

Ա. Յ. ԹՈՓՈՒՆՅԱՆ
Է. Խ. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ
Յ. Մ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ
ՆԱԽԱՆՍԱՐԱՆ

ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ (ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ) ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱ

Ուսումնական ձեռնարկ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

**Թռչունյան Ա. Հ., Բարսեղյան Է. Խ.,
Կարապետյան Հ. Մ.**

**ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
(ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ)
ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱ**

Ուսումնական ձեռնարկ

**ԵՐԵՎԱՆ
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
2019**

ՀՏԴ 577.1(07)

ԳՄԴ 28.072g7

Թ 867

*Հրապարակության է երաշխավորել
Երևանի պետական համալսարանի կենսաբանության
ֆակուլտետի գիտական խորհուրդը:*

Գրախոսներ՝

կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր

Պ. Ա. Ղազարյան

կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր

Հ. Գ. Վարադյան

Թոշունյան Ա. Հ., Բարսեղյան Է. Խ., Կարապետյան Հ. Մ.

Թ 867 Օտարածին միացությունների (քսենոբիոտիկների) կենսաքիմիա: Ուսումնական ձեռնարկ/ Ա. Հ. Թոշունյան, Է. Խ. Բարսեղյան, Հ. Մ. Կարապետյան: Եր., ԵՊՀ հրատ., 2019, 158 էջ:

Գիրքը օտարածին միացությունների՝ քսենոբիոտիկների կենսաքիմիայի ուսումնական ձեռնարկ է, որտեղ ներկայացված են ժամանակակից պատկերացումներ կենդանի օրգանիզմներում օտարածին միացությունների կենսափոխակերպման մեխանիզմների վերաբերյալ: Ձեռնարկում բերվում են տեղեկություններ օտարածին միացությունների թունավորման ունակությունը պայմանավորող հատկությունների, ինչպես նաև նրանց ներծծմանը, կապմանը, բաշխմանը, փոխադրմանը և դուրսդնմանը մասնակցող գործոնների և մեխանիզմների մասին: Մանրամասն շարադրված են այդ միացությունների կենսափոխակերպման երկփուլ կենսաքիմիական գործընթացները: Հատուկ բաժին է նվիրված քսենոբիոտիկների առանձին ներկայացուցիչների կենսափոխակերպման մեխանիզմներին:

Գիրքը նախատեսված է բուհերի կենսաբանության, կենսաքիմիայի, բժշկական և բնագիտական այլ մասնագիտությունների ուսանողների, ասպիրանտների, գիտաշխատողների ու դասախոսների համար:

ՀՏԴ 577.1(07)

ԳՄԴ 28.072g7

ISBN 978-5-8084-2404-3

© ԵՊՀ հրատ., 2019

© Հեղ. խումբ., 2019

ՆԵՐԱՇՈՒԹՅՈՒՆ

Օտարածին նյութերը (քսենոբիոտիկները) օրգանիզմի վրա ազդող այնպիսի քիմիական միացություններ են, որոնք չեն մտնում կենսածին շրջանառության մեջ: «Քսենոբիոտիկ» հասկացությունն ունի երկակի իմաստ՝ պայմանավորված այն հանգամանքով, թե ինչի նկատմամբ է տվյալ նյութը հանդիսանում օտարածին՝ օրգանիզմների որոշակի տեսակի^օ, թե՞ամբողջ կենսոլորտի նկատմամբ: Քսենոբիոտիկը պայմանական հասկացություն է, քանի որ որոշ օրգանիզմների համար այս կամ այն նյութը կարող է լինել բնական (ալկալոիդները բույսերի համար), մյուսների համար՝ օտարածին (ալկալոիդները կենդանիների համար): Որոշ միացություններ (օրինակ՝ էթանոլը) միևնույն օրգանիզմի համար միաժամանակ կարող են լինել և՛ օտարածին, և՛ բնական ծագման:

Որպես օրինաչափություն, շրջակա միջավայրում օտարածին նյութերի խտության բարձրացումը ուղղակի կամ անուղղակի կապված է մարդու տնտեսական գործունեության հետ: Այսպիսի նյութերի շարքին են պատկանում պեստիցիդները, որոշ մակերևութային ակտիվ նյութերը (դետերգենտներ), արհեստական ներկանյութերը, բազմաարոմատիկ ածխաջրածինները և այլն: Հայտնվելով շրջակա բնական միջավայրում՝ նրանք կարող են առաջացնել ալերգիային ռեակցիաների հաճախականության բարձրացում, օրգանիզմների մահ, փոփոխել ժառանգական հատկությունները, իջեցնել իմունիտետը, խանգարել նյութափոխանակությունը, շեղել գործընթացները բնական էկոհամակարգերում ընդհուպ մինչև կենսոլորտի ամբողջական մակարդակը:

Օտարածին միացությունների շարքին են պատկանում նաև սինթետիկ և բնական դեղամիջոցները, դիմահարդարման միջոցները, թմրանյութերը, սննդային հավելումները: Քսենոբիոտիկների ճնշող մեծամասնությունն ի հայտ է եկել 20-րդ դարի երկրորդ կեսին, և կենդանի համակարգերում բացակայում է յուրահատուկ մակրոէվոլյուցիոն հարմարողականությունը: Քսենոբիոտիկների ազդեցությունը

կենդանի օրգանիզմների և մասնավորապես մարդու վրա կատարվում է այդ միացությունների բազմազան համակցումներով՝ ոչ միայն մեկը մյուսի, այլ նաև շրջակա միջավայրի գործոնների հետ: Այդ պատճառով տարբեր բնագավառներում կիրառվող բազմաթիվ քսենոթիոտիկներ կարող են լինել վտանգավոր կենսաբանական գործողության կրիչներ, որոնց դրսևորումները մինչ օրս լավ չեն ուսումնասիրված:

Օտարածին միացությունների կենսաքիմիայի գիտելիքների հմուտ կիրառումը պաշտպանում է կենդանի օրգանիզմներն այդ նյութերի վնասակար ազդեցությունից, թույլ է տալիս նախապես ճշտել, թե որ միացություններն են կիրառության համար անվնաս, ու վերջիններս օրգանիզմում ինչպիսի փոխազդեցությունների մեջ կարող են մտնել և խուսափել վտանգավոր ազդեցություն ունեցող միացություններից: Կենդանի օրգանիզմներում և արտաքին միջավայրում օտարածին նյութերի կենսափոխակերպման գործընթացների ուսումնասիրությունը հատկապես կարևոր է բնության պահպանության և սանիտարահիգիենիկ միջոցառումների կազմակերպման համար:

Գրքում ներկայացվում է մարդու օրգանիզմում օտարածին միացությունների փոխակերպման ամբողջական բնութագիրը, մանրամասն նկարագրված են այդ ռեակցիաների առանձնահատկությունները և նրանց ազդեցությունն օրգանիզմի կենսագործունեության վրա:

ՄԱՍ I

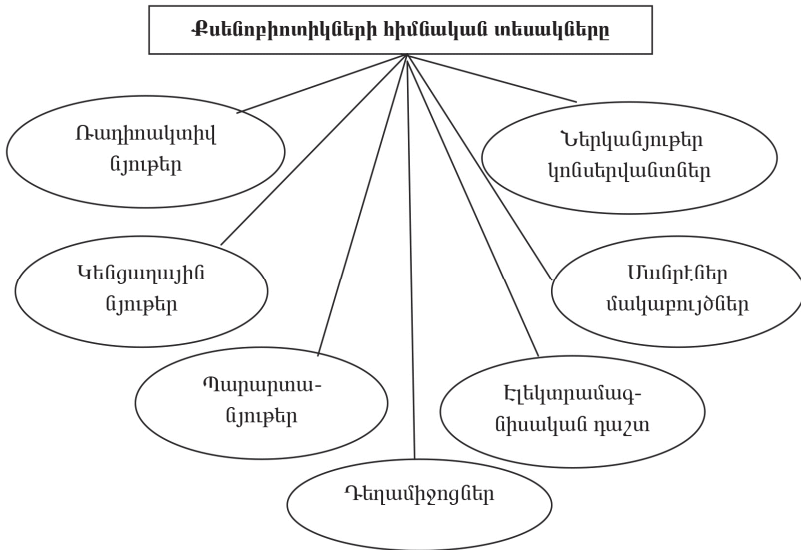
**ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ
ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐԻ
ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ**

ԳԼՈՒԽ I

ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՆԵՐՈՒՄ

ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ, ԴՐԱՆՅ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Շրջակա միջավայրից օրգանիզմ ներմուծվող նյութերը, որոնք չեն օգտագործվում բջիջների և հյուսվածքների կառուցման նպատակով, և չեն կարող հանդիսանալ էներգիայի աղբյուր, անվանվում են օտարածին նյութեր կամ **քսենոբիոտիկներ**: Քսենոբիոտիկները՝ որպես կենսածին և ոչ կենսածին բնույթի գործոններ, բաժանվում են 3 խմբի՝ կենսաբանական (բակտերիաներ, վիրուսներ, հելմինտներ, նախակենդանիներ և այլն), քիմիական (նյութեր և միացություններ) և ֆիզիկական (աղմուկ, թրթռում, ռադիոակտիվ և այլ բնույթի ճառագայթումներ) (նկ. 1):



Նկ. 1. Քսենոբիոտիկների հիմնական տեսակները

Քսենոքիոտիկներն ըստ իրենց ակտիվության աստիճանի և ազդեցության տևողության դասակարգվում են՝

1. թույլ ակտիվության քսենոքիոտիկներ – ազդեցությունը տևում է մինչև 3 ամիս,
2. միջին ակտիվության քսենոքիոտիկներ – ազդեցությունը շարունակվում է 3-12 ամիս,
3. բարձր ակտիվության քսենոքիոտիկներ – ազդեցությունը շարունակվում է 1 տարուց ավելի:

Օտարածին քիմիական նյութերը (քսենոքիոտիկները) կարող են ակտիվորեն մասնակցել կենդանի օրգանիզմի բնականոն գործընթացներին, խախտել դրանք և խթանել տարբեր ախտաբանական գործընթացների զարգացումը: Դրանք ընթանում են տարբեր մեխանիզմներով, որոնք պայմանավորված են այս կամ այն թունավոր միացության (տոքսիկանտի) կառուցվածքով և խտությամբ: Որոշ քսենոքիոտիկներ մարդու օրգանիզմ են անցնում աղեստամոքսային ուղիով կամ ներշնչված օդով և, կախված իրենց ֆիզիկաքիմիական հատկություններից, կարող են որոշակի ժամանակով կուտակվել տարբեր օրգաններում:

Ներկայումս հայտնի են բժշկության մեջ, կենցաղում, արդյունաբերության և գյուղատնտեսության տարբեր բնագավառներում մարդու կողմից օգտագործվող հազարավոր քիմիական նյութեր, որոնցից յուրաքանչյուրն այս կամ այն պայմաններում կարող է առաջացնել կենսաբանական համակարգերի վնասվածքներ կամ մահ: Այդ հարցերի պարզաբանման համար անհրաժեշտ է ծանոթանալ որոշ սահմանումների և տերմինների: Դրանցից են.

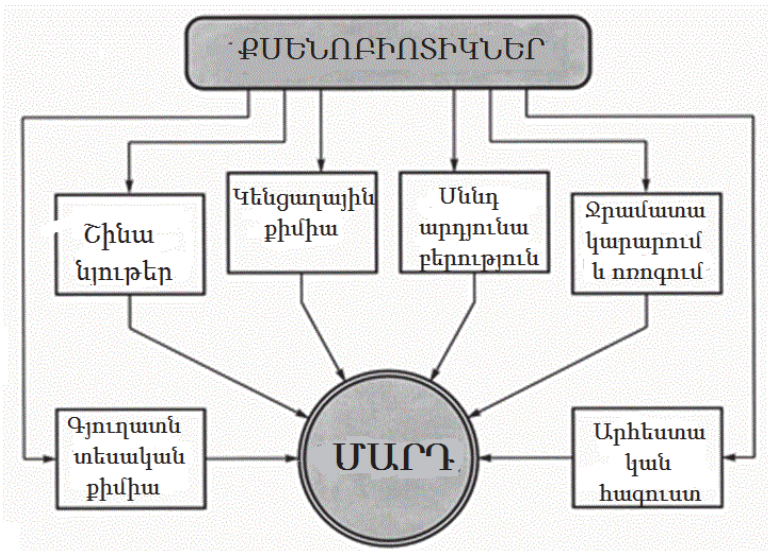
1. **Թունավոր նյութ** – քիմիական միացություն է, որը, փոխազդելով օրգանիզմի կենսաօրգանական նյութերի հետ, առաջացնում է հիվանդություն կամ մահ:
2. **Տոքսիկանտ** – լայն հասկացություն է, որն օգտագործվում է ոչ միայն թունավորում առաջացնող, այլև այն նյութերի համար, որոնք հրահրում են տոքսիկ գործընթացների տարբեր ձևերի առաջացումն ինչպես բազմաբջջի կենդանի օրգանիզ-

մում, այնպես էլ կազմավորման այլ մակարդակներ ունեցող կենսաբանական համակարգերում՝ բջիջներում (ցիտոտոքսիկանտ), պոպուլյացիաներում (էկոտոքսիկանտ):

3. **Քսենոբիոտիկ** (հունարեն xenos-օտար + bios-կյանք) – օտարածին նյութ է, որը ներթափանցում է կենդանի օրգանիզմի ներքին միջավայրեր և չի մասնակցում կառուցողական կամ էներգիային փոխանակություններին (նկ. 2):

Քսենոբիոտիկներն ըստ կիրառման ոլորտի բաժանվում են 3 խմբի՝

1. Մարդու տնտեսական գործունեության արգասիքներ (արդյունաբերություն, գյուղատնտեսություն և փոխադրամիջոցներ):
2. Կենցաղային քիմիայի նյութեր (լվացող նյութեր, մակաբույծների դեմ պայքարի միջոցներ, օծանելիք):
3. Դեղամիջոցների մեծ մասը:



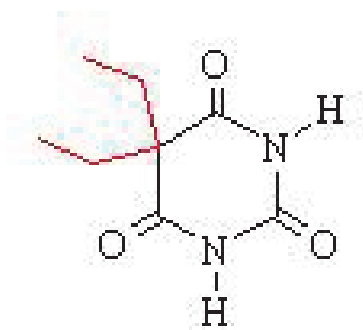
Նկ. 2. Քսենոբիոտիկների համալիր և համակցված ազդեցության հիմնական ուղիները

Գիտությունը, որը հետազոտում է վնասակար ազդեցություն ունեցող քիմիական գործոնների հետ կենդանի օրգանիզմի փոխազդեցությունը, կոչվում է **տոքսիկաբանություն**: Տոքսիկաբանությունում տարբերում են երկու ուղղություն՝ **կանխարգելիչ** և **կլինիկական**: Կանխարգելիչ տոքսիկաբանությունն ուսումնասիրում է շրջակա միջավայրի քիմիական միացությունների վնասակար ազդեցությունը մարդու, կենդանիների և բույսերի վրա: Կանխարգելիչ տոքսիկաբանությունը բաժանվում է 2 ենթաբաժինների՝ **հիգիենիկ տոքսիկաբանություն**, որը հետազոտում է մարդու օրգանիզմի վրա օտարածին նյութերի ազդեցությունը, և **էկոտոքսիկաբանություն**, որն ուսումնասիրում է քիմիական նյութերի ազդեցությունը էկոհամակարգերի որոշակի օղակների վրա: Կանխարգելիչ տոքսիկաբանության հիմնական խնդիրն է ուսումնասիրել քիմիական գործոնների 3 հիմնական խմբերը՝ սնունդը, դեղամիջոցները և թույները (հավելված նկ. 1):

Նյութերի տոքսիկությունը կախված է նրանց չափաբաժնից. ինչքան ավելի փոքր չափաբաժիններով է տվյալ միացությունն ազդեցություն թողնում, այնքան այն ավելի տոքսիկ է:

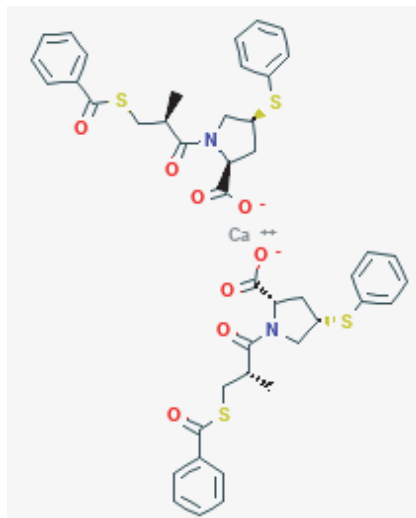
Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությունը, որպես կանոն, բերում է նրանց ակտիվության նվազմանը, ապասակատիվացմանը, որը տոքսիկ նյութերի դեպքում անվանում են **ապատոքսիկացում**, սակայն որոշ քսենոբիոտիկների կենսաքիմիական վերափոխումների ընթացքում կարող են առաջանալ ավելի տոքսիկ նյութեր, և այդ տեսակետից **կենսափոխակերպումն** ավելի ընդունելի տերմին է:

Դեղաբանական ներգործությամբ օժտված դեղամիջոցները, չնայած այն հանգամանքին, որ նպաստում են օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական գործընթացների շտկմանը, նույնպես օտարածին միացություններ են, որոնք որոշ դեպքերում ցուցաբերում են տոքսիկ ազդեցություն: Մուտք գործելով օրգանիզմ՝ քսենոբիոտիկները փոխազդում են կենսափոխակերպում իրականացնող ֆերմենտային համակարգերի հետ և ենթարկվում տարբեր վերափոխումների: Որոշ թունավոր նյութեր օժտված են կենսափոխակերպման նկատմամբ բարձր դի-



Նկ. 3. Վերոնալի կառուցվածքային բանաձևը

օրգանիզմից: Սակայն որոշ դեպքերում, այն էլ ոչ հազվադեպ, քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության արգասիքները դառնում են ավելի ակտիվ (ակտիվացում) և նույնիսկ ավելի տոքսիկ (տոքսիկացում): Օրգանիզմում ակտիվանում են և որոշ դեղամիջոցներ. այդ դեպքում դրանք կոչվում են նախադեղեր, քանի որ իրական դեղերը դրանց ակտիվ մետաբոլիտներն են: Այս մեխանիզմով է գործում հակահիպերտենզիվային պրեպարատ **գոկարդիսը** (անգիոտենզին վերափոխող ֆերմենտի արգելակիչ) (նկ. 4):



Նկ. 4. Զոկարդիսի (գոֆենոպրիլի կալցիոնական աղ) կառուցվածքային բանաձևը

ԹՈՒՅՆԵՐ ԵՎ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐ

Հաշվի առնելով թույների և դեղամիջոցների ազդեցության հիմքում ընկած սկզբունքները՝ դրանք կարելի է դասակարգել տարբեր ձևերով: Նյութի դեղագիտական կամ տոքսիկ հատկությունը որոշակի մոլեկուլների ազդեցությունն է այս կամ այն կենսաքիմիական համակարգի վրա: Արդեն այն փաստը, որ միևնույն միացությունը կարող է ունենալ և՛ օգտակար, և՛ վնասակար ազդեցություն, խոսում է այն մասին, որ բազմաթիվ կենսաքիմիական հիմնարար սկզբունքներ երկու դասերի ներկայացուցիչների համար մոլեկուլային մակարդակով կարելի է դիտարկել միևնույն տեսանկյունից: «Թույնը» ոչ թե բացարձակ, այլ հարաբերական հասկացություն է. ինչպես բնականոն բջիջն բնորոշ յուրաքանչյուր նյութ, այնպես էլ օտարածին նյութերը կարող են դառնալ թունավոր, եթե նրանց կոնցենտրացիան գերազանցում է որոշակի շեմքային արժեքը: Այսպես, մատրիումի քլորիդը 0.1 Մ և ավելի ցածր կոնցենտրացիայով անվնաս է բոլոր կաթնասունների բջիջների համար, սակայն 1.0 Մ կոնցենտրացիայի դեպքում, ինչպես և ցանկացած այլ աղ, ունի բարձր տոքսիկություն: Միևնույն ժամանակ այլ բջիջների որոշ տիպերը (ծովային միկրոօրգանիզմներ) հիանալի աճում են մատրիումի քլորիդի մինչև 1.0 Մ լուծույթում:

Որոշակի միացությունների նկատմամբ տարբեր բջիջների ոչ միատեսակ զգայնությունն օգտագործվում է չարորակ նորագոյացությունների քիմիաթերապիայում: Շատ միացություններ որոշակի կոնցենտրացիայով կարող են լինել թունավոր մարդու հյուսվածքներն ախտահարող բակտերիաների և անվնաս՝ տեր օրգանիզմի բջիջների համար: Այսպիսով թույնը կարող է օգտագործվել որպես դեղամիջոց այն դեպքերում, երբ ախտածին մանրէի և այն կրող օրգանիզմի նյութափոխանակային մեխանիզմները խիստ տարբերվում են:

Ինչպես դեղամիջոցները, այնպես էլ թույները ունակ չեն կենդանի բջիջներին հաղորդելու նոր հատկություններ: Դրանք կարող են

միայն ճնշել, խթանել կամ ձևավորել բջջի բնականոն նյութավոր-
խանակությանը բնորոշ կենսաքիմիական գործընթացները:

Գործողության լայն տիրույթ ունեցող և առանձին քիրախների վրա ազդող թույլներ

Գոյություն ունեն միացություններ, որոնք թունավոր են նույնիսկ
չափազանց ցածր կոնցենտրացիաներով և դրանց անվանում են
թույլներ: Թույլները վնասում են թաղանթային համակարգերը, ճնշում
են ֆերմենտների ակտիվությունը կամ խախտում բջջի կարգավորող
մեխանիզմների գործառնությունները: Որոշ թույլներ, օրինակ՝ ծանր մե-
տաղների իոնները, ունակ են փոխազդելու բազմաթիվ բջջային բա-
ղադրամասերի հետ: Թեպետ բջջի որոշ հատվածներ կարող են ավե-
լի զգայուն լինել տվյալ նյութի նկատմամբ, նրա գործողության ընտ-
րողականությունը բավականին ցածր է: Գործողության լայն տիրույթ
ունեցող թույլնի մեծ թվով մոլեկուլները նախ փոխազդում են բջջի
բազմաթիվ երկրորդային բաղադրամասերի հետ և ապա միայն
նրանց կոնցենտրացիայի բարձրացման դեպքում տոքսիկ ազդեցու-
թյուն են թողնում կենսական կարևոր նշանակություն ունեցող օրգա-
նոիդների վրա: Դրանով է բացատրվում այն փաստը, որ նմանատիպ
թույլները միայն հարաբերականորեն բարձր կոնցենտրացիաների
դեպքում են առաջացնում թունավորման նշաններ:

Առանձին քիրախների վրա ազդող թույլները, օրինակ՝ ցիանիդը
(CN⁻), փոխազդում է բջջի կենսական կարևոր նշանակություն ունե-
ցող միայն մեկ բաղադրամասի հետ՝ ախտահարելով որոշակի քի-
րախ: Այս տիպի թույլների շարքին են պատկանում այն քիմիական
միացությունները, որոնք նույնիսկ շատ ցածր կոնցենտրացիաների
դեպքում խախտում են բջջի որևէ կենսաքիմիական մեխանիզմ: Բա-
ցի այդ, բոլոր այդպիսի թույլները մոլեկուլային մակարդակով հավա-
նաբար ուղղակի կամ անուղղակի փոխազդում են առանձին մակրո-
մոլեկուլների հետ:

Բարձր ընտրողականության թույլները հետաքրքրում են կենսա-
քիմիկոսներին որպես այնպիսի ռեագենտներ, որոնք որպես «զոնդ»
կարելի է օգտագործել մակրոմոլեկուլային համակարգերի կառուց-
վածքը և գործառնությունները հետազոտելու նպատակով: Այդպիսի թույ-
լները, որպես յուրահատուկ արգելակիչներ, կիրառվում են բազմա-
ստիճան գործընթացների հետ կապված կենսաափմիական խնդիրները
հետազոտելու համար: Վառ օրինակ է միտոքոնդրիումներում էներ-
գիայի փոխակերպման համակարգերի հետազոտությունը, որը հեշ-
տացվում է այնպիսի թույլների կիրառմամբ, որոնք ընտրողաբար
ճնշում են գործընթացները տարբեր յուրահատուկ կետերում: Նմա-
նատիպ օրինակ է նաև սպիտակուցի կենսասինթեզի գործընթացի
ուսումնասիրությունը:

Թույլների ներթափանցումը կենդանի բջիջներ

Թունավոր նյութն օրգանների վրա ազդեցություն կարող է ունե-
նալ միայն խոցելի հատվածին հասնելուց հետո: Թույլին շարժումը
դեպի խոցելի հատված խոչընդոտվում է մի շարք պատնեշներով:
Այդպիսի պատնեշներ օձերի թույլների դեպքում չեն գործում, քանի
որ դրանք անմիջապես ենթամաշկային հյուսվածքներից ավիշով
տարածվում են ամբողջ օրգանիզմում: Բակտերիային տոքսինները,
ի տարբերություն օձերի թույլների, անցնում են մի շարք պատնեշների
միջով: Մարդու մաշկի վրա ապրող բազմաթիվ մանրէների համար
մարդու չվնասված մաշկն արդեն իսկ արգելք է, և որոշ բակտերիա-
ներ արտազատում են հատուկ նյութեր, որոնք նպաստում են օրգա-
նիզմում նրանց արագ տարածմանը: Բակտերիային ներխուժմանը
խոչընդոտում է մաշկի դերմային շերտում գտնվող շարակցահյուս-
վածքային թելիկներից ձևավորված ցանցը: Այդ պատնեշը հաղթա-
հարելու համար որոշ բակտերիաներ արտազատում են հիալուրոնի-
դազ ֆերմենտը, որը կատալիզում է մուկոպոլիսախարիդների ապա-
պոլիմերացումը: Այդ ֆերմենտն առկա է նաև որոշ օձերի և սարդերի
թույլներում:

Դեղամիջոցների չափաբաժինների դերը

Յուրաքանչյուր դեղամիջոցի համար գոյություն ունի որոշակի նվազագույն կոնցենտրացիա, որի սահմաններից դուրս կենդանի օրգանիզմների վրա այն արդեն տեսանելի ազդեցություն չի թողնում: Դեղամիջոցի չափաբաժնի ավելացմանը զուգընթաց՝ նրա ազդեցությունն ուժեղանում է մինչև այն կոնցենտրացիան, որի հետագա բարձրացումը չի գուցակցվում բնորոշ թերապևտիկ ազդեցության բարձրացմամբ: Այսպես, օրինակ՝ **ասպիրինը**, որն արդյունավետ ջերմիջեցնող միջոց է, 10 գ չափաբաժնի դեպքում չի իջեցնում հիվանդի ջերմությունն ավելի արագ կամ ավելի մեծ չափով, քան 1-5 գ-ը, քանի որ 1 գ-ը բավարար է արյան մեջ դեղամիջոցի սահմանային կոնցենտրացիա ստեղծելու համար:

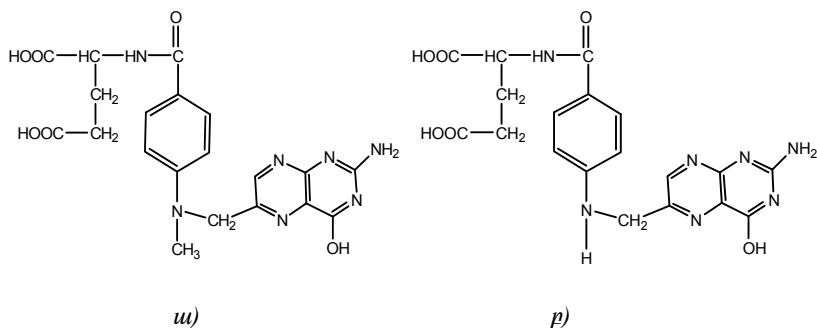
Որոշ դեղերի համար գոյություն չունեն վերոհիշյալ սահմանային չափաքանակներ: Կենտրոնական նյարդային համակարգի ակտիվությունն ընկճող դեղամիջոցները, մասնավորապես բարբիտուրատները, ցածր չափաբաժիններով գործում են որպես հանգստացնող (սեդատիվ) միջոցներ, միջին չափաբաժիններում՝ որպես քնաբեր նյութեր, իսկ բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում առաջացնում են խորը անզգայացում և որոշ դեպքերում նույնիսկ մահացու կոմա:

Յուրաքանչյուր դեղամիջոց շեմքայինից բարձր կոնցենտրացիաներում կարող է ունենալ տոքսիկ ազդեցություն: Բժշկության մեջ չատ է կարևորվում դեղամիջոցի «թերապևտիկ ինդեքսը»՝ տոքսիկ և թերապևտիկ չափաբաժինների հարաբերությունը:

$$\text{Թերապևտիկ ինդեքս} = \frac{\text{տոքսիկ չափաբաժին}}{\text{թերապևտիկ չափաբաժին}}$$

Եթե այս հարաբերությունը մեծ է, ապա այսպիսի դեղամիջոցի օգտագործումը հարաբերականորեն անվնաս է, եթե այս հարաբերությունը փոքր է և մոտ է 1 միավորի, ապա այս դեղամիջոցի չափա-

բաժինը որոշելու համար պետք է զգուշություն ցուցաբերել: Միացությունները, որոնց թերապևտիկ ինդեքսը փոքր է կամ հավասար է 1-ի, չեն կարող համարվել դեղամիջոց բացառությամբ հակառուտուցքային դեղամիջոցների: Այդպիսի դեղամիջոցների, ինչպես և թույների համար գոյություն ունեն առաջնային և երկրորդային թիրախներ: Հայտնի հակառուտուցքային բջջատոքսիկ դեղամիջոցներից է **մետատրեքսատը**, որն ունի կառուցվածքային նմանություն ֆոլաթթվի հետ և հանդիսանում է նրա անտագոնիստը (նկ. 5):



Նկ. 5. ա) Մետատրեքսատի և բ) ֆոլաթթվի կառուցվածքային բանաձևերը

Ֆոլաթթվի հետ իր նմանության շնորհիվ մետատրեքսատը կարող է մասնակցել ֆոլաթթվին բնորոշ ռեակցիաներում, սակայն չի կարող իրականացնել վերջինիս գործառնությունները:

Մետատրեքսատը հիմնականում մասնակցում է նուկլեինաթթուների փոխանակությանը, և նրա ազդեցությամբ խախտվում է բջջի կիսումը մետաֆազ փուլում: Մետատրեքսատի տոքսիկ ազդեցությունը դրսևորվում է բոլոր կիսվող բջջիների վրա, և քանի որ բնականոն բջջիների համեմատությամբ ուռուցքային բջջիներն ավելի արագ են բաժանվում, ապա վերջիններս տվյալ դեղամիջոցի նկատմամբ առավել զգայուն են:

Միաժամանակ պետք է հաշվի առնել, որ այս դեղամիջոցի շատ բարձր չափաբաժինները կարող են առաջացնել ֆոլաթթվի անբավարարության ախտանշաններ:

Կենդանական ծագում ունեցող թույլներ

Բազմաթիվ կենդանիներ (սողուններ, սարդեր, բոռեր, կրետներ և ատեխորշավորների որոշ ներակայացուցիչներ) արտաաղբյուր են բավականին ուժեղ գործող թույլներ:

Օձերի թույլների հիմնական ակտիվ գործող նյութը ֆոսֆոլիպազ A_2 -ն է, որը տարածվում է ավշային համակարգով և հասնում վերջինիս նկատմամբ խոցելի հյուսվածքին՝ արյանը: Ֆերմենտը կատալիզում է լեցիտինների հիդրոլիզը՝ առաջանելով լիզոլեցիտին: Վերջինս փոխում է թաղանթների թափանցելիությունը, առաջացնում էրիթրոցիտների հեմոլիզ: Օձի թույլները, որպես ֆոսֆոլիպազ A_2 -ի աղբյուր, կենսաափմիայում օգտագործվում են ֆոսֆոլիպիդների քիմիական կառուցվածքի որոշման և թաղանթի հետ կապված որոշ բաղադրամասերի անջատման համար: Օձի թույլներում հայտնաբերված են նաև պրոտեոլիտիկ ֆերմենտներ՝ ամֆինաթթվային օքսիդազներ և խոլինէսթերազի արգելակիչներ: Հատկապես խոլինէսթերազի արգելակիչների առկայությամբ է բացատրվում որոշ օձերի (վիշապօձ) թույլնի՝ կաթված առաջացնող ազդեցությունը:

Vipera Nikolskii վիշապօձի թույլնի մեջ պարունակվող ֆոսֆոլիպազ A_2 -ն ընդունակ է սոսնձելու թաղանթային երկու ֆոսֆոլիպիդներ նույնիսկ ֆերմենտային ակտիվության շրջափակման դեպքում: Վերջինս պայմանավորված է ֆերմենտի հետերոդիմերային կառուցվածքով: Ունենալով երկշերտի հետ կապվելու երկու դոմեն՝ դրանք փոխազդում են միանգամից երկու թաղանթների հետ և միացնում դրանք իրար (հավելված նկ. 2):

Բակտերիային էկզոտոքսիններ

Բազմաթիվ բակտերիաներ սննդային միջավայր են արտազատում մարդու համար տոքսիկ նյութեր՝ էկզոտոքսիններ, որոնց որոշ մասը ֆերմենտներ են:

Clostridium perfringens գրամ դրական բակտերիաների (հավելված նկ. 3) α -տոքսինը (CPA) օժտված է բավականին բարձր հեմոլիտիկ ակտիվությամբ և լեցիտինազի ձևերից մեկն է: α -տոքսինը ցինկ կախյալ մետաղաֆերմենտ է, կազմված 370 ամինաթթվային մնացորդներից, բաղկացած է երկու հիմնական դոմեններից՝ կատալիտիկ N-դոմեն և թաղանթ կապող C-դոմեն:

Մետաղաֆերմենտը նաև ունի զանգվեղի (GM1a) կապող կենտրոնական դոմեն և ընդունող բջջի թաղանթին կապվում է կալցիումի իոնների առկայության դեպքում: α -տոքսինի ազդեցության մեխանիզմը ներկայացված է նկ. 6-ում (հավելված): CPA-ն անմիջականորեն հիդրոլիզում է թիրախ բջիջների պլազմային թաղանթում առկա ֆոսֆոտիլիլտոլինը (PC) և սֆինգոմիելինը (SM): CPA-ն կարող է նաև ակտիվացնել պլազմային թաղանթում գտնվող Gi-տիպի GTP-կապող սպիտակուցը (Gi-GTP-BP), որն իր հերթին ակտիվացնում է էնոլզեմ ֆոսֆոլիպազներին (PI-PLC) և սֆինգոմիելինազներին (SMase): Ֆոսֆոլիպազի ազդեցության արդյունքում ձևավորվում է երկացիլոլիցերոլ (DAG) և ինոզիտոլեֆոսֆատ (IP3): Վերջինս բարձրացնում է ներբջջային կալցիումի իոնների քանակը (iCa^{2+}): Սֆինգոմիելինազի ազդեցությամբ առաջանում են ցերամիդ (CER), սֆինգոլին (SPH) և սֆինգոլին-1-ֆոսֆատ (S1P): Բացի այդ CPA-ի փոխազդեցությունը տրոպոմիոզինկինազի (TrkA) ընկալիչների հետ հանգեցնում է PDK1-ի և PKC ϵ -ի ֆոսֆորիլացմանը, ինչի արդյունքում ակտիվանում է MEK/ERK ազդանշանային կասկադը և NF-kB, որն ընդգրկված է ակտիվ թթվածնային ձևերի (ROS) ձևավորման գործընթացներում:

C. perfringens բակտերիաների β -տոքսինը (CPB) սինթեզվում է 336 ամինաթթվային մնացորդներից բաղկացած նախատոքսինի ձևով, որից անջատվում է 27 ամինաթթվային մնացորդ՝ առաջացնելով 35 կԴ-ա մոլեկուլային զանգվածով տոքսին: Վերջինս օժտված է հեմոլիտիկ ակտիվությամբ, շատ զգայուն է տրիպսինի և այլ պրոտեազների նկատմամբ և ակտիվ է միայն տրիպսինի արգելակիչների առկայության դեպքում: β -տոքսինը կապվում է ԱԵՖ-արտամոլո

P2X7 ընկալիչի հետ, որն առաջ է բերում թիրախ բջիջներից ԱԵՖ-ի արտահոսք (հավելված նկ. 7): ԱԵՖ-ի այսպիսի կորուստը կապված չէ բջիջների քայքայման հետ և իրականացնում է ԱԵՖ անցկացնող Պաննեքսին 1 անցքուղով: Արտազատված ԱԵՖ-ը խթանում է β -տոքսինի հետագա կապումը և օլիգոմերի ձևավորումը՝ հեշտացնելով տոքսինի անցքուղի առաջացնող ակտիվության դրսևորումը: Արդյունքում տեղի է ունենում ներբջջային K^+ -ի կորուստ և Ca^{2+} իոնների քանակի ավելացում: Ներբջջային Ca^{2+} իոնների քանակի ավելացումը հանգեցնում է կալսիինի ակտիվացման, որն էլ խթանում է կասպազ-3-ին, իսկ բջջից K^+ -ի քանակի նվազումը ակտիվացնում է MAPK (միտոգեն ակտիվացնող պրոտեինկինազ) և JNK (C-Jun N-ծայրային կինազ) ազդանշանային ուղիները, որոնք սկզբնավորում են բջջի պաշտպանական մեխանիզմները:

C. perfringens բակտերիաներն արտադրում են մաս ε -տոքսին (ETX), որը սինթեզվում է որպես նախատոքսին, ունի 33 կԴա մոլեկուլային զանգված և ակտիվանում է տեր օրգանիզմի աղիքային պրոտեոզների (տրիպսին, թիմոտրիպսին) մասնակցությամբ, որոնք N-ծայրից հեռացնում են 13, իսկ C-ծայրից 29 ամինաթթվային մնացորդներ: Չնավորված հասուն տոքսինը նախատոքսինից 1000 անգամ ավելի թունավոր է և ազդում է հետևյալ մեխանիզմով (հավելված նկ. 8): ε -տոքսինը կապվում է ընկալիչի հետ (ETX-r)՝ հանգեցնելով չեզոք սֆինգոմիելինազի ակտիվացման (nSMase): Արդյունքում սֆինգոմիելինի (SM) հիդրոլիզից առաջանում է ցերամիտ (CER)՝ հեշտացնելով ETX օլիգոմերի ձևավորումը: Վերջինս հեպտամեր անցքուղի է, որն առաջ է բերում ներբջջային K^+ -ի կորուստ, Cl^- և Na^+ իոնների ներհոսք, ապա մասնաշաղկապային Ca^{2+} քանակության ավելացում: ε -տոքսինով ախտահարված բջիջները կորցնում են մասնաշաղկապային համար պատասխանատու կոֆերմենտներ՝ NAD^+ , $NADH$ և CoA ՝ նպաստելով միտոքոնդրիումային թափանցելիությունը բարձրացնող անցքուղիների բացմանը: Դա հեշտացնում է միտոքոնդրիումներից դեպի կորիզ ապոպտոզը խթանող գործոնի (AIF) փոխադրումը՝ խթանելով ոչ կասպազ կախյալ բջջային մահ:

Այս նույն օրգանիզմում արտադրվում է նաև մեկ ուրիշ ֆերմենտ, որն ունի կոլագենազային ակտիվություն և կատալիզում է կարևոր կառուցվածքային բաղադրատարր կոլագենի ճեղքումը:

Clostridium botulinum գրամ-դրական անաերոբ բակտերիաներն (հավելված նկ. 4) արտադրում են բոտուլինում էկզոտոքսին (BTX or BoNT), որը համարվում է բոլոր հայտնի թույներից ամենահզորը: Նշված տոքսինը բաժանվում է 7 նեյրոտոքսինների (A, B, C [C1, C2], D, E, F, և G տեսակների), որոնք ունեն կառուցվածքային մմանություն և բաժանվում են սեռոլոգիական եղանակով: Մարդկանց օրգանիզմում բոտուլիզմ են հարուցում միայն A, B, E (հազվադեպ) և F ձևերը:

Բոտուլիզմի տոքսինն արտադրվում է նեյրոմիջնորդանյութից և ոչ տոքսիկ սպիտակուցից բաղկացած համալիրի ձևով: Վերջինս պրոտեոլիզի արդյունքում առաջացնում է երկու ենթամիավորներ՝ ծանր (կապվում է բջջային ընկալիչների հետ) և թեթև (տոքսիկ բաղադրիչ): Բոտուլիզմի բոլոր տիպի հարուցիչների ազդեցության հիմքում ագեոլիտոլինային բշտիկների փոխադրումն ապահովող թաղանթային սպիտակուցների շրջափակումն է (հավելված նկ. 9): Նյարդային ազդակի բնականոն փոխանցման դեպքում նախասինապսային թաղանթից սինապսային ճեղք է արտազատվում ագեոլիտոլին, որը հարուցում է մկանային բջիջների կծկում: Սկզբում ագեոլիտոլին պարունակող բշտիկները մոտենում են թաղանթին, ապա ձուլվում են մի քանի սպիտակուցներից բաղկացած SNARE համալիրին և ագեոլիտոլինն արտազատվում է:

Բոտուլիզմի հարուցիչները հայտնվելով նյարդային վերջույթում՝ քայքայում են SNARE համալիրի սպիտակուցներից մեկին, ինչի հետևանքով ագեոլիտոլինային բշտիկները թաղանթին ձուլվել չեն կարող, ուստի և նեյրոմիջնորդանյութը չի արտազատվում:

Pasteurella pestis գրամ-բացասական էմոերոբակտերիաների (հավելված նկ. 5) տոքսինը ցածր կոնցենտրացիաներով ճնշում է մի-տոքոնդրիումներում ընթացող գործընթացները (էլեկտրոնների փոխանցումը և թաղանթով իոնների անցումը): Այդ տոքսինն օգտա-

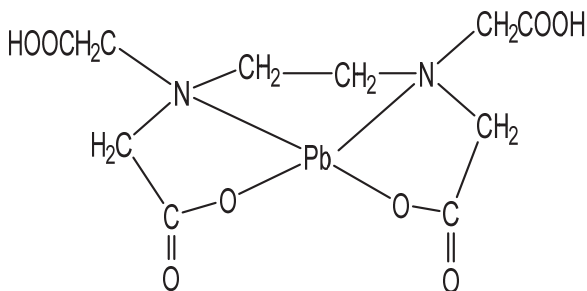
գործվում է միտոքոնդրիումների որոշ կենսաքիմիական գործառույթների հետազոտությունների համար:

Streptococcus գրամ-դրական ֆակուլտատիվ անաերոբ միկրոօրգանիզմների որոշ տեսակներ արտադրում են հեմոլիտիկ տոքսիններ, որոնցից են S- և O-ստրեպտոլիզինները: S-ստրեպտոլիզինը նուկլեապրոտեին է, չունի հակաձինային հատկություններ, քայքայում է մարդու էրիթրոցիտները, լիզոսոմները և միտոքոնդրիումների թաղանթները (հավելված նկ. 10): O-ստրեպտոլիզինը ջերմազգայուն սպիտակուց է, քայքայում է ինչպես էրիթրոցիտների, այնպես էլ այլ բջիջների թաղանթները և որպես հակաձին խթանում է հակա-O-ստրեպտոլիզինի կենսասինթեզը: O-ստրեպտոլիզինն ախտահարում է նաև սրտամկանը:

Ծանր մետաղներ

Մետաղները (հատկապես ծանր մետաղները) բջիջների վրա ունեն բավականին տոքսիկ ազդեցություն: Pb-ը, Hg-ը, As-ը կարող են վնասազդել սպիտակուցների սուլֆիդիդիլ խմբերի և որոշ կոֆերմենտների հետ, As-ի նկատմամբ հատկապես զգայուն են միտոքոնդրիումների պիրուլատոլաթթուդեհիդրոգենազային և α -կետոգլյուտարատ-դեհիդրոգենազային համակարգերը, որը բացատրվում է տվյալ համակարգերում իրար մոտ գտնվող երկու SH-խմբեր պարունակող լիպոյաթթվի առկայությամբ: Ծանր մետաղներով թունավորումների դեպքում օգտագործում են բջջային սպիտակուցների հետ կապված միացություններից այդ մետաղական իոնները դուրս մղող հականյութեր: Այս ճանապարհով ծանր մետաղների իոնները ոչ տոքսիկ լուծելի համակարգերով դուրս են մղվում օրգանիզմից երիկամներով:

Ծանր մետաղներով թունավորումների ժամանակ օգտագործվում է նաև էթիլենդիամինաքառաացետատ (ԷԴՏԱ), որն այդ մետաղների հետ առաջացնում է կայուն միացություններ՝ խելատներ (նկ. 6):



Նկ. 6. *L-TSU-կապար համալիրի կառուցվածքային քանաչափ*

Առաջացած համակարգն անվնաս է և մարդու օրգանիզմից դուրս է մղվում երիկամներով:

Կապտաթթու

Կապտաթթուն ակտիվորեն միանում է ցիտոքրոմօքսիդազի եռավալենտ երկաթի հետ, ինչի հետևանքով ցիտոքրոմ օքսիդազը կորցնում է վերականգնված ցիտոքրոմից թթվածնի մոլեկուլի վրա էլեկտրոններ փոխանցելու ունակությունը: Այս գործընթացն ուղեկցվում է ԱԵՖ-ի սինթեզի թուլացմամբ: Կապտաթթով առաջացած թունավորումները բուժելու նպատակով կիրառում են քիմիական հայտնի սկզբունքներ: Մասնավորապես, ցիանիդի համար մետհեմոգլոբինը կարող է մրցակցել ցիտոքրոմօքսիդազի հետ: Մրցակցությունը այստեղ թույլ է, քանի որ հեմոգլոբինի քանակը ցիտոքրոմօքսիդազի պարունակությունից 100-1000 անգամ ավելի բարձր է, ուստի թունավորման դեպքում վերահսկվող քանակներով օրգանիզմ ներմուծվում է նատրիումի նիտրիտը (NaNO_2), որը նպաստում է մետհեմոգլոբինի առաջացմանը, որն էլ կապտաթթվի հետ առաջացնում է ցիանմետհեմոգլոբին: Ցիտոքրոմօքսիդազից կապտաթթվի դուրս մղումից հետո ներերակային ներարկվում է թիոսուլֆատ, որը կապտաթթվի հետ առաջացնում է համալիր և դրանով նպաստում է մետհեմոգլոբին-

կապտաթթու համակարգի քայքայմանը: Ռեակցիաների նկարագրված փուլում առաջանում է թիոցիանատ, որը հարաբերականորեն անվտանգ է, և դուրս է բերվում օրգանիզմից երիկամների միջոցով: Նկարագրված հակաթույների օգտագործման դեպքում այնպիսի չափաբաժիններ պետք է կիրառել, որ հեմոգլոբինի քանակը մնա անփոփոխ և կարողանա իրականացնել իր գործառնությունները:

ՔՍԵՆՈՔԻՏԻԿՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Նյութերի տոքսիկությունն արտահայտվում է քսենոքիտիկի և կենսաբանական համակարգի փոխազդեցության ժամանակ, կախված է թունավոր միացության հատկություններից և որոշվում է՝

1. Թիրախ կառույցին թունավոր նյութի հասնելու ընդունակությամբ, որոնց փոխազդեցության արդյուքնում զարգանում է տոքսիկ գործընթաց:
2. Տոքսիկանտի և թիրախ կառույցի միջև առաջացող կապի բնույթով և ամրությամբ:
3. Օրգանիզմում հոմեոստազի սպառնալից գործում թիրախ կառույցի նշանակությամբ:

Քսենոքիտիկի կառուցվածքով պայմանավորված է նրա մոլեկուլի չափը, զանգվածը, լուծելիությունը, ցնդելու ունակությունը, բնականոն պայմաններում ագրեգատային վիճակը և քիմիական ակտիվությունը: Այս բոլոր հատկություններն ազդում են նյութերի տոքսիկության վրա, սակայն նրանցից ոչ մեկը առանձին չի կարող հանդիսանալ որոշիչ:

Մոլեկուլի չափսերը

1. Մոլեկուլային զանգվածի մեծացմանը զուգընթաց դժվարանում է քսենոքիտիկի մուտքն օրգանիզմ և բաշխումն օրգաններում ու հյուսվածքներում: Սակայն կենսաբանական

պատճեններով այդ նյութերի թափանցելու ունակությունը հիմնականում պայմանավորված է նրանց լուծելիությամբ: Փոքր մոլեկուլային զանգված ունեցող ջրալուծ մոլեկուլներն օժտված են սահմանափակ ներթափանցող հատկությամբ, իսկ բարձրամոլեկուլային ճարպալուծ նյութերը համեմատաբար ավելի հեշտությամբ են թափանցում օրգաններ և հյուսվածքներ: Նյութերի խոշոր մոլեկուլները, որոնք դժվար են լուծվում ջրում և լիպիդներում, գործնականում չեն անցնում օրգանիզմի ներքին միջավայր և օժտված չեն ընդհանուր տոքսիկ ազդեցությամբ:

2. Մոլեկուլային զանգվածի մեծացմանը զուգընթաց ավելանում է տոքսիկանտի հնարավոր իզոմերների թիվը և բարձրանում է նրանց ազդեցության յուրահատկությունը: Քանի որ տոքսիկանտի հետ փոխազդող օրգանիզմի թիրախներն ունեն որոշակի տարածական կառուցվածք, ապա քսենոբիոտիկի ակտիվությունն այս դեպքում պայմանավորված է վերջինիս կոնֆորմացիայով: Ինչքան մեծ է մոլեկուլն այնքան այդ կախվածությունն ավելի է արտահայտված:
3. Մոլեկուլների չափսերի մեծացմանը զուգընթաց աճում է Վան-դեր-Վալսյան ուժերի հաշվին տոքսիկանտի և թիրախի միջև փոխազդեցության հնարավորությունը: Շատ միջնորդանյութեր և հորմոններ փոխազդում են իրենց ընկալիչների հետ հիմնականում Վան-դեր-Վալսյան ուժերի միջոցով: Քանի որ այդ ուժերը հզոր չեն, ապա միանգամից կատարվում է «հորմոն (նեյրոմիջնորդանյութ)-ընկալիչ» համակարգի դիսոցում: Որոշ նյութեր (ագոնիստներ), որոնք իրենց կառուցվածքով նման են էնդոգեն կենսակարգավորիչներին, փոխազդում են ընկալիչների հետ՝ կրկնելով նրանց ազդեցությունները: Այսպիսի մեխանիզմն ընկած է մի շարք ալկալոիդների, գլիկոլիդների տոքսիկ ազդեցության հիմքում:

Մոլեկուլի տարածական կառուցվածքը

Բարձր տոքսիկություն ունեցող քիմիական նյութերի մեծ մասը գոյություն ունի իզոմերների ձևով: Յաճախմոլեկուլային նյութերի իզոմերների տարածական կառուցվածքային տարբերություններն աննշան են ազդում նրանց կենսաբանական ակտիվության վրա:

Զգալի տարբերություններ նկատվում են տոքսիկանտների խոշոր մոլեկուլների ազդեցության ժամանակ, որոնք փոխազդում են էնդոգեն կենսակարգավորիչների յուրահատուկ ընկալիչների հետ: Այսպիսի օրինակափություն բնորոշ է այն տոքսիկանտներին, որոնք հանդիսանում են ֆերմենտների մրցակցային արգելակիչներ (օրինակ՝ ագետիլխոլինէսթերազի արգելակիչ ֆոսֆորզանական միացությունները): Ինչքան կարծր է ընկալիչի տարածական կառուցվածքը, այնքան ավելի արտահայտված են նրա վրա ազդող տոքսիկանտի իզոմերների ազդեցության տարբերությունները:

Ստերեոիզոմերների տոքսիկության տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել նրանց փոխակերպման տարբեր արագություններով: Օրինակ՝ ալկալոիդ L-սկոպոլամինը ավելի արագ է հիդրոլիզվում արյան պլազմի էսթերազով, քան D-սկոպոլամինը, որը չի քայքայվում այդ ֆերմենտով և այդ պատճառով երկարատև է գործում:

Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները

Նյութերի տոքսիկության աստիճանը պայմանավորող ֆիզիկաքիմիական հատկություններին են պատկանում լուծելիությունը և թթվահիմնային հատկությունները:

Տոքսիկանտների **լուծելիությունը** պայմանավորված է մոլեկուլի կառուցվածքում հիդրոֆոբ և հիդրոֆիլ (բևեռային) խմբերի հարաբերակցությամբ: Տոքսիկանտի լուծելիությունը ջրում անհրաժեշտ պայման է օրգանիզմի ներքին միջավայրում նրա բաշխման համար, քանի որ ջուրը հանդիսանում է միջբջջային հեղուկի հիմքը: Միևնույն

Ժամանակ նյութերի լիպոֆիլությունն ունի շատ կարևոր նշանակություն տոքսիկանտի խոշոր մոլեկուլների օրգանիզմ ներթափանցման և ճարպային հյուսվածքում վերջիններիս կենսաապաշարման համար: Ինչքան բարձր է նյութերի լուծելիությունը լիպիդներում, այնքան դժվար է այն դուրս բերվում օրգանիզմից: Լիպիդներում չլուծվող բարձրամոլեկուլային նյութերը որպես օրենք թույլ տոքսիկ են: Ճարպալուծ միացությունները քիչ հասանելի են ֆերմենտների համար, հետևաբար ավելի դանդաղ են ենթարկվում կենսափոխակերպման:

Իրենց թթվահիմնային հատկություններով տոքսիկանտների մեծ մասը թույլ թթուներ կամ թույլ հիմքեր են, որոնք, կախված միջավայրի pH-ից, կարող են գտնվել պրոտոնացված կամ ապապրոտոնացված ձևերով: Հաճախ տոքսիկանտի իոնացումը բարձրացնում է նրա խնամակցությունը ընկալիչի նկատմամբ, սակայն միաժամանակ դժվարանում է մոլեկուլի անցումը կենսաբանական պատնեշների միջով:

Տոքսինները, որոնք ուժեղ թթուներ և հիմքեր են (լրիվ դիսոցվում են ջրային լուծույթներում), կտրուկ փոխում են pH-ը՝ առաջացնելով քջջի մոլեկուլների բնափոխում՝ քիմիական այրվածք:

Կայունությունը միջավայրում

Օրգանիզմի միջավայրերում քսենոբիոտիկի կենսաբանական ազդեցությունը կախված է նրա կայունությունից: Այս նյութերն օրգանիզմում մտնում են քիմիական ռեակցիաների մեջ՝ վերածվելով ավելի պակաս թունավոր միացությունների կամ էլ կորցնում են իրենց քիմիական պոտենցիալը՝ փոխազդելով օրգանիզմի ծածկող հյուսվածքների հետ:

Օրգանիզմ ներմուծվելուց հետո քսենոբիոտիկները կենսափոխակերպման են ենթարկվում տարբեր արագությամբ: Աղեստամոքսային ուղի ներթափանցելուց հետո պեպտիդները և սպիտակուցային մոլեկուլներն արագ ապասկտիվանում են պեպտիդազներով և պրոտեինազներով: Տարբեր կառուցվածք ունեցող տոքսիկանտնե-

րի քայքայման գործընթացում մասնակցում է նաև աղիքային միկրոբիոտան: Քսենոբիոտիկների փոխանակությունն ավարտվում է արյան մեջ և հյուսվածքներում նրանց ներծծումից հետո: Այդ պատճառով շատ դժվար է որոշել, թե որ նյութն է զարգացող տոքսիկ գործընթացի անմիջական գործող սկզբնաղբյուրը:

Քիմիական հատկությունները

Բարձրատոքսիկ միացությունների մեծամասնությունն ըստ քիմիական բնույթի իներտ մոլեկուլներ են: Տոքսիկանտի և կենսաբանական թիրախի միջև փոխազդեցության կապը տեղայնացված է, և առաջացող կապը կարող է ենթարկվել դիսոցման: Տոքսիկանտից ազատված կենսաթիրախը վերականգնում է ելակետային հատկությունները: Նման դեպքերում բավական է օրգանիզմից հեռացնել տոքսիկանտի չկապված մասը, և դրանով քիմիական հավասարակշռությունը կշեղվի տոքսիկանտ-թիրախ կապը խզելու ուղղությամբ՝ վերացնելով քսենոբիոտիկի ազդեցությունը:

Մյուս կողմից՝ որոշ դեպքերում տոքսիկանտի և թիրախ մոլեկուլի միջև առաջանում են ամուր կապեր: Այդպիսի համակարգը հնարավոր է քայքայել՝ օգտագործելով տոքսինի հետ ավելի ամուր համալիրներ առաջացնող միջոցներ: Օրինակ՝ ֆոսֆոօրգանական միացություններով արգելակված ացետիլխոլինէսթերազի ակտիվության վերականգնման համար օգտագործում են օքսիմների խմբին պատկանող նյութեր, որոնք փոխազդեցության մեջ են մտնում տոքսիկանտների հետ և այդպիսով առաջացնում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ապաֆոսֆորիլացում:

Տոքսիկանտի և կենսաբանական թիրախի կառույցների փոխազդեցության ընթացքում կարող են առաջանալ տարբեր տիպի քիմիական կապեր.

Իոնային կապ: Այս կապն առաջանում է միայն այնպիսի տարբեր տարրերի ատոմների միջև, որոնց էլեկտրաբացասականության տարբերությունը 2 և ավելի միավոր է, էլեկտրոնը մի ատոմից գրեթե

ամբողջությամբ է անցնում մյուս ատոմին, և գոյանում են իոններ: Գոյացած իոնների միջև առկա է էլեկտրաստատիկ ուժեղ ձգողության ուժ, որը և կոչվում է իոնային կապ:



Իոնային կապի կարևոր առանձնահատկությունն է ուղղորդվածություն և հազեցվածություն չունենալը: Իոնի լիցքը գնդային մակերևույթի վրա բաշխված է հավասարաչափ, այդ պատճառով իր էլեկտրական դաշտի ազդեցությունը հավասարապես է տարածում բոլոր ուղղություններով: Գոյություն չունի որևէ արտոնյալ ուղղություն, որով իոնը կապվի միայն մեկ իոնի հետ: Իոնը միևնույն ուժով կարող է ձգել հակառակ լիցք կրող իոններ բոլոր ուղղություններով: Ուրեմն իոնային կապը ուղղորդվածություն չունի: Դա հանգեցնում է այն բանին, որ իոնային կապը չունի նաև հազեցվածություն:

Այսպիսի փոխազդեցության արդյունքում իոնացված թունավոր նյութի և կենսաբանական թիրախ-իոնի միջև առաջանում է ջրում չլուծվող համալիր: Օրինակ՝ ֆտորիդներով ինտոքսիկացման ժամանակ ֆտորիդ իոնը կարող է փոխազդել կալցիումական իոնների հետ, ինչի արդյունքում առաջանում է ոչ լուծելի կալցիումի ֆտորիդ: Առաջացող հիպոկալցեմիան մի շարք ախտաբանական վիճակների առաջացման պատճառ է, քանի որ կալցիումն օրգանիզմում կատարում է կարգավորող և կառուցվածքային բնույթի բազմաթիվ գործառնություններ:

Կովալենտ կապ: Երբ կապն առաջանում է էլեկտրաբացասականությամբ հավասար կամ իրարից քիչ տարբերվող ատոմների միջև, էլեկտրոնների փոխանցում մեկ ատոմից մյուսին տեղի չի ունենում: Այս դեպքում կապն առաջանում է չզույգված էլեկտրոնների ընդհանրացումով (երկու, չորս կամ վեց), որոնք մինչև կապի առաջացումը պատկանում են առանձին ատոմներին:

Այս տիպի կապերի բարձր կայունությամբ է պայմանավորված տոքսիկանտի և թիրախի միացման ոչ դարձելի բնույթը: Այդպիսի օրինակ է ֆոսֆոօրգանական միացությունների փոխազդեցությունը

սերինի հետ, որը մտնում է ացետիլխոլինէսթերազի ակտիվ կենտրոնի կառուցվածքի մեջ:

Կենսաբանական կառույցների գործառնությունների վերականգնումը հնարավոր է կովալենտ համակարգը քայքայող հատուկ միջոցների օգնությամբ կամ կենսաքիմիայի de novo սինթեզի հաշվին:

Ռոնոր-ակցեպտորային կապ: Այս կովալենտ կապում ընդհանրացված էլեկտրոնային զույգը տրամադրում է այդ կապում մասնակցող ատոմներից մեկը: Հաճախ ակցեպտորներ են մոլեկուլի կազմի մեջ մտնող մետաղների կատիոնները կամ անցողիկ մետաղների ատոմները (Zn, Cu, Fe), օրինակ՝ մաման ձևով ածխածնի (II) օքսիդը փոխազդում է հեմոգլոբինի երկաթի հետ՝ առաջացնելով կարբօքսի-հեմոգլոբին:

Ջրածնային կապ: Ի տարբերություն սովորական կապերի՝ ջրածնային կապը ոչ քե ձևավորվում է նպատակաուղղված սինթեզի արդյունքում, այլ համապատասխան պայմաններում առաջանում է ինքնաբերաբար միջմոլեկուլային և ներմոլեկուլային փոխազդեցությունների ձևով:

Ջրածնային կապի ամրությունը համեմատաբար թույլ է, նրա էներգիան 5-10 անգամ ավելի ցածր է, քան քիմիական կապի էներգիան: Էներգիային տեսակետից այս կապը միջանկյալ տեղ է զբաղեցնում քիմիական կապի և Վան-դեր-Վալսյան փոխազդեցությունների միջև: Այդուհանդերձ, նյութի մեջ այդ կապերը խզելու և մոլեկուլներն իրարից հեռացնելու համար որոշակի էներգիա է պահանջվում: Այդ պատճառով ջրածնային կապ ունեցող նյութերն ունեն հալման և եռման համեմատաբար բարձր ջերմաստիճաններ: Ջրածնային կապը ազդում է հիմնականում նյութի ֆիզիկական հատկությունների վրա:

Ջրածնային կապի առաջացման գործում որոշիչ դերը պատկանում է ջրածնի պրոտոնին, քանի որ վերջինս ունի բավականին փոքր չառավիղ, լիցքի մեծ խտություն, պրոտոնացված վիճակում զուրկ է էլեկտրոններից և առավելագույն չափով կարող է մոտենալ առավել էլեկտրաբացասական տարրերի ատոմներին: Ջրածնային կապի առաջացմանը մասնակցում են առավել էլեկտրաբացասական տար-

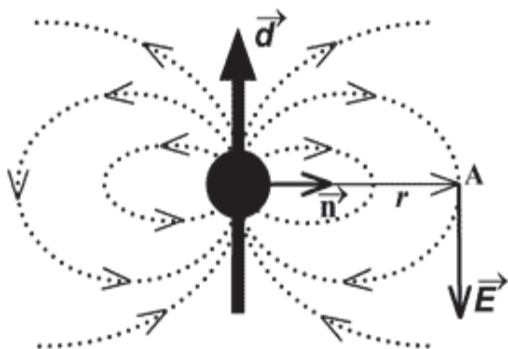
րեր պարունակող (F, O, N, հազվադեպ Cl և S) միացությունները: Ջրածնային կապի առաջացման դեպքում կապին մասնակցող ատոմներից գոնե մեկը պետք է ունենա ազատ էլեկտրոնային զույգ: **H-O** կապերի մեծ բևեռայնության պատճառով ջրի մոլեկուլների միջև ևս գոյանում են ջրածնային կապեր: Ջրածնային կապի ձևավորման մեջ որոշակի բաժին ունեն և՛ էլեկտրաստատիկ ձգողությունը, և՛ կապի կովալենտությունը: Այստեղից հետևում է, որ ջրածնային կապը նույնպես ուղղորդված կապ է: Դրանով է մասնավորապես պայմանավորված սառույցում ջրի մոլեկուլների խիստ որոշակի փոխդասավորությունը:

Ջրածնային կապերով և սառույցի բյուրեղացանցի յուրահատուկ կառուցվածքով է պայմանավորված նաև ջրի մյուս անկանոնությունը՝ ծավալի մեծացումը ջերմաստիճանը 4°C -ից իջեցնելիս: Մոլեկուլներն այդ ջերմաստիճանում ունեն «դարսման» ամենամեծ խտությունը, դրանից բարձր և ցածր ջերմաստիճանում դարսման խտությունը, այսինքն՝ ջրի ընդհանուր խտությունը փոքրանում է:

Այս երևույթը կարևոր նշանակություն ունի մեծ ջրավազաններում կենդանական և բուսական աշխարհի պահպանման համար:

Ջրածնային կապը կարևոր նշանակություն ունի սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների և այլ բարձրամոլեկուլային միացությունների տարածական կառուցվածքի ապահովման համար: Նյութերը, որոնք ունակ են քայքայելու ջրածնային կապը, խախտում են մակրոմոլեկուլների տարածական կառուցվածքը, օրինակ՝ էթիլիումի բրոմիդի մուտածին հատկությունը պայմանավորված է ԴՆԹ-ի թելիկների միջև գտնվող ջրածնային կապերի կայունության վրա վերջինիս ունեցած ազդեցությամբ:

Վան-դեր-Վալսյան կապեր: Այս տիպի կապն առաջանում է միջմոլեկուլային և միջատոմային փոխազդեցությունների շնորհիվ: Վան-դեր-Վալսյան փոխազդեցությունները (նկ. 7) ձևավորվում են երեք տիպի էլեկտրամագնիսական ուժերով.



Նկ. 7. Վան-դեր-Վալսյան ուժեր

1. Կոմնորոշող փոխազդեցություններ, դիպոլ-դիպոլ ձգողություն, որն իրականացնում է հաստատուն դիպոլ համարվող մոլեկուլների միջև, օրինակ՝ քլորաջրածնի մոլեկուլները հեղուկ և պինդ վիճակում:
2. Դիսպերսված ուժեր (Լոնդոնյան ուժեր), որոնք պայմանավորված են ակնթարթային և մակածված դիպոլներով:
3. Մակածված փոխազդեցություններ, որոնք պայմանավորված են հաստատուն և մակածված դիպոլներով:

Վան-դեր-Վալսյան փոխազդեցության էներգիան շատ փոքր է (1-4 կՋ/մոլ), սակայն այն էապես բարձրանում է փոխազդող մոլեկուլների միջև միացման հատվածների թվի ավելացման հաշվին: Տոքսիկանտի կողմից դրանք կարող են լինել արոմատիկ, հետերոցիկլիկ, ալկիլային ռադիկալներ, ընկալիչի կողմից՝ ամինաթթվային մնացորդների ոչ բևեռային հատվածներ (լեյցին, վալին, ալանին, պրովին և այլն): Ընկալիչի և տոքսիկանտի միջև հպումն իրականացնելուց հետո Վան-դեր-Վալսյան ուժերն ապահովում են նրանց տարածական կողմնորոշումը և ամուր կապումը:

Հիդրոֆոր փոխազդեցություն: Այս կապերը ձևավորվում են ջրային միջավայրում, երբ նյութերի մոլեկուլները փոխազդում են մեկը մյուսի հետ ոչ բևեռային (հիդրոֆոր) մասերով: Հիդրոֆոր կապերը

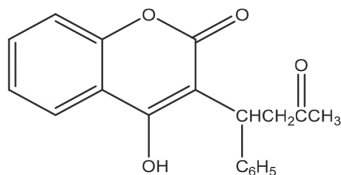
մեծ նշանակություն ունեն քսենոբիոտիկների ոչ բևեռային մոլեկուլների և բջջային ու ներբջջային թաղանթների փոխազդեցության ժամանակ: Այս դեպքում հնարավոր է մակրոմոլեկուլների տարածական կառուցվածքի խախտում:

ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՔԱՅՔԱՅՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

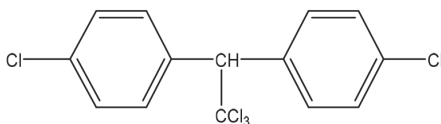
Կախված շրջակա միջավայրում քսենոբիոտիկների կայունությունից՝ նրանք բաժանվում են երեք խմբի՝

1. **Կենսաքայքայվող** քսենոբիոտիկներ, որոնք շրջակա միջավայրում հեշտությամբ քայքայվում են ինչպես կենսածին, այնպես էլ ոչ կենսածին գործոնների ազդեցությամբ: Դրանց են պատկանում կենսաբանական ծագում ունեցող նյութերը և ոչ կենսաբանական ծագում ունեցող որոշ օրգանական միացություններ (նավթի կազմում առկա մ-ալկանները, սպիրտները, ալդեհիդները և այլն): Մեծ վտանգ է ներկայացնում թունավոր նյութերի կենսակուտակումը, օրինակ՝ լիպոֆիլ միացությունները կենդանի օրգանիզմում:
2. **Համառ (պերսիստենտ)** քսենոբիոտիկներ. շատ կայուն միացություններ են, որոնք քայքայվում են շատ դանդաղ: Այս խմբի միացություններից ավելի շատ հայտնի են քլոր-օրգանական պեստիցիդները (նկ. 8), մասնավորապես ԴԴՏ-ն: ԴԴՏ-ն եռքլորեթանի ածանցյալն է՝ 2,2-բիս (պարաքլորֆենիլ)-1,1,1-եռքլորեթան: Վերջինս օրգանիզմում դանդաղ վերածվում է 3 միացությունների՝ երկքլորեթիլենի, երկքլորեթանի և քացախաթթվի ածանցյալների: Այս բոլոր նյութերը, այդ թվում և ԴԴՏ-ն խիստ թունավոր են, մասնավորապես, նրանք արգելակում են կորտիկոստերոիդների կենսասինթեզը և ներգատումը: Այս փաստի վրա է հիմնված ԴԴՏ-ի որոշ ածանցյալների կիրառումը հիպերկորտիցիզմի բուժման նպատա-

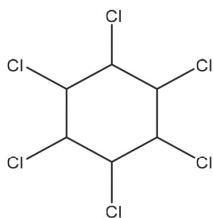
կով: ԴԴՏ-ի և նրա նյութափոխանակության արգասիքների դուրսբերումը մարդու և կենդանիների օրգանիզմից կատարվում է շատ դանդաղ: Կաթնասուններում հիմնական դուրս մղվող արգասիքներից են ԴԴՏ-ն և նրա կոնյուգատները: Այս ճարպալուծ նյութերը կուտակվում են ճարպային հյուսվածքում:



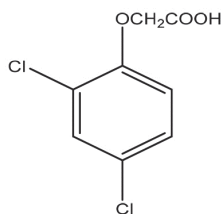
Վարֆարին



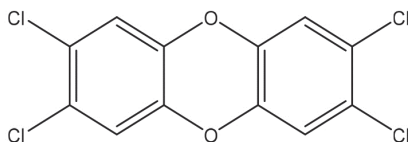
ԴԴՏ



Լինդան



2,4-երկքլորֆենօքսի
քացախաթթու (2,4-Դ)



2,4,7,8-տետրաքլորերկբենզոդեքսին (ՏԲԴԴ)

*Նկ. 8. Որոշ քլորօրգանական պեստիցիդների
կառուցվածքային բանաձևերը*

Էկոլոգիական սնման շղթայում ինչքան ավելի բարձրակարգ տեղ է զբաղեցնում օրգանիզմը, այնքան նրա հյուսվածքներում ավելի բարձր է ԴԴՏ-ի կոնցենտրացիան: Եթե ջրում ԴԴՏ-ի կոնցենտրա-

ցիան ընդունենք որպես մեկ միավոր, ապա նրա կոնցենտրացիան պլանկտոնում մոտավորապես հավասար կլինի 800-ի, ձկներում՝ 25 000, իսկ ձկներով սնվող թռչունների մոտ՝ 500 000:

ԴԴՏ-ն լայն կիրառություն է ունեցել վնասատուների դեմ պայքարելու համար, սակայն նրա տոքսիկությունը, բարձր կայունությունը երկրագնդի մակերևույթի պայմաններում, ինչպես նաև կայունությունը տարբեր օրգանիզմների ֆերմենտների նկատմամբ, մեծ թվով զարգացած երկրներում պատճառ են դարձել վերջինիս արտադրության և կիրառության արգելմանը: Մյուս կողմից՝ կա կարծիք, որ ԴԴՏ-ն փրկել է ավելի շատ թվով կյանքեր և կանխել ավելի շատ թվով հիվանդություններ, քան մարդու կողմից ստեղծված որևէ մեկ այլ միացություն: Մինչև օրս որոշ երկրներում ԴԴՏ-ն օգտագործվում է որպես մալարիայի մոծակի դեմ պայքարի միջոց:

3. **Ռեկալցիտրանային** միացություններ, որոնք գործնականում չեն քայքայվում: Դրանց շարքին պատկանում են ծանր մետաղները և մեծ կիսատրոհման պարբերություն ունեցող ռադիոնուկլիդները:

ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՈՒՄՆ ԻՐԱԿԱՆԱՑՆՈՂ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ

Շրջակա միջավայրից քսենոբիոտիկների հեռացման գործընթացում կարևոր դեր են խաղում բակտերիաները, միկրոմիցետները, սակայն չեն հանդիպում միկրոօրգանիզմների այնպիսի շտամներ, որոնք կարող են իրականացնել քսենոբիոտիկների լիարժեք չեզոքացում: Այդ պատճառով աղտոտող նյութերի արդյունավետ վնասագերծումը կարող է իրականանալ մանրէների հետ համակեցությամբ, որտեղ գործում են փոխազդեցության տարբեր ձևեր՝ կոոպերացիա, կոմենսալիզմ, սիմբիոզ և այլն: Իսկ մանրէների համակեցությունում կենսաքայքայման գործընթացների փոխկապակցած փոխանակային ուղիների առկայության շնորհիվ քսենոբիոտիկները կարող են ենթարկվել կենսաքայքայման, ինչն էլ հիմք է հանդիսանում շրջակա

միջավայրի աղտոտվածության դեմ պայքարելու համար: Մանրէների այսպես կոչված հարմարողական շրջանը (մինչև միացության կենսափոխակերպման գործընթացի սկսվելը) տվյալ քսենոբիոտիկի նկատմամբ ավելի կարճ է, երբ այդ միացությունը կրկնակի է հայտնվում շրջակա միջավայրում: Մանրէները տոքսիկ միացության նկատմամբ հարմարողական շրջանում տարանջատվում են ըստ տվյալ քսենոբիոտիկը քայքայելու ունակության: Արդյունքում բնական ուղիով առաջանում են մանրէների պոպուլյացիաներ, որոնք մի քանի ամիս կարող են պահպանվել հողում մինչև տոքսիկանտի լիարժեք քայքայումը: Այդ միացությունների հետագա ներթափանցման դեպքում հողում արդեն առկա են հարմարված մանրէների տեսակներ, որոնք կարող են քայքայել տվյալ տոքսիկանտը:

Նոր կատաբոլիկ գործառույթներով մանրէների ի հայտ գալը բացատրվում է բնական գենետիկական վերակառուցման գործընթացներով: Կենսաքիմիական փոփոխականության հանգեցնող միջօրգանիզմային գենետիկական տեղեկատվության փոխանցման գործընթացում մեծ դեր ունեն արտաքրոմոսոմային գենետիկական տարրերը՝ պլազմիդները: Կատաբոլիկ պլազմիդները, որոնք գաղտնագրում են քսենոբիոտիկների փոխակերպման և հանքայնացման գործընթացները, մանրէներին հնարավորություն են տալիս միմյանց միջև վերաբաշխել քայքայող գեների ամբողջությունը: Ներկայումս նկարագրված են բազմաթիվ բնական կատաբոլիկ պլազմիդներ, որոնք հանդիպում են հողի միկրոբիոտայի տարբեր ներկայացուցիչներում՝ հատկապես առավել հաճախ նրանք նկարագրված են *Pseudomonas* ցեղի համար: Տեղեկատվությունը, որոնք կրում են պլազմիդները, կարող է ընդլայնել մանրէների կողմից քայքայվող քսենոբիոտիկների տեսակները: Այս դեպքում գործում են մի քանի մեխանիզմներ. կամ միավորվում են երկու տարբեր նյութափոխանակային ուղիներ, կամ կատարվում է մոր ուղու ամբողջական գաղտնագրում և կամ լրացվում են գոյություն ունեցող նյութափոխանակային ուղիները: Նոր նյութափոխանակային ուղիների առաջացումն իրականանում է ի հաշիվ ներ- և միջպլազմիդային համադրություն-

ների, որոնք բերում են պլազմիդներում գենների վերադասավորման: Կատաբոլիկ պլազմիդների ճկունությունն ապահովում է գենետիկական նյութի վերաբաշխումը, ինչի արդյունքում բնության մեջ ի հայտ է գալիս նոր միացություն քայքայող նոր օրգանիզմ: Այսպիսով, տեղեկատվության փոխանակման բնական գենետիկական մեխանիզմները թույլ են տալիս ստանալ քսենոբիոտիկները քայքայող արդյունավետ շտամներ:

Չնայած իրենց բարձր և էկոլոգիական ճկունությանը՝ միկրոօրգանիզմներն ի վիճակի չեն իրականացնելու որոշ քսենոբիոտիկների (պոլիարոմատիկ ածխաջրածիններ և հալոգեն պարունակող օրգանական միացություններ) խորը քայքայում: Այս միացությունները շատ կայուն են շրջակա միջավայրում կենսաբանական և նստվածքային հանքերի կողմից ամուր մակակլանման (ադսորբման) և վատ գաղթի պատճառով: Այդպիսի քսենոբիոտիկների արդյունավետ կենսափոխակերպման համար առաջարկված է մի քանի քայքայող պլազմիդների միավորում մեկ մանրէային բջջում, և նոր կատաբոլիկ ուղիների վերակառուցում: Նավթային աղտոտվածության դեմ պայքարելու նպատակով գենետիկական ճարտարագիտության օգնությամբ ստեղծված է *Pseudomonas* -ի «գերշտամ», որը կրում է մի քանի պլազմիդներ, որոնցից յուրաքանչյուրը գաղտնագրում է ածխաջրածինների առանձին դասի քայքայման ֆերմենտ: Գենետիկական ճարտարագիտության մեթոդներով ստեղծված քսենոբիոտիկների մանրէաբանական քայքայիչների գործնական կիրառումը գտնվում է վաղ փուլում: Հիմնական խնդիրն այն է, որ նոր կատաբոլիկ ուղիով օժտված մանրէն, որը վերադարձվում է ելակետային միջավայր, ստիպված է լինում մրցակցել տվյալ պայմաններին լավ հարմարված բնական միկրոբիոտայի հետ և բախվում է ածխաջրածինների մեծ թվով աղբյուրների, որոնց մի մասը բարձրատոքսիկ է: Այդ դեպքում շտամի և նոր կատաբոլիկ գործառույթի կայունությունը կարող է խախտվել:

ՔՍԵՆՈՐԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Օրգանիզմի վրա մի քանի քսենոբիոտիկների ներգործության դեպքում առանձին քսենոբիոտիկի ազդեցությունը տարբեր ռեակցիաների միջոցով փոխկապակցվում է մյուս քսենոբիոտիկների հետ: Այսպիսի ազդեցությունը կոչվում է համակցված: Տարբերում են համակցված ազդեցության 4 հիմնական ձևեր.

1. **Անկախ** ազդեցություն, երբ մի քանի քսենոբիոտիկների գումարային ազդեցությունը չի տարբերվում առանձին քսենոբիոտիկների ազդեցությունից և գերիշխում է ամենաբարձր տոքսիկություն ունեցող նյութի էֆեկտը: Մնացած քսենոբիոտիկների ազդեցությունը քողարկվում է, և քսենոբիոտիկների խառնուրդի էֆեկտը որոշվում է նրանցից ամենաթունավորի ազդեցությամբ:

2. **Գումարային (ադիտիվ)** ազդեցություն, երբ վերջնական էֆեկտը պայմանավորված է քսենոբիոտիկների տվյալ հավաքածուի բոլոր բաղադրամասերի գումարային ազդեցությամբ, այսինքն՝ խառնուրդի էֆեկտը հավասար է գործող բաղադրամասերի էֆեկտների գումարին:

3. **Կուտակային** ազդեցություն (սիներգիզմ), երբ վերջնական էֆեկտը զգալիորեն ավելի բարձր է խառնուրդի բոլոր քսենոբիոտիկների գումարային ազդեցությունից և գերազանցում է գործող բաղադրամասերի ընդհանուր գումարային էֆեկտը: Դա ամենավտանգավոր և ցավոք դժվար կանխագուշակելի տարբերակ է, քանի որ յուրաքանչյուր նյութ անկախ քանակից կարող է առաջացնել հարաբերականորեն անվտանգ մյուս նյութերի ազդեցության ուժեղացում:

4. **Հակազոնիստային** ազդեցություն, երբ վերջնական էֆեկտն ավելի թույլ է, քան տվյալ խառնուրդի կազմի մեջ մտնող գործող քսենոբիոտիկների գումարային էֆեկտը, ինչը դրական է թունավոր նյութերի, սակայն անթույլատրելի է դեղամիջոցների համար, քանի որ ժամանակից շուտ է իջնում դեղամիջոցի ազդեցությունը:

Որոշ դեպքերում մոնոթերապիան, այսինքն՝ բուժումը որոշակի դեղամիջոցով, ավելի արդյունավետ է, քան պոլիպրագմագիան, երբ հիվանդին միաժամանակ նշանակվում են մի քանի դեղամիջոցներ:

Համակցված ազդեցությունից բացի հնարավոր է քսենոբիոտիկների **համալիր** ազդեցություն, երբ քսենոբիոտիկներն օրգանիզմ են ներմուծվում միաժամանակ տարբեր ճանապարհներով՝ շնչառական, աղեստամոքսային ուղիներով և մաշկային ծածկույթներով:

Քսենոբիոտիկների և շրջակա միջավայրի անբարենպաստ գործոնների (**տապ, ցուրտ, չորություն, խոնավություն, աղմուկ, թրթռում, ճառագայթում** և այլն) միաժամանակյա ազդեցությունը կոչվում է **գուգակցված**:

Տարբեր մարդկանց կենսաքիմիական ռեակցիաների ընթացքի առանձնահատկություններից կախված՝ առանձին քսենոբիոտիկների նկատմամբ անհատական զգայնությունը տարբեր է:

Իդիոսինկրագիան – դա որոշ ոչ յուրահատուկ գրգռիչների նկատմամբ օրգանիզմի հիվանդագին ռեակցիան է, որը դիտվում է քիչ թվով մարդկանց մոտ: Օրգանիզմը բարձր զգայնություն կարող է ցուցաբերել որոշ սննդանյութերի, դեղամիջոցների (որոշ հակաբիոտիկներ, սուլֆանիլամիդներ, ամիդոպիրին) և առանձին ֆիզիկական ու քիմիական գործոնների (ինսուլյացիա, գերսառեցում, ռեակցիա յուղի և բրոմի հետ) նկատմամբ: Ի տարբերություն ալերգիային ռեակցիաների՝ իդիոսինկրագիան արտահայտվում է գրգռիչի հետ արդեն իսկ առաջին շփումից՝ շրջանցելով ալերգիային բնորոշ սենսիբիլիզացման և ապասենսիբիլիզացման գործընթացները: Հիմնական գրգռիչները ոչ սպիտակուցային բնույթի նյութեր են, այսինքն՝ օժտված չեն հակածինային հատկություններով և չեն ուղեկցվում հակամարմինների սինթեզով:

ԹՈՒՆԱՎՈՐ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԵՎ ԴԵՂԱՄԻՋՈՅՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿՈՒՅԻ ԿԵՆՍԱՄԻՆԹԵՋԻ ՎՐԱ

Բջիջներում իրականացվող բոլոր գործընթացներից առավել բարդը սպիտակուցի կենսասինթեզն է, որը հնարավոր է խախտել բոլոր 3 մակարդակներով՝ կրկնապատկում (ռեպլիկացիա), տրանսկրիպցիա, տրանսլյացիա: Տարբեր մուտածինների ազդեցությամբ խախտվում են ռեպլիկացիայի գործընթացը և տրանսկրիպտոնի կառուցվածքը (հավելված նկ. 11), ինչի արդյունքում խեղաթյուրվում է պոլիպեպտիդի կենսասինթեզի վերաբերյալ առկա տեղեկատվությունը: Շրջակա միջավայրի այնպիսի մուտագեններ, ինչպիսին են բենզոպիրենը և լինդանը, արգելակելով ԴՆԹ-ի կրկնապատկումը, ընդհատում են սպիտակուցի կենսասինթեզի գործընթացը: Հայտնաբերված է նաև տարբեր թունավոր նյութերի ազդեցությունը տրանսկրիպցիայի գործընթացի վրա: Այս տեսակետից ցուցադրական է քսենոէստրոգենների գործունեությունը: Այսպիսի նյութերից են գենիստանը և գոսսիպոլը, որոնք փոխազդում են էստրոգենային ընկալիչների հետ և փոխում տրանսկրիպցիայի արագությունը:

Սպիտակուցի կենսասինթեզի վրա արդյունավետ ազդող դեղամիջոցներին են պատկանում հակառուտուցային հակաբիոտիկները (աղ. 1), որոնք որպես օրենք արգելակում են ինչպես տրանսկրիպցիայի, այնպես էլ տրանսլյացիայի գործընթացները:

*Որոշ հակաուռուցքային հակաբիոտիկների ազդեցությունը
սպիրակուցի կենսասինթեզի վրա*

Գեղամիջոցի անվանումը	Գեղամիջոցի ազդեցությունը
Ակտինոմիցին D, ռուբոմիցին C, օլիվոմիցին, միտոմիցին C-	Շրջափակում են տրանսկրիպտոմը կամ արգելակում են ՌՆԹ-պոլիմերազը
Ֆտորուրացիլ	Մրցակցում է ուրացիլի հետ թիմիլիլսինթազի համար, շրջափակում է ԴՆԹ-ի կենսասինթեզը,
Նոբվալին և ինդոլմիցին	Խոչընդոտում են ամինոացիլ-փ-ՌՆԹ-ի առաջացումը
Ստրեպտոմիցին, նեոմիցին, կոնվալին, ատրինեռկարբոնաթթու	Արգելակում են տրանսլացիան՝ կապվելով բակտերիային ռիբոսոմի. 30S ենթամիավորին
Պուրոմիցին և քլորամֆենիկոլ	Շրջափակում են պեպտիդիլ-տրանսֆերազային ռեակցիան
Տետրացիկլին և ստրեպտոգրանցին	Արգելակում են էլոնգացիան՝ խոչընդոտելով ամինոացիլ-փ-ՌՆԹ-ի կապումը ռիբոսոմի Ա կենտրոնի հետ
Էրիթրոմիցին և վիոմիցին	Դարձելի ձևով կապվում են բակտերիային ռիբոսոմի. 50S ենթամիավորին՝ խախտելով ամինաթթուների միջև պեպտիդային կապերի առաջացումը

Սպիտակուցի կենսասինթեզն արգելակող հակաբիոտիկները չափազանց թունավոր են բոլոր բջիջների համար։ Ուստի նոր հակաբիոտիկների ստեղծման ռազմավարությունը պետք է ուղղված լինի բակտերիային բջիջների նկատմամբ դրանց ընտրողական ազդեցության կամ էլ որոշակի թիրախային հյուսվածքների և օրգանների վրա անմիջական ազդեցության հիման վրա։

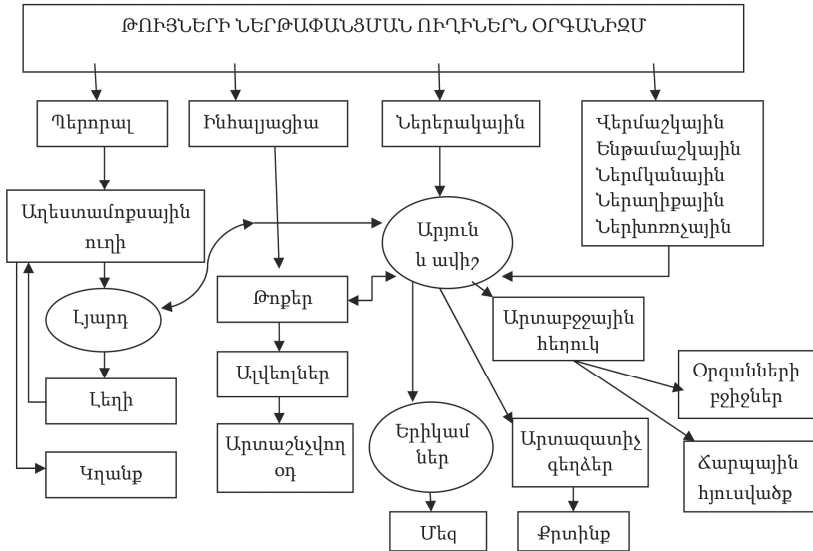
ԳԼՈՒԽ II
ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՆԵՐԾՆՈՒՄԸ, ԿԱՊՈՒՄԸ,
ՓՈԽԱԳՐՈՒՄԸ ԵՎ ԴՈՒՐՍԵՐՈՒՄԸ ԿԵՆԴԱՆԻ
ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Օտարածին միացություններն օրգանիզմ կարող են ներթափանցել տարբեր ուղիներով (նկ. 9): Տոքսիկ նյութերն առավել հաճախ հայտնվում են ստամոքսում, և նրանց ներծծումն իրականանում է ինչպես ստամոքսում, այնպես էլ աղիներում: Բազմաթիվ օտարածին միացություններ ոչ խոնացված մոլեկուլների պարզ դիֆուզիայի եղանակով հեշտությամբ ներծծվում են ստամոքսի լորձաթաղանթով: Հիմնական ներծծումն իրականանում է բարակ աղիներում, որտեղ pH-ը 7,3-7,5 է: Այս պայմաններում օրգանական բնույթի քսենոբիոտիկների մեծ մասը գտնվում է ամբողջական ճարպալուծ մոլեկուլների ձևով, որը հեշտացնում է նրանց փոխադրումը կենսաբանական թաղանթներով: Բարձրախոնացված թթուները և հիմքերը նույնպես ներծծվում են աղիներում, սակայն ավելի դանդաղ, հնարավոր է, լորձաթաղանթի մակերեսին գտնվող ջրային ծակոտիկների միջոցով: Իոնացված նյութերի ներծծման համար էական նշանակություն ունի պինդցիտոզը թավիկներում: Դեղաբանական կամ տոքսիկ ազդեցության դրսևորման համար կարևոր նշանակություն ունեն տոքսիկանտի ներծծման արագությունը և արյան մեջ առավելագույն կոնցենտրացիային հասնելու պահը: Քսենոբիոտիկների առավելագույն կոնցենտրացիան արյան մեջ սովորաբար հասնում է per oral (հաբերի ձևով) նրանց ընդունումից 2-3 ժամ հետո:

Յնդող և գոլորշիանման նյութերի ներծծումը կատարվում է շնչառական ուղիներում. ընդ որում, ինչքան փոքր է մասնիկը, այնքան խորն է այն թափանցում: Թոքերի ավելոլներ անցած տոքսիկանտները շատ արագ թափանցում են արյուն: Դա վերաբերում է ինչպես ճարպալուծ, այնպես էլ ջրալուծ նյութերին: Ներծծումն իրականանում է պարզ դիֆուզիայի եղանակով ըստ կոնցենտրացիայի գրադիենտի: Այս ճանապարհով արյան մեջ են ընկնում շատ տոքսի-

կանոններ, այդ թվում այնպիսի նյութեր, ինչպիսին են հալոգենացված ածխաջրածինները:

Ներծծումը մաշկի միջոցով իրականանում է էպիդերմիսով, մազերի ֆոլիկուլների և ճարպագեղձերի արտազատող ծորաններով: Էպիդերմիսի միջոցով շատ հեշտ



Նկ. 9. Օրգանիզմի միացությունների կենդանի օրգանիզմ ներթափանցման ուղիները

դիֆուզիայի են ենթարկվում ճարպալուծ միացությունները, մասնավորապես ֆոսֆորօրգանական միացությունները: Ինչ վերաբերվում է դեղամիջոցներին, ապա վերը նշված մեխանիզմներից բացի նրանք օրգանիզմ կարող են մուտք գործել ներերակային կամ ուղիղ աղիքային ճանապարհով: Արյան հոսն անցած նյութերը գտնվում են կամ ազատ վիճակում, կամ կապվում են արյան պլազմի սպիտակուցների հետ: Պայմանավորված քսենոբիոտիկի ֆիզիկաքիմիական հատկություններով և արյան մեջ հիմնական փոխադրիչ սպիտակուց արբումինի պարունակությամբ՝ քսենոբիոտիկի քանակը տատանվում է

1%-ից մինչև 99%: Սպիտակուցների հետ կապված ֆրակցիան մեմահատուկ կուտակարան է, որից նյութն աստիճանաբար անջատվում է և թափանցում օրգանիզմի տարբեր հյուսվածքներ և բջիջներ: Պլազմի սպիտակուցների հետ կապը որպես կանոն անկայուն է, և որոշ էնդոզեն նյութեր, օրինակ՝ ճարպաթթուները, կարող են դուրս մղել տոքսիկանտներին՝ հեշտացնելով նրանց անցումը հյուսվածքներ: Ազատ ճարպաթթուների կոնցենտրացիան արյան մեջ բարձրանում է սթրեսի, հիպօքսիայի և ագիդոզի ժամանակ, այդ պատճառով մման ախտաբանական վիճակները խորացնում են տոքսիկ էֆեկտը: Արյան պլազմից ճարպալուծ ոչ իոնացված մոլեկուլները՝ արագ, իսկ իոնացվածները՝ ավելի դանդաղ անցնում են հյուսվածքներ: Քսենոբիոտիկներն ավելի արագ թափանցում են ուժգին արյունամատակարարում ունեցող հյուսվածքները և օրգանները, ինչպիսին են ուղեղը, լյարդը, երիկամները, սիրտը և թոքերը: Նշված օրգանները տոքսիկ նյութերի ազդեցության առաջնահերթ թիրախներ են, մնացած հյուսվածքներն ունեն ավելի թույլ արյունամատակարարում, և այնտեղ քսենոբիոտիկները հասնում են ավելի դանդաղ: Սկանները և ճարպային հյուսվածքը կազմում են մարմնի զանգվածի մեծ մասն, այդ պատճառով էկզոզեն նյութերն աստիճանաբար կուտակվում են այնտեղ՝ ստեղծելով «պահեստարան», որն համեմատաբար երկար ժամանակով արյան մեջ ապահովում է տվյալ նյութի կոնցենտրացիայի որոշակի մակարդակ: Պետք է նշել, որ օտարածին նյութերը հյուսվածքներում կարող են բաշխվել անհավասարաչափ՝ կախված լիպիդներում նրանց լուծելիությունից, սպիտակուցների հետ կապվելու ունակությունից և հյուսվածքների ու օրգանների արյունամատակարարումից:

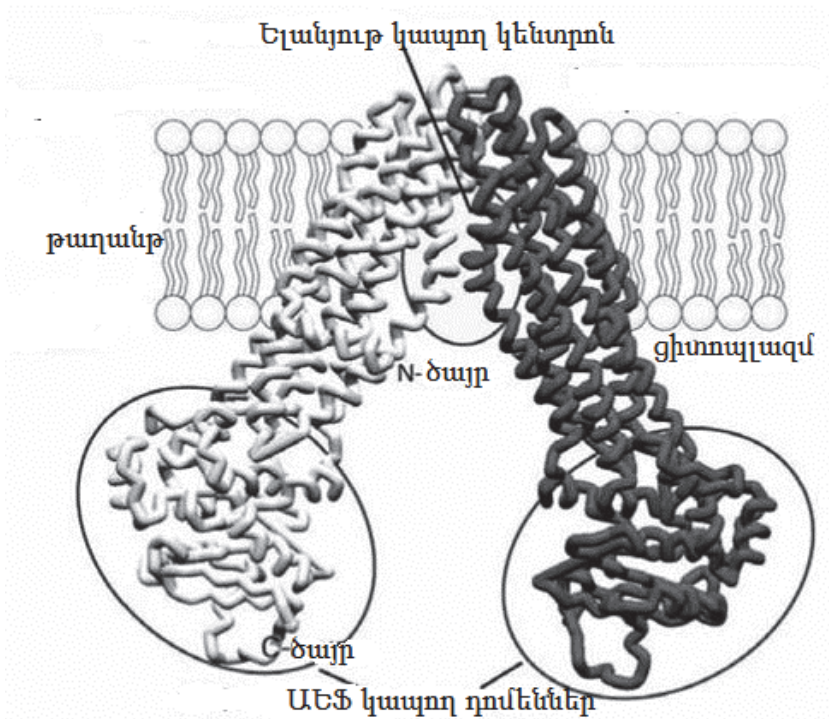
Շատ քսենոբիոտիկներ միանում են օրգանիզմում էնդոզեն նյութերի (հորմոններ, նեյրոմիջնորդանյութեր և այլն) փոխազդեցության համար գոյություն ունեցող սպեցիֆիկ ընկալիչներին: Տոքսիկ նյութերի նույնիսկ ցածր կոնցենտրացիաները կարող են շրջափակել կամ քայքայել ընկալիչների կառուցվածքը, որն էլ բացասաբար է ազդում բջջային նյութափոխանակության կարգավորման վրա:

Արյան պլազմում գտնվող մեծ թվով ինչպես էնդոգեն (ազատ բի-լիռուբին, ճարպաթթուներ), այնպես էլ էկզոգեն (սուլֆանիլամիդներ, հակաբիոտիկներ, սալիցիլատներ, սրտային գլիկոզիդներ, հակամա-կարող դեղամիջոցներ) նյութեր կապվում և փոխադրվում են ալբու-մինի միջոցով: Որոշ նյութեր (ճարպալուծ վիտամիններ, անաբոլիկ ստերոիդներ) փոխադրվում են լիպոպրոտեիններով: Բջջներում, հատկապես լյարդում, բազմաթիվ քսենոբիոտիկներ (ուռուցքածին-ներ, հակաբիոտիկներ, նիտրոածանցյալներ) կապվում են (որոշները կովալենտ) գլոտաթիոն-տրանսֆերազներով: Մետաղները կապվում են գլոտաթիոնի SH-խմբերով և փոքր սպիտակուց մետաղաթիոնեի-նով, որը հարուստ է ցիստեինի մնացորդներով: Կապված քսենոբիո-տիկներն ակտիվ չեն, աստիճանաբար նրանք ազատվում են, փոխա-կերպվում և դուրս բերվում:

Ներկայումս կաթնասունների բջջներում հայտնաբերված են 50 ABC (ATP-binding cassette)-փոխադրիչներ, որոնք իրականացնում են թաղանթով փոքր մոլեկուլների փոխադրումը: Առաջին ABC-փոխադ-րիչը հայտնաբերվել է որոշ դեղամիջոցների նկատմամբ ուռուցքային բջջների կայունությունն ուսումնասիրելիս: Այս բջջներում սինթեզ-վում են բազմադեղորայքային կայունություն ապահովող մեծ թվով MDR1 (multidrug resistance protein 1) տիպի փոխադրիչ սպիտակուց-ներ, որոնք ԱԵՖ-ի հիդրոլիզից առաջացած էներգիայի հաշվին առանց քիմիական ձևափոխման ենթարկելու ցիտոպլազմից հեռաց-նում են տարբեր դեղամիջոցներ: Վերջիններս հիմնականում տար-բեր բջջային գործառույթներ խափանող փոքր հիդրոֆոբ մոլեկուլներ են, որոնք պարզ դիֆուզիայի ճանապարհով պլազմային թաղանթով հայտնվում են ցիտոպլազմում: Օրինակ՝ հակաուռուցքային դեղամի-ջոցներ կովիսիցինը և վինբլաստինը MDR1 տիպի փոխադրիչներով շատ արագ հեռացվում են ցիտոպլազմից: Ուստի MDR1 տիպի փո-խադրիչներ սինթեզող ուռուցքային բջջների ոչնչացման նպատա-կով պահանջվում է դեղամիջոցների ավելի մեծ չափաքանակ օգտա-գործել:

ABC-փոխադիչները հիմնականում գտնվում են կաթնասունների լյարդի, երիկամների և աղիների բջիջներում: Նրանց ելանյութերն են բացասական լիցք կրող ճարպալուծ մոլեկուլները:

ABC-փոխադիչները կազմված են երկու թաղանթակա և երկու ցիտոպլազմային ԱԵՖ կապող դոմեններից (նկ. 10):



Նկ. 10. ABC-փոխադիչների տարածական կառուցվածքը

Նման տիպի փոխադրիչով ելանյութի տեղափոխումը ցիտոպլազմից դեպի արտաբջջային տարածք ընթանում է հինգ փուլերով (նկ. 11):

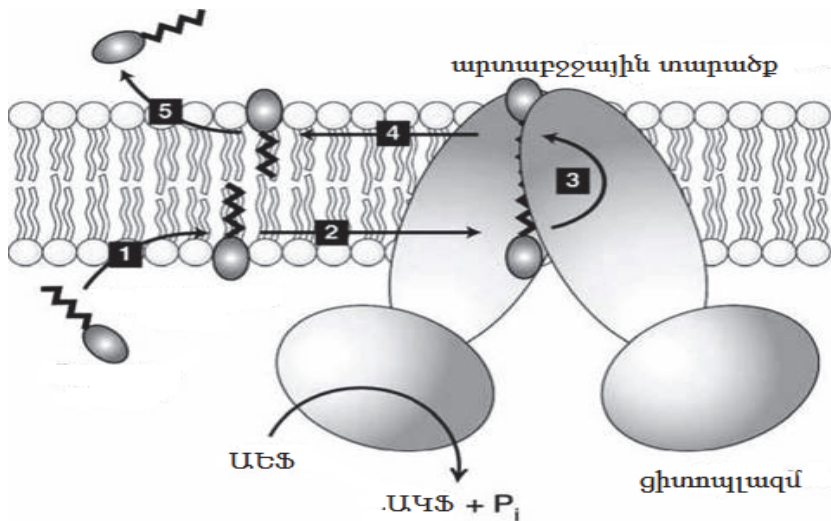
1. Ելանյութի հիդրոֆոբ հատվածը հիդրոֆոբ ուժերի հաշվին ինքնաբերաբար մխրճվում է թաղանթի լիպիդային շերտի մեջ, իսկ լիցքավորված հատվածը հպվում է ցիտոպլազմին:

2. Ելանյութը թաղանթով դիֆուզվում է դեպի փոխադրիչ սպիտակուց և կապվում վերջինիս:

3. Փոխադրիչը ԱԵՖ-ի էներգիայի հաշվին լիցքավորված ելանյութը դուրս է բերում թաղանթի արտացիտոպլազմային հատված:

4. Թաղանթի արտացիտոպլազմային հատվածում ելանյութն ազատ տեղաշարժվում է լիպիդային մոնոշերտով:

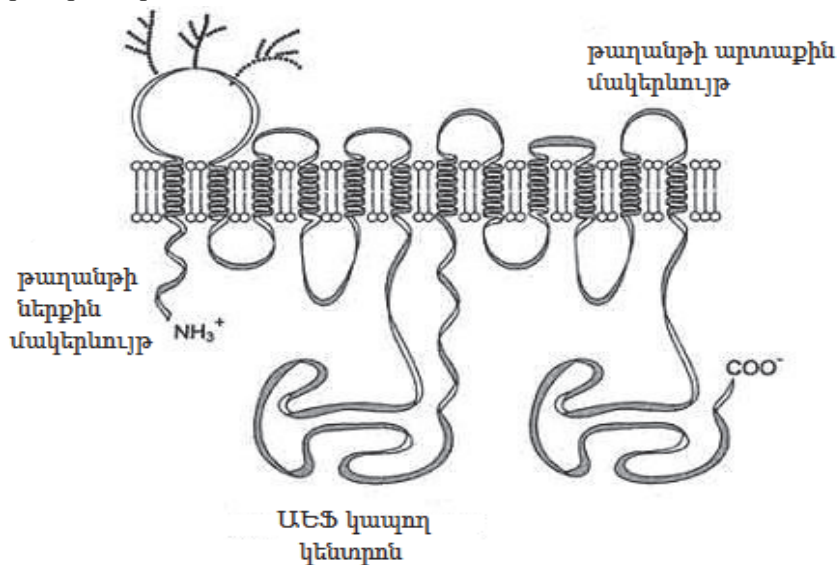
5. Ելանյութը հեռանում է դեպի արտաբջջային տարածք:



Նկ. 11. ABC-փոխադրիչների գործունեության ֆլուպազային մեխանիզմը

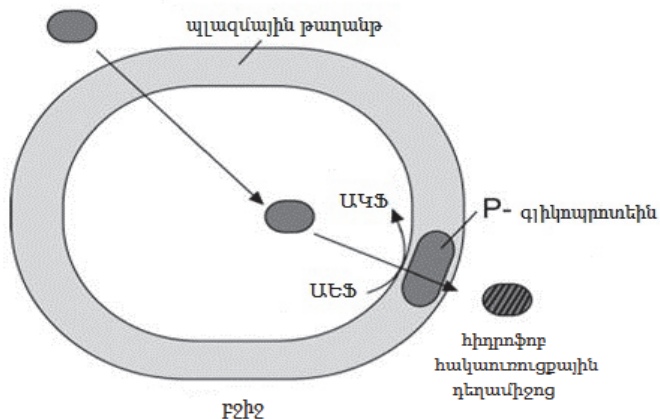
Քսենոթիոտիկների բջջից դուրսմղման շատ կարևոր մեխանիզմ է նաև P-գլիկոպրոտեինի (նկ. 12) գործունեությունը, որը ևս փոխադրող ԱԵՖ-ազ է: P-գլիկոպրոտեինը ֆոսֆոգլիկոպրոտեին է, որի մոլեկուլային զանգվածը 170 կԴա է, առկա է շատ հյուսվածքների, մասնավորապես երիկամների և աղիների բջջերի պլազմային թա-

դանքներում: Այս սպիտակուցի պոլիպեպտիդային շղթան պարունակում է 1280 ամինաթթվային մնացորդ՝ առաջացնելով 12 միջթաղանթային դոմեններ և երկու ադենոզինեռֆոսֆատ (ԱԵՖ) կապող կենտրոններ:



Նկ. 12. P-գլիկոպրոտեինի կառուցվածքը

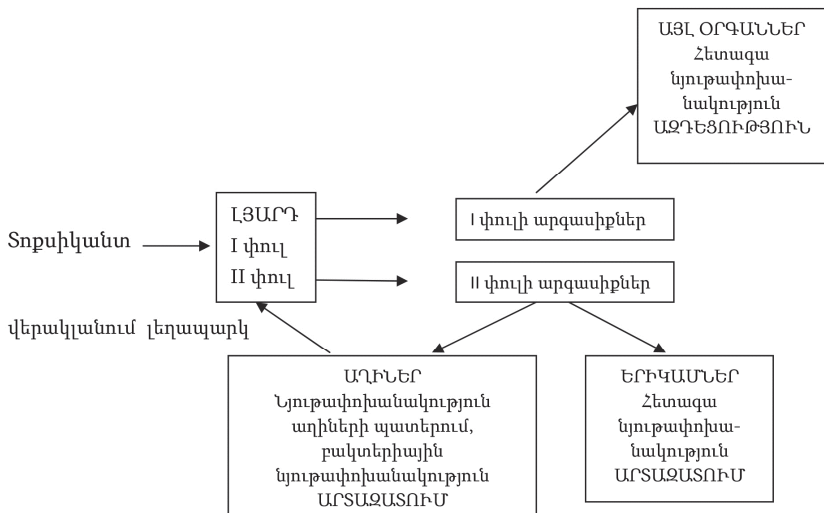
Նրա գործառույթը բջիջներից քլոր իոնների և հիդրոֆոր տոքսիկ միացությունների դուրսբերումն է: Հիդրոֆոր նյութի բջիջներ ներթափանցումից հետո այն բջջից հեռացվում է P-գլիկոպրոտեինով ԱԵՖ-ի հիդրոլիզի էներգիայի հաշվին (նկ. 13):



Նկ. 13. P-գլիկոպրոտեինի գործառնությունը

Քսենոբիոտիկների մեծամասնությունը փոխակերպումների արդյունքում դառնում է ավելի հիդրոֆիլ, անցնում է արյան պլազմա և հեռացվում է երիկամների միջոցով մեզի կազմում:

Շնորհիվ կենսափոխակերպման ֆերմենտների բազմազանության և բարձր ակտիվության՝ մարդու և կաթնասունների օրգանիզմներում քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության հիմնական օրգան է լյարդը: Բացի այդ, դոմերակային համակարգն ապահովում է ադեստամոքսային ուղուց ներծծված նյութերի անցումը լյարդով մինչ դրանց արյան ընդհանուր հուն մուտք գործելը (նկ. 14): Դոմերակային մազանոթային ցանցը, արյան և հեպատոցիտների մակերևույթի շփման մեծ մակերեսը, որն ապահովվում է լյարդի բջիջների հիմքային մակերեսի միկրոթավիկներով պայմանավորում է տոքսիկանտի լյարդային էլիմինացման բարձր արդյունավետությունը բջջային մակարդակով:



*Նկ. 14. Օրգանիզմում քսենոբիոտիկների փոխակերպման
փուլերի տեղակայումը*

Լյարդ-երիկամ փոխգործունեությունը շատ կարևոր դեր է խաղում մեծ թվով քսենոբիոտիկների վնասագերծման և դուրսբերման գործընթացում: Առավել հիպոտֆոր կամ բարձր մոլեկուլային զանգված (>300 կԴա) ունեցող նյութերը հաճախ լեղու հետ դուրս են բերվում աղիներ, հետագայում հեռացվում են կղանքի հետ:

Չնայած քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության մեջ կարևորագույն դեր ունի լյարդը, սակայն մնացած օրգանները մույնպես մասնակցում են այդ գործընթացին (հավելված նկ. 12): Երիկամները և թոքերը պարունակում են կենսափոխակերպման և՛ առաջին, և՛ երկրորդ փուլերի ֆերմենտներ: Երիկամներում գոյություն ունի լյարդում առաջացած կոնյուգացման արգասիքների ճանաչման և քայքայման յուրահատուկ համակարգ: Մնացած օրգանների ակտիվությունը, ինչպիսին են աղիները, փայծաղը, մկանային հյուսվածքը, ընկերքը, ուղեղը, արյունը, զգալիորեն ցածր է:

Արտալյարդային փոխանակության գործընթացներում կարող են առաջանալ արգասիքներ, որոնք նման են լյարդային ծագում ունեցող արգասիքներին, և որոշ դեպքերում արտալյարդային փոխանակության ընթացքում կարող է կատարվել լյարդում առաջացած նյութափոխանակության արգասիքների ակտիվացում:

ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻՑ ՊԱՇՏՊԱՆՈՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ

Կենդանիների և մարդու օրգանիզմում գոյություն ունեն քսենոբիոտիկներից պաշտպանող բազմաթիվ տարբեր համակարգեր, որոնցից հիմնականներն են.

- Պատնեշների համակարգեր, որոնք խոչընդոտում են քսենոբիոտիկների թափանցումը օրգանիզմի ներքին միջավայրեր, ինչպես նաև պաշտպանում են կարևոր օրգանները (ուղեղը, սեռական և որոշ ներզատիչ գեղձեր) ներքին միջավայր անցած օտարածին նյութերից:
- Օրգանիզմից քսենոբիոտիկների դուրսնդման հատուկ փոխադրող մեխանիզմներ:
- Ֆերմենտային համակարգեր, որոնք քսենոբիոտիկները վերածում են պակաս թունավոր և օրգանիզմից հեշտ դուրս մղվող նյութերի:
- «Հյուսվածքային պահեստարաններ», որտեղ կարող են կուտակվել որոշ քսենոբիոտիկներ:

Օրգանիզմի ներքին միջավայրը պաշտպանող պատնեշները ձևավորվում են միաշերտ կամ բազմաշերտ բջջային շերտերով:

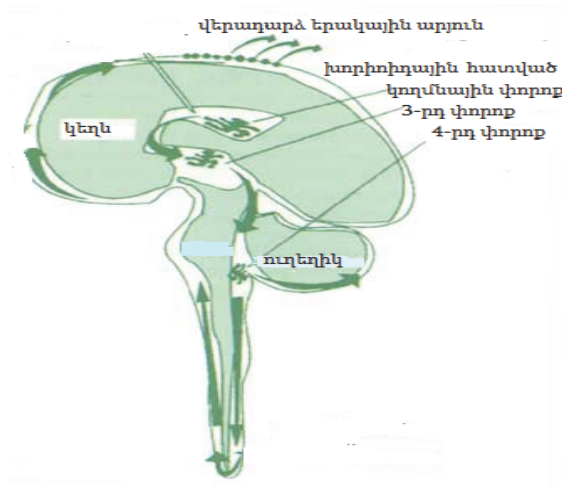
Ինչպես հայտնի է, յուրաքանչյուր բջիջ պատված է շատ բարակ լիպիդային թաղանթով, որը ջրում լուծված նյութերի համար գրեթե անթափանցելի է: Այդ պատճառով դժվար է և նույնիսկ անհնարին, որ օտարածին նյութերն անցնեն այդ բջիջների շերտերի միջով: Սակայն լիպիդներում լավ լուծվող նյութերը կարող են հաղթահարել այդ պատնեշը: Կենդանիների և մարդու օրգանիզմներում այդպիսի դեր

կատարում են մաշկը, աղեստամոքսային ուղին և շնչառական ուղիների ներքին մակերևույթը պատող էպիթելը:

Եթե քսենոբիոտիկն անցել է արյուն, ապա կարևոր օրգաններում (գլխուղեղի տարբեր բաժիններ, սեռական և որոշ ներզատիչ գեղձեր) նրանք հանդիպում են հյուսվածքաբյուրեղային պատնեշներին, որոնք տեղավորված են հյուսվածքի և արյան միջև: Իհարկե, որոշ քսենոբիոտիկներ կարող են անցնել այդ պատնեշներով: Այդ շարքին են պատկանում քնաբեր և նյարդային բջիջների վրա ազդող դեղամիջոցներ: Բացի այդ, որոշ քսենոբիոտիկներ կարող են վնասել հյուսվածքաբյուրեղային պատնեշների բջիջները, ինչի հետևանքով վերջիններս դառնում են հեշտ թափանցելի: Դա շատ վտանգավոր է, քանի որ պաշտպանությունից զրկված նյարդային և սեռական բջիջները կարող են մահանալ: Այսպես, օրինակ՝ տղամարդկանց անպտղության պատճառներից մեկը սերմնարանների հյուսվածքաբյուրեղային պատնեշի խանգարումն է, ինչը բացատրվում է տարբեր քսենոբիոտիկներով օդի, ջրի, սննդի աղտոտվածության աստիճանի բարձրացմամբ: Այդ պատնեշի վրա ուժեղ ազդեցություն ունեն կադմիումի միացությունները:

Կաթնատումների, այդ թվում և մարդու բազմաթիվ օրգաններում հայտնաբերված են արյան միջից քսենոբիոտիկները դուրս մղող փոխադրող համակարգեր, որոնցից ամենահզորները գտնվում են լյարդի և երիկամային խողովակների բջիջներում:

Հյուսվածքաբյուրեղային պատնեշով պաշտպանված օրգաններում գոյություն ունեն յուրահատուկ գոյացություններ, որոնք հյուսվածքային հեղուկից քսենոբիոտիկները քաշում են դեպի արյուն: Օրինակ՝ գլխուղեղի փորոքներում գոյություն ունի այսպես կոչված խորիոիդային հատված, որի բջիջներն օտարածին միացությունները լիքվորից (գլխուղեղը ողողող հեղուկ) տեղավորվում են այդ հյուսվածքում շրջանառվող արյուն (նկ. 15):



Նկ.15. Գլխուղեղի խորիդիդային հատվածները. սլաքներով ցույց է տրված գլխուղեղը ողողող հեղուկից դեպի արյուն անցնող ուղին

Այսպիսով, գոյություն ունեն քսենոքիոտիկների դուրսնդման երկու հիմնական տիպեր. նրանք, որոնք պահպանում են մեկ օրգանի ներքին միջավայրը (խորիդիդային հյուսվածքի բջիջների դուրսնդման համակարգ) և, որոնք մաքրում են ամբողջ օրգանիզմի ներքին միջավայրը (լյարդի և երիկամների խողովակների բջիջների փոխադրող համակարգեր):

Դուրսնդման համակարգերի աշխատանքի ընդհանուր սկզբունքը նույնն է. փոխադրող բջիջներն առաջացնում են որոշակի շերտ, որի մի կողմը սահմանակից է ներքին, մյուս կողմը՝ արտաքին միջավայրին: Այդ շերտի բջիջների լիպիդային թաղանթը չի անցկացնում ջրալուծ քսենոքիոտիկները, սակայն այդ թաղանթում գոյություն ունի հատուկ փոխադրող սպիտակուց, որը, ճանաչելով հեռացման ենթակա նյութը, նրա հետ առաջացնում է փոխադրող համալիր և ներքին միջավայրից վերջինիս լիպիդային թաղանթով անցկացնում է դեպի

այդ շերտի որոշ բջիջներ, որտեղից էլ մեկ այլ փոխադրիչ դուրս է մղում նրան բջջից դեպի արտաքին միջավայր:

Ապացուցված է, որ օտարածին միացությունների հիմնական մասը դուրս է մղվում երկու համակարգերով՝ նախատեսված օրգանական թթուների և օրգանական հիմքերի համար, այլ կերպ ասած, բոլոր մարդածին օրգանական նյութերը, որոնք ներքին միջավայրում առաջացնում են բացասական լիցքավորված իոններ (հիմքեր), դուրս են մղվում մի համակարգով, իսկ դրական լիցքավորված իոններ առաջացնողները (թթուներ)՝ մյուսով:

Ֆերմենտային համակարգեր

Քսենոբիոտիկները յուրահատուկ ֆերմենտային համակարգերով վերածվում են ավելի պակաս թունավոր նյութերի և ավելի հեշտ են ենթարկվում դուրսմղման: Այդ նպատակին են ծառայում ֆերմենտներ, որոնք կատալիզում են քսենոբիոտիկի մոլեկուլում որևէ քիմիական կապի ճեղքում կամ հակառակը՝ քսենոբիոտիկները միացնում են այլ նյութերի մոլեկուլների հետ: Արդյունքում առավել հաճախ առաջանում է օրգանական թթու, որը հեշտությամբ դուրս է մղվում օրգանիզմից:

Առավել հզոր ֆերմենտային համակարգերը գտնվում են լյարդի բջիջներում: Դա բնական է, քանի որ աղիներից հոսող արյունը այնտեղ գտնվող բոլոր սննդային նյութերով և քսենոբիոտիկներով անցնում է լյարդ, որի բջիջները հնարավորության սահմաններում թույլ չեն տալիս օտարածին նյութերին հայտնվելու ընդհանուր արյան հոսանքում: Մեծամասամբ լյարդը բավականին լավ կարողանում է հաղթահարել այդ խնդիրը: Լյարդում կարող են վնասագերծվել մույնիսկ այնպիսի վտանգավոր նյութեր, ինչպիսիք են պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածինները, որոնք ունակ են առաջացնելու քաղցկեղ: Սակայն այստեղ գոյություն ունի պարադոքս, երբ վնասագերծման համակարգը որոշ դեպքերում գործում է որպես թույն արտադրող, քանի որ այդ ֆերմենտային համակարգերի աշխատանքի

արդյունքում առաջանում են ավելի թունավոր և վտանգավոր արգասիքներ, քան ելակետային քսենոբիոտիկը:

Քսենոբիոտիկների պահեստարաններ

Որոշ քսենոբիոտիկներ ընտրողաբար կուտակվում են տարբեր հյուսվածքներում և կարող են այնտեղ պահպանվել որոշակի ժամանակ: Օրինակ՝ քլորացված ածխաջրածինները, որոնք օգտագործվում են որպես միջատների դեմ պայքարի միջոցներ, շատ լավ լուծվում են ճարպերում և կարող են կուտակվել կենդանիների ու մարդու ճարպային հյուսվածքում և պահպանվել այնտեղ երկար ժամանակ: Այսպիսի նյութերից մեկը ԴԴՏ-ն է, որը մինչև օրս հայտնաբերվում է կենդանիների ճարպային հյուսվածքներում:

Տետրացիկլինային շարքի միացությունները, ինչպես և կալցիումը, ընտրողաբար կուտակվում են աճող ոսկրային հյուսվածքում և այլն:

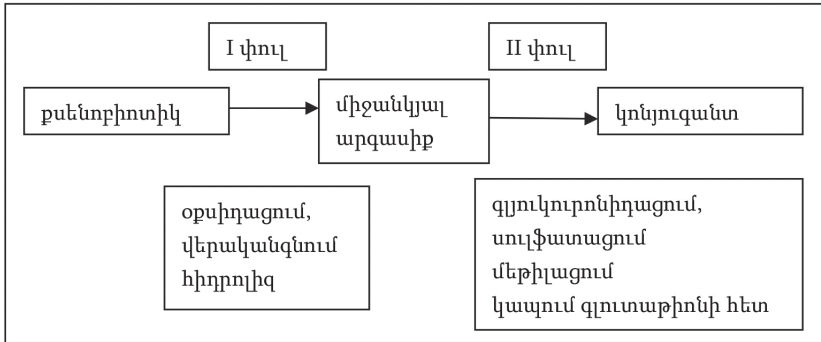
Այսպիսով, մարդու և կենդանիների օրգանիզմներում գոյություն ունեն օտարածին նյութերի դեմ գործող պաշտպանող համակարգեր: Ներկայումս այդ համակարգերով հետաքրքրված են դեղաբանները, որոնց նպատակն է ստեղծել պատնեշները հաղթահարող այնպիսի դեղամիջոցներ, որոնց չեզոքացումը չի ուղեկցվի ավելի թունավոր նյութերի առաջացմամբ: Անհրաժեշտ է իմանալ նաև տվյալ դեղամիջոցի չեզոքացման և օրգանիզմից դուրսմղման արագությունը:

Պաշտպանողական համակարգերի ուսումնասիրությամբ զբաղվում են ինչպես թունաբանները, այնպես էլ հիգիենայի մասնագետները, քանի որ մարդիկ և կենդանիները գոյատևում են շրջակա միջավայրի աճող մարդածին աղտոտվածության պայմաններում միայն շնորհիվ այս համակարգերի:

ԳԼՈՒԽ III
ԿԵՆԳԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ՕՏԱՐԱԾԻՆ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՐԿՓՈՒԼ
ՆՅՈՒԹՎՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բազմաթիվ քսենոփոտիկներ, անցնելով օրգանիզմ, ենթարկվում են կենսափոխակերպման և արտազատվում նյութափոխանակության արգասիքների տեսքով: Կենսափոխակերպման հիմքում հիմնականում ընկած են մոլեկուլների ֆերմենտային վերափոխումները: Այս երևույթի կենսաբանական իմաստը այն է որ քիմիական միացությունը վերափոխվում է օրգանիզմից հեշտությամբ դուրս մղվող ձևի, ինչը կրճատում է նրա ազդեցության տևողությունը:

Քսենոփոտիկների նյութափոխանակությունն ընթանում է երկու փուլերով, որոնց մասնակցում են մոտավորապես 30 ֆերմենտներ (նկ. 16):



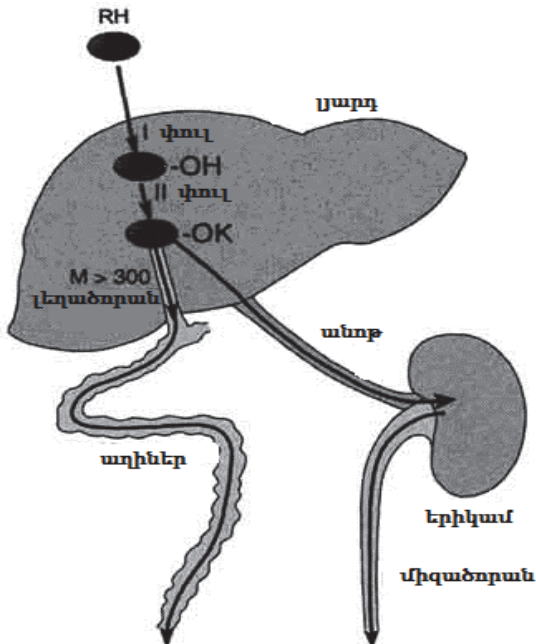
Նկ. 16. Օրգարածին միացությունների նյութափոխանակության փուլերը

Առաջին փուլի ընթացքում քսենոփոտիկի մոլեկուլները, ենթարկվելով օքսիդավերականգնողական կամ հիդրոլիտիկ վերափոխումների, հարստանում են բնեռային գործառնության խմբերով, ինչը դարձնում է նրանց ջրում ալելի լավ լուծելի և ռեակցիոնունակ: Դա իրականանում է օքսիդառեդուկտազների մասնակցությամբ մո-

լեկուլների օքսիդացման (կամ հազվադեպ՝ վերականգնման) կամ էլ էսթերազներով և ամիդազներով նրանց հիդրոլիզի ճանապարհով:

2-րդ փուլում նյութափոխանակության միջանկյալ արգասիքները տարբեր էնոզզեն մոլեկուլների (գլյուտաթիոն, գլյուկուրոնաթթու, սուլֆատ և այլն) հետ ենթարկվում են կենսաբանական կոնյուգացման, ինչի արդյունքում լիպոֆիլ և հետևաբար դժվար դուրս մղվող քսենոբիոտիկը դառնում է հիդրոֆիլ արգասիք և արագ արտազատվում մեզի միջոցով (նկ. 17):

Ավելի հիդրոֆոբ նյութերը կամ ավելի մեծ մոլեկուլային զանգված ունեցող նյութերը (300 կԴա-ից մեծ) հաճախ լեղու հետ դուրս են մղվում աղիներ և հետագայում հեռացվում են կղանքով:



Նկ. 17. Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությունը և դուրսբերումն օրգանիզմից RH-Քսենոբիոտիկ, K-կոնյուգացման ընթացքում օգտագործվող խումբ (գլյուտաթիոն)

Օտարածին նյութերի վնասագերծման համակարգը ներառում է բազմաթիվ ֆերմենտներ, որոնց ազդեցությամբ գործնականում ցանկացած քսենոբիոտիկ կարող է ձևափոխվել:

Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության ֆերմենտները հիմնականում տեղակայված են բջջի ներսում: Նրանց որոշ մասը գտնվում է ցիտոպլազմում, միտոքոնդրումներում, իսկ մեծ մասը կապված է հարթ էնդոպլազմային ցանցի հետ: Այդ պատճառով ֆերմենտների հիմնական խումբը, որը մասնակցում է քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությանը, ստացել է «միկրոսոմային ֆերմենտներ» անվանումը: Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների մի մասը տեղակայված է օրգանիզմի տարբեր հյուսվածքներում: Առաջին հերթին դրանք արյան պլազմի էսթերազներն են, որոնք մասնակցում են մի շարք օտարածին նյութերի հիդրոլիզին, ինչպիսին են ֆոսֆորօրգանական միացությունները, որոշ ալկալոիդներ (ստրոպին) և դեղամիջոցներ: Հաճախ քսենոբիոտիկների փոխանակությունը միջնորդավորված է ողնաշարավոր կենդանիների կենսաքիմիական համակարգերի և աղիքային սիմբիոտիկ միկրոբիոտայի ազդեցությամբ:

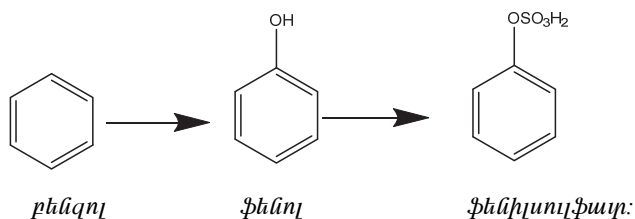
1. Բակտերիային հիդրոլազները (գլյուկոբրոմիդազները և սուլֆատազները), քայքայում են լեղու հետ աղիներ անցած նյութափոխանակության 2-րդ փուլի արգասիքները՝ առաջացնելով ելակետային մետաբոլիտ: Հիդրոլիզի արգասիքները վերաներծծվում են աղիներով և արյան միջոցով մոտից անցնում են լյարդ: Այս գործընթացը կոչվում է քսենոբիոտիկների ներլյարդային վերաշրջանառություն:

2. Բակտերիային ռեդուկտազներն աղիների անաերոբ պայմաններում վերականգնում են որոշ քսենոբիոտիկներ, օրինակ՝ նիտրոարոմատիկ միացությունների վերականգնումն ուղեկցվում է ամինների առաջացմամբ, որոնք, անցնելով լյարդ, մոտից ենթակվում են փոխանակության:

Օտարածին միացությունների քիմիական վերափոխման հետևանքով քսենոբիոտիկի վնասակար ազդեցությունը կարող է ինչ-

պես թուլանալ, այնպես էլ ուժեղանալ: Սովորաբար քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման երկու փուլերը բերում են տոքսիկ մոլեկուլի ակտիվության նվազմանը և հիդրոֆիլության բարձրացմանը (հավելված նկ. 13), բայց որոշ դեպքերում լյարդային և բակտերիային ֆերմենտների գործունեությունը կարող է նպաստել քսենոբիոտիկների թունավոր ազդեցության բարձրացմանը:

Օրգանիզմում քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման դասական օրինակ է բենզոլի նյութափոխանակությունը՝



Փոխանակության առաջին փուլի ընթացքում կատարվում է ճարպալուծ ելանյութ բենզոլի վերափոխում, որը մոլեկուլի մեջ հիդրօքսիլ խմբի ներմուծման ճանապարհով վերածվում է բենոային արգասիքի՝ ֆենոլի: Առաջացած ֆենոլը 2-րդ փուլի ընթացքում փոխազդում է էնդոգեն մոլեկուլի հետ, ինչի արդյունքում գոյացած արգասիքի (ֆենիլսուլֆատ) բևեռայնությունն ավելի է բարձրանում: Ֆենիլսուլֆատը շատ լավ է լուծվում ջրում և հեշտությամբ դուրս է մղվում օրգանիզմից:

Քսենոբիոտիկի մոլեկուլի կենսափոխակերպումը ոչ միշտ է կատարվում 2 փուլով, հնարավոր է, որ 2-րդ փուլում առաջացած արգասիքը կրկին ենթարկվի վերոհիշյալ ձևափոխումների՝ նորից անցնելով այդ երկու հայտնի փուլերը:

ՔՍԵՆՈՐԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԻՆ ՓՈԽԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

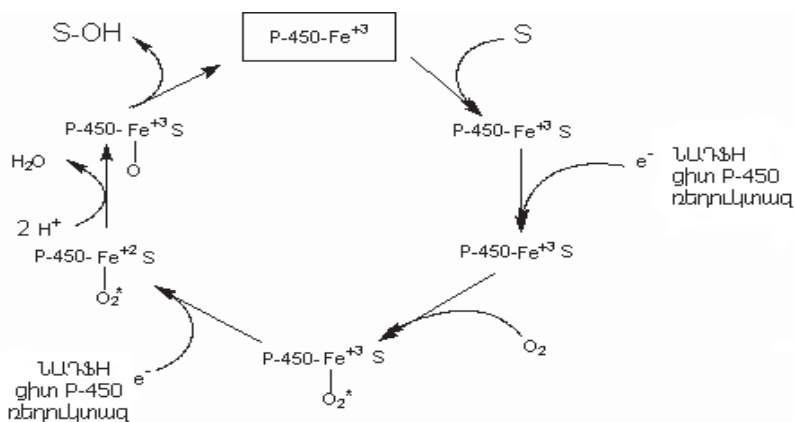
Քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման առաջին փուլը բնութագրվում է օքսիդացման, վերականգնման և հիդրոլիզի ռեակցիաներով: Այս փուլի հիմնական նպատակը քսենոբիոտիկների մոլեկուլներում հիդրոֆիլ գործառութային խմբերի առաջացումն է: Այս ճանապարհով իրականանում է տասնյակ հազարավոր նյութերի ապատոքսիկացումը: Համակարգի հիմնական առավելությունը քսենոբիոտիկների՝ օրգանիզմ ներմուծման հիմնական ուղիներում նրա տեղակայումն ու բարձր հզորությունն է:

Առաջին փուլի ֆերմենտները պատկանում են երկու դասի՝ օքսիդառեդուկտազներին և հիդրոլազներին: Հայտնի են քսենոբիոտիկների օքսիդավերականգնողական ռեակցիաները կատալիզող ֆերմենտների մի քանի տեսակներ.

1. ցիտոքրոմ P₄₅₀ կախյալ մոնոօքսիգենազային համակարգ,
2. ցլավին պարունակող մոնոօքսիգենազներ,
3. պերօքսիդազներ,
4. դեհիդրոգենազներ,
5. ֆլավոպրոտեինռեդուկտազներ:

Ցիտոքրոմ P₄₅₀ կախյալ օքսիդազները, որպես օրենք, օժտված են ցածր ելանյութային սպեցիֆիկությամբ, մասնակցում են տարբեր կառուցվածքներով նյութերի վերափոխումներին, և այդ պատճառով նրանց հաճախ անվանում են խառը գործառության օքսիդազներ: P₄₅₀ կախյալ օքսիդազները պատկանում են ցիտոքրոմ b-գունակ տիպի հեմոպրոտեիններին, որոնք ակտիվորեն կապում են ածխածնի մոնոօքսիդը: «Ցիտոքրոմ P₄₅₀» անվանումն այս ֆերմենտները ստացել են այն պատճառով, որ լույսի առավելագույն կլանումը պայմանավորված է CO-ի հետ կապված գունակով և իրականանում է 450 նմ ալիքի երկարությամբ: Ցիտոքրոմ P₄₅₀ ֆերմենտների ընտանիքը տեղակայված է էնդոպլազմային ցանցում, և իմունաբանական ու այլ մեթոդների օգնությամբ կարող է բաժանվել մի քանի ենթաընտանիք-

ների: Առանձին հյուսվածքներ պարունակում են ցիտոքրոմ P_{450} -ի մի քանի տարբեր իզոձևեր, սակայն հանդիպում են և այս ֆերմենտների հյուսվածքաապեցիֆիկ ձևեր: P_{450} իզոֆերմենտները հաճախ դրսևորում են խաչաձև ելանյութային սպեցիֆիկություն: Այդ դեպքում, որպես կանոն, քսենոբիոտիկի փոխանակությանը մասնակցում են մեկից ավելի իզոֆերմենտներ: Ֆերմենտների սպեցիֆիկ ձևերի առկայությունը պայմանավորված է գենետիկական մեխանիզմներով: Հյուսվածքներում տարբեր իզոֆերմենտների պարունակության բարձրացումը մակաձվում է օրգանիզմի վրա ազդող տարբեր քսենոբիոտիկներով (դեղամիջոցներ, թույներ և էկոտոքսիկանտներ): Ցիտոքրոմ P_{450} համակարգը կարող է ենթարկվել ակտիվացման կամ ապաակտիվացման ինչպես ելակետային քսենոբիոտիկներով, այնպես էլ նրանց ռեակցիաունակ նյութափոխանակության արգասիքներով (նկ. 18):



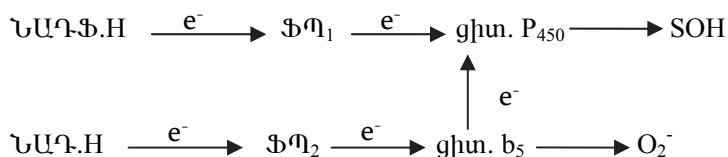
Նկ. 18. Քսենոբիոտիկների շնամոխման պարզեցված գծապարկեր ցիտոքրոմ P_{450} -ի մասնակցությամբ

Ինչպես երևում է նկ. 18-ից, քսենոբիոտիկը (S) փոխազդում է ցիտոքրոմ P_{450} -ի օքսիդացված ձևի հետ, որից հետո այս համակարգին ՆԱԴՖՀ կախյալ ցիտոքրոմ P_{450} ռեդուկտազի օգնությամբ միանում

է էլեկտրոն, որտեղ դոնոր է հանդիսանում վերականգնված ՆԱԴՖ.Հ-ը: Ապա համակարգը փոխազդում է թթվածնի հետ: 2-րդ էլեկտրոնի միացումից հետո (դոնոր ՆԱԴՖ.Հ) կատարվում է ցիտոքրոմի հետ կապված թթվածնի ակտիվացում, որը ձեռք է բերում պրոտոններ կապելու ունակություն և առաջացնում է ջուր: Առաջացած ցիտոքրոմ P_{450} -ի վերականգնված ձևը հիդրօքսիացնում է քսենոբիոտիկը (SOH):

Ավելի տարածված են օքսիդացման ռեակցիաները: Քսենոբիոտիկների օքսիդային վերափոխումը կոչվում է միկրոտմային օքսիդացում: Միկրոտմային օքսիդացման ռեակցիաները կատալիզվում են թթվածնի առկայությամբ ՆԱԴՖ.Հ կամ ՆԱԴ.Հ կախյալ ֆերմենտային համակարգերով: ՆԱԴՖ.Հ կախյալ ֆլավոպրոտեինը վերականգնված ՆԱԴՖ.Հ-ից էլեկտրոնը փոխանցում է ծայրային ֆերմենտ ցիտոքրոմ P_{450} -ի վրա՝ վերականգնելով վերջինիս հեմի երկաթը:

ՆԱԴ.Հ կախյալ ֆերմենտային համակարգը կազմված է ՆԱԴ.Հ կախյալ ֆլավոպրոտեինից և ցիտոքրոմ b_5 -ից: Այս դեպքում էլեկտրոնը փոխանցվում է թթվածնի վրա և ակտիվացնում նրան՝

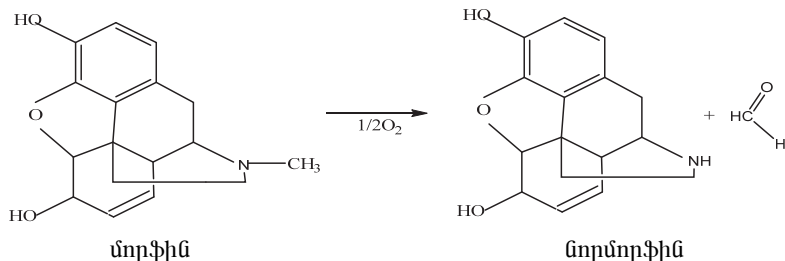


Ցիտոքրոմ P_{450} -ը, միանալով համապատասխան ելանյութին, խթանում է կենսափոխակերպման ռեակցիաները:

Քսենոբիոտիկների ՆԱԴՖ.Ի կախյալ օքսիդացման (հիդրօքսիլացման) ռեակցիաներ

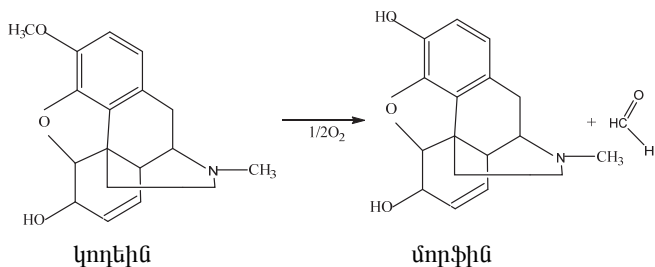
Օքսիդացնող դեակիլացում: Օքսիդացնող դեակիլացումը կապված է հիմնականում քսենոբիոտիկի մոլեկուլում N, O, S ատոմներին միացած ակիլային խմբերի անջատման հետ:

N-դեակիլացումը երկրորդային և երրորդային ամինների նյութափոխանակության հիմնական եղանակն է, այսինքն՝ նրանց դեմեթիլացումը: Այս ռեակցիաները ավելի լավ ուսումնասիրված են ցավազրկող պրեպարատների և թմրանյութերի համար: Մորֆինի N – դեակիլացումը բերում է նորմորֆինի և ալոեհիդի առաջացման՝

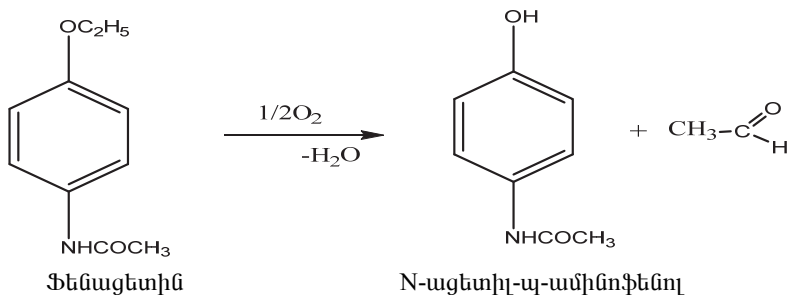


O-դեակիլացումն ընթանում է հետևյալ ռեակցիայով՝
 $SOCH_3 \rightarrow SOH + \text{ալդեհիդ}$

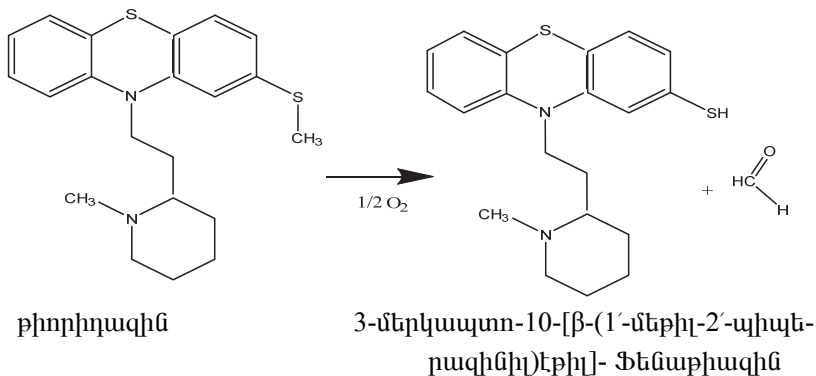
Մարդու լյարդում O-դեմեթիլացման եղանակով կենսափոխակերպման են ենթարկվում կոդեինը, կոլխիցինը, պապավերինը և այլ դեղամիջոցներ: Կոդեինի O-դեմեթիլացման արդյունքում առաջանում է մորֆին, ինչով և բացատրվում է կոդեինի ցավազրկող ազդեցությունը՝



Ֆենացետինի O-դեակիլացումը բերում է ացետամինոֆենի առաջացմանը՝



S-դեակիլացման եղանակով կենսափոխակերպման են ենթարկվում մի շարք թիոէթերներ՝ առաջացնելով թիոլ և ալդեհիդ՝

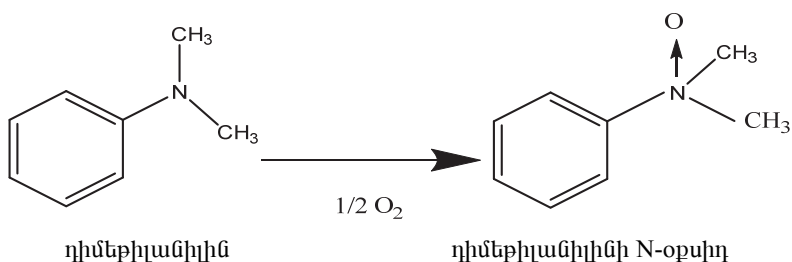


Արոմատիկ միացությունների օքսիդացումը բերում է ֆենոլային տիպի միացությունների առաջացմանը, ինչի արդյունքում հիդրօքսիլ խումբը ներդրվում է արոմատիկ օղակի մեջ: Օրգանիզմում այս եղանակով հիդրօքսիլացվում են բազմաթիվ բարբիտուրատներ:

Ալիֆատիկ միացությունների օքսիդացման ընդհանուր մեխանիզմը կարելի է ներկայացնել հետևյալ ձևով՝ $RCH_3 \longrightarrow RCH_2OH$: Նշված նյութերը հեշտությամբ հիդրօքսիլացվում են միկրոտմային ֆերմենտներով՝ առաջացնելով համապատասխան սպիրտներ:

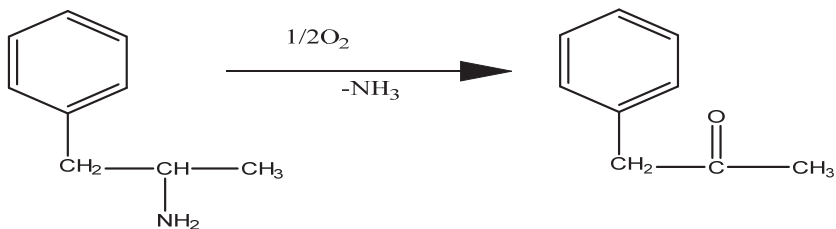
Պրոպիլբենզոլից ω -օքսիդացման արդյունքում առաջանում է բենզոաքթոն, իսկ բարբիտուրատների կողմնային շղթաները հիդրօքսիլացվում են α -օքսիդացման ճանապարհով:

N-օքսիդացում: Բազմաթիվ դեղամիջոցներ իրենց կազմում ունեն ազոտի ատոմ, որի օքսիդացումը փոխում է ինչպես ֆարմակոլոգիական, այնպես էլ նրանց տոքսիկ ազդեցությունը: N-օքսիդների առաջացումը բնորոշ է առաջնային, երկրորդային և երրորդային ամիններին, սակայն ցիտոքրոմ P₄₅₀-ն ունակ է օքսիդացնելու միայն առաջնային ամինները՝



Դիմեթիլ անիլինի N-օքսիդը դիմեթիլանիլինի փոխանակության ռեակցիաներում օքսիդացման վերջնական արգասիք է կամ միջնորդանյութ: Մի շարք նյութերի համար (իմիպրամին, միկոտինամիդ և այլն) N-օքսիդների առաջացումը նրանց նյութափոխանակության հիմնական ուղին է:

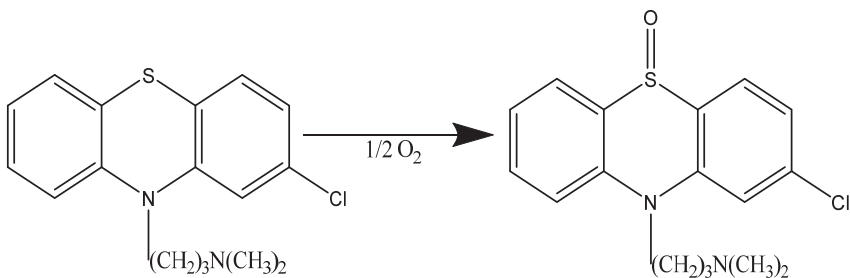
Օքսիդային դեզամինացում: Դեղամիջոցներից ամինային խմբերի հեռացումը շատ հաճախ բերում է դեղաբանական ազդեցության կորստի: Ինչ վերաբերում է տոքսիկ ազդեցությանը, ապա այն կարող է կա՛ն նվազել, կա՛ն խթանվել՝ կախված ելակետային նյութի կառուցվածքից: Օքսիդային դեզամինացման ամենատատմասիրված ռեակցիաներից է լյարդի միկրոսոմներում ամֆետամինի փոխանակությունը՝



ամֆետամին

ֆենիլացետոն

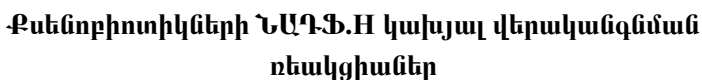
S-օքսիդացում և ապատուֆացումը մոնոօքսիդենազային ռեակցիաների ամենաքիչ ուսումնասիրված տիպն է: Այս ռեակցիաներում ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի մասնակցությունն ապացուցված է արգելակային վերլուծության միջոցով: S-օքսիդացման օրինակ է քլոր-պրոմազինի նյութափոխանակային ձևավոխությունը՝



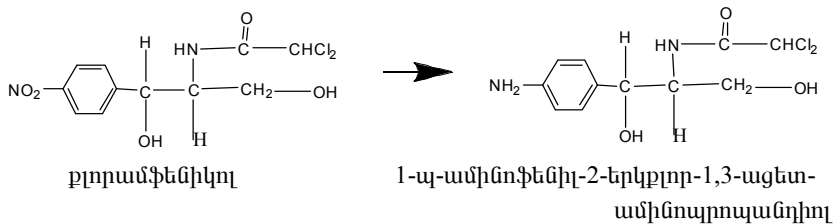
քլորպրոմազին

քլորպրոմազինսուլֆօքսիդ

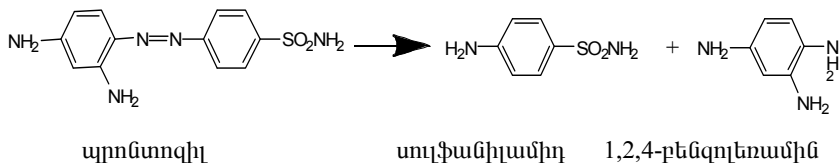
Ապատուֆացումը, այսինքն՝ ծմբի տեղակալումը թթվածնով իրականանում է ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի մասնակցությամբ հետևյալ ռեակցիայով՝



Նիտրոպերակաճգնում



Ազգայնականություն



ՆԱԳՖ.Ի կախյալ շղթան առաջատար է հատկապես հիդրօբսիլացման դեպքում, երբ ռեսկցիաների արագությունը բարձր է և սպացուցված է կենսաբանական նշանակությունը: Սակայն այս հա-

մակարգին բնորոշ են լուրջ սահմանափակումներ և թերություններ, որոնցից են՝

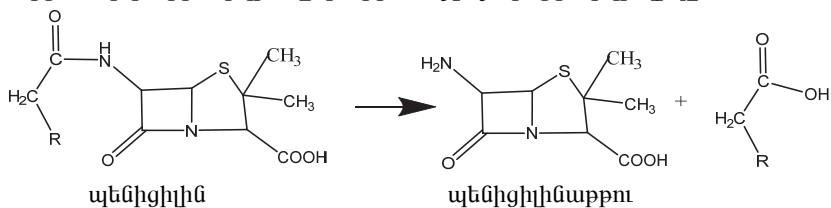
1. կենսականորեն կարևոր օրգաններում (սիրտ, գլխուղեղ) շղթայի անբավարարությունը կամ բացակայությունը,
2. օրգանիզմի պաշտպանության նվազումն այլ ուղիներով թափանցման դեպքում (լորձաթաղանթ, վերքեր և ինֆեկցիաներ),
3. որոշ նյութերի տոքսիկացումը, օրինակ՝ ցավազրկող և ջերմություն իջեցնող պրեպարատ «Պարացետամոլը» վերածվում է այնպիսի մետաբոլիտի, որը բարձր դոզաներով վնասում է լյարդն ու երիկամները և այլն:

Քսենոբիոտիկների ՆԱԴ.Ի կախյալ ռեակցիաներ

Այս տիպի ռեակցիաներն ավելի փոքր ներդրում ունեն կենսափոխակերպման գործընթացում: Միկրոսոմներում տեղակայված են քսենոբիոտիկները վերականգնող առնվազն երկու ֆերմենտային համակարգեր, որոնք ֆլավոպրոտեիններ են և որպես պրոսթետիկ խումբ պարունակում են ՖԱԴ: Միկրոսոմային վերականգնման դասական օրինակ է նիտրոբենզոլի վերափոխումը անիլինի:

Քսենոբիոտիկների հիդրոլիզ

Քսենոբիոտիկների հիդրոլիզի տարածված ռեակցիաներից են էսթերազային ռեակցիաները. դրանք կարևոր դեր են խաղում ֆոսֆորօրգանական նյութերի հիդրոլիզի ժամանակ: Կարելի է նշել մաս ոչ սպեցիֆիկ էսթերազների ազդեցությամբ իրականացվող բարդ եթերների, ամիդների, հիդրազիդների և այլ նյութերի հիդրոլիզը՝



ԱՌԱՋԻՆ ՓՈԻԼԻ ԱՐՏԱՄԻԿՐՈՍՈՍԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ

Քսենոքրիտիկներին օքսիդացման գործընթացներին մասնակցող ֆերմենտներ միկրոտմներից բացի առկա են նաև միտոքոնդրիումներում և ցիտոպլազմում: Այդ ֆերմենտները պատկանում են դեհիդրոգենազների ենթադասին և դրանց հիմնական ելանյութերն են սպիրտները և ալդեհիդները:

Նշված ռեակցիաներում մասնակցող ֆերմենտները հաճախ տեղակայված են հիալոպլազմում և լիզոսոմներում, իսկ մոնոամինոօքսիդազները՝ միտոքոնդրիումներում: Նրանց են պատկանում.

- ալկոհոլ- և ալդեհիդդեհիդրոգենազային համակարգերը,
- պերօքսիդազ-կատալազային համակարգերը, որոնք օքսիդացնում են օրգանական ելանյութերը և մասնակցում են էթանոլի օքսիդացմանը,
- քսանտինօքսիդազը կատալիզում է քսանտինի և քսանտին պարունակող նյութերի օքսիդացումը մինչև միզաթթու,
- ամինաօքսիդազ, որը կատալիզում է ամինների օքսիդացումը մինչև համապատասխան ալդեհիդների,
- օքսիդային դեհալոգենացումը, որը կապված է թթվածնով քլորի տեղակալման հետ:

ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ 2-ՐԳ ՓՈԻԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ

Քսենոքրիտիկները կենսափոխակերպման 2-րդ փուլում միանում են էնդոգեն հիդրոֆիլ միացություններին, արդյունքում ընդհանուր հիդրոֆիլությունն այնքան է մեծանում, որ բավարարում է օրգանիզմից նյութերի արագ դուրսմղմանը:

Որպես էնդոգեն հիդրոֆիլ միացություններ՝ հաճախ հանդես են գալիս գլյուկուրոնաթթուն, ացետիլային կամ սուլֆախմբերը, գլոթատիոնը և գլիցինը: Այս ռեակցիաներին մասնակցող ֆերմենտները գործնականում հայտնաբերված են բոլոր օրգանիզմներում՝ բակտե-

րիաներում, խմորասնկերում, բույսերում և բոլոր տեսակի կենդանիներում:

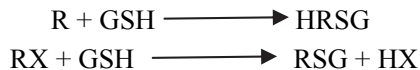
Ինչպես և քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության առաջին փուլի ֆերմենտները, երկրորդ փուլի ֆերմենտները ևս օժտված են թույլ ելանյութային սպեցիֆիկությամբ և մասնակցում են մեծ թվով քիմիական նյութերի ձևափոխմանը:

Կենսափոխակերպման 2-րդ փուլի ռեակցիաների մեծ մասը կենսասարգելական ռեակցիաներ են, սակայն գոյություն ունեն մի շարք բացառություններ, երբ նկարագրված է հակառակ ազդեցությունը: Որոշ դեպքերում քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությունը 2-րդ փուլում կարող է ուղեկցվել վերջինիս ավելի տոքսիկացմամբ:

2-րդ փուլի ամենակարևոր ֆերմենտները պատկանում են տրանսֆերազների դասին: Ավելի լայն և բազմազան է **գլուտաթիոն-տրանսֆերազների** ընտանիքի ակտիվությունը, որոնք կենսափոխակերպման են ենթարկում հազարավոր քսենոբիոտիկներ: Այս ֆերմենտների մեծ մասը գտնվում է հիպոպլազմում, բայց դրանք հայտնաբերված են նաև էնդոպլազմային ցանցի թաղանթներում և միտոքոնդրիումներում, ինչպես նաև քրոմատինում: Այդ ֆերմենտների հիմնական ռեակցիան վերականգնված գլուտաթիոնի հետ կոնյուգացումն է, որն ընթանում է երկու տարբերակով.

1. Ելանյութին միանում է գլուտաթիոնի ամբողջ մոլեկուլը (ալկենները և էպօքսիդները),

2. Նուկլեոֆիլ տեղակալում C, S, N և P էլեկտրաֆիլ ատոմներով՝



Հետագա նյութափոխանակության ընթացքում գլուտաթիոնային կոնյուգատները վերածվում են մերկապտուրաթթուների կամ մերկապտանների, բացի դրանից գլուտաթիոն տրանսֆերազները վերականգնում են օրգանական հիդրոպերօքսիդները՝ առաջացնելով սպիրտներ:

Գլյուկուրոնաթթուն շատ կարևոր դեր է խաղում քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման մեխանիզմում. նա ակտիվ միանում է ալիֆատիկ և արոմատիկ սպիրտների, օրգանական թթուների, ծծումբ պարունակող միացությունների մոլեկուլներին: Կոնյուգացման գործընթացի արդյունքում առաջանում են գլյուկուրոնաթթվի էթերներ՝ գլուկուրոնիդներ: Պետք է նշել, որ գլյուկուրոնաթթվի հետ ելանյութի կոնյուգացումը կարող է տեղի ունենալ միայն վերջինիս ակտիվացումից հետո:

Հիմնականում էնդոպլազմային ցանցում տեղակայված ուրիդին-դիֆոսֆատ-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազները միացնում են գլյուկուրոնաթթվի մնացորդը, իսկ հիալոպլազմային սուլֆոտրանսֆերազները սուլֆատը միացնում են ֆենոլներին, սպիրտներին և ամիններին: Այս ֆերմենտները կենսափոխակերպման են ենթարկում անիլինը, ֆենոլը, մորֆինը, լեոմիցետինը, սալիցիլաթթուն, պարացետամոլը, ՄԻԱՎ-ի բուժման ժամանակ օգտագործվող զիդովուդինը, per oral հակաբեղմնավորիչները:

Սուլֆատացումը բարձր խնամակցություն, բայց ցածր հզորություն ունեցող համակարգ է, իսկ գլյուկուրոնիդացումը, հակառակը, ունի ցածր խնամակցություն և բարձր հզորություն:

Ացետիլացումն արոմատիկ ամինների, սուլֆանիլամիդների, որոշ օտարածին արոմատիկ ամինաթթուների, հակապալարախտային միջոցների (իզոնիազիդ, պ-ամինոսալիցիլաթթու) նյութափոխանակության հիմնական ուղին է: Ացետիլացումը սովորաբար համարվում է լյարդի գործառույթ, սակայն երբեմն սուլֆանիլամիդների և պարաամինաբեզոյաթթվի ացետիլացումն իրականանում է փայծաղի ռետիկուլոէնդոթելային բջիջներում:

Թաղանթային և հիալոպլազմային մեթիլտրանսֆերազները մեթիլացնում են -OH, -NH₂, -SH խմբերը և նյութափոխանակության են ենթարկում, օրինակ, պիրիդինը, թիոուրացիլը, ունիթիոլը և կոկաինը:

Գլիցինի և այլ ամինաթթուների հետ կոնյուգացումը բնորոշ է այնպիսի արոմատիկ կարբոնաթթուների, ինչպիսին են բենզոա- և հետերոցիկլիկ կարբոնաթթուները:

Պեպտիդային կոնյուգացման մեխանիզմը պայմանավորված է օտարածին կարբոնաթթուների կոէնզիմ-A ածանցյալների առաջացմամբ, որոնք փոխազդում են գլիցինի հետ և արդյունքում գոյանում է հիպուրաթթու և ազատ կոէնզիմ-A:

Բույսերում հայտնաբերված է միացությունների հատուկ տեսակ՝ **լիզնինի** հետ անլուծելի կոնյուգատներ, որոնց հետ կարող են կովալենտ կապվել պեստիցիդների՝ օրինակ 2,4-երկբլորֆենօքսիթա-ցախաթթվի մոլեկուլները:

Կենսափոխակերպման 2-րդ փուլին մասնակցում են և որոշ այլ ֆերմենտներ, մասնավորապես **էպօքսիդիդրոլազները**, որոնք ջուրը միացնում են էպօքսիդներին՝ դրանց վերածելով դիոլների:

2-րդ փուլի ֆերմենտների գործունեությունը սահմանափակվում է նրանով, որ դրանք նյութափոխանակության են ենթարկում միայն գործառության խմբեր պարունակող նյութերը: Հենց այդ պատճառով այս ֆերմենտները հիմնականում սկսում են գործել, երբ առաջին փուլի ֆերմենտների գործունեության արդյունքում առաջանում կամ անջատվում են գործառության խմբեր: Որոշ քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության համար լիովին բավարար է կենսափոխակերպման միայն առաջին կամ միայն 2-րդ փուլի ռեակցիաների մասնակցությունը: Սակայն օտարածին նյութերի մեծամասնությունը ենթարկվում է ինչպես առաջին, այնպես էլ 2-րդ փուլի վերափոխումներին: Օրինակ՝ մեթիլթիոպուրինը սկզբնական փուլում ենթարկվում է S-դեակիլացման, որից հետո առաջացնում է կոնյուգատ գլյուկո-րոնաթթվի հետ:

Լավ ուսումնասիրված է ասպիրինի (ացետիլսալիցիլաթթվի) նյութափոխանակությունը, որը նույնպես կապված է կենսափոխակերպման 2 փուլերի հետ:

ՊԱՇՏՊԱՆՈՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳ-ԵՐԻ ԽԹԱՆՈՒՄ

Բազմաթիվ օտարածին նյութեր, մուտք գործելով օրգանիզմ, ազդում են միկրոստմային մոնոօքսիդենագենների սինթեզի և ակտիվության վրա: Այս ֆերմենտները մակաձվող են և կարգավորվում են էնդոգեն մետաբոլիտներով: Դրա հետ մեկտեղ գոյություն ունեն մեծ թվով քսենոբիոտիկներ, որոնք կարող են առաջացնել միկրոստմային մոնոօքսիդենագենների մակաձում: Այսպիսի էֆեկտը շատ կարևոր է, երբ խոսքը վերաբերում է ցիտոքրոմ P₄₅₀- ի վրա դեղագիտորեն ակտիվ նյութերի ազդեցությանը:

Մոնոօքսիդենագենների բոլոր խթանիչները բաժանվում են երկու խմբերի՝ լայն և նեղ տիրույթի գործողության խթանիչների:

Առաջին խմբին պատկանում են բարբիտուրաթթվի ածանցյալները, որոնք օժտված են շատ քսենոբիոտիկների կենսատրանսֆորմացիան ուժեղացնելու ունակությամբ ցիտոքրոմ P₄₅₀- ի սինթեզի խթանման հաշվին:

Խթանիչների 2-րդ խմբին պատկանում են մեթիլխոլատրենը և այլ արոմատիկ ածխաջրածիններ: Նրանք խթանում են ցիտոքրոմի մեկ մոլեկուլային ձևի՝ ցիտոքրոմ P₄₄₈-ի սինթեզը, որը բացակայում է ինտակտ կենդանիներում: Ֆերմենտի այս ձևը ունի նեղ սուբստրատային սպեցիֆիկություն, կատալիզում է ֆենանտրենի բենզանտրացենի և որոշ պիրենների կենսատրանսֆորմացիայի գործընթացները:

Այսինքն, դեղամիջոցները ոչ միայն նյութափոխանակության են ենթարկվում մոնոօքսիդենագային համակարգերով, այլև կարող են ազդել նաև կենսափոխակերպման ֆերմենտների ակտիվության և կենսասինթեզի վրա: Այս ֆենոմենը բացատրում է դեղամիջոցների նկատմամբ առաջացող կախվածությունը, եթե վերջիններիս մետաբոլիտներն ակտիվ չեն:

Ֆենոբարբիտալ դեղամիջոցը մակաձում է ցիտոքրոմ P₄₅₀-ը, ընդ որում, առաջացող հիդրօքսիբարբիտուրատներն ակտիվ չեն: Դեղագիտական ազդեցությանը հասնելու համար անհրաժեշտ է մեծացնել վերջինիս չափաքանակը:

Այլ իրավիճակ առաջանում է այն դեպքում, երբ դեղամիջոցների մետաբոլիտներն ակտիվ են: Այդ նույն Ֆենոբարբիտալը, ուժեղացնելով ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի սինթեզը, բարձրացնում է ակտիվ մետաբոլիտների դեղաբանական էֆեկտը: Ֆենոբարբիտալը բացի ցիտոքրոմ P₄₅₀-ից խթանում է նաև ուրիդիլերկֆոսֆատգլյուկոնիլ-տրանսֆերազի և էպօքսիդիիդրոլազի սինթեզը: Կենդանիներում, որոնց ներարկել են ֆենոբարբիտալ, մեծանում է էնդոպլազմային ցանցի թաղանթների մակերեսը՝ կազմելով բջջի բոլոր թաղանթային կառուցվածքների 90 %-ը: Այդ իսկ պատճառով ավելանում է այն ֆերմենտների քանակը, որոնք մասնակցում են քսենոբիոտիկների կամ էնդոգեն ծագում ունեցող թունավոր նյութերի չեզոքացմանը:

Չարորակ նորագոյացությունների քիմիաթերապիայի ընթացքում շատ հաճախ դեղամիջոցների սկզբնական արդյունավետությունն ընկնում է: Առավել ևս զարգանում է բազմակի դեղամիջոցային կայունություն, այսինքն՝ ոչ միայն օգտագործվող պրեպարատի, այլ նաև մի շարք ուրիշ դեղամիջոցների նկատմամբ:

Դա կատարվում է այն պատճառով, որ հակառուտոցային դեղամիջոցները խթանում են P-գլիկոպրոտեինի, գլոտաթիոն տրանսֆերազի և գլոտաթիոնի սինթեզը: Քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը բարձրացնելու նպատակով օգտագործում են դեղամիջոցներ, որոնք արգելակում են P-գլիկոպրոտեինի սինթեզը:

Մետաղները նույնպես գլոտաթիոնի և ցածրամոլեկուլային մետաղաթիոնեինի (SH-խմբեր պարունակող) սինթեզի խթանիչներ են: Արդյունքում բարձրանում է օրգանիզմի բջիջների կայունությունը թույների և դեղամիջոցների նկատմամբ: Գլոտաթիոն տրանսֆերազների քանակի ավելացումը բարձրացնում է շրջակա միջավայրի աղտոտվածության պայմաններում օրգանիզմի հարմարվելու հնարավորությունները: Ֆերմենտների մակածումով է բացատրվում մի շարք դեղամիջոցների օգտագործման ժամանակ հակառուտոցային ազդեցության բացակայությունը: Բացի այդ, գլոտաթիոնտրանսֆերազի սինթեզի խթանիչները բնականոն մետաբոլիտներ են՝ սեռական հորմոններ, յոթթիոնիներ և կորտիզոլ: Կատեխոլամիններն ադենի-

լատցիկազային համակարգի միջոցով ֆոսֆորիլացնում են գլուտաթիոնտրանսֆերազը և բարձրացնում նրա ակտիվությունը:

ՔՍԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ

Տեսակային տարբերություններ: Տարբեր տեսակի կենդանիների միջև կենսափոխակերպման գործընթացների տարբերությունները կարող են լինել քանակական (մամնատիպ ռեակցիաներ, որոնք ընթանում են տարբեր արագությամբ) և որակական (տարբեր մետաբոլիկ ռեակցիաներ): Քանակական ռեակցիաների տարբերությունները նկարագրված են շներում, որտեղ չի կատարվում արոմատիկ ամինների ագետիլացում, կատուներում, որոնցում հայտնաբերված չէ N-ագետիլտրանսֆերազ, ծովախոզուկներում չեն առաջանում մերկապտոկոնյուգատներ:

Գենետիկական տարբերություններ: Բացի տեսակային տարբերություններից՝ հայտնաբերված են տարբերություններ ինչպես միևնույն տեսակի տարբեր գծերին պատկանող լաբորատոր կենդանիներում, այնպես էլ մարդու օրգանիզմում: Օրինակ՝ դերբիզոկվինի հիդրօքսիլացումն իրականանում է 4-րդ դիրքում, սակայն գոյություն ունեն պոպուլյացիայում 2 ֆենոտիպներ, որտեղ հիդրօքսիլացումը կատարվում է տարբեր ձևով: Պոպուլյացիայի ներկայացուցիչների մեծ խումբը (էքստենսիվ մետաբոլայզերներ) արդյունավետ հիդրօքսիլացնում են 4-րդ դիրքում, իսկ ավելի փոքր խումբը (թույլ մետաբոլայզերներ), հակառակը, համարյա չի գործում այս եղանակով:

Պոպուլյացիայում 2-րդ փուլի ռեակցիաների համար գոյություն ունի ակտիվության երկակի բաշխում: Քսենոբիոտիկների ագետիլացման ընթացքում նկարագրված են գենային պոլիմորֆիզմի օրինակներ, ինչը պայմանավորված է N-ագետիլտրանսֆերազի տարբեր ակտիվությամբ: Ֆերմենտը կատալիզում է ագետիլ- K_oA-ի հետ արիլամինների կոնյուգացումը:

Որոշ մարդկանց օրգանիզմում (դանդաղ ացետիլացնողներ) ացետիլացումը ընթանում է շատ դանդաղ, իսկ մյուսներում (արագ ացետիլացնողներ)՝ բավականին արագ: Ացետիլացման պոլիմորֆիզմը նկատվում է այն քսենոբիոտիկների դեպքում, որոնց մոլեկուլը վերափոխվում է ազոտի ատոմին ացետիլային խմբին միացման ուղիով՝



Տվյալ ֆենոմենը պայմանավորված է գենետիկական գործոններով: N-ացետիլտրանսֆերազի ակտիվությունը վերահսկվում է միևնույն գենի տարբեր ալելներով, դանդաղ ացետիլացման ժառանգումը իրականանում է աուտոսոմային ռեցեսիվ մեխանիզմով:

Ֆիզիոլոգիական գործոնների ազդեցությունը: Հետծծնդային զարգացումը բնութագրվում է ֆերմենտների ակտիվության կտրուկ բարձրացմամբ, ինչը վերաբերում է և այն ֆերմենտներին, որոնք պատասխանատու են օտարածին միացությունների նյութափոխանակության համար: Սա գոյատևման նոր պայմաններում նորածինների համար հարմարման գործոն է: Նորածին մկներում, առնետներում, ծովախոզուկներում և ճագարներում բացակայում են միկրոսոմային ֆերմենտներ, այդ թվում նաև ցիտոքրոմ P₄₅₀-ը: Առնետներում այդ ֆերմենտները հայտնաբերվում են 30 օր անց, իսկ մարդու օրգանիզմում՝ 8 շաբաթ հետո: Այդ պատճառով սաղմերը և նորածիններն առանձնահատուկ զգայուն են քսենոբիոտիկների, այդ թվում և դեղամիջոցների թունավոր ազդեցության նկատմամբ: Նորածինների՝ կոնյուգամտներ սինթեզելու ունակությունը զգալիորեն ցածր է, օրինակ գլյուկուրոնիդները սինթեզվում են շատ դանդաղ գլյուկուրոնիլ տրանսֆերազ ֆերմենտի անբավարարության պատճառով:

Սեռական տարբերություններ: Առնետների հասուն արուներում շատ օտարածին միացություններ նյութափոխանակության են ենթարկվում ավելի արագ, քան հասուն էգերում: Դա պայմանավորված է միկրոսոմային օքսիդացման ֆերմենտների սինթեզի գործընթացի վրա սեռական հորմոնների ազդեցությամբ: Որոշ հակամիջատային

միացություններ (ալդրին, իզոդրին և հեպտաբր) ավելի արագ են ենթարկվում նյութափոխանակության առնետների էզերում:

Ֆիտոքրոմ P_{450} -ը ունի մի շարք իզոֆերմենտներ, որոնցից որոշները մեկուսացված են, և նրանց պարունակությունը մույնպես կախված է սեռից:

Հորմոններ: Առնետներին քիրոքսինի ներարկումը առաջացնում է մոնոօքսիգենազային համակարգի ֆերմենտների ակտիվության անկում, իսկ ստերոիդ հորմոնները խթանում են միկրոտմային ֆերմենտների ակտիվությունն առաջին հերթին շնորհիվ նրանց սինթեզի մակածման:

Հիլիոթյուն: Հիլիոթյան վերջում նկատելիորեն իջնում է քսենոփիտիկների գլյուկուրոնիդային կոնյուգացումը, հավանաբար հյուսվածքներում գլյուկուրոնիլտրանսֆերազային ակտիվության արգելակիչ՝ պրոգեստերոնի առկայության պատճառով:

Սնուցումը և սննդակարգը: Օտարածին միացությունների նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը կախված է կենդանու սնուցումից: Մկներում քաղցի ժամանակ որոշ քսենոփիտիկների հիլիոթսիլացման արագությունը իջնում է, մյուսների՝ բարձրանում: Առնետներում, որոնց սննդակարգում բացակայում են սպիտակուցները, նկատվում է մոնոօքսիգենազային համակարգերի ֆերմենտների ակտիվության նվազում:

Շրջակա միջավայրի գործոնները: Շրջակա միջավայրի շատ գործոններ ազդում են քսենոփիտիկների կենսափոխակերպման գործընթացների վրա մոնոօքսիգենազային համակարգի ֆերմենտների մակածման կամ արգելակման ճանապարհով: Քսենեթիոտիկներով ցիտոքրոմ P_{450} -ի արգելակումն իրականանում է տարբեր ճանապարհներով: Քիմիական նյութը կարող է կապվել ապոֆերմենտի, մասնավորապես ֆերմենտի սպիտակուցային մասում տեղակայված որոշ հիդրոֆոբ սայթերի հետ: Ֆերմենտի արգելակումն այս դեպքում ունի մրցակցային բնույթ, քանի որ արգելակիչը կարող է դուրս մղվել ֆերմենտից այս կամ այն ելանյութի օգնությամբ:

Յիտոքրոմ P_{450} -ի հեմինային խմբի երկաթի հետ փոխազդող քսենեթիտաիկները արգելակում են ֆերմենտի ակտիվությունը՝ շրջափակելով նրա մոլեկուլային թթվածին ակտիվացնելու ունակությունը: Այսպիսի արգելակումն ունի ոչ մրցակցային բնույթ:

Կենսափոխակերպման ֆերմենտներ (մասնավորապես ցիտոքրոմ P_{450}) պարունակող էնդոպլազմային ցանցի թաղանթը քայքայող միացությունները նույնպես հանդիսանում են այդ ֆերմենտների արգելակիչներ:

ԳԼՈՒԽ IV

ԴԵՂԱՄԻՋՈՅՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՈՒՄԸ

ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Օրգանիզմ մուտք գործող դեղերը ենթարկվում են հետևյալ վերափոխումների՝

- ներծծում,
- միացում սպիտակուցների հետ և փոխադրում արյան միջոցով,
- փոխազդեցություն ընկալիչների հետ,
- բաշխում հյուսվածքներում,
- փոխանակություն և դուրս բերում օրգանիզմից:

Առաջին փուլի նյութափոխանակությունը պայմանավորված է դեղերի ֆիզիկաքիմիական հատկություններով: Հիդրոֆոբ միացությունները հեշտությամբ թափանցում են թաղանթներով պարզ դիֆուզիայի ճանապարհով, իսկ լիպիդներում չլուծվող դեղամիջոցները թաղանթով անցնում են տարբեր տիպի տրանսլոկազների մասնակցությամբ տրանսթաղանթային փոխադրման ուղիով: Որոշ անլուծելի խոշոր մասնիկներ ավշային համակարգ կարող են անցնել պինոցիտոզի ճանապարհով:

Դեղամիջոցների նյութափոխանակության հետագա փուլերը նույնպես պայմանավորված են դրանց քիմիական կառուցվածքով: Հիդրոֆոբ մոլեկուլներն արյան միջոցով տեղաշարժվում են ալբումինի, թթվային α1 գլիկոպրոտեինի միջոցով կամ լիպոպրոտեինների կազմում: Կախված կառուցվածքից՝ դեղամիջոցները կարող են արյունից անցնել բջիջ կամ էլ հանդիսանալով էնդոգեն նյութերի նմանակ՝ կապվել բջջային թաղանթի ընկալիչների հետ:

Բազմաթիվ դեղերի ազդեցությունը օրգանիզմի վրա դադարում է այն ընդունելուց որոշակի ժամակահատված հետո, երբ դեղամիջոցը դուրս է մղվում օրգանիզմից: Հիդրոֆիլ դեղամիջոցները դուրս են մղվում օրգանիզմից կամ անփոփոխ վիճակում կամ նրա քիմիական վերափոխման (կենսափոխակերպման) արգասիքների ձևով:

ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Դեղամիջոցների ազդեցությունը կարող է փոխվել որոշ գործոնների (սովորաբար մեկ ուրիշ դեղամիջոցի) կամ որևէ քիմիական միացության ազդեցության հետևանքով: Ժամանակակից դեղագործական պրակտիկայում նկարագրված են դեղերի փոխազդեցության բազմաթիվ դեպքեր, քանի որ ներկայումս ավելի ընդունված է համալիր թերապիան (պոլիպրագմագիա), այլ ոչ թե մոնոթերապիան:

Որոշ դեպքերում դեղերի փոխազդեցության աստիճանը կախված է առանձին խմբերի հիվանդների վիճակից: Այդպիսի հիվանդների խմբերին պատկանում են մեծահասակները, ծանր հիվանդները, բարդ վիրահատական միջամտության ենթարկված հիվանդները: Այսպիսի հիվանդների օրգանիզմում սովորաբար խանգարված է այս կամ այն օրգանի գործառույթը, ինչի հետևանքով խանգարվում է դեղամիջոցի էլիմինացումը, և բարձրանում է փոխազդեցության հավանականությունը:

Էպիլեպսիայով, շաքարախտով և բրոնխիալին ասթմայով տառապող հիվանդները ավելի հաճախ են դառնում տարբեր դեղամիջոցների փոխազդեցության զոհ: Տարբերում են փոխազդեցության մի քանի մեխանիզմներ.

1. ֆարմակոկինետիկական փոխազդեցություն,
2. ֆարմակոդինամիկական փոխազդեցություն,
3. զուգակցված տոքսիկություն:

Փոխազդեցության Ֆարմակոկինետիկական մեխանիզմները:

Ստամոքսում և աղիներում դեղամիջոցի ներծծման գործառույթը կարող է ենթարկվել ներծծման ավելի մեծ մակերես ունեցող մեկ այլ դեղամիջոցի մրցակցային ազդեցությանը, ինչը փոխում է աղեստամոքսային ուղու շարժունակությունը: Այսպիսի դեպքերում փոխվում է ինչպես ներծծման արագությունը, այնպես էլ ներծծման աստիճանը: Փոխազդեցության արդյունքում դեղամիջոցն արյան պլազմում կարող է հայտնվել ավելի ցածր կոնցենտրացիայով, քան թերապետիկ կոնցենտրացիան է: Օրինակ՝ անտացիդները կարող են ստամոքսում

բարձրացնել pH-ը և ճնշել մի շարք թույլ թթվայնություն ունեցող դեղամիջոցների ներծծումը, որնցից են սալիցիլաթթվի ածանցյալները, per oral (հաբերի ձևով) հակամակարդիչները, ֆենիլբութազոնը և այլն:

Փոխազդեցության ժամանակ կարող է փոխվել նաև դեղամիջոցների բաշխման գործընթացը, ինչը պայմանավորված է արյան պլազմի սպիտակուցներին կապվելու մրցակցությամբ կամ էլ հյուսվածքային կուտակարաններում պաշարմամբ: Արյան պլազմի սպիտակուցներին կապվելու մրցակցության արդյունքում որոշ դեպքերում բարձրանում է դուրս մղված դեղամիջոցի կոնցենտրացիան, որն ավելացնում է նրա էֆեկտը: Այս ամենն օրգանիզմում առաջացնում է դեղամիջոցի ժամանակավոր բաշխման բարձրացում: Նման մեխանիզմով են գործում per oral հակամակարդիչ պրեպարատները, սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալները, հիպոգլիկեմիկ դեղամիջոցները:

Հյուսվածքային կուտակարաններից դեղամիջոցի դուրսմղման դեպքում արյան մեջ բարձրանում է վերջինիս կոնցենտրացիան: Սա դիտվում է դիգոքսինի և խինիդինի միաժամանակյա նշանակման դեպքում: Այս դեպքում դիգոքսինի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում բարձրանում է և կարող է առաջացնել թունավորում: Դեղերի փոխազդեցության ժամանակ նրանց նյութափոխանակությունը կարող է ինչպես ուժեղանալ, անպես էլ դանդաղել:

Որոշ դեղեր և քիմիական միացություններ կարող են առաջացնել լյարդի միկրոսոմային ֆերմենտների մակածում: Դրանք են ալկոհոլը, հակակծկումային, հակահիստամինային դեղամիջոցները, ակտիվացված ածուխը, միկոտինը, ֆենացետինը, ֆենոբարբիտալը, պրեդնիզալոնը, սպիրիտուակտոնը, տեստոստերոնը: Նշված ֆերմենտների ինդուկցիան դանդաղ գործընթաց է, որի գաղտնի շրջանը կազմում է 7-10 օր:

Ի տարբերություն մակածման՝ դեղամիջոցների նյութափոխանակության արգելակումը կատարվում է շատ արագ և զարգանում է արգելակիչի կոնցենտրացիայի բարձրացմանը զուգընթաց:

Լյարդում միկրոսամային փոխանակության արգելակիչներին են պատկանում սուլֆանիլամիդները, անաբոլիկ ստերոիդները, per oral հակաշաքարախտային միջոցները, էստրոգենները, քիրոքսինը, ֆուրազոլիդոնը և այլն:

Նկարագրված են դեղերի փոխազդեցության մահացու դեպքեր, օրինակ՝ ֆլյուօկսենթինի և ամիտրիպտիլինի միաժամանակյա օգտագործման ժամանակ:

Փոխազդեցության ֆարմակոդինամիկական մեխանիզմներ

Նմանատիպ ֆարմակոլոգիական ազդեցություններով մի քանի դեղամիջոցների միաժամանակյա կիրառման դեպքում նկարագրվում է սիներգիզմ, որը կարող է ունենալ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ անուղղակի բնույթ: Ուղղակի սիներգիզմի դեպքում դեղամիջոցներն ազդում են միևնույն ընկալիչի վրա: Օրինակ՝ ալկոհոլի և բենզոդիազեպինների միաժամանակյա օգտագործումն առաջացնում է լրացուցիչ էֆեկտ՝ կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) ընկճում:

Եվ հակառակը, տարբեր ուղղվածության դեղագիտական էֆեկտներով դեղամիջոցները դրսևորում են հակաազդնիստական ազդեցություն՝ ճնշելով մեկ կամ մի քանի դեղերի ազդեցությունը: Օրինակ՝ անոթասեղմիչ ադրենալինի և անոթալայնիչ հիստամինի զուգահեռ օգտագործումը բերում է ֆարմակոլոգիական ազդեցության տեսանելի բացակայությանը:

Իմանալով միաժամանակ նշանակված դեղամիջոցների դեղագիտական հատկությունները՝ կարելի է կանխագուշակել նրանց հնարավոր փոխազդեցությունները և միջոցներ ձեռնարկել այն նվազեցնելու համար: Ծայրամասային անոթալայնիչների ազդեցությամբ առաջացող ռեֆլեքսային հաճախասրտությունը կարելի է թուլացնել β-ադրենաբլոկատորների ներմուծմամբ:

Զուգակցված տոքսիկություն: Միևնույն օրգանի վրա բունավոր ազդեցություն ունեցող երկու և ավելի դեղամիջոցների զուգակցված կիրառումը զգալիորեն բարձրացնում է տվյալ օրգանի խիտահար-

ման հավանականությունը: Երկու մեֆրոտոքսիկ դեղամիջոցների մի-
աժամանակյա նշանակումը կարող է առաջացնել երիկամների ախ-
տահարում նույնիսկ այն դեպքում, եթե նրանցից յուրաքանչյուրի չա-
փաբաժինը տվյալ օրգանի վրա սովորաբար չունի տոքսիկ ազդեցու-
թյուն:

Դեղամիջոցների գործառույթների հստակ իմացությունն այս
կամ այն դեղամիջոցների փոխազդեցության գործընթացներում
նախկինում նկարագրված բացասական էֆեկտների վերաբերյալ
թույլ կտա կանխել նրանց օգտագործման անցանկալի հետևանքնե-
րի զարգացումները:

ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲՆՈՒՅԹԸ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

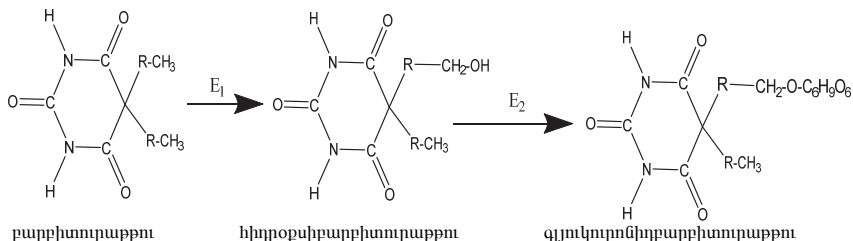
Մարդու օրգանիզմում դեղամիջոցների կենսաքիմիական վերա-
փոխումները, որոնք ապահովում են նրանց ապասկտիվացումը և չե-
զոքացումը, օտարածին միացությունների կենսափոխակերպման
մասնավոր դրսևորումներ են (հավելված նկ. 14): Այստեղ հնարավոր
են հետևյալ տարբերակները՝

- դեղամիջոցի ապասկտիվացում - դեղաբանական ակտիվու-
թյան իջեցում,
- դեղամիջոցի ակտիվության բարձրացում,
- տոքսիկ մետաբոլիտների առաջացում:

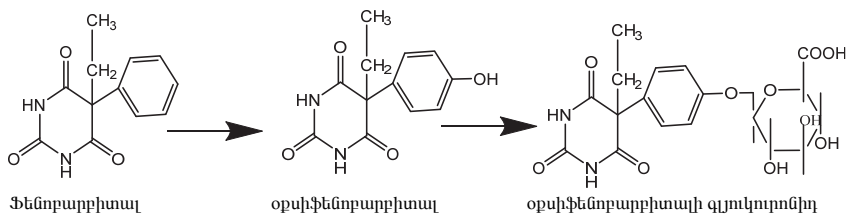
Դեղամիջոցի ապասկտիվացում

Դեղամիջոցների, ինչպես և բոլոր քսենոբիոտիկների, ապասկ-
տիվացումն իրականանում է 2 փուլերով: Առաջին փուլը էնդոպլազ-
մային ցանցի մոնոօքսիգենազային համակարգի ֆերմենտների մաս-
նակցությամբ մոլեկուլի քիմիական ձևափոխումն է: Օրինակ՝ քնաբեր
և ցավազրկող միջոց **լյումինալը** (բարբիտուրատ) կենսափոխա-

կերպման ընթացքում վերածվում է հիդրօքսիլառքիտուրաքվի, որը հետագայում գլյուկուրոնաքվի մնացորդի հետ ենթարկվում է կոնյուգացման: Գլյուկուրոնիլտրանսֆերազ ֆերմենտը կատալիզում է բարբիտուրատգլյուկուրոնիդի առաջացումը և որպես գլյուկուրոնաքվի աղբյուր մասնակցում է ՈՒԿՖ-գլյուկուրոնիդը՝

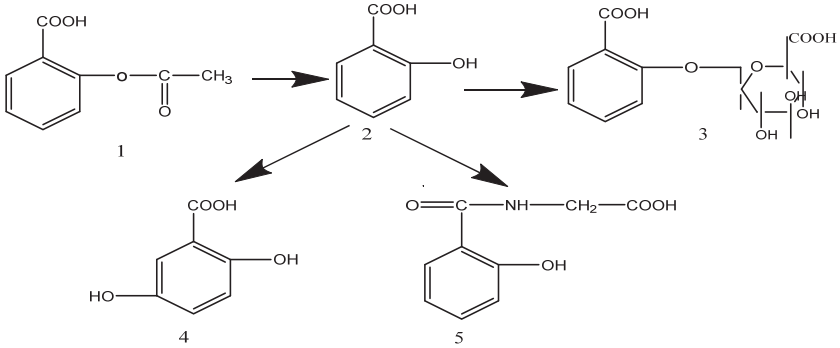


Ներկայացնենք դեղամիջոցների նյութափոխանակության որոշ օրինակներ: Օրգանիզմ ներմուծված ֆենոբարբիտալի մոտավորապես 10%-ը արտազատվում է անփոփոխ վիճակում, մնացած մասը ֆենիլալին հատվածում ենթարկվում է հիդրօքսիլացման և հետագա կոնյուգացման գլյուկուրոնաքվի հետ: Հիմնական արտազատվող արգասիքներն են օքսիֆենոբարբիտալը և գլյուկուրոնիդը՝



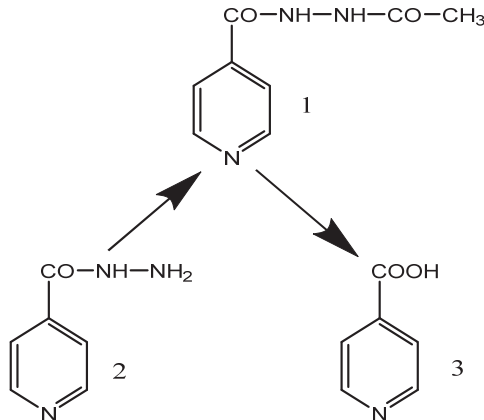
Մեկ օրվա ընթացքում դուրս է մղվում բուժման նպատակով ներմուծված ֆենոբարբիտալի չափաբաժնի ուղիղ կեսը: Ֆենոբարբիտալը դժվար է լուծվում ջրում և առանց նյութափոխանակային ձևափոխումների դեղամիջոցից ազատվելու համար օրգանիզմին անհրաժեշտ կլիներ մի քանի անգամ ավելի երկար ժամանակ:

Ասպիրինը (ացետիլսալիցիլաթթու) լայնորեն կիրառվում է որպես ջերմիջեցնող և ցավազրկող միջոց: Դուրս է մղվում գլյուկուրոնաթթվի կամ գլիցինի հետ կոնյուգացումից հետո, ինչպես նաև հենտիզինաթթվի ձևով (նկ. 19):



Նկ. 19. Ասպիրինի փոխանակությունը 1-Ասպիրին, 2-սալիցիլաթթու, 3-սալիցիլաթթվի գլյուկուրոնիդ, 4-հենտիզինաթթու, 5-սալիցիլուրաթթու

Իզոնիազիդը կիրառվում է պալարախտի բուժման համար, փոխանակության հիմնական արգասիքներն են ացետիլիզոնիազիդը և իզոնիկոտինաթթուն (նկ. 20):



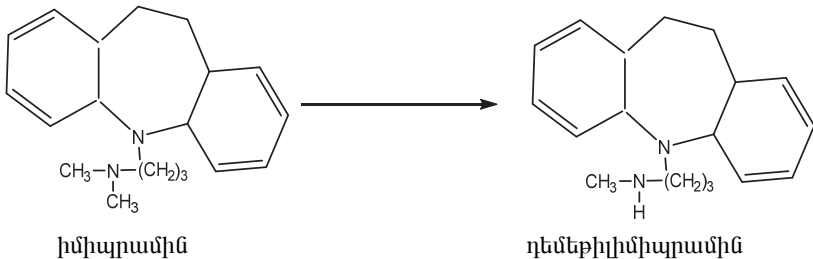
1-ացետիլիզոնիազիդ, 2-իզոնիազիդ, 3-իզոնիկոտինաթթու

Նկ. 20. Իզոնիազիդի փոխանակության արգասիքները

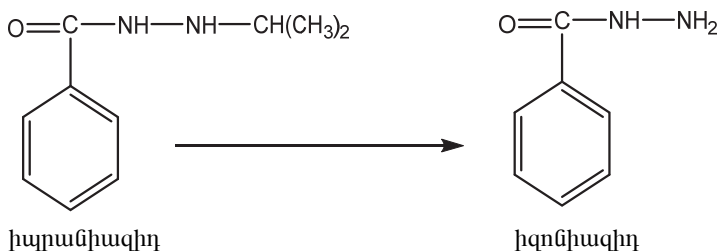
Դեղամիջոցները, որոնք դանդաղ են ենթարկվում նյութափոխանակության և դուրս բերման, կարող են կուտակվել օրգանիզմում: Հաշվի առնելով այս հանգամանքը՝ այսպիսի դեղամիջոցներով բուժման ընթացքում աստիճանաբար իջեցնում են նրա չափաբաժինը կամ էլ երկարացնում են դեղամիջոցի ընդունման միջև եղած ժամանակահատվածները:

ԴԵՂԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՉՐԱՅՈՒՄ

Որոշ դեղամիջոցների քիմիական փոխակերպումները հանգեցնում են օրգանիզմում դրանց ակտիվության բնույթի փոփոխության: Որպես դեղերի ակտիվացման օրինակ կարելի է նկարագրել դեմեթիլմիպրամինի առաջացումը իմիպրամինից: Դեմեթիլմիպրամինն օժտված է հոգեկան խանգարումների ժամանակ դեպրեսիվ վիճակները թուլացնելու արտահայտված ունակությամբ:

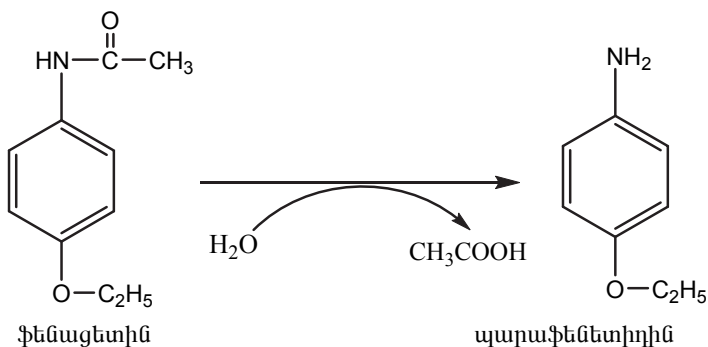


Օրգանիզմում որոշ դեղամիջոցների քիմիական ձևափոխումները բերում են նրանց ակտիվության բնույթի փոփոխմանը: Հակադեպրեսանտ իմիպրազինը դեալկիլացման արդյունքում վերածվում է իզոնիազինի, որը հանդիսանալով պիրիդոքսալ-կախյալ ֆերմենտների անտագոնիստ կիրառվում է որպես հակապալարախտային դեղամիջոց՝



Տոքսիկ նյութերի առաջացումը կենսափոխակերպման ռեակցիաների արդյունքում

Առանձին դեպքերում քիմիական միացությունների ձևափոխումները կարող են բերել նրանց տոքսիկ հատկությունների առաջացմանը: Այսպես, օրինակ՝ ջերմիջեցնող, ցավազրկող, հակաբորբոքային միջոց ֆենացետինը վեր է ածվում պարաֆենետիլինի, որը առաջացնում է հիպոքսիա՝ ի հաշիվ մեթիլենոլոբիլինի (հեմոգլոբինի ոչ ակտիվ ձև) ձևավորման՝

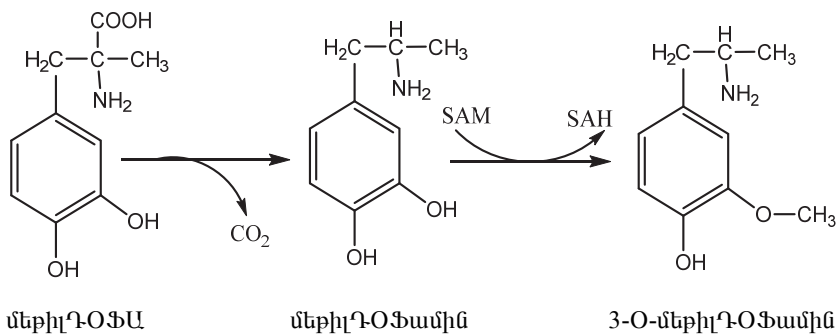


Դեղամիջոցների կոնյուգացման ռեակցիաներ

Դեղամիջոցների ապակտիվացման 2-րդ փուլում կատարվում է ինչպես առաջին փուլում ձևափոխման ենթարկված նյութերի, այն-

պես էլ բնականոն դեղամիջոցների կոնյուգացում էնդոգեն միացություններով: Միկրոսամային օքսիդացման ֆերմենտներով քիմիական ձևափոխման ենթարկված նյութերի կարբօքսիլ խմբին կարող է միանալ գլիցինը, OH-խմբին՝ գլյուկուրոնաթթուն կամ ծծմբական թթվի մնացորդը, և NH₂-խմբին՝ ացետիլային մնացորդը: Դեղամիջոցների ապասկտիվացման 2-րդ փուլին մասնակցող էնդոգեն միացություններն առաջանում են էներգիայի ծախսով՝ S-ադենոզիլմեթիոնին (ԱԵՖ-ի մասնակցությամբ), ՈՒԿՖ-գլյուկուրոնատ (ՈՒԵՖ-ի մասնակցությամբ), ացետիլ-KoA (ԱԵՖ-ի մասնակցությամբ): Այսինքն՝ կոնյուգացման ռեակցիաներում օգտագործվում է մակրոէրգիկ միացությունների էներգիան: Կոնյուգացման ռեակցիայի օրինակ է գլյուկուրոնիլտրանսֆերազի ազդեցությամբ հիդրօքսիբարբիտուրաթթվի գլյուկուրոնիդացումը (էջ 83):

Որպես դեղամիջոցների O-մեթիլացման օրինակ կարելի է նկարագրել մեթիլԴՕՖԱ-ի կենսափոխակերպման փուլերից մեկը: ՄեթիլԴՕՖԱ-ն խախտում է աղյետներգիկ միջնորդանյութի առաջացումը և օգտագործվում է որպես հիպոտենզիվ միջոց՝



Բարձր հիդրոֆիլություն ունեցող միացություններն օրգանիզմից արտազատվում են հիմնականում անփոփոխ ձևով: Լիպոֆիլ նյութերից բացառություն են կազմում ինհալյացման անզգայացնող միջոցները, որոնց հիմնական մասն օրգանիզմում քիմիական ռեակցիաների մեջ չեն մտնում: Դրանք դուրս են մղվում թոքերով այնպիսի ձևով, ինչպես և ներմուծվել են օրգանիզմ:

ԴԵՂԵՐԻ ԿԵՆՍԱԿՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆԸ ՄԱՍՆԱԿՑՈՂ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱԶԳՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ

Դեղամիջոցները քիմիական ձևափոխման արդյունքում որպես կանոն կորցնում են իրենց կենսաբանական ակտիվությունը՝ սահմանափակելով դեղերի գործողության ժամանակահատվածը: Լյարդի ախտահարումների ժամանակ, երբ իջնում է միկրոսոմային ֆերմենտների ակտիվությունը, մի շարք դեղերի ազդեցության տևողությունը բարձրանում է:

Որոշ դեղեր իջեցնում են մոնոօքսիգենազային համակարգի ակտիվությունը. լեռնիցետինը և բութադիոնն արգելակում են միկրոսոմային օքսիդացման ֆերմենտները: Հակախոլինէսթերազային միջոցները, մոնոամինոօքսիդազի արգելակիչները խախտում են կոնյուգացման փուլի գործունեությունը և երկարացնում այդ փուլում ապակտիվացող դեղերի ազդեցությունը: Դեղերի կենսափոխակերպման յուրաքանչյուր ռեակցիայի արագություն կախված է գենետիկական, ֆիզիոլոգիական գործոններից և շրջակա միջավայրի էկոլոգիական վիճակից:

Տարիքային առանձնահատկություններ

Դեղերի նկատմամբ զգայնությունը տարիքից կախված փոխվում է. նորածինների կյանքի առաջին ամսին դեղերի փոխանակության ակտիվությունը կտրուկ տարբերվում է մեծահասակներից: Դա պայմանավորված է դեղամիջոցների կենսափոխակերպմանը մասնակցող շատ ֆերմենտների անբավարարությամբ, երիկամների գործառույթների խախտմամբ, հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի բարձր թափանցելիությամբ և կենտրոնական նյարդային համակարգի թերզարգացմամբ: Նորածինները շատ զգայուն են այն նյութերի (մասնավորապես մորֆինի) նկատմամբ, որոնք ազդում են կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա: Շատ տոքսիկ է նրանց համար լեռնի-

ցետիմը, քանի որ լյարդում նրա կենսափոխակերպմանը մասնակցող ֆերմենտներն ունեն ցածր ակտիվություն: Հասուն տարիքում դեղերի փոխանակությունը պակաս արդյունավետ է ընթանում, իջնում է լյարդի գործառնության ակտիվությունը, խախտվում է երիկամներով նյութերի արտազատման արագությունը:

Մեծահասակների մոտ դեղամիջոցների մեծամասնության նկատմամբ զգայնությունն ընդհանուր առմամբ բարձրացած է, ինչի հետ կապված այդ դեղերի չափաբաժինը պետք է իջեցվի:

Գեներտիկական գործոններ

Մի շարք դեղամիջոցների նյութափոխանակության նկատմամբ օրգանիզմի պատասխան ռեակցիաների տարբերությունները բացատրվում են գեներտիկական պոլիմորֆիզմով, այսինքն՝ պոպուլյացիայում կենսափոխակերպմանը մասնակցող որոշ ֆերմենտների իզոմերների գոյությամբ: Բարձր զգայնությունը դեղերի նկատմամբ կարող է պայմանավորված լինել քիմիական ձևափոխմանը մասնակցող ֆերմենտների անբավարարությամբ: Արյան պլազմի խոլինեստերազի գեներտիկական անբավարարության ժամանակ կտրուկ բարձրանում է միոռելաքսանտ դիտիլինի ազդեցության տևողությունը, որը կարող է հասնել 6-8 ժամ և ավելի (սովորական պայմաններում դիտիլինը ազդում է 5-7 րոպեի ընթացքում):

Հայտնի է, որ հակապալարախտային դեղամիջոց իզոնիազլոլի ացետիլացման արագությունը լայն տատանման տիրույթ ունի, քանի որ մարդիկ տարբերվում են արագ և դանդաղ կենսափոխակերպման ակտիվությամբ: Յույց է տրվել, որ իզոնիազլոլը դանդաղ ապակտիվացնող անձանց օրգանիզմում խախտված է այն սպիտակուցների կառուցվածքը, որոնք կարգավորում են ացետիլալին մնացորդի և իզոնիազլոլի կոնյուգացումն ապահովող ացետիլտրանսֆերազ ֆերմենտի կենսասինթեզը:

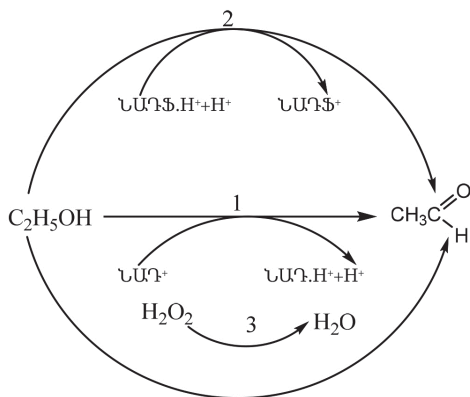
Շրջակա միջավայրի գործոնները

Օրգանիզմում դեղամիջոցների նյութափոխանակության վրա էական ազդեցություն ունեն մաս շրջակա միջավայրի գործոնները, ինչպիսիք են իոնացնող ճառագայթումը, ջերմաստիճանը, սննդի կազմը, տարբեր քիմիական նյութեր, այդ թվում մասնաժամանակ օգտագործվող դեղամիջոցներ:

ԷԹԱՆՈԼԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴՈՒՄ

Էթիլ սպիրտի կատաբոլիզմը հիմնականում կատարվում է լյարդում, որտեղ օքսիդանում է օրգանիզմ ներմուծվող էթանոլի 75-98 %-ը:

Ալկոհոլի օքսիդացումը բարդ կենսաքիմիական գործընթաց է, որտեղ ներառված են բջջի հիմնական նյութափոխանակային ուղիները: Էթանոլի վերափոխումը լյարդում իրականանում է երեք ճանապարհով, տոքսիկ մետաբոլիտ ացետալդեհիդի առաջացմամբ (նկ. 21):



Նկ. 21. Էթանոլի նյութափոխանակությունը: 1-էթանոլի օքսիդացումը ՆԱԴ-կախյալ ալկոհոլդեհիդոգենազով, 2-մկրոսոմային էթանոլ օքսիդացնող համակարգ, 3-էթանոլի օքսիդացումը կատալազով

Էթանոլի օքսիդացումը ՆԱԴ-կախյալ ալկոհոլդեհիդրոգենազով

Էթանոլի փոխանակության մեջ կարևոր դեր է խաղում ցինկ պարունակող ՆԱԴ⁺ կախյալ ալկոհոլդեհիդրոգենազը, որը տեղակայված է հիմնականում (95%) ցիտոպլազմում և միտոքոնդրիումներում: Ռեակցիայի ընթացքում կատարվում է էթանոլի դեհիդրոգենացում, առաջանում է ացետալդեհիդ և վերականգնված ՆԱԴ:Հ: Ալկոհոլդեհիդրոգենազը կատալիզում է դարձելի ռեակցիա, որի ուղղվածությունը կախված է ացետալդեհիդի կոնցենտրացիայից և բջջում ՆԱԴ:Հ/ՆԱԴ⁺ հարաբերությունից՝



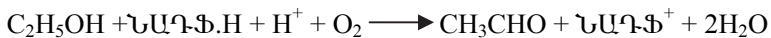
Ալկոհոլդեհիդրոգենազ ֆերմենտը դիմեր է՝ բաղկացած մամանատիպ կամ առաջնային կառուցվածքով իրար մոտ պոլիպեպտիդային շղթաներից, որոնք գաղտնագրվում են մեկ գենի ալելներով: Գոյություն ունեն այդ ֆերմենտի երեք իզոմերներ՝ ԱԴԳ-1, ԱԴԳ-2, ԱԴԳ-3, որոնք տարբերվում են պրոտոմերների կառուցվածքով, տեղակայմամբ և ակտիվությամբ:

Եվրոպացիների համար բնորոշ է ԱԴԳ-1 և ԱԴԳ-3 իզոմերի առկայությունը: Արևելյան որոշ ազգերում գերիշխում է ԱԴԳ-2 իզոմերը, որը բնութագրվում է շատ բարձր ակտիվությամբ, ինչը կարող է պատճառ հանդիսանալ ալկոհոլի նկատմամբ նրանց ունեցած բարձր զգայնության համար: Քրոնիկ ալկոհոլիզմի ժամանակ ֆերմենտի քանակը լյարդում չի ավելանում, քանի որ նա մակածվող ֆերմենտ չէ:

Էթանոլի օքսիդացումը ցիտոքրոմ P₄₅₀ կախյալ միկրոսոմային էթանոլ օքսիդացնող համակարգի մասնակցությամբ

Ցիտոքրոմ P₄₅₀ կախյալ միկրոսոմային էթանոլ օքսիդացնող համակարգը տեղակայված է հեպատոցիտների հարթ էնդոպլազմային ցանցի թաղանթներում և անշան դեր է կատարում ոչ մեծ քանակի ալկոհոլի նյութափոխանակության մեջ, սակայն խթանվում է էթանո-

լով, այլ սպիրտներով, բարբիտուրատների տիպի դեղերով և ձեռք է բերում էական նշանակություն այդ նյութերով չարաշահման դեպքում: Էթանոլի օքսիդացման այս ուղին իրականացնում է ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի իզոմերներից մեկի՝ P₄₅₀ II E₁-ի մասնակցությամբ: Քրոմիկ ալկոհոլիզմի դեպքում էթանոլի օքսիդացումն արագանում է 50-70%-ով նշված իզոմերի մակածման և էնդոպլազմային ցանցի հիպերտրոֆիայի հաշվին:



Բացի հիմնական ռեակցիաներից ցիտոքրոմ P₄₅₀-ը կատալիզում է թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացումը (O₂⁻ և H₂O₂), որոնք խթանում են լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացումը լյալոլում և այլ օրգաններում:

Էթանոլի օքսիդացումը կատալազով

Էթանոլի օքսիդացման գործընթացում երկրորդային դեր է կատարում կատալազը, որը գտնվում է լյարդի բջիջների ցիտոպլազմի պերօքսիսոմներում և միտոքոնդրիումներում: Այս ֆերմենտը ճեղքում է մոտ 2% էթանոլ, բայց կուտակում է ջրածնի պերօքսիդ՝

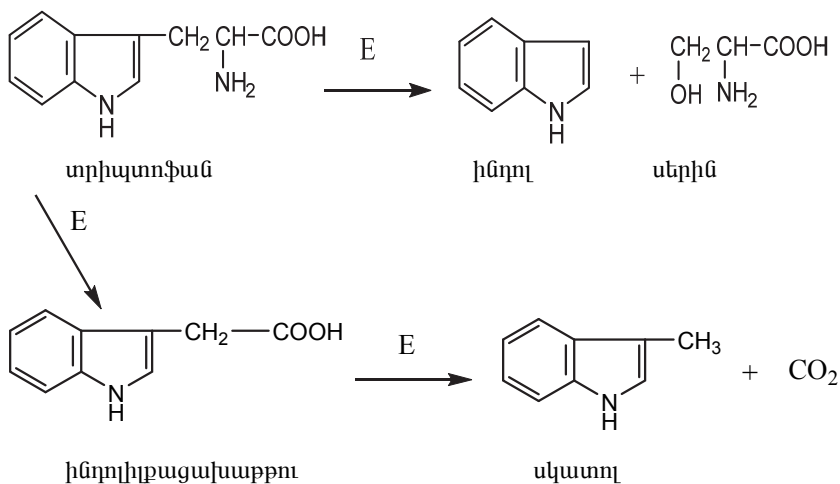


ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՆԵՆՄԱՆ ԱՐԳԱՍԻՔՆԵՐԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄՆ ԱՂԻՆԵՐՈՒՄ

Աղիքային միկրոբիոտայի կենսագործունեության արդյունքում առաջանում են մի շարք միացություններ, որոնք բնորոշ չեն մարդու նյութափոխանակությանը և որոշ դեպքերում նույնիսկ տոքսիկ են: Բակտերիային ֆերմենտները, ճեղքելով ամինաթթուները, նրանց վերածում են ամինների, ֆենոլների, ինդոլի, սկատոլի, ծծմբաջրածնի և օրգանիզմի համար թունավոր այլ միացությունների (այսպես կոչված

սպիտակուցների նեխման արգասիքների): Նեխման հիմքում ընկած են ամինաթթուների դեկարբոքսիլացման և դեգամինացման ռեակցիաները:

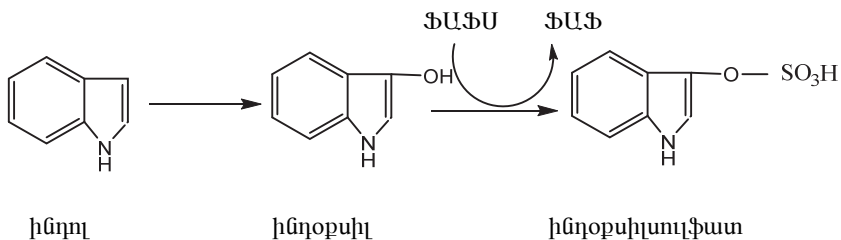
Ինդոլի և սկատոլի առաջացումը և վնասագերծումը: Աղիներում միկրոօրգանիզմները տրիպտոֆանից առաջացնում են ինդոլ և սկատոլ՝ քայքայելով վերջինիս կողմնային շղթան՝ չվնասելով արոմատիկ օղակը: Արդյունքում ինդոլի հետ միասին առաջանում է սերին կամ ալանին (նկ. 22):



Նկ. 22. Տրիպտոֆանի կադաբրոլիզմը բակտերիաներում,
E-բակտերիային ֆերմենտներ

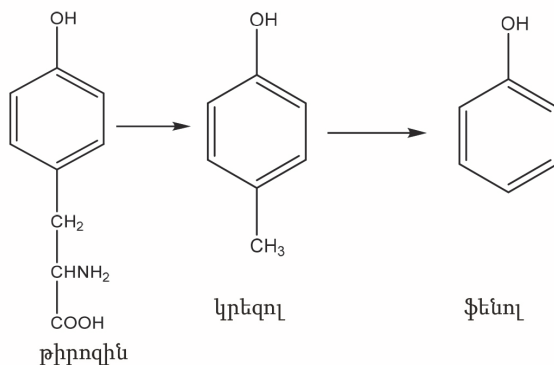
Այս միացությունները ներծծվում են աղիներից, սակայն չեն հայտնվում ընդհանուր արյան հոսքում, հիմնականում կուտակվում են լյարդում, որտեղ կատարվում է նրանց վնասագերծումը: Սկատոլը և ինդոլը վնասագերծվում են երկու փուլով: Միկրոստմային օքսիդացման արդյունքում նրանք ձեռք են բերում հիդրօքսիլ խումբ, ինդոլից առաջանում է ինդօքսիլ, որը հետագայում սուլֆոտրանսֆերազ ֆերմենտի մասնակցությամբ կոնյուգացվում է ՖԱՖՍ-ի (ֆոտֆոադենո-

գիլֆոսֆոսուլֆատ) հետ՝ առաջացնելով ինդոքսիլժծմբական թթու, որի կալիումական աղը կոչվում է կենդանական ինդիկան:



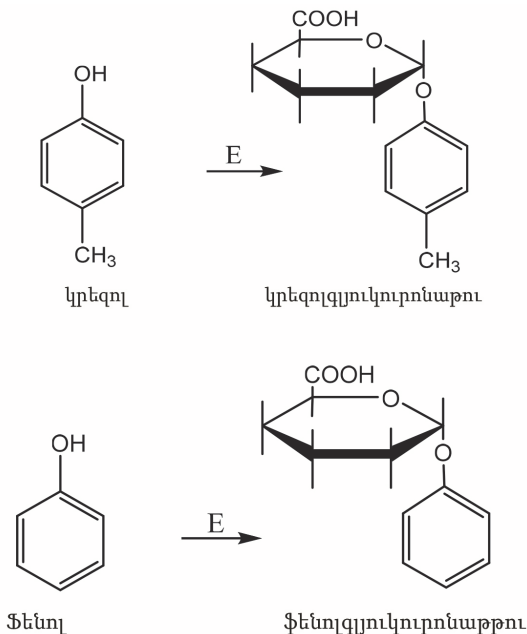
Ջրալուծ ոչ տոքսիկ կոնյուգանտները դուրս են բերվում մեզի հետ: Արտազատվող ինդիկանի քանակությունը համեմատական է աղիներում նեխման գործընթացների ուժգնությանը և լյարդում վնասագերծման ռեակցիայի արագությանը: Մեզում ինդիկանը որոշում են լյարդի գործառության վիճակի գնահատման համար:

Պ-կրեզոլի և ֆենոլի առաջացումը և վնասագերծումը: Բակտերիային ֆերմենտների ազդեցության տակ քիրոզինից կողմնային շղթաների ճեղքման ճանապարհով կարող են առաջանալ ֆենոլ և կրեզոլ՝



Ներծծված արգասիքները դռներակով անցնում են լյարդ, որտեղ կատարվում է կոնյուգացում ՖԱՖՍ-ի ծծմբաթթվային մնացորդի

կամ ՈՒԿՖ-գլյուկուրոնատի գլյուկուրոնաթթվային մնացորդի հետ համապատասխանաբար սուլֆոտրանսֆերազ և ՈՒԿՖ-գլյուկո-րոնիլտրանսֆերազ ֆերմենտների մասնակցությամբ (նկ. 23):



Նկ. 23. ՈՒԿՖ-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազի մասնակցությամբ կրեզոլի և ֆենոլի չեզոքացումը: E-ՈՒԿՖ-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազ

Կոնյուգացման ջրալուծ արգասիքները դուրս են բերվում մեզի հետ: Աղիներում սպիտակուցների նեխման արգասիքների քանակի բարձրացումը հանգեցնում է մեզում գլյուկուրոնաթթվի կոնյուգատների քանակի ավելացմանը:

Բենզոաթթվի վնասազերծումը: Մարդու և կենդանիների մեծամասնության լյարդում բենզոաթթվից և գլիցինից սինթեզվում է հիպուրաթթու: Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվում է Կվիկի մոուշը, որի միջոցով որոշվում է հիպուրաթթվի առաջացման և դուրսմղման արագությունը օրգանիզմ բենզոաթթվի ներմուծումից հետո:

ՄԱՍ II

**ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱՌԱՆՁԻՆ ԽՄԲԵՐԻ
ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ
ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐԸ**

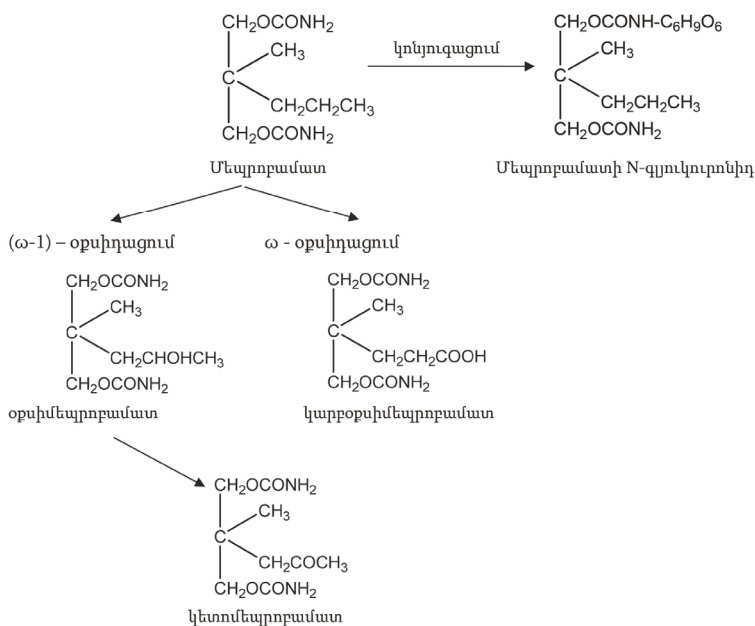
ԳԼՈՒԽ V

ԱՌԱՎԵԼ ՏԱՐԱՆՎԱԾ ԴԵՂԱՄԻՋՈՅՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿԱՅԻՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ

ԿԱՐԲԱՄԱՏՆԵՐ

Այս դեղամիջոցները երկկարբամատային բարդ եթերներ են, որոնց բարդ եթերային կապը in vivo հարաբերականորեն կայուն է:

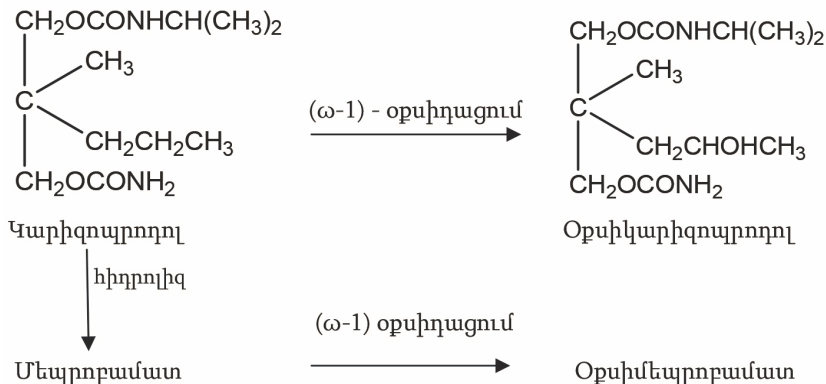
Մեպրոբամատ (2-մեթիլ-2-պրոպիլ-1,3-պրոպանդիոլերկարբամատ) –հանգստացնող դեղամիջոց է, որը փոխանակության է ենթարկվում հիմնականում H-պրոպիլային կոմմնային շղթայի ω և (ω -1) օքսիդացմամբ և գլյուկուրոնիդային կոնյուգացման ճանապարհով (նկ. 24): Դեղամիջոցի միայն 1-2 % ենթարկվում է կարբամատային բարդ եթերային կապի հիդրոլիզի:



Նկ. 24. Մեպրոբամատի փոխանակությունը

Կրկնակի օգտագործման դեպքում մեպրոբամատը պակաս արդյունավետ է միկրոտոմային օքսիդացման մասնակի ապասկտիվացման պատճառով:

Կարիզոպրոդոլ – մեպրոբամատի N-իզոպրոպիլային ածանցյալն է, ցավազրկող է, ունի մկանները թուլացնելու ունակություն և նյութափոխանակության է ենթարկվում (ω-1) օքսիդացման ճանապարհով (նկ. 25):

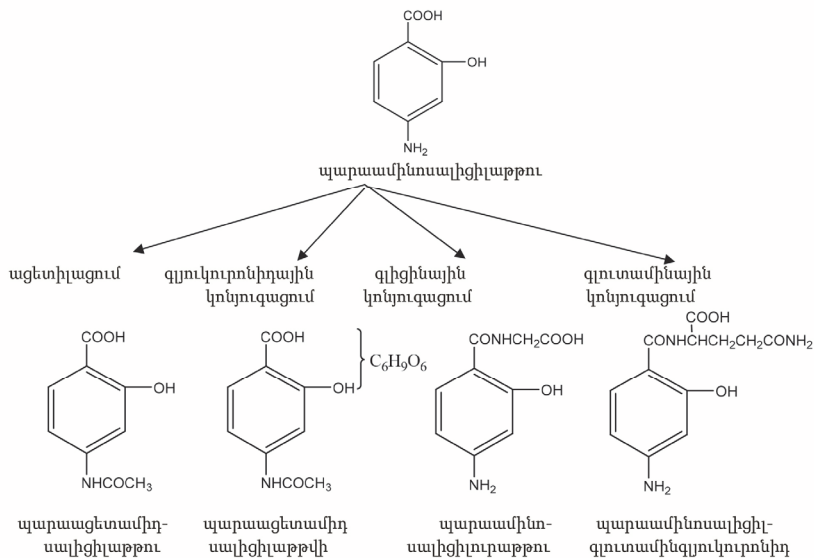


Նկ. 25. Կարիզոպրոդոլի փոխանակությունը

ՖԵՆՈԼԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Սալիցիլաթթու- այս միացությունը լայնորեն կիրառվում է ռևմատոիդ վիճակների բուժման նպատակով: Մարդկանց օրգանիզմում վերջինս կոնյուգացման է ենթարկվում գլիցինի և գլյուկուրոնաթթվի հետ՝ առաջացնելով համապատասխանաբար սալիցիլուրաթթու և կոնյուգատներ գլյուկուրոնաթթվի հիդրօքսիլ և կարբօքսիլ խմբերի հետ (նկ. 26):

մեզի հետ անփոփոխ ձևով և ացետիլային, գլյուկուրոնիլային, գլիցիլային և գլյուտամիլային կոնյուգատների ձևով (նկ. 27):



Նկ. 27. Պարաամինոսալիցիլաթթվի փոխանակությունը

Պարացետամոլ (պարաացետամիդոֆենոլ) դեղամիջոցն առաջանում է ֆենացետենի կենսափոխակերպման ընթացքում, ինչով և պայմանավորված է վերջինիս ցավազրկող և ջերմիջեցնող հատկությունը: Պարացետամոլը ֆենացետինը փոխարինող արագ գործող դեղամիջոց է: Մարդու օրգանիզմում հիմնականում արտազատվում է գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների ձևով:

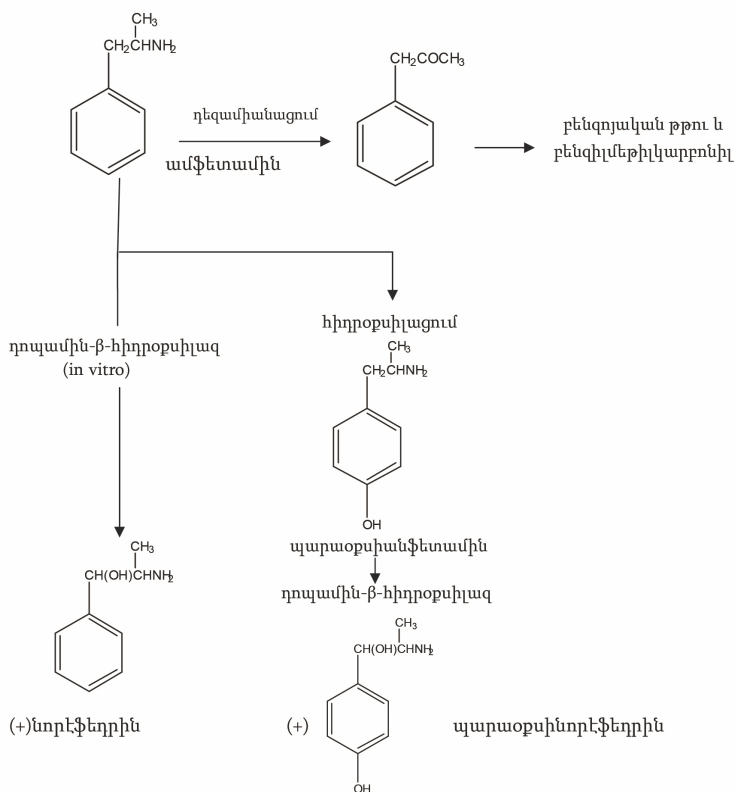
Ֆենացետինը (ացետոֆենետիլին) վերափոխվում է հիմնականում դեալկիլացման ճանապարհով՝ առաջացնելով պարաացետամիդոֆենոլ: Ֆենացետինը երկարատև օգտագործման ժամանակ առաջացնում է երիկամների հիվանդություն և մետհեմոգլոբինեմիա:

ՖԵՆԻԼԱԼ ԿԵԼԱՄԻՆԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Ամֆետամինը (բենզեդրին)[1-ֆենիլ-2-ամինոպրոպան] մոնոամինոքսիդազի արգելակիչ է և կենտրոնական նյարդային համակարգի խթանիչ, կիրառվում է որպես հակադեպրեսանտ: Փոխանակության հիմնական ուղիներն են՝

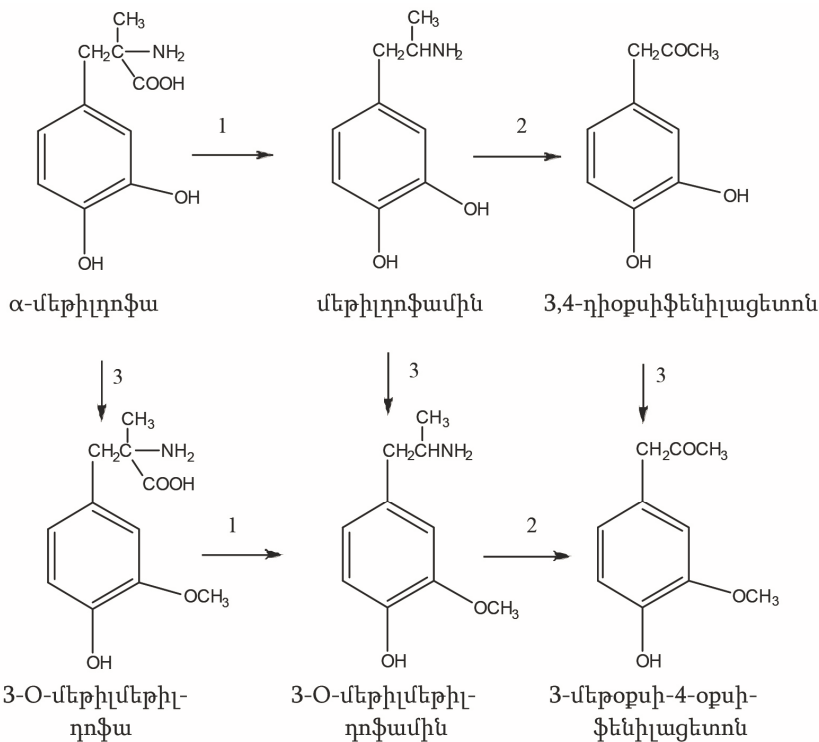
1. արոմատիկ օդակի հիդրօքսիլացումը պարաօքսիանֆետամինի առաջացմամբ,

2. դեզամինացումը բենզիլմեթիլկետոնի առաջացմամբ, որը հետագայում օքսիդանում է՝ վերածվելով բենզոյաթթվի (նկ. 28):



Նկ. 28. Ամֆետամինի փոխանակությունը

α -Մեթիլդոֆան (ալլոմետ) [L - α -մեթիլ-3,4-դիօքսիֆենիլալանին] արհեստական ճանապարհով սինթեզված կատեխոլային ամինաթթու է, որն օգտագործվում է գերճնման բուժման նպատակով: α -Մեթիլդոֆան L -ամինաթթվային դեկարբօքսիլազի հզոր արգելակիչ է, որը, դուրս մղելով հյուսվածքներում կուտակված նորադրենալինը, ցուցաբերում է հակահիպերտենզիվային ազդեցություն:



Նկ.29. α -Մեթիլդոֆայի փոխանակությունը 1-դեկարբօքսիլացում, 2-օքսիդային դեզամինացում, 3-մեթիլացում

ՍՈՒԼՖԱՄԻՆԵՐ

Սուլֆամիդային դեղամիջոցները բաժանվում են 3 դասերի՝ բակտերիաստատիկ սուլֆամիդներ, հիպոզիկեմիկ ազդեցություն ունեցող սուլֆանիլմիզաթթվի ածանցյալներ և միզամուղ ազդեցություն ունեցող հետերոցիկլիկ սուլֆամիդներ:

Բակտերիաստատիկ սուլֆամիդների ընդհանուր բանաձևն է $\text{H}_2\text{N}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{SON}_1\text{HR}$, որտեղ R-ը սովորաբար հետերոցիկլիկ օղակ է: Այս դեղամիջոցները կարող են վերափոխվել մոլեկուլի 3 հատվածներում՝ կոնյուգացում N^4 ամինախմբով, կոնյուգացում N^1 ամինախմբով, և կոնյուգացում ու հիդրօքսիլացում հետերոցիկլիկ օղակում: Հիմնական նյութափոխանակային ուղին N^4 -ացետիլացումն է, որը բնորոշ է բոլոր բակտերիաստատիկ սուլֆամիդներին:

Սուլֆաթիազոլը (2-սուլֆանիլամիդօթիազոլ) կարճաժամկետ ազդեցություն ունեցող սուլֆանիլամիդ է և արտազատվում է մեզի միջոցով անփոփոխ ձևով (63%): Մարդկանց օրգանիզմում փոխանակության ընթացքում առաջանում է նաև N^1 -գլյուկուրոնիդ:

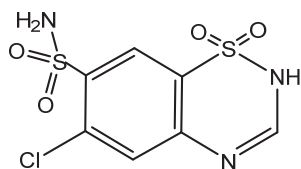
Սուլֆադիմետօքսինը (2,4-դիմետօքսի-6-սուլֆանիլամիդոպիրիմիդին) երկարատև ազդեցություն ունեցող սուլֆամիդ է, մարդկանց օրգանիզմում հիմնականում արտազատվում է N^1 -գլյուկուրոնիդացման ճանապարհով:

Հիպոզիկեմիկ ազդեցություն ունեցող սուլֆամիդները սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալներ են, արյան մեջ իջեցնում են գլյուկոզի քանակը՝ ուժեղացնելով ինսուլինի հիպոզիկեմիկ ազդեցությունը: Կիրառվում են շաքարային դիաբետի բուժման նպատակով: Մոլեկուլի սուլֆոնիլմիզանյութային հատվածը *in vivo* հարաբերականորեն կայուն է և վերափոխման է ենթարկվում հիմնականում արոմատիկ օղակի պարա-ածանցյալների կենսափոխակերպման ուղիով:

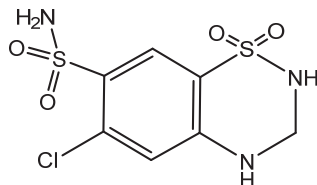
Միզամուղ ազդեցություն ունեցող սուլֆամիդները ազատ սուլֆամիդային խումբ ունեցող միացությունները կարբոանհիդրազի արգելակիչներ են և օժտված են միզամուղ ազդեցությամբ (Cl^- իոնի կոնցենտրացիայի իջեցման պայմաններում մեծացնում են մեզի ծավալը

և էլեկտրալիտների պարունակությունը): Կարբոանհիդրազի արգելակիչները խախտում են H_2CO_3 -ի ֆերմենտային առաջացումը՝ նվազեցնելով H^+ իոնների քանակը, որոնք ունակ են երիկամային խողովակներում փոխանակվելու Na^+ իոններով, ինչի հետևանքով կրճատվում է ջրի, Na^+ և HCO_3^- իոնների խողովակային ռեաբսորբցիան:

Քննզքիադիպիններ: Այս դեղամիջոցները (քլոր-թիազիդը և հիդրոքլորթիազիդը) կայուն են և per oral օգտագործման ժամանակ արտազատվում են մեզի հետ անփոփոխ վիճակում՝

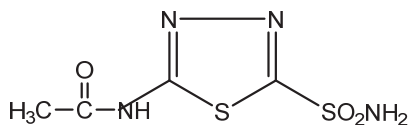


քլորթիազիդ



հիդրոքլորթիազիդ

Ացետազոլամիդը կարբոանհիդրազի հետերոցիկլիկ սուլֆամիդային արգելակիչ է, արտազատվում է մեզի հետ անփոփոխ վիճակում՝



ացետազոլամիդ

ՀԻԳՐԱԶԻԴՆԵՐ

Իզոնիազիդը (իզոնիկոտինալին հիդրազիդ) կիրառվում է պալարալիտի բուժման նպատակով և մարդկանց օրգանիզմում հիմնականում ենթարկվում է ացետիլացման՝ առաջացնելով 1-ացետիլ-, 2-նիկոտինիլհիդրազին, որը քիչ քանակությամբ արտազատվում է մեզի կազմում իզոնիկոտինալին թթվի հետ և նրա գլիցինալին կոնյուգատի ձևով:

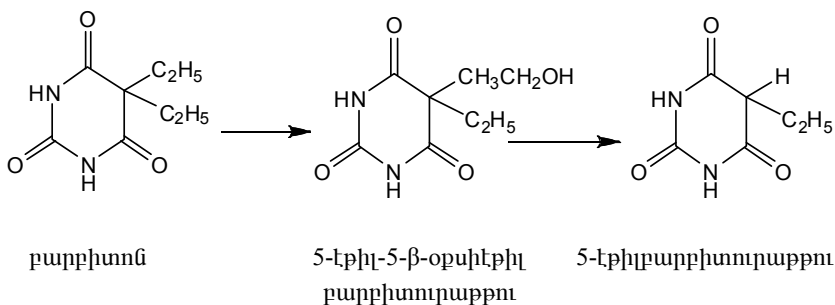
Բարոնիազիդը կիրառվում է որպես կենտրոնական նյարդային համակարգի խթանիչ դեպրեսիային պսիխոզի բուժման նպատակով: Հիմնականում փոխակերպվում է հիդրոլիզի ճանապարհով՝ առաջացնելով իզոնիկոտինային թթու և որոշ դեպքերում էլ ենթարկվում է դեալկիլացման՝ առաջացնելով իզոնիազիդ և ացետոն:

Բարբիտուրատների ցավազրկող և հանգստացնող ազդեցության աստիճանը և տևողությունը շատ տարբեր են և կախված են հյուսվածքներում նրանց տեղաբաշխման և փոխանակության արագությունից: Բարբիտուրատները կենսափոխակերպվում են 4 տարբեր ռեակցիաների միջոցով.

- 5-րդ դիրքում տեղակալված խմբի օքսիդացում,
- N^1 կամ N^3 ալկիլային խմբերի դեալկիլացում,
- Թիոբարբիտուրատների վերափոխում բարբիտուրատների,
- Բարբիտուրատային օղակի ճեղքում:

Բարբիտալը (վերոնալ) (5,5-դիէթիլբարբիտուրաթթու) մարդու վրա այս երկարատև ազդեցություն ունեցող բարբիտուրատն է և հիմնականում արտազատվում է մեզի հետ անփոփոխ վիճակում:

Ֆենոբարբիտալը (լյումինալ) (5-էթիլ-5-ֆենիլբարբիտուրաթթու) օժտված է երակարատև ազդեցությամբ, փոխակերպվում է արոմատիկ օղակի հիդրօքսիլացմամբ ավելի ուժգին, քան բարբիտալը: Արտաշնչվող օդի միջոցով չի արտազատվում, ինչը պայմանավորված է բարբիտուրային օղակի կայունությամբ՝



Պենտոտալը (թիոպենտալ), 5-էթիլ-5- (1-մեթիլբրուքիլ)-2-թիոբար-
բիտուրաթթու)- օգտագործվում է որպես անզգայացնող միջոց, վիրք
չափաբաժիններով ունի կարճատև ազդեցություն, քանի որ արագ
լուծվում է օրգանիզմի ճարպերում: Փոխակերպման ժամանակ առա-
ջացնում է պենտոբարբիտալի թթվածնային անալոգ:

ՖԵՆՈԹԻԱԶԻՆԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Այս դասին պատկանող դեղամիջոցները կենսափոխակերպման
են ենթարկվում տարբեր ուղիներով: Դրանք են.

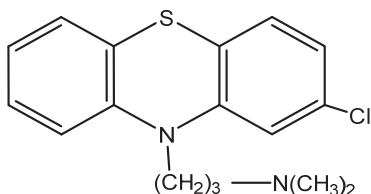
- Մեկ կամ երկու արոմատիկ օղակների հիդրօքսիլացում,
- Ծծմբի հետերոցիկլիկ ատոմի օքսիդացում սուլֆօքսիդի կամ
սուլֆոնի առաջացմամբ,
- N¹⁰ կողմնային շղթայի N-դեալկիլացում,
- N¹⁰ կողմնային շղթայի ճեղքում:

Այստեղ պատկերը ավելի է բարդանում, քանի որ նշված նյութե-
րը և նրանց նյութափոխանակության արգասիքներն անցնում են լե-
ղի՝ առաջացնելով ներլյարդային շրջանառության խնդիրներ:

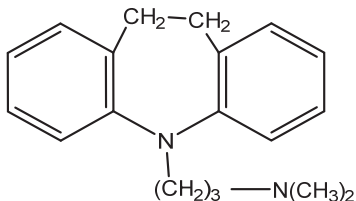
Քլորպրոմազինը (ամինազին) (2-քլոր-10-(3-դիմեթիլամինոպրո-
պիլ)-ֆենոթիազին) որպես հանգստացնող միջոց լայնորեն օգտա-
գործվում է հոգեկան հիվանդությունների բուժման նպատակով: Փո-
խակերպումը բավականին բարդ է և ներառում է ֆենոթիազինների
բնորոշ ռեակցիաներ՝ արոմատիկ հիդրօքսիլացում, սուլֆօքսիդա-
ցում, ծայրային դիմեթիլամինոխմբերի N¹⁰ կողմնային շղթայի դեմե-
թիլացում և ճեղքում: Դիմեթիլամինոխումբը սկզբում օքսիդանում է՝
առաջացնելով N-օքսիդ, որը հետագայում քայքայվում է՝ առաջաց-
նելով դեսմոնոմեթիլքլորպրոմազին: Քլորպրոմազինի աստիճանա-
կան փոխանակային դեմեթիլացումը հանգեցնում է վերջինիս ֆար-
մոկոլոգիական ակտիվության նվազմանը:

Իմիպրամինը (տոֆրանիլ) (N-(3-դիմեթիլամինոպրոպիլ)-իմինո-
դիբենզիլ) պրոմազինի անալոգն է և համարվում է հակադեպրե-

սանտ, որտեղ ծծմբի հետերոցիկլիկ ատոմը տեղակալված է էթիլենային խմբով: Մարդկանց օրգանիզմում փոխակերպվում է N-դեմեթիլացման և արոմատիկ օդակներից մեկի կամ էթիլենային կապի հիդրօքսիլացման ճանապարհով: Հետագա միջանկյալ մետաբոլիտներն առաջացնում են գլյուկուրոնիդային կոնյուգատներ, որոշ դեպքերում մարդու մեզի մեջ հայտնաբերվում է իմիպրամինի N-օքսիդ: Միջանկյալ դեմեթիլացված մետաբոլիտներով է բացատրվում իմիպրամինի հակադեպրեսանտային ակտիվությունը:



քլորարոմագին



իմիպրամին

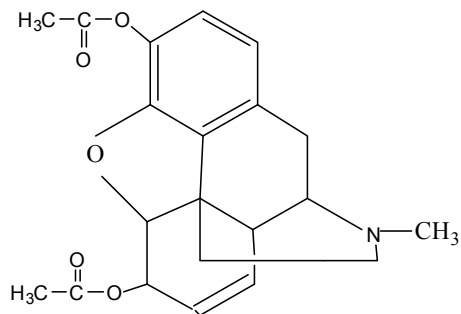
ՄՈՐՖԻՆԱՅԻՆ ԹՄՐԱՆՅՈՒԹԵՐ

Մորֆինային ալկալոիդները, որոնք օգտագործվում են որպես ցավազրկող միջոցներ և թմրանյութեր, փոխակերպվում են N-մեթիլացման և կոնյուգացման ճանապարհով: Մորֆինն ապաակտիվացնում է հիմնականում կոնյուգացման ճանապարհով՝ առաջացնելով 2 կոնյուգատներ. 3-գլյուկուրոնիդ և 2 հիդրօքսիլ խմբերի կրկնակի կոնյուգատ:

Կոդեինը (3-մեթիլ մորֆին) ցավազրկող միջոց է, փոխանակության հիմնական ուղին ինչպես և մորֆինի դեպքում կոնյուգացնում է գլյուկուրոնաթթվի հետ 6-րդ հիդրօքսիլ խմբով, կատարվում է նաև O-և N-դեմեթիլացում մորֆինի և նորկոդեինի առաջացմամբ:

Հերոին (3,6-դիացետիլմորֆին) թմրանյութը 2 անգամ ավելի ուժեղ է, քան մորֆինը, որի արտադրությունը բազմաթիվ երկրներում արգելված է: Հերոինը դեացետիլացվում է՝ առաջացնելով մորֆին,

ընդ որում, ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբին ամրացված ացետիլային խումբն ավելի հեշտությամբ է հեռացվում:

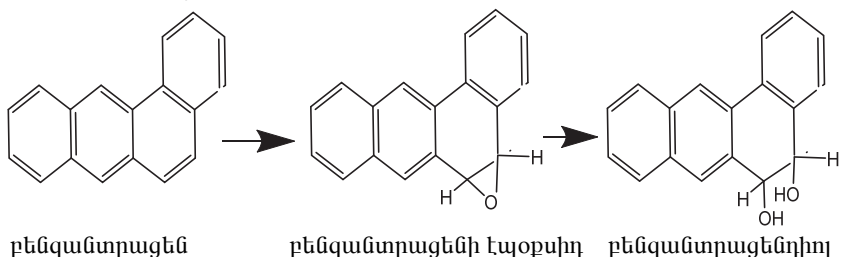


Հեփրին

ՈՒՌՈՒՑՔԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

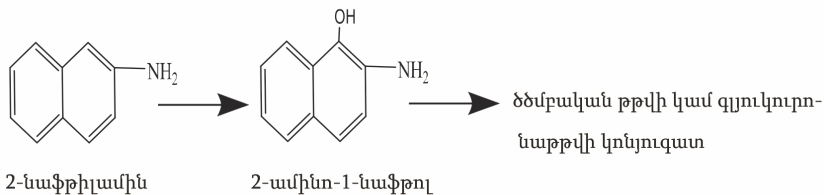
Օտարածին միացությունների փոխանակության մեխանիզմները, որոնք իջեցնում են նրանց տոքսիկությունը և արագացնում են դուրսմղումը, գոյատևման համար ունեն շատ կարևոր նշանակություն այնպիսի միջավայրում, որից օրգանիզմ անցնում են բազմաթիվ պոտենցիալ վտանգավոր նյութեր: Սակայն որոշ դեպքերում օտարածին միացությունների փոխանակային վերափոխումը բարձրացնում է նրանց տոքսիկությունը, մասնավորապես այս ճանապարհով օրգանիզմում կուտակվում են միացություններ, որոնք առաջացնում են քաղցկեղ: Վերջին տարիներին քիմիական միացությունների տարբեր դասերում հայտնաբերված են քիմիական կառուցվածքով և ծագումով բավականին տարբեր ուռուցքածին նյութեր (հավելված նկ. 15): Նրանց շարքում կան ինչպես բնական, այնպես էլ մարդածին միացություններ: Առավել հայտնի ուռուցքածին միացություններից են.

Բենզանտրացեն, որը միկրոտոմային օքսիդային համակարգի մասնակցությամբ օրգանիզմում ենթարկվում է հիդրօքսիլացման և որպես միջանկյալ արգասիք առաջանում է էպօքսիդ:



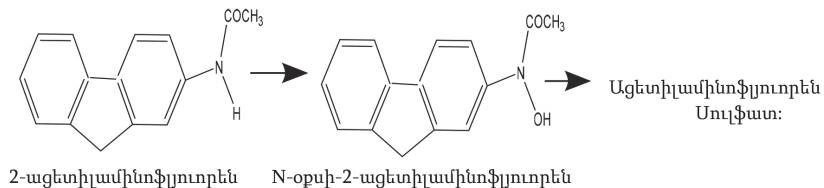
Գծապատկերում ներկայացված է բենզանտրացենի «վնասագերծման» հիմնական ուղին, որտեղ միջանկյալ արգասիք էպօքսիդը ուռուցքածին է, այն օժտված է բարձր քիմիական ակտիվությամբ և ակկիլացնում է ԴՆԹ-ն, ՌՆԹ-ն և սպիտակուցները: Մյուս կողմից առաջին օղակներն են, սակայն հետագա մոլեկուլային փոխակերպումները, որոնք բերում են բնականոն բջիջների վերափոխմանը ուռուցքայինի դեռ հայտնի չեն:

Արոմատիկ ամինները մեծ քանակներով օգտագործվում են անիլինային ներկերի արտադրության մեջ: Նման արտադրություններում աշխատող մարդկանց օրգանիզմում նկարագրված է միզապարկի քաղցկեղի բարձր հաճախականություն: Հիվանդության պատճառների ուսումնասիրությունը բերել է արոմատիկ միացությունների ուռուցքածին հատկությունների բացահայտմանը: Այս միացություններից մեկը **2-նավթիլամինն** է, որի փոխանակությունը հիմնականում կատարվում է լյարդում: 2-նավթիլամինից առաջանում է ուռուցքածին 2-ամիո-1-նավթիոլը, որը լյարդում արագ վեր է ածվում անվնաս կոնյուգատների, և դուրս բերվում մեզի միջոցով՝



Միզապարկում կոնյուգատների մի մասը ճեղքվում է մեզի կազմի մեջ փոքր քանակներով գոյություն ունեցող հիդրոլազներով, որից հետո նորից առաջանում է **2-ամինո-1-նաֆթոլ** ուռուցքածինը, որը նաֆթիլ ամինի հետ մարդու հետագա կրկնվող շփումների դեպքում առաջացնում է միզապարկի բջիջների ձևափոխում ուռուցքային բջիջների:

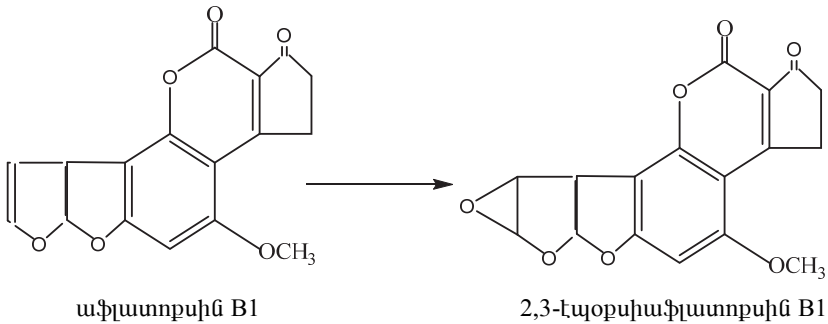
Ացետիլամինոֆյուորեն, որն առաջացնում է լյարդի քաղցկեղ, նրա փոխանակության ընթացքում առաջանում է ացետիլամինոֆյուորենսուլֆատ ուռուցքածինը, որը բարձր ալկիլացնող ունակությամբ անկայուն նյութ է՝



Ջարմանալի է, որ ի տարբերություն մնացած կենդանիների ծովախոզուկների համար ացետիլամինոֆյուորենը ուռուցքածին չէ: Պարզվել է, որ նրանց օրգանիզմում ացետիլամինոֆյուորենը փոխանակության է ենթարկվում այլ ճանապարհով՝ հիդրօքսիլացվում է ոչ թե ազոտով, այլ արոմատիկ օդակներով, ինչի արդյունքում չի առաջանում ուռուցքածին ազոտ-սուլֆատ:

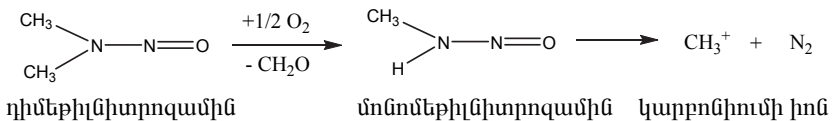
ԱՖԼԱՏՈՔՍԻՆՆԵՐ

Աֆլա տոքսինները որոշ տեսակի բորբոսասանկերի նյութափոխանակության արգասիքներ են: Աֆլատոքսին B1-ն ամենաուժեղն է հայտնի ուռուցքածիններից, նույնիսկ փորձարարական կենդանիներին նրա միանգամյա ներմուծումն առաջացնում է լյարդի քաղցկեղ: Ուռուցքածին է համարվում լյարդում առաջացող աֆլատոքսինի էպօքսիդը՝



Աֆլատոքսիններ սինթեզող *Aspergillus flavus* ցեղի բորբոսասանկերը ունեն լայն տարածում, մասնավորապես վարակում են ցորենը և այլ սննդամթերքները:

Նիտրոզամիններ – փոխանակության են ենթարկվում միկրոտոմային օքսիդացման համակարգի մասնակցությամբ, որի արդյունքում առաջանում է կարբոնիլումի բարձր ակտիվություն ունեցող իոն:



Կարբոնիլումի իոնը կարող է մեթիլացնել նուկլեինաթթուները և սպիտակուցները:

Նիտրոզամինները մակածում են չարորակ ուռուցքներ լյարդում, երիկամներում, թոքերում, ստամոքսում, կերակրափողում: Օրգանիզ-

մում նիտրոզամինների աղբյուր կարող են հանդիսանալ երկրորդային ալիֆատիկ ամինները, որոնք նիտրիտների հետ փոխազդելով առաջացնում են նիտրոզամիններ: Եվ երկրորդային ամինները և նիտրիտները հանդիսանում են սննդամթերքի մշտական բաղադրամասեր: Առաջինները պարունակվում են ձկնային մթերքներում, սննդի մեջ օգտագործվող արոմատիկ հավելումների մեջ, երկրորդները օգտագործվում են մսամթերքի և ձկնեղենի պահածոյացման ժամանակ և պարունակվում են բույսերում:

Ուռուցքածին արգասիքները, որոնք օրգանիզմում առաջանում են նախաուռուցքածին նյութերից, ունեն բարձր ռեակցիոն ունակություն և հազվադեպ են հանդիպում միջավայրում պատրաստ վիճակում, չնայած հայտնի են և այնպիսի ուռուցքածիններ, որոնք չեն պահանջում նախնական փոխանակային ձևափոխումներ: Ուռուցքի զարգացման մակաժումը, որպես կանոն, պահանջում է ուռուցքածինի հետ բազմակի և երկարատև շփում:

ԳԼՈՒԽ VI
ԲՆԱԿԱՆ ՃԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՅՈՂ ՕՏԱՐԱԾԻՆ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Գոյություն ունեն բազմաթիվ բնական ծագում ունեցող տոքսիկ միացություններ, որոնք ներմուծվում են կենդանի օրգանիզմ հիմնականում սննդի հետ: Այդպիսի միացությունների թվին են պատկանում բանջարեղենի, մրգերի, սնկերի բաղադրության մեջ մտնող բուսական ծագում ունեցող նյութերը (գլիկոզիդներ, ալկալոիդներ, տերպեններ և արոմատիկ թթուներ): Նրանք կարող են առաջանալ մասնաճանապարհների ինչպես խմորման, այնպես էլ նեխման արդյունքում: Խմորման արդյունքում առաջանում են սպիրտներ, ալդեհիդներ և բարդ եթերներ: Պանիրներում և պահպանման ժամկետն անց ձկնեղենում հայտնաբերվում են ամիններ և մանրէաբանական սինթեզի արգասիքներ, ինչպիսիք են աֆլատոքսինները և հակաբիոտիկները: Օտարածին միացություններ կարող են առաջանալ մասնաճանապարհներից և նրանց տոքսիկ ազդեցություններից պաշտպանելու նպատակով: Ներկայումս այս մույն մեխանիզմներով նյութափոխանակության են ենթարկվում արհեստականորեն սինթեզված մեծ թվով քիմիական նյութեր, որոնք դեղամիջոցների, սննդային հավելումների, պեստիցիդների և այլ միացությունների ձևով կազմում են շրջակա քիմիական միջավայրի հիմնական մասը:

Օտարածին միացությունների նյութափոխանակությանը մասնակցող բոլոր ռեկացիաների տիպերը պետք է ուսումնասիրվեն՝ հաշվի առնելով առանձին բնական միացությունների առանձնահատկությունները:

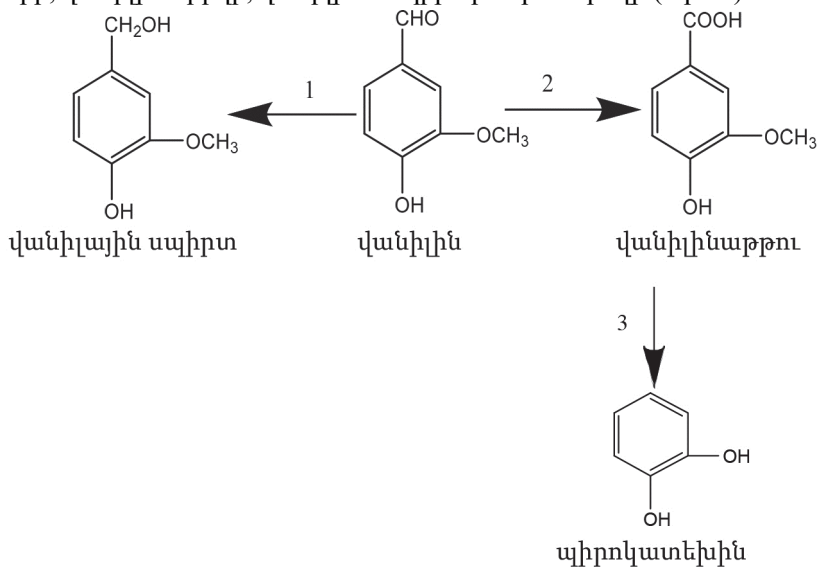
Կարևոր է այն, որ քլոր պարունակող պետտիցիդները, որոնց կառուցվածքը բնության մեջ չի հանդիպում կաթնասունների հյուսվածքներում, վերափոխվում են դժվարությամբ, իսկ որոշ դեպքերում առհասարակ չեն վերափոխվում: Արոմատիկ նիտրոմիացությունները, օրինակ՝ հակաբիոտիկները (քլորամֆենիկոլը և ազոմիցինը), հազվադեպ են հանդիպում բնության մեջ, բայց նրանց արոմատիկ նիտրոխմբերի վերականգնումը հանդիսանում է այս օտարածին նյութերի նյութափոխանակության բնորոշ ռեակցիաներից մեկը:

Տերպենները և լիպիդներում լուծվող սննդի բաղադրամասերը կարող են խթանել կամ արգելակել միկրոստմային ֆերմենտները: Սննդի կազմի մեջ մտնող բնական նյութերի տոքսիկության ուժեղացումը (սիներգիզմ) կարող է արտահայտվել ալկոհոլի, դեղամիջոցների, պետտիցիդային մնացորդների, արտադրական լուծիչների և ուրիշ քիմիական գործոնների ազդեցության ներքո:

ՍՊԻՐՏՆԵՐ, ԱԼԿԵՀԻԴՆԵՐ ԵՎ ԲԱՐԴ ԵԹԵՐՆԵՐ

Բուսական ծագում ունեցող սննդամթերքներում գտնվում են բազմաթիվ սպիրտներ ինչպես ազատ վիճակում, այնպես էլ բարդ եթերների ձևով: Ալիֆատիկ սպիրտների մեծ մասը կենսափոխակերպվում է միջանկյալ նյութափոխանակության հիմնական ուղիներով, իսկ բազմատոմ շաքարային սպիրտներ էրիթրիտը ($C_4H_{10}O_4$) և մաննիտը ($C_6H_{14}O_6$) մեզի կազմի մեջ են անցնում անփոփոխ վիճակում: Արոմատիկ սպիրտները տարածված են բուսական եթերային յուղերում բարդ եթերների ձևով, իսկ ֆենոլային սպիրտը (սալիցիլային սպիրտ) հանդիպում է սալիցին բուսական գլիկոզիդի կազմի մեջ: Կենդանու օրգանիզմում բարդ եթերներն արագ հիդրոլիզվում են

էսթերագներով, իսկ հիդրոլիզի արգասիքները հետագայում վերափոխման են ենթարկվում օքսիդացման և կոնյուգացման ճանապարհով: Բենզիլային և սալիցիլային սպիրտներն առաջացնում են համապատասխան թթուներ՝ բենզոյաթթու և սալիցիլաթթու: Արոմատիկ բենզալդեհիդն առաջանում է ցիանաֆոր գլիկոլիդների հիդրոլիզի ժամանակ, իսկ անիսային ալդեհիդը հանդիպում է եթերային յուղերում: Այս երկու ալդեհիդներն օքսիդանում են՝ առաջացնելով բեզոյաթթու և անիսաթթու, որոնք հետագայում արտազատվում են գլիցինային և գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների ձևով: Ֆենոլային ալդեհիդ վանիլինը գտնվում է վանիլի պտուղներում և մտնում է լիգնինների կազմի մեջ: Կենդանիներում վերափոխվում է վանիլի կոնյուգատների, վանիլինաթթվի, վանիլինասպիրտի և կատեխոլի (նկ. 30):



Նկ. 30. Վանիլինի փոխակերպման ուղիները. 1-վերականգնում, 2-Օքսիդացում, 3-դեկարբօքսիլացում և դեմեթիլացում

ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐ

Բույսերի հյուսվածքները պարունակում են բազմաթիվ օրգանական բջուներ (հավելված նկ. 16) ինչպես աղերի, այնպես էլ բարդ եթերների ձևով: Օտարածին ալիֆատիկ բջուներ, որոնցից են գինեքարային (կամ գինեթթու) և գլիկոլաթթուները ($\text{HOOC-CH}_2\text{-OH}$), հայտնաբերված են խաղողում, լոլիկում և շաքարեղեգում: Իսկ սորբինաթթուն կամ թրթնջկաթթուն հայտնաբերված են մի շարք հատապտուղներում: Խաղողաթթուն և թրթնջկաթթուն հեռացվում են մեզի հետ անփոփոխ վիճակում: Գլիկոլաթթուն օքսիդանում է՝ առաջացնելով գլիօքսիլաթթու. հետագայում վերջինս վերածվում է թրթնջկաթթվի:

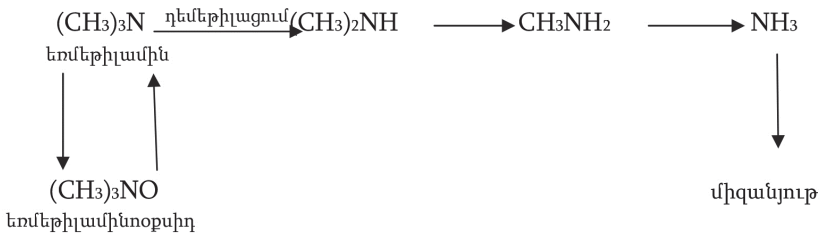
Արոմատիկ բջուները - բենզոաթթուն, սալիցիլաթթուն, դարչնաթթուն գտնվում են բուսական եթերային յուղերում բարդ եթերների ձևով: Դարչնաթթուն ենթարկվում է β օքսիդացման՝ վերածվելով բենզոաթթվի, որը հետագայում առաջացնում է կոնյուգատ գլիցինի և գլյուկուրոնաթթվի հետ:

Ֆենոլային բջուները՝ սալիցիլաթթուն և պարաօքսիբենզոաթթուն, ենթարկվում են կոնյուգացման ինչպես կարբօքսիլ, այնպես էլ հիդրօքսիլ խմբերով:

ԱՄԻՆՆԵՐ

Մի շարք ամիններ, օրինակ՝ եռմեթիլամինը, տրիպտամինը, թիրամինը, հիստամինը, առաջանում են խոլինի, տրիպտոֆանի, թիրոզինի և այլ ամինաթթուների մանրևաբանական դեկարբօքսիլացման արդյունքում: Այս նյութերը գտնվում են աղիներում՝ սննդի մնացորդներում: Համանման ձևով պուտրեսցին և կադավերին դիամիններն առաջանում են սննդի հիմնական ամինաթթուների (օրնիտին, լիզին) մանրևաբանական քայքայման արդյունքում:

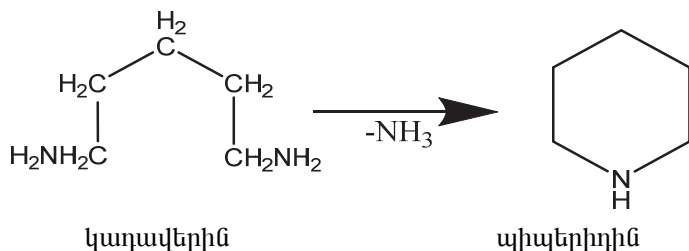
Եռմեթիլամինը մասնակի վերափոխվում է N-ապամեթիլացման ճանապարհով՝ առաջացնելով միզանյութ և ֆորմալդեհիդ (նկ. 31):



Նկ. 31. Եռմեթիլամինի կենսափոխակերպման ուղիները

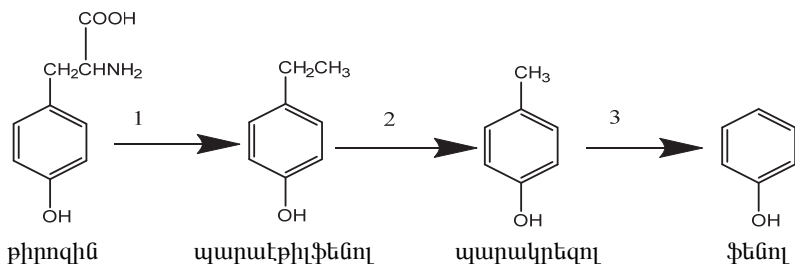
Սիմպատոմինտիկ ամին քիրամինը զգալի քանակներով գտնվում է տարբեր պանիրներում և հրուշակեղենի արտադրության մեջ օգտագործվող խմորասնկային լուծամզվածքներում: Թիրամինը աղիներում և լյարդում գտնվող մոնոամինօքսիդազով հեշտությամբ է ենթարկվում կենսափոխակերպման: Այսպիսով, այն հիվանդները, որոնք օգտագործում են մոնոամֆիօքսիդազի ակտիվության վրա ազդող որոշակի դեղամիջոցներ, շատ զգայուն են սննդային ամինների տոքսիկ ազդեցության նկատմամբ և նրանց մեծամասնության մոտ այդ սննդամթերքները օգտագործելուց հետո զարգանում է հիպերտոնիկ նոպա:

Վիամիններ պուտրեսցինը և կադավերինը ենթարկվում են դեգամինացման դիամինօքսիդազով՝ առաջացնելով ամոնիակ և համապատասխան ալդեհիդ: Այս ֆերմենտն առկա է աղիների հյուսվածքներում և վնասագերծում է այդ բարձր տոքսիկություն ունեցող ամինները, որոնք նեխման գործընթացի արգասիքներ են: Կադավերինը կենդանիների օրգանիզմում կարող է ենթարկվել նաև ցիկլացման՝ առաջացնելով պիպերիդին, որը ուժեղ հիմք է, արտազատվում է անփոփոխ վիճակում և մեզի հիմնական կազմի բաղադրամաս է: Պիպերիդինը բնականոն վիճակում առաջանում է աղիների մանրէների կողմից սինթեզված կադավերինի հետքերից՝



ՖԵՆՈԼՆԵՐ

Կենդանիների մեզում սովորաբար պարունակվում են մի շարք ֆենոլներ, որոնք առաջանում են սննդային մնացորդներից բակտերիաների մասնակցությամբ: Մարդու մեզում հայտնաբերված հիմնական ֆենոլներն են պարակրեզոլը (100 մգ մեկ օրում) և ֆենոլը (10 մգ մեկ օրում): Մեզում հայտնաբերված են նաև կատեխոլի, ռեզորցինի, հիդրոխինոնի և մի շարք ֆենոլների հետքեր: Հիդրոխինոնի քանակը մարդու մեզի մեջ կտրուկ բարձրանում է ապխտած սննդամթերք օգտագործելուց հետո: Կատեխոլը և ռեզորցինը առաջանում են աղիներում բուսական ծագում ունեցող թեյի պոլիֆենոլների բակտերիային քայքայման արդյունքում: Ֆենոլների մեկ այլ աղբյուր է սննդային մնացորդների թիրոզինի բակտերիային քայքայումը (նկ. 32):



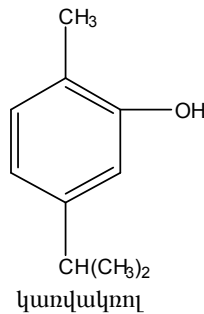
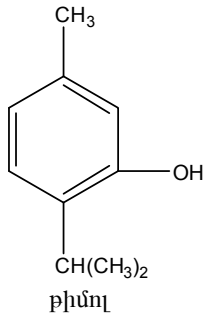
1-դեկարբօքսիլացում և վերականգնողական դեզամինացում

2-օքսիդացում և դեկարբօքսիլացում, 3-օքսիդացում

Նկ. 32. Թիրոզինի քայքայման գործընթացը բակտերիաներում

Այդ ֆենոլները վերափոխվում են՝ առաջացնելով կոնյուգատներ գլյուկուրոնաթթվի և ծծմբական թթվի մնացորդի հետ:

Թիմոլ և կառվակոռլ տեղակալված մոնոֆենոլները, որոնք հայտնաբերված են մի շարք բույսերի եթերային յուղերում, մասնավորապես թիմյանում (ուրց) մույնպես առաջացնում են կոնյուգատներ գլյուկուրոնաթթվի և ծծմբական թթվի մնացորդի հետ:

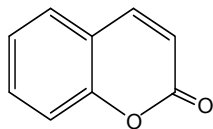


ՏԵՐՊԵՆՆԵՐ

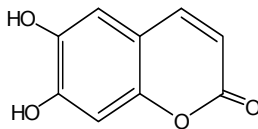
Մի շարք բույսերի (հավելված նկ. 17) բաղադրության մեջ գտնվող բազմաթիվ տերպեններ օգտագործվում են կենդանիների կողմից որպես սննդային բաղադրամաս: Բաց շղթայով տերպենները ենթարկվում են կենսափոխակերպման ω -օքսիդացման ճանապարհով: Մոնոցիկլիկ տերպենների նյութափոխանակությունը ներառում է կրկնակի կապերի վերականգնում կամ հիդրատացում: Ածխաջրածինները, օրինակ՝ α -ֆելլադիենը, օքսիդանում է՝ առաջացնելով կարբոնաթթուներ, սպիրտներ, որոնք կոնյուգացվում են գլյուկուրոնաթթվի հետ: Իսկ կետոնները վերականգնվում են՝ առաջացնելով երկրորդային սպիրտներ, որոնք ևս արտազատվում են գլյուկուրոնիդների ձևով:

ԿՈՒՄԱՐԻՆՆԵՐ

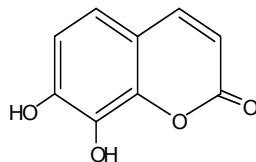
Կումարինը և նրա ածանցյալները լայն տարածված են բույսերում: Կումարինը ավելացվում է սննդին և ծխախոտին որպես հոտավետ նյութ:



Կումարին

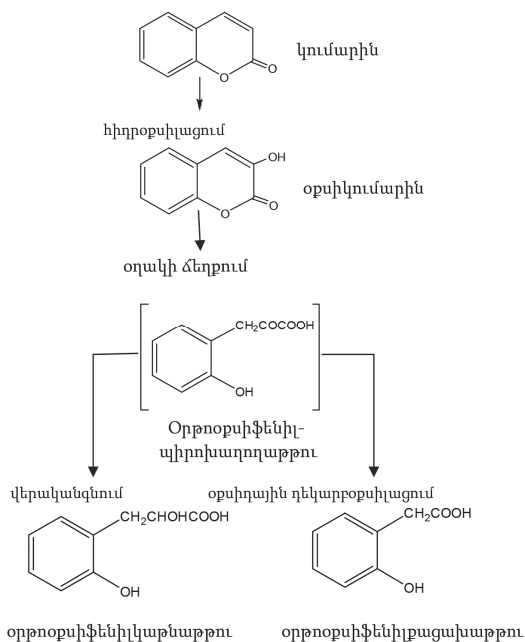


Էսկուլետին



Պաֆնետին

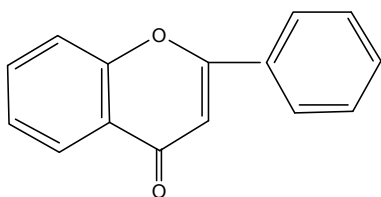
Կումարինի բոլոր ածանցյալները (Էսկուլետին, Պաֆնետին) ենթարկվում են հիդրօքսիլացման և օդակի ճեղքման, իսկ առաջացած արգասիքները դուրս են մղվում մեզի միջոցով (նկ. 33):



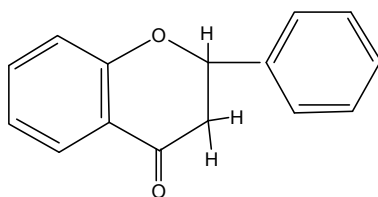
Նկ. 33. Կումարինի փոխանակությունը

ՖԼԱՎՈՆՈՒԳՆԵՐ

Բույսերի պտուղներում, ծաղիկներում և բանջարեղենում հաճախ հանդիպում են ֆլավոնոիդային գունակներ գլիկոզիդների ձևով: Ֆլավոնոիդային գլիկոզիդների խառնուրդը հայտնի է որպես ցիտրին կամ վիտամին P, որը ծայրամասային անոթների վրա ունի անոթալայնիչ ազդեցություն:

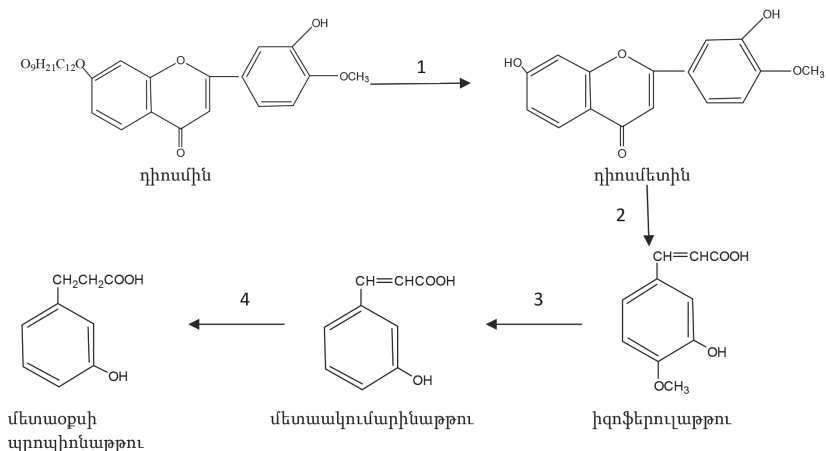


ֆլավոն



ֆլավոնոն
(2,3-երկհիդրոֆլավոն)

Գլիկոզիդները օրգանիզմում հիդրոլիզի են ենթարկվում՝ առաջացնելով համապատասխան ագլիկոններ, որոնք հետագայում փոխակերպվում են հետերոցիկլիկ օղակի ճեղքման միջոցով՝ առաջացնելով 3,4-դիօքսիֆենիլտեղակալված քթուներ: Այս քթուները ենթարկվում են ացիլային կոդմնային շղթայի β -օքսիդացման, O-մեթիլացման և դեմեթիլացման և արոմատիկ դեհիդրօքսիլացման ուղիներով (մկ. 34):



Նկ. 34. Ֆլավոնոիդների փոխանակությունը. 1-հիդրոլիզ, 2 - օդակի ճեղքում, 3- O-դեմեթիլացում և դեհիդրօքսիացում, 4- վերականգնում

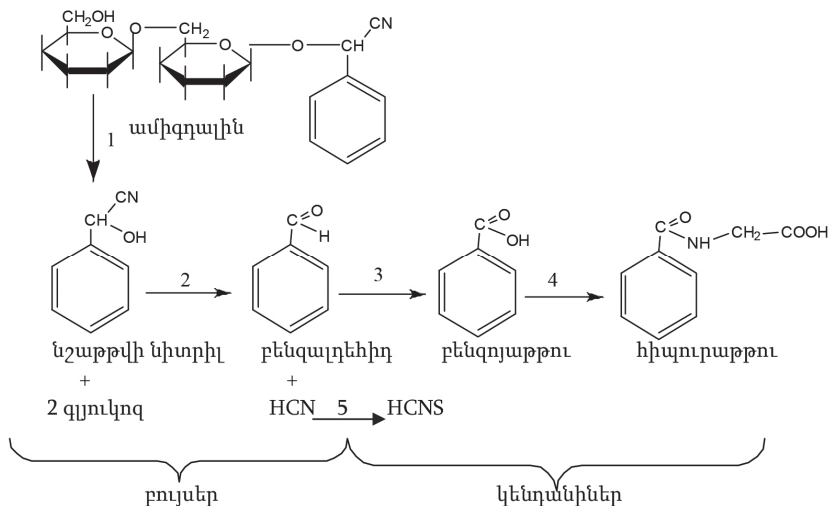
Թեյի և կակաոյի հայտնի բաղադրամասեր են կատեխինները, որոնք մետաօքսիֆենիլպրոպիոնատների աղբյուր են և դուրս են մղվում մեզի միջոցով:

ՊՈՒՐԻՆՆԵՐԻ ՄԵԹԻԼԱՑՎԱԾ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Մեթիլացված քսանտինները (2,6-դիօքսիպուրինները՝ կոֆեինը, թեոբրոմինը և թեոֆիլինը) մեծ քանակներով պարունակվում են թեյի, սուրճի և կակաոյի մեջ: Այս երեք միացությունները նաև օգտագործվում են որպես դեղամիջոց, քանի որ դրանք միզամուղներ են, իսկ կոֆեինը բացի դրանից նաև սրտի գործունեության և ԿՆՀ խթանիչ է: Դրանք կենսափոխակերպման են ենթարկվում N-դեմեթիլացման և 8-րդ դիրքում հետագա օքսիդացման ճանապարհով՝ առաջացնելով միզաթթվի ածանցյալներ:

ՑԻԱՆԱՖՈՐ ԳԼԻԿՈԶԻԴՆԵՐ

Բուսական գլիկոզիդները, ենթարկվելով ֆերմենտային կամ քթվային հիդրոլիզի, առաջացնում են ցիանիդներ, ածխաջրեր և արոմատիկ ալդեհիդներ: Այդ գլիկոզիդներից են ամիգդալինը (ամիգդալոզ+բենզալդեհիդ+կապտաթթու), որը պարունակվում է դառը նշի մեջ, պրունազինը (գլյուկոզ+բենզալդեհիդ+կապտաթթու), որը պարունակվում է բալի կորիզներում և այլն:



Նկ. 35. Ամիգդալինի ճեղքման գործընթացը. 1-Էմուլսին (ամիգդալազ+ պրունազ), 2-Էմուլսին (օքսիհիդրիլազ), 3-օքսիդացում, 4-կոնյուգացում, 5-ռոդանազ

Էմուլսին ֆերմենտային համակարգը, որը գլիկոզիդների հետ առկա է բույսերի հյուսվածքներում, կատալիզում է գլիկոզիդների հիդրոլիզը՝ առաջացնելով նշաթթվի նիտրիլ, հետագայում՝ բենզալդեհիդ և կապտաթթու: Կապտաթթվի չնչին քանակները, որոնք կարող են հայտնաբերվել սննդի կազմում, չեզոքացվում են ռոդանազի օգնությամբ քիոցիանատի սինթեզի միջոցով: Ալդեհիդներն օքսիդանում

են համապատասխան արոմատիկ թթուների և արտազատվում պեպտիդային կոնյուգատների ձևով:

ՊՈԼԻՑԻԿԼԻԿ ԱԾԽԱԶՐԱԾԻՆՆԵՐ

Պոլիցիկլիկ ածխաջրածինների հետքեր հայտնաբերվում են սննդի մշակման ընթացքում և հատկապես այն դեպքերում, երբ սնունդը վառվում կամ աղտոտվում է ծխով, ինչպես, օրինակ՝ փայտածխի վրա սննդի պատրաստման դեպքում: Որոշ պոլիցիկլիկ ածխաջրածիններ ուռուցքածիններ են, մասնավորապես բենզապիրենը, որը անմիջական ուռուցքածին է: Կաթնասունների մեծամասնության լյարդում և բարակ աղիներում հայտնաբերված է բենզապիրենհիդրոլազի ակտիվություն, որը օրգանիզմ մուտք գործած պոլիցիկլիկ ածխաջրածիններից պաշտպանական մեխանիզմ է: Պարզ արոմատիկ ածխաջրածինները (բենզոլ, նավթալին և ֆենանտրեն) հեշտությամբ ներծծվում են աղիներից և ուժգին փոխակերպվում են ֆենոլների, դի-հիդրոդիոլների և մերկապատուրաթթուների:

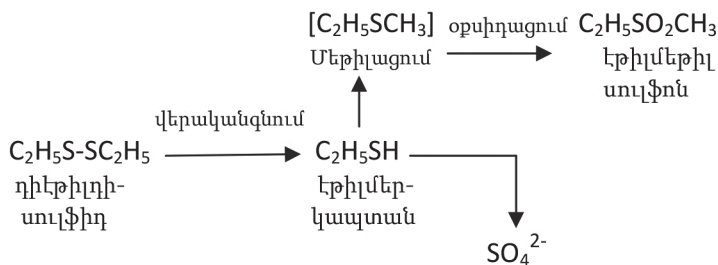
Բարդ պոլիցիկլիկ ածխաջրածինների մեծամասնությունը արտազատվում է հիմնականում անփոփոխ վիճակում, կղանքի հետ:

Այս նյութերի հիդրօքսիլացումը հանդիսանում է նրանց ապահետօքսիկացման հիմնական եղանակը:

ԾՆՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Բույսերում և հատկապես բանջարեղենում հայտնաբերված են մեծ քանակությամբ մերկապտաններ և ծծումբ պարունակող այլ միացություններ: Ալլիլսուլֆիդը $((\text{CH}_2\text{CHCH}_2)_2\text{S})$ սոխին և սխտորին տալիս է յուրահատուկ հոտ, դիթիոլիզոկարազաթթուն $((\text{HSCH}_2)_2\text{CHCOOH})$ հայտնաբերված է ծնեբեկում, իսկ S-մեթիլթիոպրոպիոնաթթվի մեթիլային եթերը $(\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3)$ գտնվում է

արքայախնձորում: Մերկապտանները և սուլֆիդները հիմնականում դուրս են մղվում մեզի միջոցով: Մերկապտանները նաև կարող են առաջանալ դիսուլֆիդների վերականգնման ժամանակ և ենթարկվել մեթիլացման առաջացնելով մեթիլային ալկիլսուլֆիդներ, որոնք օքսիդանում են համապատասխան սուլֆոնների: Սակայն ծծումբ պարունակող միացությունների մեծամասնությունը վերափոխվում է սուլֆատների (նկ. 36):



Նկ. 36. Դիէթիլդիսուլֆիդի փոխակերպումները

Դիէթիլսուլֆիդը հիմնականում վերափոխվում է սուլֆատի, բայց էթիլմերկապտանի և էթիլմեթիլսուլֆոնի որոշակի քանակներ արտազատվում են մեզի հետ, իսկ էթիլմերկապտանը կարող է արտազատվել նաև արտաշնչվող օդի հետ:

ԳԼՈՒԽ VII

ՄՆՆԳԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐ, ՆԵՐԿԱՆՅՈՒԹԵՐ

ՄՆՆԳԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐ

Ժամանակակից սննդային տեխնոլոգիաներում լայնորեն օգտագործվում են քիմիական հավելումներ, այդ թվում և մի շարք օտարածին քիմիական միացություններ: Այդ նյութերը կարելի է բաժանել երկու հիմնական խմբերի՝

1. **Յուրահատուկ հավելումներ** - սննդանյութերի արտաքին տեսքը և համային որակը բարձրացնող հատուկ նյութեր, որոնք նաև բարձրացնում են նրանց պահպանման հնարավորությունները,

2. **Աղտոտող նյութեր** - միացություններ, որոնք հայտնվում են սննդի մեջ:

Յուրահատուկ հավելումներն են սննդային նյութերը (վիտամիններ), ներկանյութերը (ազո- և ֆլյուորեսցենտային ներկանյութեր), համը պայմանավորող և արոմատիկ նյութերը (նատրիումի գլուտամատ, կումարին, վանիլին, բարդ եթերներ, խինին), քաղցրացնող նյութերը (նատրիումի ցիկլոմատ, ասպարտամ), լուծիչներ, էմուլգատորները (նատրիումի ալգինատ), հակաօքսիդանտները (ասկորբինաթթու, ալկիլգալատ), կոնսերվանտները (բենզոաթթու, պարաօքսիբենզոաթթու) և այլն:

Սնունդն աղտոտող նյութեր են՝

1. պեստիցիդները, հերբիցիդները, ֆունգիցիդները, դեղամիջոցները,

2. աճի խթանիչները, հակաքիռոտիկները, էստրոգենները – ավելացվում են գյուղատնտեսական կենդանիների սննդակարգի մեջ,

3. աղտոտումը փաթեթավորումից,

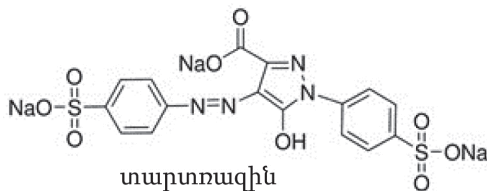
4. մետաղները և քսուկները, որոնք թափանցում են սննդի մեջ արտադրություններում տեխնոլոգիական սարքավորումների շահագործման ժամանակ:

Այս բոլոր օտարածին նյութերի կենսափոխակերպման ուղիները շատ կարևոր են պոտենցիալ տոքսիկության գնահատման նպատակով:

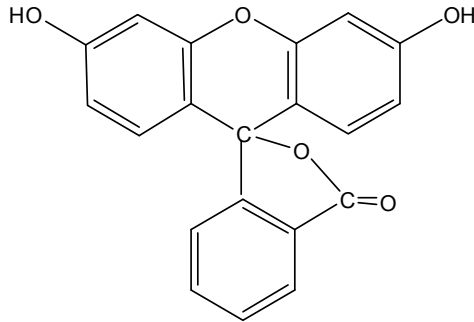
ՆԵՐԿԱՆՅՈՒԹԵՐ

Ազոներկեր: Պարադիմեթիլամինաազոբենզոլը առաջին սինթետիկ ներկանյութերից է, որն օգտագործվել է սննդանյութերին գույն հաղորդելու նպատակով: Սա դեղին ներկանյութ է, օգտագործվել է հիմնականում կարագին որոշակի գույն տալու համար, սակայն վերջին տարիներին այդ ներկանյութից փորձում են հրաժարվել, քանի որ ապացուցված է, որ վերջինս շատ ուժեղ ուռուցքածին է:

Այս դասի միացությունների նյութափոխանակության հիմնական ուղին է ազոկապի վերականգնողական ճեղքումն ամինների խառնուրդի առաջացմամբ: Ենթադրվում է, որ գործընթացն իրականանում է աղետամոքսային միկրոբիոտայի մասնակցությամբ: Լյարդի ազոռեդուկտազն այս նյութերի փոխանակության մեջ ունի երկրորդային դեր: Ազոներկերը, որոնք պարա դիրքում ունեն չտեղակաված արոմատիկ օղակ, փոխակերպվում են հիդրօքսիլացման ճանապարհով: Ազոներկերի շարքին են պատկանում օրանժ II-ը (խրիզոդին), սուդան I-ը (1-ֆենիլազո-2-նավթոլ) և տարտոռազինը: Տարտոռազինը դուրս է մղվում հիմնականում սուլֆանիլաթթվի և նրա կոնյուգատների ձևով:



Ֆլյուորեսցենտային ներկանյութեր: Այս շարքին են պատկանում ֆլյուորեսցենինը և նրա հալոգենային ածանցյալները (էոզինները և էրիթրոզինները): Ֆլյուորեսցենինը առաջացնում է հիմքերում անկայուն գլյուկոտրոնիդներ, իսկ նրա հալոգենացված ածանցյալներն արտազատվում են անվտանգ ձևով:

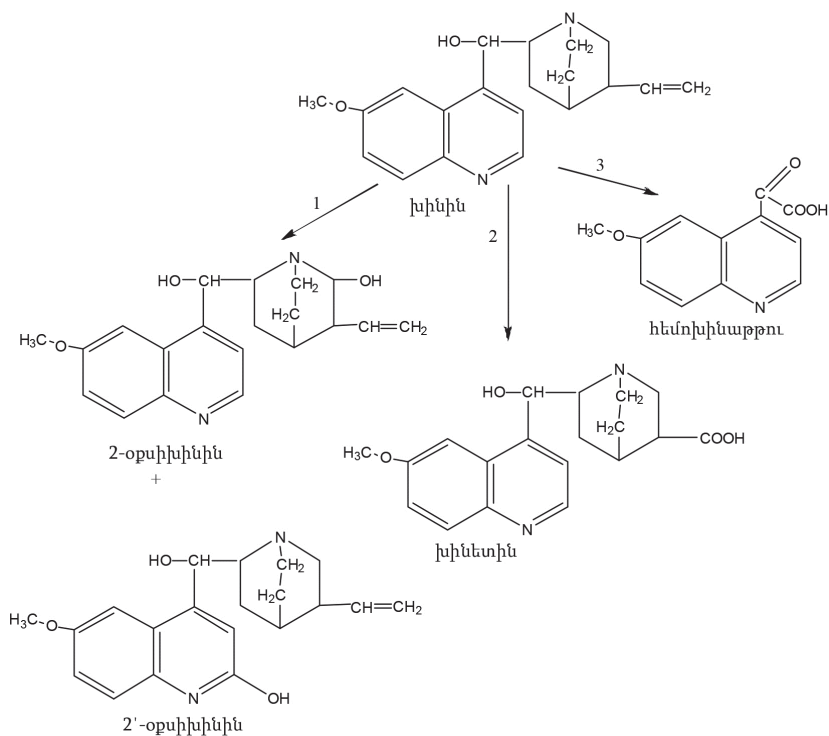


ֆլյուորեսցենին

ՀԱՄԸ ԵՎ ՀՈՏԸ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Սննդանյութերի համային որակները բարելավելու համար օգտագործում են կումարինը, վանիլինը և մի շարք բարդ եթերներ, որոնք բնական նյութեր են:

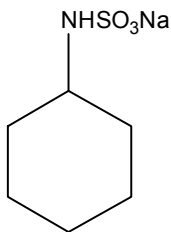
Խինինը նույնպես բնական նյութ է, որն օգտագործվում է հրուշակեղենին և գազավորված ըմպելիքներին դառն համ հաղորդելու նպատակով: Մարդու օրգանիզմում խինինը վերափոխվում է՝ առաջացնելով հիմնական արգասիքներ 2-օքսիխինին, 2'-օքսիխինին և դիօքսիխինին (նկ. 37):



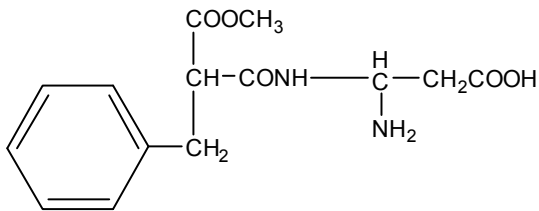
Նկ. 37. Խինինի վերափոխումները: 1-հիդրօքսիլացում, 2-կողմնային շղթայի օքսիդացում, 3-օքսիդային ճեղքում

ՔԱՂՑՐԱՅՆՈՂ ՆՅՈՒԹԵՐ

Մննդամթերքի արտադրության մեջ բացի բնական շաքարներից (գլյուկոզ, սախարոզ, ֆրուկտոզ) լայնորեն կիրառվում են արհեստական ճանապարհով ստացված ոչ սննդային քաղցրացնող նյութեր՝ ասպարտամր, նատրիումի ցիկլամատը և այլն:



նատրիումի
ցիկլամատ



ասպարտամ

Նատրիումի և կալցիումի ցիկլամատները փոքր չափաբաժիններով տոքսիկ չեն, դրանք համարյա ամբողջությամբ անփոփոխ ձևով դուրս են մղվում օրգանիզմից մեզի և կղանքի միջոցով:

ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏՆԵՐ

Այս միացություններն ավելացվում են տարբեր ճարպերին կծվեցումը կանխելու նպատակով: Դրանց շարքին է պատկանում բուքիլացված օքսիտոլուոլը, որը ցածր չափաբաժիններով (0.01%) օգտագործվում է որպես սննդային ճարպերի հակաօքսիդանտ և չունի տոքսիկ ազդեցություն, իսկ մեծ չափաբաժինների դեպքում առաջացնում է լյարդի ճարպակալում և ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի խանգարում:

Սննդի արտադրության մեջ հաճախ օգտագործող հակաօքսիդանտներն են ասկորբինաթթուն և նրա ածանցյալները՝ ասկորբիլալալմիտատ, կալիումի ասկորբատ, նատրիումի ասկորբատ, կալցիումի ասկորբատ, որոնք հիմնականում ջրալուծ միացություններ են և դուրս են բերվում մեզի միջոցով:

ՊԱՀԱԾՈՅԱՅՆՈՂ ՆՅՈՒԹԵՐ

Պահաժողների արտադրության մեջ հիմնական պահաժողացնող նյութերը բնական օրգանական նյութեր են (բենզոլյաթթու և սորբինաթթու), որոնց կենսափոխակերպման ուղիները ներկայացված են գլուխ 1-ում:

Պարաօքսիբենզոլյաթթուն արոմատիկ թթու է, նրա ալկիլային բարդ եթերները լայնորեն օգտագործվում են սննդի, դեղերի և կոսմետիկ միջոցների արտադրության մեջ որպես պահաժողացնող նյութեր: Այս բարդ եթերներն արագ հիդրոլիզի են ենթարկվում և արտազատվում են մեզի միջոցով ազատ պարաօքսիբենզոլաթթվի և նրա կոնյուգատների ձևով:

Նատրիումի նիտրիտն անօրգանական աղ է, որն օգտագործվում է մսամթերքի և ձկնեղենի պահաժողացման համար: Փոխազդելով հյուսվածքների բաղադրամասերի հետ՝ նատրիումի նիտրիտը պահաժողացված սննդային մթերքներում առաջացնում է օրգանական տոքսիկ միացություններ:

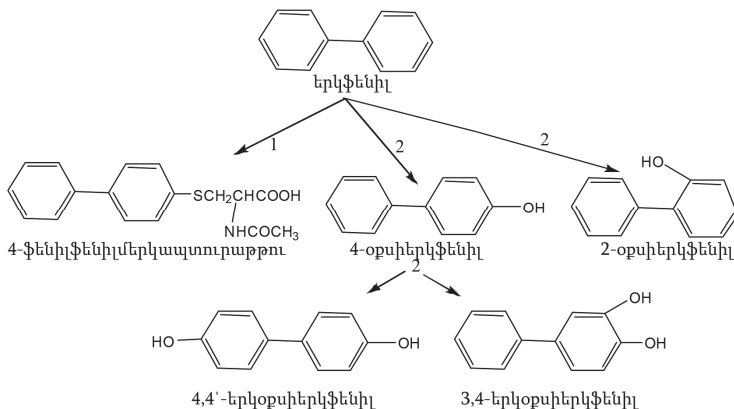
ՄՆՆԴԻ ԱՂՏՈՏՈՒՄԸ

Սնունդն աղտոտող բազմաթիվ քիմիական միացություններից ամենատարածվածներն են թունաքիմիկատները, հակասնկային և այլ դեղամիջոցները, աճի խթանիչները, որոնք ավելացվում են գյուղատնտեսական կենդանիների սննդակարգին: Այս միացությունների կիրառումը կարող է հանգեցնել մսի և կաթնամթերքի աղտոտմանը: Նշված միացությունները կենսափոխակերպման են ենթարկվում գլուխ 1-ում ներկայացված նյութափոխանակային ուղիներով:

Հակասնկային պրեպարատներից ցիտրուսային պտուղները պաշտպանելու նպատակով օգտագործվում է երկֆենիլը: Երկֆենիլը կենսափոխակերպման է ենթարկվում երկու ուղիներով (նկ. 38)。

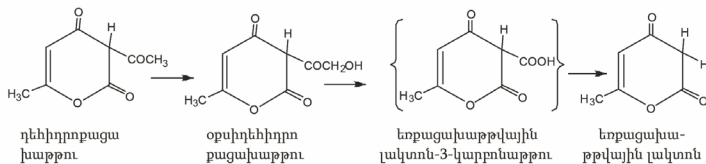
1. Առաջացնում է կոնյուգատ ցիտեինի հետ՝ ենթարկվելով հետագա փոփոխությունների:

2. Ենթարկվում է հիդրօքսիլացման 2 փուլերով: Առաջին փուլում առաջացնում է 4-օքսիերկֆենիլ, որի հիդրօքսիլացման արդյունքում առաջանում է 4,4'-երկօքսիերկֆենիլ և 3,4-երկօքսիերկֆենիլ:



Նկ. 38. Երկֆենիլի կենսասինթեսի փուլերը: 1-կոնյուգացում ցիս-լիզինի հետ, 2-հիդրօքսիլացում

Դեհիդրոքացախաթթուն կիրառվում է սննդի փաթեթավորման ժամանակ որպես հակասնկային և բակտերիասպան միջոց: Օրգանիզմից դուրս է բերվում բավականին դանդաղ, մոլային 7 օր հետո միացության 12%-ը մնում է հույսվածքներում: Հնարավոր է, որ դա կատարվում է այն պատճառով, որ դեհիդրոքացախաթթուն կողմնային շղթայում ունի ակտիվ կարբոնիլ խումբ, որի միջոցով կապվում է սպիտակուցների հետ, փոխազդում է ամոնիումի աղերի հետ՝ առաջացնելով ամոնիումի միացություններ: Դեհիդրոքացախաթթվի կենսավորության առաջին փուլում առաջացած հիմնական մետաբոլիտ օքսիդեհիդրոքացախաթթուն ևս ակտիվ է (նկ. 39):



Նկ. 39. Դեհիդրոքացախաթթվի կենսասինթեսի փուլերը

ՎԵՐՋԱՔԱՆ

Քսենոփոտիկների փոխանակություն կատարվում է յուրաքանչյուր կենդանի բջջում և սովորաբար ընթանում է 2 փուլով.

1. գործառույթային խմբերի առաջացում կամ անջատում,
2. այդ խմբերի կոնյուգացում տարբեր մոլեկուլների կամ խմբերի հետ:

Առաջին փուլում կարևորագույն դեր է խաղում ցիտոքրոմ P450 համակարգը (միկրոսոմային փոխանակություն), որին բնորոշ է իրականացվող ռեակցիաների բազմազանություն:

Գոյություն ունեն մասնաշին փուլի արտամիկրոսոմային ռեակցիաներ:

Երկրորդ փուլում առավել կարևոր են տարբեր տրանսֆերազներով իրականացվող կոնյուգացման ռեակցիաները:

Կենսափոխակերպման երկու փուլերն ունեն իրենց առավելություններն ու թերությունները: Առավելապես արդյունավետ է այդ փուլերի համատեղ գործունեությունը, որի արդյունքում հազարավոր քսենոփոտիկներ մեծամասամբ վերածվում են ավելի հիդրոֆիլ և ավելի պակաս թունավոր նյութափոխանակության արգասիքների: Քսենոփոտիկների կապման և դուրսմղման գործընթացները նույնպես պաշտպանում են օրգանիզմը դրանց վնասակար ազդեցությունից, ինչի արդյունքում օրգանիզմների կայունությունը միջավայրի քիմիական աղտոտվածության նկատմամբ զգալիորեն բարձրանում է: Օտարածին միացությունների վնասազերծման հիմնական բոլոր համակարգերը ենթարկվում են մակածման, ինչը կարևոր նշանակության ունի բժշկության և կենսաբանության համար:

Նկարագրված խնդիրների ուսումնասիրությունը թույլ կտա նվազագույնի հասցնել մարդու և կենդանիների վրա ազդող քիմիական միացությունների վնասակար ազդեցությունը: Ներկայացվող հարցերը պահանջում են կենսակարգավորման մեխանիզմների մանրակրկիտ հետազոտություններ, որոնց հիմքում ընկած են էկոլոգիականաբախիմիական փոխազդեցությունները: Կարևորագույն նշանա-

կություն ունի նաև կենսաքիմիայի, քիմիայի, էկոլոգիայի և ֆիզիոլոգիայի կիզակետում առկա տեղեկատվությունը:

Քսենոփիոտիկներից օրգանիզմի պաշտպանողական համակարգերի աշխատանքի քանակական բնութագրերի ուսումնասիրությունը թույլ կտա որոշակի հետազոտություններ իրականացնել միջավայրի մարդածին ադոտովածության պայմաններում նրանց գործունեությունն ամրապնդելու ուղղությամբ: Հնարավորություններ են ստեղծվում օբյեկտիվորեն որոշել, թե հետաքրքրող տեսակի օրգանիզմը ինչպիսի նյութերի և ինչպիսի չափաբաժինների կարող է հարմարվել: Քսենոփիոտիկներից պաշտպանող համակարգերի հետազոտությունը մեծ դեր կարող է խաղալ բնության և մարդու առողջության պահպանման գործում:

ՀԱՐՑԵՐ

1. Ի՞նչ սկզբունքներ են ընկած քսենոբիոտիկների դասակարգման հիմքում:

2. Ինչո՞վ են տարբերվում կենսաբանական ծագում ունեցող տոքսիկ նյութերը քիմիական ծագում ունեցող նյութերից:

3. Ինչպիսի՞ սահմանումներ կարելի է ձևակերպել հետևյալ հասկացությունների համար՝ թունավոր նյութ, տոքսիկանտ, քսենոբիոտիկ, վնասազերծում:

4. Ինչպիսի՞ գործոններով է պայմանավորված քսենոբիոտիկների ազդեցությունը էկոհամակարգերի վրա:

5. Կենդանի օրգանիզմների վրա բարձրատոքսիկ նյութերի ազդեցության ինչպիսի՞ օրինակներ կան:

6. Քսենոբիոտիկների ինչպիսի՞ հատկություններով է պայմանավորված նրանց տոքսիկությունը:

7. Ըստ կենսաբալքաման ունակության՝ ինչպիսի՞ խմբերի են բաժանվում քսենոբիոտիկները:

8. Շրջակա միջավայրը աղտոտող ո՞ր նյութերն են առավել վտանգավոր մարդու պոպուլյացիայի և բնական կենսածին համակեցությունների համար:

9. Ի՞նչ է քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպումը:

10. Ի՞նչ բնույթ ունեն քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման ռեակցիաները:

11. Մարդու և կենդանիների օրգանիզմում որտե՞ղ են իրականանում քսենոբիոտիկների հիմնական նյութափոխանակային ռեակցիաները:

12. Որո՞նք են քսենոբիոտիկների ցիտոքրոմ P₄₅₀ կախյալ կենսափոխակերպման ռեակցիաները:

13. Ո՞ր ֆերմենտներն են կատալիզում քսենոբիոտիկների կոնյուգացման ռեակցիաները:

14. Ինչպիսի՞ գործընթացներ են կատարվում քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման ընթացքում:

15. Ինչպե՞ս է ընթանում բենզոլի փոխանակությունը լյարդում:

16. Ինչպիսի՞ նշանակություն ունեն քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպումն իրականացնող կենսաբանական համակարգերը:

17. Քսենոբիոտիկները քայքայող մանրէների ինչպիսի՞ տեսակներ կան:

18. Ի՞նչ դեր ունեն պլազմիդները քսենոբիոտիկների կենսափոխակերպման և հանքայնացման գործում:

19. Ի՞նչ է տեղի ունենում քսենոբիոտիկների մոլեկուլների քիմիական մոդիֆիկացման արդյունքում:

20. Ինչպիսի՞ կողմնակի արգասիքներ են առաջանում քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության արդյունքում:

21. Ինչո՞վ քսենոբիոտիկների օքսիդացման ռեակցիաները տարբերվում նրանց վերականգնման ռեակցիաներից: Ներկայացնել նշված ռեակցիաները կատալիզող ֆերմենտների օրինակներ:

22. Ի՞նչ սկզբունք է ընկած պերօքսիդազների գործունեության հիմքում:

23. Որտե՞ղ են չեզոքացվում աղիներում սպիտակուցների մեխանան հետևանքով առաջացած արգասիքները:

24. Ի՞նչ նպատակով է օգտագործվում Կվիկի մոուշը:

25. Ի՞նչ մեխանիզմով է ինդոլը չեզոքացվում աղիների միկրոբիոտայի ֆերմենտների ազդեցության տակ:

26. Ինչպե՞ս են վնասազերծվում կենսածին ամինները:

27. Ո՞ր ամինաթթվից է առաջանում սկատոլը: Գրել օրգանիզմում ընթացող սկատոլի չեզոքացման ռեակցիաները:

28. Ինչպիսի՞ն է էթանոլի փոխանակությունը մինչև քացախաթթվի առաջացման փուլը:

29. Ի՞նչ ուղիով է վնասազերծվում ֆենոբարբիտալը լյարդում:

30. Ինչպե՞ս է վնասազերծվում իգոնիազոլը:

31. Ինչպիսի՞ ուղիով են չեզոքանում արոմատիկ ամինները (2-նավթիլամինի օրինակով):

32. Ինչպիսի՞ նյութեր են լյարդում ենթարկվում չեզոքացման:

33. Ինչպիսի՞ ռեակցիաներ են ընթանում լյարդում:

34.Ի՞նչ դեր ունի ցիտոքրոմ P₄₅₀-ը կենսափոխակերպման գործընթացներում:

35.Ի՞նչով են տարբերվում ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի իզոմերները:

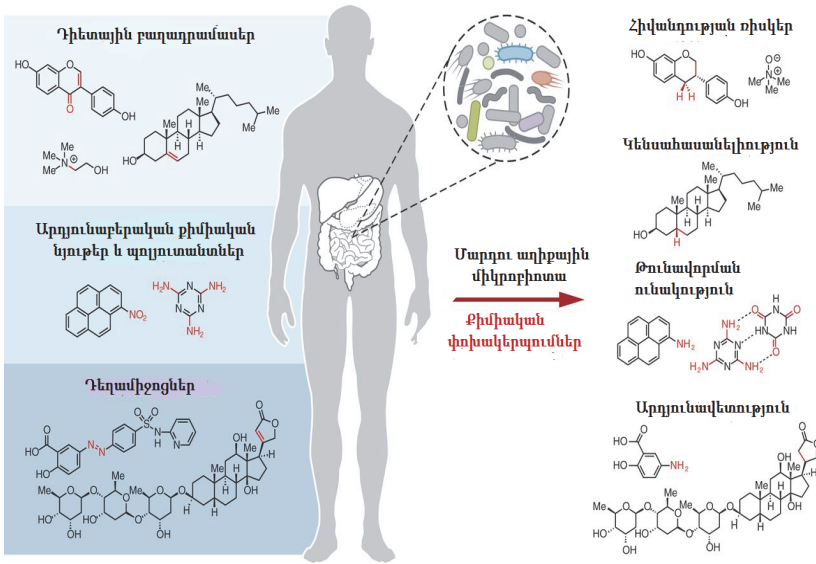
36.Ի՞նչ միացություններ են մասնակցում կոնյուգացման ռեակցիաներում:

37.Ի՞նչպիսի՞ ֆերմենտներ են մասնակցում կոնյուգացման փուլում:

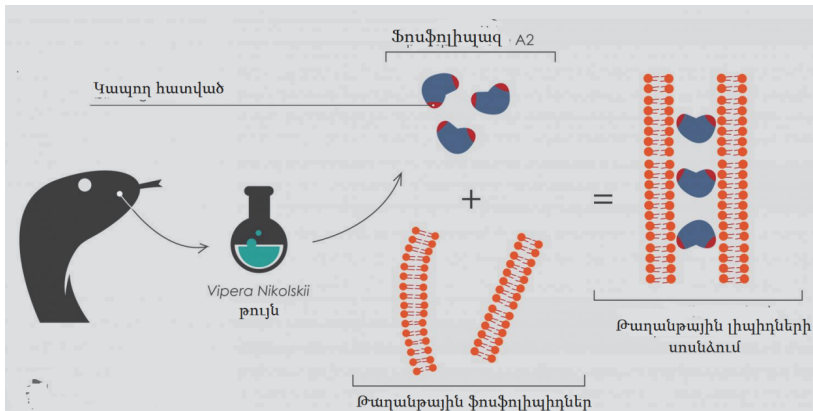
38.Ի՞նչ է կատարվում դեղերի կենսափոխակերպման ընթացքում միկրոսոմային համակարգի մասնակցությամբ:

39.Ո՞ր նյութերն են հանդիսանում աֆլատոքսինների աղբյուր:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ



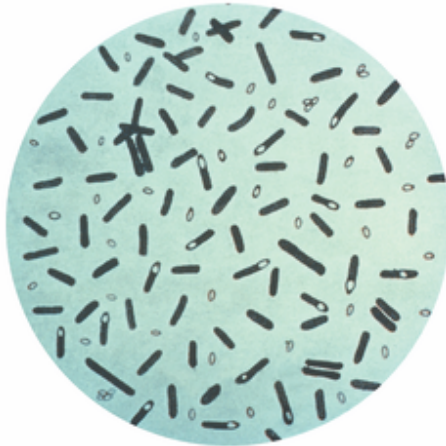
Նկ. 1. Օլոարածին միացությունների քիմիական փոխակերպումներն օրգանիզմում



Նկ. 2 Vipera Nikolskii վիշապօջի թույնի ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ազդեցության մեխանիզմը



Նկ. 3. *Clostridium perfringens* գրամ դրական
բակտերիաների արտաքին տեսքը

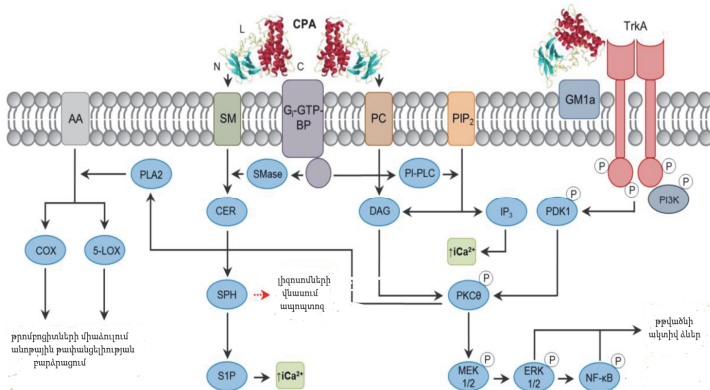


Նկ. 4. *Clostridium botulinum*
գրամ-դրական
անաէրոբ բակտերիաների
արտաքին տեսքը



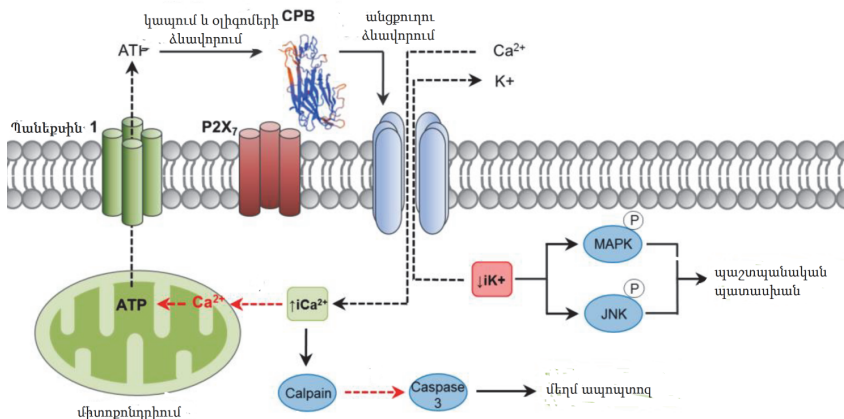
Նկ. 5. *Pasteurella pestis* գրամ-բացասական էներոբակտերիաների արտաքին տեսքը:

Մանրէն բացահայտվել է Բերսենի և Կիրազարոյի կողմից Հոնգկոնգի ժանրախորի համաճարակի ժամանակ

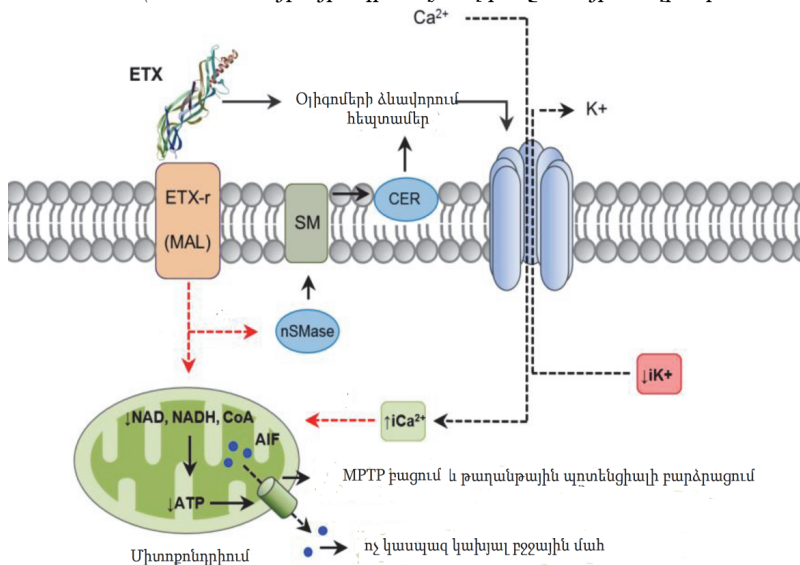


Նկ. 6. *C. perfringens* բակտերիաների α -տոքսինի (CPA) ներքային ազդեցության մեխանիզմը: C – α -տոքսինի կապող դոմեն, N – կալալիլիկ դոմեն և L – զանգվեղով կապող հանգուցային դոմեն, PC – ֆոսֆատիլիլոլին, SM – սֆինգոմիելին, Gi-GTP-BP – Gi-տիպի ԳԵՖ-կապող սպիրակուց, PI-PLC – էնդոգեն ֆոսֆոլիպազ, SMase – սֆինգոմիելինազ, DAG – երկացիլգլիցերոլ, IP3 – ինոզիտոլեռֆոսֆատ, CER – ցերամիդ, SPH – սֆինգոզին, S1P – սֆինգոզին-1-ֆոսֆատ, TrkA – տրոպոմիդինկինազի ընկալիչ, MEK/ERK-

միտոքոնդրիումի ակտիվացնող պրոտեիններից ազդանշանային կասկադ, ROS – ակտիվ թթվածնային շներ

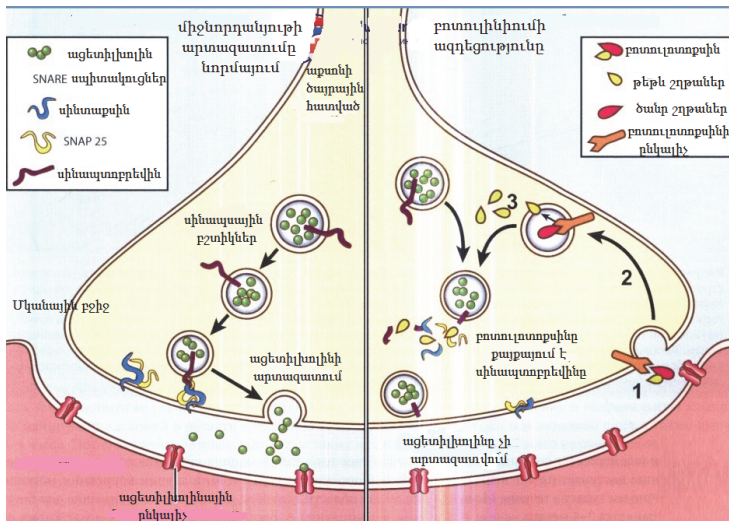


Նկ. 7. *C. perfringens* բակտերիաների β -տոքսինի (CPB) ներթրջային ազդեցության մեխանիզմը: MAPK (միտոքոնդրիումի ակտիվացնող պրոտեիններից ազդանշանային կասկադ) և JNK (*C-Jun N*-ծայրային կինազ) ազդանշանային ուղիներ

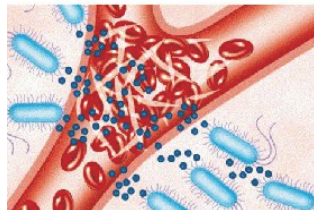
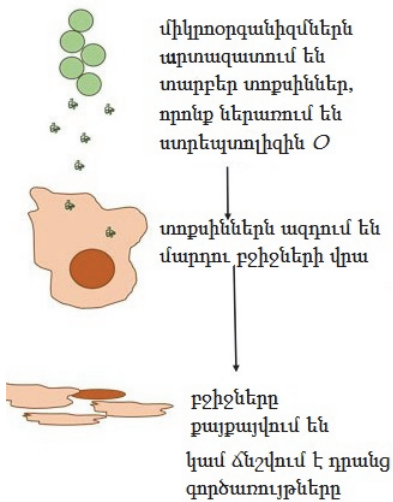


Նկ. 8. *C. perfringens* բակտերիաների ϵ -տոքսինի (ETX) ներթրջային ազդեցության մեխանիզմը: Որտեղ ETX-r – ϵ -տոքսինի ընկալիչ, nSMase – սֆինգոլիպազ

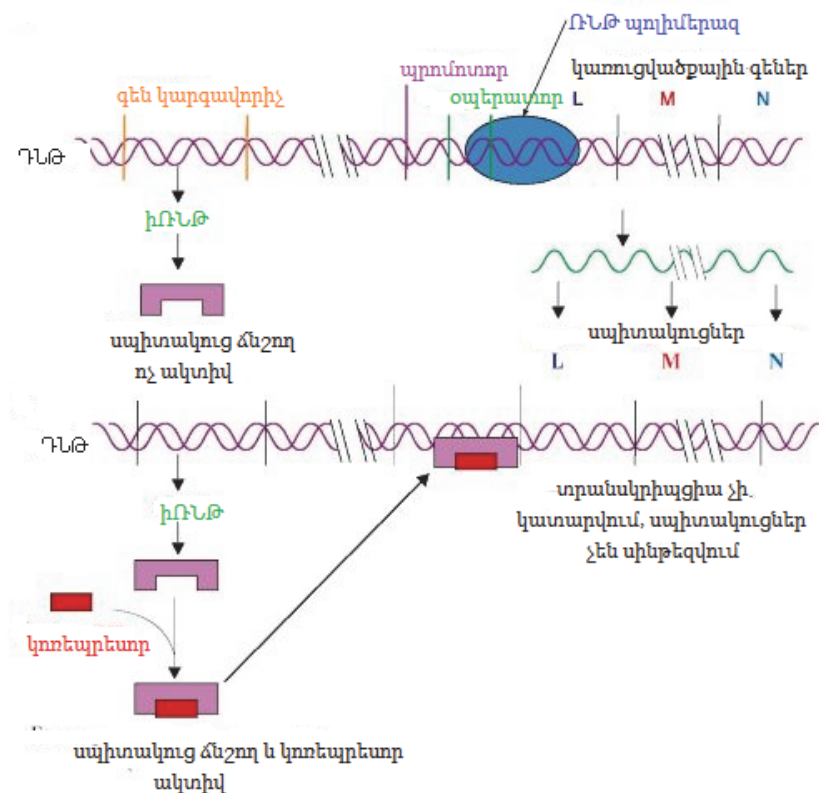
գումիելիդնազ, SM – սֆինգոմիելին, CER – ցերամիդ: AIF – ապոպտոզը
 իրականող գործոն:



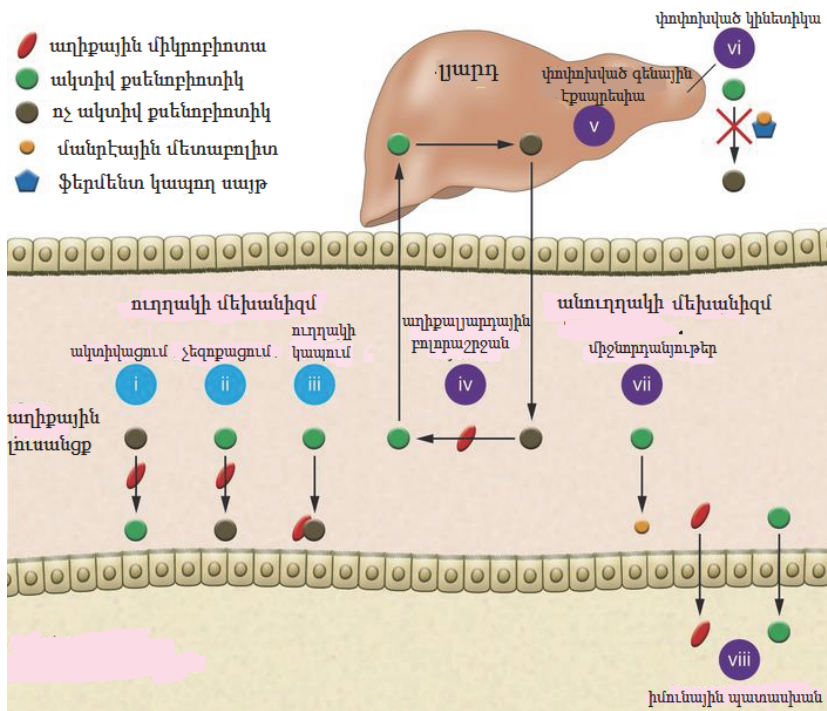
Նկ. 9. *C. botulinum* բակտերիաների բուրույինում էկզոտոքսինի ազդեցության մեխանիզմը



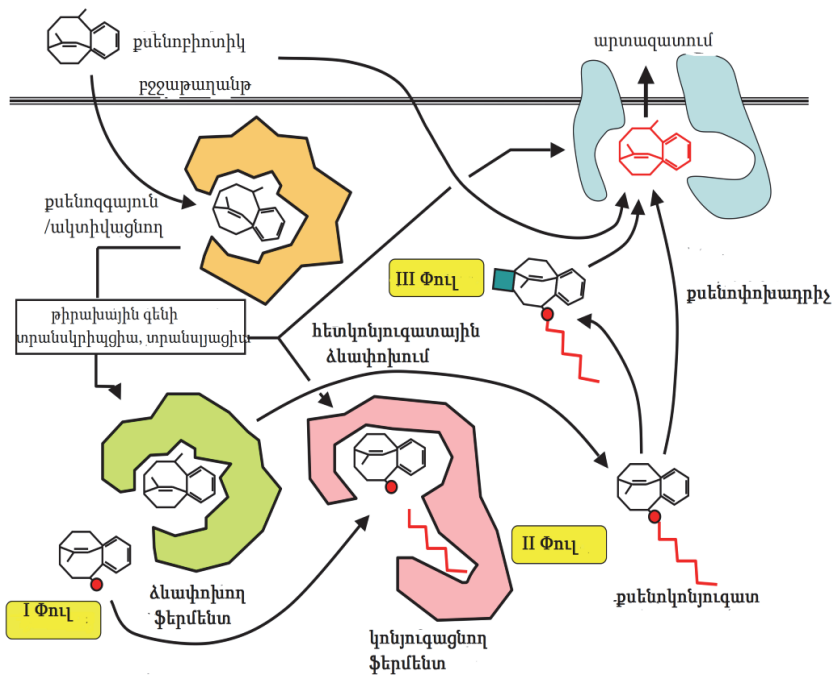
Նկ. 10. *Streptococcus* բակտերիաների O-սրբեպտոլիզինի ազդեցության մեխանիզմը



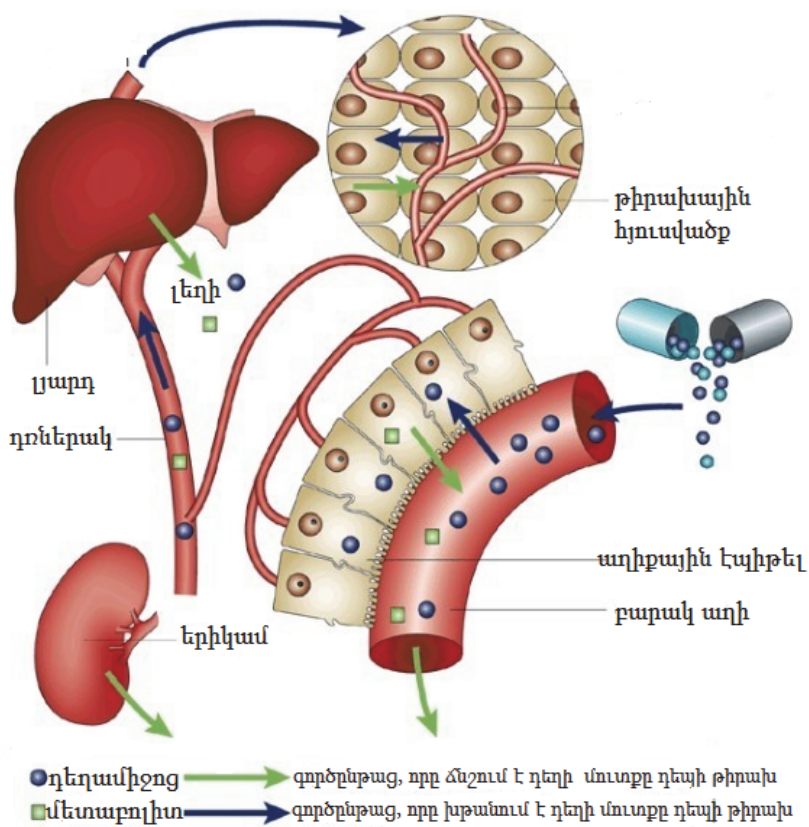
Նկ. 11. Տրանսկրիպտոնի կառուցվածքը: Էուկարիոտների տրանսկրիպցիայի միավորը տրանսկրիպտոնն է, կազմված տեղեկատվական և ոչ տեղեկատվական հատվածներից: Պրոմոտորը - ցույց է տալիս այն հատվածը, որտեղից պետք է սկսվի տրանսկրիպցիան: Օպերատորը - միացնում և անջատում է կառուցվածքային գենների աշխատանքը:



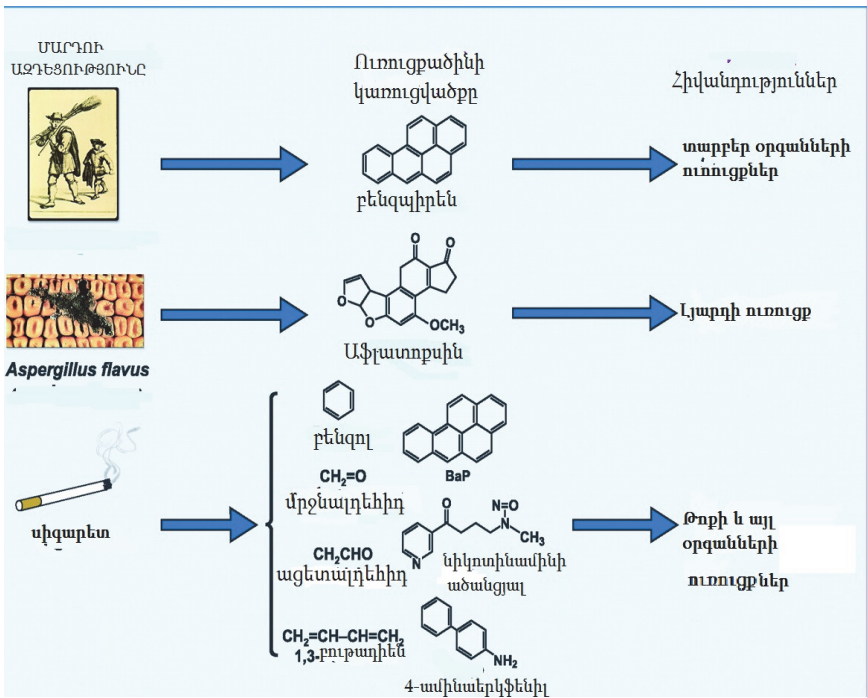
Նկ. 12. Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությունը



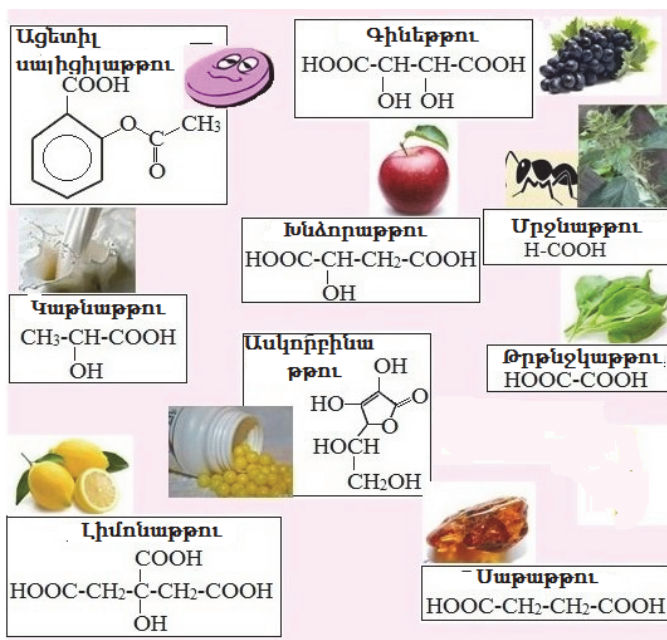
Նկ. 13. Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությունը



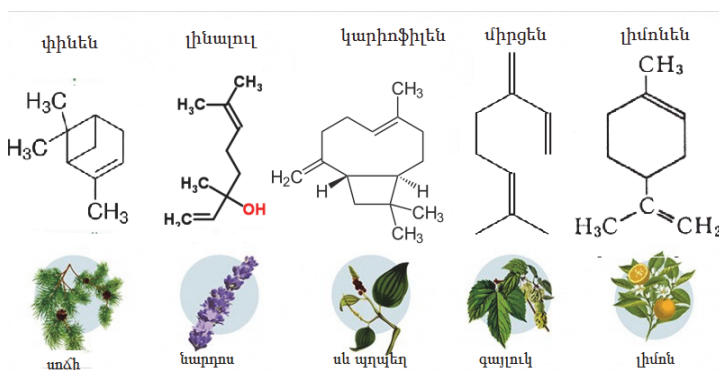
Նկ. 14. Դեղամիջոցների շրջանառությունն օրգանիզմում



Նկ. 15. Որոշ ուռուցքաձին միացություններ, դրանց առաջացման պայմանա-
ները



Նկ. 16. Օրգանական բրուները բնության մեջ: Լիմոնաթթուն առաջին անգամ չհաստունացած լիմոնից 1784 թ. անջարվել է շվեդ Կառլ Շելյեն: Նրա կողմից առաջին անգամ անջարվել է նաև գինեթթուն: Մրջնաթթուն առաջին անգամ անջարվել է Ջոն Ռեյլը 1671 թ. անրառաչին մրջյուններից:



Նկ. 17. Տերպենները և դրանց աղբյուրները

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Березов Т.Г, Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М. Медицина, 2004, 704 с.
2. Бессвангер Х. Практическая энзимология (перевод с англ.) М., БИНОМ, Лаборатория знаний, 2010, 328 с.
3. Головенко Н.Л., Карасева Т.Л., Сравнительная биохимия чужеродных соединений., Изд. Академии наук Украины, 2015 200 с.
4. Дударев А.Н., Чиркин А.А., Прищепа И.М. Основы ксенобиологии Учебно-методический комплекс. — Витебск:, 2012. 200 с.
5. Занько Н.Г. Токсикология. М., 2014, 176 с.
6. Киселева Д.Б. Ксенобиология. М., 2014, 108 с.
7. Кукес В.Г., Андреев Д.А., Архипов В.В., Клиническая фармакология, М., 2009 528 с.
8. Кукес В.Г., Старадубцева А.К., Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., ГЭОТАР- Медиа, 2012, 840 с.
9. Логинова Н.В. Ползов Г.И. Общая фармацевтическая химия. Минск, БГУ, 2012 г. 255 с.
10. Нил, М. Дж. Наглядная фармакология: пер. с англ./ Майкл Дж. Нил. -2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -113 с.
11. Северин Е.С., Биохимия, 2014, 759 с.
12. Шевцова О. Основы ксенобиологии. Минск, 2010, 246 с.
13. Anzenbacher H., Zanger U.M. (Eds.) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. Wiley, 2012. 744 p.
14. Dey A, Cytochrome P450 2E1 Its Role in Disease and Drug Metabolism, Springer, Dordrecht, 2011, 247 p.
15. Naik P. Essentials of Biochemistry 2nd edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2017, 525 p.
16. Nassar A.F. Biotransformation and Metabolite Elucidation of Xenobiotics: Characterization and Identification Wiley, Hoboken, 2010. 336 p.

17. Nelson D., Cox M., Lehninger L. Principles of biochemistry. Seventh edition, Freeman W.H. Copmpany, 2017, 1328 p.
18. Perumcheril R. Review of Biochemistry. 2nd edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2017. 454 p.
19. Roberts S.M., James R.C., Williams P.L. Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Application 3rd edition. Wiley-Interscience, 2015. 499 p.
20. Rosenbaum S.E. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations 2-nd Edition. John Wiley & Sons, Inc, 2017. 588 p.
21. Singh N.. Microbial Degradation of Xenobiotics Springer, Berlin 2012. 497 p.
22. Soloneski S., Larramendy M.L. (Eds.) Toxicology: New Aspects to This Scientific Conundrum ExLi4EvA, 2016. 217 p.
23. Xie Wen (ed.) Drug Metabolism in Diseases Academic Press, 2017. 282 p.
24. Will Y., Dykens J.A. Mitochondrial Dysfunction Caused by Drugs and Environmental Toxicants, Volume 1 John Wiley & Sons, Inc., USA, 2018. 777 p.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ	3
--------------------	---

ՄԱՍ I. ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

ԳԼՈՒԽ I. ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՆԵՐՈՒՄ	7
ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ, ԴՐԱՆՑ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ. 7 ԹՈՒՅՆԵՐ ԵՎ ԴԵՂԱՄԻՋՈՅՆԵՐ	12
Գործողության լայն տիրույթ ունեցող և առանձին թիրախների վրա ազդող թույլներ	13
Թույլների ներթափանցումը կենդանի բջիջներ	14
Դեղամիջոցների չափաբաժինների դերը	15
Կենդանական ծագում ունեցող թույլներ	17
Բակտերիային էկզոտոքսիններ	17
Ծանր մետաղներ	21
Կապտաթթու	22
ՔՍԵՆՈՐԲՈՏԻԿՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	23
Մոլեկուլի չափսերը	23
Մոլեկուլի տարածական կառուցվածքը	25
Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները	25
Կայունությունը միջավայրում	26
Քիմիական հատկությունները	27
ՔՍԵՆՈՐԲՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՔԱՅՔԱՅՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	32
ՔՍԵՆՈՐԲՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՈՒՄ ԻՐԱԿԱՆԱՑՆՈՂ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ	34
ՔՍԵՆՈՐԲՈՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ	37

ԹՈՒՆԱՎՈՐ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԵՎ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿՈՒՅԻ ԿԵՆՍԱՄԻՆԹԵՋԻ ՎՐԱ ...	39
ԳԼՈՒԽ II. ԶՄԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՆԵՐԾՈՒՄԸ, ԿԱՊՈՒՄԸ, ՓՈԽԱԴՐՈՒՄԸ ԵՎ ԴՈՒՐՍԲԵՐՈՒՄԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ.....	41
ԶՄԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻՑ ՊԱՇՏՊԱՆՈՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ.....	50
Ֆերմենտային համակարգեր	53
Քսենոբիոտիկների պահեստարաններ	54
ԳԼՈՒԽ III. ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՐԿՓՈԼ	
ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆԸ	55
ԶՄԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԻՆ ՓՈԼԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ	59
Քսենոբիոտիկների ՆԱԴՖ.Ի կախյալ օքսիդացման (հիդրօքսիլացման) ռեակցիաներ	62
Քսենոբիոտիկների ՆԱԴՖ.Ի կախյալ վերականգնման ռեակցիաներ	66
Քսենոբիոտիկների ՆԱԴ.Ի կախյալ ռեակցիաներ.....	67
Քսենոբիոտիկների հիդրոլիզ	67
ԱՌԱՋԻՆ ՓՈԼԻՆ ԱՐՏԱՄԻԿՐՈՍՈՍՍԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ	68
ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ 2-ՐԴ ՓՈԼԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ.....	68
ՊԱՇՏՊԱՆՈՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ԽԹԱՆՈՒՄ	72
ԶՄԵՆՈՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ	74
ԳԼՈՒԽ IV. ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՈՒՄԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ.....	78
ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ.....	79
Փոխազդեցության ֆարմակոդինամիկական մեխանիզմներ.....	81
ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲՆՈՒՅԹԸ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ.....	82
Դեղամիջոցի ապաակտիվացում	82
ԴԵՂԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՉՐԱՅՈՒՄ.....	85

Տոքսիկ նյութերի առաջացումը կենսափոխակերպման ռեակցիաների արդյունքում	86
Դեղամիջոցների կոնյուգացման ռեակցիաներ	86
ԴԵՂԵՐԻ ԿԵՆՍԱՓՈԽԱԿԵՐՊՄԱՆԸ ՄԱՍՆԱԿՑՈՂ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ.....	88
Տարիքային առանձնահատկություններ	88
Գենետիկական գործոններ	89
Շրջակա միջավայրի գործոնները.....	90
ԷԹԱՆՈԼԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴՈՒՄ	90
Էթանոլի օքսիդացումը ՆԱԴ-կախյալ ալկոհոլդեհիդրոգենազով.....	91
Էթանոլի օքսիդացումը ցիտոքրոմ P ₄₅₀ կախյալ միկրոսոմային էթանոլ օքսիդացնող համակարգի մասնակցությամբ	91
Էթանոլի օքսիդացումը կատալազով	92
ՍՊԻՏԱԿՈՒՅՆԵՐԻ ՆԵԽՄԱՆ ԱՐԳԱՍԻՔՆԵՐԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄՆ ԱՂԻՆԵՐՈՒՄ	92

ՄԱՍ II. ԳՈՐԾԸՆԹԱՅՆԵՐԸ

ԳԼՈՒԽ V. ԱՌԱՎԵԼ ՏԱՐԱԾՎԱԾ ԴԵՂԱՄԻՋՈՅՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿԱՅԻՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ	99
ԿԱՐՔԱՄԱՏՆԵՐ	99
ՖԵՆՈԼԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ	100
ՖԵՆԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ	103
ՍՈՒԼՖԱՄԻԴՆԵՐ	105
ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ	106
ՖԵՆՈԹԻԼԱԶԻՆԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ	108
ՄՈՐՖԻՆԱՅԻՆ ԹՄԻՆՅՈՒԹԵՐ	109
ՈՒՌՈՒՅՔԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	110
ԱՖԼԱՏՈՔՍԻՆՆԵՐ	113
ԳԼՈՒԽ VI. ԲՆԱԿԱՆ ԾԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՅՈՂ ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	115
ՍՊԻՐՏՆԵՐ, ԱԼԴԵՀԻԴՆԵՐ ԵՎ ԲԱՐԴ ԵԹԵՐՆԵՐ	116

ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐ	118
ԱՄԻՆՆԵՐ	118
ՖԵՆՈԼՆԵՐ	120
ՏԵՐՊԵՆՆԵՐ	121
ԿՈՒՍԱՐԻՆՆԵՐ	122
ՖԼԱՎՈՆՈՒԴՆԵՐ	123
ՊՈՒՐԻՆՆԵՐԻ ՄԵԹԻԼԱՅՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ	124
ՑԻԱՆԱՖՈՐ ԳԼԻԿՈԶԻԴՆԵՐ	125
ՊՈԼԻՑԻԿԼԻԿ ԱԾԽԱԶՐԱԾԻՆՆԵՐ	126
ԾԾՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	126
ԳԼՈՒԽ VII. ՍՆՆԴԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐ, ՆԵՐԿԱՆՅՈՒԹԵՐ	128
ՍՆՆԴԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐ	128
ՆԵՐԿԱՆՅՈՒԹԵՐ	129
ՀԱՄԸ ԵՎ ՀՈՏԸ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՈՂ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	130
ՔԱՂՅՐԱՅՆՈՂ ՆՅՈՒԹԵՐ	131
ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏՆԵՐ	132
ՊԱՀԱԾՈՅԱՅՆՈՂ ՆՅՈՒԹԵՐ	133
ՍՆՆԴԻ ԱՂՏՈՏՈՒՄԸ	133
 ՎԵՐՋԱԲԱՆ	135
ՀԱՐՅԵՐ	137
ՀԱՎԵԼՎԱԾ	140
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ	151

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

**Թռչունյան Ա. Հ., Բարսեղյան Է. Խ.,
Կարապետյան Հ. Մ.**

**ՕՏԱՐԱԾԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
(ՔՍԵՆՈՐԻՈՏԻԿՆԵՐԻ)
ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱ**

Ուսումնական ձեռնարկ

Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. սրբագրումը՝ Մ. Կեսոյանի

Տպագրված է «ՄՌԱՎ ՊՐԻՆՏ» ՍՊԸ-ում:
Ք. Երևան, Նար-Դոս 1 նրբ., 16 տուն

Ստորագրված է տպագրության՝ 18.11.2019:
Չափսը՝ 60x84 ¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 9.875:
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1
www.publishing.am



ԿՐԱՏԱՐՄԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ 2019
publishing.ysu.am