).



Նկ. 8. Հակահիստամինային դեղերի եռաչափ ֆարմակոֆոր մոդելը:

Այսինքն, եթե ինչ-որ միացություն բավարարում է վերոնշյալ մոդելին, ապա կա հավանականություն, որ այն օժտված կլինի հակահիստամինային ակտիվությամբ:

Ֆարմակաֆորի մոդելավորումը հատկապես անհրաժեշտ է այն դեպքերում, երբ հայտնի չէ թիրախ մակրոմոլեկուլի տարածական կառուցվածքը: Ենթադրենք սկրինինգի միջոցով գտնվել են որոշակի միանման կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված չորս մոլեկուլներ, սակայն դրանց ազդեցության մեխանիզմը և թիրախի կառուցվածքը հայտնի չէ: Այս դեպքում մոլեկուլային մեխանիկայի կամ քվանտային քիմիայի միջոցով կարելի է հաշվարկել այդ չորս մոլեկուլների համար բոլոր հնարավոր կայուն կոնֆորմացիաները: Հաջորդ փուլում ընտրվում են միմյանց բոլորից շատ նման կոնֆորմերները և պարզում դրանց ընդհանրությունները: Այժմ արդեն կարելի է այդ մոլեկուլների համար կառուցել ֆարմակաֆոր մոդել և հետագա սինթեզներն իրականացնել համապատասխան այդ մոդելի:

Մոլեկուլային դոկինգ: Մոլեկուլային դոկինգը (docking - միակցում, անգլ.) կիրառելի է այն դեպքում, երբ հայտնի է թիրախ սպիտակուցի կամ գոնե դրա կապող գրպանիկի ճշգրիտ կառուցվածքը: Դրա միջոցով կարելի է վերարտադրել մոլեկուլի կապումն իր թիրախ ռեցեպտորին և ստանալ այդ կապվածության քանակական բնութագիրը՝ կիրառելով համապատասխան գնահատման ֆունկցիաներ (scoring functions): Վերջիններս հիմնականում այս կամ այն մոտավորությամբ գնահատում են միկրոմոլեկուլի և թիրախի կապման ազատ էներգիան՝ ΔG_{bind} : Նմանատիպ ամբողջական ֆունկցիան պետք է ունենա հետևյալ բաղադրիչները՝

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{solvent} + \Delta G_{conf} + \Delta G_{int} + \Delta G_{rot} + \Delta G_{t/r} + \Delta G_{vib}$$

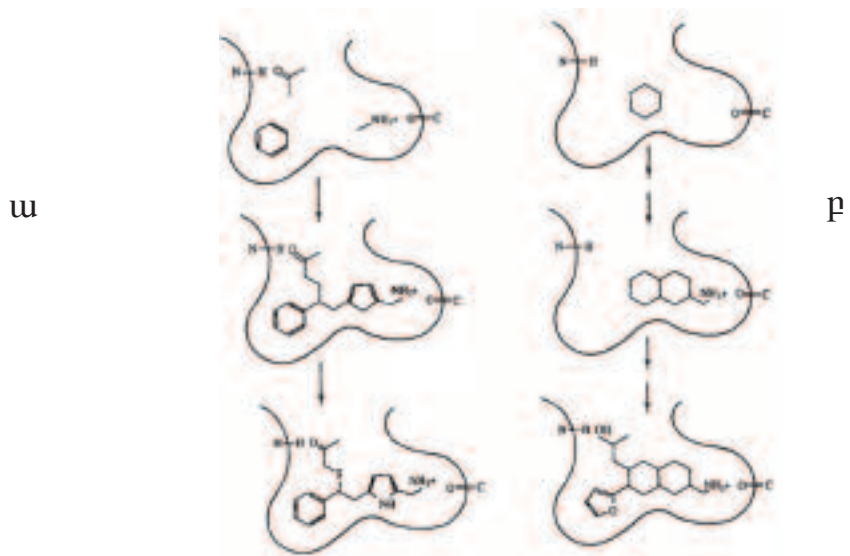
որտեղ՝ $\Delta G_{solvent-p}$ լիզանդի, սպիտակուցի և առաջացած կոմպլեքսի հետ լուծիչի փոխազդեցության էներգիայի բալանսից ծագող ներդրումն է: ΔG_{conf-p} առաջանում է լիզանդի և սպիտակուցի կապվելու ընթացքում կոնֆորմացիոն փոփոխություններից: Վերջինս իր հերթին կարելի է տարանջատել $\Delta G_{conf.ligand}$ և $\Delta G_{conf.protein}$ բաղադրիչների: Շատ դեպքերում սպիտակուցի կոնֆորմացիոն փոփոխությունը կապման ընթացքում կարելի է անտեսել՝ ընդունելով կոշտ սպիտակուց - ճկուն լիզանդ մոդելը: Ուստի այդ դեպքում $\Delta G_{conf} = \Delta G_{conf.ligand}$: ΔG_{int-p} սպիտակուց - լիզանդ սպեցիֆիկ փոխազդեցություններով պայմանավորված ազատ էներգիան է: ΔG_{rot-p} ազատ էներգիայի կորուստն է՝ կապված լիզանդի ներքին պտույտների դժվարեցման հետ: $\Delta G_{t/r-p}$ երկու մարմինների ասոցիացիայի հետևանքով տրանսլյացիոն և պոտական ազատ էներգիայի կորուստն է: ΔG_{vib-p} տատանողական վիճակների փոփոխության պատճառով առաջացած ազատ էներգիան է: Վերջինս բավականին դժվար է հաշվարկել, ուստի այն հիմնականում անտեսում են:

Այսպիսով, մոլեկուլային դոկինգի միջոցով կարելի է տեսականորեն փորձարկել հարյուր հազարավոր մոլեկուլներ տվյալ թիրախի վրա, ընտրել դրանցից ամենաակտիվները՝ առաջնորդվելով գնահատման ֆունկցիաների արդյունքներով, և նոր միայն սկսել դրանց սինթեզն ու փորձարկումները՝ նվազեցնելով ծախսերը:

Լիզանդինների de novo դիզայն: Եթե հայտնի է մակրոմոլեկուլային թիրախի ամբողջական կամ միայն կապող տեղամասի կառուցվածքը, ապա կարելի է de novo (առանց նախնական պարամետրերի տրամադրման) կանխագուշակել այդ տեղամասի հետ էֆեկտիվորեն կապվող միացություն՝ ելնելով միայն թիրախի կառույցից: Այլ կերպ ասած, եթե դոկինգի ընթացքում կողպեքի համար գտնում ենք ճիշտ բանալին՝ փորձելով հազարավոր տարբեր բանալիներ, ապա de novo դիզայնի դեպքում այդ կողպեքի մեջ ենք ձուլում համապատասխան բանալին:

Տարբերում ենք de novo ալգորիթմերի 2 հիմնական տիպեր: Առաջին դասի մեթոդները կոչվում են «արտաքինից-ներքին»: Այս դեպքում նախ և առաջ վերլուծվում է սպիտակուցի կապող տեղամասի ներքին մակերևույթը, որոշում են այն հատվածները, որտեղ կարող են ամուր կապվել սպեցիֆիկ ֆունկցիոնալ խմբեր (քացահայտվում է պոտենցիալ դեղի արտաքին կառուցվածքը): Ստացված ֆունկցիոնալ խմբերն այնուհետև կապում են միմյանց հետ, դրանց փոխդասավորվածությունը պահպանող կմախքով: Հաջորդ փուլում այդ կմախքը փոխարինվում է իրական, սինթեզի համար հասանելի կառուցվածքով (նկ. 9.ա.):

Մյուս «ներքինից-արտաքին» տիպի մոտեցման դեպքում լիզանդը «սճեցվում» է հենց կապող գրպանիկում՝ համապատասխան գնահատող ֆունկցիաների դեկավարությամբ (նկ.9.բ.):



Նկ. 9. Լիզանդինների de novo դիզայնի ա) արտաքինից-ներքին և բ) ներքինից-արտաքին մոտեցումները:

Լիզանդինների de novo դիզայնի առավելությունն այն է, որ այս դեպքում դեղի որոնումը չի սահմանափակվում միայն նախապես տրված կառուցվածքներով, ինչպես դոկինգի դեպքում էր: De novo դիզայնի արդյունք կարող է դառնալ ամբողջովին նոր և գուցե դեռ ոչ-որի մտքով չանցած կառուցվածք:

QSAR սևալիզ: QSAR հասպակումն առաջացել է անգլերեն quantitative structure-

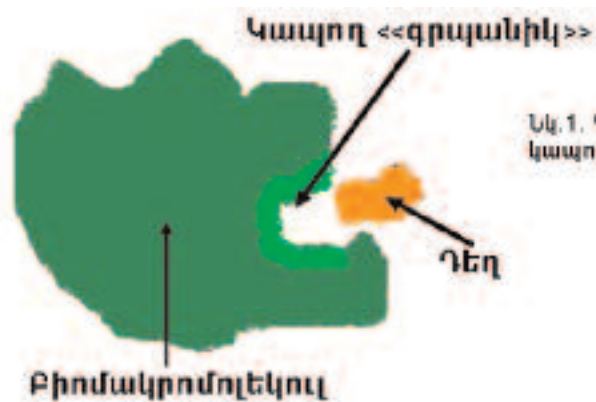
activity relationship` քանակական կառուցվածք-ակտիվություն փոխհարաբերություն արտահայտությունից: QSAR վերլուծությունը թույլ է տալիս գտնել մաթեմատիկական կապ մոլեկուլի քանակական, թվային հատկությունների և կենսաբանական ակտիվության միջև: Եթե մինչև այժմ նկարագրված մեթոդները վերաբերվում էին մոլեկուլների ցուցաբերած *in vitro* ակտիվությանը (ակտիվությունը անմիջապես թիրախի վրա), ապա QSAR վերլուծությունում կարելի է ներմուծել պարամետրեր, որոնք արդեն հաշվի կառնեն նաև կենսամատչելիությունը: Վերջինս անչափ կարևոր է, քանի որ տվյալ ֆերմենտի ուժեղագույն ինհիբիտորը շատ քիչ կիրառություն կունենա, եթե այն ընդունելուց հետո չի հասնում ֆերմենտին: QSAR ուսումնասիրությունը կարող է օգնել հասկանալ, թե մոլեկուլի որ յուրահատկություններն են բարձրացնում դրա գումարային ակտիվությունը, ինչով կարելի է առաջնորդվել ուժեղացված հատկություններով մոդիֆիկացված մոլեկուլներ առաջարկելու և սինթեզելու ընթացքում: QSAR-ի մաթեմատիկական ընդհանուր արտահայտումն հետևյալն է`

$$A=f(p)$$

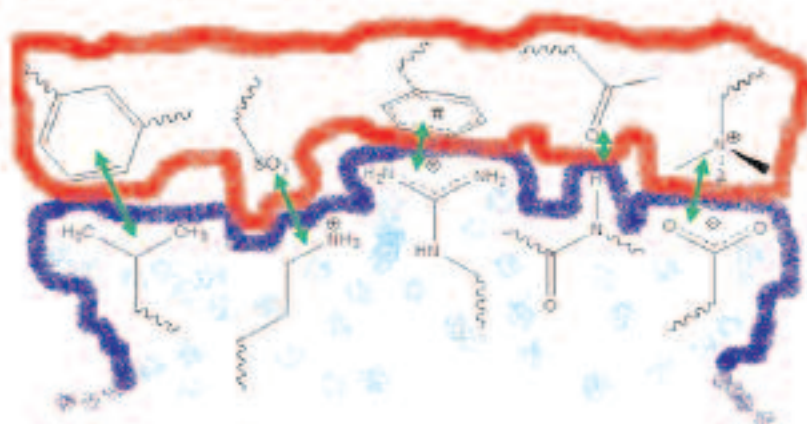
որտեղ *A*-ն փորձարկվող մոլեկուլի ցուցաբերած ակտիվությունն է տվյալ կենսաբանական թիրախի վրա, *p*-ն նրա կառուցվածքից ածանցված ինչ-որ հատկության քանակական բնութագիր, իսկ *f*-ը` դրանց միջև փոխհարաբերակցությունը նկարագրող ֆունկցիա: *p*-ն իր հերթին կարող է ունենալ բազմաթիվ բաղադրիչներ: Օրինակ, այն կարող է ներառել մոլեկուլի հիդրոֆոբությունը, դրա ինչ-որ տեղամասում էլեկտրոնային խտությունը, դրական լիցքի բաշխումը և այլն:

Պետք է նկատի ունենալ, որ ստացված արտահայտությունը հատուկ է միայն որոշակի դասի միացություններին և վերաբերում է դրանց ակտիվությանը միայն որոշակի թիրախի նկատմամբ (ինչի համար որ հաշվարկվել է): Այսպիսով, ունենալով տվյալ թիրախի վրա ազդող և հայտնի կենսաակտիվություն ցուցաբերող մի քանի մոլեկուլների հավաք և հաշվարկելով դրանց զանազան մոլեկուլային հատկությունները` կարելի է այդ տվյալներն ենթարկել մաթեմատիկական մշակման, և եթե արդյունքում հաջողվի ստանալ համապատասխան QSAR կապ, ապա նկատելիորեն կհեշտանա դիտարկված թիրախի համար նոր դեղի հայտնագործման պրոցեսը: Հասկանալի է, որ այս բոլորի համար թիրախ մակրոմոլեկուլի եռաչափ կառույցի իմացությունը պարտադիր չէ:

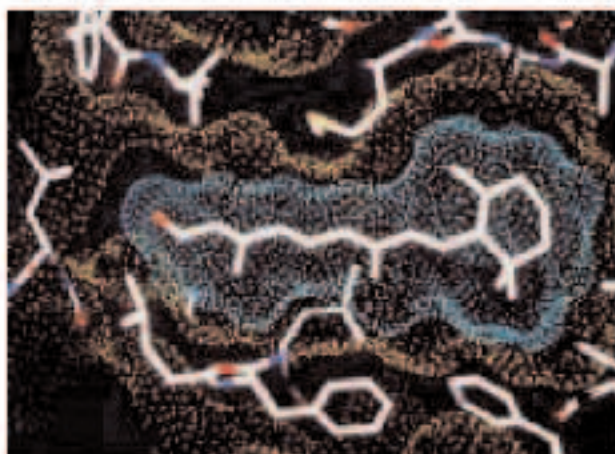
Նշված մեթոդները դեղերի դիզայնի ալգորիթմային շտեմարանի միայն չնչին մասն են (այսբերգի գազաթը), ուստի հաշվի առնելով դրանց այդպիսի շեշտակի մուտքը դեղագիտական քիմիա, շարունակվում են մնալ այս գիտության հիմնական շարժիչ ուժը` տալով ֆիզիկական իմաստ (սիրտ և ոգի) առաջին հայացքից պատահական թվացող պայմանավորվածություններին:



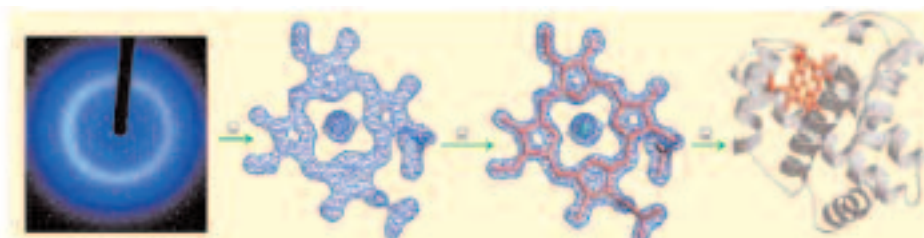
Նկ.1. Ղեղերի կամ լիզանդների կապումը ֆիրախ քիմակրոմոլեկուլին:



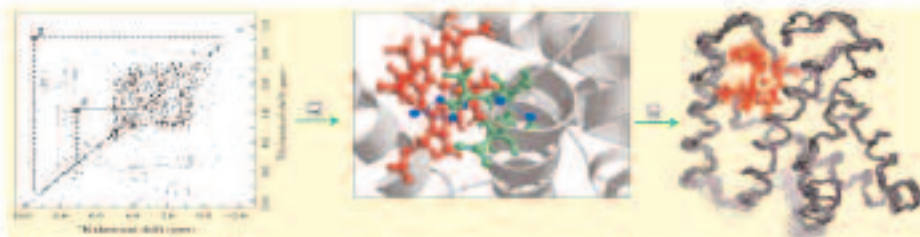
Նկ.2. Որոշ քիմակրոմոլեկուլի կապումը պայմանավորող հիմնական փոխազդեցությունները:



Նկ.3. Ռետինոլի (վիտամին A) մոլեկուլը RBP (Retinol Binding Protein) ռետինոլ կապող սպիտակուցի ակտիվ կենտրոնում:



Նկ 5. ՌԿԱ-ի միջոցով մոլեկուլային կառուցի որոշման ստադիաներն դիֆրակցիոն սխեմերից սկսած:



Նկ 6. 2D-NOESY սպեկտրոգրամման և նրանից մոլեկուլային կառուցի որոշման ստադիաները ԱՄՌ սպեկտրոսկոպիայով: