

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA MAXSUS TA'LIM
VARIRLIGI**

**MUNIRA JURARULOVNA ALLAEVA., ZIYOVIDDIN ZAYNIDDINOVICH
KHAKIMOV, SHAROFIDIN MINXOJEVICH MAXSUMOV, TOLLIBOY
BOLTAEVICH MUSTANOV, DILFUZA MAXMUDOVNA MUSAeva, MUNIRA
AMANOVNA MAMADJANOVA**

Bilim sohasi –«Ijtimoy ta`minot va sogliqni saqlash» – 500000

Ta`lim sohasi –«Sog`liqni saqlash» – 510000

DARSLIK

MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYA

Molekulyar farmakologiya fani bo`yicha

5510900 – Tibbiy biologiya ishi

talim yo`nalishi uchun

Toshkent – 2018

Taqrizchilar:

Toshkent farmasevtika instituti farmatsiya kafedrası professori, b.f.d

R.T.Tulyaganov

Toshkent tibbiyot akademiyasi tibbiy va biologik kimyo kafedrası professori, b.f.d

F.X. Inoyatova

Molekulyar farmakologiya fani «Ijtimoy ta'minot va sogliqni saqlash» (500000) bilim sohasiga, «Sog'liqni saqlash» (510000) ta'lim sohasiga taaluqli bo'lib, o'quv rejada umumkasbiy fanlar 3-blokiga kiritilgan. Ushbu fanga jami 292 soat ajratilgan.

Molekulyar farmakologiya fanidan tayyorlangan darslik Respublikada birinchi marta chop etilmoqda. Asosan Toshkent tibbiyot akademiyasi tibbiy biologiya ishi yunalishi talabalari uchun tayyorlangan. Shuningdek tibbiyot oliy o'quv yurtlari (Davolash ishi, kasb ta'limi, pediatriya ishi, harbiy tibbiyot) talabalari uchun tayyorlangan. Shuningdek ushbu darslikdan farmasevtika, sanoat farmatsiyasi va biotexnologiya yunalishi talabalari, magistrlar, tibbiyot kolleji talabalari hamda mutaxassislar keng foydalanishlari mumkin.

Darslik 14 bobdan tashkil topgan bo'lib, 49 ta jadval 72 ta rasmini o'z ichiga oladi. Boshlanishida dori vositalarining farmakodinamikasi va farmakokinetik o'zgarishlari to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan. Keyingi boblarda periferik, markaziy nerv tizimiga, yallig'lanish jarayonlarida ta'sir etuvchi dori vositalarining, gormonal preparatlarning va boshqa kasalliklarda ishlatiladigan preparatlarning zarrachalar darajasida ta'sirlari keng yoritilgan.

So'z boshi

Dori vositalarining molekulyar darajada ta'sirlari to'g'risida to'liq ma'lumotga ega bo'lish nanozarrachalar yordamida ularning yangi turlarini yaratish va ular yordamida turli ogir darajadagi kasalliklarni ham davolash imkoniyatlarini kengaytiradi. Molekulyar farmakologiya farmakologic moddalarning organlar va to'qimalarga nospesifik ta'sirlari, dori vositalarining molekulalarining turli retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlari, plazma membranasida joylashgan dori vositalar retseptorlari, ularning ta'sirining retseptorlari mexanizmlari, retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlashuvda fizik - kimyoviy xususiyatlari, preparatning ultra-kichik dozalari ta'sirining molekulyar mexanizmlari, ultra-kam doza ta'sirini aniqlash va boshqa ma'lumotlar keng yoritilgan.

MUNDARIJA

1- BOB. DORI VOSITALARI FARMAKODINAMIKASINING MOLEKULAR ASOSLARI.....	7
1.1. Dori vositalarining retseptorlar bilan o'zaro ta'sirida fizik - kimyoviy xususiyatlarining roli.....	10
1.2. Dori vositalari ta'sirining retseptorlari mexanizmlari.....	14
1.3. Dorivor moddalar uchun dozaning ta'sir qilishi.....	25
1.4. Dorivor moddalar retseptorlarining geterogenligi.....	29
1.5. Retseptorlar – fermentlar.....	32
1.6. Retseptorlar - membrana konveyerlari.....	32
1.7. Preparatning retseptorlari bilan o'zaro ta'siri.....	33
1.8. Dori-retseptorlari ta'sirining kinetikasi.....	34
1.9. Dori vositalari ta'sirining retseptorlari bo'lmagan mexanizmlari.....	35
1.10. Biologik faol moddalar kam dozalari: ta'sir turi va mexanizmlari.....	36
2-BOB. FARMAKOKINETIKANING MOLEKULAR ASOSLARI.....	49
2.1. Farmakokinetikaning asosiy tushunchalari.....	49
2.2. Dorivor moddalarni qo'llash usullari.....	52
2.3. Tana tarkibidagi dorivor moddalarni iste'mol qilish.	60
2.4. Tibbiy moddalarni organ va to'qimalarda taqsimlash.	64
2.5. Organizmda dori vositalarining biokimyoviy transformatsiyasi.....	94
2.6. Dori vositalarining najas, siydik, so'lak va boshqa biologik suyuqliklar orqali chiqarilishi.....	123
2.7. Dori moddasi ionlashishida farmakokinetikaning o'zgarishshi.....	125
2.8. Effektor organlarning ta'siri kinetikasi.....	127
2.9. Dori vositalarining transport tizimlari va ular faoliyatining kimyoviy printsiplari.....	131
2.10. Preparatni ko'p miqdorda qo'llash. Terapiyaning farmakokinetik optimallashtirish.....	153

3- BOB. XOLINERGİK TIZİM MOLEKULAR	
FARMAKOLOGIYASI.....	159
3.1. Sintez va atsetilxolinni ajralib chikishi.....	161
3.2. Xolinoretseptorlar.....	166
3.3. M-va N-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir kiluvchi moddalar.....	184
3.4. M-xolinoretseptorlar faolligini farmakologik boshqaruvi.....	186
3.5.M-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir qiluvchi farmakologik moddalar.....	189
3.6. N-xolinoretseptorlar faolligini farmakologik boshqaruvi.....	194
3.7. N-xolinoretseptorlar geterogenligi.....	196
3.8. N-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir etuvchi farmakologik moddalar.....	198
3.9. Ganglioblokatorlar.....	199
3.10. Kuraresimon vositalar (Periferik miorelaksantlar).....	201
3.11. Atsetilxolin inaktivatsiyasini farmakologik boshqaruvi.....	204
3.12.Antixolinesteraza vositalarining farmakologik xossalari.....	205
4- BOB. MOLEKULAR FARMAKOLOGIYA ADRENERGIK	
TIZİM.....	207
4.1. Adrenoretseptorlar.....	212
4.2 Adrenomimetik vositalar (adrenomimetiklar).....	254
5- BOB.GISTAMINERGİK SISTEMANING MOLEKULAR	
FARMAKOLOGIYASI.....	283
5.1. Biosintez va gistamin metabolizmi.....	284
5.2. Agonist va gistamin retseptorlar antagonistlari.....	287
5.3. Histamin retseptorlari topografiyasi.....	289
5.4. Histaminning molekulyar mexanizmlari va uning analoglari.....	303
5.5. Gistamin retseptorlari giyohvand moddalar ta'sirining maqsadidir.....	308
5.6. H1 retseptorlar antagonistlari.....	309
5.7. H2 retseptorlarning antagonistlari.....	310
5.8. H3 retseptorlari antagonistlari.....	314
5.9. H4 retseptorlari antagonistlari.....	315

6-BOB.OQSIL PEPTID GORMONLARINING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI.....	318
6.1 Oqsil peptid gormonlar –spetsifik regulyatorlardir.....	318
6.2 Oqsil-petit gormonlarini retseptorlar bilan bog‘lanishlarini molekulyar mexanizmi.....	320
7-BOB.NARKOTIK ANALGETIKLAR (OPIOIDLAR)NI MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI.....	346
7.1.Opiod retseptorlarining ligandalari.....	346
7.2. Opioid retseptorlarining tasnifi.....	349
7.3.-opioid retseptorlari.....	350
7.4. μ -opioid retseptorlari.....	352
7.5. κ -opioid retseptorlari.....	353
7.6. Opiodlar ta’sirining bioximik mexanizmlari.....	354
7.7.Opioid retseptorlar dori vositalarini ta’siri uchun nishonlardir.....	362
8- BOB. MOLEKULAR FARMAKOLOGIYA PSIXOTROP MODDALAR.....	364
8.1. Antipsixotiklar va normotimiklar.....	364
8.2. Anksiyolitiklar.....	373
8.3. Antidepressantlar.....	377
9-BOB. AYOLLAR JINSIY GORMONI VA KORTIKOSTEROIDLARNING MOLEKULAR FARMOKOLOGIYASI.....	388
9.1. Kortikosteroidlarning kimyoviy tuzilishi.....	388
9.2. Glyukokortikoidlarning molekular ta’sir mexanizmi.....	390
9.3 Steroid gormonlarning yurak qon-tomir sistemasiga ta’siri.....	423
9.4. O`rinbosuvchi gormonal terapiya uchun vositalar.....	442
10- BOB. ANTIGORMONLARNING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI.....	501
10.1. Antiprogestinlar.....	502
10.2. Antiestrogenlar.....	512
10.3. Antiandrogenlar.....	518

11- BOB. O‘SMALARGA QARSHI VOSITALARNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYASI.....	531
11.1.Yomon sifatli o‘smalarning ximioterapiyasi haqida umumiy ma’lumotlar.....	532
11.2. O‘smaga qarshi vositalarning klinik-farmakologik xarakteristikasi.....	544
11.3. Alkillovi ta’sirli birikmalar.....	547
11.4. Antimetabolitlar.....	549
11.5. Tabiiy kelib chiqishga ega antiblastom vositalar.....	554
11.6. Gormonlar va gormon antagonistlari.....	563
11.7. Biologik reaksiyalarning modifikatorlari va o‘smalarning immunoterapiyasi.....	569
11.8. O‘smaga qarshi faollikka ega monoklonal antitelolar.....	573
11.9. Retinoidlar.....	575
11.10.Angiogenez ingibitorlari.....	576
11.11. O‘smalarni davolash uchun boshqa preparatlar.....	576
11.12. Buyrak va jigar saratonida target terapiyadan foydalanish.....	578
11.13. O‘smaga qarshi yangi dori vositalarini yaratish istiqbollari.....	585
12 BOB. GEMOSTAZ SISTEMASINI BOSHQARUVCHI DORI VOSITALARNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYASI.....	599
12.1. Kon ivishi sistemasini ingibitsiyalovchi dori prepartlari	602
13- BOB. NOSTEROID TUZILISHLI YALLIG‘LANISHGA QARSHI VOSITALARNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYASI.....	612
14-BOB. NANOFARMAKOLOGIYA.....	627
14.1. Lipid vezikulalar – liposoma shaklidagi nanozarrachalar	631
14.2. Fullerenlar – uglerod asosli nanozarrachalar.....	641
14.3. Dendrimerlar.....	650
14.4. Metal nanozarrachalari.....	652

1-BOB.

DORI VOSITALARI FARMAKODINAMIKASINING MOLEKULAR ASOSLARI

"Farmakodinamika" atamasi biologik tuzilma (organizm)ning turli darajalarida dori moddalari ta'sirini (dinamizmini) aniqlaydi. Farmakodinamika dori moddalarining tizimlar, organ, to'qima, hujayra, subcellular, molekulyar, submolecular darajadagi ta'sirlari va ular mexanizmlarini, organizm va patologik jarayonning xususiyatlariga qarab farmakologic samaralar kompleksini o'rganuvchi bo'limlarni o'z ichiga oladi.

Dori vositalarining (DV) ta'siri umumiy (nospesifik) yoki o'ziga xos (spesifik) bo'lishi mumkin. Umumiy ta'sir haqida farmakologic moddalarning organlar va to'qimalarga nospesifik (masalan, anabolic moddalar, biogen stimulyatorlar) ta'siri bo'lganda aytiladi. Preparat organlardagi aniq tuzilmalarga ta'sir ko'rsatsa, spesifik ta'sirga misol bo'ladi. Misol uchun, yurak glikozidlarining yurak mushagiga, analepticlarninguzunchoq miyadagi nafas va vazomotor markazlarqa ta'siri. Albatta bunday bo'linish nisbiy ekanligi ravshan. Axir tanlab ta'sir ko'rsatish haqida gapirilganda, asosiy terapevtik ta'sir hisobga olinib, boshqa, kam ahamiyatli ta'sirlar e'tiborga olinmaydi. Shuning uchun DV ba'zi organ va tuzilmalarga asosiy ta'siri haqida gapirish tavsiya etiladi [11].

Ba'zan bunday ta'sirlarning ustunligi ma'lum organlarda birikmalarning to'planishi bilan belgilanadi, lekin bu har doim ham shunday emas. Misol uchun, yurak glikozidlari buyrak usti bezida (90%) katta miqdorda yig'ilsada, lekin deyarli hech qanday ta'sir qilmaydi; biroq miokarddagi juda kam miqdori ham terapevtic ta'sir ko'rsatadi.

DVqaytar va qaytmasta'sirlar mavjud. Qaytar ta'sirlar shundau tushunchaki, bunda hujayralar va to'qimalarning vazifalari muayyan vaqt o'tgach qayta tiklanadi (mahalliy anestetik vositalar, uyqu chaqiruvchi vositalar, spazmolitiklar va boshqalar). Agar to'qimalarning vazifalari va tuzilishi qaytatiklanmasa, bunday ta'sirqaytmas ta'sir hisoblanadi (kuydiruvchilar, o'smaga qarshi dori vositalari, radyoaktiv izotoplar va boshqalar). Shuni

ta'kidlash lozimki, deyarli barcha dori vositalarining toksik dozalari ta'sirida yuzaga keladigan o'zgarishlar qaytmasdir.

DV molekulalarining o'lchamlari kichik atomlardan (litiy ionlari) yirik makromolekulalargacha (fermentlar) farqlanadi. Biroq, ko'pgina DV o'rtacha kattalikka ega (molekulyar og'irligi 100 dan 1000 DAgacha). DV orasida organik birikmalarning barcha sinflari -uglevodlar, oqsillar, lipidlar, shuningdek noorganik moddalarning turli kombinatsiyalari uchraydi. Ko'pchilik DV tuzlar yoki kuchsiz kislotalar, ishqorlardir.

Farmakologik samara deb DV ta'sirida organism hujayralari, organ yoki tizimlari funktsiyada yuzaga chiqadigan turli o'zgarishlarga aytiladi. Ko'p hollarda bu DV molekulalarining turli retseptorlar bilan o'zaro ta'siri natijasidir. Bunday o'zaro ta'sir birinchi farmakologik reaksiya deb ataladi. Bunday reaksiya DV ta'siriga organism umumiy javobining boshlang'ich shakllanishi bo'lib, ikkinchi farmakologik reaksiya deb ataladi. DVning nishon- molekula (retseptor) bilan birlamchi u'zaro ta'siridan butun organizm darajasidagi ta'sirini ro'yobga chiqarish jarayoni murakkab biyokimyoviy bosqichlarni o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, DVning organizmga ta'siri tabiati birinchi navbatda DV xususiyatlariga tegishli bo'lgan qator omillar: fizik xususiyati, kimyoviy tuzilishi, dori dozasi (kontsentratsiyasi), shuningdek, uning shakli bilan belgilanadi

Shu bilan birga, ma'lum preparatning ta'sir ko'rsatishida organizm va atrof-muhitning o'ziga xos xususiyatlaridan kelib chiqib deyarli har qanday moddaga birinchi farmakologik reaksiya bir yoki boshqa tomonga o'zgarishi mumkin. Shunday qilib, DV ning organizm va atrof-muhit bilan o'zaro ta'sirini har tomonlama baholagandan so'nggina uning farmakologik ta'siri haqida to'liq tasavvurga ega bo'lish mumkin. Shuning uchun biz "ekologik farmakologiya" tushunchasi o'z vaqtida kiritilgan deb hisoblaymiz.

DV farmakodinamikasi uning kimyoviy tuzilishiga - funktsional faol guruhlarning mavjudligiga, molekulalarning shakli va hajmiga asoslangan.

Kimyoviy tuzilishi jihatidan yaqin bo'lgan moddalar odatda, o'xshash farmakologik xususiyatlarga ega. Masalan, barbiturat kislota unumlari (barbituratlar) markaziy asab tizimi faoliyatining pasayishiga olib keladi va uyqu chaqiruvchi va narkoz vositasi sifatida qo'llaniladi. Lekin ba'zan tarkibi o'xshash moddalar ham tubdan farq qiladigan farmakologik xususiyatlarga ega bo'ladi (masalan, erkaklar va ayollar jinsiy gormonlari) va ba'zi hollarda, turli kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan moddalarga bir xil ta'sirotlar xos (masalan, morfin va promedol).

Dori vositalarining ta'siri ularning tuzilishiga bog'liqligini aniqlash, yangi dorilarni maqsadli sintez qilish uchun shubhasiz muhimdir. Ko'pgina DV ning (masalan, narkotik analgetiklardan - promedol, fentanil) oldindan ma'lum bo'lgan o'simliklardan olinadigan DVlari tuzilishiga (morfin) taqlid asosida (shu jumladan murakkablashtirish yoki soddalashtirish orqali) sintez qilingan.

DVning o'ziga xos, specific ta'siri asosan, molekula tarkibidagi atomlarning tabiati va ketma-ketligiga, ularda funktsional faol radikallarning mavjudligi va joylashishiga bog'liq.

Farmakologik faol moddalar molekulasida hatto bitta atomning almashtirilishi uning faoliyatida sezilarli o'zgarish bolishiga sabab bo'lishi mumkin. Masalan, novokainamid molekulasida ikkala metil guruhni izopropil radikallariga almashtirish uning antiaritmik faolligi pasayishiga olib keladi, bir etil guruhini benzol halqasiga almashtirish esa sezilarli darajada uning antiaritmik ta'sirini oshiradi. Dibenzdiazepinning dialkilaminoalkil unumlaridan (tritsiklik antidepressantlar) dialkilaminoatsil xosil bulishidan olingan, fenotiazin unumlari bulmish dibenzdiazepin analoglari antidepressiv xususiyatga ega emas, lekin antiaritmik va antifibrillyator faollikka ega. Ko'pgina hollarda vositalarning farmakologik faolligi nafaqat atomlar tabiati va ketma-ketligiga, balki ularning molekulalarda bir-biriga nisbatan fazoviy joylashishi, ya'ni molekulalarning optik, geometrik va konformatsion - fazoviy izomerligiga (stereoizomeriyasiga) xam bog'liq bo'ladi.

Farmakologik vositalarning hujayra membranasi retseptorlari bilan o'zaro bog'lanishida DV molekulalarining funksional guruhlar va retseptor makromolekulalarining funksional guruhlar orasidagi fazoviy moslik, ya'ni komplementarlik o'ta muhimdir. Bunday komplementarlik (moslik) qancha yuqori bo'lsa, DV retseptorga shu darajada mos va uning farmakologik faolligi hamda tanlab ta'sir ko'rsatish xususiyati yuqori bo'ladi. Bu holat bir modda stereoizomerlarining turli xildagi faolligini tushuntirib beradi. Masalan, arterial bosimga ta'siriga ko'ra adrenalinning chaptomonli izomeri kuchliroq ta'sirga ega o'ng tomon izomeriga nisbatan. Ushbu ikkala birikma bir biridan molekulalari tuzilishidagi elementlarning fazoviy joylashishi bilan farqlanadi, bu farq ularning adrenoretseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilishi uchun asosiy, hal qiluvchi omildir.

Bir qator birikmalarning farmakologik faolligi ularning kimyoviy tuzilish bilan chambarchas bog'liq emas. Nospetsifik ta'sirli vositalarning farmakologik faollik darajasi (masalan uyqu chaqiruvchi va narkoz vositalari) ularning ma'lum retseptorlar bilan bog'lanish xususiyatiga emas, balki hujayralar ba'zi kompartmentlarining ushbu vositalar bilan to'yinishiga bog'liq. Ma'lumki, hujayraning muayyan qismini to'yintirish vositalarning fizikaviy (masalan, hujayra tizimida yog'suv taqsimlanishi koeffitsienti miqdori gidrofillik yoki gidrofoblik) xususiyatlariga, bu o'z navbatida birikmaning tuzilishiga bog'liqdir. Biroq bunday holatlarda farmakologik faollikni atomlar ketma-ketligi yoki ularning fazoviy joylashishi emas, aksariyat ularning gidrofil va gidrofob atomlari miqdori nisbati belgilaydi.

1.1. Dori vositalarining retseptorlar bilan o'zaro ta'sirida fizik - kimyoviy xususiyatlarining roli.

Dori vositalarning fizikaviy xususiyatlari (agregat holati, maydalanganlik darajasi yoki uchuvchanligi, molekulyar massasi, suvda va yog'da eruvchanligi, dissotsiatsiya darajasi) ularning tabiati, kuchi va ta'sir tezligini nafaqat bevosita,

balki bilvosita ham ta'minlaydi, chunki aynan fizikaviy xususiyatlari dori shaklini va uni organizmga kiritishning samarali yo'llarini belgilaydi.

DVlarining ko'pgina samaralari ularning hujayraning bog'lanuvchi qismlari bilan o'zaro ta'sirlari natijasida shakllanadi. Bunday o'zaro ta'sirni kuzatiladigan samaraga aylantiruvchi qismlar DVning retseptorlari hisoblanadi, biroq bunday ta'sirni yuzaga chiqarmaydigan hujayraning bog'lanuvchi qismlarini yo'qotilgan (samarasiz) yoki " uyqudagi" retseptorlar deb atashadi (masalan, qon plazmasining ko'pgina oqsillari). O'z-o'zidan ma'lumki, DVning har qanday bog'lanuvchi qismlar bilan o'zaro ta'siri liganda va biomolekula orasidagi oddiy fizik-kimyoviy jarayondir.

DVlarining biotuzilmalar bilan o'zaro ta'sir qaytar va qaytmas bo'lishi mumkin. Kovalent bog'langanda ta'sir qaytmas bo'ladi.

Elektronlar juftligidan hosil bo'lgan kimyoviy bog'lanish kovalent hisoblanadi, agar ushbu elektronlar juftligi ularni umumlashtiruvchi ikki yoki undan ortiq atomlar orasida taqsimlangan bo'lsa. Agar kovalent bog'lanishda ikki o'xshash atom qatnashsa, umumlashtirilgan elektronlar taqsimlanishi simmetrik bo'ladi, chunki ular ikkita bir xildagi yadrolar ta'siriga uchraydi. Bunday bog'lanish qutbsiz deb nomlanadi, bu holatda elektronlarning manfiy zaryad tarqatuvchi markazi yadrolarning musbat zaryadlangan markazi bilan mos tushadi. Elektronlarning manfiy zaryad tarqatuvchi markazi bog'lanish o'qi atrofida yadrolarning musbat zaryadlangan markaziga nisbatan siljishi bilan kechuvchi kimyoviy bog'lanish, qutbli kovalent bog'lanish deb nomlanadi. Kovalent bog'lar, xususan, fosfororganik va ba'zi ximioterapevtik vositalarning biologik substratlar bilan o'zaro ta'sirida hosil bo'ladi. Bunday vositalar ta'siri qaytmasdir.

Jonli tabiatda yuzaga keladigan koordinatsion aloqalarning shakllanishi katta ahamiyatga ega.

Hosil bo'ladigan kompleks birikmalarning ahamiyatli tomoni - bu shunday guruhlarining mavjudligiki, ularda markaziy atomlar hosil qiluvchi bog'lar soni ularning eng yuqori rasmiy valentligidan ortiqdir. Markaziy atomning (acceptor)

ning bo'sh orbital uchun butunlay to'lgan liganda orbitali (donor) bilan bir elektron jufti o'tkazishi tufayli muvofiqlashtirishi umumiy va ulash molekulyar orbitalarni hosil qiladi. Natijada, muvofiqlashtirish aloqasining tabiati odatdagidek kutupli kovalent aloqaning tabiatidan farq qilmaydi. Faqatgina farq bu birikmalarning tarkibiy qismlardan hosil bo'lishini qanday ta'riflash usulida hisoblanadi. Koordinatsiya sharoitida elektron jufti bir bo'lak (liganda) bilan to'liq ta'minlanadi, kovalent bog esa har bir qismning ikkilamchi valentlik elektronlaridan hosil bo'ladi.

Tirik organizmlar ayrim majmualarida metallarning muvofiqlashtiruvchi tizimi mavjud, xususan Fe, Cu, Mg, Mn, Mo, Co, oqsil, vitaminlar va moddalar almashinuvida muayyan vazifalarni amalga oshiruvchi boshqa moddalar ham. Dori vositalari va antidotlar bilan hosil bo'lgan barqaror birikmalarga xelat majmuasi (masalan, unitiolning margimush bilan kompleksiyoki tetazin kaltsiyning qo'rg'oshin bilan kompleksi) deyiladi.

Fiziologik jihatdan ahamiyatli tuzilmalarni aniqlash va aniqlash jarayonida tez-tez almashinadigan (vodorodli, ionli, Van der Waals-boq'lar va boshqa) bog'lar tashkil etiladi. Vodorod aloqasi dipol-dipolli aloqa natijasida hosil bo'ladi. bu maxsus turdagi ushlamchi markazlashgan kimyoviy aloqa turi bo'lib, bir elektronegatif atom bilan kovalent bog'da bog'langan vodorodning markaziy atomi, bir atomorqali elektron juft bo'ylab yo'nalgan qo'shimcha bog'lar hosil qiladi. Protein tuzilmalari, polisaxaridlarning hosil bo'lishida vodorod aloqalari katta ahamiyatga ega. Purin va pirimidin asoslarida tegishli juftlar o'rtasida bir necha molekulyar vodorod bog'lanishlar DNK ikki spiralining shakllanishini belgilaydi va demak, DNK genetik kodining, tabiatini ham.

Bu ionlarning elektrostatik ta'sirlariga asoslangan ta'limot DV ta'sir mexanizmida muhim rol o'ynaydi. Qo'shni molekulalar orasida juda zaif tortish kuchlari bor. Ushbu kuchlarga Van der Waals kuchlari deyiladi. Ular esa ionlar orasidagi elektrostatik kuchlardan ancha zaifdir. Van der Waals kuchlari hidrofobik ta'sirlarda ishtirok etadi va biopolimerlar konstruktsiyalarini

barqarorlashtirish hamda biologik membranalarni shakllantirishda aloqasi bor. DV hidrofobik ta'sirlarda ishtirok etib, membranalarni tuzilishini va tegishli biokimyoviy va biofizik jarayonlarni o'zgartiradi.

DVning retseptorlar bilan o'zaro ta'siri katta yaqinlik va o'ziga xoslik bilan ajralib turadi.

P. Erlixning postulatiga kura (vositalar birikmasi tasir etmaydi). O'z vaqtida juda ko'p olimlarning baxslariga sabab bo'lgan lekin hozirgi davrda bu so'zlar hech kimda shubxa uyg'otmaydi. Erlixning dori vositalari retseptorlari haqidagi ta'limoti - Zamonaviy farmakologiya va metodologik asosidir, yangi nishonlarning topilishi va ularning kimyoviy vositalar tomonidan boshqarilishi, kichik molekulyar organik molekulyar yoki tanlab tasir qiluvchi antitellolar ("Target" DV). Albatta, shunday DV borki, ular boshqa mexanizmlar asosida tasir etadi, biroq kupgina DV lari molekulyar orasidagi ularning fizika kimyoviy o'zaro tasirlanishi bilan bog'liq va spetsifik molekulyar va spetsifik molekulyar, ularning qismlari yoki molekulyar komplekslari yani tirik organizmdagi "Taniydigan" retseptorlar qismlari bilan bog'liq. DV lari va retseptorlar orasidagi o'zaro tasirni ular orasidagi tarkibiy adabatsiya, erkin energiya ajralishi bilan kechuvchi jarayon deb qarash mumkin. Bunday o'zgarishlar Liganda kompleksining retseptor bilan faollashishiga va birlamchi farmakologik reaksiya rivojlanishiga ahamiyatga ega. DV si molekulyarlari va retseptorlari faollashishida ular fazoviy orientatsiyasida o'zgarishlar kuzatiladi, elektrostatik kuchlar qayta taqsimlanishi yuz beradi natijada biologik molekula faollashadi bu o'z navbatida retseptorni o'rab olgan muhit ("biofaza") o'zgarishlarga va oxir-oqibat samaraga olib keladi. "Biofaza" tushuncha biologik substratlarni ta'riflashda qo'llaniladi, biologik substratlar retseptorlarga yaqin joylashgan bo'lib, ularning o'zgartiruvchi tizimini "O'rab

olgan muhitini “ tashkil etadi va organizmda chaqiradigan ta’suroti tabiatini ifodalaydi.

1.2. Dori vositalari ta'sirining retseptorlari mexanizmlari.

19-20 asrlarda P. Erlix tirik hujayralar yuzasida maxsus oqsilli tuzilmalar (retseptorlar), ularning dv.ga tanlab tasirchanligi haqida bashorat qilgan edi. Bu o'z davridan juda tez odimladi, chunki bir necha o'n yilliklardan so'ng retseptor malekulalarning kimyoviy ta'biati va ular faoliyatining biokimyoviy prinsiplari aniqlandi. Hozirgi davrda retseptorlar haqidagi teoriya tanlab ta'sir qiluvchi yangi DV yaratishda metodologik asos bo'lib xizmat qilmoqda. Har qanday dori vositasi organizmga tushganda qon yoki to'qimaning makromalekulari bilan bog'lanadi, bu malekulalarning retseptorlarga va akseptorlarga bo'lish mumkin. Retseptorlar bilan birikish farmakologik yoki toksik samarani chaqirsa, akseptorlar (“jim turuvchi” retseptorlar) bilan bog'lanish esa dv ning depolanishi transporti va elemenatsiya bilan bog'liq.

Sut emizuvchilar hujayrasida u yoki bu retseptor jamlanmasi bo'lib, ular orasida ma'lumotlar va komunikatsiya almashinadi. Retseptorlar- bu genetik determinlangan, mobil, plastik, asosan oqsil ta'biatli vazifasi kimyoviy signallarni tanish va ularni hujayralar yoki hujayralar populyatsiyasi uchun adekvat javob turiga transfarmatsiyalovchilarni [2].

Odatda, retseptorlari tizimlari fiziologik faol moddalar uch qismga ajratish mumkin:

- 1) past molekulyar og'irlikdagi birikmani (liganda) aniqlash va bog'lash uchun mas'ul bo'lgan qism;
- 2) molekulyar signalni efektör tizimiga o'tkazish uchun javobgar bo'lgan qism; unga transduser deyiladi;
- 3) hujayradan (katalizlar, ion kanal) da biokimyoviy o'zgarishlar yuzaga kelishiga mas'ul qismi; u efektor deb ataladi.

DVning ta'siridan farmakologik ta'sirga qadar DVning retseptorlari bilan o'zaro ta'sirining bir necha bosqichlari mavjud.

1-bosqich. Retseptorlar atrofidagi muhitda - biofazasida DVning o'rtacha miqdori hosil qilinadi, so'ngi farmakologik moddaning xususiyatlari qarab (eruvchanligi, qutblanish, dissocisciyanishi, fazoviy yo'nalishini va hokazo qobiliyati) va retseptorlarning (miqdori, tartibi, faollanini darajasi va b.) va biofazasixususiyatlari, dorininkiritish yo'llari va tanlangan dori shakli xususiyatlariga bog'liq.

2-bosqich. DV molekulalarining va retseptorlarni molekulalarining o'zaro ta'siri, ularning darajasi DV majmuasining ichki faolligiga bog'liq bo'lgan retseptor bilan bog'lanish. Ushbu bosqich bosqichma-bosqich kuchlanish deb ataladi.

3- bosqich. Rag'batlantiruvchi o'ziga xos farmakologik ta'sirni shakllantirish trigemometrik mexanizmdir, ya'ni stimulning tashqi tomondan ko'rinishidir. Rag'batlantirish va ta'sir o'rtasidagi munosabatlar "barcha yoki hech narsa" qonuniga va boshqalarga muvofiq lineer, do'g'rusal bo'lmagan bo'lishi mumkin.

Retseptorlar tashqi muhitdan kelgan signalni xujayraga uzatishni va kerakli hujayraning javobini o'z vaqtida o'zgartirilishini ta'minlaydi.

Qabul qiluvchilarning molekulyar tabiati.

Retseptorlarning ko'pchiligi uglevodlar, lipidlar, fosfatlarning post-translatsional modifikatsiyalari jarayoniga biriktirilishi mumkin bo'lgan oqsillardir

Yuqori afinitiv va o'ziga xosligi bilan retseptorlar bog'laydi ligandalarni va qabul qilingan signalni aylantiradi masalan, metabolism, sekretiya, kamaytirish, ion oqimlari, o'sish, gen ifodasi, ta'mni va hidni his qilish sifatida hujayra funktsiyalari sifatiga o'zgartiradi. Bundan tashqari, retseptorlar hujayralararo va hujayra bilan o'zaro ta'sirlarda va molekulyarlarni tashishda ishtirok etadi.

Eruvchan ligandalar plazma membrana retseptorlari bilan, hujayra ichidagi (atom) retseptorlar plazma membranasiretseptorlari bilan bog'lanadi.

O'tgan o'n yil ichida biokimyo va izolyatsiya DV individual retseptorlari molekulyar biologiya usullarida aniqlangan, ularning xususiyatlarini rivojlantirishga: molekulyar og'irligi, kimyoviy tarkibi, tuzilish, mahalliyashtirish, aminokislotalar ketma-ketligi, genlar biosintezi va boshqalar orqali aniqlandi.

Neyrotransmitterlar, gormonlar va ko'plab DVlarning endogen biologik faol moddalar ta'sirini boshqaradigan normativ proteinlari eng ko'p o'rganilgan retseptorlar.

Retseptorlarning yana bir sinfi - bu maxsus funktsiyaga ega bo'lgan oqsillar: fermentlar, membrana vektorlari va nuklein kislotalari.

Har qanday holatda ham retseptorlar - oqsil va nuklein kislotadan tashqari lipidlar, uglevodlar, metallar, yoki turli xil cofactorlardan iborat bo'lishi mumkin bo'lgan macromoleculadir.

Hujayra retseptorlari ularning lokalizatsiyasi va harakatlanishida farqlanadi. Ko'pgina retseptorlar plazma membranasida joylashgan. Ular xavfsiz tarkibiy membrana oqsillari bilan ulanishi mumkin, va erkin lateral yo'nalishda va DV shakli va guruhlari uchun majburiy ustiga ko'chirish mumkin: Bu retseptorlar aniqlanmagan turli darajalarga ega.

Ayni paytda ma'lum retseptorlar soni bir necha yuz bo'lsa, ularning biokimyoviy signalizatsiya mexanizmlari, ya'ni molekulyar ijrochi tizimiga signal uzatishi, shu bilan birgalikda turli retseptorlar "tan" qismi bilan effector tizimga molekulyar signal beruvchi bo'lishi mumkin.

Xujayradagi lokalizatsiyasi bilan DVning barcha retseptorlari ikkita asosiy guruhga bo'linadi:

1. Plazma membranasida yoki transmembran retseptorlarida joylashgan DVretseptorlari. Ular hujayra membranasini hosil qiluvchi retseptorlar. Hujayra bo'linmasidan olingan kimyoviy ma'lumotni qabul qiluvchi retseptor uni hujayralar ichidagi bo'linmaga o'tkazadi.

2. Hujayra ichidagi retseptorlar. Ushbu retseptorlar lipid bilan eruvchan ligandalarni bog'laydi va kromatinning transkripsiya faolligini tartibga soladi.

Plazma membranasida joylashgan DV retseptorlari.

Bu retseptorlar faoliyati mexanizmlarini o'rganish, ularning ko'p sonli bo'lishiga qaramasdan, bu qildi (yuzdan ortiq), ularning faoliyatini amalga oshirish faqat uch asosiy mexanizmlari shafolat qiladi. Shu asosda tharnmembrana retseptorlari 3 ta guruhga ajratilgan.

1. Tsitosolik qismida ichki ferment faolligiga ega reseptorlar. Ushbu retseptorlari sitotsitlar ta'sirida fermentlar ta'siriga ega. Ular bitta transmembranali makromolekuladan iborat.

Faol membranalar fermentlarini tartibga solish retseptorlari to'g'ridan-to'g'ri fermentga qo'shilganda yuzaga keladi. Bunday retseptorlarning ligandalariga insulin, epidermal va trombositlar o'sish omillari kiradi. Bunday retseptorda tirozinkinaza faolligi mavjud va allosteriya mexanizmi bilan liganda ulanishi ferment faolligining o'zgarishiga olib keladi. Ligand-retseptorlarini shakllantirish ionlari va metabolitlari membrana transport o'zgarishlari bilan birga tsitoplazmatik tirozinkinaza domeni bo'lib, tirozin qoldiqlarini autophosphorlaydi. Ushbu mexanizmga ta'sir ko'rsatadigan preparatning namunasi surunkali miyeloid leykemiya davolash uchun tirozinkinaza inhibitori imatinibni qo'llashdir.

2. Ion kanalini tashkil qiluvchi retseptorlar. Ushbu retseptorlar ionning tanlanganligi bilan ajralib turadi. Ular sinapslarda lokalizatsiya qilinadi va neyrotransmitterlarga nisbatan sezuvchanlik bilan ajralib turadi. Ligandning birikishi elektr signaliga aylanadi. Ogohlantiruvchi neyrotransmitterlar (atsetilxolin, glutamat, serotonin), natriy ionlari postsinaptich membranada depolarizatsiyani oshirishiga sabab bo'ladi. Xlor kanallarining ochilishiga olib keladigan inhibitor neyrotransmitterlar (GABA, glitsin) hiperpolarizatsiyaga olib keladi.

Ushbu retseptorlarning ishlash mexanizmi membrana ionining kanalining o'tkazuvchanligini o'zgartirishdan iborat bo'lib, ularning bir qismi retseptorni o'z ichiga oladi. Plazma membranalarining ionli kanallari ionlar elektrokimyoviy

gradienti orqali hujayra ichiga kirib boradigan teshiklarni hosil qiladi. Tabiiy ligandlar atsetilxolin, GABA va ion kanal retseptorlari orqali etuvchi aminokislotalar (aspartat, glutamat, glisin) kabilari plazma yuzasida ion canallarini bir necha millisekundlarda (bu darajasi sinaps bo'ylab ma'lumot uzatish uchun zarur bo'lgan) tartibga soladi, bu retseptorlaraktivlashtirilganda hujayraning eng tez javobi sodir bo'ladi. Boshqa signal-retseptorlari mexanizmlarini amalga oshirish uchun soniya, daqiqa yoki hatto soat talab qilinadi.

DV o Chadigan ion kanallarining ta'siri hujayra ichidagi ion konsentratsiyasining o'zgarishi bilan bog'liq. Ion kanallari bilan bog'laydigan ba'zi DVlar ularni allosterik mexanizm orqali ochishi yoki endogen aralashmalarni ushbu kanallarni ochish qobiliyatini oshirishi mumkin. DV, kaliy uchun kanallarni ochishi, soch o'sishini rag'batlantirish uchun ishlatiladi (minoksidil). DV, GAMK - retseptorlari kompleksining xlor kanalini ochish, tashish (alprazolam, midazolam) orqali ishlatiladi. Ion kanallari bilan bog'langan ba'zi DVlar to'g'ridan-to'g'ri alosterjik mexanizm orqali teshiklarni kamaytiradi. Ion kanallarining inhibitorlari ta'siri, hujayra ichidagi ion konsentratsiyasi o'zgarishi bilan bog'liq. Kaltsiy kanali blokatorlari aritmiya va gipertoniya davolash uchun ishlatiladi (amlodipin - Norvasc, Diltiazem), natriy kanali blokatorlari – aritmiya, yurak urishi tezligi oshirishini (lidokain, amiodaron) davolash uchun [7].

3. Guanilat-bog'lash (G) oqsillari bilan bog'lanuvchi reseptorlar, signalning transduktorlari hisoblanadi (transmitterlari).

Bunday reseptorlar faoliyati mexanizmi retseptor faollashganda hujayra ikkilamchi bog'lanishi darajasining o'zgarishi bilan bog'liq.

Ko'pgina hujayra tashqarisidagi ligandlar ikkilamchi bog'lovchilar-siklik nukleotid, fosfoinozotid, ionlar konsentratsiyasi o'zgarishi bilan harakatlanadi. Bu ta'sir amalga oshirish uchun 3 komponent ishtirok etadi.

1-komponent – bu hujayra yuzasida joylashgan retseptor. Retseptorning ligand bilan birikishi natijasida retseptorning konfarmatsiyasi o'zgaradi, bu

transduktorning(2-komponent)-guanil bog'lovchi G oqsilning qayta qurilishiga olib keladi.G-oqsil olingan signalni effektor sistemaga(3-komponent)- ferment yoki ion kanaliga o'tkazadi.G-oqsil GDF ni oqsildan bo'shatib, GTFni oqsilning nukleotid bog'lovchi qismiga bog'laydi. G-oqsil GTF erimagunicha saqlanadi. GTF gidrolizlanganda GDF ga aylanadi va uning chiqarilishi uchun retseptorning tanivchi qismidan rag'batlantirish kelishi lozim. G-oqsillar o'zing molecular tabiatiga ko'ra har xil bo'ladi: G_s -oqsil o'zi bilan bog'langan fermentni aktivlashtiradi, G_i -oqsil esa sustlashtiradi. G-oqsil bilan bog'langan retseptorlar o'xshash tuzilishga ega. Xususan, simpatolitik katexolaminlar va xolinomimetiklar retseptorlari plazmatik membranani 7 marta kesib o'tadigan, hujayra ichi va tashqarisida N- va C- yakunlariga ega polipeptik zanjirdan iborat. Bu retseptorlarning C-yakuni strukturasidan G-oqsil bilan ta'sir tabiati aniqlanadi.

Retseptorlarning ikkilamchi vositachilarining biologic roli hujayra tashqarisidagi ligandlarning molecular signallarini kuchaytirishi bilan ahamiyatlidir. Ikkilamch vositachilarga siklik AMF, kalsiy ionlari , inozitoltrifosfat va diatsilglitserin kiradi. Adenilatsiklaza saqlovchi va rag'batlantiruvchi ko'pgina retseptorlar aniqlangan, ular siklik AMF ni hosil bo'loshiga olib keladi, shuningdek adenilatsiklaza ni ingibitorlovchi retseptorlar ham mavjud.

Siklik AMF- u ATF dan adenilatsiklaza yordamida hosil bo'ladi va fosfodiesteraza yordamida parchalanib 5'AMF hosil bo'ladi. U boshqaruvchi va katalitik qismlardan iborat sAMF bilan bog'liq proteinkinaza bilan ta'sirlashadi. Har xil hujayralarda substrat oqsillar bir xil emas. Xususan jigarda fosforlangan glikogensintetaza oqsil almashinuvini boshqaradi, yog' hujarlarda fosforlangan lipaza yog'larning chiqishini, mushaklarda fosforlangan miozinning L-zanjiri- silliq mushaklarning bo'shashishini. sAMF bilan bog'liq fosforlash qaytalanmadir, chunki unda spetsefik va nospetsefik fosfatazalar ishtirok etadi. sAMF adrenomimetiklarni uglevod va yog'larga ta'sirini kamaytiruvchi, vazopressinning suv saqlash xususiyati, paratgarmonning kalsiy ionlarini boshqarish va boshqa endokrin va neyrogen hodisalar vositachisidir.

sGMF hosil bo'lishi va xususiyatlari **sAMF** bilan bir xil bo'lishiga qaramay, **sGMF** **sAMF** dan ko'ra kam holatlarda ikkilamchi vositachi bo'ladi. Fosforilaz - **sGMF** buzilishi katalizatori, shakllantirish esa guanilat cyclase.. **cGMP** **cGMP** bog'liq proteinkinaza rag'batlantiradi va uning ta'siri substratlarining fosforillash tomonidan chizilgan bo'ladi. Shu tufayli bir lizin engil zanjirlar fosforilanadi, natijada tomir silliq mushaklari bo'shashadi, bu atrial natriüretik omili retseptorlari bilan o'zaro natijasida sodir bo'ladi.

Nitrik oksid (N0) ikkinchi darajali vositachilar tizimi bo'lib azot metabolizmasida ishtirok etadi. **cGMP** bilan chambarchas bog'liq. Nitrik oksid - bu yangi sinf neyromediatorlari. Bu ilgari **sGMF** shakllanishida muhim ahamiyatga ega deb topilgan va tomir kengayishiga olib keladigan endothelial factor bilan o'xshashdir. **N0** molekula 6-10 s saqlanadi va keyin nitratlar va nitritlarga kislorod va suv ishtirokida aylanadi. **N0** kaltsiy va calmodulin bilan bog'liq nitrat oksidi sentaz ferment ishtirokida hosil bo'ladi. Ushbu enzim arginindan **N0** va sitrulin hosil bo'lishini katalizlaydi [19].

O'z navbatida, endotelial hujayralardan tashqari interferon va glutamat ta'sirida, asetilholin ta'airida **N0** sintez tizimi miya va makrofajlarda topilgan. Neyronal to'qimada **N0** ning ta'siri temir atomi **cGMF** shakllanishini katalizlovchi ferment guanilat cyclase molekulalar tarkibidagi temir atomiga bo'ladi. **N0** gem tizimida fazoviy o'zgarishlarga, **cGMF**ni GTF ga o'tishga olib keladi. O'simta hujayralari uchun **NO** immun tizimini kuchaytiradi, chunki u Krebs tsikli, elektron transport va DNK sintezini to'xtadi, **N0** ularning qirg'in shakllantirish uchun zarur.

Kaltsiy ionlari (Ca²⁺). **Ca²⁺** bir necha oqsil mediatorlar bilan reaksiyaga kirishadi va hujayra faoliyatini boshqaradi, lekin ularning eng muhim – proteinkinaza C va calmodulin oqsili [17]. Protein Kinaz C, **sAMF** bilan bog'liq proteinkinaza kabi boshqa signal tizimlariga kiruvchi ayrim oqsillar, calmodulin me'yoriy faoliyatining spektri ham ancha keng bo'ladi fosfolipaz S katalizatori, (Ipe) inozitotrifosfata uchun gidroliz (IF2) inozitoldifosfata ikkinchi mahsulotni - kaltsiy protein kinase S faollashtirish diaçilgliserolü (tog') kuchli.

Kaltsiy asosan hujayra tashqarisida, tez undan evakuatsiya sitoplazmasida, kirib (keyinchalik, rag'bat quvilganidan so'ng, hujayra kaltsiy ta'minoti qutqaradi).

Inositol trifosfat. IFZ molekulasida hidrofildir bo'lib, hujayra ichida osongina harakat qilishi va "maqsadlari" bilan bog'lanishi mumkin. Ipe asosiy vazifasi - ombor (hujayra ichidagi organellerin) dan hujayra ichidagi Ca^{2+} relizi. Bu Ipe to'g'ridan-to'g'ri ulash kaltsiyspetsifichnye tomonidan vaqtida sitoplazmada Ca^{2+} + konsentratsiyasi ortishi ($0,1 \text{ uM}$ 'ye sitoplazmasida erkin Ca^{2+} + normal konsentratsiyasi) [17], natijada endoplazmik retikulum kanallarni ochildi, deb hisoblanadi. Biroq ipe qismi sifatida kaltsiy konsentratsiyasi bu qisqa ta'sir ko'tarilishi, shunday qilib ipe o'chirish, maxsus fosfataza tez dephosphorylatiyasi qoladi. Biroq, ma'lum bir kinaz ostida bir necha Ipe ino-zitol-1,3,4,5-tetrafosfat (IF4)ga aylanadi. Ipe E qismi, fosforli bo'ladi. IF4 ning IFNga nisbatan uzoq va sekinroq ta'sir etishi deb hisoblanadi. Faqatgina fiziologik ahamiyatga ega ba'zi - Ipe (tsiklik qisman) boshqa phosphoinositga aylanadi.

Diasilgliserol. Diazilgliserol muayyan protein kinaza S (hujayra turiga qarab), funksional oqsillarni turli phosphorylashni faollashtiradi.

Proteinkinaza S asosan sitoplazmada DAG va kaltsiy paydo bo'lishigacha joylashgan. Birgalikda protein kinase S biriktirilgan plazma membrana fosfatidilserin fosfolipit ichki qatlami bilan tog 'ri, bir marta, keskin C-kinaza kaltsiy qolganligini oshiradi. Protein kinaziga qo'shilgandan so'ng u faollashadi. Bir necha soniyadan keyin tog 'ri phosphatid kislotasi fosforli va araxidon kislotani shakllantirish bilan yorilib, qisqa faollashtiradi. Yoqilgan proteinkinaza S vazifasi aniq fosforilash va autophosphorylash maqsadidan iborat.

Retseptorlar - asosiy o'rta mediatorlar turli majmualar J1Bni shakllantirishi bilan qanday turli "signal yo'lini" yaranishini tasavvur qilish mumkin.

Hujayra (yadro) retseptorlari gen ekspressiyasini tartibga soladi. Signal ma'lumotlarini uzatish uchun maxsus tizim hujayra membranalarini orqali o'tadigan lipofil ligandlar uchun mavjud. Sitoplazmik mitokondriyal va yadroviy

retseptorlari topildi polisiklik aralashmalar, shu jumladan, ligandlar uchun. Ba'zi hollarda, glyukokortikoidlar ulanishi masalan, retseptorlari yadrosiga mahalliy bir o'zgarish sitoplazmada ularni asosiy-faollashtirilgan retseptorlari, keyin bir biologik faoliyatini amalga oshirish uchun mas'ul bo'lgan oqsillar gen transkripsiya va biosintezini rag'batlantirishi yoki kun ichida ta'siri va uning davomiyligi, (oqsil hayot vaqti) [12] - (bir necha soat taxminan 30 daqiqa) steroidlar bir lag-vaqti huzurida harakatnatijalaridir

Yadro retseptorlari hujayra ichidagi va gen ekspresyonunu mln.yil DNK normativ viloyatlariga faollashtirish ulash keyin bo'ladi. Yadro retseptorlari hujayra ichidagi endogen ligandlarning gen ekspressioniga ta'siri uchun mo'ljallangan. , Yadroviy retseptorlari uchun majburiy ta'sir rivojlantirishni rag'batlantirish va boshqa agonistlar endogen ligandlar qobiliyatini oshirish tomonidan Ba'zi agonistlerin retseptorlari (:: postmenopozal ayollarda gormon o'zgartirish qutulmoqchi uchun estrogen retseptorlari agonistleri hidrokortizon va deksametazon: estradiol valerate glukokortikoid retseptorlari yallig'lanish davolash uchun agonistlar) faollashtiring.

Yadro ularni ishga olib holda atom retseptorlari bog'laydi antagonistleri, lekin qabul qiluvchi translokasyonunu oldini ularning DNK va o'zgarish gen ifoda qilish majburiy. atom retseptorlari antagonisti uchun majburiy keyin endogen ligandlar retseptorlari bog'lab emas va gen ifodasini o'zgartirish mumkin emas. Ko'pgina antagonistlar endogen agonistlarning retseptorlari maydoniga bog'lanib, agonistning ulanishini sterar ravishda oldini oladi. Ba'zi hollarda, antagonistlarini qabul qiluvchi faol sayt endogen agonisti bir uysiz, retseptorlari bir allosteric saytga ulashingiz mumkin.

Mineralokortikoid retseptorlari antagonistlerinin jigar sirrozi va yurak etishmovchiligi (- Perindopril spironolakton) shish kamaytirish uchun ishlatiladi. Estrogen retseptorlari antagonistlari ko'krak bezi saratonini (tamoksifen) oldini olish va davolash uchun ishlatiladi.

Inson retseptorlarining asosiy farmakologik jihatdan muhim turlari

Retseptorlar turlari	Retseptor molekulasi odatda morfologiyasi	Retseptorlardan signal uzatish mexanizmi	Qabul qiluvchilarning misollari
I-turi. Ion kanallarining bir qismi bo'lgan retseptorlar	Transmembranli retseptorlari o'tkazuvchanligi hujayra yuzasi ustidagi subunit bilan ta'sir qiluvchi ligand tomonidan regulatsiya qilingan ion kanalini tashkil etuvchi subunitsiyalardan iborat.	Ionlar uchun o'tkazuvchanlik o'zgarishi (odatda natriy yoki xlor) membran potentsialining o'zgarishiga olib keladi	N-xolinergik retseptorlari NMDA retseptorlari Kainat retseptorlari Quasvalent retseptorlari Aspartat retseptorlari GABA _d retseptorlari Glitsin retseptorlari
II turi. G-oqsillar bilan birlashgan retseptorlar	Bir qavatli polipeptid, bir necha marta sitoplazmik me'yorni oshiradi Glikosil qilingan N-terminali membrananing yuzasida joylashgan va C-terminali sitoplazmada (u qoldiqni fosforlanishi uchun o'z ichiga oladi) C-terminal qismi pastki qismlari a (GNP ulash, GTPga faolligiga ega), beta va gamma (adenilat siklaza yoki fosfolipaz bilan ta'sirlangan juftlik shaklida) tarkibiga kiradigan G-oqsiliga konjuge qilinadi,	1. Rag'batlantiruvchi Gs oqsilining yoki inhibitiv GJ proteinini ishtirokida adenilil tsiklaza faoliyatini tartibga solish CAMP darajasidagi o'zgarish CAMPga qaram protein kinazining faolligini o'zgarishiga olib keladi va keyingi hujayra ichidagi kinazlar va hujayra ta'siridan kelib chiqadigan boshqa oqsillarni fosforilashga olib keladi	Adelatsiklaza faollashtiradigan retseptorlari: beta 1, beta 2, beta 3- adrenoreseptorlar Retseptorlar TTG, ACTH, LH PTH retseptorlari (suyaklarda) Vasopressin retseptorlari (buyraklarda) Glucagon retseptorlari (yog 'to'qimalarida) H 2- histamin retseptorlari dopamin 5-HT IA- serotonin retseptorlari D1, D 5 retseptorlari Adenilatsiklaza : alfa-2-adrenoreseptor (oshqozon osti bezi hujayralarida) 5-HT ₁ , 5-HT ID- serotonin retseptorlari dopamin va D-opioid retseptorlari D2-, D3-, D-4 retseptorlari M2 - 1 -Adrenoreseptor

Retseptorlar turlari	Retseptor molekulasi odatda morfologiyasi	Retseptorlardan signal uzatish mexanizmi	Qabul qiluvchilarning misollari
II turi. G-oqsillar bilan birlashgan	Xuddi shu	Fosfolipaz C faollashishi natijasida fosfolipaz faolligini tartibga solish	Muscarinic MP va MS-cholinoreceptors 5-HT c-, b-Ntg-

reseptorlar		natijasida inositol di-fosfat (IP2) inositol trifosfat (IP3) va diasilgliserol (DAG) ga gidrolizlanadi, IFN, hujayra ichidagi, Ca-maxsus kanallarni ochib, Ca darajasini boshqaradi DAG, ara-chidon kislotasining chiqarishini katalizatsiya qiladi, prostaglandinlar va lökotrienlarning shakllanishini rag'batlantiradi yoki oqsil kinaz C ni faollashtiradi, fosforli ion kanallari	serotonin retseptorlari Angiotensin retseptorlari Vasopressin retseptorlari (jigar) Tirotropinni chiqaruvchi gormon retseptorlari X-opioid retseptorlari
III turi. Katalitik tirozin kinaz faolligi bilan retseptorlari	Yagona torli transmembran polipeptidlar C-sitoplazmik uchida katalitik tirozin kinaz faolligi mavjud	Retseptorning ligandga ulanishi tirozin oqimining kinaz va otofosforilatsiyasini faollashishiga olib keladi	Insulin retseptorlari Somatomedin-S retseptorlari (IGF-1) Epidermal o'sish omili retseptorlari (EGF) Trombotsitlar qabul qilingan o'sish omili retseptorlari (PDGF) Kolonni stimulyatsiya qiluvchi omil-1 retseptorlari (CSF-1) Noma'lum gormonlar / onkogenlar uchun retseptorlari: CNeu, cRos, cKit, cMet, cTrk
IV turi. Steroid, tiroid gormonlari, retinoidlar va D vitamini hujayra ichidagi retseptorlari	Molekulyar uch domendan iborat: N-kometalarda markazi (DNKni ulash), N-terminali (transkripsiyani faollashtiradi), gormon-bog'lash (C-terminalga yaqin), inaktiv holatdagi retseptor molekulasi inhibitiv oqsil, bu retseptorlarning DNKni biriktiruvchi domenini bloklaydi	Gormonni retseptorga biriktirishi mos keladigan genning transkripsiyasini o'zgartiradi, birlamchi javob va gen (oqsillar, fermentlar) ning ishlashi mahsulotlari gormonning ikkilamchi javobiga vositachilik qiladi...	Steroid gormoni retseptorlari Tiroid gormoni retseptorlari Retinoid retseptorlari Vitamin D retseptorlari

Bu steroidlar faqat hujayra ichidagi lekin o'zlari sitosolik retseptorlari (ular yadroga kirish qobiliyatiga ega) [16, shu jumladan, ta'kidlash lozim hujayra ichidagi tuzilmalar fosforilash tartibga o'rta mediatorlar tizimlar bilan bog'liq retseptorlari, plazmamembran emas].

Shunday qilib, barcha signalizatsiya mexanizmlari qaytar fosforlanish jarayonlari sodir - LP retseptorlarini universal biokimyoviy reaksiyalarga jalb qilib tartibga soladi. LP ta'sir molekulyar mexanizmlarini muhokama tuzish, biz ularning o'rganish mavjud nomenklaturasi Klinisyenlerin LP to'g'ri foydalanish uchun muhim, shuningdek qidiruv Los, retseptorlari "bilish" qismi bilan, lekin alohida tuzilmalari bilan emas, balki faqat o'zaro retseptorlari mexanizmlarini qadamlar ta'minlash uchun, deb ta'kidlashadi. ikkinchisi xos G-BR-Ki, kinazlari, ion kanallari yoki ikkilamchi mediatorlar tanazzulini katalizlaydigan fosfataza fermentlar kiradi.

Barcha retseptorlari 4 turga bo'linadi mumkin harakatlar retseptor LP mexanizmlarini muvofiq (1.1-jadval qarang.).

1.3. Dorivor moddalar uchun dozaning ta'sir qilishi

Ta'sir (dozasi LP) va biologik tizimi javob (ta'siri) miqdori o'rtasida parametr bog'liqligini aniqlash - zamonaviy biokimyoviy farmakologiya joriy muammolardan biri. (1926) Klarkni (1957) Stefersona (1956), Karl, Patton (1961) Ariens (1979) PV Sergeev va Yevropadako'p sonli nazariyalar uni hal qilish uchun taklif etildi . Shimanovsky (1999) va boshqalar bu nazariyalarni qabul qilib, ya'ni, javob shakllantirishda asosiy reaksiya bilan ligand o'zaro ta'sirning kinetikasini tasvirlash imkonini berdi ..:



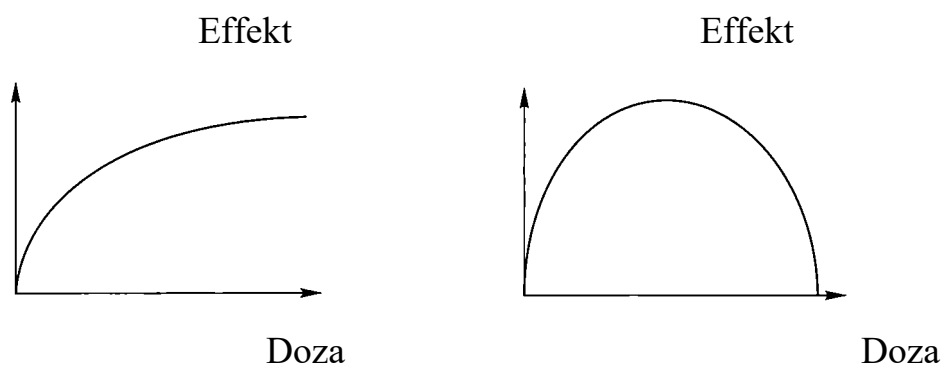
bu erda L ligand; R - retseptor; LR - ligand-retseptorlari majmuasi.

Sxema (1), hujayra va uning maksimal (eng kamida) rag'batlantirish etmagunicha tavsiflanadi, monofazik doza javob, ba'zi fiziologik funksiyasi (Fig. 1.1) shakllanishini ta'riflaydi.

Darhaqiqat, ko'p biologik faol moddalar, masalan, qaramlik bilan xarakterlanadi. Esterogenlar uchun ushbu bog'liqliklar juda aniqdir. Bu inson hepatoma hujayralarisintezini tartibga solish apolipopro-Teyn AI, CI, B va E oldingi pitüiter hujayralarida gen ifodasini tartibga solish galanin monofazik doza-ta'siri tasvirlanadi, estrogen faqat bir turini o'z ichiga olgan hujayralar uchun hujayra ichidagi kaltsiy ion konsentratsiyasi retseptorlari: spermatozoa, glioma xujayralari va boshqalar.

Biroq, bir necha tajribalar topilgan va uyali javob past dozalarda va (Fig. 1.2) (ikki fazli qaramlik deb atalmish) katta dozalarda keyinchalik taqiqlash bilan dastlabki rag'batlantirish bilan tavsiflanadi yanada murakkab doza-javob.

Xususan, bu turiga ko'ra, tarqatish gulchambar mahsulot notsitov-sichqoncha ta'sir [6] opioid peptid ta'sirida inson limfotsitlar ham hujayra ichidagi inositol 1,4,5-trifosfat qabul afinityesinde tartibga solish, Kamp biosintezini taqdirda uchun tasvirlanadi prostaglandin Ei [8] va shuningdek, estrogenlar uchun (manbalarga qilingan ma'lumotlar quyida keltirilgan). Biz ko'rsatgan nazariyalarga yo'l qo'yilmaydi



tajribada tez-tez uchraydigan murakkab doz-ta'sir munosabatlarini shakllantirish mexanizmlarini tushuntiradi. Shuning uchun estrogenlarning misolida keltirilgan murakkab doz-javob munosabatlarini shakllantirishning mumkin bo'lgan mexanizmlari mavjudligini ko'rib chiqish muhimdir.

Bifazik doz-javob munosabatlari.

Bifazik doz-javob munosabatlari 10-1-10-7 M konsentratsiyasida estrogenlarning stimulyatsiya qilinganligi va 10-6-10 M konsentratsiyasida neytral kelib chiqadigan hujayralardagi nitrat oksidi sintazining faoliyati inhibe qilinganligini ko'rsatdi. Bu ta'sir Ca^{2+} ga bog'liq bo'lgan cal-modulin orqali ta'sirlanadi, uning faoliyati nitrat oksidi sintazining faolligi bilan bir xil tarzda o'zgaradi. / 10 -11 m konsentratsiyasida 3-oestradiol gipofiz o'simtasining gh-hujayralari madaniyatining o'sishini rag'batlantirdi va 10-9 M konsentratsiyasida to'xtatildi. Ovaryektomizatsiyalangan qo'ylarda yuqori darajada estrogen konsentratsiyasi luteinlashuvchi gormonning sintezini inhibe qiladi va uni kamroq ogohlantiradi.

Bifazik doz-ta'sir munosabatlarini shakllantirish uchun quyidagi mexanizmlar muhim bo'lishi mumkin:

1. Ba'zi birlar uyali javobni rag'batlantiruvchi heterogenli retseptorlarning mavjudligi, boshqalari esa uni zaharlaydilar. Ushbu holatda rasmiy kinetik sxema quyidagicha yoziladi:

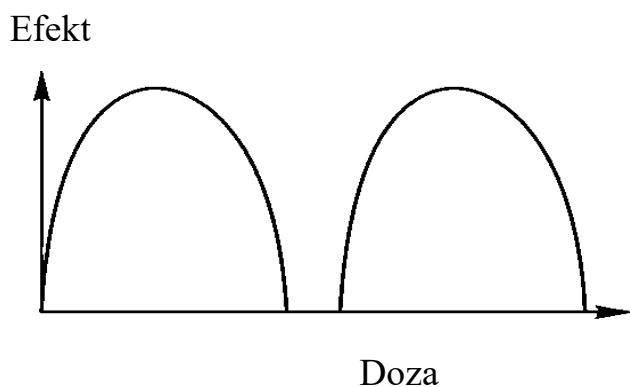
$L + R \rightleftharpoons LR \rightarrow$ "ijobiy" uyali javob, $L + R \rightarrow LR -$ "salbiy" uyali javob, birinchi turdagi L - estrogen, R - estrogen retseptorlari, ikkinchi turdagi R' - estrogen retseptorlari, LR, LR' - ligand-retseptorlari komplekslari birinchi va ikkinchi turdagi retseptorlari bilan.

Sxema (2) bilan tavsiflangan mexanizm sichqonchani aortada nitrat oksidi sintazining faolligini nazorat qilganda paydo bo'ladi; Rag'batlantiruvchi ta'sir b-turi orqali bosim ostida bo'lgan a-tipli estrogen retseptorlari orqali amalga oshirildi. Gormonga bog'liq bo'lgan sut bezlarida pS2 proteininin ifodasida xuddi shunday dozaga qaramlik darajasi kuzatildi, ammo estrogen retseptorlari turlarini aniqlash amalga oshirilmadi.

A va / 3 [8] tipidagi estrogen retseptorlarining taqsimlanishida to'qima va individual o'zgaruvchanlik mavjudligi ma'lum. Ushbu turdagi retseptorlari vositalarining ta'siri boshqacha bo'lsa, turli xil mamlakatlarda, turli davlatlarda, turli organlarda va to'qimalarda bir xil dozalarda estrogenlarning bir xil dozalari diametrik tarzda teskari ta'sirlarga ega bo'lishini kutishi mumkin:

ogohlantiruvchi yoki tashvishga soluvchi. Biror-bir ta'sirning bunday o'zgaruvchanligi bifazik doz-javob munosabatlarini shakllantirish uchun ikkinchi mexanizm bilan bog'liq bo'lishi mumkin: prolaktinning maksimal faollashuvi. 17/3-estradiol kontsentratsiyasi yanada oshirishni oqsil sintezi jarayonlarining genomik tartibga solish bo'yicha ta'siri sabab bo'lishi mumkin prolaktin biosintezi uchun mas'ul bo'lgan. Bu ta'sir ham prolaktin salafiy maksimal biosintezi muvofiq 17- / 3-estradiol ta'siri ostida prolaktin ikkinchi maksimal aktivlashtirish bilan, ikki fazli bo'ladi deb hisoblash mumkin.

Estrogen ta'sirining vaqtga bog'liqligi. Ular qilyapsan keyin estrogenni ko'p bosqichli ta'sir vaqt turli-vaqti bilan ularning harakatlari yo'nalishini o'zgartirishi mumkin. Qachon östradiol ta'siri (s.c., 10 mg / kg), vaqt (5, 30 daqiqa, 1, 2, 3, 6, 12 va 24-h) funktsiyasi dermiste va kalamush epiderma Lipit peroksidasyon (LPO) zichligiga keyin uning ma'muriyati lipit peroksidasyonu zichligiga estradiol ta'siri statistik sifatida mazmunli ikki fazli harakatlar bilan xarakterlanadi ("sekin flesh" zhelezoindutsirovannoy chemiluminescence va lipit peroksidasyonu mazmuni end-mahsulotlar, reaktiv tiobarbituro-nola kislotasi amplitudasining kattaligi bilan baholanadi) isbotladi.



va kiritilganidan keyin 3 h buyuk darajada LPO maksimal ortishi (ishlab chiqarilgan so'ng, u dermiste izhor etildi - estradiol tatbiqi keyin 1 h (nazorat taxminan 45% eng u epiderma edi talaffuz) - lipid oksidlanish darajasi maksimal kamaytirish kuzatildi so'ng haqida Nazoratning 39%). Balki, bu darhol bir "haqiqiy" antioksidant sifatida estradiol kiritilganidan keyin radikallar Peroksi to'qimalarining miqdorini kamaytiradi Aslida tufayli, va 2 soat keyin NAD

aktivlashtirish bilan birga, bunday rag'batlantirish fosfoino-zitolnogo tsikli boshqa mexanizmlarini, namoyon boshlaydi mumkin (P) faol kislorod shakllarini oshdi shakllantirish, shuningdek, "kiritish" arachidyl-yangi bosqichiga, lipid va radikallar to'planishi bilan konjugat tomonidan ta'qib - oksidazy.

Shunday qilib, fiziologik faol moddalar harakatlar paytida uyali javob integral shakllantirish turli mexanizmlar muhokama necha doza-ta'sir turlari mumkin mavjudligini bildiradi: ikki fazli on-nofaznyh, (ba'zi hollarda polimodal mavjudligi mumkin) bimodal. fiziologik faol moddalar ta'siri yanada murakkab mexanizmi, qiyin, bunday, bog'liqliklar [14] hosil bo'ladi. Bu Ukol gormonlar xususan, plazma yuza va hujayra ichidagi retseptorlarini ega bo'lgan moddalar uchun, ayniqsa, tegishli. 17- / 3-estradiol, monofazik ikki fazli va bimodal bog'liqligini bayon individual ta'siri: hosil plato - estrogen misolida bu doza-ta'siri oddiy rag'batlantirish (depressiya) ko'proq murakkab ekanligini ko'rsatadi. Binobarin, fiziologik faol moddalar harakatining xususiyatiga haqida to'liq ma'lumot olish uchun kontsentratsiyasi va marta katta keng doza-ta'sirini aniqlash uchun zarur.

1.4. Dorivor moddalar retseptorlarining heterogenligi

Har qanday ligandlar soni oshishi o'zi kabi fiziologik faol moddalar uchun retseptorlari soni va shuningdek, qabul qiluvchi heterogenlitamoyilni tasdiqlaydi, ularning yangi kichik turi, bor retseptorlari yangi turlarini haqida faqat ma'lumot emas, balki.

Retseptorlar tasviriy va amaliy qiymati fiziologik faol moddalar, qaysi yurak-qon tomir kasalligi [10] va H2-gistamin bo'lgan bloker retseptorlari burimamide va tsinetidin davolash uchun klinik amaliyot / 3-bloker propranolol kiritildi natijasida, ish J. qora bo'lishi mumkin samarali antiulcerter dori sifatida. Boshqa tanlab qabul qiluvchi faoliyati bilan mer farmakopreparatov adrenergik tizimining haddan tashqari faoliyati bilan bog'liq kasalliklarni davolash uchun foydalanish mumkin bloker postsinaptik bir-adrenoreceptor prazosin, bo'lishi mumkin.

So'nggi yillarda keng foydalanish topdik ba'zi tanlab agonistlar va antagonistlar, qabul retseptorlari bu ko'p sonli uchun. Bundan tashqari, barcha ma'lum endogen qabul qiluvchi ligandlar (benzodiazepin-retseptorlari harakat tranquilizers maqsadli bor; imipraminovye trisiklik antidepressanlar retseptorlari).Shubhasiz, ba'zi dori-darmonlarni ishlatadigan klinik farmakologlar retseptorlari shakllanishining dinamik xususiyatini doimo yodda tutishlari kerak. Bir retseptorlari turi, turlari va pastki turi orasidagi munosabatlar, to'qima farqlash davomida farq qilishi mumkin fermentlar, ion kanallari va hujayralar boshqa nazorat organlarining o'z funktsional faoliyatini aniqlash tuslanish retseptorlari soni, shuningdek, gormonal o'zgarishlar va turli fiziologik va patologik omillar ta'siri.

Asosan plazma yuza da mahalliyashtirilgan shuningdek retseptorlari ulanish individual bosqichlarida o'ziga xosligi va xususan, protein kinazlari xususiyatlari tor substrat xarakterga ham ega selektiv ta'siri LP qabul qiluvchi o'ziga xosligi taqdim etiladi. Turli protein kinazlarini faollashtiradigan ikkinchi darajali mediatorlar ayrim turdagi hujayralardagi selektiv ta'sirni shakllantirishni ta'minlaydi.Bir hujayrali reseptörü va bir yoki bir qarama-qarshi yo'nalishda faoliyat bir vaqtning o'zida faoliyat mumkin bir necha ikkinchi elchi signalizatsiya tizimlari, ham bir qancha bo'lishi mumkin. DV ta'sirining retseptorlari mexanizmlarini ko'rib chiqish, agar ular regulyativ ta'sirga duchor bo'lmasliklarini bildirmasa, to'liq bo'lmaydi. Ulardan eng muhim (a ligand bilan ogohlantirgandan fosforillash natijasida konformatsion o'zgarishi yoki retseptorlari tuzilishini) pastga-tartibga solishni (pasayishiga hujayra yuzasida retseptorlari soni yuqori ligand kontsentratsiyasi da) va desensetizatsiya o'z ichiga oladi. Desensetizatsiya odatda ligand retseptorlari kompleksi tarqoqlik keyin millisekundlarda yoki soniya ichida yo'qoladi, va pastga-tartibga solish uzoq davom etishi mumkin.

Hozirgi vaqtda LP uchun retseptorlari bo'yicha ma'lumotlar bazasi yaratildi. Inson organizmida retseptorlarning funktsiyasini bajaradigan barcha oqsillar tavsiflangan va maxsus raqamlangan. Har bir retseptorning nomi "RC"

harflari bilan boshlanadi, keyin alfa-raqamli kod. Birinchi raqam, masalan, retseptorlarning to'rtta sinfdan biriga tegishli ekanligini anglatadi: G-oqsillari bilan bog'liq retseptorlari; ion kanallarining tarkibiga kiritilgan retseptorlari; tirozin kinazli faollik bilan parchani o'z ichiga olgan retseptorlari; transkripsiyaning tartibga soluvchi retseptorlari (yadro retseptorlari). Olimlar inson genamlari tomonidan kodlangan barcha retseptorlarni identifikatsiyalash va ta'riflash vazifasiga duch keladi. 48 (yadroviy retseptorlari soni 200 gacha bo'lishi mumkin fikrlar mavjud) - birinchi sinfdan farmatsevtlar xalqaro jamiyat ko'ra 700 retseptorlari o'z ichiga oladi, va to'rtinchi uchun. Qabul qiluvchi nazariyasi hozirgi rivojlanish bosqichi, amalda, boshqa faol molekulalar uchun bir vektor sifatida Antikor yoki gormonlar yordamida dori maqsadli tashish uchun molekulyar maqsadlar foydalanish olib keldi. genetik muhandislik asoslangan yangi texnologiyalar hujayralari genlar zarur retseptorlari geni o'z ichiga oladi va shu tariqa kerakli yo'nalishi befarqligi hujayralarni o'zgartirish imkonini beradi.

So'nggi yillarda molekulyar farmakologiya shakllanishi va rivojlanishi asosida yangi dorilarga yo'naltirilgan izlanishlar olib borish imkoniyati paydo bo'ldi. Retseptorlari va kompyuter simulyonlari, shu jumladan, kimyoviy birikmalar, qo'shimcha sintez faol saytlar fazoviy tuzilishi haqida ma'lumot. Genomika va proteomik rivojlantirish barcha mumkin bo'lgan qabul qiluvchi molekulalar tizimlashtirishga olib va LP normativ ta'siri maqsadlarni katta sonini aniqlash. Biroq, har qanday faol modda xususiyatlari farmakokinetiklari (ayniqsa, Biyo, aksincha juda zaharli metabolitlar qiyofasini iqtisodiyot jarayonlarga oshdi, yoki etakchi) salbiy ta'sir imkoniyati, shuningdek (boshqa biostructures bilan kamroq aniq o'zaro va nafaqat muayyan retseptorlari bilan) mavjudligi mavjudligi yoki (sezilarli darajada umumiy iqtisodiyot faoliyatini o'zgartirish, masalan, antioksidan yoki ish Prooksidantnyh kabi), uning non-maxsus xususiyatlari Hik oldin sifatida, zarur qiladi salohiyati dori - yangi birikmalar klinik oldin va klinik butun kompleksini

Kelajakda rivojlantirish retseptorologii nazariy jihatlarini hisobga olgan holda suv molekularining va mayka kislorod majburiy ishtirokida qabul qiluvchi tuzilmalarini faoliyat molekulalar va submolekular mexanizmlari tobora hal etilmagan muammolarga ishora kerak, makromolekullerin tizimli o'zgarishlar, tabiat qo'yniga tadqiqotlar ehtiyoj bir kimyoviy bu jarayonlarda asoslarini, shuningdek, rollarni signalizatsiya kabi zaif va jonli tabiatga xos bo'lgan shovqinlarni va elektromagnit nurlanishni chuqurlashtiradi.

1.5. Retseptorlar - fermentlar

Maqsadli harakatlari nafaqat plazma yuza fermentlar vazifasini birgalikda faoliyat, balki har qanday boshqa fermentlar bo'lishi mumkin. fermentlar substratlarining mahsulotlari (metabolitlari) biosintezini katalize beri, ferment farmakologik ta'siri eritish mahsulotlari ko'payishi tomonidan shafolat qilinadi Etkinleştiricileri. Ba'zi LBlar, fermentlar bilan bog'langan paytda, ferment faolligini kuchaytiradi. Misollar guanilat cyclase kuzgatuvchilari angina (nitrogliserin, izosorbid dimtrat) yoki Reaktivatory Kolinesteraz amaldagi davolash o'z ichiga oladi qachon zaharlangan nerv gazlar yoki organofosfat hasharotlar (pralidoxime). LP aktivizatsiya fermentlar soni qadar katta emas, balki bo'lsa, LP sifatida foydali ferment ingibitorlari, juda ko'p. Bunday LPlar fermentlarni bog'lash orqali ularni inhibe qiladi. Ularning ta'siri reaksiya mahsuloti (metabolit) shakllanishi etishmasligidan kelib chiqadi. Tsiklooksido-dehidrogenaz inhibitörleri (aspirin, profen-ibu) artritis xususan, og'riqni kamaytirish uchun ishlatiladi. H-W-hidroksi-metilglutaril-koenzim A ingibitorlari (HMG-CoA) redüktazi inhibitörünün hiperkolesterolemi (atorvastatin, pravastatin) uchun ishlatiladi. Igibitory tenzinprevaschayuschego anjio-enzim (Ace) ingibitorlari yuqori qon bosimi, yurak va surunkali buyrak etishmovchiligi (tomchilab-topril, ko'rsatish Ramipril) ishlatiladi; 5-fosfodiesteraz inhibitörleri - erektil disfunksiyani davolash uchun (vardenafil).

1.6. Retseptorlar - membrana konveyerlari

DVlarning maxsus maqsadlari membrana orqali molekulani bog'lovchi va tashiydigan membranani tashuvchilardir. Ba'zi LW, transporter bilan

bog'langanida, allosteriya mexanizmining ishlashida o'zgarishga sabab bo'ladikonveyer. Transporterlarning inhibitörlerinin ta'siri, muayyan molekulalarning hujayra ichidagi yoki hujayra tashqari hujayralari kontsentratsiyasining o'zgarishi bilan bog'liq. Selektiv serotonin qabul qilish inhibitörleri depressiyani davolash uchun ishlatiladi (fluoksetin - Prozak, fluvoksamin). Inhibitorlari (№-K-2C1) -trans-portora shish davolashda siydik chiqadi va natriy oshirish uchun foydalaniladigan buyrak epitelial hujayralari (furosemid - bumetadin Lasix,) [13].

1.7. Preparatning retseptorlari bilan o'zaro ta'siri

Qabul qiluvchilarning faollashtirilganligi yoki bloklanishiga qarab, LVning uchta klassi ajratiladi.

1. Agonistleri, qabul qiluvchi va endogen mediatorlar ta'siri o'xshash ta'siri uchun majburiy ustiga xususiyati farmakomimetichesky javob keladi. Ko'pgina LP agonistlari ta'siri rivojlanishini rag'batlantiruvchi, agonistik joylashuvga bog'laydi. Ba'zi agonistleri LP reseptörüne endogen agoniste qobiliyatini oshirish, qabul qiluvchi bir allosteric saytga ulash va uni rag'batlantirish mumkin. ligandlar misol opioid analjezi (morfin, meperidin) ning ligandlar uchun rinit aradrenoretseptorov (hidroksimetil-Zolin, fenilefrin) yoki retseptorlari davolash uchun agonistler bo'lishi mumkin.

2. Endogen mediatorlarning ta'sirini inhibe qiluvchi LH antagonistlari retseptorlarga ulanishni blokirovkalashga bog'liq. Avtonom asab tizimining retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qiluvchi eng ko'p o'qilgan antagonistlar. Aksariyat antagonistlar retseptorlarning bog'lanish maydonchasiga birikadi va endogen agonistning ulanishini sterar tarzda oldini oladi. Biroq, antagonistler ham qabul qiluvchi o'z ulanish endogen Agonist'in siljishiga sabab bo'lishi mumkin allosteric saytlar, biriktirish mumkin. antagonistleri retseptorlari uchun molekulalar majburiy keyin endogen ligandlar reseptörüne ulash va fiziologik ta'sir olmoq mumkin emas.

Ko'p retseptorlari antagonistlari katta klinik ahamiyatga ega bo'lgan LVlardir. yuqori qon bosimi, yurak davolashda samarali anjiyotensin

retseptorlari blokerleri, qasamki, surunkali buyrak etishmovchiligi losartan va valsartan o'z ichiga oladi. Blokerlerinin angina pektoris, miokard infarkti, yurak etishmovchiligi, yuqori qon bosimi, O'chokli oldini olish (propranolol, Atenolol) davolashda ishlatiladigan / 3-Adra noretseptorov.

3. Qisman agonistlar LP agonistlarida ko'ra kam samaradorligini, t ega. E. retseptorlari uchun majburiy kamroq ta'sir etkazish.

1.8. Dori-retseptorlari ta'sirining kinetikasi

Retseptorlar DV bilan o'zaro matematik tavsifi foydalanish grafik bu o'zaro farqlarni ko'rsatish mumkin. Odatda butun biologik tizimlarda LP konsentratsiyasi bosqichma-bosqich oshishi oshirish qiymati ta'sirini kamaytiradi. LP tavsifini konsentratsiyasi va shunga o'xshash ta'sir o'rtasidagi munosabatlar, ideal case- tavsifienzimatik kinetigi va ommaviy harakatlar qonuniga rioya qiladi:

$$E = E_{\max} \frac{C}{C + EC_{50}},$$

bu erda E konsentratsiyasi Cda kuzatilgan LK ta'siri; - $E_{\max}$ - LP dan kelib chiqadigan maksimal ta'sir, va EC_{50} u LP konsentratsiyasidir, bu ta'sirning yarmi (50%) maksimaldan kuzatiladi.

Denklemdan ko'ra, K_n .. - radioaktiv ligandlar foydalanish reseptori, ya'ni, doimiy muvozanat tarqoqlik uchun LP afinitenin qiymatini topishingiz mumkin

$$B = B_{\max} \frac{C}{C + K_d},$$

$B_{\max}$ umumiy retseptorlari konsentratsiyasi. Agar K_d juda kichik bo'lsa, LP ning retseptorlari uchun yaqinligi katta va aksincha.x-o'qi LV doza kechikish, va ordinat maksimal ta'siri $E_{\max}$ ta'siri yoki foiz kattaligi bo'yicha doza ta'sir LP bog'liqligi giperbola shakliga ega bo'lsa (qarang. sek. 1.1).

Bunday miqdoriy va grafik tahlilni o'tkazish bizga turli agonistlar va antagonistlarning ta'sirini solishtirish imkonini beradi. Ikki agonist bir xil maksimal ta'sirga ega bo'lishi mumkin, ya'ni teng darajada samarali bo'lishi mumkin, lekin ta'sir kuchiga ko'ra farq qiladi; past konsentratsiyali maksimal

ta'sirni keltirib chiqaruvchi agonist A, agonist B bilan solishtirganda ancha murakkab LV bo'lib, u faqat yuqori konsentratsiyali ta'sirga olib kelishi mumkin.

Orqaga aylanadigan raqobat mexanizmiga ta'sir qiluvchi antagonist S konsentratsiyali ta'sir egri o'ngga siljiydi.

Qisman agonist F maksimal ta'sir buyukligini kamaytiradi va raqib doimiy yoki raqobatbardosh bo'lmagan mexanizm vazifasini bajaruvchi o'ng egri siljitadi va LP maksimal ta'sir buyukligini kamaytiradi, R bo'ladi. Qaytar antagonistlerin farmakologik ta'siri kattaligi va davomiyligi qat'iy antagonistlarini konsentratsiyasi nafaqat, balki tahrirlangan retseptorlari hayoti haqida, ularning miqdoriga bog'liq bo'ladi.

Ta'riflangan konsentratsiya-ta'sir munosabatlari organizm farmakologik reaksiyasini shakllantirishda uning ta'sir doirasidagi LP miqdori muhim rol o'ynaganligidan dalolat beradi. Shuning uchun organizmdagi LV darajasini belgilovchi jarayonlar har doim farmakologning nuqtai nazari bo'yicha va farmakologiya - farmakokinetikaning alohida qismini nazarda tutadi.

1.9. Dori vositalari ta'sirining retseptorlari bo'lmagan mexanizmlari

Bir qator LPlarning ta'siri ularning fizik yoki kimyoviy xususiyatlarining nonspesifik natijasidir. Ba'zi holatlarda LV tizimli oqsillarni (masalan, saratonni davolash uchun vinka alkaloidlari: vinkristin, vinblastin) yo'q qilishi mumkin. Boshqa hollarda, LP kovalent ham saraton (siklofosfamid, klorambusil) foydali bo'lgan sitotoksik ta'sir ega bunday DNK Alkile sifatida makromoleküllerin uchun majburiy. Ba'zi LPlar kichik molekulalar bilan kimyoviy reaksiyaga kirishlari mumkin. me'da shirasining kislotaliligi neytrallash Antasidler ($\text{Al}(\text{OH})_3$ o'z ichiga turli xil formulasyonlari, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ yoki CaCO_3) keng oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi davolash uchun ishlatiladi. Ba'zi LBlar molekula yoki ionlar bilan, masalan, chilpiragan moddalar bilan kimyoviy ta'sir o'tkazishadi. Di-natriy EDTA qon va tana to'qimalarida Ca^{2+} ionlarini murakkab tarzda bog'laydiga ularning tanadan chiqarilishini osonlashtiradi. og'ir metallar bilan zaharlanishda davolash uchun şelatörlerin;

kolestiramin: Boshqa LP bepul molekula yoki atomlarga (sekverstanty o't kislotalari hiperkolesterolemi davolash uchun bog'lab foydali qobiliyatini isbot uchun dimercaprol, penicillamine; majburiy oqsillar provospali - yallig'lanish sitokini - o'simta nekroz omil-a, revmatoid davolash uchun ishlatiladi artrit: infliximab, etanercept). harakat (nuklein kislotalar, ma'lum bir nukleotid suhbat uchun to'ldiruvchi deoxyoligonucleotides) bir antisens mexanizmi bilan LV sitomegalovirüs retinina OITS davolash (fomivirsen) uchun samarali isbot qilingan. Ayrim LPlarning ta'siri ularning fizik xususiyatlari bilan bog'liq. Misol uchun, hajmiy laksativy (Psyllium, polycarbophil) ich davolash uchun foydalanish mumkin, va osmotik diuretiklar (mannitol) shish davolash uchun. qon kirib keyin osmotik diuretiklar buyrak glomerül orqali suziladi va osmotik bosim quvur siydik ortadi. Agar imkoniyat reabsorbsiyonu sekin sodir bo'ladi va bir siydik haydovchi ta'sir olib keladi, deb Binobarin, suv, bir dan yuqori normal osmotik gradienti qarshi so'riladi kerak. A o'xshash qoida suv qon aylanish tizimida faoliyat ozmotik o'rnini bosuvchi, qon qolgan faol makromoleküller, kechikishlar yotadi. Dezenfeksiyon va antiseptik hokazo, tirik hujayralar membranalari birligini buzish, oqsillar denatürasyon, va nospetsifik halokatli ta'sir bor. D. poproteinah-nevronik pardalarida yo'qmi, bir barqarorlashtirish ta'sir ta'minlash erigan nafas olish anesteziya vositalari. Ba'zi LVlar fermentlar hisoblanadi. Misol - o'tkir miokard infarktining trombolitik davolash uchun fermenti alteplase. Shunday qilib, farmakodinamikleri, maqsad va LP ta'sirida kasalda hodisalarni har tomonlama tahlil qilish ilmi, shifokor eng samarali va xavfsiz dori yoki ilmiy asoslangan individual doz rejimini va alohida klinik muhitda dori boshqaruvi yo'nalishi kombinatsiyasi etarli tanlash amalga oshirish imkonini beradi, bashorat qilish erta yon ta'sirini aniqlash va ularni o'z vaqtida tuzatish.

1.10. Biologik faol moddalar kam dozalari: ta'sir turi va mexanizmlari

Kichik dozalarda bilan birinchi marta shifo uchun Samuel Gana Mans tomonidan 1790 yilda taklif qilindi. U, shuningdek, taklif, deb tamoyili «uzoqdan berilgan similibus curantur» - «" kabi muolajalar, uning usul emlash

deyiladi, qaysi Like Thanks (yunon ho-moios dan -. Kabi, pathos - azob-uqubat). XX asrning boshlarida. Nemis yozuvchisi Jakob Vasserman ushbu usul haqida shunday yozadi:

XX asrning o'zida tibbiyot va farmakologiya rivojlanishi bilan., Bu o'tgan Gomeopatiya maktab narsa tuyulardi. natijalarini bo'lmagan çoğaltılabilmesine, beqarorlik, nuqtai ilmiy nazaridan ularni tushuntirish uchun iloji davolash ta'siri - homeopati asosiy kamchiliklari bor. Biroq, bu so'nggi yillarda biologik faol moddalarning ultra-kam dozalarda ta'sir qilish tadqiqotchilar ortib borayotgan qiziqish kuzatiladi boshladi. Ushbu ta'sir biologik faol moddalar, gormonlar, endogen normativ peptid, antijismlar, ba'zi boshqa moddalar turli guruhlari uchun tasvirlanadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, ultra-kichik dozalarning umuman qabul qilinmagan ta'rifi yo'q, va turli mualliflar turli xil raqamlarni ko'rsatadi. Ko'pincha, mualliflar uchun asos yo'q. Bundan tashqari, ko'plab mualliflar "doz" va "konsentratsiya" tushunchalarini chalkashtirib yuboradi. Ayniqsa, ultra kichik dozalarda, adabiyotda tasvirlanganlardan (10 "10-10-14 M) pastroq bruf konsentratsiyasi nazarda tutiladi. ultra-kam dozalarda bunday aniqlash uchun hech qanday asos tushirib qoldirilgan esa biologik faol moddalar ostida ultra-kam doza 10-12 M quyida konsentrasiyalarda tushuniladi. Bu retseptorlari uchun ligand molekulalar birligidan majburiy kuzatiladi sifatida belgilash tomonidan [8], 10-18- 10-14 M ko'lamli ultra-kam doza konsentratsiyasi sifatida qaraladi.

Bizningcha, ko'proq to'g'ri qabul qiluvchi LP ajralib sabitini quyida kattaligi bir necha buyurtmalarini harakat saytida JIB konsentratsiyasini ta'minlash dozalarda ultra-kam dozalarda tushunarli: kam 10-11 - 10-14 M, odatda 10-9-10- doimiy tarqoqlik tartibini 12 M [4, 5]. Bu qog'ozlar faol moddalar hisoblash xamda 10 ~ 24-10 ~ 29 M (yoki Yule ~ 24 M 10 bilan xamda taxminan 1 molekula va 10-29 M konsentratsiyasi taxminan 1 molekula ° 10 l (103 m3)). Biroq, bu suyuqlik 1 ml LV kamida bir molekulasi topish 10 M ehtimoli quyida konsentrasiyalarda eslatib, bunday "faollashtirilgan suv", "xotira

molekulasi", "bioactivation" deb mualliflar shartlarini foydalanish kabi ta'siri shunday tushuntirish nolga yaqin bo'ladi bu fiziko-kimyoviy biologiya sohasidagi zamonaviy bilimlar darajasida tushuntirishga hali qiyin. Biz axborot maydonlari nazariyasi yaratilishiga yordam berishi mumkinligiga ishonamiz.

Agar ultra kichik dozalar biologik ob'ektga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan bo'lsa, ular samarali dozalardir. Agar biologik ob'ektlar bo'yicha ultra kichik dozalar ta'sir qilmasa, unda ularning ishi mantiqiy emas. Shuning uchun, bitta ligand molekula retseptorlari bilan o'zaro, agar faqat retseptorlari bilan ligandlar o'zaro hurmat bilan zarur ultra-kam dozalarda tanlash, ligand-qabul qiluvchi o'zaro tabiatda olasilikli va retseptorlari (faol nazar details quyida muhokama) bilan bog'langan ligand miqdorda tasodifiy tebranishlari ham mavjud. Bu erda muhim muammolar bitta atom yoki molekula darajasida biologik ta'sir mavjudligini aniqlash uchun etarli usuldan foydalanish hisoblanadi. Farmakologiya fiziologik ta'sirini baholash uchun foydalaniladigan usullar bir hujayra darajasida fiziologik faol moddalar imkon va hujayralar bu maxsus mustahkamlash tizimini va natijada molekulyar signal namoyon etishi uchun etarli bo'lgan vaqt talab qiladi.

Darhaqiqat, biologik ta'sir yagona molekulalardan kelib chiqishi mumkinligi isbotlangan. Ferromonning suyuqlik ustiga biologik ta'sirini 1 mL uchun 36 molekula saqlab qolish ko'rsatib o'tilgan.

Yangi LP yoki ma'lum LP yangi, muhim xususiyatlari ta'rifi olib kelishi mumkin, chunki Shuning uchun, moddalarning ultra-kam dozalarda ta'siri tergov muhim qiziqish uyg'otmoqda. Bundan tashqari, biologik faol moddalar ultra-kam dozalarda ta'siri o'rganish Gomeopatiya dori bir qator ta'sir tushuntirish uchun yordam berishi mumkin.

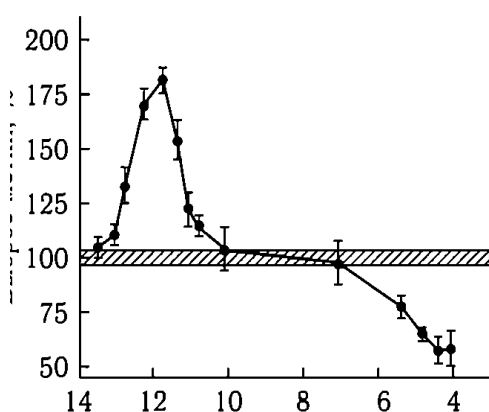
Juda kichik dozalarning ta'sirining muntazamligi.

Ultra-kam dozalarda ta'sir bag'ishlangan adabiyot ma'lumotlarni tahlil qilganda, 10^{-12} - 10^{-8} M konsentrsiyalarda ta'siri yo'qligi (eritmasiga ko'p hollarda diqqatga sazovordiro'lik hudud deb ataladi). An'anaga ko'ra, turli xil dorilarning ta'sirini o'rganish davomida, farmakologlar etarli darajada kam

konsentratsiyalarda o'z ta'sirini topa olmaganlar va hatto kamroq ta'sir ko'rsatish darajasida ta'sir o'tkazmasligiga ishonishadi. Shu bilan birga, izlanishlarni o'tkazishda to'g'ri metodologik yondashuvlardan foydalangan holda, qarama-qarshilik ko'rsatish mumkin edi: ultra-kichik dozalarda, biologik ob'ektlarda ishonchli ta'sirlarni kuzatish mumkin; bu ta'sirlar katta dozalarda ta'sir ko'rsatadiganlardan farq qilishi mumkin, ammo ular bilan mos kelishi mumkin. Bunday natija LP ta'sirining barcha konsentratsiyalari oralig'ida: atomdan molargacha o'rganilganligi sababli olingan. Etarli (yoki etarliligicha past) kontsentratsiyaga erishilganda ta'sir etishmasligi, hatto undan katta (yoki past) kontsentratsiyali ta'sirida uning yo'qligini anglatmaydi.

10^{-14} - 10^{-7} bilan xamda Brufen deb belgilangan 10^{-14} M qator o'z ozod ta'sir qilmadi 10^{-14} U 10^{-7} dan oralig'i ichida sichqoncha qorin makrofajlar tomonidan arakidonik kislota metabolitlari ozod rag'batlantiradi 10^{-7} - 10^{-4} M bosimni kamaytiradi (1.4-rasm).

- Lg (Brufen, M)



Shakl. 1.4. Peritoneal sichqonchani makrofaglari tomonidan arakidonik kislota metabolitlarini chiqarishda keng konsentratsiyalarda brufenning ta'siri. Emissiyalarning 100%brufen bo'lmasa

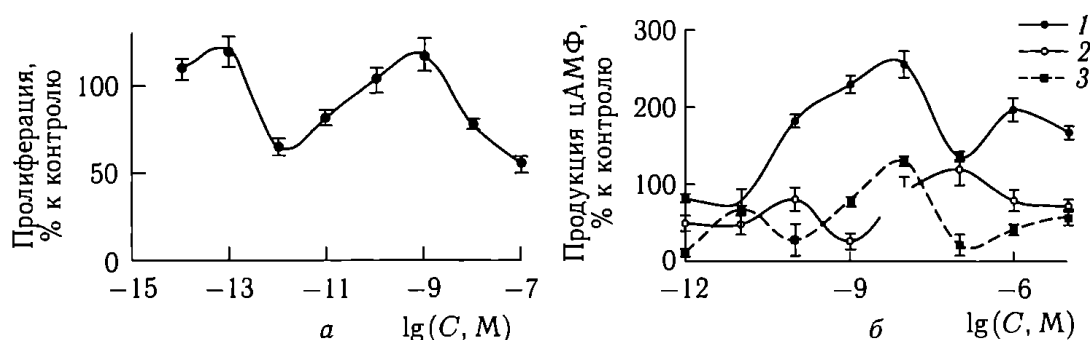
Bu Brufen ultra-kam doza ta'sir tomonidan arakidonik kislota metabolitlari ozod rag'batlantirish dori, ularning tartibi o'zgarib, hujayra membranalari lipidlar bilan o'zaro hamkorlik qiladi, deb aslida tufayli kuzatilgan, deb taxmin qilish

mumkin. konsentratsiyasi Brufen u hujayrani kiradi va bir siklooksijenaz, araxidon kislotasining metabolizmi asosiy ferment bilan reaksiyaga qachon. Bunday holda, adabiyotda ma'lum [5], brufen bu fermentning tez qaytariladigan inhibitoridir.

Boshqa moddalar uchun ultra past dozalarining ta'siri katta dozalarda ta'sir ko'rilganlar bilan kuch va kattaligiga to'g'ri keladi. Bunday holatda, dozani qaytarish egri bimodal xususiyatga ega bo'ladi.

Ultra past dozalarining ta'sirini o'rganishdagi asosiy qiyinchilik ularning beqarorligi hisoblanadi. Ba'zi tajribalar qayta ishlab chiqilmaydi va bir xil sharoitlarda ultra past dozalarining ta'siri nafaqat kuchga, balki belgida ham farqlanadi (1.5 rasm). Bu ko'plab mualliflarga juda kichik hajmdagi biologik faol moddalar ta'sirining haqiqiylikiga shubha qilishiga sabab bo'ladi.

Mavjud adabiyotda juda kichik hajmdagi biologik faol moddalar ta'sirining barcha ta'sirini to'la-to'kis bayon qiladigan hech qanday nazariya yo'q. Kuzatildi



Shakl. 1.5.

Bimodal doza-ta'siri: a - sichqoncha taloq limfotsitlar tarqatmaslik to'g'risidagi prostaglandin E ta'siri; b - inson qoni lenfositlari tomonidan opamizning retseptorlari ligandlarini cAMP ishlab chiqarishga ta'siri; 1 - DADLE; 2 - dalargin; 3-metilen-kefalinkonsentratsiyasi jib, yuqori samarali tizimlar mavjudligi va qabul qiluvchi Ultrabas dozalari mavjudligi sous-pervysokoaffinnyh retseptorlari harakatga qabul qiluvchi signal "moslashish" qozonish: mye quyidagi faraz yordamida ta'sir tushuntirish uchun harakat. Bu (oshqozon-ichak trakti muayyan retseptorlari qo'zg'alishi natijasida, masalan)

qo'llash, uning o'rniga kelgan, xuddi shu tarzda mumkin reflektor faoliyat Los hisoblanadi.

Preparatning ultra-kichik dozalari ta'sirining molekulyar mexanizmlari.

Bizning nuqtai boshlab, LP harakatlar retseptor mexanizmlar mavjud joriy ma'lumotlar biologik faol moddalar ultra-kam dozalarda ta'siri uchun eng munosib tushuntirish yuqori samarali mavjudligi, deb taklif va qabul qiluvchi signal tizimlari oshirish. Darhaqiqat, faol holatdagi 10-100 g oqsil bilan o'zaro ta'sirlasha oladigan bir G-proteinli biriktirilgan retseptor. G-oqsillari 10-100 adenilat siklaza faollashtirishi mumkin. Foydalanuvchining barcha e'lonlar adenilat siklaz, 1000 cAMP molekulalariga qadar shakllanishi katalize mumkin. Shunday qilib, retseptor signali 10⁶-10¹⁰ marta kuchaytirilishi mumkin [1, 4, 5]. Shuni ham unutmangki, boshqa hujayra ichidagi xabarchi, kaltsiy ionlari uchun [1] ham kuchli signal uzatuvchi tizimlar kuzatiladi. Retseptor signalini bajarish va kuchaytirish uchun bunday kuchli tizimlarning mavjudligi juda past darajada biologik faol moddalar ta'sirini tushuntirishi mumkin.

Shunday qilib, retseptorlarning ahamiyatsiz qismi bilan biologik javob olish mumkin. Bu taxmin qaysi ko'ra, "klassik" nazariyasi "erkin retseptorlari" Stivenzon bilan umumiy bo'lgan retseptorlari qismi bosib kuzatilgan agonistlar maksimal ta'siri. Shunday qilib, yuqorida keltirilgan dalillar, Stivenzon nazariyasi uchun retseptor signalini amalga oshirish va kuchaytirish uchun molekulyar mexanizmlarning zamonaviy kontseptsiyalaridan asoslanadi.

Ultra past dozalarning ta'sirining beqarorligini tushuntirish.

Ultra-kam dozalarda bilan tajribalar natijalarini beqarorlik ta'siri irreproducibility - biologik faol moddalar ultra-kam dozalarda va harakatlar naqsh o'rganishga asosiy muammo tushuntirish, talab qiladi. Bizning fikrimizcha, ular quyidagi g'oyalar asosida izohlanishi mumkin.

Juda past dozalarning ta'siri bir ligand molekulalarining uyali retseptorlarga ulanishi orqali paydo bo'ladi. Bunday sharoitlarda "konsentratsiya" kontseptsiyasi yo'qoladi jismoniy ma'no, chunki biz ma'lum miqyosda yagona molekulalarning tasodifiy tarqalishi haqida gapiramiz.

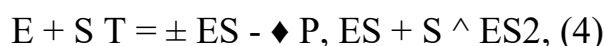
Bundan tashqari, ligand qabul qiluvchi ligand-qabul qiluvchi hamkorlikni majburiy yagona molekulalar bo'yicha o'rtacha N (ligand-retseptorlari kompleks soni) bilan nodir voqealar (Poisson) va y bir standart og'ish qonunchiligi bilan tasvirlanadi / N [5]. Bu retseptorlari bilan bog'langan ligandlar soni: $1 / y / N$. tartibi ham tasodifiy tebranishlari bor, degan ma'noni anglatadi ultra-kam dozalarda ta'sir tomonidan ligand-retseptorlari komplekslerinde soni o'xshash tebranishlari ko'p tajribalarida olingan. miqdor $1 / y / N$ kamayadi ligand-retseptorlari komplekslerinde va $N \wedge 10000$ ligand-qabul qiluvchi o'zaro sonini ko'paytirish ommaviy harakatlar qonun asosida ta'riflash mumkin (ligand-retseptorlari komplekslerinde soni ziddiyat o'z kutish nisbatan kichik bo'ladi, chunki).

Tashqi ko'rinishiga ko'ra, $1 / y$ tartibini tasodifiy tebranishlari / N ligand-qabul qiluvchi tizimi uchun, balki tizimlari va tasodifiy tebranishlar buyukligini oshiradi qabul qiluvchi signal buyutme, uchun emas, balki faqat kuzatiladi. Misol uchun, 10-o'rtacha retseptorlarini hujayra ligandlar bog'laydi faraz har ligand-qabul qiluvchi murakkab 10 G-oqsillarning o'rtacha faol G- soni bilan reaksiyaga bo'lsa, ligand-retseptorlari komplekslerinde soni 13 gacha 7 o'zgaradi har bir G-protein adenylil har adenilat 100 molekulalar Kamp o'rtacha sintez bo'lsa 10 o'rtacha, adenylil cyclases soni 343 dan 2197. uchun o'zgarib turadi cyclases faollashadi oqsillar 169. 49 dan o'zgaradi, Kamp sintez molekulalar keyin soni o'zgaradi 30,9 ming bo'lishi. 241.7 ming., Vol. E. Shu eksperiment o'lchanadi, Kamp konsentratsiyasi tasodifiy tebranishlar tufayli taxminan 6 marta farq qilishi mumkin. Shunday qilib, quyma vajlari viloyati LP ultrasmall konsentrasiyalarda sezilarli ligand-qabul qiluvchi hamkorlikning mexanizmlarini olasilikli vakolatxonalari bilan izohlash mumkin natijalari katta o'zgarish, ehtimolini oshiradi, deb ko'rsatadi.

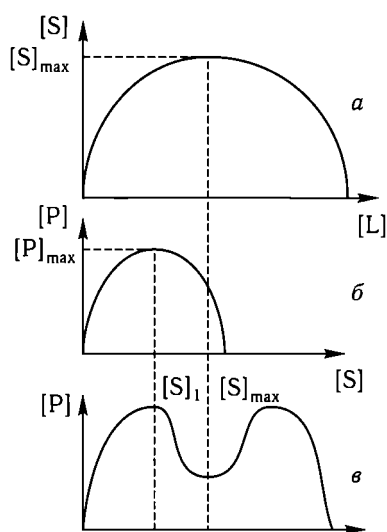
"O'lik zona" ning shakllanishi mexanizmi.

Naqsh aciklanamayan ta'siri Actions Ultrabas doza biri - M [9] deyarli barcha eksperimental ish kuzatilmoqda 10-12-10-8 bir biologik javob yo'qligi. Bunday holda, doz-ta'sir egalari ko'pincha multimodaldir (1.6-rasm). Bizning

nuqtai boshlab, bu hodisaga uchun tushuntirish kabi substrat inhibitsiyonunun kabi salbiy geribildirim bilan tizimlari, borligini taxmin asosida berilishi mumkin. Bu tizimlar uchun doza-javob egri yilda maksimal (Fig. 1.6a) maksimal sintezi substrat [S] Maks bor. Substrat S enzimatik transformatsiyalar jarayoniga kirishi mumkin. Bunday holda, enzimatik konvertatsiya qilishning kinetik sxemasi substrat zilm sifatida tasvirlangan



keyin doz-ta'sir egri maksimalga ega bo'ladi (1.6-rasm, b). ferment, ES, ES₂ - - faol va sust ferment-substrat komplekslari, P - mahsulot Tenglama (4) E. Maksimal sintez mahsulotni Aytaylik, [P]_{max} bir substrat kontsentratsiyasi [S]_i kuzatiladi. maksimal doza-javob egri tutashuv (2) nuqtasi o'sish bo'yicha qismida ([S]_j < [S]_{max}) bo'lsa, u holda umumiy doza-javob egri bir polimodal tabiati bo'ladi (Fig. 1,6).



Shakl. 1.6. Multimodal doz-ta'sir munosabatlarining shakllanishi mumkin bo'lgan tushuntirish(matndagi izoh) . Agar S substratining sintezi shakl 1da ko'rsatilgan qaramlikka bo'ysunsa, 1.6, a, keyin muvozanat sharoitida ligand-retseptorlari o'zaro ta'sirlashuv kinetikasi tenglamalari [2] asosida substrat miqdori formulalar

$$[S] = \alpha \frac{[R]_{01}[L]}{[L] + K_{d1}} - \beta \frac{[R]_{02}[L]}{[L] + K_{d2}},$$

[R] 01 boshlang'ich retseptorlari konsentratsiyasi bo'lsa, [L] ligant konsentratsiyasi ([L] > [R] 01), K_{d1} retseptorlari bilan ligandlarning ajralish sobitlari, a, (b - har bir retseptorning ulanishi yoki substrat sintezini inhibe qilish).

Xulosa doza-javob egrisi ustida "o'lik" mintaqasi (1.6-rasm, v), ligand konsentratsiyasi identifikatsiyani qondirishganda kuzatiladigan tenglama (3) uchun (3-rasm), (1,6-a) uchun doz-javob egrisi bo'yicha maksimal nuqtaga to'g'ri keladi:

$$\alpha[R]_{01}K_{d1}([L] + K_{d2})^2 = \beta[R]_{02}K_{d2}([L] + K_{d1})^2.$$

$\alpha \approx \beta, [R]_{01} \approx [R]_{02}, K_{d1} \approx K_{d2}, \text{ то при концентрации лиганда}$

$$[L] \approx \sqrt{K_{d1}K_{d2}}$$

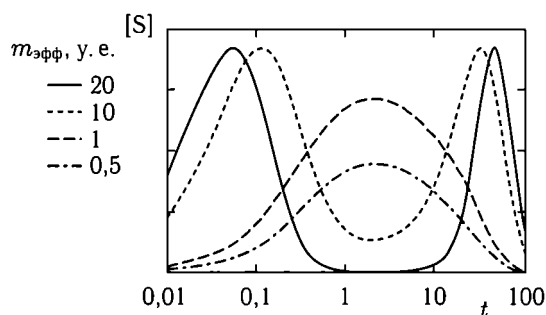
Kuzatilgan maksimal sintezi substrat [S] max.

"O'lik" hudud 10⁻⁸-10⁻¹² M konsentratsiyasi oralig'ida bo'lgani kabi, u va (5) ligand retseptorlari alohida Sobit tartibi 10⁻⁸- 10⁻¹² M bo'lishi kerak fikrlashning sharoitlari quyidagicha deb aslida haqiqiy retseptorlari tizimlari uchun kuzatiladi [5].

Vaqt davomida ultra-kam doza ta'siri ishlab chiqish.

Fikr-mulohaza bilan tizimlar yana bir qiziqarli natijaga olib kelishi mumkin. bir sintez substrat S formula bilan aniqlanadi deylik (1) va formula (3) a = (3) va ligand konsentratsiyasi yagona bo'lmasi farmakokinetik modeli kinetikasi muvofiq o'zgaradi [2]. Bu erda ef (LB) ning samarali dozasi (kameraga kirish), V - kameraviy hajmi, k - yo'q qilish sekinligi, ya'ni kameraga kiradigan dori moddasining stabilligi.

Yuqoridagi taxminlarga asosan, dozani ta'sirining mono- yoki bimodal bog'liqliklari kuzatilishi mumkin (1.7-rasm) va modlarning soni (egri ustida maksima)



Shakl. 1.7. Vaqt o'tishi bilan dozaga bog'liq ta'sirlarni ishlab chiqish:

kiritilgan LVning samarali dozasi bilan belgilanadi. Shunisi e'tiborliki, samarali doza bog'liq bo'lgan ikki fazli doza-javob egri uchun substrat sintez maksimal vaqt o'zgarish. Shuning uchun, iqtisodiyot, tajribada eng yaxshi vaqt oralig'ida biologik ta'siri ro'yxatga talab: hech qaytarilish vaqt $t \setminus$ da ta'sir va vaqt t_1 da uning yo'qligini $+ < 5$ ($6 > 0$) t_2 o'z vaqtida hech qanday ta'sir ($T_2 > t \setminus$ degani emas $+ (5)$).

Agar ligandning bir qismi ta'siyıcı protein bilan bog'langan bo'lsa

$$[L]_{\Phi\Phi} = \delta \frac{m_{\Phi\Phi}}{V} (e^{-\gamma k_{\Phi\Phi} t} - e^{-k_1 t}),$$

L_{eff} - ligandning retseptorlari bilan ta'sir qiluvchi qismi (samarali ligand konsentratsiyasi); δ - erkin ligandning fraktsiyasi, gamma koeffitsienti, faqat erkin yoki faqat ligandning tashuvchisi oqimi bilan bog'langanligini hisobga olgan holda.

Endi, PV juda past dozalarda faol bo'lishi mumkin va ularning yo'nalishda bu ta'sir odatda davolash dozalarida LP ta'siri ostida paydo bo'lgan turli xil bo'lishi mumkin, deb isbot ko'rib chiqilishi kerak. ultra-kam dozalarida ta'sir tushuntirish uchun supervysokoaffinnyh retseptorlar ega va qabul qiluvchi "moslashish" qayta ishlanib, ayniqsa, deb, tushunchalar supervysokoaffinnyh retseptorlar yoki "moslashish" retseptorlari joriy etish zarur emas isbotlangan emas. ultra-kam dozalarida ta'sir, shu jumladan polimodal yuqori samarali tizimlarini mavjudligi vakolatxonalari asosida bayon va bir yoki Cascade reaksiyalar ko'proq salbiy geribildirim bilan qabul qiluvchi signal oshirish mumkin. Kelajakda, biz ham yaxshi yordam LP uyushmasi retseptorlari

muvozanat sobit qadriyatlar kam konsentrasiyalarda oralig'ida LP harakat nazariy jihatlarini tushunish uchun yangi eksperimental ma'lumotlar paydo kutish. Buni amalga oshirish uchun LPlarning barcha ta'sirlari haqida eng to'liq ma'lumotni konsentrasiyalar va vaqtlarning maksimal oralig'ida olish kerak.

1-BOB ADABIYOTLARI:

1. Alberta B., Bray, D., Lyuis J .. Hujayraning Molekulyar biologiyasi. M: Mir, 1994. T. 2. P. 93-253.
2. Diamonds VA, Petrishchev NN Shlyakhto EV, NV Leontev Klinik patofiziologiya. - Moskva: VUNMNTS, 1999. - 464 p.
3. Varfolomeev SD, Gurevich K.G. Biokinetika. - Moskva: FAIR PRESS, 1999. - 720 p.
4. Varfolomeev SD, Zaitsev S.V. Biyokimyasal tadqiqotlarda kinetik usullar. - Moskva: Moskva davlat universitetining izlanuvchisi, 1982. - 345 p.
5. Gurevich kg Dozaga ta'sirga bog'liqligini tasniflash va farmakokinetik tahlil qilish // Biologik, tibbiy va farmatsevtik kimyo masalalari. 2001 yil. № 2. 9-bob.
6. Zaytsev SV, Yarygin KN Varfolomeyev SD Addiction. Neyropeptid-morfin retseptorlari. - Moskva: Iz-in-Moskva davlat universiteti, 1993. - 255 p.
7. Yurak-qon tomir kasalliklarining oqilona farmakoterapiyasi, Ed. EI Chazova, Yu.N. Belenkov. - M.: Litterra, 2004. - 972 p.
8. Sergeev PV, Galenko-Yaroshevskiy PA, Shimanovskiy NL Biyokimyoviy farmakologiya bo'yicha maqolalar. - Moskva: Farmmedinfo, 1996. - 384 p.
9. Sergeev PV, Shimanovskiy NL, Gurevich KG, Ukhina TV Estrogenlar uchun turli doz ta'siriga bog'liqligini shakllantirish mexanizmlari // Himiko-farmatsevtika jurnali. 35. 9-son bilan.
10. Sidorenko BA, Transfiguration DV Nebivolol - superselective b-bloker va qon tomir endotele bir indüktör N0 sintezi // kardiologiya. 41-son, 7-son. 96-103-band.
11. Xarkevich DA Farmakologiya. M: GEOTARMED, 2004. - 736 p.

12. Barnard /, Volf R. tahlil va uch topgan bilan vitro Bioassay tizimlari uchun muvozanat modeli dastur:g`. Retseptorlari, gormon va gormon-majburiy-protein // J. Theor. Biol. V. 190. P. 333-339.
13. Bratter D.C., Chennavasin P., Dehmer G.J. Kon'jestif yurak etishmovchiligida furosemidning uzoq muddatli gemodinamik ta'siri // Am. Yurak J. 1984. V. 108. P. 1031-1032.
14. Breckenridge A.M. Yangi preparatlarni ishlab chiqishda qaror qabul qilish // J. Hypertens. Qo'shimchalar. 1985. V. 3. P. S51-S55.
15. Jelliffe R.V., Maire P., Sattler F. et al. Dori dozalari rejimlarini adaptiv nazorat qilish: asosiy fondlar, tegishli masalalar va klinik misollar // Int. J. Biomed. Comput. V. 36. P. 1-23.
16. Veldxuis J.D., Jonson M.L., Faunt L.M. va boshq. Yuqori o'xshashlik o'sish gormoni (GH) -cholvchi protein oqimining erkin va bog'langan GH ning plazma rejimlariga ta'siri va GH ning aniq yarim umrida ta'siri. Modellarni tahlil qilish va klinik dasturlar // J. Klin. Invest. V. 91. P. 629-641.
17. M. Murata, M. Akao, O'Rourke B., Marban E. Mitokondriyal ATP-sezgir kaliy kanallari simule ishemiya va reperfüzyonda Matrix Ca^{2+} + haddan tashqari ozg'in: yurak // tiraji quduq sohiblari mumkin mexanizmi. V. 9, № 89 (10). P. 891-898.
18. Xu M., Vang Y., Xiray K., Ayub A. va boshq. al. Kaltsiyning oldingi usuli mitokondriyalarning o'tkazuvchanlik o'tishiga va apoptozaga to'sqinlik qiladi. // Amerika jurnalining yurak qon aylanish fiziologiyasi. 2001 yil. № 280. P. 899-908.
19. Camehn R., antitrombotik va vazodilatator faoliyati, qism 29 N-jamlanmaning (l-cyanocyclohexyl) -C-phenylnitrones va glyoxaldinitrones // bittaga bilan Rehse K. Yangi NO donorlar. Farmat. (Weinheim). V. 333, 5-son. P. 130-4.
20. Hek D.E. N^*O , RSNO, ONOO-, NO^+ , N^*O_2 , oksidan taramasinin, azot oksidi do'konlar, va tsiklik GMP-mustaqil hujayra uzatish // Antioxid redoks signali NOx-jadal tartibga solish.

V. 3, № 2. P. 249-60.

21. Mu J., Brozinick J. T., Valladares O. siqilish va skelet mushaklari // Mol hipoksia-tartibga glyukoza transport AMP-faollashtirilgan protein kinaz uchun bir roli. Hujayra. V. 7, № 5. P. 1085-94.

2-BOB. FARMAKOKINETIKANING MOLEKULAR ASOSLARI

Farmakokinetika (Yunon *pharmakon* - Dori, *kitieo* - harakat) bu haqida organizmning va qaramlik Signallarni qabul qilish, yutilish (assimilyatsiya), qon tizimi, taqsimlash, o'zgartirish tashish (biyodönüşüm) dorilar (LP), ularning tanlash (ajratish, tugatish) o'rganadi samaradorlik va giyohvandlikka chidamlilik. Boshqacha aytganda, uning tadqiqot mavzusi, vaqt o'tishi bilan tananing atrofidagi dori konsentratsiyasi va ularning metabolitlari o'zgarishining naqshidir. Farmakokinetikasi zamonaviy farmakologiyaning asosiy qismlaridan biriga kiradi. asosiy maqsadi davolash ta'sirini oshirish va toksisitesini kamaytirish maqsadida farmakokinetikasi *Los* dozlamayı optimallashtirish iborat. Amaliy farmakokinetikasi muammo dori konsentrasiyalari va uning metabolitlari tanasining turli muhitlarda va farmakologik ta'siri o'rtasidagi munosabatlarni aniqlash hisoblanadi. Asosiy eksperimental usul farmakokinetikasi - individual xususiyatlaridan o'rganish, avvalambor qon, biotransporta tugatish tizimlari (metabolizm va ajratish) LP tabiati va samaradorligini ichiga LV in'ektsiya sayt kelish tezligiga bog'liq vaqt, *Los* konsentratsiyasi o'zgarishi.

2.1. Farmakokinetikaning asosiy tushunchalari

Farmakokinetikada taqdim etilgan materialni tushunish uchun zarur bo'lgan tushunchalar va atamalar ishlatiladi.

Doza - tanaga quyiladigan LV miqdori. Bir martalik, kunlik va kurs dozalarini ajratish. Yagona doz (dozoz prodi) - bitta doz uchun moddaning miqdori. Yagona dozadan sutkalik doz qo'shiladi. Ba'zi hollarda preparatning dozasi davolanish jarayonida ko'rsatiladi - kurs dozasi (dosis pro cursu). Bu, ayniqsa, mikroblarga qarshi vositalarni qo'llashda muhim ahamiyatga ega.

Faqatgina dozalarda, odatda, tanaga favqulodda aralashuvlar uchun buyurilgan dorilar, bunday dorilarning ta'siri odatda tezda rivojlanadi. Kundalik dozalarda, odatda, kümülatif (birikimli) ta'sirga ega bo'lgan preparatlar buyuriladi. Bunday holda, sutkalik doz bir necha usulga bo'linadi. Doza dozalarda odatda terapevtik kechikish bilan kechiktirilgan preparatlar buyuriladi.

Agar davolash har qanday berilgan kunda kirishingiz zarur LP sonini aniqlash empirik tanlagan doz rejimini bu turdagi ba'zi dori uchun.

Tanasiga kiritilishi lozim doza LP aniqlash uchun, odatda tajriba usuli dozalarda keng joriy etish tufayli eksperimental hayvonlar ustida ta'sir aniqlash, foydalanish. Samarali, toksik va o'ldiradigan dozani aniqlang. Samarali bo'lib, kerakli ta'sirni ishlab chiqaradigan doza tushuniladi. Toksik toksik asoratlarni rivojlanishiga olib keluvchi dozani bildiradi. Tajribali hayvonlarning o'limiga etaklovchi dozani o'limga mahkum qiling. Ushbu dozalar odatda ED (samarali doz), TD (toksik doz) va LD (o'lim dozasi) deb ataladi. Eng tez-tez ED_j, ED₅₀, ED₉₉, TD_i, TD₅₀, TD₉₉, LD_i, LD₅₀ va LD₉₉, t aniqlanadi. E. Tadqiqotda hayvonlarning 1%, 50% va 99% ta'sirini keltirib chiqaradigan dozalar (masalan, o'lim) aniqlandi. Shunday qilib, ED_i bir davolash ta'sir, ED₅₀ ta'minlash imkoniga ega minimal dozasini xarakterlaydi - sinovdan yarim hayvonlarga ta'sir sabab doza, ED₉₉ deyarli barcha hayvonlar ta'sirini sabab dozasini xarakterlaydi.

Shuni esda tutish kerakki, bir xil preparat uchun samarali dozani qanday ta'sirga qarab farq qilishi mumkin. Shunday qilib, bir antikoagulan sifatida atsetilsalitsil kislotasi samarali dozasi (kattalar uchun) kuniga 0,5-1 g bo'ladi. Antiromatik preparat sifatida bir xil preparatning samarali dozasi kuniga 5 g ni tashkil qiladi. DV faqat hayvonlar tomonidan belgilanadi. Bir kishi uchun ED qiymatlari aniqlanadi va bir nechta preparatlar uchun TD qiymatlari aniqlanadi. ED₅₀ va TD₅₀ oralig'idagi vaqt qancha ko'p bo'lsa, bu preparatni qo'llash yanada xavfsizroq bo'ladi. Agar ED₉₉ <TD_i bo'lsa, preparat terapevtik dozalarda toksik ta'sirga olib kelmaydi. ED_i ^ TD_i bo'lsa, unda minimal dozada ham, ushbu preparatning ishlatilishi toksik asoratlarning rivojlanishi bilan bog'liq. Shunday qilib, nisbatan xavfsiz bo'lmagan steroidallarning yallig'lanishga qarshi dorilar, diuretiklar, yurak glikozidlarini va bir necha boshqalar foydalanish hisoblanadi. Antitumorallik dori foydalanish, noreleptiklar va boshqalar deyarli har doim toksik komplikasyon rivojlanish xavfini o'z ichiga oladi.

Hayvonlar ustida olib borilgan eksperimentlar barcha mumkin bo'lgan terapevtik va yon ta'sirlarni aniqlashga imkon bermaydi. Ayniqsa, giyohvand moddalarni uzoq vaqtdan beri qo'llashning kommutativ ta'siri va oqibatlari. Shuningdek teratogen aniqlash qiyin hayvonlar va mutagen ta'sir (xomilalik anomaliya sabab). Shu sababli, yangi dori-darmonlarni hayvonlarga sinovdan o'tkazgandan so'ng, ular odamlarda sinovdan o'tkaziladi va faqatgina keng tarqalgan foydalanishga ruxsat beriladi.

Masalan, antipyrin va butadion hayvonlar tanasidan inson tanasidan ko'ra 10-100 marta tezroq chiqariladi. Shuning uchun hayvonlarga ularning analjezik ta'siri faqat toksik dozalarda erishiladi. Shuning uchun hozirgi vaqtda bu dorilar hayvonlarda preklinik testlardan muvaffaqiyatli o'tmagan bo'lishi mumkin [2]. Shuni ham ta'kidlashni istardimki, prof. VA Gorkova barcha tayyorgarlik dan muvaffaqiyatli odamlarda faqat 2% ko'rgazma klinik samaradorlik, klinik oldin hayvon sinovlaridan o'tgan [5].

Tibbiy amaliyotda, yuqorida aytib o'tilganidek, bitta, kundalik va kurs dozalarini ajratish odatiy holdir. O'z navbatida, yagona terapevtik dozalar minimal (intervalgacha), o'rta va yuqori darajalarga bo'linadi. Bundan tashqari, zaharli dozada konsepsiyasini yordamida LP xavfsizlik xususiyatlari uchun: juda halokatli kamida, o'rtacha halokatli (eksperimental hayvonlar 50% sabab o'lim), va boshqalar (100% eksperimental hayvonlar o'limiga sabab).

Faoliyati aniq har doim emas soniga bog'liq LV uchun (masalan, proteynli mahsulotlar - dozalar gramm yoki tez-tez bir gramm fraksiyalari (juda LP, masalan steroidlar, mg yoki g chirt yumib oldi uchun) (ED) va harakat birliklari bilan ifoda etilgan). 1 kg tana og'irligiga (masalan, 1 mg / kg, 1 mg / kg) o'rtacha yanada aniq dozlama tuzumi va ro'yxatga kiritma raqami uchun. Ba'zi hollarda, (bolalar amaliyotida) yo hayotning har bir yil uchun stavka (1kv.m kuni) tana yuzasi maydoni asosida modda taqsimlash afzal. Nafas olish yo'li bilan kiritiladigan moddalar (masalan, gaz yoki uchuvchan anesteziya) degan ma'noni anglatadi), asosiy ahamiyati ham vol.% ko'rsatilgan ilhomlanib havo aralashmasi o'z kontsentratsiyasi () hisoblanadi. Shaxslar haqida dori ta'sirini

o'rganish minimal terapevtik va minimal zaharli dozasi belgilanadi. Eng kam terapevtik doz (EDI analog) terapevtik ta'sir ko'rsatish uchun qo'llanilishi kerak bo'lgan preparatning minimal miqdori bilan belgilanadi. rivojlantirish istalmagan toksik yoki yon ta'sir boshlanadi bo'lib, minimal miqdori J1B, belgilangan eng kam zaharli dozasi (analog TDI). minimal va minimal zaharli Terapevtik dozalarida o'rtasidagi farq (dori modda kenglik davolash harakat) davolash qator deb ataladi. keng terapevtik qator, asoratlarni kam ehtimollik bu J1B yordamida.

Ko'p hollarda, o'rtacha terapevtik doza dorilar, davolash beruvchi-harakat optimal farmakote bor tibbiy amaliyotda (Dosis therapeutica media), ishlatiladigan. ularning maqsadi ta'siri etarli emas edi qachon, doza maksimal ruxsat etilgan yagona (Dosis pro Dosi Maxima) bo'lgan, (Dosis therapeutica Maxima) oliy davolash oshirildi. Bundan tashqari, kunlik eng yuqori dozani (dozu pro maxsulotlari maxima) chiqariladi. zaharli (Venena, guruh A) va kuchli (Heroica, guruh B) oliy yagona va kundalik dozalarida tayyorgarlik Davlat Pharmacopoeia'ya berilgan va (maxsus hollarda bundan mustasno), ularning chekishni oshmasligi uchun. Klinikada yuqori dozalar kamdan-kam qo'llaniladi, chunki bu holda ayrim bemorlarda yon ta'siri va toksik ta'siri bo'lishi mumkin. oqilona farmakologik J1B tez tanasida yuqori konsentratsiyasi yaratish talab bo'lsa hollarda, birinchi doza (shok) quyidagi (qo'llab-quvvatlash) oshmasligi.

2.2. Dorivor moddalarni qo'llash usullari

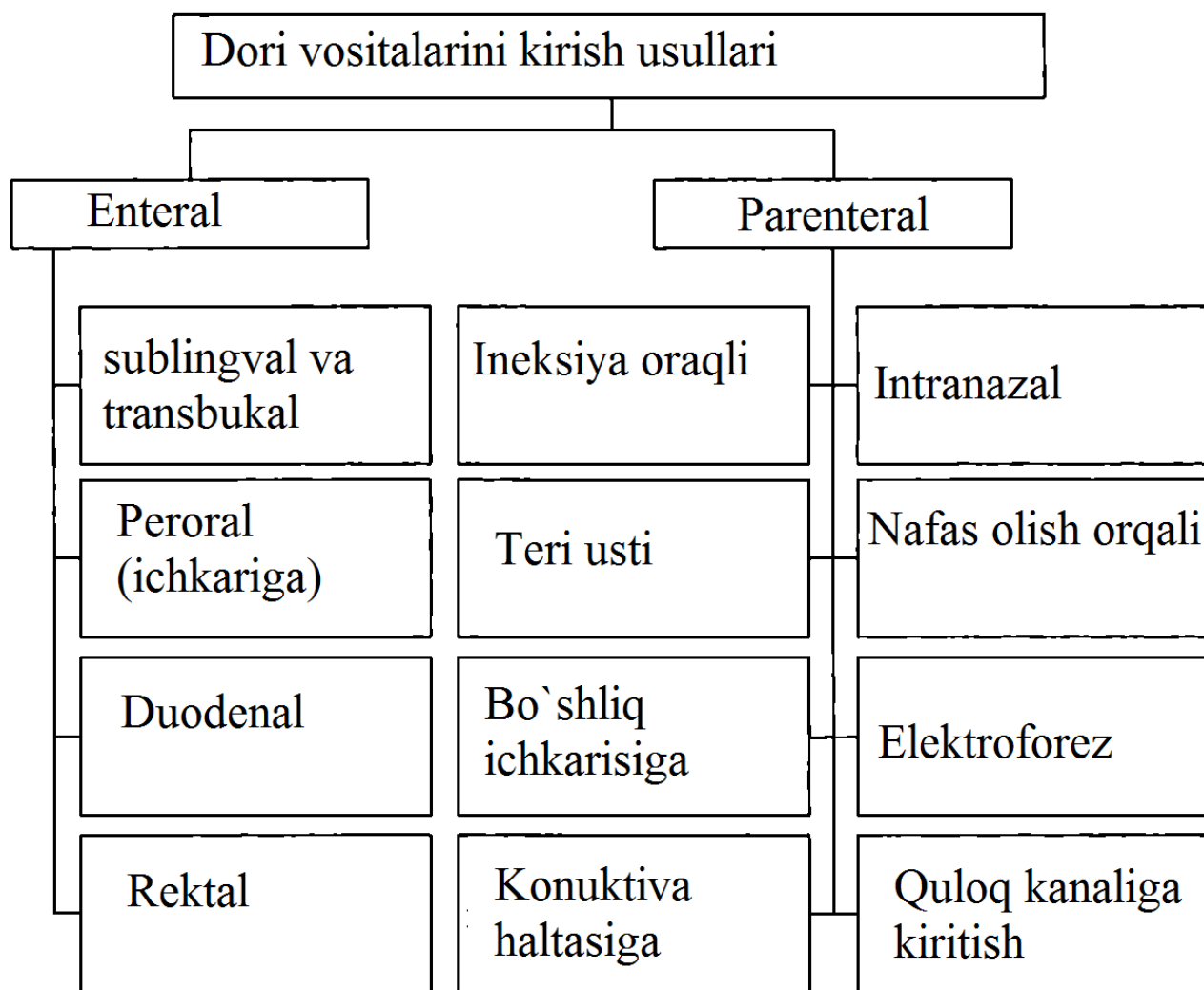
J1B ning minimal terapevtik va minimal toksik dozalari katta miqdorda J1B ning tanaga kiritilishi bilan aniqlanadi. Kirishning asosiy usullari sek. 2.1. Ma'muriyati J1B yo'nalishi asosan uning biyodönüşüm va biologik belgilaydi. Biyotransformasyon - o'zgartirish, bir qator J1B va uning metabolitlari hosil jarayonlari. Bioavailability darajasi AOK qilingan J1B ning ta'sir organlariga va to'qimalariga etib borgan qismi tomonidan belgilanadi:

$$v = \frac{m_{\text{эфф}}}{m_{\text{введ}}} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

qaerda v - shvved biodostupioست, - kirib J1B ommaviy, teff - J1B ommaviy, ijrochi to'qimalari erishgan.

Enteral yo'llarni boshqarish.

Ma'muriyati va subbukalnom so'rilish til osti yo'llari go'zal tez boshlanadi bilan, dorilar fermentlar va xlorid kislota oshqozon bilan aloqada jigar to'siq emas, balki chetlab, bir umumiy ta'sir bor. Sublingal yomon so'riladi yoki me'da-ichak trakti vayron qilingan, tez-bajaruvchi kichik dozasi yuqori faoliyati (nitrogliserin) bilan moddalar, shuningdek, o'sha J1B, boshqariladi. Preparat to'liq rezorbsiya bo'lguncha til ostida saqlanishi kerak. Uning tarkibiy qismini tupurik bilan iste'mol qilish, bu yo'lning afzalliklarini kamaytiradi. tez-tez muntazam foydalanish og'iz bo'shlig'i til osti shilliq ta'sirlanishini J1B mumkin. Og'izdan tatbiq qilish yo'llari J1Bning yutilishi va uning oziq-ovqat kanalida harakatlanishidir. Bu yo'l bemor uchun eng sodda va qulaydir, bepushtlikni talab qilmaydi. Biroq, J1B ning kichik bir qismi allaqachon oshqozonda so'riladi. Ko'pgina dorilar uchun ingichka ichakning eng zaif gidroksidi vositasi absorbsiya uchun eng maqbul bo'ladi, shuning uchun og'izdan qabul qilish bilan birga farmakologik ta'sir 35-45 daqiqadan so'ng namoyon bo'ladi. Yutilgan LB oshqozon sharbatlariga ta'sir qiladi va uning faoliyatini yo'qotishi mumkin (masalan, insulinning proteolitik fermentlari va boshqa proteinlar bilan tayyorlanadigan preparatlar tomonidan nobud bo'lishi). Ba'zi moddalar uchun xlorid kislota va ichakning ishqoriy muhit befarq emas. Bundan tashqari, oshqozon va ichakdan so'rilgan moddalar portal ven tizimidan jigarga o'tadi, ular fermentlar tomonidan inaktivatsiyaga kirishadi. Ushbu jarayon "birinchi o'tishning ta'siri" deb nomlangan. Shuning uchun, ba'zi dori-darmonlarning (aminazin, giyohvandlik analjezikleri) ovqatlanish bilan yomonlashishi tufayli tomir ichiga yuborishdan ko'ra sezilarli darajada ko'p bo'lishi kerak. Jigar orqali "boshlang'ich o'tish" paytida moddaning biotransformatsiyasiga oldindan tizimli



Shakl. 2.1. Dorivor moddalarni qo'llashning asosiy yo'nalishlari [10]

metabolizm deyiladi. Uning intensivligi jigarda qon oqimining tezligiga bog'liq. O'rtacha metabolizmni baholash uchun quyidagi formuladan foydalaning:

$$f = 1 - \frac{Cl_{o6u}}{V},$$

F - ichki ichakdagi qabul qilingan dozaning bir qismi bo'lib, butun qon oqimiga etib boradi; Cl - umumiy tozalanish (qon plazmasining shartli miqdori, l / min, ml / min, JIB dan bir vaqtning o'zida chiqarilgan); V - gepatotik qon aylanish tezligi.

Shunday qilib, og'iz orqali kiritilganda, dori samarasi sekinlashadi va zaiflashadi. Och qoringa ichilsa lozim t. e., 30 daqiqa davomida emish jarayonida JIB oziq-ovqat va oshqozon sharbatlari ta'sirini oldini olish uchun ovqatdan oldin. oshqozon va yuqori ichak bu vaqtda ovqat hazm qilish sharbat

yashirmoq emas, shuning uchun oziq-ovqat o'z ichiga olmaydi. Ichkarida J1B eritmalar, tuzlar, planshetlar, kapsüller, haplar shaklida AOK qilinadi. oshqozon kislotali muhitda LV ba'zi buzilishining oldini olish maqsadida, me'da shirasining chidamli filmlar bilan qoplangan planshetlar, ichak ishqoriy muhitda tarqatib emas. Preparatning davolash ta'sirini uzaytirish imkonini beradi faol tamoyilini, bosqichma-bosqich so'rilishini ta'minlash doza shakllari (masalan, ko'p-qoplangan planshetlar), bor.

Faol moddalar oshqozon-ichak trakti kuchga uchun og'zaki preparat qachon dozaj shakli dan vysvododitsya kerak. yomon so'riladi dori uchun, u bilan birga yuqori samaradorligi bilan, tizimli yon ta'siri yo'qligini ta'minlaydi, qon, ichiga olmasdan ichak yuqori konsentratsiyasi yaratish mumkin. Shu bilan birga, bu yo'l bilan, ichakning turli qismlarida preparatning teng taqsimlanmagan bo'lishi mumkin.

Og'iz orqali dori-darmonlarni kiritish kusish, konvulsiyalar va bemorning ongsizligi bilan bog'liq emas.

Ba'zan J1B o'n ikki barmoqli ichak ichiga paytimda orqali t. E., duodenally boshqariladi (masalan, achigan uchun uskunalar diagnostik maqsadlar sifatida magniy sulfat) beradilar tez ichak moddalar yuqori kontsentratsiyasi yaratish.

Rektal, to'g'ri ichakka t. E., LP bint (motor) yoki kattalar uchun emas, balki ko'proq 50-100 dan ml klizma doza hajmining shaklida kiritiladi. Rektal ma'muriyati oshqozon shilliq qavati tirnash xususiyati ta'sir etuvchi oldini oladi, va bu qiyin yoki og'zaki (ko'ngil aynishi, qusish, qizilo'ngach siqilish yoki to'siq) ulardan foydalanish amaliy bo'lganda ham bu holatlarda LP foydalanish imkonini beradi. rektal ampula bilan so'ra, LP Portal ven orqali qon kirmaydi, va kimdan kam vena java, shunday jigar o'tib. Shuning uchun, dastur rektal rejimida uchun farmakologik LP harakatlar va doza aniqlik kuch, birinchi navbatda, mahalliy harakatlar uchun mo'ljallangan nafaqat vositalari (mahalliy anestetik, yallig'lanishga qarshi, dezinfeksiyalovchi) kiritish imkonini beradi

og'zidan, balki umumiy faol moddalar (hypnotics, analjezikler orqali boshqariladi qachon ko'ra yuqori antibiotiklar, yurak glikozidlari va boshqalar).

Yutilish LP uning tezligi, odatda, kichik, Og'izdan qo'llash, LP Biyo kirib so'riladi dori faqat bir qismi, chunki, odatda past bo'ladi; Bundan tashqari, bir qancha dorilar oshqozon-ichak trakti va parçalanirlar ularning ko'pchiligi Biyo kamaytiradi biologik transformatsii duchor etiladi jigar orqali aralashma Pass so'riladi. Shuning uchun odatda kundalik va shifobaxsh dozalarda og'iz orqali beriladi. Shuni og'zaki quyida og'zaki ma'muriyati biologik dori beri, enjektabl ma'muriyati uchun tegishli doza yuqorida Los dozasini boshqariladi qachon.

DVning og'iz orqali buyurilishida oziq-ovqat, sut, sharbatlar va boshqa suyuqliklar bilan o'zaro aloqasi kuzatilishi mumkin. Shuning uchun farmakokinetik tajribalar oziq-ovqat va ichish rejimlarini standartlashtirish sharoitida o'tkaziladi. Hayvonlar ustida o'tkazilgan eksperimentlarda LV ning pulverizatsiya darajasi juda muhimdir. Eksperiment sharoitlari LVni standart zamin shaklida bajaradigan holatlardakukun bevosita maxsus ro'za intragastrik yoki o'n ikki barmoqli ichak datchiklari yordamida oshqozon-ichak tizimi organlari joriy etiladi.

Parenteral davolash usullari.

Tez nobud qilmasdan, yoki to'g'ridan-to'g'ri patologik markazida tananing ichki muhitida jib xalos qilish uchun - (oshqozon-ichak trakti chetlab ma'muriyatining yo'nalishi) parenteral barcha turlari shu maqsadga erishish.

Vena ichiga AOK yuborilganda, JIB tez qon oqimiga kiradi, ularning bioavailability yuqori bo'ladi. quyidagicha tajriba hayvonlarga tomir amalga oshirildi: kalamush va sichqonlar - dumi, it, mushuk, maymun - son vena ichiga. LV ning surunkali tomografiyasini qo'llash zarur bo'lsa, vena ichiga yuborish o'rniga intraperitoneal in'ektsiyadan foydalanishga ruxsat beriladi. Ammo LV ning farmakokinetik parametrlarini aniqlashda preparat tomir ichiga kiritilishi kerak.

Nafas olish yo'li tabiatning tabiiy usullaridan eng fiziologik hisoblanadi. Aerozollar shaklida tayyorgarlik afzal mahalliy ta'sir (bronxial astma,

yallig'lanish airways jarayonlar) olish uchun ishlatiladi, biroq, bu tarzda kirib ko'p moddalar so'rib va dicain, aminopyrine, eng antibiotiklar, va hokazo izadrin (adrenalin Rezorbtiv (umumiy) harakatni namoyish .). qattiq va suyuq dori preparatlari (Aerozollar) ning gazsimon yoki yupqa tarqalgan-lari solunmasi intravenöz sifatida, tugab qolardi bilan bolalar, qariyalar va bemorlar uchun, ayniqsa, sezilarli, in'ektsiya igna jarohati bilan birga emas, qon oqimiga moddalar deyarli teng tez kirishining beradi. Amalga ta'siri, ilhomlangan havoda moddaning kontsentratsiyasini o'zgartirishi oson. so'rilish tezligi ham bog'liq nafas hajmi, alveolalar va ularning o'tkazuvchanligi faol yuzasi, lipidlar ham moddalarning o'lchamlari, LP molekulalari, qon oqimi tezligi va boshqalar iyonizasyon hisoblanadi.

Uchmaydigan nafas olish yechimlari foydalanishni osonlashtirish uchun, va gazsimon moddalar (azot oksidi) va uchuvchan suyuqliklar (efir, halotan) joriy va tarqatish uchun maxsus buzadigan amallar (inhaler) foydalanish anestetik mashinalari ventilatörü xizmat qiladi.

DV-dan foydalanishning paxmoqli usuli patologik jarayonga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qilish uchun dermatologiyada keng qo'llaniladi. Yuqori lipofilligi bo'lgan ayrim moddalar qisman teriga kirib, qon oqimiga singib ketishi va tizimli ta'sirga ega bo'lishi mumkin. Teri ichidagi LC ni o'z ichiga olgan zarralar va zarrachalar qonga chuqurroq kirib borishi va emirilishiga yordam beradi. malham asoslarini lanolin, spermaceti va cho'chqa yog'i vazelinle ortiq inson lipidlar yaqinroq tarkibda bu malham bazalarini sifatida, teri PV chuqur kirishining beradi. Transdermal LP tizimli muomalada (masalan, nitrogliserin) qabul uchun yaqinda maxsus "davolovchi tizimi" ishlab chiqildi. Bunday tizimlar, uning ta'siri uzaytirilgan etiladi tufayli bo'lgan teri ustida, bir yopishqoq modda bilan sobit va sekin va uzoq vaqt dori so'rilishini ta'minlash maxsus doza shakllari, bor. Kon'yunktiva qopchasi ko'z LP joriy etish, tashqi eshituv kanal, burun va og'iz shilliq tegishli organlar (konyuk-Tivity, otit, rinit, stomatit) yallig'lanish jarayonlari albatta, eng ta'sir ko'zlaydi. Ba'zi hollarda, ichki muhitga

qattiq, topikal agentlari Rezorbtiv ta'sir (glaukoma masalan, cholinomimetic va antikolinesteraz dorilar) o'tkazishga qodir.

Diyabet insipidusida reorptif antidiüretik ta'sirni olish maqsadi bilan intranasal vazopressinni o'z ichiga olgan gormonal dori qo'llaniladi.

Intrasaviter preparatlarini qo'llash nisbatan kam uchraydi. Intraperitoneal (masalan, antibiotiklar), odatda, kolloak operatsiyalarida qo'llaniladi.

Intraartikulyar va intraplevulyar usullar turli etiologiyalarning yallig'lanish jarayonlarini (artrit, plevrit) davolash uchun javob beradi.

Intradermal, teri osti, mushak ichi, vena, arteriya ichi, subaraknoid, subdural, suboccipital jumladan boshqaruvi, qarshi, eng tez-tez parenteral yo'nalishlar, vnutrikost-NY boshq.

Intradermal ma'muriyati yo'l, birinchi navbatda, diagnostik maqsadlar bo'lib (masalan, antibiotik va mahalliy anestetik, diagnostik TB yuqori sezgirlik uchun individual test) va profilaktika emlash uchun.

DV ning tomir ichiga yuborilgan tomir yo'li tezda qonda maksimal kontsentratsiyani yaratishga va tezkor yordamni ta'minlashda ayniqsa muhim ahamiyatga ega bo'lgan terapevtik samaraga erishishga imkon beradi. Vena ichiga yuborish uchun faqat suvli steril dorilar ishlatiladi; qat'iy tufayli intensiv qon ivish va gemoliz sabab iloji hayoti tahdid Emboli (to'siq) muhim organlar tomirlarida, shuningdek moddalar uchun suspenziya va yog'li yechimlari vena ichiga joriy taqiqlanadi. Bir tomir ichi infüzyonu, fraksiyonel va tomchi kirish bor. Ularning ko'pchiligi har doim kerak emas va hayoti xavf soluvchi (strofantin, ganlioblokatory, plazma-suyuq, va boshqalar) bo'lishi mumkin bo'lgan juda tez ta'sir sabab ega bo'lib JIB ko'pincha, asta-sekin bir tomiridan (ayniqsa bolalar) sanchiladi; Bunday hollarda tomchilab infuzion eritmalardan foydalanish qulay. Tez-tez sur'atini oshirish, odatda daqiqada 10-15 tomchi bilan boshlanadi; maksimal inkretsiya stavkasi daqiqada 80-100 tomchi bo'lishi mumkin.

Vena ichidagi modda izotonik natriy xlorid eritmasida yoki 5% glyukoza eritmasida eritilishi kerak. ayrim hollarda bundan mustasno gipertonik

yechimlari (masalan, 20-40% glyukoza echimlar) tibbiyot J1B, qon tomir endotele mumkin zarar ko'rinishida kam tavsiya.

Intraarterial boshqaruv mintaqada bu arteriya qon bilan to'la bo'lgan moddalarning yuqori kontsentratsiyasini yaratishga imkon beradi. Shunday qilib, antineoplastik xodimlari ba'zan qo'llaniladi. Umumiy toksik ta'sirini kamaytirish uchun qon oqimi sun'iy ravishda to'sqinlik qilishi mumkin (tomirlarni siqish orqali). Ichki arteriyalarda radiopaq preparatlari ba'zan o'simta, tromboz, anevrizma va boshqalarni aniq joylashtirish uchun angiografiya davomida qo'llaniladi.

Enjeksiyalangan usullardan teri osti va mushak ichiga keng tarqalgan. Preparat og'iz yoki tomir ichiga yuborish mumkin emasligi, shuningdek, farmakoterapevtik samarani uzaytirish maqsadida qo'llaniladi.

Sekin yutilish J1B (ayniqsa yog'li echimlar) u asta-sekin istalgan konsantrasyona unda qonga ozod va saqlanadi qaysi bir teri osti kletchatkasi yoki mushak ombori yaratish. Teri osti va mushak ichiga kiruvchi moddalarni aniqlanadigan mahalliy tirnash xususiyati ta'siriga olib kelmang, chunki bu yallig'lanish reaksiyalari, infiltratlar va hatto nekrozning sababi bo'lishi mumkin.

In'eksion teri osti inyeksiya bilan, preparatni etkazib berish tezligi pasayadi. Biroq, tomir ichiga holda buyuk, ularning biologik saytida jarayonlar J1B qirg'in yo'qligi tufayli. Shunday qilib, Qandli diabet insulin bog'liq shaklida insulin izchil va etarlicha sekin yagona Kiruvchi tayyorlash uchun teri ostiga yuboriladi. Shunday qilib, dori enteral ma'muriyati tufayli zhelu yilda zling-insulin-ichak yo'llarining aslida 100% to'lqin vayron qoladi, deb aslida, mumkin emas. Eksperimental hayvonlar J1B teri ostiga, odatda, piyoda yoki umurtqa pog'onasi yonida orqa, teri ostida boshqariladi.

Mushak ichiga ma'muriyati teri osti uchun odatda o'xshash farmakokinetigi J1B ta'sir, lekin u odatda qonda LP tez ta'minoti kuzatiladi. Los eksperimental hayvonlar son yoki kestirib mushaklarda mushak ichiga sanchiladi.

Subaraknoid, subdural, suboccipital - LP oz qon-miya to'siq miya membrana ostida amal qilishi mumkin buni qabul qiladi. Misol uchun, yuqumli shikastlanish to'qimalarining va meninkslerin yoki myelography uchun radyopak agenti ishlatiladigan ayrim antibiotiklar beri.

Bolalar uchun vena ma'muriyati texnik olmasligiga ishlatiladigan Intraosseous quyish, kekxa odam (intrasternally - sternum yilda), va ba'zan plazma-mablag'larning katta hajmi joriy etish (cancellous suyak to'pig'i suyak) uchun.

Elektroforez majoziy ma'noda qonsiz in'ektsiya deb ataladi. Anion va kationlar butun teri orqali (ter va yog 'bezlari yo'llaridagi orqali) tanasiga kirib uchun elektr maydon ostida ega LP va shilliq pardalarni iyonize. Qisman, ular hujayralarni va interstitsial suyuqlikning oqsillar bilan muloqot orqali to'qimalarining saqlanadi, va qisman umumiy aylanishini kirib, so'riladi.

2.3. Tana tarkibidagi dorivor moddalarni iste'mol qilish.

Assimilyatsiya jarayoni to'siq membranalar tomonidan ajratilgan tananing ichki muhitda in'ektsiya ularning sayt, dan LP kirib (transport) uchun bir jarayon. Bu pardalar bir necha hujayralari qatlamlari (teri, platsenta), bitta hujayralari qatlami (ichak epiteliysi) yoki, tez-tez, hujayra membranalar va lipid va oqsil molekulalarining qatlamlari iborat subcellular pardalar madaniyati bor tashkil topgan bo'lishi mumkin.

Ushbu biologik tuzilmalarning xilma-xilligiga qaramasdan, ular orqali LP ning kirib kelish printsiplari bir-biriga o'xshashdir. Bu quyidagi mexanizmlar asoslangan: (. 2.2-rasm, rang Insert) passiv diffuziya, engil diffuziya, filtrlash, faol transport.

Passiv diffuziya. moddalarning passiv diffuziya jarayoni, har ikki yo'nalishda ham energiya xarajatlar va iloji bo'lmagan, ya'ni. E. Ikkala ichki hujayralar va undan sodir bo'ladi. yo'nalishi va moddiy oqimi J kattaligi, membrana orqali tarqalgan Fick ning tenglama ko'ra, uning tomonning ham parda yoki konsentratsiyasi farq moddaning konsentratsiyasi gradienti bilan belgilanadi:

$$J = -D \text{ grad } C^M \approx \frac{D(C_1^M - C_2^M)}{l},$$

bu erda D - diffuziya koeffitsienti; C_1^M va C_2^M –, membrana yuzasida moddaning konsentratsiyasi, l -membrana qalinligi. Membrana yuzasida o'lchagan konsentratsiyasi qiyin ekan, konsentratsiyasi yuzasi, C_1 yaqin hal ishlatiladigan

$$J = -D \text{ grad } C^M \approx \frac{D(C_1^M - C_2^M)}{l},$$

bu erda D - diffuziya koeffitsienti; C_1^M va C_2^M –, membrana yuzasida moddaning konsentratsiyasi, l -membrana qalinligi. Membrana yuzasida o'lchagan konsentratsiyasi qiyin ekan, konsentratsiyasi yuzasi, C_1 yaqin hal ishlatiladigan va C_2 , bu erda $C_{m1} = KC_1$, $C_{m2} = KC_2$, bu erda K - taqsimlash koeffitsienti. O'zgarish bilan biz qo'lga kiritamiz

$$J = \frac{DK}{l} (C_1 - C_2)$$

bu erda $DK / L = P$ membrananing o'tkazuvchanlik koeffitsienti bo'lib, tajriba asosida aniqlanishi mumkin (membran potensialini o'lchashdan). Fick ning Tenglama quyidagicha, passiv diffuziya quyi konsentratsiyasi J1B (konsentratsiyasi gradient) oliy dan yo'nalishda sodir bo'ladi va membrana, ya'ni har ikki tarafida to'liq tenglashtirish konsentratsiyasi qadar davom etadi. E. termodinamik muvozanat erishish. Shunday qilib, lipofil (asosan qutbsiz) moddalar so'riladi. Moddalarning lipofilligi qanchalik baland bo'lsa, ular hujayra membranasidan engilroq bo'ladi. Shu bilan birga, J1B ning sezilarli miqdori zaif gidroksidi yoki ionlashishga moyil zaif kislotalardir. Bu holda passiv diffuziya moddalarning pH qiymatiga va moddaning pKa-ga - molekulalarning yarmi ajraladigan pH qiymatiga bog'liq.

Keyinchalik katta lipofiliya tufayli neytral molekulalar membranadan ionlar va polar molekulalardan ham osonroqdir. J1B molekulalarining ionlashmagan (H) va ionlashtirilgan (A-) shakllari orasidagi nisbat (zaif kislota) Henderson-Hasselbax tenglamasi yordamida osongina aniqlanadi:



$$pH = pK_a + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}.$$

Birlikning o'rtacha pH qiymatining o'zgarishi shu tarzda uni o'zida eritilgan molekulalarning ajralib ketish darajasini o'nlik tartibga o'tkazishga olib keladi. O'rtacha pH (oksidlanish) ning pasayishi, agar J1B kuchsiz kislota bo'lsa, undagi ionli bo'lmagan shaklning konsentratsiyasini oshirish va transport jarayonini yaxshilashga olib keladi. Aksincha, qabul qiluvchi natriy hidrojenkarbonat, oshqozon dan masalan, atsetilsalitsil kislota so'rilishini oldini oshqozon pH (alkalinization) oshirish. kislotali muhitda kuchsiz tayanch va yaqin butunlay hazm balandligi uchun oshqozon so'riladi mumkin emas ajrala (Masalan, aminopyrine, va hokazo.) - Boshqa tomondan, dorilar to'g'risida.

Chaqaloqlarda oshqozon kislota bir kam darajasi (5.0 haqida pH) ham kattalar, organik bazalar va organik kislotalarning yutilish kechiktirib singishi bilan solishtirganda jadallashtirish oshqozon tarqoqlik, qodir dori singishi, ustidan muhim ta'sir ko'rsatadi.

Nur diffuziyasi. LP ning o'ziga xos vektor molekulalarining ishtiroki bilan biologik membranalar orqali transportirovkalash. Bu holatda, passiv diffuziya holatida bo'lgani kabi, moddalarning tashilishi kontsentratsiyali gradiyent davomida sodir bo'ladi va energiyaning sarflanishi bilan bog'liq emas, lekin uning tezligi ancha yuqori. diffuziya orqali engil moddalar Kiruvchi qo'ng'iroqlar misollar nuklein kislotalar, ayrim biologik faol moddalar va J1B bo'yicha, Purim va pirimidin asoslaridan hujayra ichiga transport sifatida xizmat qilishi mumkin (glyukoza, glitserin, aminokislotalar, vitaminlar va boshqalar.). engil diffuziya bir klassik misol - kichik ichak cyanocobalamin maxsus transport oqsil biermerin jalb (vitamin B 12) epitelial hujayralari yuzasida yutilish ("ichki omil"),

Filtrlash. Lipitda erimaydigan moddalar biologik membranalar orqali past darajada tarqaladi va hujayraning ichki qismini filtrdevorlarining gözeneklerinin kararlaştırmışlardır. ichak epiteliysida membranalarida gözeneklerin diametri

Biroq faqat Bunga suv, ba'zi ionlar (Cl va boshq.), kichik hidrofil molekulalar (masalan, karbamid) kirganini, 0,4 nm, yoki 4-5 Å dan oshmaydi. Zichlik Hidrostatik filtrlash va osmotik bosim bog'liq. Foydalanuvchining barcha e'lonlar, transport - energiya xarajatlar bilan maxsus transport tizimlari (tashuvchisi molekulalari) konjugat foydalanish, ularning kimyoviy xamda deg'ishliklerine qarshi Modda orqali transport molekulalari JIB (ya'ni, "yuqoriga" trafik ..).

Biologik membranalarida, faol transport bilan ta'minlash maxsus fermentlar tashuvchilar bor. membrana qutb molekulada (yoki ion) JIB tashuvchi bilan qaytar kompleksi kiradi yaqinlashdi. agenti kompleks zichligi molekulalar tuzilishi bog'liq. faol transport tarkibiy o'ziga xosligi bilan tavsiflanadi uchun, transport tizimlari to'ldirish, va uning raqobatbardosh inhibitsiyonunun qobiliyatini (ya'ni. E. moddaning molekulalar orasidagi strukturaviy yoki konformatsion yozishmalar tashildi va transport molekulalarni amalga oshirilmoqda). Shunday qilib, uning tarkibiy analog streptotsida ko'ra 1600 marta katta uchun Transportchi uchun parabens afinitenin uchun. JIB Shuning uchun ta'siri raqobatbardosh antagonizm tamoyiliga asoslangan, yuqori, doimo qo'llab-quvvatlanadi dozalarda beriladi. Biroq, tizimi o'tkazish imkoniyati tashuvchisi molekulalar sonini cheklangan. dozada o'sish doim davolash ta'siri ham ortishiga olib kelmaydi, shuning uchun. Bunday hollarda, LP bir ortiqcha, oldindan o'zgarmagan shaklida chiqariladi.

XULOSA faol transport - davriy aylantirish tashuvchi: membrana va past bir tashqi yuzasida LP bilan yuqori qarindoshlik - yangi murakkab parchalab shakllangan ichki, ustida. LP hujayrani kiradi, va tashuvchisi membrana va hk tashqi yuzasiga qaytariladi Bu mexanizm "biologik nasos", deyiladi. Qon plazmasi konsentratsiyasi gradienti dan qalqonsimon follikullar yod 50 dan 500 uchun oksidlanish fosforillanish va maxsus ATP gidroliz energiyasi ko'tarib tashildi materiallar kimyoviy salohiyati Bu sezilarli o'sish yo'llash, masalan: bir konsentratsiyasi gradienti qarshi faol transport moddalar to'qimalarda bir notekis taqsimlash yaratadi ATP-asoslarini tashish. oldini olish, shuningdek, ancha

so'rilishini va dori moddaning hujayra ichidagi taqsimlash bezovta qilishi mumkin metabolik zahar ta'sirida, turli patologik sharoitlarda ATP-àşę.

Foydalanuvchining barcha e'lonlar, transport foydalanib, past molekulyar og'irligi kationlarining Na ⁺, K ⁺, Ca ²⁺, glyukoza, aminokislotalar, kuchli organik kislotalar va bazlar, yurak glikozidlarini, pirimidin bazalari, tiamin va boshqa vitaminlar, kortikosteroid va boshqalar hazm singishi amalga oshiriladi.

Bundan tashqari, molekulyar og'irligi past moddalar pinozitoza va fagotsit davomida hujayra ichiga kirib mumkin. Pinositoz (yunoncha Pino dan -. Singdiruvchi - kytos iching) - bir korpuskulyar yutilish yoki fagotsitoz kabi tashib moddaning atrofida vezikülleri (kofullar) izchil shakllantirish bilan İnvajinasyon (intussusepsiya) biomembrane yuzasi orqali amalga oshiriladi peresorbtsiya. Quviq membrana qalinligi orqali o'tadi, va nihoyat estruktsiya (bo'shatish) plazma yoki hujayra ichidagi kosmosga flakon mazmunini keladi. pinositoz orqali kameralar (ko'p emas 750 dan nm zarracha diametri oqsillar va nuklein kislotalar) makromoleküllerin aldamoq va mumkin ham, aftidan, yog 'kislotalari va yog'da eruvchi vitaminlar. qiziqtirgan hujayralarga lipozomlan olingan ehtimollik - fosfolipidlar shaklida yangi doza formasini istiqboll DV bilan fosforitik vazikullar ularning bo'shlig'iga kiritilgan. Lipozomlar ushbu moddalarni tananing ferment sistemalari va tez buyraklarni chiqarib tashlash orqali himoya qiladi, bu ularning ta'sirini sezilarli darajada uzaytiradi.

2.4. Tibbiy moddalarni organ va to'qimalarda taqsimlash.

Suzib chiqadigan moddalar natijasida qonga, keyin esa turli organlarga va to'qimalarga kiriladi. boshlang'ich doza uchun ma'muriyati nisbatan keyin muayyan vaqt o'tgach, plazmada bepul (erkin) moddalar ulushi dori Biyo hisoblanadi. VV tomir ichiga kiritilganda, uning biologik usuli mavjud. LVni og'iz orqali yuborishdan so'ng, uning bioxilma-xilligi bir nechta sabablarga ko'ra birlikdan kam bo'lishi mumkin: tugallanmagan emilim; oshqozon-ichak trakti tarkibida metabolizm; portal qon bilan birlashtirilgan jigarda metabolizm.

Farmakokinetik ko'rsatkichlari va dozalash rejimi quyidagilarni aniqlaydi:

- har qanday vaqtda tanadagi LV darajasi;

- takroriy in'ektsiya bilan tanadagi doimiy LP darajasiga erishish uchun qancha vaqt talab etiladi;
- LP ni tanadan butunlay olib tashlash uchun qancha vaqt ketadi?

Tarqatish hajmi tushunchasi (V_D)

$$V_D = \frac{A}{[D]_p},$$

birinchi taxminan organizmni yaxshi aralashtirilgan idish bo'lib, shuning uchun: bu erda A - tanadagi LP miqdori; $[D]_p$ plazmadagi LP konsentratsiyasi; V_b - bu ham hisoblangan, ham takrorlanadigan, ham klinik jihatdan ahamiyatli.

DV ning qiymati haqiqiy emas, balki sezilarli hajmga ega. "Ovoz" atamasi metaforik ma'noda ishlatiladi. tarqalishi hajmi - bu uning plazmadagi konsentratsiyasi teng konsantrasyonda dozaning davomida dori yagona tarqatib yuborish uchun zarur bo'lgan suyuqlik, faraziy bir hajmlari. Aniq miqyosdagi taqsimot organlar va to'qimalarda LV qanday tarqalganligini ko'rsatadi. yuqori hokazo dori organlar va to'qimalarda faol kirib borib, u yog 'to'qimasida to'planib va qondagi bir oz korlichestve qoladi.

70 kilogramm tana og'irligi bilan quyidagi V_b qiymatlari odatda kuzatiladi:

3 L - LV faqat qon plazmasida;

15 L - LV qon plazmasida (3 L) va hujayralararo suyuqlikda (12 L);

40 L - LV hujayra ichi va hujayralararo suyuqlikda tarqatiladi;

400-1000 l - LV to'qimalarda saqlanadi va qondagi konsentratsiyasi past bo'ladi.

DV qiymatlari odatda aniqlanishi mumkin. Siz bir Bolus LV kiriting, LV turli vaqtda quyish plazma darajasini aniqlash va so'ngra nol davrida konsentratsiyasini aniqlash uchun extrapolating tomonidan lozim. Davolash LP boshida organizmida bor va boshlang'ich dozasini foydalanib, deb nomlangan Loading doza (yuklash dozasi), harakat saytida zarur miqdorda LV (L_{tsel}) erishdi. Loading doza (LD) har doim qiymati L_{tsel} va kirib LP nafaqat miqdori mos emas yildan tenglama bilan qo'shimcha parametr so'riladi mumkin - Biyo (B) (Biyo), ya'ni xitlar dozaning (0 1) ning ulushi .. qon oqimida:

$$LD = \frac{A_{\text{ue},n}}{B} = \frac{V_D \cdot [D] P_{\text{ue},n}}{B}.$$

Shunday qilib, V_b , $[0]$ R_{cel} va B parametrlari LD o'rnatish dozasining qiymatini belgilaydi. Boshqa so'zlar bilan aytganda, plazmada maqsadli LP R_{tsel} konsentratsiyasini erishish uchun zarur bo'lgan doza hokazo qiymatlari orqali aniqlanadi, va B $[0]$ R_{tsel} bo'ladi. Shunday ekan, siz LP individual dozalash aniqlash imkonini beruvchi, farmakokinetik parametrlari mavhum emas, deb ochiq-oydin, lekin katta klinik ahamiyatga ega. Boshqa parametrlar foydalanish - rasmiylashtiruvidan LP (C_1) bartaraf etish jarayonini ko'rsatuvchi (vaqt birligi LP ma'lum bir miqdorda yo'qoladi qaysi qon yoki plazma hajmi) - tozalash tizimlari (metabolizm va ajratish) orqali chiqariladi Lo olishdan (xizmat doza qiymatini aniqlash mumkin M_d) muntazam ravishda olingan LP miqdori va dozalar (D) oralig'i. Muvozanat holatida LP ning plazmadagi konsentratsiyasi asosan uni tozalash bilan aniqlanadi. Bunday holda, LV ni kiritish darajasi teng bo'lishi kerak

$$\frac{M_D}{D_1} = \frac{[D] P_{\text{ue},n} \cdot Cl}{B}.$$

Farmakokinetik chiziqlar. Odatda, eksperimental va klinik ish kinetik chiziqlar, eng kamida qondagi LP konsentratsiyasining o'zgarishi, tavsiflovchi - to'qimasida, va hatto kamroq - hujayra va uning kompartmanlarida. Buning sababi shundaki, qon interstitsial suyuqlik bilan tekshirish uchun eng maqbul bo'ladi. Bundan tashqari, LP ning tizimli ta'siri ularning qonda mavjudligi bilan bog'liq qurilish yoki foydalanish farmakokinetik egri etiketli LP (radioaktiv yoki boshqa teg), yoki bu dori aniqlash uchun maxsus usullar uchun tajribalarida (fizik-kimyoviy, immunologik va mikrobiologik al.). Eng nozik zamonaviy usul yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasidir. Shuni ta'kidlash kerakki, LV ni aniqlash usullari uning faol metabolitlarini aniqlashga imkon beradi.

DV ning konsentratsiyasi vaqtida o'zgarishlar farmakokinetik chiziqlar deb ataladi. Odatda eksperimentda LV (C) konsentratsiyasining vaqtga (t)

bog'liqligiga bir necha nuqta aniqlanadi. $C(t)$ ga qaramlikni doimiy uzluksiz funksiya bilan interpolyatsiya qilish farmakokinetik egri. Shakl 1da keltirilgan farmakokinetik egri chiziqlarning murakkabligi va xilma-xilligiga qaramay. 2.3, ularning barchasi o'ziga xos joylarga ega.

1. Reaksiya induksiyasi bosqichi. LP kontsentratsiyasida sezilarli o'zgarishlar yo'q.

2. LP kontsentratsiyasining pasayishi.

3. LP kontsentratsiyasining o'zgarishini to'xtatish bosqichi uning kontsentratsiyasining deyarli nolga tushishi bilan bog'liq.

Deyarli doimiy kontsentratsiya bosqichi.

5. LP kontsentratsiyasini oshirish bosqichi.

6. Yaylaga kirish bosqichi.

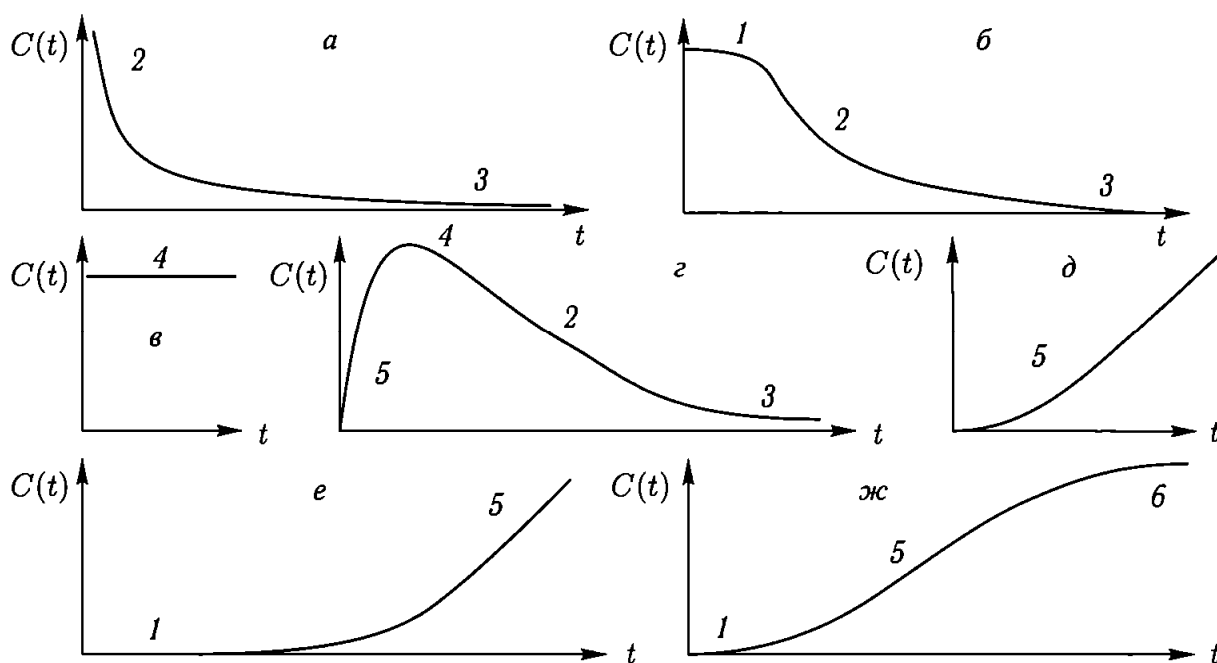
Farmakokinetik chiziqlarni tahlil qilish. Biz shakl 1da keltirilgan odatda farmakokinetik egri tahlili. 2.4.

Bu farmakokinetik kavisning quyidagi xarakteristikalar eng muhimi:

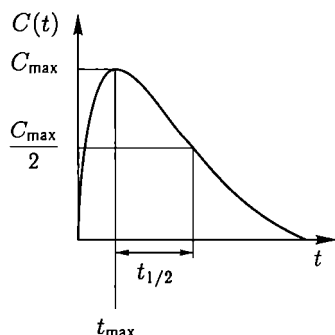
0 Stax - LP ning maksimal erishiladigan konsentratsiyasi;

2) LP ning maksimal konsentratsiyasiga erishish uchun maksimal vaqt;

3) $t_{1/2}$ - LP maksimal konsentratsiyasi (tugatish yarim-vaqti bilan, konsentratsiyasi poluumensheniya LP) yarim-hayot vaqti;



Shakl. 2.3. Farmakokinetikning turli xil turlari: 1-6 - kinetik egri bo'limlari (matnda sharhlar); a - tomir ichidan bir martalik administratsiya; b - tomir orqali tomchilab yuborish; v - doimiy vena ichiga infuziya; g - mushak ichiga yoki teri ostiga qarshi; d, e, g - JIB ning tanaga og'iz orqali yuborilishi



Shakl. 2.4. Farmakokinetikning asosiy parametrlari

- 4) farmakokinetik egri yoki integral farmakokinetik egri ostidagi maydon;
- 5) farmakokinetik kavisning har bir nuqtasida lotin qiymati yoki differentsial farmakokinetik egri.

Shuni ta'kidlash kerakki, PVning maksimal erishiladigan konsentratsiyasi va uning erishilgan vaqti, asosan, preparatlash usuli va LV dozasi bilan aniqlanadi (2.3-rasmga qarang). LP qondagi ma'muriyati LP konsentratsiyasi vaqtda, entravaskular boshqariladi bo'lsa Shunday qilib, maksimal bo'ladi, r. F. $\xi = 0$. daqiqa yarim hayot vaqt tanadan uning biyodönüşüm va chiqarilishini belgilaydi LP kimyoviy tuzilishi, shuningdek kasalligini borligiga asosan bog'liq patologiya, ayniqsa, jigar kasalliklari, buyrak, endokrin bezlari va boshqalar. Parametrlar integral va differentsial farmakokinetik chiziqlar bu barcha omillar bilan belgilanadi.

DV odatda LV (t) massasi bilan ifodalanadigan ma'lum dozada qo'llaniladi. Ayni paytda, farmakokinetikler ko'pincha organlar yoki to'qimalarda LP konsentratsiyasini aniqlash. LP massasini va

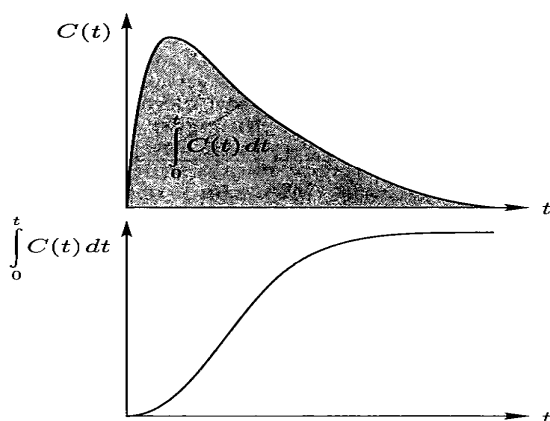
$$C = \frac{m}{V_D},$$

uning kontsentratsiyasini aniqlash uchun, quyidagi formuladan foydalaning:
 V_b - LV tarqatish hajmidir. DV ning tarqalishi hajmi eng muhim farmakokinetik xarakteristikadir va uning ta'rif farmakokinetikaning asosiy vazifalaridan biridir. Agar V tana vaznining 5% dan ko'p bo'lmasa, LV faqat qonda taqsimlanadi. Agar V 5 dan 100% gacha bo'lsa, u holda preparatning organ va to'qimalar orqali taqsimlanishi amalga oshiriladi. Agar V 100% dan ortiq bo'lsa, LP to'planishi (to'planishi) sodir bo'ladi.

Formulalar (2) da ko'rsatilgan parametrlar ham o'zgarmas, ham o'zgaruvchan bo'lishi mumkin. LV tarqatish hajmini aniqlashning amaliy usullari quyida keltirilgan.

Integral va differentsial farmakokinetik chiziqlar. Farmakokinetik chiziqlarni miqdor jihatdan tahlil qilish uchun ularning integral va differentsial taqrizlari qo'llaniladi. Integral farmakokinetik egri AUC (egri chiziq ostida) vaqt ichida farmakokinetik egri sohasidagi o'zgarishni tasvirlaydi (2.5-rasm):

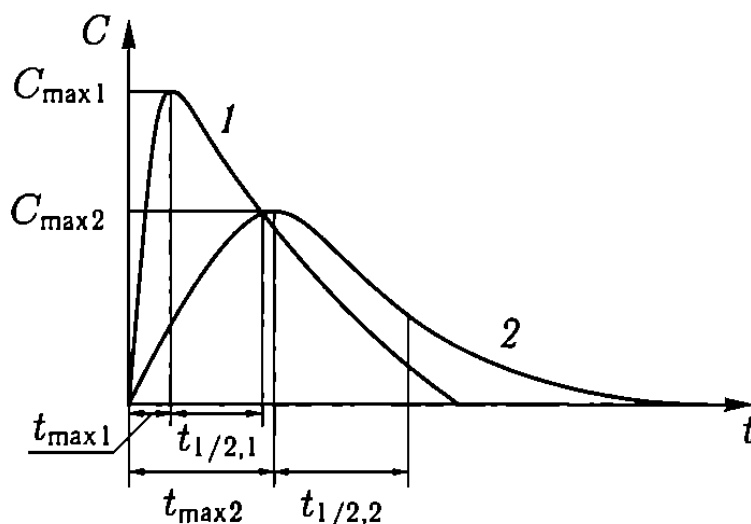
$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt.$$



Farmakokinetik egri maydonini hisoblash uchun zamonaviy kompyuter dasturlari turli algoritmlardan, xususan trapezoid usuldan foydalanadi [12]. AUCni aniqlagandan so'ng, bo'sh joy qiymatini hisoblang: Kassetaning o'lchami hajmi / vaqti, masalan, ml / min, l / s nisbati bilan belgilanadi. Glyukoza organizmdan o'pka, teri, jigar, buyrak va boshqalar tomonidan LVni yo'q qilish (yo'q qilish) tizimlarining umumiy samaradorligini tavsiflaydi. Kassatsiya miqdori bir martalik LW dan chiqarilgan sinovli to'qimalarning hajmini

tavsiflaydi. Tozalash qiymatining pasayishi organizm tizimlarining ishlashida va organizmdagi toksik metabolik mahsulotlarning to'planishida jiddiy o'zgarishlarni ko'rsatadi.

Shunisi e'tiborga loyiqki, butunlay boshqa farmakokinetik chiziqlar ostida bir xil hududni yopish mumkin (2.6-rasm). sosiy farq

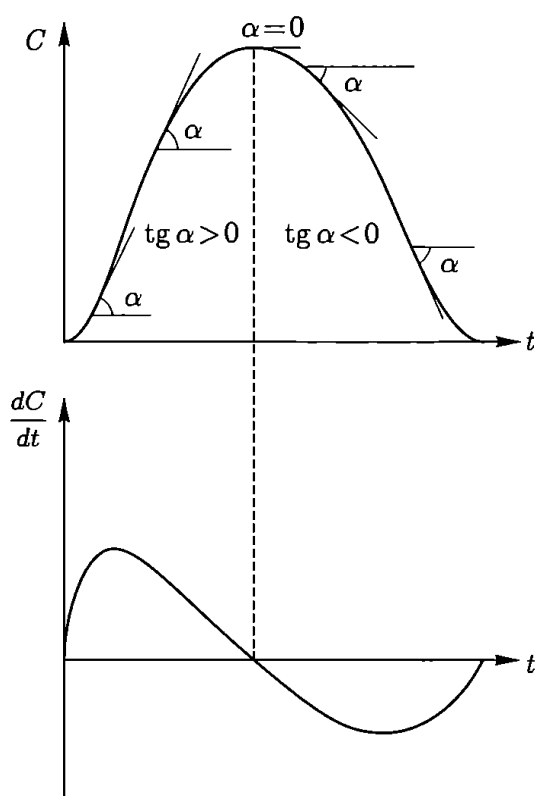


Rasmda egri o'rtasidagi miqdoriy farmakokinetik parametrlari qiymatlari hisoblanadi gijgijlash: ortiq 1 egri A maksimal konsentratsiyasi, va maksimal konsentratsiyasi va Shunga muvofiq egri 2. kam yarim-hayot erishish uchun vaqt, JIB, egri 1 tasvirlangan, tez yetkazib berish bilan ifodalanadi (suyuqlik) va LW ga nisbatan tezroq yo'qotish, egri 2 bilan tavsiflanadi.

Bu egri 1 va 2 ostida maydoni teng, chunki, fermentlar, vitaminlar va boshqa dori-darmon ferment preparatlar, CO-omillar va ingibitorlari ma'muriyatining terapevtik ta'siri qat'i nazar, kinetik, ularning konsentratsiyasi egri tasvirlangan o'zgartirish nima xil ekanligini taqdir qilinadi. Ayni paytda, tufayli StaH2 individual davolash qator oshadi yuqori ehtimolini uchun zaharli asoratlari maksimal egri 1 xavfli imkoniyati katta qadriyatlar tez muvaffaqiyat. Bundan tashqari, yuqori bartaraf darajasi tana siydik tizimiga katta yuk nazarda tutadi. Shuning uchun bunday dorilarning yarmini ko'payishi, jigar yoki buyrak funksiyasi buzilgan bo'lsa, sezilarli darajada oshadi. Shu munosabat bilan,

siydik organlar va tizimlar buzilgan funktsiyasini bemorlar sekin tezlik va Kiruvchi-hayot vaqt katta qadriyatlar bilan kinetik egri 2 ceteris qattiq saqlab o'zgarmaydigan, t. E. afzal bo'lishi uchun formülasyonlari tasvirlangan formulalar afzal kerak. LV uchun integral kinetik egri chiziqlari qurilishning alkillash mexanizmiga ega. oddiy usuli, differensial farmakokinetik egri qo'lga - dastlabki konsentratsiyasi-vaqti egri har bir nuqtada chiziqlarga (a) qiyalik yuritadigan chiziqlarga aniqlash: (shakl 2,7).

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{dC}{dt}.$$



Differentsial kinetik egri

Quyida ko'rsatilgan bo'ladi, deb, asosiy farmakokinetik aniqlash, uning samaradorligini oshirish va yon ta'siri xavfini kamaytirish maqsadida eksperimental farmakologik tadqiqotlar rejalashtirish, shuningdek, iqtisodiyot davolash optimallashtirish uchun zarur ko'rsatkichlari.

Farmakokinetikani modellashtirish.

LP tajriba murakkab o'zgarishlarning bir qator tanasida, qonga va efferent organlar va to'qimalarga kirib qondan in'ektsiya saytdan keldi. to'qimalarda, jigar, buyrak, o'pka va boshqa organlar Biyo LP duchor. Natijada, LP yoki ularning metabolitlari organizmdan chiqariladi, ko'pincha siydik yoki safro bilan chiqariladi. Ko'pgina hollarda, barcha jarayonlarni hisobga olish juda murakkabligi tufayli qiyin. Bundan tashqari, yuqorida ko'rsatilgan jarayonlarning aksariyati eksperimental tarzda o'rganish deyarli mumkin emas. Shu bilan birga, tanadagi miqdor o'zgarishi LP konsentratsiyasini ta'riflash uchun bir ehtiyoj bor. Ushbu muammoni hal etish uchun farmakokinetikada tananing kontseptsionalari qo'llaniladi [12].

Tananing farmakokinetikasi modelini namoyish etishning markaziy kontseptsiyasi bu qismdir. Kamera teng deb qabul qilinadi kamera barcha fazoviy punktlarida LP kontsentratsiyasi bilan, bo'sh joy (to'qima) suyuqlik cheklangan miqdori bo'ldi. Kamera hajmi ham deyarli o'zgarmas va vaqt bilan o'zgarmas deb taxmin qilinadi.

Tananing xona tasviri modellangan, soddalashtirilgan. kameralar qon, limfa, interstitsial suyuqlik va suyuq tabiiy anatomik joylarda sifatida harakat qilishi mumkin kabi. Palataning modellari bizga quyidagi shartlar bajarilgan taqdirda LP kontsentratsiyasining haqiqiy o'zgarishini ta'riflashga imkon beradi.

Jib otaning kameradan ajratish vaqti kamerada bir xil LB kontsentratsiyasini o'rnatish uchun zarur bo'lgan vaqtdan ancha uzoqdir. So'ngra kameraning barcha nuqtalarida JIB konsentratsiyasi bir xil bo'lishi mumkin. DVning diuritik yoki osmotik ta'siri yo'q, bu kameraning hajmini o'zgartiradi. Aks holda, LV kontsentratsiyasiga bog'liq kameraning hajmidagi o'zgarishlarni hisobga olish kerak.

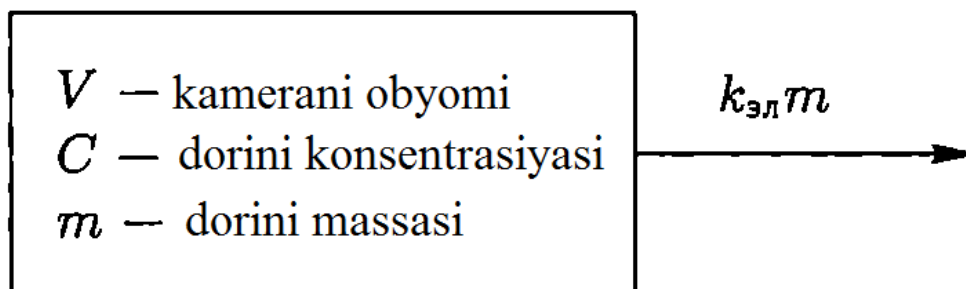
Amaliyot shuni ko'rsatadiki, LP larning aksariyati uchun yuqorida keltirilgan shartlar bajariladi, bu kamera modellari yordamida organizmdagi konsentratsiyasining o'zgarishini tavsiflashga imkon beradi.

Modelni tuzishda ishlatiladigan kameralar soniga qarab, bitta, ikkita va ko'p kamerali modellarni ajratib ko'rsatish.

Bir hujayrali farmakokinetik modellar.

Eng oddiy holatda faqat bitta kamera mavjud. Bunday farmakokinetik modellarga bir palatali modellar deyiladi.

Eng oddiy bitta kamerali modelning sxemasi shakl. 2.8.



Shakl. 2.8. Oddiy yagona palatali farmakokinetik model sxemasi

DV bir vaqtning o'zida kameraga kiritilgan deb hisoblanadi va uni olib tashlash darajasi kamerada LV miqdori bilan mutanosibdir. Darhaqiqat, yagona kamerali farmakokinetik model qonga LP ning bir vaqtning o'zida kiritilishiga to'g'ri keladi, metabolizatsiyalanmagan LV esa tanadan sobit bo'lgan tezlikda chiqariladi.

Amaliy massa qonuniga ko'ra

$$\frac{dm}{dt} = -k_{эл}m,$$

bu erda m - LV ning massasi, va KL - LVning tugatish sobitidir.

Yo'q qilishning tezligi sobitroq bo'lsa, LV tezroq tanadan ajralib chiqadi, uning harakati qancha qisqa bo'lsa.

Tenglama (4) eritmasi deyiladi

$$m = m_0 \exp(-k_{эл}t),$$

bu erda m_0 LPning boshlang'ich massasi.

Shuni ta'kidlab o'tish kerakki, real farmakokinetik tadqiqotlar ko'pincha LKning massasini emas, balki uning konsentratsiyasini o'lchab beradi. Ko'pincha LP konsentratsiyasi qonda aniqlanadi. Tajribali hayvonlarda qon namunalari, quloq venasidan, quyruq tomirlaridan (kalamushlardan), teri osti tomirlaridan (itlar) va boshqalardan amalga oshiriladi. LP konsentratsiyasi to'liq qon yoki sarumda aniqlanadi.

V kamerasining shartli (sezilarli) hajmini sobit deb hisoblasa, massa va LPC konsentratsiyasi o'rtasidagi munosabatlar quyidagi tarzda yoziladi:

$$m(t) = VC(t).$$

Keyin tenglama (4) kabi qayta yozish mumkin

$$\frac{dVC}{dt} = V \frac{dC}{dt} = -k_{\text{эп}} VC,$$

$$\frac{dC}{dt} = -k_{\text{эп}} C,$$

$$C = C_0 \exp(-k_{\text{эп}} t),$$

Co bu erda JIB ning birinchi konsentratsiyasi.

DV bir vaqtning o'zida kameraning barcha nuqtalarida bir xil konsentratsiyaga kiritilmasligini unutmang, shuning uchun LP kiritilgandan so'ng LV ning diffuziya jarayoni kameraning boshqa barcha nuqtalariga kirish joyidan boshlanadi. Tenglama (5) faqat JIzning diffuziya sig'imi darajasi LP eliminatsiya stavkasini o'zgartirgandan ko'ra kattaroq bir necha buyruqlar bo'lsa amal qiladi.

Tenglama (5) logarifmini olishimiz mumkin

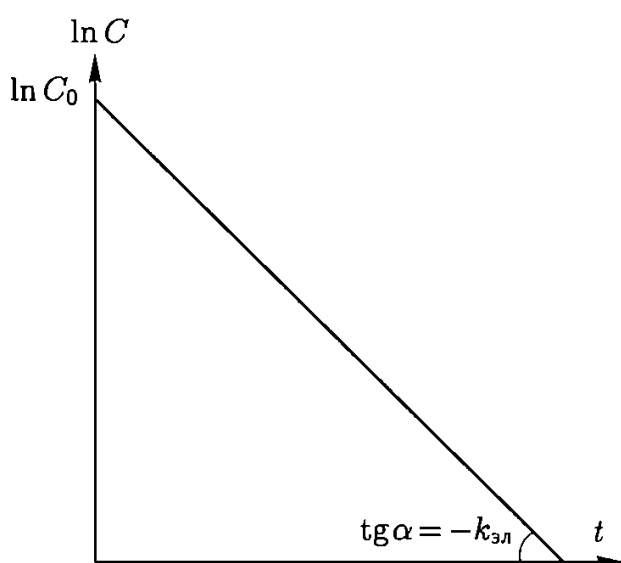
$$\ln C = \ln C_0 - k_{\text{эп}} t.$$

Shunday qilib, eng oddiy yagona kamerali modelda, semilogarifmik koordinatalarda LP ning konsentratsiyasiga vaqtida bog'liqligi linear hisoblanadi. Bu holda, Nishab burchagining burchagi yo'qolish tezligi

sobitligining belgisiga to'g'ri keladi va chiziqning abscissa o'qi bilan kesish nuqtasi ordinatasi LP ning dastlabki konsentratsiyasining logaritmidir (2.9-rasm). Shuning uchun, bitta kamerali Farmakokinetik modellash tirish do'grusal regressiya tenglamasidan aniqlanadi. Regression parametrlari har qanday standart statistik dasturiy ta'minot to'plami yordamida osongina tanlanishi mumkin.

Farmakokinetikani eksperimental tadqiq qilishda har bir tajriba nuqtasini olish uchun kamida 6-8 hayvonni olish tavsiya etiladi. Bir palatali farmakokinetik model parametrlarini hisoblash uchun konsentratsiya-vaqt munosabatlarining kamida 3 nuqtasini aniqlash kerak. Ballar orasidagi vaqt oralig'i bir xil yoki geometrik progression shaklida tanlanishi mumkin, masalan: 0,5 soat (30 min), 1 soat, 2 soat, 4 soat, 8 soat [14].

-



Shakl. 2.9. Oddiy yagona kamerali farmakokinetik model parametrlarini aniqlash

Misol. [12] 12 mg dozasi da bolalar uchun intravenulyatsiya qilingan diazoksidning farmakokinetikasini o'rgangan. Natijalar jadvalda keltirilgan. 2.1. Farmakokinetik modeli parametrlarini aniqlang.

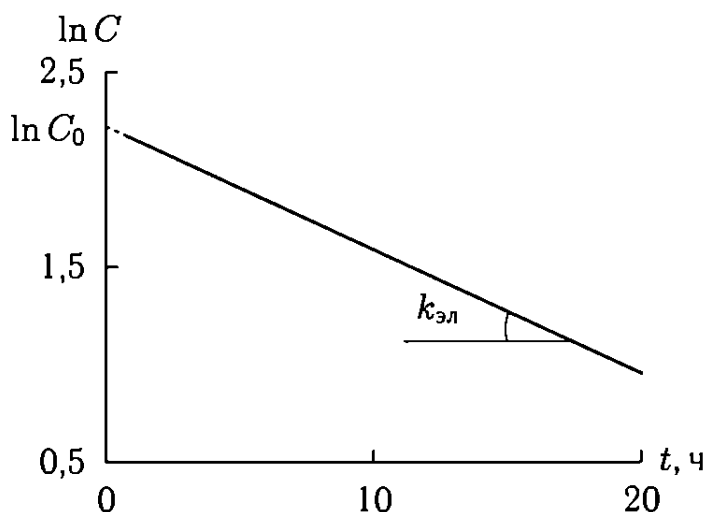
Tasviriy jihatdan bu tajriba ma'lumotlari shakl 5da ko'rsatilgan. 2.10.

Ordinat o'qi bilan kesishish nuqtasida $C_0 = 2.3$ da, keyin $= \exp [2.3] = 10$ mikrogramdan / ml ni aniqlaymiz. Nishab burchagi teggenidan biz $k_{el} = 1.6 \text{ h}^{-1}$, $V = C_0 / m = \text{topamiz}$

Jadval 2.1.

Vena ichiga yuborishdan keyin diazoksidning farmakokinetikasi

Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)	Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)
1	2,2	10	1,5
5	1,9	20	1,0



Shakl. 2.10. Vena ichiga yuborilgan diazoksidning farmakokinetikasi

= 2000 (mg) / 10 (mkg / ml) = 200 ml. Shunday qilib, kameraning sezilarli miqdori tana hajmining 5% dan kamroq. Shuning uchun diazoksid faqat qonda uchraydi.

Farmakokinetik egri va bo'shliq ostida joy.

C_0 va V ni aniqlagan holda, biz farmakokinetik egri maydonini va bitta xonadonli farmakokinetik model uchun bo'sh joyni hisoblaymiz

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt = \frac{m_0}{V} \int_0^{\infty} e^{-k_{эл} t} dt = \frac{m_0}{V k_{эл}}.$$

Xuddi shunday, formuladan foydalanib (3), biz bo'sh joy qiymatini hisoblaymiz

$$Cl = \frac{m_0}{AUC} = k_{эл} V.$$

Shunday qilib, bir tekis kamerali farmakokinetik model uchun farmakokinetik egri ostidagi maydon va tozalash qiymati LV ni yo'qotish tezligi sobitligiga, aniq tarqatish hajmiga va LP dozasi bog'liq.

Preparatning yarim umri.

Faqatgina kamerali modellarning muhim xususiyati to'g'ridan-to'g'ri tenglamadan (6) chiqarilishi mumkin. $C_0 / 2$ konsentratsiyasining yarmi, ya'ni konsentratsiyasining yarmi bo'lib, bu konsentratsiyaga erishish vaqti $t_{1/2}$ ni tashkil qiladi (LP ning yarim umri). Keyin

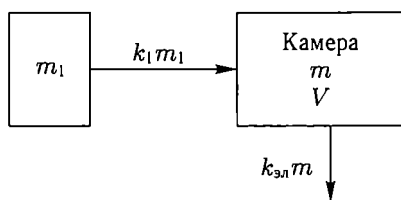
$$\ln(C_0/2) = \ln C_0 - k_{\text{эл}} t_{1/2},$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{\text{эл}}} \approx \frac{0,693}{k_{\text{эл}}}.$$

Shunday qilib, bitta kamerali modellar uchun LPning yarim umri uning birinchi konsentratsiyasiga bog'liq emas. Boshqa tomondan, LPning yarimorolining dastlabki konsentratsiyasidan mustaqil bo'lishi kerak, ammo etarli emas. DV konsentratsiyasining o'zgarishining kinetikasi bitta bo'linadigan farmakokinetik model bilan tasvirlangan shart.

Yutish bilan bitta kamerali farmakokinetik modellar.

Faqat eng oddiy holatda LV bir vaqtning o'zida qonga kiritiladi. Keyinchalik umumiy holatda LV dastlab depozitga kiradi (mushak, teri osti yog 'to'qimasi, oshqozon-ichak trakti va boshqalar), u asta-sekin qonga kiradi. Bu holat bitta kamerali assimilyatsiya modelida tasvirlangan (2.11-rasm). Odatda bunday deb taxmin qilinadi



Shakl. 2.11. Yagona kamerali farmakokinetik modelni singdirish sxemasi

AOK qilingan dorilar kamera ga uning massasiga mutanosib ravishda singdirilishi mumkin (LV ning kirish tezligi sobit bo'lsa, bu model qonga LV tomizgan infüzyonini tasvirlab beradi). Keyinchalik bu model uchun harakatlanuvchi ommaviy qonunlarining differentsial tenglamalari quyidagicha yoziladi:

$$\frac{dm_1}{dt} = -k_1 m_1,$$

$$\frac{dm}{dt} = k_1 m_1 - k_{\text{эл}} m,$$

bu erda m - ma'muriy hududdagi moddaning massasi; k_1 kamera ga kiradigan preparatning stabilligi (assimilyatsiya stavkasi).

Taxmin qilingan LCning boshlang'ich massasi M ga teng, dastlabki vaqtlarda esa kamera da LV mavjud emas. Shundan keyin bu etarli darajada ravshan

$$C = \frac{Mk_1}{V(k_1 - k_{3n})} (\exp(-k_{3n}t) - \exp(-k_1t))$$

$$C = C_0 (\exp(-k_{3n}t) - \exp(-k_1t)),$$

$$C_0 = \frac{Mk_1}{V(k_1 - k_{3n})} \text{Co qiymati boshlang'ichning katta hajmini tavsiflaydi}$$

(dastlabki lahzada) (chunki real sharoitlarda dastlabki lahzada kamerada LV mavjud emas).

Qoida tariqasida, assimilyatsiya qilish stavkasi LPni yo'q qilishning sekinlik darajasidan ancha katta. Shu bois, farmakokinetik jarayonning kichik vaqtlari uchun LVni kameraga kiritish eng muhimi, bunda yo'q qilish mumkin emas. Aksincha, jarayonning uzoq vaqt mobaynida LP ning kameraga kiritilishi yo'q, va kamerada LP kontsentratsiyasi yo'qolishi sababli o'zgarmoqda. Shunday qilib, kichik xato vaqtlari uchun tenglama (9) quyidagicha yoziladi:

$$C(t)_{t \rightarrow 0} = C_0 (1 - \exp(-k_1t)),$$

Katta vaqt ichida esa:

$$C(t)_{t \rightarrow \infty} = C_0 \exp(-k_{3n}t).$$

Jarayonni kichik kuzatuv vaqtida eksponentani Teylor qatoriga quyidagicha joylashtirilishi mumkin:

$$\exp(-k_1t) = 1 - k_1t + o(t).$$

$$C(t)_{t \rightarrow 0} = C_0(1 - (1 - k_1t)) = C_0k_1t.$$

Katta vaqt ichida esa:

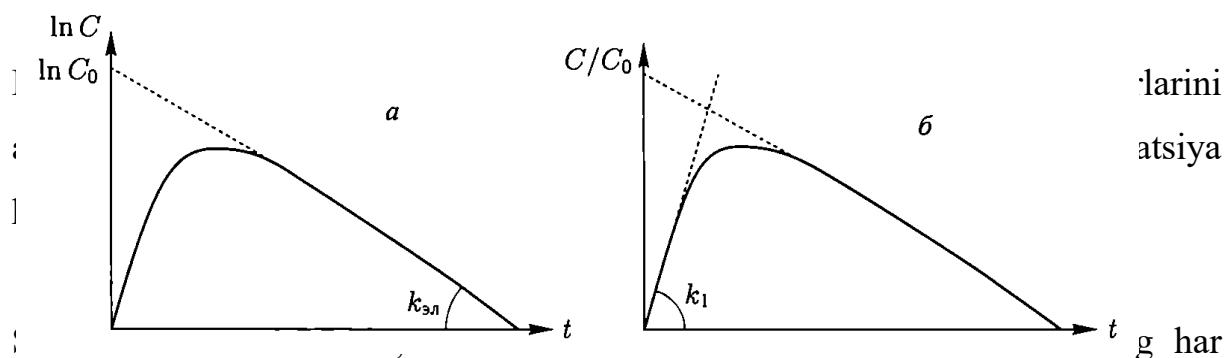
$$C(t)_{t \rightarrow \infty} = C_0 \exp(-k_{3n}t).$$

Jarayonni kichik kuzatuv vaqtida eksponentani Teylor qatoriga quyidagicha joylashtirilishi mumkin:

$$\exp(-k_1 t) = 1 - k_1 t + o(t).$$

$$C(t)_{t \rightarrow 0} = C_0(1 - (1 - k_1 t)) = C_0 k_1 t. \quad \text{Bunda}$$

DVning kamerasiga kirishi va eliminatsiyasi K_l , K_{el} konstantalarini grafikning $(C/C_0, t)$ koordinatalarida bosh'idan oxiriga qadar o'tgan asimptotlar kiya burchaklari tangenslari orkali topish mumkin, bunda S_0 parametri grafikning $(\ln C_0, t)$ koordinatlari yakuniy kismida ordinata ukiining asimptota bilan kesishmasidir (2.12-rasm).



biriga eksponent kamida 3-4 nuktada tugri kelishi kerak.

DVni peroral kiritganda ular farmakokinetikasini urganish bilan olib boriladigan tajribalarda ovqat va ichimlik rejimini standartlashtirishga alohida e'tibor berilishi kerak.

Tajriba hayvonlariga maydalangan DVlarini oshqozon zondi orqali naxorda kiritish optimal usul xisoblanadi. Oshqozon-ichak traktida oziq maxsulotlarining mavjudligi o'rganilayotgan farmakokinetik parametrlarni o'zgartirishi mumkin. DVning farmakokinetikasi o'rganilishi davrida hayvonlar *ad libitum* rejimida standart quruq ovqat va suv kabul qilishlari maksadga muvofikdir. Shuni esda tutish kerakki, xayvonlar ratsioniga yashil o'simliklarning kiritilishi DVning o'simlik tarkibiy qismlari bilan o'zaro ta'siri tufayli DV farmakokinetikasini o'zgartirishi mumkin.

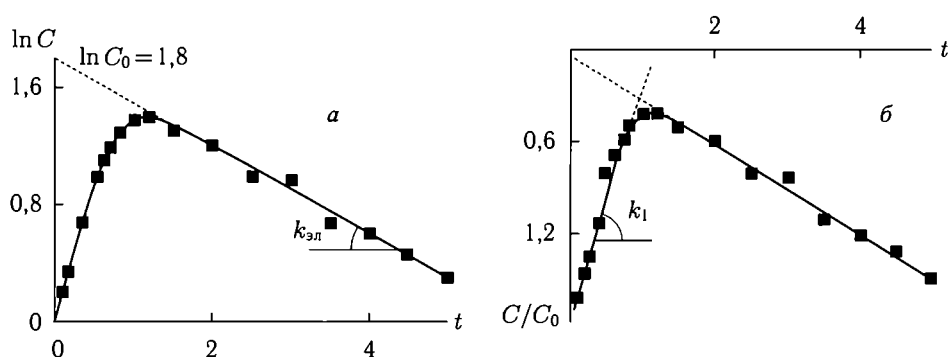
Misol. Ishdagi [13] asarda og'iz orqali 40 mg/kg dozada preparatni kabul qilgan sichqonlar qonidagi cefaleksinning farmakokinetikasi to'g'risidagi ma'lumotlar keltirilgan. 2.2 jadvaldagi ma'lumotlar asosida uning farmakokinetik modeli parametrlarini aniqlash mumkin.

Grafik kurinishida ushbu eksperimental ma'lumotlar 2.13.rasmda keltirilgan. Yarimlogarifmik koordinatalarda aniqlanishicha $\ln C_0 = 1,8$, $C_0 = 6,05$ mkg/ml (2.13, *a* rasmga qarang); egri chizik sunggi kismining kiya burchagi tangensi buyicha $k_{el} = 0,2s^{-1}$. $(C/C_0, t)$ koordinatalarida (2.13.*b*-rasm) egri chizik boshlangich kismining kiya burchagi tangensi buyicha $K_1=0,9s^{-1}$ ekanligi aniqlandi. Kameraning taxminiy hajmi: $V = Mk_I / (m_o (k_I - k_{el})) = 80$ ml/kg. Shunday qilib, kameraning taxminiy hajmi tana vaznining 5%dan kamrog'ini tashkil etadi. Demak, sefaleksin faqat bitta kamerada (qonda) tarqaladi.

Jadval 2.2.

Og'iz orqali buyurilganidan so'ng tsefaleksinning farmakokinetikasi

Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)	Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)	Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)
00,3	0,45	0,7	1,2	2,5	0,99
0,1	0,2	0,8	1,3	3	0,96
0,2	0,35	1	1,39	3,5	0,69
0,4	0,67	1,2	1,38	4	0,6
0,5	1	1,5	1,29	4,5	0,48
0,6	1,1	2	1,21	5	0,31



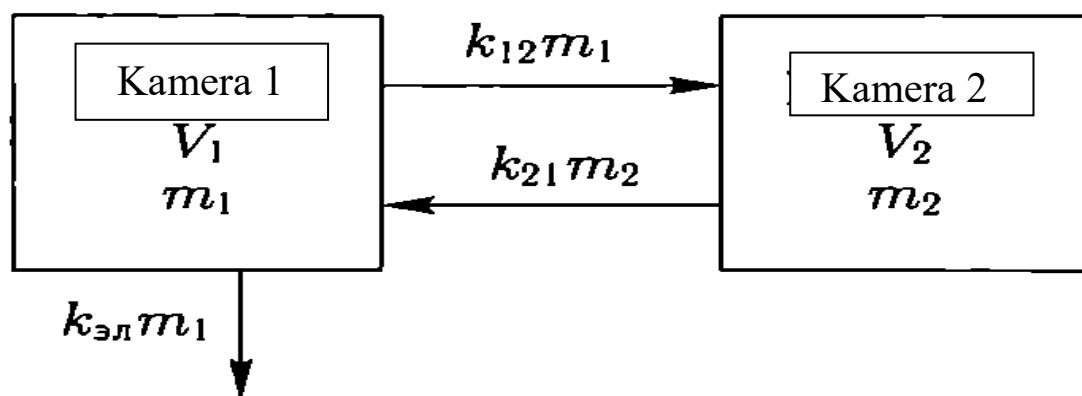
Rasm 2.13. Og'iz orqali kiritilgan cefaleksinning farmakokinetikasi

Ikki kamerali farmakokinetik modellar.

Ko'pgina DV farmakokinetikasi tahlili shuni kursatdiki, ba'zi hollarda preparat tadqiqot kilinayotgan to'qimaga xatto tugridan-tugri kiritilsada, eksperimental ma'lumotlarni yarimlogarithmic koordinatalarda "to'g'rilab" bulmaydi. Bu DV faqat bir kamerada bo'ladi, degan taxminlar - noto'g'ri ekanligini bildiradi. Shuning uchun, eksperimental ma'lumotlarni bayon qilish uchun yanada murakkabroq, ko'p kamerali modellardan foydalanish lozim.

Shuni ta'kidlash joizki, DV farmakokinetikasini tasvirlash uchun xaddan tashkari kup kameralarni kullash xam kupincha samarasizdir, chunki bunday xolatda vositalarning xar bir kameradagi konsentratsiyasi uzgarishlarini aniqlab bulmaydi. Shuning uchun, amalda, kamdan-kam hollarda ikki yoki uch kameradan ortiq modellardan foydalaniladi.

Eng oddiy ikki kamerali modelning sxemasi 2.14.rasmda keltirilgan. Bunda ogirligi M bulgan DV bir vaqtda Kamera 1ga kiritilgan, deb taxmin qilinadi. Kamera 1dan Kamera 2ga DV



Rasm 2.14. Oddiy ikki kamerali farmakokinetik model sxemasi

massauzatish xisobidan utkaziladi va uning tezligi Kamera 1dagi vosita mikdoriga proporsionaldir. Bundan tashkari, DV Kamera 1dan eliminatsiyalanadi. Eliminatsiya tezligi massauzatishdan ancha sust. Kamera 2dan DV Kamera 1ga xudi shu massauzatish xisobidan utkaziladi.

SHuni ta'kidlash kerakki, DV terapevtik ta'sirotni Kamera 1da xam, Kamera 2da xam kursatishi mumkin. DV Kamera 1da fiziologik ta'sirot kursatsa, Kamera 2 DV uchun «rezervuar» («depo») vazifasini bajaradi. Birok kupincha DV Kamera 1ga kiritiladi, lekin Kamera 2da ta'sir kursatadi. Bunday xolatda Kamera 1 sifatida kon, Kamera 1 sifatida – interstitsial suyuklik faoliyat kurstadi.

Xarakatlanuvchi massalarning 2.14. rasmda kursatilgan ikkikamerali modeli uchun konunini yozamiz:

Biz shakl ichida ko'rsatilgan ikki bo'lmasi modeli uchun ommaviy harakatlar qonun yozish. 2.14:

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= -(k_{\text{эл}} + k_{12})m_1 + k_{21}m_2 \\ \frac{dm_2}{dt} &= k_{12}m_1 - k_{21}m_2, \\ m_1(0) &= M, \quad m_2(0) = 0.\end{aligned}$$

(10)

Tenglama (10) ning echimini quyidagicha yozib kursatish mumkin :

$$\begin{aligned}C_1(t) &= \frac{m_1}{V_1} = A_1 \exp(-\alpha t) + A_2 \exp(-\beta t), \\ C_2(t) &= \frac{m_2}{V_2} = B (\exp(-\beta t) - \exp(-\alpha t)), \\ (11) \quad A_1 &= \frac{\alpha - k_{21}}{V_1(\alpha - \beta)} M, \quad A_2 = \frac{k_{21} - \beta}{V_1(\alpha - \beta)} M, \quad B = \frac{k_{21}}{V_1(\alpha - \beta)} M, \\ \alpha + \beta &= k_{\text{эл}} + k_{12} + k_{21}, \quad \alpha\beta = k_{\text{эл}}k_{21}, \quad \alpha > \beta.\end{aligned}$$

bunda

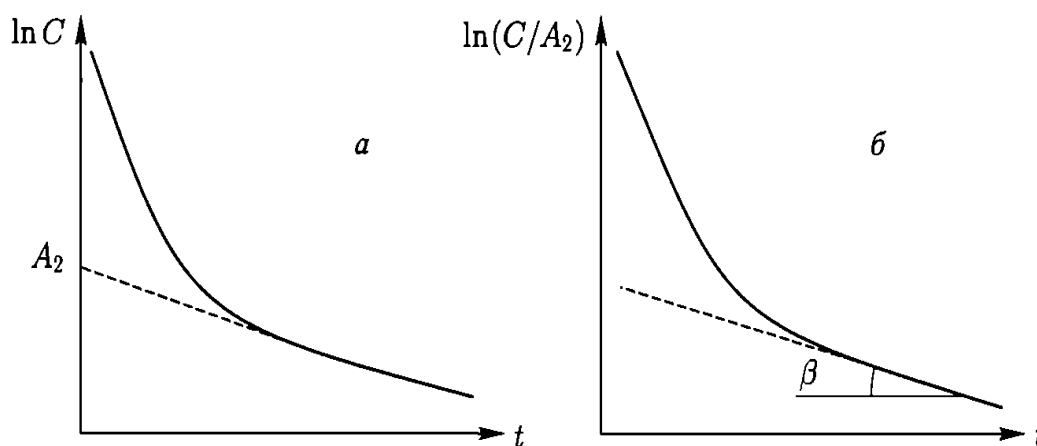
(11) dan ko'rinib turganidek, kamera 2dagi moddalarning konsentratsiyasi bir kamerali modelga mos tarzda DV surilishi bilan o'zgaradi. Shuning uchun, tajribada DV konsentratsiyasi Kamera 2da ulchansa, farmakokinetik model parametrlari yukorida kursatilgan usullar asosida o'lchanadi.

Agar, Kamera 2da DV konsentratsiyasi Kamera 1da modda konsentratsiyasi uzgarishlari natijasidan xisoblansa, bunda (11)dan kelib chikkanidek, xisoblangan konsentratsiya S_2 «fiktiv» (taxminiy)dir, u xakikiy konsentratsiya S_{ist} bilan quyidagi nisbatda boglik:

$$C_2 = \frac{V_2}{V_1} C_{\text{нст}}.$$

Shuning uchun V_2 qiymatini Kamera 1dagi modda konsentratsiyasini o'lchash orkali aniqlab bulmaydi.

DV konsentratsiyasi Kamera1da aniqlanishi kerak bo'lsa, u ikki eksponentdan iborat bo'ladi: tez (α kursatkichli) va sekin (β kursatkichli). Avval sekin ko'rsatkichli eksponenta kursatkichlari aniqlanadi. Shu maqsadda, yarimlogarithmic koordinatalarda abssissa o'qi grafikning oxirgi kismilarida ordinata uki bilan $\ln A_2$ ga (2.15,a rasm) teng bulgan kesishuvigacha utkaziladi. Bunda β ulchamini grafikning oxirgi kismilariga muvofiqlashgan kiya burchak tangensi asosida aniqlanadi (2.15,a rasmga karang). So'ng konsentratsiya barcha kiymatlaridan xisoblash utkazilgan xar bir vakt uchun $A_2 \exp(-\beta t)$ kursatkichi ayiriladi (2.15,b rasm). Hisoblangan kursatkichlar faqatgina bitta eksponent, $A_1 \exp(-\alpha t)$ bo'yicha ma'lumotlarni o'z ichiga oladi. Uning rarametrlari surilishsiz sodda birkamerali farmakokinetik modellar ta'rifiga mos keladi.



Rasm 2.15. Ikkikamerali farmakokinetik model uchun sekin eksponenta ko'rsatkichlarini aniqlash

Ta'kidlash joizki, eksponentlar parametrlarini to'g'ri aniqlash uchun xar bir eksponentga kamida 4-5 tajriba nuqtasi zarur.

Misol. Ishdagi [7] asarda rreparat tomir ichiga yuborilgandan keyin mushuk qon zardobida gentamitsinning farmakokinetikasi aniqlangan. Tajriba natijalari 2.3. jadvalda keltirilgan. Farmakokinetika modeli parametrlarini aniqlash.

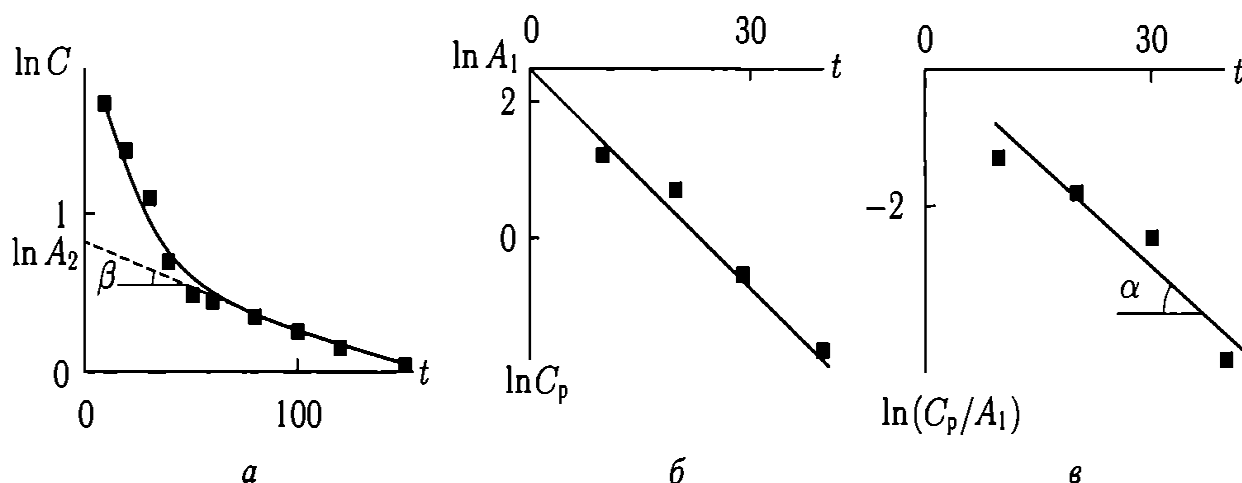
Jadval 2.3.

Vena ichiga yuborishdan keyin gentamitsinning farmakokinetikasi

Soat	In (konsentrasiya, mkg/ml)	In (konsentrasiya, mkg/ml)
10	1,7	1,2
20	1,4	0,7
30	1,1	0,1
40	0,7	-1,7
50	0,5	*
60	0,45	*
80	0,35	*
100	0,25	*
120	0,15	*
150	0,05	*

* Bu qiymatlar hisoblab chiqilmagan.

Boshida, biz sekin eksponenta parametrlarini aniqlaymiz. Buning uchun yarimlogarifmik koordinatalarda grafikning oxirgi qismlariga asimptota o'kazamiz. Ushbu asimptotaning ordinat o'qi bilan kesishish nuqtasi $\ln A_2 = 0.8$ (2.16,a rasm) qiymatini beradi. Shuning uchun, $A_2 = 2.2$. Katta t da topilgan asymptotaning qiya burchak tangensidan $\beta = 0,0046 \text{ min}^{-1}$ (2.16, a rasm) qiymatini aniqlaymiz. O'lchangan konsentratsiya qiymatidan ayiramiz $A_2 \exp(-\beta t)$ («hisoblangan konsentratsiya» ustuni, 2.3. jadval). Xisoblanmagan kiymatlar sekin eksponentaga tugri keladi. Xisoblangan S_r konsentratsiyasi uchun yarimlogarifmic koordinatlarda grafik tuzamiz (2.16,b rasm). Asimptotaning ordinata uki bilan kesishgan nuqtasida $A_2 = 12,2$ ni topamiz.

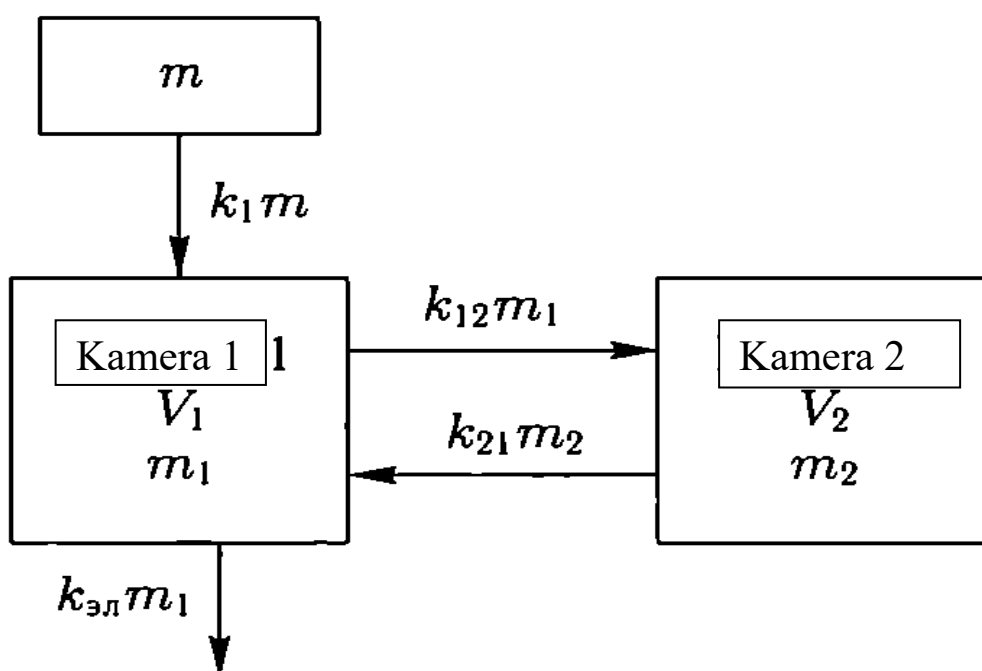


Rasm 2.16. Surilishsiz ikkikamerali farmakokinetik modelning parametrlarini aniqlash

($\ln(C_p/A_1)$, t) koordinatalarda grafikka yondosh kiya burchak tangensi buyicha $a = 0,094 \text{ min}^{-1}$ ni topamiz (2.16, ν rasm).

Surilish bilan ikkikamerali farmakokinetik modellar.

Surilish bilan ikkikamerali model eng murakkab xisoblanadi (2.17,b rasm). Bunda taxmin kilinishicha, DV usha vaktning uzida rezervuarga tushadi (kiritilgan joyda), ogiz orkali kiritilganda shu



Rasm 2.17. Surilish bilan ikkikamerali farmakokinetik model cxemasi

sifatda oshkozon-ichak trakti, mushak orasiga yoki teri ostiga kiritilganda esa muskullar yoki teri osti yog katlami va b. shu sifatda bo'ladi. Amaldagi massalar konuni 2.17. rasm uchun quyidagicha ifodalanadi:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= -k_1 m, \quad m(0) = M, \\ \frac{dm_1}{dt} &= k_1 m - (k_{3n} + k_{12})m_1 + k_{21}m_2, \quad m_1(0) = 0, \\ \frac{dm_2}{dt} &= k_{12}m_1 - k_{21}m_2, \quad m_2(0) = 0. \end{aligned} \tag{12}$$

Ushbu tizimning echimini quyidagi tarzda yozib kursatish mumkin:

$$\begin{aligned} C_1 &= A_1 \exp(-\alpha t) + A_2 \exp(-\beta t) - (A_1 + A_2) \exp(-k_1 t), \\ C_2 &= (B_1 + B_2) \exp(-k_1 t) + B_1 \exp(-\alpha t) + B_2 \exp(-\beta t). \end{aligned}$$

Bunda α va β parametrlar quyidagi nisbatlarda tezlik konstantasi bilan bog'liq:

$$\alpha + \beta = k_{3n} + k_{12} + k_{21}, \quad \alpha\beta = k_{3n}k_{21};$$

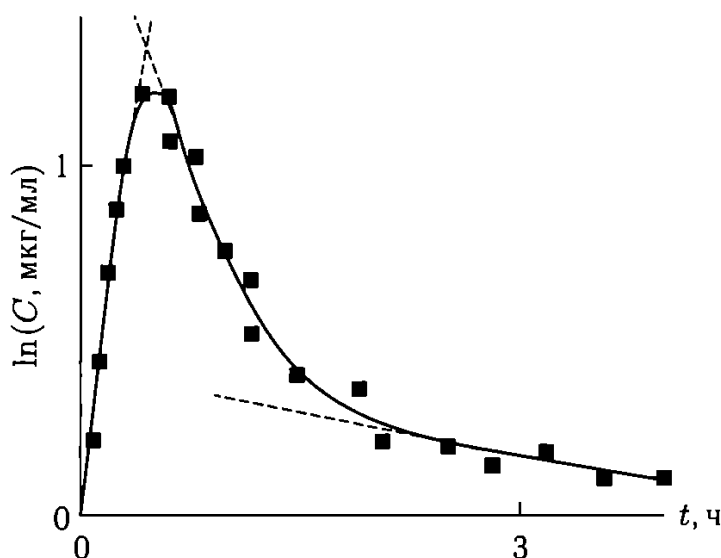
a> b bulganida.

(13) tenglama koeffitsientlari quyidagi formula bilan belgilanadi:

$$A_1 = \frac{k_1(\alpha - k_{21})}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M, \quad A_2 = \frac{k_1(k_{21} - \beta)}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M,$$

$$B_1 = \frac{k_1 k_{12}}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M, \quad B_2 = \frac{k_1 k_{12}}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M.$$

DV eliminatsiyasi jarayonini ifodalovchi sekin eksponentadan boshlab qaramlik parametrlari (13) aniqlanadi. Sungra eliminatsiyani ifodalovchi tez eksponenta parametrlari aniqlanadi. Keyin DV kirishini ifodalovchi eksponenta parametrlari aniqlanadi. Bunda xar bir eksponenta parametrlarini aniqlashda kamida 4-5 nuktalar ishlatiladi. 2.18. rasmda surilish bilp'an ikkikamerali model uchun DV konsentratsiyasining vaktga boglikligining odatdagi shakli keltirilgan.



Rasm 2.18. Teri ostiga yuborilgan metilatropin farmakokinetikasi [27]

Ko'p kamerali modellarning biologik ma'nosi.

Biologik nuqtai nazardan, DVning bir kameradan boshqasiga kirishi jarayoni uning histoematik yoki boshqa to'qimalar va/yoki hujayra to'siqlarini engishi jarayonidir.

Asosiy histogematik to'siqlar:

- gematoensefalik;

- hematooftalmik;
- prostate bezi va moyaklar kapsulalari.

Gematoensefalik to'siq eng ko'p o'rganilgan, u ham asosiy hisoblanadi (farmakokinetika jihatidan), chunki DVning gematoensefalik to'siq orqali o'tkazuvchanligi ular markaziy ta'sirga ega ekanligini anglatadi. Agar gematoensefalik tusik DV uchun utkazuvchan bulmasa, unda markaziy samaralar bulmaydi.

Gematoensefalik to'siq molekulalarning kondan markaziy nerv tizimiga (MNT) va serebrospinal suyuklikka o'tkazilishini i nazorat qiladi.

U hosil bo'ladi:

- bosh miya tomirlarining endotelial xujayralaridan. Ushbu hujayralar hujayralararo transportni chegaralovchi zich kontaktlar bilan boglangan. Ularning axamiyatli tomoni – bazal va lateral membranalarning anik shakllanganligidadir, bu ularni uxshash kilib kuyadi epiteliy xujayralari bilan;
- bazal membrana bilan;
- astrositlar bilan;
- perisitlar bilan.

Shunday qilib, DV molekulalari qondan MNTga o'tganida, bir emas, balki bir nechta to'siqlarni engib o'tish kerak.

Ushbu to'siqlardan o'ta oladi:

- lipofil birikmalar;
- kichik molekulali moddalar (asosan noorganik ionlar);
- maxsus tashuvchi (transport tizimlari) bo'lgan DV.

SHuni e'tiborga olish lozimki, gematoensefalik to'siq o'tkazuvchanligi (har qanday boshqa histogematik to'siq kabi) shikastlanganda, masalan jarohatda, yallig'lanishda oshadi. Bundan tashqari, e'ttirof etish kerakki, markaziy nerv tizimida gematoensefalik to'siqqa ega bulmagan, yoki tusik utkazuvchanligi uta yukori bo'lgan kismalari xam bor. Bu – hid bilish nervi (gematoensefalik to'siqning hid bilish nervi soxasida yo'qligi bir kator DVlarini intranazal kiritish uchun ishlatiladi), miya qorinchalari tubida. Ushbu hududlar orqali

gematoensefalik tusikdan utolmaydigan DVning bir qismi cheklangan mikdorda tashiladi.

Biroq, DVning MNTga tashilishida astrositlar va mikroglial hujayralar asosiy ahamiyatga ega. Ehtimol, ular nafaqat gematoensefalik tusik orkali DVlarining spetsifik tashilishida qatnashadi, balki uning o'tkazuvchanligini tartibga soladi, bu diffuziya orqali DVning MNTga oqimini oshirish yoki kamaytirish imkonini beradi,.

Gematoensefalik to'sig'i orqali DVni o'tkazishni amalga oshiradigan quyidagi transport vositalarining turlari mavjud:

monokraboxil aminokislotalar uchun;

- organik ionlar uchun;

- ko'pchilik DVlari uchun rezisten bulgan.

Ushbu konveyerlar to'yingan. Shuning uchun qon plazmasida LP kontsentratsiyasida cheksiz o'sish faqatgina markaziy asab tizimidagi tarkibining chegaralangan o'sishiga olib keladi.

Dori vositalarining hujayra ichidagi transporti.

Ko'pgina DV hujayra membranasi yuzasida joylashgan maxsus molekulalarga, retseptorlarga ta'sir qilishi tufayli efferent hujayralar faoliyatini o'zgartiradi. DV retseptorga ta'sir kilganidan so'ng, retseptor konformatsiyasi uzgaradi, bu uz navbatida kuplab hujayra ichidagi (ikkilamchi messenjer deb atalmish) molekulalar faollashishiga signal bo'lib xizmat kiladi va ular har xil hujayra ichidagi jarayonlar intensivligi ta'sir etadi.

Biroq, ayrim DVning o'zlarini hujayraga ichiga kira olishi va bevosita hujayra funktsiyalarini o'zgartirishi mumkin. Misol uchun, estrogenlar hujayra yadrosi ichiga kirib, DNK bilan ta'sirilasha oladi va shu bilan RNK o'qilishi jarayonining intensivligiga ta'sir qiladi.

Formal-kinetik nuqtai nazardan, DVning hujayralar ichiga kirishi farmakokinetik modelda qo'shimcha kamera sifatida tasvirlanishi mumkin. Misol uchun, 2.14 rasmda kamera 1 qon, kamera 2 - hujayra yoki uning qismlari bo'lishi mumkin.

DVni hujayralarga o'tkazishning bir qancha asosiy usullari mavjud.

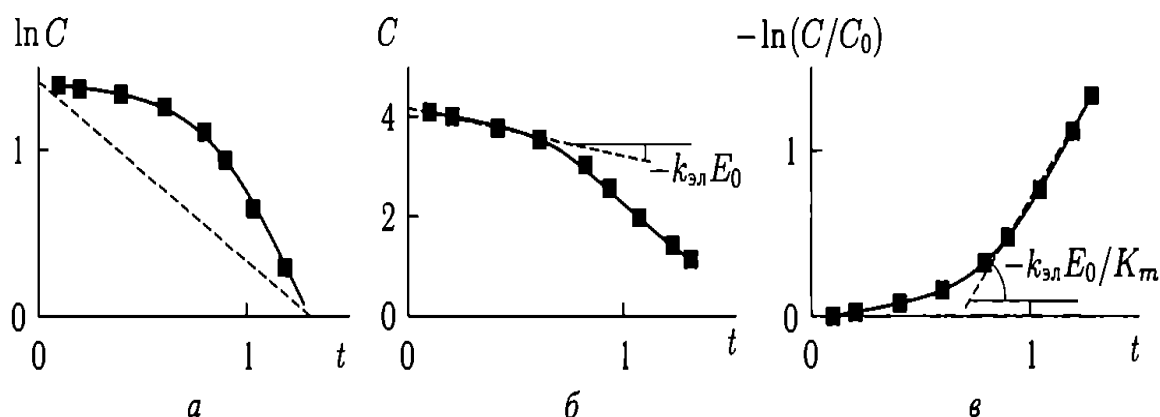
1. Erkin diffuziya - lipofil DVga mansub bo'lib, u energiya sarf qilmasdan konsentratsiya gradiyenti asosida kechadi.
2. Oson diffuziya - asosan monosaxaridlarda kuzatiladi. U konsentratsiya gradiyentiga asoslanadi, ammo DVning hujayra membranasi orqali o'tkazilishi hujayra makroergik birikmalari (asosan ATF) tomonidan kuchaytiriladi.
3. Faol transport. Shakar yoki aminokislotalardan tarkib topgan DVni hujayra ichidagi ionlar (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) bilan almashinishi uchun ishlatiladi. O'tkazish jarayonida ATFga bo'g'liq oqsillar (permiyazlar) ishtirok etadi.
4. Ion kanallari orqali transport. Shu tarzda, noorganik ionlar bo'lgan DV hujayra ichiga ion kanallari orqali kiradi. Shu kurinishda natriy va kaliy kanallari orqali litiy ionlari, kalciy kanallari orqali - magniy ionlari kiradi.
5. Adsorbsion endotsitoz. Yuqori molekulali bir qator DVlarida kuzatiladi, bunda avvalambor DV molekulalari retseptorlarga yoki hujayra glikokaliksiga boglanishi xisobidan hujayra yuzasida adsorbsiyalannadi. DV adsorbsiyalanganidan sung hujayra membranasida burtish, pinotsitar pufakcha xosil bo'ladi va adsorbsiyalangan DVning shu pufakcha tarkibida hujayraga transporti kuzatiladi.

Hujayra ichiga DV kiritilgandan so'ng, uning bo'linmalar bo'ylab tarqalishi kuzatiladi. Afsuski, bu jarayon deyarli o'rganilmagan.

Tugri chizikli bo'lmagan farmakokinetik modellar.

Oddiylik va keng foydalanishga qaramasdan, tugri chizikli farmakokinetik modellar bir qator muhim cheklovlarga ega. Xususan, ular DVning fermentativ buzilishi jarayonlarini tasvirlab bera olmaydilar. Yuqorida ko'rsatilganidek, DV farmakokinetikasini chizikli model yordamida kursatish imkonini tajriba natijalarini yarimlogarifmik koordinatalarda ifodalanishi mumkinligi beradi. me'yoriyligi semilogarifmik koordinatalarda eksperimental ma'lumotlarni tuzatish. Agar ushbu koordinatalarda tajriba ma'lumotlarini chiziklashtirishga erishilsa, bunda LV farmakokinetikasini chizikli modelda tasvirlash mumkin. Ba'zi xolatlarda tajriba natijalari chizikli kupkamerali

modelda ifodalab bulmasa, odatda chizikli bulmagan farmakokinetik model
kullaniladi. CHizikli bulmagan model farmakokinetik egri chizigining odatdagi
shakli 2.19, *a* rasmda (2.4. jadval ma'lumotlari) keltirilgan.



Rasm 2.19. Vena ichiga yuborishdan alkogolning farmakokinetikasi (chizikli
bulmagan
farmakokinetik model) [1]

Chizikli bulmagan farmakokinetik modellarning tahlil batafsil [3, 24]
adabiyolartda keltirilgan. Ularga tulik tuxtalmasdan, biz chizikli bo'lmagan
modellarga o'tishning eng oddiy usulini eslatib utamiz. Ushbu uslub DV
eliminatsiyasi ferment tomonidan amalga oshiriladi degan taxminga asoslangan.
Bunda eliminatsiya tezligi Michaelis-Menten tenglamasi orkali aniqlanadi:

(14)

$$V_{эл} = k_{эл} \frac{E_0 C}{K_M + C},$$

bu erda E_0 – DV eliminatsiyasini amalga oshiradigan, konsentratsiyasi C_{ga} teng bo'lgan ferment konsentratsiyasi; K_M - ushbu ferment uchun Michaelis konstantasi.

Jadval 2.4.

Vena ichiga kiritilgan alkogol farmakokinetikasi

Vaqt, s	konsentratsiya, mkg/ml	Vaqt, s	konsentratsiya, mkg/ml
0,1	4,1	0,9	2,6
0,2	3,9	1,0	1,9
0,4	3,8	1,2	1,3
0,6	3,6	1,3	1,1
0,8	3,0		

Bunda oddiy birkamerali modelda tenglama (4) quyidagicha ifodalanishi mumkin:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{\text{эл}} \frac{E_0 C}{K_M + C},$$

$$\frac{K_M + C}{E_0 C} dC = -k_{\text{эл}} dt,$$

$$\frac{K_M}{E_0} \ln C + \frac{1}{E_0} C = -k_{\text{эл}} t + \frac{K_M}{E_0} \ln C_0 + \frac{C_0}{E_0}.$$

Ushbu modelda ikkita turli xil bulgan faoliyat rejimi (tartibi) mavjud:

- 1) $C \gg K_M$ – enzimatik parchalanish tizimiga nisbatan substrat konsentratsiyasining ortiqqligi;
- 2) $C \ll K_M$ - substrat konsentratsiyasiga nisbatan enzimatik uzgartirishlar tizimining ortiqqligi.

Alkogol konsentratsiyasi ortikligi rejimida uni parchalovchi fermentlar tizimiga nisbatan ($C \gg K_M$) quyidagilar mavjud:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{\text{эл}} E_0,$$

$$dC = -k_{\text{эл}} E_0 dt,$$

$$C = C_0 - k_{\text{эл}} E_0 t.$$

Shunday qilib, $C \gg K_M$ rejimida qaramlikning dastlabki qismi (S, t) chiziqli bo'lib, bunda kiya burchak tangensi - $K_{EL}E_0$ ga teng.

2.19, b rasmdan aniqlaymizki: $K_{EL}E_0 = 1.0 \text{ mkg} / (\text{ml} \cdot \text{s})$.

Alkogol konsentratsiyasiga nisbatan fermentativ tizimlar kupligi rejimida ($S \ll K_M$) massalar saklanish qonuni quyidagicha yoziladi:

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= -k_{\text{эл}} \frac{E_0 C}{K_M}, \\ \frac{dC}{C} &= -\frac{k_{\text{эл}} E_0}{K_M} dt, \\ \ln \frac{C}{C_0} &= -\frac{k_{\text{эл}} E_0}{K_M} t.\end{aligned}$$

Shunday qilib, $C \ll K_M$ sharoitida tizimni kuzatishning katta vaqtlarida qaramlik grafigi $(\ln \frac{C}{C_0}, t)$ chiziklidir, bunda kiya burchak tangensi - $\frac{K_{EL}E_0}{K_M}$ (2.19, v rasm). Kiya burchak tangensidan $K_M = 2,0 \text{ mkg/ml}$ ni topamiz

2.5. Organizmda dori vositalarining biokimyoviy transformatsiyasi

Yuqorida biz organizmda DVlarining fermentativ degradatsiyasini e'tiborga olgan xolda chizikli farmakokinetik modellarning chizikli bulmaganiga utishi prinsiplarini kurib chikdik. DVlari fiziologik funksiyalarning me'yorda kechishi va ritmining kayta tiklanishiga olib kelishi bilan, boshqa xar kanday ksenobiotiklar kabi tirik xujayraning odatiy metabolitik yuli uchun yot modda ekanligi isbotlangan. Organizmda tushganidan sung DV turli fiziologik to'qima tusiklarini engib, ma'lum metabolitik uzgarishlarga uchraydi, natijada farmakologik preparatlarning biologik faolligi pasayishi yoki tulik yukolishi, ba'zi xollarda esa, aksincha, oshishi mumkin (jadval. 2,5).

Dori misollar faol metabolitlari kirib biyodönüşüm

Birinch LV	Faol metabolit
Allopurinol	Alloksantin
Amitriptilin	Nortriptilin
Atsetilsalitsilovaya kislota	Salitsilovaya kislota
Butadion	Oksifenbutazon
Dezogestrel	3-ketodezogestrel
Diazepam	Dezmetildiazepam
Digitoksin	Digoksin
Kodein	Morfin
Kortizon	Gidrokortizon
Metildopa	Metilnoradrenalin
Prednizon	Prednizolon
Novokainamid	N-atsetilnovokainamid
Propanolol	N-oksiopropanolol
Spironolakton	Kanrenon
Fenitsetin	Atsetaminofen
Xlordiazepoksid	Dezmetilxlordiazepoksid

Biotransformatsiya yoki metabolizm deb DVning fizik-kimyoviy va biokimyoviy uzgarishlari majmuasi tushuniladi, bu jarayonlar davomida organizmdan oslon chikariladigan, kutblangan suvda eruvchi moddalar (metabolitlar) xosil bo'ladi.

DVlarining asosiy metabolitik uzgarishlari jigarda kechadi, garchi ksenobiotiklarning biotransformatsiyasi parallel ravishda o'pkada, yuldoshda, ichak shilliq qavatida va boshqa organlarda uchraydi. Odatda, yot moddalar yoki endogen substratlar turli hujayra organellalarning fermentlari tomonidan ko'proq qutbli suvda eruvchan molekulalarga aylanadi. Masalan, organizmga tushganida, toluol endoplazmatik retikulum fermentlari tomonidan benzil spirtigacha oksidlanadi, kaysiki sitoplazmada benzoy kislotasigacha oksidlanadi. U esa, uz navbatida glitsin bilan birikadi. Xosil bulgan benzoilglitsin (gippur kislota) suvda yaxshi eriydi va siydik bilan oson chikariladi.

Ammo, dori vositalari biotransformatsiyasida asosiy rol jigar hujayralarining endoplazmatik retikulumi fermentlariga tegishli.

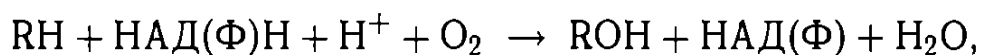
Elektron mikroskopiyaning rivojlanishi 1945 yilda tadqiqotchilarga hujayralarning endoplazmasida cheklangan membrana tuzilishiga o'xshash vakuolalar tizimini aniqlash imkonini berdi. 1953-yilda K.R.Porter ushbu hujayra tuzilmasini endoplazmik to'r yoki retikulum deb atadi. Garchi ko'plab sinonimlari mavjud bo'lsada, bu nom zamonaviy adabiyotlarda dominant bo'lib qoldi. Endoplazmik retikulum hujayra membranasining sitoplazmaga bo'rtib chiqishi bilan chambarchas bog'liq. Ergastoplazma Golji apparati bilan aloqa qiladi, mitoxondriyalarni o'rab oladi. Bundan kelib chiqadiki, endoplazmik retikulum umumiy hujayraichi tizimi, faol xujayra skeleti bo'lib, barcha xujayra organellalarini birbutun kilib birlashtiradi.

Aniqlanishicha, DV, kantserogen, zaharli moddalar, shuningdek endogen substratlarning (gormonlar) metabolitic uzgarishlari jigar hujayralari endoplazmik retikulumida mavjud bo'lgan fermentativ tizimlar tomonidan amalga oshiriladi. Ushbu tizimlardan biri nikotinamidoadenindinukleotid-fosfat (NAD(F)H) uchun spetsifik bo'lib, boshqasi - nikotinamidoadenindinukleotid (NADH) - uchun xosdir.

Toksinlar detoksikatsiyasida va ba'zi endogen substratlar metabolizmida katnashuvchi oksidlanish reaksiyalarining mohiyati gidroksillanishidadir, ya'ni hidroksil guruhining farmakologik preparat tarkibiga kiritilish, bu uz navbatida preparatni qutbli qiladi va buyraklar orqali chiqarilishini osonlashtiradi.

Nishonlangan kisloroddan foydalanib aniqlanishicha, birinchidan, hidroksillanish reaksiyalariga havodagi molekulyar kislorod qatnashadi, ikkinchidan, kislorodning bir atomi kaytarilish natijasida suv xosil kiladi, boshqasi esa hidroksil guruh tarkibida metabollanayotgan substrat molekulasiga kiritiladi.

Jarayonni quyidagi tenglama shaklida ifodalash mumkin:



bu erda RH - farmakologik preparat.

Mikrosomal gidroksillanish tizimi kamida ikkita katalitik komponentdan iborat: sitokrom P-450 va flavoproteiddan. Ikkinchisi ushbu sitokromni NDFH_2 yordamida kaytarilishini katalizlaydi va NAD(F)H -sitokrom-P-450 reduktaza deb ataladi. Ba'zi mualliflar taxmin qilishlaricha, ushbu flavoproteid, uzining asosiy (hidroksillovchi tizimida elektron uzatish) vazifasi bilan bir qatorda, ba'zi reduktaz va oxygenas reaksiyalarni katalizlashi mumkin.

Sitokrom P-450 fosfolipidprotogemsulfidprotein kompleksi bo'lib, kaytarilgan shakli uglerod oksidiga yondosh xisoblanadi. Sitokromning bunday nomlanishiga sabab, kaytarilgan shaklda SO bilan maksimal yutilish darajasi 450 nm bulgan kuchli kompleks hosil etadi.

Zamonaviy qarashlarga ko'ra, sitokrom P-450ning roli substratlarga boglanish bo'lib, bu taxmin kilinishicha xam sitokromning va xam substratning elektron tuzilishi o'zgarishiga olib keladi. Boshqa tomondan esa sitokrom P-450 molekulyar kislorodni faollashtirishda kata rol uynaydi.

Gidroksillanish jarayoni mexanizmi beshta asosiy bosqichini o'z ichiga oladi. Birinchi bosqichda metabollashtiriladigan substrat sitokrom P-450ning oksidlangan shakliga birikadi. Hosil bo'igan sitokrom-substrat kompleksi yutish spektriga ega va substratlarga kura ikki turdagi spektral o'zgarishlar kuzatiladi. Hexobarbital, amidopyrin, amobarbital, fenobarbital va b. birinchi turdagi spektral o'zgarishlar chakiradi - maksimal yutish 395-390 nm da, minimum esa 420-425 nm da. Anilin, metapirin sitokrom R-450 bilan boglanganda, spektral o'zgarishlarning ikkinchi turini namoyon kiladi, ya'ni birinchining oynadagi aksiga o'xshash, bunda - maksimum yutilish 425-435 nm da va minimal 390-400 nm da. Gidroksillanishning ikkinchi bosqichida ferment-substrat kompleksi kaytariladi. Sungra uchtalik kompleks xosil bo'ladi: sitokrom P-450- substrat-kislorod. To'rtinchi bosqichda rfqnfhbkbi qekb ,bkfy ushbu kompleksda molekulyar kislorod faollashtiriladi. Ushbu tsikl xosil bulgan kompleksning oksidlangan sitokrom P-450ga, metabolismning gidroksillangan mahsulotiga va suvga parchalanishi bilan yakunlanadi.

Jigar fermentativ tizimlari tomonidan amalga oshiriladigan reaksiyalar doirasi kengdir.

NAD (F) Hga bog'liq reaksiyalar

I. Ksenobiotiklarning oksidlanishi:

- 1) oksidlovchi dealkyllanish: N- dealkyllanish; O- dealkyllanish; S- dealkyllanish;
- 2) tsiklik birikmalarning gidroksillanishi: aromatik uglevodorodlarning gidroksillanishi; tsiklik to'yingan uglevodorodlarning gidroksillanishi; geterotsiklik uglevodorodlarning gidroksillanishi;
- 3) alifatik birikmalarning gidroksillanishi: alifatik to'yingan uglevodorodlarning (alkanlarning) gidroksillanishi; alkil yon zanjirining gidroksilatsiyalanishi;
- 4) N-oksidlanish: M-oksidlarning hosil bo'lishi; N-gidroksillanish;
- 5) oksidativ dezaminlanish;
- 6) S-oksidlanish va desulfidlanish.

II. Tabiiy substratlarning oksidlanishi:

- 1) to'yingan yog 'kislotalarining ω -oksidlanishi;
- 2) steroidlar, o't kislotalari va xolesterinning gidroksillanishi;
- 3) prostaglandinlarning biosintezi;
- 4) to'yinmagan yog' kislotalarning peroksid oksidlanishi;
- 5) mikrosomalarda gidroperoksidaz reaksiyalar.

III. Qaytarilish reaksiyalari:

- 1) nitrobirikmalarning qaytarilishi;
- 2) azobirikmalarning qaytarilishi;
- 3) degalogenlanish qaytarilishi.

NADHga bog'liq reaksiyalar:

I. To'yingan yog'li kislotalarning desaturatsiyalanish reaksiyasi.

II. 7-degidroaskorbin kislotalarining qaytarilishi.

III. Gidroksillanish reaksiyasi:

- 1) kynureninning gidroksillanishi;
- 2) fenollar va anilinning gidroksillanishlari.

Shunday qilib, jigar hujayralarining endoplazmik retikulumlari DVning metabolik o'zgarishlarini ta'minlaydigan turli xil fermentlar majmuasiga ega.

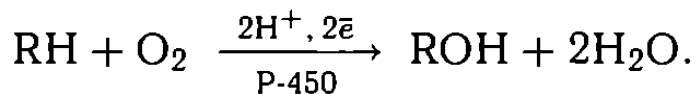
Jigarda dori moddalarining biotransformatsiyasi mexanizmlari.

Organizmda DV metabolizmining ikki xil turi mavjud: sintetik bo'lmagan (biotransformatsiyaning I fazasi) va sintetik ((biotransformatsiyaning II fazasi). Preparatlar metabolizmining sintetik bulmagan reaksiyalarini ikkita guruhga bo'lish mumkin: endoplazmik retikulum (mikrosomal) fermentlar katalizlovchi va boshqa joydagi (mikrosomal bulmagan) fermentlar bilan katalizlanuvchi. Sintetik bulmagan reaksiyalar oksidlanish, qaytarilish va gidrolizni o'z ichiga oladi. Sintetik reaksiyalar asosida DVlarining endogen substratlar (glyukuron kislotasi, sulfatlar, glitsin, glutation, metil guruhlari, suv va b.) bilan konjugatsiyalanishi yotadi. Ushbu moddalarning dori preparatlari bilan birikishi bir qator funktsional guruhlari orqali amalga oshiriladi: gidroksil, karboksil, amin, epoksid guruhlari. Reaksiya tugaganidan so'ng dori molekulasini ko'proq qutblanadi va organizmdan yanada oson chiqariladi.

Biotransformatsiyaning I fazasi.

Oksidlanish reaksiyalari. Sitokrom P-450 ga bog'liq oksidlanish reaksiyalari (oksidlanishning mikrosomal reaksiyalari). Gepatotsitlarda turli ksenobiotiklar oksidlanishini amalga oshiruvchi ferment tizimlari majmuasi mavjud. Mikrosomal o'zgartirishlarga birinchi navbatda yog'da eruvchan moddalar uchraydi, chunki ular membrana orqali endoplazmik retikulumga oson kiradi va P-446-P-455 tizimidagi sitokromlardan biriga birikadi (ko'pincha bu tizimning birinchi aniqlangan fermenti sitokrom R-450 kursatiladi). Ushbu cytochromlar - oksidlovchi ferment tizimining birinchi komponentlaridir. Aralash turdagi oksidazalar tizimi tomonidan preparatlarni biotransformatsiyalash tezligi sitokrom R-450 konsentratsiyasiga, sitokrom R-450 turli shakllari miqdoriga va ularning substratga yondashuvi, sitokrom-C-reduktaza konsentratsiyasiga va preparat-sitokrom R-450 kompleksining kaytarilish tezligiga bog'liq. Biotransformatsiya tezligi endogen va ekzogen

substratlarning raqobatiga ham bog'liq bo'lishi mumkin. Cxema kurinishida reaksiya quyidagicha yozilishi mumkin:



DV mikrosomal fermentlar faolligini xam oshirishi va yoki kamaytirishi mumkin (2.6 va 2.7-jadvallar). Jigar metabolizmida katnashuvchi moddalarning kattagina guruhi mavjud bo'lib, ular sitokrom P-450ni faollashtirishi ham, faolsizlantirishi xam va hatto parchalashi xam mumkin.

Ular turkumiga ksikain, sovkain, benkain, inderal, visken, eraldin va b.kiradi. jigar fermentativ oqsil sintezini induksiyalovchi va bunda NAD(F)H₂-sitokrom-P-450-redüktaza, sitokrom P-420, mikrosomal N- va O-demetilaza, Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺ ionlar katnashishi taxmin kilinadigan, moddalar guruxi katta axamiyatga ega. Bular geksobarbital, fenobarbital, pentobarbital, fenilbutazon, kofein, etanol, nikotin, butadion, neyroleptiklar, amidopyrin, chlorcyclizin, dimedrol, meproamat, trisiklik antidepressantlar, benzonal, xinin, kordiamin, ko'pgina xlorlsaqllovchi pestitsidlar.

Jadval 2.6.

Mikrosomal Oksidlanishning Ba'zi induktorlar

Neyrotropik preparatlar	Antibiotiklar	Steroidlar
Barbituratlar	Rifampisin	Spironolakton
Trisiklikantidepressantlar		
Diazepam		
Fenitoin		
Xlorimipramin		
Karbamazepin		

Ko'rsatilishicha, jigar fermentlarining bu moddalar bilan faollashtirilishida glyukuroniltransferaza ishtirok etadi. Bunda RNK va mikrosomal oqsillar sintezi kuchayadi. Inductorlar nafaqat DVlarining jigarda metabolizmini kuchaytiradi, balki o't-safro orkali ularning chiqarilishini xam. Bundan tashqari,

ular bilan birga kiritiladigan DVnigina emas, balki induktorlarning o'zining ham metabolizmi tezlashadi.

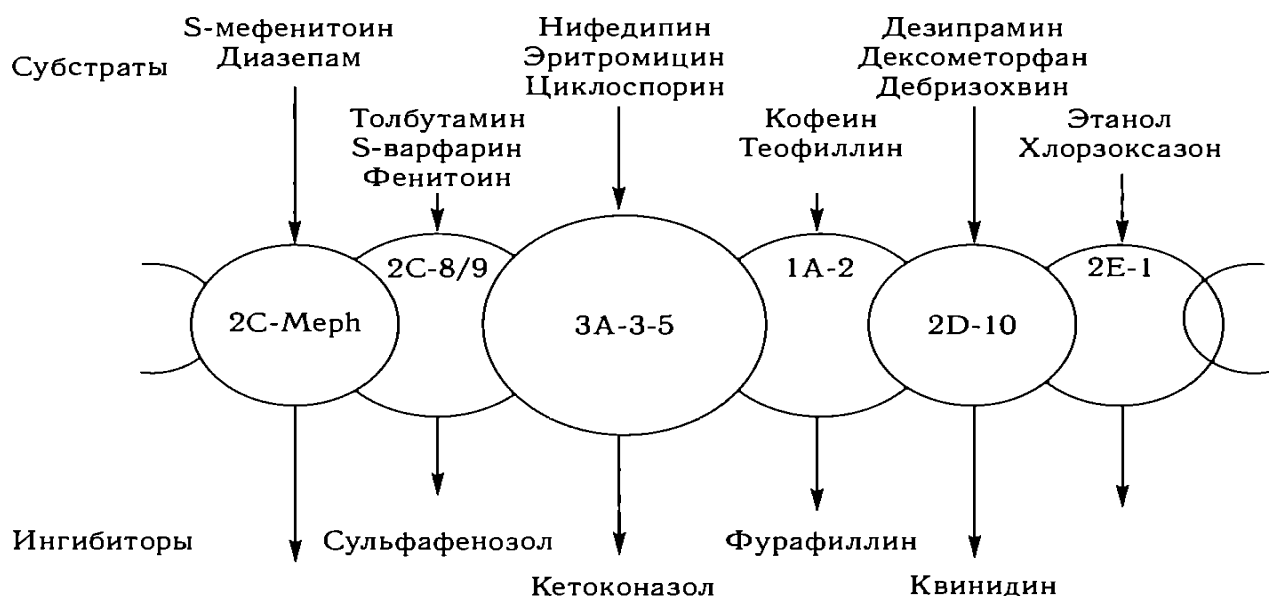
Sitokrom P-450 asosan jigarda mavjud, u geterogen ferment hisoblanadi, uning mansub oilasi CYP (Sitokrom P) deb, harflar va raqamlar bilan belgilanadi, masalan CYP3A3-5. Sitokrom P-450ni kodlovchi genlar yuqori polimorfizmi bilan xarakterlanadi. Debrizoxvin gipotensiv vositasi hozirgi vaqtda amalda qo'llanilmaydi, u sitokrom P-450 ishtirokida metabolizmning individual genetik xususiyatlarining mavjudligi birinchi bo'lib isbotlangan dori vositasi edi: kursatilishicha, oq tanli kishilarning 10%da preparat metabolizmi darajasi kamayadi.

Jadval 2.7.

Ba'zi ferment induktorlari ta'sirida biotransformatsiyasi kuchayadigan DV

Fenobarbital	Rifampitsin	Fenitoin
Aminazin	Varfarin	Gidrokortizon
Antipirin	Geptobarbital	Deksametazon
Varfarin	Gidrokortizon	Digitoksin
Gidrokortizon	Glikodiazin	Dikumarin
Grizeofulvin	Dapson	Tiroksin
Diazepam	Digitoksin	Fenitoin
Digitoksin	Metabon	
Dikumarin	Noretilsteron	
Nitroglitserin	Rifampitsin	

Aniqlanishicha, metabolizmning bunday xususiyati debrisoxinolin-gidroksilaza (CYP2D)ning faolligi pasayishiga olib keluvchi retsissiv mutatsiya bilan bog'liq. Kupgiga DV metabolizmi shu ferment ishtirokida kechadi; bundan tashqari, bir qator DVlari ushbu metabolizmga ta'sir qilishi mumkin (2.20. rasm).



Rasm. 2.20. Insondagi sitoxrom P-450ning turli izoformlarining (doiralarda) grafik tasviri. Doiralarning o'zaro kesishuvi substratning kesishmali spetsifikligini anglatadi.

CHizikli kursatkichlar metabolitik yullarni bildiradi.

Sitoxrom P-450, CYP3A4ga yondosh oilasiga mansub bo'lgan boshqa bir fermentning o'xshash ma'lumotlar 2.8. jadvalda keltirilgan.

2.8.jadval.

CYP3A4 izofermenti bilan o'zaro ta'sirga kirishuvchi dori vositalari

Dori vositalari guruxi	Substratlar	Induktorlar	Ingibitorlar
Antibiotiklar	Eritromitsin Klaritromitsin Rifampitsin	Rifampitsin	Eritromitsin Klaritromitsin Siprofloksatsin Norfloksatsin
Antiretrovirus vositalar	Indinavir Nelfinavir Ritonavir Sakvinavir	Ifavirens Nevirapin	Delaviridin Indinavir Nelfinavir Ritonavir

			Sakvinavir
Zamburugga karshi vositalar	Ketokonazol Intrakonazol		Ketokonazol Intrakonazol Flukonazol
Antiaritmik vositalar	Xinidin Lidokain		Amiodaron
Kalsiy antogonistlari	Amlodipin Diltiazem Felodipin Lerkanidipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil		Diltiazem Mibefradil Verapamil
APF ingibitorlari	Enalapril		
GMG-K _o A-reduktaza ingibitorlari	Atorvastatin Serivastatin Lovastatin Simvastatin		
Antikoagulyantlar	Varfarin		
Benzodiazepinlar	Alprozalam Diazepam Midazolam Triazolam		
Tutkanokka karshi va uyqu chaqiruvchi vositalar	Galoperidol (kisman) Pimozid Trazodon		Fluvoksamin
N ₁ -	Astamizol		

gistaminoblokatorlar	Terfenazin		
N ₂ - gistaminoblokatorlar			Simetidin
Diabetga karshi vositalar		Pioglitazon Troglitazon	
Steroidlar	Gidrokortizon Progesteron Estradiol Testosteron Finasterid	Glyukokortikoidlar	
Immunomodulyatorlar	Siklosporin Takrolimus		
OIT motorikasi stimulyatorlari	Sizaprid		
Opioid analgetiklar	Kodein Metadon Fentanil		
Usmaga karshi vositalar	Tamoksifen Pakliteksel (kisman) Vinkristin	Glyukokortikoidlar	
Boshqalari	Salmeterol Dekstrametorfan Kokain Kofein	Dala choy	Greypfrut sharbati
	Xinin		
	Teofillin		
	Sildenafil		
	Dapson		

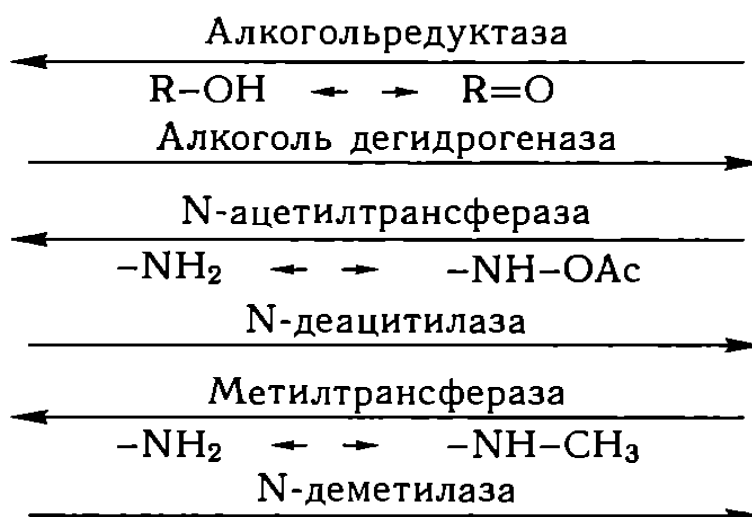
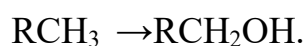
	(kisman)		

DV metabolizmi tezligi asosiy ferment ta'sirida pasayganda, uning kesishma (alternativ) utilizatsiyasi boshqa ferment ta'sirida yuz beradi (2.21. rasm), bu ba'zi hollarda zaharli birikmalarning xosil bulishiga olib keladi.

Dorilar bilan davolaganda DVning metabolism tezligi va/yoki yo'nalishi o'zgarishi, uning klirensi o'zgarishiga olib keladi, qon plazmasida kontsentratsiyasi oshib, yarim chikarilish vakti uzayishi va toksik asoratlar xavfi oshishi kuzatiladi. Metabolizmi sitokrom R-450 ishtirokida kechadigan bir nechta DVlarini bemorga davolash uchun bir vaqtning o'zida kullash, toksik asoratlar bulishi ehtimolini bir necha martaga orttiradi.

Jigar endoplazmatik retikulumida DV uzgarishlarining asosiy turlari.

Alifatik birikmalarning jigar mikrosomal fermentlarida amalga oshiriladigan C-gidroksiilanishini quyidagicha ifodalash mumkin:



Rasm 2.21. Dori vositalari metabolizmining alternativ yullariga misollar

Ushbu reaksiyalarda odatiy substratlar sifatida barbituratlarning yon zanjirlari xizmat qiladi. Ushbu reaksiya kislorod ishtirokida sitokrom P-450da sodir bo'ladi. Barbituratlarning va boshqa DVlari va barbituratlarning yon zanjirlari jigar endoplazmik retikulumi fermentlari ta'sirida birlamchi va ikkilamchi spirtlargacha oksidlanadi. Ushbu reaksiya sitokrom P-450ning xakikiy ingibitorlari (SKF-525A, CO va b.) bilan tormozlanishi va fenobarbital ta'sirida induktsiyalanishi mumkin. Geksobarbital qisqa muddatli barbituratlarga kiradi; organizmda gidroksillanishidan tashqari, uning dezaktivatsiyalanishi N-demetillanish va barbiturat halqaning uzilishi bilan kechadi.

Aromatik birikmalarning C-gidroksillanishi. Aromatik gidroksillanish, ya'ni hidroksil guruhning benzol, polisiklik uglevodorodlar, heterosiklik birikmalar va ular unumlarining aromatik halqasiga birikishi, fenol turidagi birikmalarning xosil bulishiga olib keladi. Xakikiy substratlar deyarli faqat para-holatda (90%) hydroxyllanadi, 10% ortmagan mahsulotlar esa orto-holatida hydroxyllanadi. Agar polistiklik aromatik uglevodorodlar halqasida urinbosar bulmasa, unda ular turli holatlarda gidroksillaveradi. xalkaning reaktivligi aromatik substratlarning gidroksillanish tezligiga va kiritilgan OH guruhining holatiga katta ta'sir ko'rsatadi. Kupgina politsiklik uglevodorodlar 2ta mansub reaktivlik kismiga ega: K-kism - yukori reaksiya kism bo'lib, to'qimalar bilan alokani amalga oshiradi, va L-kism, ikkilamchi reaktivlik kismi bo'lib, odatda gidroksillanish.

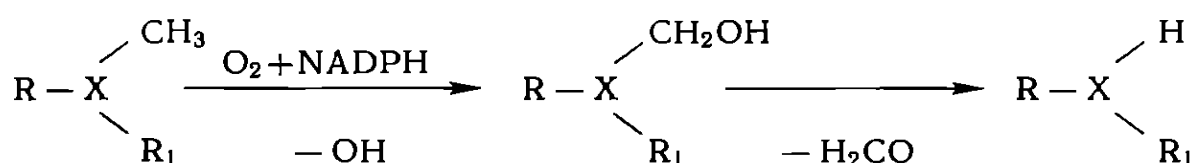
Oksidlovchi dealkyllanish. DVning organizmda alkil guruhini yo'qotishiga dealkyllanish jarayoni deyiladi. Ushbu guruxlar asosan kislorod, azot yoki oltingugurt atomidan uziladi, shuning uchun O-, N- va S-dealkyllanish tushunchalari mavjud:



Ikkilamchi va uchlamchi aminlarning asosiy metabolik yuli bu N-demetillanish bo'lib, yakuniy mahsulot sifatida aldegid va tegishli amin xosil bo'ladi.

O- va N-dealkyllanish - ko'plab dori va zaharli moddalar uchun umumiy jarayon bo'lib, buning natijasida moddalarning farmakologik faolligi kamayishi yoki oshishi mumkin.

Aniqlanishicha, har qanday analgetik organizmda N-demetillanishga uchraydi. Bu jarayonlar jigarda, ayniqsa uning mikrosomal fraktsiyasida NAD(F)H₂ va O₂ ishtirokida jadal kechadi, garchi N-demethyllanish faolligi boshqa organ va fraksiyalarda xam mavjud, birok u jigar mikrosomal fraktsiyasiga qaraganda ancha zaif hisoblanadi. N-dealkyllanishga uchraydi methylamphetamin, meperidin, metilanilin, diacetylmorphin (geroin), metadon, kodein va boshqa moddalar. Dastlab atmosfera kislorodi N-alkil guruh uglerodiga "hujum" kiladi (C-oksidlanish) va N-oksialkilli oraliq maxsulot hosil bo'ladi, u tez parchalanib, formaldegid va amin xosil bo'ladi. Aminlarning demetillanish darajasi ularning lipidlarda eritsh xususiyatiga bevosita bog'liq. Kechish mexanizmiga ko'ra dealkillanish reaksiyasi, ehtimol, gidroksillanish reaksiyasidir va u ushbu sxemaga muvofiq kechadi:



Bunda X – N, S yoki O.

Ko'rib turganimizdek, oraliq bosqich gidroksillanishni o'z ichiga oladi. Reaksiya kaytarilgan kofaktorlarni hamda O₂ni talab etadi va "aralash ta'sirli oksidazalar" mexanizmida kechadi. Sitokrom R-450 faollashtirilgan kislorod metil guruhni hydroxyllyaydi va beqaror oraliq metabolit xosil kiladi, u esa mos ravishdagi normetabolit va formaldegidga parchalanadi.

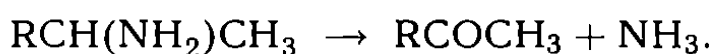
Asosiy metabolik jarayonlar N-demetillanish bilan bog'liq, biroq mikrosomalarda N-deetillanish, N-depropillanish, N-debutillanish reaksiyalar xam kechishi mumkin; ammo ksenobiotiklar metabolizmida ushbu reaksiyalar ahamiyatga ega emas.

Fenatsetinning analgetik va antipiretik ta'siri N-atsetil-*n*-aminofenolga aylanishiga bog'liq, uni mustaqil dori sifatida paratsetamol nomi bilan xam ishlatiladi.

Kodeinning analgetik ta'siri uning morfinga demetillanishi bilan bog'liq. Jigar mikrosomalarda O-demetillanishga papaverin, kolxitsin, meskalin va hokazolar ham uchraydi.

Narkotiklar va ular normetabolitlarining toksik xususiyatlari qiyosiy o'rganilganida, aniqlanishicha, dealkillanish ular toksikligini oshiradi, ayniqsa konvulsativ faollikka nisbatan. Misol uchun, bir xil sharoitda kiritilsada, norkodein kodeinga nisbatan olti barobar toksik, morfindan esa ikki barobar zaxarlidir.

Dezaminlanish farmakologik preparatlar molekulasidan aminoguruxning ajralishi bilan tavsiflanadi. Ushbu jarayonning organizm uchun ahamiyati katta, chunki dezaminlanish juda ko'p dori vositalarining biologik faolligini to'liq yo'qotishiga olib keladi:



Jigar mikrozmalarida oksidli dezaminlanishga serotonin, gistamin, adrenalin, noradrenalin va b. uchraydi. YUkorida keltirilgan misollarni xulosalab, organizmga tushadigan keng doiradagi DV va zaxarlar metabolizmini ta'minlab beruvchi fermentlarning tulik tuplami jigarda mavjud deb aytish mumkin. Bu reaksiyalarning mohiyati detoksikatsiyalanishdadir, ya'ni ular kimyoviy tuzilishining o'zgartirishda va yot moddalarning lipidda eruvchan xolatdan suvda eruvchan xolatga aylantirilishida, bu ularning organizmdan tezroq chiqarilishini ta'minlaydi. Biroq, bu reaksiyalar odatda metabolizmning dastlabki, birinchi bosqichidir.

N-dealkyllanish – hidroksllanishning alohida turi bo'lib, ushbu reaksiya yordamida aminlar va aldegidlar detoksikatsiyasi amalga oshiriladi. Ksenobioticlarning N-dealkyllanishida katnashuvchi ko'plab ferment tizimlari shakllanishi rivojlanishning postnatal davrida kechadi. N-dealkyllanish ferment tizimlari faqat postnatal davrda rivojlanadigan bunday dorilarga amidopyrin, kofein, diazepam, ethylmorphin, imipramin, lidokain va b. kiradi. Bu DVlarini erta bolalik davrida kullash, ular metabolizmining buzilishiga va terapevtik samaraga nisbatan nojuya ta'sirlarning kuprok yuzaga chikishiga olib keladi.

Degidrogenatsiya. Jigarda 75% gacha degidrogenatsiya reaksiyalarini amalga oshiruvchi eng muhim ferment, alkogoldegidrogenaza hisoblanadi. Taxminan 25% degidrogenatsiya reaksiyalari maxsus mikrosomal fermentlar tomonidan amalga oshiriladi.

Alkogoldegidrogenaza asosan jigarda mavjud, uning faolligi postnatal rivojlanish davrida sezilarli darajada oshadi. Kursatilishicha, bu ferment uchun juda tor pH-optimum mavjud, shuning uchun atsidoz yoki alkalozda uning faolligi sezilarli darajada kamayadi.

Alkogoldegidrogenaza spirtlar gidrolizini amalga oshiradi. bunda substrat bulganda ferment induksiyasi ruy beradi, ya'ni surunkali alkogolizmida substratning uzok muddat stimullashi natijasida fermentativ faoliyat aktivlashadi.

Boshqa reaksiyalar. Piridin halqasining kaytarilish reaksiyalari juda kata axamichyatga ega. Bu reaksiyalarni A-reduktaza fermenti amalga oshiradi. Uning faoliyati embrional rivojlanish davrida juda pastdir. Ushbu ferment steroid birikmalar metabolizmida eng axamiyatli hisoblanadi.

Nitroreduktaza fermenti kuplab nitrobirikmalar inaktivatsiyasini amalga oshiradi. Embrional rivojlanish davrida uning faolligi juda pastdir.

Efirlar gidrolizi esterazalar orqali amalga oshiriladi. Postnatal rivojlanish davrida ko'pchilik esterazalarning faolligi oshadi.

Biotransformatsiyaning II fazasi.

Biotransformatsiyaning II bosqichida organizmdan ut orkali chiqariladigan molekula biosintezi sodir bo'ladi. Biyosintetik reaksiyalar o'z ichiga oladi: glukuron kislotasi, sulfat, atsetat, glitsinlar bilan kompleks xosil bulishi, glikoslanish va boshqa reaksiyalarni.

Jigarda glukuron kislotasi bilan kompleksni shakllantirish bilan bog'liq biyosintetik reaksiyalar juda faol kechadi. Bunday komplekslar shakllanishiga olib keluvchi reaksiyalarning kamida to'rt turi mavjud.

OH-guruhi bilan efir bog'lanishini xosil qilish. Bu reaksiyaga kirishuvchi

Substrat	Shakllanish davri
Aminofenol, nitrofenol	Kech embrion
Salitsilat, oksazepan, xloramfenikol	Neontal

ksenobioticlarga aminofenol, nitrofenol, fenoftalein va b. misol bulla oladi.

1. Aminlar yoki iminlar bilan N-glikozid bog'larini xosil qilish.
2. SH-guruxi bilan S-glikozid bog'larini xosil qilish.
3. Karboksil guruhi bilan efir bog'larini xosil qilish.

Glukuron kislotasi bilan komplekslar xosil kiluvchi biyosintetik reaksiyalar turli ferment sinflari, glukuroniltransferazalar ishtirokida kechadi. Ushbu fermentlarning ma'lum bir kismi faolligi xatto embrional rivojlanish davrida xam etarlicha yukori bulsa, boshqa kism fermentlar rivojlanishning postnatal davridagina uz faolligiga ega bo'ladi (jadval 2.9) Glyukuroniltransferazalarning substrat ishtirokida induksiyanishi aniqlangan.

Jadval 2.9.

Glukoroniltransferaz faollikning shakllanishi

Glikoslanish reaksiyalari glukuron kislotasi bilan kompleks xosil qilish reaksiyalariga

o'xshash tarzda kechadi, faqat kompleks shakarlar (glyukoza, ksiloza va b.) bilan xosil kilinishi jixatidan farq kiladi. Bu reaksiyalar kupgina DV metabolizmida muhim rol o'ynamaydi.

Xsenobiotiklarning glutation bilan konyugatsiyanish reaksiyalari gepatotsitlarning elektrofil btirikmalardan ximoya qilishga sharoit yaratadi. Bu

reaksiyalar glyutationtransferaza bilan katalizlanadi. Xosil bulgan efirlar ut bilan chikariladi yoki metabolizmi davom etadi va siydik bilan chikariladi. Glutatyon bilan konyugatsiya reaksiyasiga kirishuvchi ksenobiotikka paratsetamol misol bo'lishi mumkin.

Sulfat bilan konyugatsiya reaksiyasiga ba'zi aromatik birikmalar, spirtlar va aminlar kirishadi. SHunisi kizikki, embrional rivojlanish davrida ba'zi steroidlar sulfatlanish reaksiyalariga uchraydi. Bu reaksiyalarga katnashuvchi barcha fermentlar sitozolli xisoblanadi.

Atsetat konyugatsiyasi bilan kechuvchi reaksiya N-atsetiltransferaza fermenti bilan katalizlanadi. Ksenobiotiklarning aromatik guruxlari atsillanadi. Atsillanishning genetik variabelligi mavjud bo'lib, u birinchi marta 1960 yilda silga qarshi dori izoniazid misolida isbotlangan edi. Aniqlanishicha, rreparat *per os* kiritilganidan 6 soatdan keyin kon plazmasida uning konsentratsiyasi tarkalishi polimodal xisoblanadi. Bunda preparat peroral kiritilganidan 2 soatdan keyin qon olinsa, uning kontsentratsiyasi tarqalishi monomodal bo'ladi, ya'ni izoniazidning surilishida emas, balki metabolizmida individual xususiyatlar mavjud.

Konyugatsiya detoksikatsiyaga imkon yaratadi, chunki bu jarayon natijasida toksin yoki DV xususiyatlarida katta uzgarishlar yuz beradi. Biologic faol molekulalarning ikki ta asosiy xossalari - biokimyoviy faolligi va lipidlarda eruvchanligidir. Birinchi xususiyati odatda ko'p jihatdan uning tuzilishiga bog'liq; shuning uchun konyugatsiya faolligining pasayishiga olib kelishi kerak. Ma'lumki, lipidlarda eruvchi moddalar membranadan passiv diffuziya orqali o'tadi. Konyugatsiya natijasida esa ionlar xosil bo'ladi, ular uzining zaryadi va xajmli gidrat kobiklari tufayli to'qimalarga nisbatan aloxida mobillikka ega.

Uridin-5-diphospho-D-glukuron kislotasi juda ko'p substratlar uchun D-glyukupiranironil guruhi donori sifatida faoliyat ko'rsatadi. Reaksiyaga bir qator transferazalar katalizatorlik qilishadi.

N-glyukuronidlar meproamat kabi aromatik aminlar, trankvilizatorlardan va ikkilamchi aminlardan, masalan sulfanilamidlardan xosil bo'lishi mumkin.

Jigar endoplazmik retikulumi metabolitik tizimi fermentativ faolligini o'zgarishida DVlarining roli.

Yuqorida aytib o'tilganidek, ko'pgina DVlarining ta'sir davomiyligi va intensivligi jigar endoplazmik retikulum ildagi metabolizmi tezligiga bog'liq. Bir paytning uzida metabolitik fermentlar faolligi dieta, organizm gormonal fonining uzgarishlari, farmakologik faol preparatlarning ta'siriga bog'liq. Ba'zi farmakopreparatlarni kiritish metabolizm fermentlari faolligini kuchaytiradi. Bunday faollikning oshishini ba'zi tadkikotchilar «fermentativ induksiya» deb nomlangan fermentativ oksil sintezi oshishi bilan boglashadi. Yuzdan ortiq ksenobiotiklar gidroksilaza tizimining faolligini oshiradi. Ularga turli DV, kanserogenlar, insektitsidlar va boshqa kimyoviy birikmalar kiradi. Induksiya sitoxrom P-450 mikdorining ortishiga, NAD (F) H-sitoxrom- C reduktaza faolligining oshishiga, ko'pgina DV metabolizmining tezlashishiga va b. olib keladi. Shuningdek, DVlarining mikrosomal bilan boglanish jarayonlarini ifodalovchi spektrlar ikkala turida o'zgarishlar kuzatiladi. Mikrosomal oksillar mikdori oshishi nafakat uning sintezi kuchayishiga, balki induktor kiritilganida parchalanishining pasayishi bilan xam bog'liq.

Electron-mikroskopik tekshirishlar natijasi shuni ko'rsatdili, hayvonlarga fenobarbital, DDT, xlordan va boshqa moddalar kiritilishi , endoplazmik retikulum silliq membranasining proliferatsiyasini sezilarli oshiradi, dagal retikulumga deyarli ta'sir etmaydi.

Induktorlar kiritilganida, sitoxrom b_5 ning ham ko'payishi kuzatiladi, ammo bu sitokrom asta-sekin va axamiyatsiz mikdorda oshadi. Shuning uchun, sitoxrom b_5 ning o'sishini va gidroksilaza faolligining o'zgarishini o'zaro bog'lash qiyin. Bir vaqtning o'zida, sitoxrom P-450 ning o'sishi va parallel ravishda dori almashinuvi intensivligining oshishi kayd kilingan.

O'rganilgan induktorlarning ko'pchiligini ikki turga ajra'lish mumkin: fenobarbital turidagi va 3-metilxolantren turidagi induktorlar. Birinchi turdagi induktorlar jigar endoplazmik retikulumining (aromatik gidroksillanish, alifatik i gidroksillanish, O- va N-dealkillanish) ko'plab metabolitik jarayonlarni induksiyalaydi, 3-methylcholanthren induktorlari esa ancha kam miqdorda reaksiyalarni induksiyalaydi.

Intakt va fenobarbital kiritilgan kalamushlar jigaridan olingan mikrosomalarning M-demethylash xususiyati SKF-525A bilan ingibitsiyalanadi, 3-methylcholanthren kiritilgan hayvonlarni mikrosomal fermentlari esa, bu dori ta'sirida xam uz faolligini saqlab qoiadi. Bu xolat keltirilgan substratlarning turli induktsiyalash mexanizmlariga ega ekanligini ko'rsatadi.

Gidroksillanish tizimining substrat xususiyatiga bog'liqligi muammosi alohida e'tiborga molik. Tadqiqotchilarni bir savol doim kiziktirib keladi - DV gidroksillanishida fakat va fakat sitoxrom R-450 qatnashadimi, yoki sitoxrom R-450ning modda yoki moddalar guruxi uchun spetsifik bulgan xar xil turlari mavjudmi g` Agar ikkinchi taxmin tugri bulsa, bunda yangi savol tugiladi, sitoxrom R-450ning xar xil turlari bitta umumiy NAD (F) H-sitokrom-P-450 reduktaza bilan kaytpariladimi yoki har turi u'zining reduktazasiga egamig`

Yuqorida aytib o'tganimizdek, politsiklik gidrokarbonlar dorilar metabolizmini ta'minlovchi fermentativ tizim faolligiga tanlab ta'sir kursatadi. 3-methylcholanthren fenobarbitalga nisbatan kam miqdordagi substratlar metabolizmini kuchaytiradi, biroq NAD (F) H-sitoxrom-C-reduktaza miqdori o'zgarmaydi.

Sitoxromning CO bilan boglanish spektri chukur urganilganida, fenobarbital kiritilgan kalamushlarda absorbsiyaning eng yukori kursatkichi kontrol gurux kalamushlari spektr kursatkichiga teng - 450 nm, holbuki 3-methylcholanthrenni kiritish spectrning 448 nm tomoniga siljishiga olib keladi.

Aniqlanishicha, turli xil farmakologik birikmalar NAD (F) H va kislorod ortigi bilan mavjud bulgan inkubatsion muxitda jigar mikrozoamlariga kushilsa, bir-birlarining gidroksillanishini raqobatli ingibitsiyalaydi.

Fenobarbital ddfta'sirida mikrosmal fermentlar induktsiyalanib, hayvonlar jigarida testosteron, estradiol, progesteron, kortizol va aldosteronlarning qutbli metabolitlarga biotransformatsiyalanishi kuchayadi. Fenobarbital va gormonlarni bir vaqtda kiritish, mikrosomal fermentlarni faollashtirsada, gormon metabolizmi *in vivo* pasayadi. Agar gormon fenobarbital in'eksiyasidan ma'lum vakt utgandan sung kiritilsa, uning biotransformatsiyasi nazorat guruxi darajasidan ancha yuqori bo'ladi. Bundan kelib chikadiki, jigar mikrosomal fermentlarining steroid gormonlarni yukori transformatsiyalash qobiliyati faqatgina induktorning ma'lum kismi metabolizmga uchraganidan so'ng yuzaga chikadi, chunki fenobarbital va gormonlar hidroksillanish tizimida raqobatli o'zaro uzaro ta'sirga ega.

Shunday qilib, yuqorida ko'rsatib o'tilganlardan ma'lum buldiki, DV nafaqat jigar mikrozoamlarida metabolizmga uchraydi, balki ksenobiotiklar metabolizmida katnashuvchi fermentativ tizimlari faolligi o'zgarishida ham muhim rol o'ynaydi.

Jigar hujayralarining endoplazmik retikulumidagi DV biotransformatsiyasi jarayonlari ximioterapiyada ham muayyan rol o'ynaydi. Bunda organizmda aylanib yurgan dorilar va ularning metabolitlari taqdiri mikrozoamal fermentlarning faolligiga bog'liq. O'z navbatida, dorilar ta'siri ularning kimyoviy tuzilishi xususiyatlariga bog'liqdir: strukturasidagi va funktsional urinbosrlaridagi axamiyatsiz uzgarishlar xam molekulalar biologik faolligida sezilarli o'zgarishlarga olib keladi. DVlarining kimyoviy tuzilishi molekulalarning fizik-kimyoviy xususiyatlarini belgilaydi: ularning asosini, qutblanishini, hidrofobligini, lipofilligini, sirt faolligini va b.

Bu xususiyatlar surilish, transport, organizm to'qimalarida tarqalish jarayonlariga, retseptor molekulalari bilan birlashishiga ta'sir kiladi.

Shunday qilib, DVlarining organizmda transformatsiyalanishini urganish uta muximdir, bu bilimlardan turli patologik holatlarni davolashda yanada samarali foydalanish uchun .

Dori vositalari biotransformatsiyasining individual asoslari.
Farmakokinetikaning genetik xususiyatlari.

Ko'pgina tadqiqotlar shuni kursatdiki, DV farmakodinamikasi va farmakokinetikasi inson organizmning yoshiga, jinsiga va boshqa xususiyatlariga bog'liq. Bunda, dori vositariga sezuvchanlik har bir kasalda farq qiladi, chunki bunda farmakologik vositalarga nisbatdan individual sezuvchanlik irsiy hisoblanadi. Farmakoginetika dori vositalarining organizmda metabolizmga uchrashi va tarqalishining individual xususiyatlarini o'rganadi, ushbu xususiyatlar farmakoterapiyaga individual sezuvchanchillikning biologik asosini yaratuvchi genetik darajaga bog'liq. Farmakoginetikaning asosiy vazifalari – dori vositasi kiritilganda, javob reaksiyasining individual xususiyatini o'rganish va individual javob reaksiyasining xossalarini oldindan bashorat qilish.

Dori vositalari tarqalishi va chiqarilishi xususiyatlari, ular metabolizmida qatnashuvchi fermentlarni kodlovchi genlar mutatsiyasi bilan bog'liq. U yoki bu xususiyatlarning yuzaga chiqishida javobgar bo'lgan genlar retsetssiv yoki dominant bo'ladi. Agar gen dominant bo'lsa, fenotipik o'zgarishlar ham gomozigotada va ham geterozigotada yuzaga chiqadi; gen retsessiv bo'lsa, bu xususiyatlar faqat gomozigotada ko'rinadi. Bunda ko'pgina genlar o'zining polimorfizmi bilan bir-biridan farq qiladi; DVning farmakodinamikasi va farmakokinetikasining ba'zi bir xossalari bir emas bir necha genlar tomonidan ta'minlanadi. 2.10. jadvalda dori vositasining inson organizmida genetik darajada ta'minlanadigan metabolizmi va tarqalishining individual xususiyatlari keltirilgan.

2.10 jadval

Dori vositalarining farmakokinetikasini va farmakodinamikasini belgilovchi
ba'zi genetik xususiyatlar

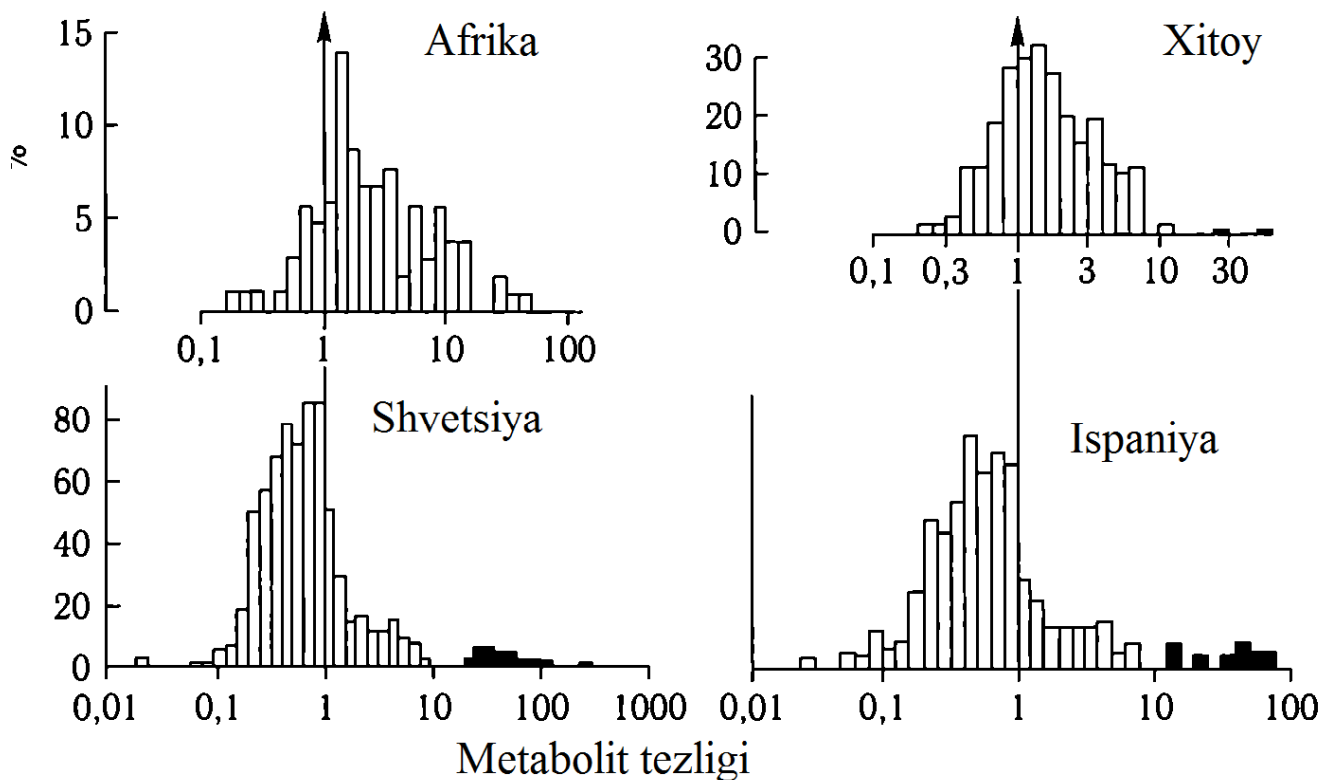
Biokimyoviy xususiyatlar	Klinik ko'rinishlari	Asosiy ferment, retseptor boshqa hujayra tuzilmalar	Uchrash chastotasi	Dori vositasi
Debrizokvinlarning sekin gidroksillanishi	Sekin metabolizmida toksik samaralar yuzaga chiqishi mumkin	CYP2D6	5-10% - Kavkazliklar 3,8% - Negrlar 1%, Arablar 0,9% - Osiyoliklar	Bufuronol, kodein, metoprolol, dekstrometopran, debrizokvin
S-mefenitoinning sekin gidroksillanishi	Sekin metabolizmida sedative samara oshishi mumkin	CYP2C	16% - Osiyoliklar 3-5% - Kavkazliklar	Diazepam
Izotsianidning tez yoki sekin atsillanishi	Sekin atsillanganida toksik samaralar yuzaga chiqishi mumkin	N-atsetiltransferaza	59% Hindistonning janubiy viloyatlarida istiqomat qiluvchilar, 58,6% - Kavkazliklar, 54,6% - Negrlar, 22% - Xitoyliklar, 12% - Yaponlar, 10,5% - Eskimoslar	Klonazepam, gidralazin, fenelzin, promisol, sulfametazin, sulfasalazin
Suksinilxolinning sekin gidrolizlanishi	Nafasning buzilishi	Qon plazmasining xolinesterazasi (Psevdoxolinesteraza)	Dunyoda 2500 kishiga bitta: 10% yahudiylar, 7% Slovaklar 2,5 % Janubiy Hindistonliklar	Suknitsilxolin
Dori gemolitik anemiyasi	Bir qator DVning kiritilishiga javoban gemoliz	Glyukoza-6-fosfatdehidrogenaza	Dunyoda taxminan 100 million kishi plasmodium malyariae tarqalgan epidemik hududlarda ko'p uchraydi.	Asetanilid, nitrofunganlar, xloramfenikol va boshqalar.

Biokimyoviy xususiyati	Klinik ko'rinishlari	Asosiy ferment, retseptor va boshqa	Uchrash chastotasi	Dori vositalari
Peroksidlar va gidroperoksidlar metabolizmi	Milklar yarasi, alveolalar gangrenasi, milklar atrofiyasi,	Katalaza	Dunyoda 100 dan ortiq bemor ta'riflangan	Vodorod peroksidi, spirtlar
K ⁺ kanallari qo'zg'alishi tezligining pasayishi	QT intervalining haddan ziyod uzayishi	Yurakdagi K ⁺ kanallari	Ma'lumot yo'q	Tsizaprid, desipramin, eritromitsin.
6-merkaptopurinnin g sekin S-metillanishi	Metabolizm buzilganida og'ir toksik asoratlarning yuzaga chiqishi, shuningdek yurak	Tiopurin S-metiltransferaza	Dunyoda 300 kishidan bir nafarida fermentlar faolligi juda past yoki to'liq faolsiz: 50% - koreyslar, yaponlar,	Azatioprin
Pirimidinlarning sekin yoki tez metabolizmi	Metabolizm tezligi pasayganda – toksik asoratlarning rivojlanishi, oshganda esa – terapiyaga rezistentlik	Digidropirimidindegidrogenaza	Dunyoda 3 % insonlarda ferment faolligi past, < Dunyoda 1000 kishidan bir nafarida fermentning faolligi juda baland	5-fluoratsil

Klinik amaliyotda DVning so'rilishi va chiqarishining individual xususiyatlari tez-tez uchrab turadi. Ular nafaqat genetik darajaga, balki oshqozon-ichrak tizimi, buyrak va jigar kasalliklari mavjudligiga ham bog'liq. Genetik xususiyatlar ko'pincha oksidlanish jarayonlari, esmitillanish va atsillanish jarayonlarning buzulishiga ham bog'liq, chunki ular DVning organizmdan chiqishini sekinlashtiradi va toksik asoratlarning yuzaga chiqish ehtimolini ma'lum DV qo'llanganda oshiradi.

Shu yo'sinda tsitaxrom P-450 ishtirokida kechuvchi metabolizm jarayonlarining individual genetik xususiyatlari isbotlangan: aniqlanishicha 5-10% kavkazliklarda preparatlar metabolizmi faolligi past. Metabolizmning

bunda xususiyati debrizoxinolin-gidroksilaza (CYP2D6) faolligining pasayishiga olib keluvchi retsessiv mutatsiya bilan bog'liq. 2.22. rasmda ushbu ferment bilan turli populyatsiyalarda dori vositasi metabolizmining tezligi suyayishi uchrash chastotasi keltirilgan.



Rasm 2.22. CYP2D6ning turli izoformlari uchrash chastotasi. Qoraytirilgan sohalar DVning ushbu ferment (mutant ferment) ta'sirida kechadigan metabolizm tezligi susayganligiga mos keladi.

Ko'pgina DVLari ushbu ferment ishtirokida metabolizmga uchraydi, bundan tashqari qator dori vositalar ushbu metabolizmga ta'sir eta oladi (2.20 rasmga qarang). 2.11 jadvalda tsitaxrom P-450, CYP3A4 oilasiga mansub fermentlarning mos ma'lumotlari keltirilgan. Asosiy ferment ta'sirida kechadigan DVning metabolizmi tezligi susayganda alternativ ko'rinishdagi boshqa ferment bilan utilizatsiyasi amalga oshadi (2.21-rasmga qaralsin), bu o'z navbatida qator toksik birikmalarning hosil bo'lishiga olib keladi.

Metabolizm tezligi yo/yo' yo'nalishi o'zgarishi klirensning o'zgarishiga olib keladi, uning miqdori qon plazmasida oshadi, yarimchiqish vaqti uzayadi,

zaharli asoratlari xavfi dori terapiyasida oshadi. Agar, bemorga bir vaqtning o'zida tsitaxron-P450 ishtirokida metabolizmga uchraydigan dori vositalari berilsa, dori terapiyasining zaharli asoratlari rivojlanish xavfi bir necha marotabaga oshadi.

2.11 jadval

Sitoxrom P-450 izoformalarining uchrash chastotasi

Fermentlar	Asosiy allellar	Mutatsiyalar	Funksiya o'zgarishi	Allellar uchrash chastotasi %			
				Kavkazl liklar	Osiyoli klar	Negrlar	Efiopi yalikl
CYP2A6	CYP2A6/2	Leu 160 Hisda	Nofaol ferment	1-3	0	Aniqlanma	Aniqlan
	CYP2A6del	Gen deletsiyasi	Ferment ishlab chiqarilmaydi	1	15	Aniqlanma	Aniqlan
CYP2C9	CYP2C9/2	Arg144 Cysda	P-450 oksidoreduktazg a moslik	8-13	0	Aniqlanma	Aniqlan
	CYP2C9/3	11359 Leuda	Substratga nisbatan spesifiklikning	6-9	2-3	Aniqlanma	Aniqlan
CYPC19	CYPC19/2	Xromosomalar aberratsiyasi	Nofaol ferment	13	23-32	13	14-15
	CYPC19/3	Qo'shimcha stop-kodon	Nofaol ferment	0	6-10	Aniqlanma	0-2
CYP2D6	CYP2D6/2	Gen duplikatsiyasi yoki	Ferment faolligining pasayishi	1-5	0-2	2	10-16
	CYP2D6/4	Spaysingning buzilishi	Nofaol ferment	12-21	1	2	1-4
	CYP2D6/5	Gen deletsiyasi	Ferment ishlab chiqarilmaydi	2-7	6	4	1-3
	CYP2D6/10	Rro34 Serga, Ser486 Thrga	Barqaror bo'lmagan	1-2	51	6	3-9
	CYP2D6/17	Thr 107 liega, Arg296 Cysga, Ser486 Thrga	Substratga moyillikning pasayishi	0	Aniqlan	34	3-9

Genetik darajada DV metabolizm faolligini ta'minlovchi yana bir ferment, N-atsetiltranferazadir. Aniqlanishicha, silga qarshi preparat izoneozit *per os*

kiritilganidan 6 soat o'tganidan so'ng, uning qon plazmasida konsentratsiyasi tarqalishi polimodal bo'ladi, agar peroral kiritilganidan 2 soatdan so'ng aniqlansa, uning konsentratsiyasi tarqalishi monomodal bo'ladi.

Bundan kurinib turibdiki, organizm individual xususiyatlari izoniazidning metabolizmiga nisbatan mavjud, surilishiga emas. Ushbu DVning metabolizmi N-atsetiltransferaza-2 (NAT2) bilan bog'liqligi aniqlangan. Bunda kavkazliklar kabi negrlarda xam izoniazid metabolizmi tez kechadiganlar bilan bir katorda, metabolizmi sust kishilar xam bor. Tez va sekin metabolizm naslga autosom retsessiv utadi, yukori faollikka ega bulgan NAT2 ni kodlovchi genning uchrash chastotasi 5,5 %, faolligi sust - 76.7%.

Izonikotin kislota gidrazidi amaliyotga kiritilganidan so'ng, unga sezuvchanlik turlicha ekanligi aniqlandi: qator kasallarda zaharli samaralar yuzaga chiqdi (bosh og'rig'i, bosh aylanishi, ko'ngil aynishi, qusish, ko'krak qismida og'riq, asabiylashish, uyqusizlik, taxikardiya, polinevrit va b.). Aniqlanishicha, preparatning asosiy metabolizmi jigar N-atsetiltransferazasi bilan parchalanishidir, bunda ba'zi kasallarda boshqalariga nisbatan DVning chiqarilish tezligi 2-3 marotaba past. Isbotlanishicha, DVning metabolizmi tezligi silga qarshi terapiya samaradorligiga ta'sir ko'rsatmaydi, lekin zaharli nojo'ya ta'sirlarning yuzaga chiqish ehtimolini oshiradi.

Xolin va aromatik xamda alifatik kislotalar efirlarini gidrolizlovchi psevdokolinesterasa jigarda sintezlanadi. Ferment depolyarizatsiyalovchi miorelaksant suksinilxolinning metabolizmini ta'minlaydi. Kupgina kishilarda preparat kundalang-targil mushaklarni kiska muddatga (2-3 minut) bushashtiradi, bu suksinilxolinning tez gidrolizlanishi bilan boglik. Fermentning mutant shakli mavjud bulgan kishilarda suksinilning chikarilish vakti 2-3 soat va undan ortik bulishi mumkin, bu esa nafas falajlanishiga olib keladi.

Glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza etishmovchiligi bulganda ba'zi DVlarinikabul qilish eritrotsitlar gemoliziga olib keladi, bu ularda kayarilgan glutation mikdorining kamligi va membrana barkarorligining buzilishi (destabilizatsiyasi) bilan boglik.

Katalaza - peroksidlar va gidroperoksidlarni parchalovchi ferment. Akatalaziya – kam uchraydigan, bir necha genlar javobgar bulgan autosom-retsessiv kasallik bo'lib, bunda barcha to'qimalarda kataza bulmaydi. Bu kasallikka birinchi bo'lib yapon shifokorlari e'tibor karatishgan, ular gangrenoz granulyoma tufayli operatsiya kilingan kizchada vodorod peroksid bilan ishlov berilgan joyda kupiklanishning bulmasligi va kon rangi jigarrang-sariq ranga uzgarganligini kuzatishgan.

Aniqlanishicha, yurak K^+ kanallari kodlovchi bir nechta genlar mavjud va bu genlar turli xromosomalarda joylashgan. Bir nechta autosom resessiv mutatsiyalar K^+ kanali turlarini belgilaydi va ularning ma'lum kislmlari qo'zg'alishning susayishi bilan ta'riflanadi. Bunday kanallari mavjud kishilarda *QT* oralig'i uzayishi sindromi bo'lishi mumkin. Biroq, odatda K^+ kanallarini kodlovchi mutant genlari bo'lgan kishilarda intakt xolatda *QT* oralig'i davomiyligi me'yoriy kursatichlardan farq qilmaydi, biroq ba'zi DV (2.10. jadvalga qarang) uni keskin oshirish mumkin.

Yaqinda aniqlanishicha, farmakogenetik xususiyatlar usmaga karshi terapiyaning nafaqat zaharli ta'sirini, balki shu terapiyaga nisbatan rezistentlikni xam aniqlay oladi. Thiopurin-S-metiltransferaza birinchi muxim ferment bo'lib, uning faolligi uzgarishi sitostatik preparatlar kullanganida toksik samara rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bu ferment katalizlashi natijasida 6-merkaptopurin S-metillanib, nofaol mahsulotlar xosil bo'ladi. Ferment faolligi sust bulgan kishilarda ogir darajadagi aplastik anemiya rivojlanadi, bu gemopoez susayishi bilan boglik. Yana bir ferment – digidropirimidin-degidrogenaza pirimidinlarning (timidin, uratsil, 5-fluoratsil va b.) boshlangich uzgarishlarini katalizlaydi va ular biologik faollikka ega bulmagan birikmalarga aylanadi. 5-fluoratsil ko'krak bezi saraton va boshqa turdagi saraton kasalliklarini davolash uchun ishlatiladi. Metabolizm tezligi pasayganda terapiyaning toksik ta'siri rivojlanib, kuchayganda esa – rezistenligi kuzatiladi .

YUkoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, ferment tizimi faoliyatining individual xususiyatlari dori vositalari nojuya ta'sirining paydo bulishida muhim

ahamiyatga ega. Bunda tabiiy savol tug'iladi: tegishli davolash usulini tayinlashga qadar qay darajada DV metabolizmining individual xususiyatlarini oldindan bilish mumking` 90-yillarning boshigacha bu savolning javobi faqat statistik edi: turli populyasiyalarda ferment genlarining mutant turlari uchrash extimoli aniqlanib, mos xolda dori bilan davolash tayinlanganda asoratlar rivojlanish extimoli irsiyat to'g'risidagi ma'lumotlar asosida aniqlangan. Shuningdek, provokatsion sinovlardan foydalanish ham mo'ljallangan: bemorga DV kichik dozada tayinlanib, uning chiqarilish tezligini aniqlash. Biroq, bunday izlanishlar juda qimmat bulishi bilan bir qatorda, DVning kumulyativ xususiyatini e'tiborga olmaydi.

Bugungi kunda fermentlar mutant shakllarining DNK-tashxisi usullari keng ishlab chiqilmoqda. Jumladan, 1990 yildan beri AQShda CYP2D6ning alel shakllari diagnostikasi keng ishlatiladi. Keng kulamda ba'zi bir nukleotidlar polimorfizmi aniqlanadi (SNP – *single nucleotide polymorphisms*). Bu usul DNK to'liq tahlili kabi qiyin muolajani utkazmasdan, balki shunday kismlarni aniqlashga imkon beradiki, ularda mutatsiya bulishi zarur fermentlar faolligini belgilaydi. Birok, uni samarali kullash uchun oldindan populyasiya urganilgan bulishi zarur, bu farmakogenetika nuktai nazaridan mutatsiyaning barcha kurinishlarini va ularning axamiyatini belgilash imkonini yaratadi.

Farmakokinetik tadqiqotlar olib borishda DV farmakokinetikasining individual xususiyatlarini hisobga olish lozim: tadkikot uchun tanlangan individuumlarda DV metabolizmining mutant genlari bulmasligi kerak yoki mutant gen tashuvchilarini aniqlash uchun etarlicha katta mikdordagi populyasiya tekshirilishi zarur. Aks xolda DV metabolizmi jarayoni xakida xato xulosalar kilinishi, bu esa ularni dozalash rejasi standartlari buyicha xato tavsiyalar kilinishiga olib kelishi mumkin.

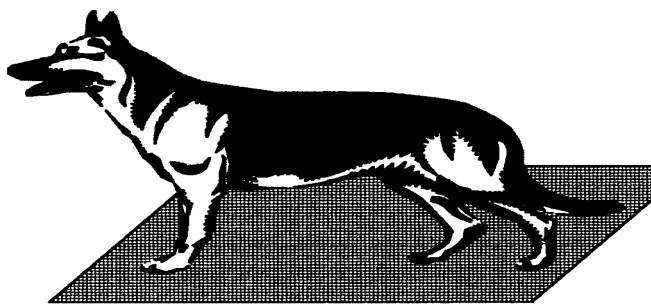
Xayvonlarda utkaziladigan tadkikotlarda biotransformatsiyaning genetik xususiyatlari DV samaradorligi xakida notugri xulosalar qilishga olib kelishi mumkin. Ma'lumki, kemiruvchilarda nosteroid yalliglanishga karshi DVlarining metabolizmi insonga nisbatan ancha tez kechadi. Shuning uchun, ularda

farmakologik samaraga ancha yuqori dozalar kiritilganida erishiladi. Agarda tarixan karaganda aspirin dastlab insonda sinalmaganida, biz bu DV xakida balki xozirgacha xam bilmagan bular edik.

Bundan tashqari, hayvonlarda DV samadorligi xususiyatlarini ta'minlovchi zotlararo farqlar mavjud. Shuning uchun hayvonlarni nafakat turini, balki zotini xam diqqat bilan tanlash zarur xamda urganilayotgan samara uchun modelni xam. Bizning ma'lumotlarimizga karaganda opioid retseptorlar ligandolari sun'iy analogi bulgan dalarginning anksiolitik samarasi fakatgina Wistar zotli kalamushlarda ko'rinadi, preparat periferik kiritilganida birlamchi suvli deprivatsiya (suvsizlanish) sharoitida. Dalargin Avgust, Wag va b. kalamushlarda bunday samara kuzatilmadi. SHuningdek suv deprivatsiyasisiz, markaziy kiritilganida xam kuzatilmadi. Ushbu samara shular bilan bir katorda fakat tor diapazondagi dori mikdorida kukzatildi.

2.6. Dori vositalarining najas, siydik, so'lak va boshqa biologik suyuqliklar orqali chiqarilishi

Hayvonlarda tajribalar o'tkazilganida DV konsentratsiyasini qonga nisbatan, organizm chikindilari: najas, sulak, siydik va boshqa biologik suyuqliklarda aniqlash qulayroqdir. Bunda noinvaziv usulda DV konsentratsiyasi va uning metabolitlari o'zgarishlarini vaqtga nisbatan aniqlash mumkin. Biologik materiallarni yig'ish uchun maxsus qurilmalar qo'llaniladi. Siydikni yigish uchun kateterlar yoki voronkalar siydik chikarish organlariga tashki tomondan to'g'ridan-to'g'ri biriktiriladi va yiguvchi rezervuarga ulanadi. Najasni yigish uchun to'r taglikli va lagancha bo'lgan kameralar kerak (2.23. rasm). Najaslar siydik bilan aralashmasligi kerak.



Rasm 2.23. Tajriba hayvonlarida najasni yig'ish uchun to'r taglik

Faraz kilaylikki, 2.11. rasmda keltirilgan modelda DV urganilayotgan qurilmaga tushadi (masalan, siydik bilan tulik chiqariladi). Bunda DVning siydikka tushish differensial tenglamasi quyidagicha yoziladi:

(15)

$$\frac{dm_2}{dt} = k_{3\pi} m,$$

bunda m_2 - o'rganilayotgan suyuqlikdagi DV massasi.

Aytish joizki, 2.11 rasmda keltirilgan chizma uchun urganilayotgan biologik suyuqlikdagi DV massasi quyidagi tenglama bilan tavsiflanadi:

$$m_2 = \frac{Mk_1k_{3\pi}}{k_1k_{3\pi}(k_{3\pi} - k_1)} (k_{3\pi} - k_1 + k_1e^{-k_{3\pi}t} - k_{3\pi}e^{-k_1t}).$$

(16)

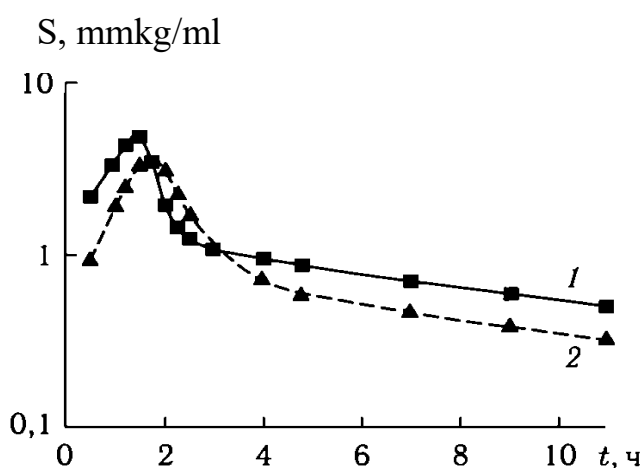
Kurinib turganidek, (16) tenglama (8) tenglamadan eksponentalar oldida turgan koeffitsientlar bilan farq qiladi, eksponentalar ko'rsatkichi bilan emas. Bundan tashqari, (16) tenglamadan kurinib turganidek, DVning najas, siydik, so'lakda va b. kontsentratsiyasi o'zgarishi kechikkan funktsiyasi (qon bilan solishtirganda) bilan ifodalanadi.

Kechikkan funktsiyaga misol sifatida, [21] adabiyotda kursatilgan ma'lumotlarni keltiramiz, unda enoksatsin kontsentratsiyasi o'zgarishlari kon plazmasi va biologik suyuqliklarda preparat vena ichiga 428 mg (1 soat davomida) kiritilgan 11 ta soglom donorlarda urganilgan (2.12 jadval). 2.24 rasmda keltirilgan ma'lumotlarga kura, enoksatsin konsentratsiyasi oshishi va kamayishi kinetikasi kon plazmasi va sulakda bir xil kursatkichli eksponentalar bilan ta'riflanadi (chunki kiyalik burchagi tangensi bir xil).

2.12. adval

Enoksatsin konsentratsiyasining qon plazmasida va so'lakda 428 mg preparat 1 soat davomida vena ichiga kiritilganidan sung o'zgarishi

Infuziya boshlangandan keyingi vaqt, s	Qon plazmasida konsentratsiyalari,	So'lakda konsentratsiyasi, mkg /
0,5	2,2	0,93
1	3,37	1,8
1,25	4,4	2,39
1,5	5	3,24
1,75	3,39	3,5
2	1,9	3,14
2,25	1,49	2,3
2,5	1,23	1,7
3	1,08	1,17
4	0,95	0,74
4,82	0,87	0,6
7	0,7	0,46
9	0,6	0,38
11	0,5	0,32

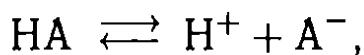


Rasm 2.24. Enoksatsin konsentratsiyasining qon plazmasida (1) va so'lakda (2) preparat

vena ichiga kiritilganidan sung o'zgarishi [21]

2.7. Dori moddasi ionlashishida farmakokinetikaning o'zgarishshi

Hozirgacha, farmakokinetik modellarni ko'rib chiqishda, biz DVning faqat bitta shaklda bo'lishini e'tiborga olgan edik. Biroq, aslida DVning turli xil shakllari orasida qaytar qayta taqsimlanish kuzatilishi mumkin. Bunday qayta taqsimlanish DVning kaytar dissotsiatsiyasi bilan boglik bulishi mumkin, chunki kupgina DV sust asos va ishkor xisoblanadi:



bunda, HA – DVning dissotsiatsiyalanmagan molekulasi; H^+ - asos; A^+ - kislota.

Bu holda davolovchi ta'sirga fakat DVning bir (proteonlashgan yoki deproteonlashgan) shakli ega bulishi mumkin, eliminatsiyaga esa DVning boshqa shakli yuz tutadi (2.13, 2.14 - jadvallar). Bu holda, farmakokinetik modelni ta'riflash uchun Xenderson-Xasselbax tenglamasidan foydalanish qulay:

$$\ln y = pH - pK, \quad (17)$$

bunda, y - dissotsiatsiyalangan molekular nisbati; pK – dissotsiatsiya muvozanat konstantasi logarifmi.

2.13. jadval

Buyraklarda eliminatsiyalanish tezligi qon pH [8] bog'liq bulgan DV

Zaif kislotalar	rK	Zaif asoslar	rK
Amobarbital	7,9	d-Psevdoefedrin	9,3
Aspirin	3,5	Amfetamin	9,8
Benzilpenitsillin	2,8	Atenolol	9,6
Indometatsin	4,5	Atsebutolol	9,4
Karbenzitsillin	2,6	Meksiletin	9,0
Salitsilatlar	3,5	Tritsiklik	8-9,7
Sulfatlar	4,9-7,4	Fentsyklidin	9,4
Fenoborbital	7,2	Xinin	8,4
Furosemid	3,9	Efedrin	9,4

2.14 jadval

Ayrim preparatlarning ionlashish konstantasi [7]

Zaif kislotalar	rK	Zaif asoslar	rK	Zaif asoslar	rK
Ampisilin	2,5	Aminazin	9,3	Pindolol	8,8
Aspirin	3,5	Bunivakain	8,1	Pirimetamin	7
Atsetazolamid	7,2	Gidralazin	7,1	Prokain	9
Varfarin	5	Guanetidin	11,4	Prokainamid	9,2
Geofillin	8,8	Dezipramin	10,2	Promazin	9,4
Ibuprofen	4,4	Digidrokodei	8,8	Prometazin	9,1
Natriy kromalin	2	Didrokodein	9	Pseudoefedrin	9,8
Levodopa	2,3	Difengidrami	9	Skopolamoin	8,1
Metildopa	2,2	Difenoksilat	7,1	Strixnin	8
Metotreksat	4,8	Isoproterenol	8,6	Terbutalin	10,1

Penitsilinamin	1,8	Imipramin	9,5	Tioridazin	9,5
Pentoborbtal	8,1	Kanamitsin	7,2	Fenilefrin	9,8
Propiltiouratsil	8,3	Klonidin	8,3	Fizostigmin	7,9
Salitsilat	3	Kodein	8,2	Flufenazin	8
Sulfadiazin	6,5	Kokain	8,5	Xinidin	8,5
Sulfapiridin	8,4	Lidokain	7,9	Chloridazospo	4,6
Tolbutamid	5,3	Metadon	8,4	Xloroxin	10,8
Fenitoin	8,3	Metamfetami	10	Xlorfeniramin	9,2
Fenoborbtal	7,4	Metaraminol	8,6	TSiklizin	8,2
Furosemid	3,9	Metildofa	10,6		
Xlorotiazid	6,8	Metisergid	6,6		
Xloropropamid	5	Metoprolol	9,8		
Etakrin kislota	3,5	Morfin	7,9		
Ishqorlar					
Adrenalin	8,7	Albuterol	9,3	Pilokarpin	6,9
Allopurinol	9,4	Nikotin	7,9	Ergotamin	6,3
Alprenolol	9,6	Noradrenalin	8,6	Efedrin	6,3
		Pentazosin	9,7		

Kislota-ishkor muvozanati buzilganda bu buzishni keltirib chiqargan sabablarga qaramay DVning ionlashish darajasini hisobga olish zarur. Chunki ishqorlanish (alkaloz) kislotali muxitga ega bulgan birikmalar eliminatsiyasini tezlashtirishi va ishkoriy muxitga ega bulgan bo'lganlarini saklab kolishi mumkin. Aksincha, atsidoz (kislotalanish) ishkoriy DVlarining chikishini tezlashtirib, kislotalarni saqlanb qolinishiga olib kelishi mumkin.

2.8. Effektor organlarning ta'siri kinetikasi

Bugungi kunga qadar biz organ va to'qimalarda DV kontsentratsiyasi o'zgarishining kinetikasini ko'rib chiqar edik. Ammo hujayraning javobi (va oqibatda terapiyaning samaradorligi) DVning nishon-organi va nishon-to'qimalarning effektor molekulalari bilan o'zaro ta'siriga bog'liq. Effektor molekulalar sifatida retseptorlar, fermentlar, DNK, RNK va hokazolar xizmat qilishi mumkin.

Effektor tizimlarning ikkita asosiy javob turi mavjud (2.25-rasm) [4]:

- platoda doza-ta'sir samarasiga boglik,

(18)

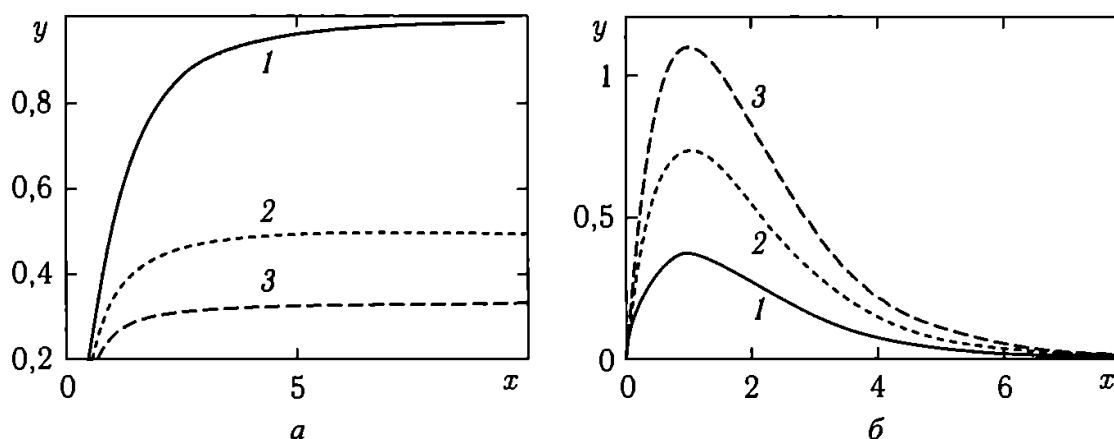
$$y = \frac{Ax}{B+x},$$

- maksimal doza-ta'sir samarasiga bog'lik:

(19)

$$y = Ax \exp(-Bx),$$

Bunda, x - doza; y - ta'sir samarasi; A, B - nisbiylik koeffitsientlari.



Rasm 2.25. Doza-ta'sir samarasining platoga ((18) tenglama) (a) va maksimalga ((19) tenglama) (b) bog'liqligi. Parametrlarining o'zgarishi $A, B=1$. Ushbu javoblarga asoslanib, boshqa, murakkab doza-ta'sir samarasi bog'likliklarini kurish mumkin (2.26-rasm) [11]. Natijada, DV kiritilishiga javoban samara dinamikasi uning dozasi

Doza-ta'sir samarasi bog'liqliklari

Monomodal

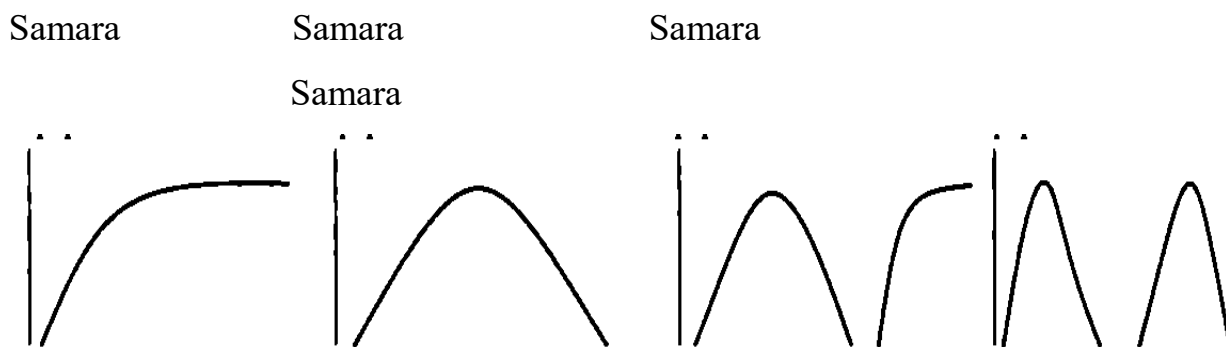
Bimodal

Monofazali
fazali

Ikki fazali

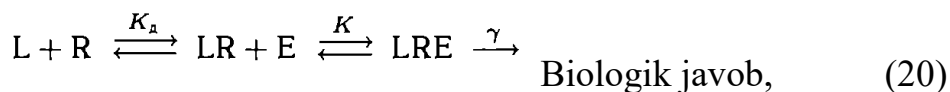
Uch fazali

To'rt



Rasm 2.26. Doza-ta'sir samarasi bog'liqligi tasnifi bilan emas, balki dozaning o'zgartirish tezligi, farmakokinetik egri chizik hududi va boshqa farmakokinetik parametrlar bilan belgilanadi.

Olingan ma'lumotlarni hisobga olgan holda, opiatlarning [6] analgetik ta'siri rivojlanishi kinetikasini tasviriy ko'rib chiqamiz. Faraz kilaylik, opiat agonistlarining [L] konsentratsiyada retseptorlar mikroatrofiga kilgan ta'siriga ularning analgetik reaksiyasi quyidagi sxemaga muvofiq rivojlanadi:



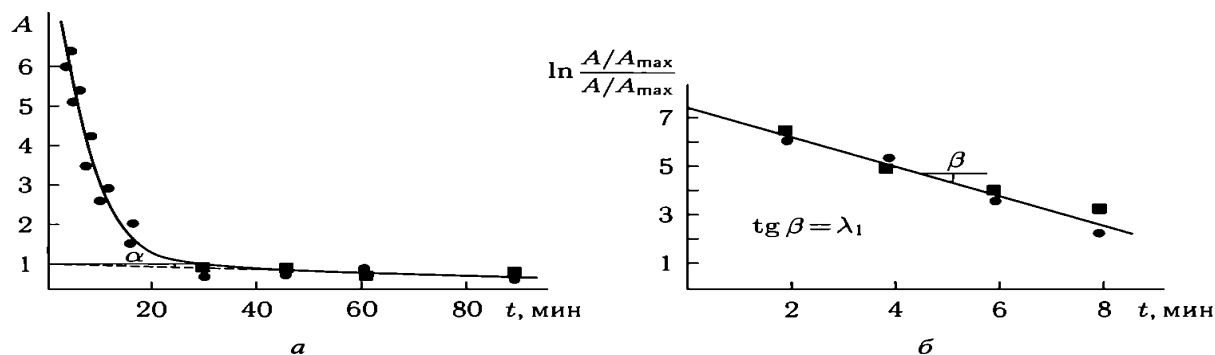
bunda birikmalar ta'siriga biologik javob lignandalar-retseptor-effektor kompleksi (LRE) konsentratsiyasiga to'g'ridan-to'g'ri proportsional deb hisoblaymiz va bunda E - analgetik javob hosil bo'ladigan efektor va u hiperbolik tarzda [LR] ga bog'liq:

$$A = \gamma \frac{[E]_0 [LR]}{K + [LR]}.$$

Opioid retseptorlarida "ortiqcha" bo'lish hodisasining mavjudligini hisobga olgan holda, ko'rsatish mumkinki

$$A = \gamma \frac{[E]_0}{\frac{K}{[L]} \frac{K_d}{[R]_0} + 1}.$$

Analgetik samara kinetikasi kurib chikilganida, vaqtga bog'liklikni [L] xam hisobga olish kerak. Kurinib turganidek (2.27-rasm), birikma tez kiritilganida morfin farmakokinetikasi



Rasm 2.27. Dalargin 50 mg dozada vena ichiga kiritilganida it kon plazmasida opiat faollikning uzgarishining kinetik egri chizigi (a), kinetik parametrlarini aniqlash (b).

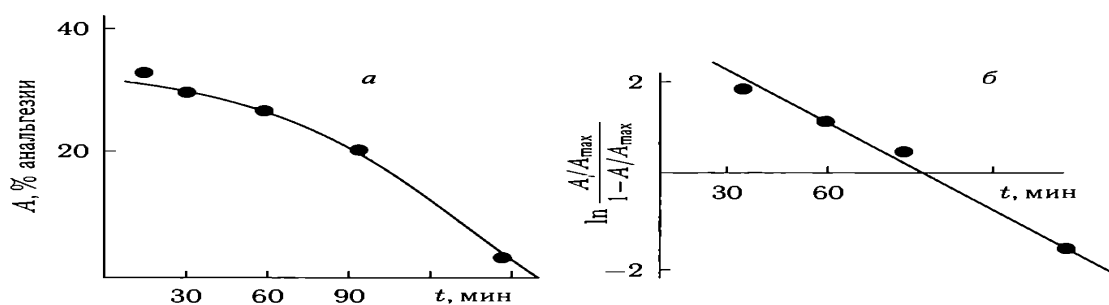
hayvonlarga biekspponentsial bog'liqlik bilan daqiqa va soat kabi vaqt tartibida ta'riflanadi. Bu morfin kiritilganidan 10 daqiqadan sung uning organizmda farmakokinetikasi bir, sekin, eksponenta bilan aniqlanishini taxmin qilishga sharoit yaratadi, shunday kilib morfin ta'siriga farmakologik javob kuyidagicha tasvirlanishi mumkin:

$$A = \frac{A_{\max} \exp(\lambda_2 t)}{\beta + \exp(\lambda_2 t)}, \quad A_{\max} = \gamma[E]_0, \quad \beta = \frac{K}{[L]} \frac{K_d}{[R]_0}.$$

Olingan nisbatlarni kayta tuzib, quyidagicha ifodalaymiz:

$$\ln \frac{A/A_{\max}}{1 - A/A_{\max}} = \lambda_2 t + \ln \beta$$

va natijada, t dan bog'liklik kiya burchagi tangensi $\ln \frac{A/A_{\max}}{1 - A/A_{\max}}$ mos keladi λ_2 ga, ordinata uki kismida esa $-\ln(1/\beta)$ (2.28. rasm).



Rasm 2.28. Mofin analgetik samarasining «issik plastina» testida vaktga bog'likligi (a). Kinetik kursatkichlarni aniqlash (b).

Shunday qilib, effektor organlarning DVga javob reaksiyasi doimo xam shu vakt ichidagi DVning kondagi konsentratsiyasi bilan bog'liq emas; u murakkab shaklda DVning kondagi konsentratsiyasi o'zgarishlari dinamikasiga bog'liq bo'lishi mumkin. DVni kiritish tartibini tanlashda shunga ahamiyat berish zarur (quyida qarang), chunki faqat oddiy hollarda (masalan, mikrobg qarshi vositalar uchun) ushbu taxmin tugri bo'ladi: DVning kondagi konsentratsiyasi kancha yukori bulsa, terapevtik samara xam shuncha yukori bo'ladi. Birok ko'pgina DVlari uchun bu taxmin noto'g'ridir.

2.9. Dori vositalarining transport tizimlari va ular faoliyatining kimyoviy printsiplari

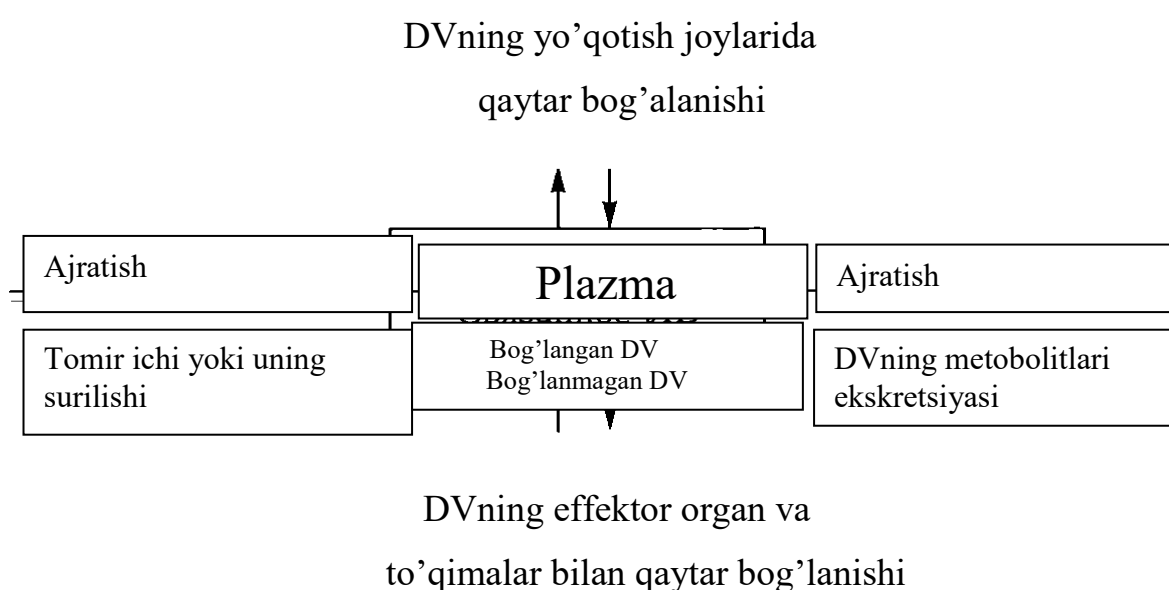
Qon plazmasida DVlarining aksariyat qismi qisman erkin shaklda, qolgan qismi esa tashuvchi-oqsillar bilan bog'liq xolda bo'ladi. Faqat bir qator DV uchun maxsus (spetsifik) tashuvchi-oqsillar mavjud, asosiy qismi esa albuminlar (2.15 jadval), eritrotsitlar, nospetsifik tashish tizimi orkali tashiladi.

DV tashilishi (transporti) juda muhim jarayon. Tashuvchi oksil bilan boglangan preparat effektor tizimlar bilan ta'sirlasholmaydi (xususan, retseptorlar bilan), ya'ni u depo vazifasini bajaradi, faol ta'sir kiluvchi kism vazifasini emas. Bundan tashqari, turli xil kichikmolekulali biologik faol moddalar organizmda qon oqimi yordamida tarqalib, uzining ta'sir joyiga va ayiruv organlariga etib boradi. Transport kilinayotgan moddaning konda sirkulyasiyalanishi uning tizimlarga ta'sirini ta'minlaydi va kupincha bu ta'sir davomiyligi preparatning konda mavjudligiga bog'likdir.

Kon zardobi albuminlarining, shuningdek, boshqa plazma oqsillari va qon shaklli elementlarining transport funksiyasi 160 yil oldin (N. Ancell, 1839) zikr kilingan bulsada, hali-xanuz etarlicha urganilmagan, lekin alohida amaliy ahamiyat kasb etishi tufayli ko'proq e'tibor jalb etadi. DV farmakokinetikasi xakidagi ma'lumotlar dozalashning optimal sxemalarini (kiritish yullari,

dastlabki, saklab turuvchi, kurs dozalari, dozalar o'rtasidagi interval) ishlab chiqish uchun va tarqalishi zarur bo'lgan koidalarga buy sunuvchi yangi DVlarini izlab topish uchun uta muximdir.

Adabiyotlardagi ma'lumotlar tahlillari shuni ko'rsatadiki, kichikmolekulali birikmalarning qonning transport tizimlari bilan o'zaro ta'siri ularning farmakologik faolligini va u yoki bu organlarda selektiv tuplanishini belgilaydi. DVlarining organizmdagi farmakokinetikasini belgilashda plazma oqsillarni bilan birikishidagi asosiy roli. 2.29-rasmda keltirilgan.



Rasm 2.29. Dori vositalari farmakokinetikasida transport oksillarining roli.

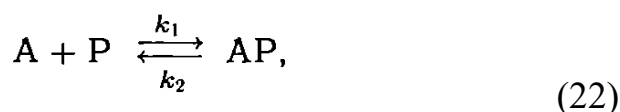
2.15. jadval

Qon oqsillari bilan bir qator dori vositalarining bog'lanish darajasi (BD) [25]

Preparat	BD, %	Preparat	BD, %
Amitriptilin	96,4	Oksatsillin	94
Amoksitsillin	18	Oksitetratsiklin	15
Ampitsillin	20	Papaverin	87
Amfetamin	23	Paratsetamol	0
Askorbin kislotasi	24	Primetamin	27
Atsetilsalitsilat kislotasi	72	Prokainamid	15
Benzilpenitsillin	65	Propanolol	93,2
Vitamin R	98	Rifampitsin	85
Galoperidol	92	Streptomitsin	35,4
Geksobarbital	70	Sulfadimetoksin	90

Gidralazin	87	Sulfazin	39
Grizeofulvin	80	Sulfametoksazol	59
Diazepam	99	Sulfapiridazin	80
Digoksin	90	Sulfizoksazol	84
Difengidramin	98,4	Tetratsiklin	35,5
Doksitsiklin	30	Tolbutamid	99
Izoniazid	0	Teofillin	50
Indometatsin	90	Tiopental	92,8
Klindamitsin	94	Trimetoprim	69,6
Klonidin	55	Fenazol	0
Kodein	29	Fenilbutazon	98
Kofein	17	Fenitoin	89,8
Lanatozid	25	Fenobarbital	50,7
Lidokain	66	Xinidin	75
Linkomitsin	72	Xinin	70
Metrobamat	0	Xlorpromazin	95,7
Metildofa	0	Xlorpropamid	96
Metronidazol	8,2	Sefazolin	74
Morfin	24	Sefaleksan	15
Nitrazepam	87	Sefalotin	65
Nitrofurantoin	74,2	Eritromitsin	73,4
Oksazepam	95,7	Etambutol	24

Kichikmolekulali moddalarning biomakromolekulalar bilan kompleks hosil qilishining fizik-kimyoviy asoslari. Odatda, DVning (liganda) biron bir oqsil bilan o'zaro ta'siri massalar ta'siri qonuniga bo'y sunadigan kaytar reaksiya hisoblanadi:



bunda, k_1 va k_2 – mos ravishda komplekslarning assotsiatsiya va dissotsiatsiya tezligi konstantasi; A - DV; P - oqsil. Uzaro ta'sir kuchi yoki ligandaning oksilga nisbatan muvofiklik miqdori assotsiatsiyaning tenglik konstantasi (K_a) yordamida ifodalanadi:

$$\frac{[PA]}{[A][P]} = \frac{k_1}{k_2} = K_a.$$

Odatda, kaytar kattalik K_a — dissotsiatsiyaning muvozanat konstantasi K_d ishlatiladi. Konstanta K_d ligandaning erkin konsentratsiyasiga mos keladi,

bunda oksilning 50% boglanish kislmlari to'ldirilgan. Ligandaning oksilga muvofikligi kancha oshsa, K_a shuncha oshadi va K_d kamayadi.

Ko'p hollarda DV kontsentratsiyasi qon oqsillari [1] kontsentratsiyasidan ancha past bo'ladi. Masalan, o'sish gormoni uchun boglanish oksili kontsentratsiyasi 1,5 mM [28], gormonning o'zining kontsentratsiyasi 0,5-2,0 nM [16]. Ushbu nisbat shuni kursatadiki, (22) tenglama uchun DVlarining qon oqsillari bilan komplekslari kontsentratsiyasi tengdir (oqsilning bir necha bog'lovchi qislmlari o'rtasida hech qanday uzaro ta'sirning bo'lmasligi).

$$r = n \frac{K_a[A]}{1 + K_a[A]},$$

bunda r – boglangan liganda mol mikdorining oqsil mol miqdoriga nisbati; n - boglanuvchi kislmlar umumiy soni.

Ushbu tenglamani shu shaklda qo'llab

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{K_a}{n[A]}$$

$$r = n - \frac{r}{K_a[A]},$$

yoki

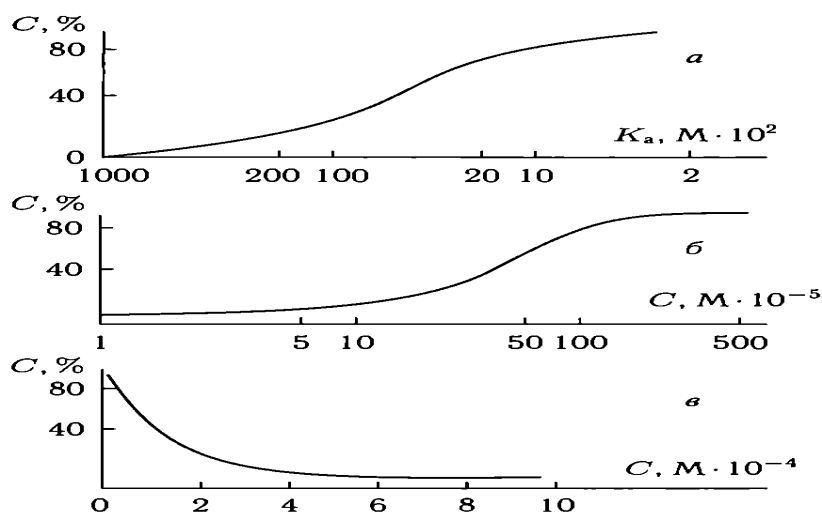
grafik kurinishida K_a va n kursatkichlarini ifodalash mumkin. Biroq, turli boglovchi kislmlar orasida kooperativ o'zaro ta'sir bo'lganda ushbu formulalar boglanish parametrlari haqida faqat taxminiy ma'lumotlar berishi mumkin.

Oqsilning suvli eritmada xosil bo'ladigan fazoviy tuzilishini shakllantirgani kabi, o'sha 4 turdagi nokovalent o'zarobog'lanishlar oqsil-liganda kompleksini shakllantirishda xam ishtirok etishi mumkin: 1) vodorod bog'lari; 2) elektrostatik bog'lar; Van der Waals bog'lari; 4) hidrofob o'zarobog'lar.

Odatda, turli xil partnyor-molekulalarkompleksi shakllanishida xar xil turdagi bog'lanishlar ishtirok etadi; biroq kompleks xosil bulishining o'ziga xosligi, qisqa ta'sirli Van der Waals kuchlari bilan bog'liq.

Agar K_a qiymati anik bulsa, termodinamik tenglama yordamida ΔG° ni hisoblab topish mumkin, K_a ning haroratga bog'likligi anik bulsa, boglanishning entalpiyasini ΔH° va entropiyasini ΔG° . Nazariy va tajribalardan, elektrostatik hamda hidrofob o'zarota'sirlarning asosiy xarakatlantiruvchi kuchi bo'lib entropiyaning o'zgarishi ekanligini ko'rindi. DVlarining oksillar bilan bog'lanish kursatkichlarini aniqlash uchun odatda an'anaviy usullar qo'llaniladi: muvozanatlashtirilgan dializ yoki ultrafiltratsiya. Spektral tadqiqot usullaridan foydalanish (EPR, YAMP, spektrofotometriya, infraqizil spektroskopiya, spektropolyarimetriya, spektrofluorimetriya va b.) kompleksshakllanishining dinamikasi va uzarota'sir xususiyatining molekulyar mexanizmlari xakida kushimcha ma'lumotlar olish imkonini beradi.

DVning erkin fraktsiyasi qiymati uning tashuvchi-oksil bilan muvofikligiga va o'zarota'sirlashuvchi molekulalar konsentratsiyasiga bog'liqdir. Ushbu bog'liklik molekulyar massasi 300 kDa bo'lgan faraziy bir DV uchun 2.30 – rasmda keltirilgan. Shunday qilib, bog'laniish



Rasm 2.30. DVning albumin bilan boglanishiga assotsiatsiya konstantasining (a), DV konsentratsiyasining (b), albumin konsentratsiyasining (v) ta'siri; S – boglanmagan DV konsentratsiyasi

parametrlarini, erkin dori fraksiyasining taqsimlanish hajmini va dori hamda oqsilning umumiy kontsentratsiyasini bilgan holda ushbu DVning erkin, ya'ni biologik faol fraksiyasi qiymatini oldindan taxmin qilish mumkin.

Qonning spetsifik transport tizimlari.

Evolyutsiya jarayoni davomida qonning spetsifik (o'ziga xos) va nospetsifik transport tizimlari yaratilgan. Birinchisiga, ko'pgina endogen fiziologik faol moddalarni biriktiradigan va tashiydigan zardob globulinlarini kiritish mumkin. Masalan, tiroksin tiroksintashuvchi globulin bilan spetsifik kompleks hosil qiladi; kortizol, kortikosteron va progesteron - transkortin bilan; testosteron va estradiol - jinsiy-steroidbog'lovchi globulin bilan; temir ionlari – transferrin bilan, mis ionlari - tseruloplazmin bilan; gem - gemopexin bilan; globin - gaptoglobin bilan. Zardobning gistaminopektik ta'siri gistaminning globulinlar bilan muvofikligi yukori ekanligiga asoslangan. Lipoproteinlar (ular orasida chylomikronlar, pre- β -lipoprotein, α - va β -lipoproteinlar mavjud) triglitseridlarni, fosfolipidlarni, xolesterinni va yog' kislotalarini bog'laydi.

Tadkikotchilarda peptid gormonlarning qon tarkibiy qismlari bilan o'zaro ta'siri katta kizikish uygotdi. Insulinni bog'lovchi ikkita fraktsiya mavjud bo'lib, ular transferrinlar va α -globulinlarda joylashgan. Insulinning transferrin bilan boglanishi uta barqarordir (bu kompleksning shakllanishida sial kislotasi muhim rol o'ynaydi), orazomukoid bilan boglanishi esa zaif, chunki u ochlik paytida parchalanadi va glyukoza oshganda o'zgaradi. Insulinning ushbu oxirgi shakli biologik faol insulinning ma'lum darajasini saqlab turishda ishtirok etadi, vaxolanki, transferrin bilan bog'langan insulinning birinchi turi insulinni yog to'qimalariga etkazib berish uchun muhimdir.

Uremiyada glyukoza metabolizmining buzilishi, insulinning to'rtta asosiy qon peptidlaridan (molekulyar og'irligi 1300) biri bilan barqaror kompleks xosil qilishi bilan tushuntiriladi. Odatda, bu peptid zardob albumini bilan bog'lanadi va insulin faolligini pasaytira olmaydi.

Qonning boshqa o'ziga xos transport tizimlari qatorida, serotonin uchun maxsus retseptorlarga ega bo'lgan trombositlar xakida gapirish zarur. ushbu biogen aminning trombositlardagi mikdori plazmadagi konsentratsiyasidan 1000 baravar yuqori.

YUkorida keltirilganlardan xulosa kilib shuni aytish mumkinki, gormonlar, vitaminlar va boshqa endogen molekulalarning qon transport tizimlari bilan birikishi, ularni periferik to'qimalarda bartaraf etilishi ta'sir qiladi va qonda muayyan zahirasini hosil qiladi. Shu qatorda e'tirof etish zarurki, ushbu endogen fiziologik faol moddalarning kon spetsifik transport tizimi bilan bog'lanishlari tabiatini urganish bo'yicha tadqiqotlarni davom ettirish va bunday jarayonning biologik mohiyatini yanada to'liq ochib berishga alohida e'tibor qaratish lozim.

Zardob albumini - qon nospetsifik transport tizimlarining asosiy vakili.

Zardob albumini deyarli barcha ekzogen va endojen kichikmolekulali moddalarni bog'lovchi ajoyib universal xususiyatga ega ekanligi tufayli, qon nospetsifik (o'ziga xos bo'lmagan) transport tizimlarining asosiy vakili deb xisoblanadi. Balkim bu albuminning strukturaviy xususiyatlari bilan bog'lik bo'lib, u uz konformatsiyasini juda tez uzgartirishi va boshqa oqsillarga karaganda unda oksil globulasi hajmiga nisbatan hidrofob hududlari hajmining kattaligi bilan bog'likdir.

Insonda zardob albumini molekulasida 109ta katyonli va 120 ta anionli aminokislotalar qoldiqlari bor; pH 7,4da albumin manfiy zaryadga ega bo'ladi. Shunga qaramasdan, zardob albumini kationlarni emas, balki asosan anionlarni biriktiradi. Ushbu hodisa quyidagi sabablarga asoslanadi: 1) katyonli markazlar anionli markazlardan farqli o'laroq, albumin yuzasida qutblanmagan hududlar bilan o'ralgan, bu muxitning samarali dielektrik turgunligini kamaytiradi va elektrostatik uzarota'sirlarni kuchaytiradi; 2) oqsil zanjirining OH-guruhleri COO^- va NH^+ guruhlarini tutuvchi aminokislota qoldiqlari bilan vodorod bog'larini hosil qilishi mumkin. Vodorod bog'lari energiyasi va treoninning

rentgenostruktur tadqiqotlaridan olingan ma'lumotlardan, OH ...— OOC bog'lari hosil bo'lishi samaraliroq ekanligi ma'lum buldi. Albuminda OH-guruhlarlari etarlicha emasligi sababli, barcha COO⁻- va NH⁺ guruhlarlari bilan vodorod bog'lari hosil qilish uchun oqsil strukturasi sust qatt'iqlikka ega bo'lishi kerak va NH⁺ guruhlarlari manfiy zaryadlangan ligandlar bilan bog'lanish uchun nisbatan ochiq holda qoladi.

DV albuminlar bilan bog'langanda elektrostatik kuchlar nisbatan zaif, ammo ular molekulalarning yaqinlashishi va to'g'ri yo'nalishi uchun muhim hisoblanadi. Oqsilning aminokislotalari qoldiqlari bilan birikuvchi kismni xosil kiladigan ligandning turli qismlarida Kancha kup vodorod va van-der-Waals bog'lari xosil bulsa, Kompleks shuncha mustahkam bo'ladi. Zardob albuminining yagona SH-guruhi elektron donori bo'lib, turli aktseptorlar bilan zaryad uzatib, komplekslar xosil qilishi mumkin. Atsetilsalitsilat kislotasi transatsetillanish mexanizmi asosida lizin-199ning ϵ -aminoguruhi bilan kovalent bog'lanishi, ba'zi ligandalarning albumin bilan kaytmas birikishi mumkinligini bildiradi.

Ligandalarning albumin bilan bog'lanishi ularning lipofilligi oshishi bilan kuchayadi va bunday gidrofob uzarota'sirlarning mavjudligi xamda muximligi shubhasizdir.

Dorilarning albumin bilan bog'lanishida nospetsifik tabiatga ega ekanligini, kompleks xosil bulishi liganda strukturasi boglik emas, deb tushunmaslik kerak. Odatda bunday bogliklik mavjud; ba'zan qutblangan guruhlarlari kiritish, hatto ligandalarning albuminga muvofikligini oshiradi, triptofan va benzodiazepinlarning albumini bilan bog'lanishi esa stereospetsifikdir. YUkuri spetsifiklikka ega komplekslar $K_a > 10^8 \text{ M}^{-1}$ bilan ta'riflanadi, valiganda tarkibidagi kichik o'zgarishlar xam K_a ning bir necha martaga kamayishiga olib kelishi mumkin. Zardob albuminiga kelsak, u yog' kislotalari va bilirubin ($K_a = 10^7 - 10^8 \text{ M}^{-1}$) bilan etarli darajada kuchli bog'lanadi. Bog'lanish parametrlari aniqlangan boshqa kichikmolekulali

moddalar albumin bilan uzaro boglanadi, K_a bilan 10^6 M^{-1} atrofida yoki undan past.

Quyida terapevtik dozada organizmga kiritilganida zardob albuminini fiziologik konsentratsiyada saklovchi zardob bilan 80% dan ortikrok mikdorda boglanadigan DV keltirilgan (2.16- jadval).

Jadval 2.16

Ba'zi DVlarining albuminlarga bog'lanishi [15]

Dori vositasi	Erkin	Dori vositasi	Erkin fraksiya,
Amitriptilin	4	Sulfinpirazon	5
Varfarin	3	Natriy tiopental	13
Dezipramin	8	Tolbutamid	1
Diazepam	1	Fenilbutazon	1
Digitoksin	10	Fenoprofen	1
Doksitsiklin	7	Fenitoin	9
Imipramin	4	Furosemid	3
Indometatsin	3	Xinidin	11
Kloksatsillin	5	Xlordiazepoksid	5
Klofibrat	10	Xlorpropamid	4
Sulfadimetoksin	10	Etakrin kislotasi	10

Moddalar albumin bilan K_a katta 10^4 M^{-1} dan xolatda ta'sirlashsa, oksil molekulasida tarkibiy uzgarishlar chakiradi, ularni uta sezgir usullar yordamida qayd etish mumkin. Masalan, steroidlar quyidagi samaralarni chakiradi: spin kursatkichlari kismida oksil matritsasining yumshashi, bunda fermentlarga spetsifik ta'sir paytida namoyon bo'ladigan transglobulyar uzgarishlar kabi, allosterik mexanizm asosida yuzaga chikadigan konformatsion uzgarishlar; iminoksil radikallari mavjud bulgan joylarda suv-oksil kavatining mikroyopishkokligi pasayishi va albuminning yagona triptofan koldigi mikroatrofining uzgarishi. Flyuoressent zondlash usuli yordamida aniqlanishicha, rentgenkontrast moddalar (bilignost, triyotrast, endografin) inson zardobi albuminida konformatsion o'zgarishlar chakiradi, ular oksilning uch kismidan (triptofan, gistidin, SH-guruh) xar ikkitasi oraligida masofaning 2 — 6 Å ga oshishi bilan va triptofan koldigi joylashgan joyda suv-oksil kavati

mikrostrukturasining uzgarishi bilan ta'riflanadi. Albuminning konformatsion uzgarishlari shuningdek fenilbutazon, varfarin, flufenamin kislota, oksifenilbutazon, imipramin, dezmetilimipramin, fluphenazin, iopanoat va iofenoksoat, suramin, yog' kislotalari, penitsillinlarning bromsulftaleini, antirevmatik vositalar, tiroksin, narkotik analgetiklar bilan bog'langanida ham aniqlangan. DVning albumin strukturasiga bunday ta'siri allergik kasalliklar rivojlanishida ma'lum ahamiyatga ega, deb taxmin kilinadi. Odatda, albumin yuzasida kichikmolekulali moddalar uchun bir yoki bir necha kuchliboglovchi qism ($K_a = 10^4\text{--}10^6 \text{ M}^{-1}$) va ko'plab sustboglovchi qismlar ($K_a < 10^3 \text{ M}^{-1}$) mavjud. Ko'pgina anyonli ligandlar uchun kuchliboglovchi qism triptofan qoldiqning yaqinida joylashgan. Bu testosteron, kortizol, klofibrat, gomopirimidazol hosilalari, bromsulftalein, bilignost, triyotrast, endografin uchun xosdir. Albuminning triptofan koldigini tutuvchi boglovchi maydoni ikki kismdan iborat: kutblanmagan aminokislota koldiklari yon zanjirlari xosil kiladigan gidrofob "cho'ntak" (yoki bo'shliq), va ushbu bo'shliq ich'ida yoki unga yaqin joylashgan kation markazidan iborat deb hisoblanadi.

Yuqorida keltirilganlar asosida shuni aytish mumkinki, moddalarning har bir guruhi albumin bilan faqat uning o'zigagina xos bo'lgan uzaro ta'sirlashish xususiyatlariga ega. DVlarining albumin bilan uzaro ta'siri molekulyar mexanizmlarini o'rganish, nafakat organizmda DVlarining tarqalishi va chiqarilishini ta'minlovchi fizik-kimyoviy omillarni aniqlash, balki DVlarining retseptorlar bilan uzarota'sirlari mexanizmlarini tushunish uchun xam muhim ahamiyatga ega. DVlarining albuminga muvofikligi ularning biologik faolligi bilan bog'liq bulsada, albumin bilan kompleks xosil qilishini uning reseptor bilan boglanish modeli sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

Kichikmolekulali moddalarning transport oqsillari bilan bog'lanishining fiziologik ahamiyati.

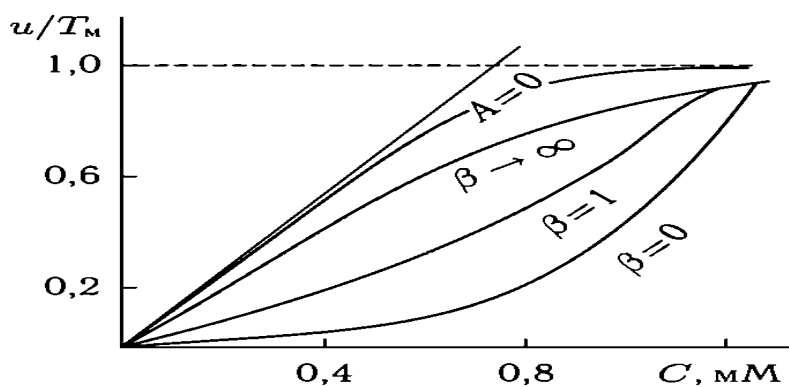
DVning oqsillar bilan boglanishi dori chikarilishi mexanizmiga kura uning ekskretsiyasini tezlashtirishi yoki sekinlashtirishi mumkin. agar moda buyrak filtratsiyasi orkali chikarilsa, bunda dorining oksil bilan boglanishi uning

organizmda bulishi vaktini uzaytiradi. Buyrak kanalchalarida faol sekretsionalanib, sungra reabsorbsiyalanuvchi moddalarning oqsil bilan boglanishi, ularning xam chikarilishini sekinlashtiradi. Bundan tashkari, zardob oksillari bilan boglanish, DVning jigar fermentativ tizimlarida metabolizmini pasaytiradi, ayniqsa fermentlarning Mixaelis konstantasi yuqori bulsa. Birok, agar DVlari jigar fermentlari ta'sirida metabolizmi tezlashsa yoki buyrakda tez va faol ajratilsa, ularning klirensi (chikarilish tezligining boglanmagan DV konsentratsiyasiga nisbati) mos organdagi qon oqim tezligiga muvofik bulishi mumkin.

Moddalarning organizmdan chiqarilish jarayonlari, DV-zardob albumini kompleksini shakllantirishda qatnashuvchi fizik-kimyoviy kursatkichlar bilan chambarchas bog'liq, deb aytish mumkin. Muayyan sharoitlarda DVlarining oqsillar yoki qon hujayralari bilan boglanishi, ularning organizmdan chikarilishini tezlashtirishi mumkin, ya'ni dori ekskretsiyasi mexanizmi asosida oksillarning trasport tizimi yoki «yukotish joyi» ekanligi xakida muloxaza yuritish mumkin. DVning organizmda yarimbulish vakti uzayishi bilan, yukoridagi xolatlardan birinchisining extimoli kamayadi va ikkinchi xolatning extimoli oshadi. Birok, ko'pincha, plazma oqsillari bilan mustaxkam bog'langan moddalar, to'qimalarda joylashgan molekulalar bilan ham mustaxkam bog'lanadi. Bunday holatda, preparatning organizmda yarimbo'lish vakti uzok bulishi mumkin (bir necha kun, haftalar yoki hatto yillar), ularning metabolizmi tezligi yoki faol ekskretsiyasi qon oqimi tezligi bilan chegaralanganligiga qaramay. Shuning uchun, DVning organizmda yaritbulish vakti uzok bulsada, uning klirensi sust bo'lishiga doimo xam ishonch hosil bo'lmaydi. DVning organizmdan chikarilishini ta'minlovchi fizik-kimyoviy omillar xaqidagi ko'pgina nazariyalarda, birinchi o'rinda, zardob albuminining ma'lum bir DVni boglash xususiyati va shunga kura kompleks xosil bulishining mikdor xamda sifat ta'rifi asosida moddani jigar yoki buyrak orkali chikarilishini ta'minlashi kurib chikiladi. Ayniqsa bu masala rentgenkontrast moddalar uchun dolzarb, chunki ularning albuminga mutanosibliigi nafakat

moddaning gepatotropligini, balki uning toksikligini xam ta'minlaydi. Xlor, brom yoki yod atomini fenolftalein radikaliga kiritish, qon oqsillariga tropligini oshiradi, va modda tanlab safro bilan chikariladi. Oksil bilan mustahkam bog'lanadigan moddalar, jigar orkali chikariladi, zaif bog'langanlar esa, - buyraklar orqali chiqariladi.

Biroq, zardob albumini bilan juda kuchli boglanuvchi kuk Evansa asosan buyrak orkali chiqariladi, albumin bilan zaif boglanib *para*-aminogippur kislota jigar orkali chikariladi. R.K.Knoefel (1971) kichikmolekulali moddalarning plazma oqsillari bilan boglanish xolatini tanqidiy baxolaydi, unga ko'ra kompleks xosil bulishi mexanik ravishda ekskretsiyaning biliar yulini kursatadi. Bunday qarama-qarshiliklarning sababi, extimol, kompleks xosil bulishi dinamikasi xakidagi bilimlarning etarlicha emasligidadir, chunki moddalar ekskretsiyasida kompleks dissotsiatsiyasi tezligi katta rol uynaydi. Bundan tashqari, zardob albuminining liganda bilan boglanganida yuz beradigan konformatsion uzgarishlarining moddalar organospetsifikligidagi roli xam xali-xanuz urganilmagan.



Rasm 2.31. Plazmadagi dori konsentratsiyasining funksiyasi sifatida, kompleksning turli dissotsiatsiyalanish tezliklarida, dorining faol ekskretsiyasi: abscissa o'qi bo'ylab - preparatning plazmadagi konsentratsiyasi; ordinata o'qi bo'ylab - tubulyar sekretiya tezligining u maksimal tezlikka T_m nisbati.

Oddiy Mixaelis-Menten kinetikasidan foydalanib, moddaning ekskretsiyasi faolligiga (2.31 - rasm) oksil bilan bog'lanish va kompleksning

faoliyat muddati qanday ta'sir qilishini hisoblash mumkin. Rasmda ekskretsiya egri chiziklari uzuk chiziklar bilan chegaralangan: gorizontal, ya'ni ekskretsiyalovchi tizim imkoniyatlari chegarasi (faol kanalchalar ekskretsiyasi tezligi va shu ekskretsiyaning maksimal tezligini orasidagi tenglik) va yotik chiziq - tizim orkali tok chegarasini aks ettiradi ($u = VC$, bunda V – tizim orkali utadigan plazma xajmi, S – ekskretsiya kilinadigan moddaning plazmadagi umumiy konsentratsiyasi). Agar albumin-liganda kompleksi uchun K_d va hujayra ichidagi tashuvchi-liganda bir xil ($5 \cdot 10^{-5}M$) deb faraz kilsak, bunda tizim t orkali kon okimini va zardob albumini-liganda k_2 kompleksi dissotsiatsiyasining uch ta turli tezliklarini xisobga olgan xolda, uch ta ekskretor egri chiziklar xosil bo'ladi. 2.31-rasmda ushbu kattaliklar nisbati $\beta = -k_2 / t$ kullanilgan. Quydagi variantlar mavjud: 1) albumin-liganda kompleksi dissotsiatsiyasi bulmaydi $\beta = 0$; 2) albumin-liganda kompleksining faoliyat muddati vaqtdan t ancha ko'p, $\beta = 1$; 3) albumin-liganda kompleksining faoliyat muddati t ga teng, $\beta \rightarrow \infty$.

Agar albumin bo'lmasa, chegara uzuq chiziqlariga yaqinlashuvchi egri chiziq xosil bo'ladi: $A = 0$.

Xulosa kilib shuni aytish mumkinki, kompleks faoliyatimuddatidan qat'iy nazar ulash murakkab oqsil umr u tizimini maksimal transport salohiyatini etib, va tizim o'zgarishlar juda sezgir t viloyatida deb / 3 murakkab va vaqt muddatini teng bo'lguncha qadar faol salgılanır ligand miqdorini kamaytiradi, degan xulosaga mumkin, v. E T munosabati va /tug'ilgan farqli o'laroq, o'zgartirilgan ayblov bilan albumin lizozomların sinusoidal jigar hujayralari tomonidan so'riladi qondan tez yo'qoladi. Bu jigar hujayralari tez-tez sezilarli darajada o'zgardi, ayniqsa past molekulyar og'irligi agentlari ta'sirida oqsil tarkibida bo'lib, albumin majmualari qo'lga "tan" va faol negadir, deb taxmin qilish mumkin. Zaryadi uzgargan albumin jigar sinusoidal xujayralari lizosomalari yutishi tufayli nativ oksilga karshi ularok, kondan tez chikib ketadi. Taxminimizcha, jigar xujayralarikandadir «taniydi» va albumin komplekslarini faol kamrab oladi, faxolanki oksl strukturasi kichikmolekulali moddalar ta'sirida

sezilarli darajada uzgaradi. Shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda moddalarning o't bilan chikarilishi uchun zarur bulgan xususiyatlarini oldindan ayta oladigan umumiy nazariya yo'q. Aniqlanishicha, jigar Tashqi ko'rinishiga ko'ra, jigar (moddalar faol proksimal kanalchalari orqali salgılanır bo'lsa ham) buyrak ko'proq samarali plazma oqsillari bilan bog'liq bir moddani yashirmoq ega. Buning sabablaridan biri jigar sinusoidalarning uzunligi va ular orqali sekinroq qon oqimi bo'lishi mumkin. Jigar sinusoidal endotelial astar va shakllari, boshqa barcha organlariga nisbatan jigar eng yuqori Mikrovasküler o'tkazuvchanligi hissa aro transendothelial panellari. Buyraklardagi glomerulyar filtratsiya uchun proteinlarni bog'lash juda muhim; katta protein bilan bog'langan moddalar uchun, ehtimol, va renal sekretsia kamayadi. Boshqa tomondan, jigarda faqat protein bilan bog'liq moddalar chiqarib yuborilganligiga dalil yo'q. LB ning protein-bog'lash imkoniyatini oshiradigan fizik-kimyoviy xususiyatlar ham jigar sekretiysini oshiradi deb taxmin qilish mumkin.

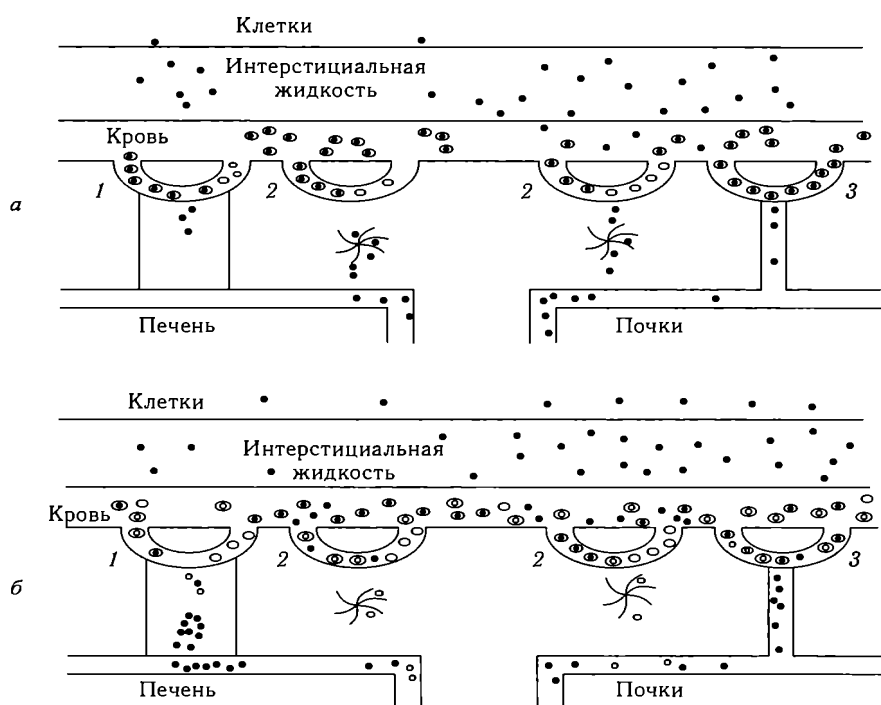
Qutb moddalar biologik membranalar lipid qatlamini kirib mumkin emas ekan, u jigar va buyrak-maxsus oqsil tashuvchilar sekretor hujayralardagi mavjudligini faraz mantiqiy bo'ladi. Bunday transport tizimlari hali belgilab olinmagan, lekin bromsulftalein, in vitro hujayra membranasi uchun yapışmasını oldini bromsulftaleina, in Vivo jonli jigar ajratish siyoh bilan raqobat moddalar sifatida vitro jigarda plazma membranalar bilan bog'laydi. Shu munosabat bilan bir xil modda, ya'ni iodipamid, indotsianovy yashil, gap-vispidovaya kislotasi, sarum albüminine ulanish ustiga raqobatbardosh munosabatlar unutmang qiziq. Albatta, albomin protein-taşıyıcılarla o'xshashliklarga ega va buning bir modeli sifatida qabul qilinishi mumkin.

Hujayra ichidagi transport haqida gapirganda, ular Y va Z oqsillariga katta ahamiyat beradi. Bu oqsillar, jigar hujayralari, buyrak, ichak, miokard yog 'to'qimalarining va Bula mushak sitoplazmasida topilgan. Y-oqsili, yoki u ham deyiladi, ligandin, molekulyar og'irligi 46000 ga teng, 3,5 ° S cho'kindi barqarorligi, Ehtimol, u ikki pastki iborat. / 3-shakl - Y-oqsil ikkilamchi tuzilishi asosan Z-oqsil bir-spiral hukmron bo'lsa, molekulyar og'irligi 12000. kislotali

oqsil - Y-oqsil farqli o'laroq Z-oqsil. bilirubin, yog 'kislotalari, tiroksin, steroidlar, kantserogenlarsiz, penitsillin, bromsulftalein, indotsianovy yashil, Azonni letsistograficheskie moddalar: Bu oqsillar birikmalar turli bog'lab.

Bu sohada yanada tadqiqotlar safro bilan dori chiqarilish jarayonida ligandina roli ularning jigar hujayralari va hujayra ichidagi jamlash darajasini belgilashda majburiy ekanligini ko'rsatdi. Ikkinchisi dori fiziologik faoliyati tartibga solish - transport proteinlar, kichik molekulalari o'zaro bog'liq yana bir muhim jihati. dori samarasiz va zaharli darajalari o'rtasida katta farqlarni oldini esa biologik faol moddalar albumini majburiy, ularning harakat o'zgarishi sabab bo'ladi. (1966) N. Bennhold u maxsus «transport» kasalliklar mavjudligini ajratish zarur, degan xulosaga ko'p tadqiqotlar natijasida - bir yoki bir necha vektor etishmovchiligi tanqidiy patogenetik rol o'ynaydi bo'lgan kasalliklar; yana bir sababi "transport" kasallik albumin zonasi uchun faoliyat majburiy uchun raqobat kirgan qodir ba'zi ekzogen moddalarning qon oqimiga joriy etish mumkin. Albumin Los uchun majburiy ahamiyati allaqachon salbiy reaksiyalar idora prednisone, diazepam va fenitoin hipoalbuminemiye bo'lgan bemorlarga ham keng tarqalgan bo'lsa, deb ko'rsatadi. Oqsillar bilan bog'langan bo'lsa alohida ahamiyatga ega, past molekulyar og'irligi moddalar iloji raqobatbardosh munosabatlar mavjud. kimyoviy tuzilishi o'xshash modda, odatda bir xil ulash saytlar bor, va raqobatbardosh inhibitsiyon mexanizmi ulardan birining ilova boshqa majburiy kamaytiradi. moddalar makromolekülden turli saytlarga bog'lab bo'lsa, bir modda allosterically oshirish yoki boshqa shovqinlarni kamaytirish mumkin. Faol ulushi erkin LP ikki barobar yoki uch mumkin, chunki albumin LP bilan chegara joyidan, noqulay ta'siridan olib kelishi mumkin. boshqariladi yoki hidoksifenil-butazona warfarin o'zgartirib va shuning uchun nihoyatda uning antik agulyantnoe chora oshirish Shunday qilib, bemorlar tasvirlangan yondashuv jiddiy gemorragik tadbirlar antikoagulyant warfarin, fenilbutazon bilan muomala. Warfarin va antibiyotiklar, Etacryl yangi-kislota, trikloroasetik kislota (kloral hidratla metaboliti) olib kelishi mumkin albumin bilan muloqot, boshqa antikoagulan, mefenamic va nalidixic kislota

shunga o'xshash ta'siri o'zgartirishi bilan. fenilbutazon, sulfenazinom siljishi Tolbutamid, salitsilinom hipoglisemiye olib kelishi mumkin. Bir LP mustahkamlash ta'siri aftidan, nafaqat ta'sir to'ldi, balki jigar mikrozoamlarına almashinuvidagi pasayishi, boshqa rol o'ynaydi; Ehtimol, to'siq va ajratish jarayonlari bor. Shakl ichida ko'rsatilgan boshqa joy o'zgartirishi LV taqsimlash va ajratish o'zgarishlar. 2.32. ortadi interstitsial suyuqlik va hujayralar ichida olish agenti kontsentratsiyasi natijasida, kalava filtrlash va faol sekretsiasini va metabolism ko'chirilgan LV kamayib [18] oshdi. Vitro dori transport oqsillarni shovqinni o'rganish ulash miqdoriy va sifat jihatdan xususiyatlari haqida qimmatli ma'lumotlar beradi. tajribada olingan klinik natijalari o'tkazilishi Ammo, siz har doim dori chegara va erkin kasrlar taqsimlash hajmi har xil bo'lishi mumkin, deb eslayman kerak. Bundan tashqari, tadqiqotlar ko'pincha amalga oshiriladi, chunki turli xil hayvon turlaridan olingan sarum albuminin yordamida hayvonlarning sarumidan olingan bu protein insonning majburiy salohiyatidan ajralib turishi esga olinishi kerak. "Funksional qarish" va genetik xususiyatlar tufayli yuzaga kelishi mumkin bo'lgan albumin preparatlarining heterojenitesini e'tibordan chetda qoldirib bo'lmaydi. Albominning ulanish qobiliyati ma'lum kasalliklarga qarab o'zgarishi mumkin [22].



Shakl. 2.32. Jigar va buyraklarda (a) oldin va keyin (b) plazma oqsillari bilan bog'lanishdan boshqa LVga o'tishdan oldin bir VVning chiqarilishi sxemasi: • - o'tkazilgan LV; O - LVni almashtirish; / - metabolizatsiya hujayrasi; 2 - maxfiy hujayra; 3 - glomerulus

Tabiiyki, past molekularli moddalar yoki albumin ulash imkoniyati to'yinganlik olish, ular qon boshqa komponentlari bilan o'zaro mumkin. Biroq, bu borada batafsil tahlil qilinmagan. bilirubin ba'zi moddalar uchun, diphenylhydantoin albumin majburiy saytlar to'ldirib, bu moddalar eritrotsitlar bilan muloqotda ekanini ko'rsatdi. Qizil qon hujayralari, shuningdek, achitqi albumin, lipofil kichik molekularlar uchun ulkan ulash imkoniyatlarini bor va shuning uchun majburiy Los eritrotsitlar ham kuchli, ularning farmokinetiklari va farmakodinamiklere ta'sir kerak. Xulosa qilib aytganda, agar endogen fiziologik faol moddalar ham o'ziga xos va na o'ziga xos bo'lmagan ta'sirlar bilan o'zaro ta'sir qilsatransport tizimlari, ekzogen LP asosan nodavlat maxsus transport tizimlari bilan bog'liq. Qon tizimining kichik molekularlari transport tabiati haqida to'liq ma'lumot olish uchun barcha uni tashkil etuvchi komponentlari bilan o'zaro o'rganish uchun zarur bo'lgan, lekin avvalo ularning asosiy non-maxsus qon transport tizimlari sifatida albumin va qizil qon hujayralari uchun majburiy e'tibor qilish kerak.

Tashuvchi proteynlarga bog'liq dorilarga biologik javobni o'zgartirish.

Plazmada eng LP faqat qisman erkin shaklda joylashgan, LP qolgan tashuvchisi oqsillari bilan bog'liq. Faqat LP bir qator uchun, maxsus tashuvchi oqsillar, albumin bilan ko'chib, boshqa dorilar (tab. 2.15, 2.16), qizil qon hujayralarini, non-maxsus transport tizimlari mavjud. Transport LV juda muhim jarayon. (Xususan, retseptorlari) com dori ijrochi tizimlari bilan o'zaro mumkin emas perenoschi oqsil bilan bog'liq, m. E. Bu omborida va faol tamoyili sifatida bajaradi. Biologik faol moddalar ko'p qon erkin va tashuvchisi proteinlar chegara shaklida emas. Transfer oqsili bilan murakkab tuzilish sxema bilan tavsiflanadi

$H + P \xrightleftharpoons{K} HP$, bu erda H - LV; P - protein taşıyıcı; HP ularning kompleksi; K disosiyasyon sobitdir.

Ko'p holatlarda LP kontsentratsiyasi qon oqsillari kontsentratsiyasidan ancha past bo'ladi [1]. O'sish gormoni yuzaga kelganda, majburiy protein kontsentratsiyasi 1,5 mm [28] ni tashkil etadi va gormonning o'zi kontsentratsiyasi 0,5-2,0 nM [16]. Bu taxmin, sxema (23) uchun LV komplekslarining qon oqsillari bilan kontsentratsiyasi ekanligini anglatadi

$$[HP] = \frac{[H]_0[P]}{[H]_0 + K}, \quad \text{bu erda } b - \text{doimiy (bog'lanish darajasi).}$$

Agar $b = 1$ bo'lsa, u holda PV PVO molekulalarini oqsillar bilan bog'laydi, agar $u = 0$ bo'lsa, u holda PBning barcha molekulalari qon oqsillari bilan bog'lanadi.

Ehtimol, qondan faqat LB ning bog'langan shakli yoki LB ning bog'lanmagan shakli (masalan, jinsiy gormonlar) chiqariladi. Bu shundan iboratki, assimilyatsiya bilan linear farmakokinetik model uchun tenglamalar tizimini (7) quyidagicha o'zgartiradi:

$$\begin{aligned} \frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1, \quad m_1(0) = M, \\ \frac{dm_2}{dt} &= k_1 m_1 - \gamma k_{\text{эп}} m_2, \quad m_2(0) = 0, \end{aligned}$$

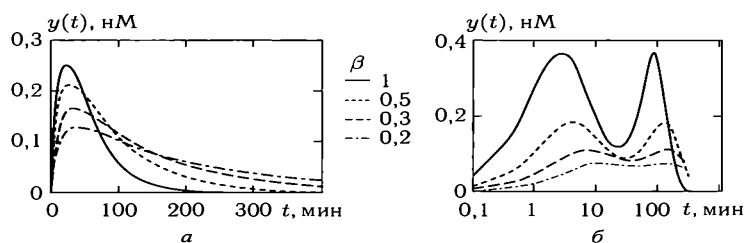
bu erda gamma doimiy bo'ladi; gamma = a, agar faqat faol moddaning bog'langan shakli chiqsa, aks holda gamma = 3 bo'ladi

Tenglama tizimini (26) eritmasi quyidagicha yozilishi mumkin:

$$C(t) = C_0 [\exp(-k_{\text{эп}} \gamma t) - \exp(-k_1 t)].$$

tenglama (27) tahlil LP uzoq muddatli ma'muriyati o'z navbatida, bunday estrogen va ba'zi tashuvchisi oqsillarni xususiyatlari / 3 va 7 Ayniqsa xususiyati o'zgarishi kabi parametrlarni o'zgartirish uchun keladi, qaysi tashuvchisi

oqsillarning xususiyatlarini o'zgartirish mumkin ekanligini yodda tutish lozim boshqa gormon preparatlari.

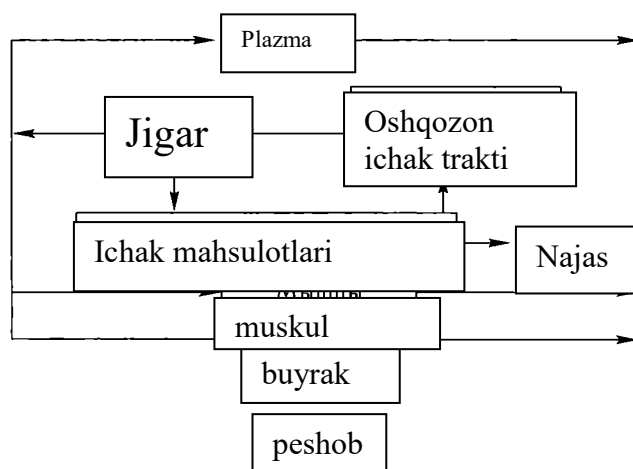


Shakl. 2.33. o'sish gormoni uchun uyali javob dinamikasi [4]. gormon kontsentratsiyasi o'zgarishlar tenglamasi (27), va hujayra javob tasvirlanadi: A - (18) b - (19); $K_{01} = 0,0714 \text{ min}^{-1}$, $k_{-1} = 0,0277 \text{ min}^{-1}$, $C_0 = 1 \text{ nM}$, $y = (i, k = 1)$

Parametrlar / 3 va 7dagi o'zgarishlarni misol sifatida biz [4] natijalarini taqdim etamiz. Tenglama (18) va (19) tomonidan ta'riflangan o'sish gormoniga hujayra ta'sirining rivojlanish dinamikasini o'rganib chiqdi. Gormonning kontsentratsiyasi tenglama (27) ga muvofiq o'zgartirildi. Shakl 1dan keltirilgan. 2.33, parametrlarning o'zgarishi 3 va 7 o'zgarishi nafaqat magnitudali sabab, balki bir uyali javob hosil qilishi mumkin. uyali javob tenglama (19) tomonidan tasvirlangan bo'lsa, bir qisqartirish / 3 tepalik orasidagi masofani kamayadi.

Perfuziyon farmakokinetik model. Yuqorida muhokama, deb atalmish mumtoz farmakokinetik Model murakkabligi darajasini ixtilof, lekin umumiy bir narsani bor: tanlov farmakokinetik model LP to'qimalarining yoki qon kontsentratsiyasi o'zgarishi tahlili keyin, bir posteriori belgilanadi. Bu holda, palata va darajasi o'zgarimas kattaliklar ma'lum anatomik va fiziologik kontent bo'lishi mumkin emas. Boshqa varsayımları deb atalmish perfüzyon-onnyh (fiziologik) modellari [23] qurilishida qo'ydi etiladi. ularning qurilishi hisobga tezligi va to'qimalarda har bir qon oqimining hajmi va qon tarqatish LP-tizimi to'qimalari olinadi. Bu yondashuv to'qima va organ o'z joriy oldin organlarida dori tarqalish taxmin qilish uchun imkon beradi. empirik ma'lumotlar farmakokinetikasi modelini mos bo'lmasa, u qo'shimcha kamera joriy tomonidan modelini yangilash mumkin. Biroq, u 5% eng LP farmakokinetiklari uchun (konsentratsiyasi aniqlash xatolar LP mos) perfüzyon-yozildi modellari T foydalanish holda tasvirlangan mumkin ekanligini yodda tutish lozim. E. The

ilgari usullarini muhokama qilindi. Shuning uchun, bizning nuqtai dan, perfüzyon modellari foydalanish empirik ma'lumotlar katta xato bilan palatasi (lineer va nonlinear ikkala) modellari tasvirlanadi faqat haq. Boshqa barcha hollarda perfüzyon modellari qurilish katta teretichesky foiz hisoblanadi. Bu tufayli perfüzyon modeli qurilish Sobit bir qator foydalanadi, deb aslida iborat, qaysi ko'plab, to'g'ridan-to'g'ri yo'llar bilan aniqlash mumkin emas, ya'ni. e. o'lchov xato sezilarli 5% dan oshmasligi. Shuning uchun, hatto perfüzyon model aniqroq tufayli muhim xatolar o'z ichiga oladi LP yakuniy konsentratsiyasini o'zgarimas kattaliklar hisoblash noto'g'ri aniqlash uchun, tana va atrof-muhit to'qimalarda o'zgarishlar LP konsentratsiyasi fiziologik jihatlarini bayon hollarda. Odatda, perfüzyon model nochiziqli farmakokinetik modellari mavjud. Faqat vaqti-vaqti bilan, masalan, modellar chiziqli bo'lishi mumkin. Shabl. 2.34 Agar chiziqli perfüzyon modeli [17] bir diagrammasi.



Shabl. 2.34. Perfuzion modelining diagrammasi

Perfüzyon modellarida odatda ko'p sonli tenglamalar mavjud. Shuning uchun, ko'pincha, ular kompyuter yordamida raqamli ravishda hal qilinadi. Perfüzyon simulyonlar odatda "klassik" palatasi modellari asosida ortiq dori farmakokinetik yanada etarli tavsifi erishish uchun boshqaradi qachon. Biroq, agar perfüzyon modellashtirish hisobga odatda noma'lum bo'lgan dori fiziologik

xususiyatlari, turli xil olishi kerak. Shu sababli, perfuzion modellarni ishlatish hozircha cheklangan.

Bir misol sifatida bilingualni taqsimlashning fiziologik modelini ko'rib chiqaylik [9]. ikki palatadan vakili har a'zoni taqlid qilish: tezligi LP Incoming mato oqim tezligiga cheklangan, qon va bir zumda tashkil LV to'qimasida erkin shaklda o'rtasidagi muvozanat, ulash LP haqida Liniya bog'liq: qon (ULD) va haqiqiy mato (Ut0- deb taxmin qilingan . Keyin, arterial qon, qon va LP bartaraf dan venoz chiqishi oqimi stavkalari bilan belgilanadi palatalari LP yig'ish darajasi har biri uchun konsentratsiyasi:

$$\frac{d(V_{\kappa i} C_{\kappa i}^0)}{dt} + \frac{d(V_{\tau i} C_{\tau i}^0)}{dt} = Q_{\tau i} (C_{\tau i} - C_{\tau i}^0).$$

LPlarning oqsillarga ulanishini hisobga olish uchun jami va erkin LP konsentrasiyalari nisbati tenglamalar

$$C_{\kappa i}^0 = F_{\kappa} C_{\kappa i}^F, \quad \text{qon uchun}$$

$$C_{\tau i}^0 = F_{\tau} C_{\tau i}^F, \quad \text{to'qima uchun}$$

bu erda FK - tarqatish koefitsienti LV qonli tuzli eritma; FT - to'qimalar salinasining tarqatish koefitsienti.

Formulalar (29), (30) ni hisobga olgan holda, tenglama (28) quyidagi shaklga aylanadi:

$$(V_{\kappa} F_{\kappa} + V_{\tau} F_{\tau}) \frac{dC_{\kappa i}^F}{dt} = Q_{\tau i} F_{\kappa} (C_{B,i}^F - C_{\kappa i}^F).$$

Tenglama (31) qon tashqari, barcha organlarda AB birikmasini dinamikasini tasvirlaydi. Qon uchun mos keladigan tenglama quyidagicha:

$$V_{\kappa} F_{\kappa} \frac{dC_B^F}{dt} = F_{\kappa} \left(\sum_{i=1}^{n-1} C_{\kappa i} Q_{\tau i} - C_B^F Q_B \right),$$

bu erda n - modelga kiritilgan kameralarning umumiy soni.

Model parametrlarini aniqlash uchun jadvallar 2.17, 2.18 ma'lumotlar ishlatiladi. Hisoblash natijasida bilyongostaning tarqalish kinetikasi eksperimental ma'lumotlarga yaxshi mos keladi (2.19-jadval). Shunday qilib, perfüzyon modeli, bilignotusun dasturdan oldin farmakokinetiğini etarli darajada ta'riflashga imkon beradi.

2.17-jadval.

200 g vaznli oq sichqonning fiziologik parametrlari [20]

Organ va to`qima	Qon hajmi, ml	To`qimalar	Qon oqimi tezligi, ml / min
Qon	4,925	—	44,994
Bosh miya	0,453	1,987	0,631
Qalqonsimon bez	0,0022	0,0098	0,0195
Buyrak	0,514	1,237	7,30
Yurak	0,140	0,450	1,15
Muskul	2,596	110,750	20,89
Jigar	1,481	6,893	3,14
OHS	0,541	15,039	8,59
Adipoz to`qima	0,032	4,008	0,46
Boshqa to`gimalar	2,53	45,150	2,815

Sichqonning organlari va to'qimalarida 125I-bilignostni 350 mg / kg preparatni yuborishdan keyin kinetikasi. Yuqoridagi ko'rsatkichlar hisoblash, pastki raqamlar tajriba (% 1 hayvon massasi uchun AOK qilingan radioaktivlik bilan bog'liq radioaktivlik)

Jadval 2.18.

Organlar bo'laklari uchun FT koeffisiyenti qiymatlari [9]

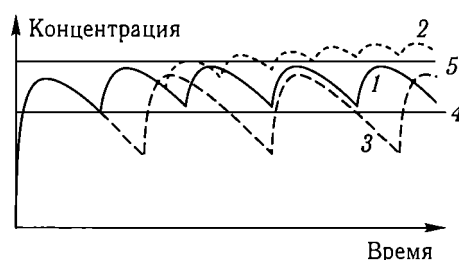
Organ va to`qima	F_T	Organ va to`qima	F_T
Jigar	1,35	Bosh miya	0,61
Buyrak	1,16	Adipoz to`qima	0,71
Yurak	1,59	Qalqonsimon bez	5
Muskul	2,01	Qon	63 '

Organ va to'qima	Dasturdan keyingi vaqt, min				Koeffitsient
	5	15	30	60	
Barcha qon	20,0	13,2	8,59	5,00	0,985
	326	179 ± 9	90 ±	67 ± 1	
Jigar	32,3	55,1	24,5	12,9	0,956
	249 ±	446 ±	284 ±	146 ± 6	
Yurak	0,62	0,407	0,265	0,154	0,927
	80 ±	34 ± 0,4	27	24 ± 0,5	
Bosh miya	2,05	1,33	0,862	0,497	0,977
	7,2 ± 0,7	7,7 ± 0,2	6 ± 0,1	3,5	

2.10. Preparatni ko'p miqdorda qo'llash. Terapiyaning farmakokinetik optimallashtirish

Hozircha, biz LP bir marta inson tanasi yoki eksperimental hayvon kiritilgan, deb taxmin qilgan. Biroq, uzoq muddat davolash ehtiyoj Los ko'p doza mavjud, ya'ni. E., real sharoitlarda talab qilinishi mumkin. DX Takroran ma'muriyati bartaraf darajasi Djibouti o'zgarishi olib keladi LP, metabolize fermentlar kirish / oldini olishga kuzatilishi mumkin. Ko'pincha u diüretikler va antianginal dorilar, anti-tutqanoq va anti-Parkinson dori, antibiotiklarning jumladan Antihipertansif LP, taalluqlidir.

Parametrlar LP modda almashinuvini o'zgarmagan bo'lsa ham, har qanday vaqtda LP kontsentratsiyasi davolash oralig'ida (Fig. 2.35) bo'lishi, shunday qilib, ma'muriyatining chastotasini va uning doza LP tanlash muhim ahamiyatga ega. Bunday holda,



Shakl. 2.35. Turli mexanizmlar, organizmda LP kontsentratsiyasi o'zgarishi: / - optimal o'zgarishi; 2 - LPni biriktirish; 3 - LP past dozasini boshqarish yoki kam LP boshqarish; 4 - minimal terapevtik kontsentratsiya; 5 - minimal toksik konsentratsiyasi

LP ham tez-tez ma'muriyati yoki haddan tashqari katta dozalarda ma'muriyati LP konsentratsiyasini natijasida minimal zaharli va zaharli asoratlari muolajalar rivojlantirish oshadi, organizmdagi LP ortiqcha to'planishi olib keladi. Los juda siyrak yoki juda kichik dozalarda, o'rtasida tayinlangan bo'lsa

DV konsentratsiyasi minimal terapevtikdan kam bo'ladi, ya'ni ishlamaydi, bu terapiyaning samaradorligini pasaytiradi.

Terapiyani samaradorligini oshirish va yon ta'sirini kamaytirish maqsadida LV dozalarini qo'llash va dozalash usullarini tanlash terapiyani optimallashtirish deb ataladi. Minimal davolash ko'ra, ko'proq va minimal zaharli past bo'ldi: oddiy holda u butun davolash LP konsentratsiyasi davomida terapevtik qator ekanligini talab qiladi. umumiy holda (davolash xarajatlarni kamaytirish uchun), boshqalar minimallashtirish, dozaning umumiy LP konsentratsiyasi-vaqti egri ostida olgan minimize / maksimizasyonu.ceza talab qilishi mumkin

Quyidagi hollarda davolanishni farmakokinetik optimallashtirishni amalga oshirish maqsadga muvofiq:

1. Terapevtik ta'sirga faqat dori maksimal dozasini qo'llash orqali erishish mumkin bo'lgan og'ir holatlarda bemorlarda. Bunday holda terapevtik oraliq sezilarli darajada torayib boradi va dori ta'sirining ehtimolligi ortadi. Avvalo, bu sitostatik va antibiotiklar uchun qo'llaniladi.
2. O'tkir sharoitlarni to'plash. Bunday holatda, preparatlar dastlab zarba (maksimal ruxsat berilgan) dozasiga kiritiladi va keyin uzoq muddatli parvarish davolash o'tkaziladi. Ushbu dorilarga quyidagilar kiradi: yurak glikozidlari, bronxodilatorlar, gormonlar, antikonvulsanlar.
3. Dori-darmonlarning dozasi o'ta muhim markazlarning - vazomotor va nafas yo'llari (anesteziya uchun vositalar) tushishi bilan birga bo'ladi.
4. LPni uzoq vaqtdan beri ishlatish, ayniqsa og'ir organik kasalliklar fonida. Shuni ta'kidlash kerakki, uzoq muddatli dori-darmonlar biotransformatsiyalanishi va organizmda LV va ularning metabolitlarining kumulyatsiyasida o'zgarishlar bo'lishi mumkin. Bu holda biz diuretiklar va

antianginal agentlari, antiepileptik va antiparkinson dori, antimikrobiyallere jumladan anti-Hipertansif, haqida bormoqda.

Davolashning to'g'ri farmakokinetik optimallashtirish uchun preparatning birinchi tatbiqi bilan birinchi farmakokinetik parametrlar aniqlanadi. Agar preparat uzoq vaqt ishlatilsa, u holda individual farmakokinetik parametrlarni aniqlash uchun uning qabul qilinishi bir necha kunga bekor qilinadi. Duration bekor LP (yo'naltiruvchi qiymati) uning o'rtacha yarim muddati bilan belgilanadi: bekor vaqt davomida o'rtacha muvofiq individual yarim hayot, dori miqdori uning oxirgi doza nisbatan ikki marta yuqori yopiq bo'lishi kerak edi kerak bo'lsa. Bekor qilish vaqtini eksperimental belgilash mumkin: preparat sinovli to'qimada aniqlanmaguncha uni bekor qiladi.

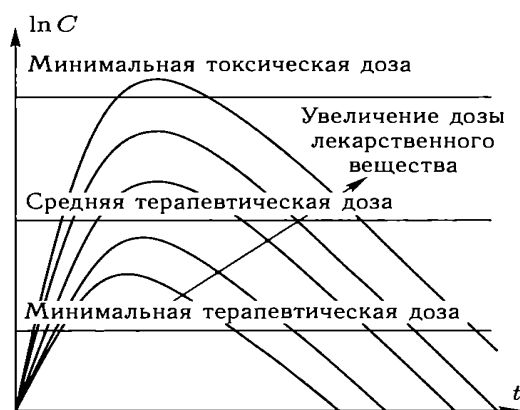
Tayyorgarlikning dastlabki qismida quyidagi masalalarni hal qilish mumkin:

- farmakokinetik modelni tanlash;
- shaxsiy farmakokinetik parametrlarini aniqlash [26].

Bu farmakokinetik modelni tanlash berilgan farmakokinetik modeli doirasida individual farmakokinetik parametrlarini aniqlash muammosi ortiq empirik ma'lumotlarni bir qator talab ta'kidlash lozim. Bu yanada va'damiz ustidan bilan uzoq muddat farmakokinetik tuzatish davolash uchun foydalanish mumkin farmakokinetik parametrlari, bu ko'p dori uchun etarlicha asosiy yagona qat'iyat namoyish etildi. Bu uzoq vaqt davomida (kamida 1 yil) bu parametrlar deyarli o'zgarmaydi. Ko'pgina antibiotiklar uchun farmakokinetikJigar va buyraklarni bezovta qilmasdan barcha ko'rsatkichlar taxminan bir xil.

Farmakokinetikani davolashni optimallashtirish bo'yicha ba'zi amaliy masalalarni ko'rib chiqamiz.

Shakl. 2.36 da bitta xonalik assimilyatsiya modeliga kiritilgan dozaga JIB konsentratsiyasining farmakokinetik bog'liqligi ko'rsatiladi. Shakl 1da keltirilgan.



Shakl. 2.36. Preparatning dozasi da kamerada dori konsentratsiyasining turg'unligi (assortimentdagi bitta kamerali model)

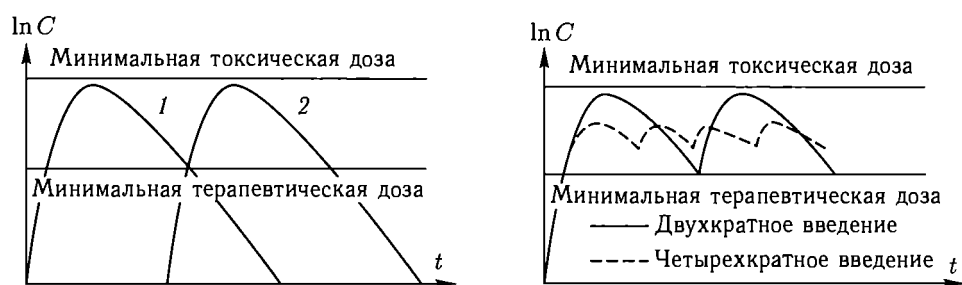
sunda, kamerada konsentratsiyaga qo'shimcha ravishda LV ning dozasi oshirib boradi. Lineer farmakokinetik modellarning muhim xususiyati LV dozasi va xonada maksimal konsentratsiyasi orasidagi lineer munosabatdir. Natijada, kiritilgan dori dozasi oshirish yoki kamaytirish orqali uning kamerada konsentratsiyasini oshirish yoki kamaytirish mumkin. Shunga mos ravishda, qo'llaniladigan preparatning birinchi dozasi tanlanadi. Preparatning ikkinchi dozasi kamerada dori konsentratsiyasi minimal davolovchi vositadan kam bo'lmasligi uchun tanlanadi (2.37-rasm). Bu holda, kompyuter yordamida dori preparatini qo'llash usullarini tanlash osonroqdir. Xuddi shunday, uchinchi, to'rtinchi va boshqalar. dozalari

Shuni ta'kidlash kerakki, preparatning in'ektsiya sonining ko'payishi kamerada konsentratsiyani bosqichma-bosqich o'zgartirish va dori ta'sirining umumiy vaqtini oshirish imkonini beradi (2.38-rasm). Odatda, kamerada LP konsentratsiyasini bosqichma-bosqich o'zgartirish murakkablik ehtimolligini kamaytirishga va terapevtik samaraga tezroq erishishga imkon beradi.

Shuni ta'kidlash kerakki, LP konsentratsiyasini terapevtik oraliqda doimiy darajada saqlab qolish istagi In vitro eksperiment natijalariga asoslangan. Hujayra madaniyatida antibiotiklar mikroorganizmlarning o'sishini oldini oladi va tor doiradagi konsentratsiyalarda madaniyat o'sishiga to'sqinlik qilmaydi. Ma'lum darajada past konsentratsiyani kamaytirish mikroorganizmlarning o'sishiga, konsentratsiyani oshirishga - hujayra madaniyatining o'limiga olib

keladi. Ushbu tor dozada antibiotiklarning konsentratsiyasi oshishi mikroorganizmlarning o'sishining yanada samarali oldini olishga olib keladi.

Davolanishni farmakokinetik optimallashtirishning asosiy vazifalaridan biri bu kursni tayinlash uchun JIB inyeksiyalari orasidagi intervallarni tanlash hisoblanadi. Intervallar



Shakl. 2.37. Tibbiy mahsulotni qayta tayinlash sxemasi (1-kamerali assimilyatsiya apparati): 1 va 2 - kirish raqamlari

Shakl. 2.38. Preparatning turli usullari bo'yicha kamerada dori moddasi konsentratsiyasining o'zgarishi (assimilyatsiya bilan bitta kamerali model)

Preparatning administratsiyasi (At) uning yarmini yo'qotish vaqtiga ($t_{1/2}$) va terapiyaning kutilayotgan intensivligiga bog'liq. Yuqorida ko'rsatilgandek, agar $At = t_{1/2}$ bo'lsa, u holda preparatni qabul qilish o'rtasidagi vaqt davomida qondagi konsentratsiyasi ikki baravar bo'ladi. $At = 2t_{1/2}$ bo'lsa, u holda preparatni qabul qilish orasidagi vaqt mobaynida qondagi konsentratsiyasi t omillari bilan kamayadi.

$At < t_{1/2}$ tanlash JIB konsentratsiyasini maksimal darajada saqlab turishni ta'minlaydi. Tez-tez reanimatsiya uchun antibakterial preparatlar buyuriladi. Ushbu rejim giyohvand moddalarning kommutativ ta'siridan kelib chiqadigan toksik asoratlarning rivojlanishi uchun juda xavflidir. Shuning uchun, ko'pincha LV rejimida tayinlanadi

$$1 - 2t_{1/2} \leq \Delta t \leq 3 - 4t_{1/2}.$$

Ushbu rejim terapevt oralig'ida LP konsentratsiyasini toksik asoratlarni rivojlanishning minimal xavfi bilan ushlab turishga imkon beradi. Preparatlarning kamdan-kam retsepti odatda LP konsentratsiyasi eng kam

terapevtik dozadan kam va uning terapevtik ta'siri namoyon bo'lmagani sabab bo'ladi.

Misol uchun, natriy ampicillinning farmakokinetik optimallashtirishini ($t_{1/2} = 1$ soat) bajaramiz. Shuning uchun, $A = 22t / 2 = 4$ soat (administratsiya 8 marta) oralig'i og'ir infektsiyalarni intensiv terapiya qilish uchun va o'rta hisobdagi infektsion kasalliklarni davolash uchun $A_t = 23t \setminus / 2 = 8$ soat oralig'ida (administratsiya 4 marta) zo'ravonlik.

3-BOB.

XOLINERGIK TIZIM MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI

Atsetilxolin farmakologik faolligini kashf etilishi buyrak usti bezlari bilan olib borilayotgan jarayonlarga bog'liq. 1900- yilda buyrak usti bezlari ekstraktlaridan adrenalin olib tashlangandan so'ng, ular(ekstraktlar) nafakat tajriba xayvonlarining arterial bosimini ko'tarish xususiyatini yo'qotganlar, balki aksincha, uni passaytirish xususiyatlari aniqlangan. Tadqiqotchilar boshida bu natijani xolin zimmasiga yukladilar, ammo keyinroq ekstraktlarda xolindan faolroq modda bo'lishi mumkinligini tahmin qildilar. Xolin tarkibi urganib chiqilganda, uning atsetillanishi birikmaning arterial bosimni passaytirish xususiyatini 100 000 marotaba oshiradi. Mazkur natija to'qimalarda AX mavjudligi tahminini berdi, uning fiziologik urni aniq bulmasa xam.

Deyl 1914 yilda AXni farmakologik faolligini urganish mobaynida, uning tasiri Amanita muscaria ko'zikorinlari tarkibidagi zaharli muskarin moddasi, va tamaki bargidan olinadigan alkaloid, nikotin tasiriga o'xshashligini aniqladi. Muskarin sifat ta'sir arterial bosimni passayishi va ichki azolarda parasimpatik nerv tizimini ko'zg'alish natijalariga o'xshash tarzda kechgan bo'lib, paslyona qo'ziqorini tarkibidagi zaharli alkaloid, atropin tomonidan bloklangan. Atropin ustidan AXni yuqori dozalarini yuborish nikotin tasiriga o'xshash natijalarni bergan: 1) barcha avtonom gangliylarni qo'zg'alishi, 2) skelet mushaklarini qo'zg'alishi, 3) buyrak usti bezlarini tomonidan adrenalin sekretsiasini faollanishi. Simpatik gangliylar va adrenalin sekretsiasini qo'zg'alishi arterial bosim ko'tarilishiga olib kelgan.

AXning avtonom gangliylardagi neyronlararo o'tkazish urni aniqlangandan keyin, muskarin va nikotinga alohida ta'sirchanligiga muvofik AX mediatori bulgan sinapslarni geterogenligi aniqlandi, bu degani M-va N-reaktiv sinapslarni mavjudligi. M-reaktiv sinapslarga 1) barcha parasimpatik nerv tolalari

sohasidagi va 2) ter ishlab chiqarish bezlarini qo'zg'atuvchi simpatik tolalar kiradi. N-reaktiv sinapslarga 1) barcha ganglionaratrofi to'qimalarining tolalari, 2) gangliyalardan keyingi postsimpatik neyronlarga o'xshash embriologik yaralishga ega buyrak usti bezlarining xromaffin hujayralariga chikuvchi simpatik tolalar, va 3) mushaklarni Harakatlantiruvchi nerv tolalari sohasidagilar kiradi.

Shuningdek, AX MNTning ayrim qismlarida neyronlararo kontakti amalga oshirishi kursatildi(M-va N-reaktiv). Signalni yetkazish usuliga ko'ra xolinergik neyronlararo va mushak-nerv sinapslar monoamin (koradrenalin, dofamin, serotonin)lar mediator vazifasini o'tovchi sinapslardan qat'iy farklanmaydi. Signalni yetkazish o'z ichiga quyidagi asosiy boskichlarni kiritadi:

- 1) Nerv tolalari tomonidan mediator elchilarini qabul qilib olish;
- 2) Nerv tolalarida mediator sintezi;
- 3) Mediatorni nerv vezikulalarda Ca^{+} lanishi;
- 4) Nerv tolalarida ortikcha mediatorni degradatsiyasi;
- 5) Harakatning tarkaluvchi potentsiali orkali presinaptik tolaning depolyarizatsiyasi;
- 6) Ca^{2+} ni presinaptik membrananing depolyarizatsiyasiga javoban kirib kelishi;
- 7) Mediatorning kvant miqdorida sinaptik tirqishga ajralib chikishi;
- 8) Postsinaptik retseptorlarga nisbatan mediatorning diffuziyasi;
- 9) Mediatorni postsinaptik va presinaptik retseptorlar bilan o'zaro tasiri va effektor hujayralarida
natijani shakllanishi;
- 10) Sinaptik tirqishda mediatorning kayta faollashuvi;
- 11) Mediator yoki uni parchalanish maxsulini presinaptik tolalar tomonidan qabul qilib olish.

Xolinergik sinapslarda xolinni qabul qilib olish, AXni sintezi va ajralib chikishi, mediatorning parchalanish maxsullarini kayta qabul qilish va uni retseptorlar bilan o'zaro ta'siri davrlari tulik urganilgan va armakologik boshqariladi. Presinaptik jarayonlar, xamda sinaptik tirqishdagi AX ni parchalanashini boshqaruvchi farmakologik moddalar tugridan-tugri bulmagan xolinergik vositalar guruxini tashkil etadi. Bevosita retseptorlar bilan o'zaro tasirlanuvchi farmakologik moddalar, retseptorlarni faollashtiruvchi va AXni ularga bulgan tasirini kursatib beruvchi moddalar(xolinomimetiklar), va retseptorlarni faolsizlantiruvchi va ularni AX bilan o'zaro tasiriga tusik bo'ladigan moddalar(xolinoblokatorlar)ga bulinuvchi tugridan-tugri xolinergik vositalar guruxini tashkil etadi.

3.1. Sintez va atsetilxolinni ajralib chikishi.

AX nerv tolalari tomonidan ikki transport tizimi kumakida qabul kilinuvchi xolin spirtidan xolinergik neyronlar tolalarida sintezlanadi. Bir tizimdagi transport oksillari xolinga nisbatan yakinligi kam bo'lib, xolinergik neyronlar bilan topografik boglanishga ega emas, ular barcha turdagi hujayralarda mavjud bo'lib, fosfolipidlar membranalari sintezi uchun kerakli xolin transportiga xizmat kiladilar-fosfatidilxolin(letsitin). Bu ekstraneyronal qabul qilish.

Qabul qilib olishni ikkinchi tizimi xolinergik neyronlar tolalari bilan bog'liq bo'lib, xolinga nisbatan yakinligi yuqori, bu esa o'z navbatida sinaptik tirqishdan xolinni unumli qabul qilib olishda kulaydir. Kon plazmasi va interstitsial suyuklikda xolin kontsentratsiyasi $10^{-5}M$ tashkil etadi, ammo postsinaptik membrana atsetilxolinesterazasi tomonidan AXni gidrolizi okibatida xolin kontsentratsiyasi $10^{-3}M$ gacha oshadi. Ikki transport tizimining mavjudligi sinaptik tirqishdagi xolinning tag'minan 50% nerv tolasi tomonidan kayta qabul kilinadi. Nerv tolasi ichidagi erkin xolin xolinatsetiltrasferaza

tomonidan atsetillanadi. Atsetil guruxlarning donori bo'lib atsetilkoenzim A(atsetil-CoA) xizmat kiladi.

Atsetil-CoA glikolizning yakuniy maxsuli xisoblanadi, u piruvatni dekarboksillanganida mitoxondriyalarda paydo bo'ladi, va uning nerv tolasining sitoplazmasidagi konsentratsiyasi xolinni atsetillanishini taminlash uchun kerakligicha yuqori.

Xolinatsetiltransferaza-sitoplazmada eritilishi mumkin bulgan va hujayralar ichki to'zilishi membranalari bilan turli darajada bog'langan molekulyar massasi 65 kD ga teng oksil. Ferment neyron tanasida sintezlanadi va tezkor aksonal transport tizimi kumakida sutkada 190mm tezligi bilan nerv tolasiga etkazib beriladi.

Xolinatsetiltransferaza va atsetil-CoA nerv tolalarida keragidan ortikcha bulgani sababli, xolin konsentratsiyasi AX sintezlanishining omilidir. Shu tufayli tolada AXni sintezlanish tezligi uni sinaptik tirqishda gidroliziga nisbatan ortib boradi.

AXning kup miqdori vezikulalar ichiga "uranib oladi", bu erda uning konsentratsiyasi uta yuqori va 100mM ga teng. Vezikula membranasida 12 marta aylanuvchi maxsus spiralsimon tashuvchi-oksil bor. Bunga o'xshash oksillar vezikulalar membranalari va barcha sinapslarning presinaptik membranalarida mavjud. Vezikula ichidagi protonlarning yuqori konsentratsiyasi NQ -ATFaza faoliyati xisobidan taminlanadi. Tashuvchi-oksil protonlarni AX molekulalariga almashtiradi. Mazkur oksilning ingibitori malum bo'lib-bu vezamikoldir, tajribada uning kullanishi AE-sinapsning bloklanishini keltirib chikaradi.

Mediatoridan tashkari vezikulalarda kup miqdorda ATF mavjud bo'lib, uning AX , nerv tolasi ichida xolinesteraza gidroliziga yulikadi. Erkin AX sinaptik tirqishga qisman tushishi mumkin. Ammo AX ajralib chikishining asosiy mexanizmi bu ekzotsit bo'lib, bunda vezikula membranasini kandaydir muallak

vaktga presinaptik membrana bilan kuyilib, ochiladi va uning tarkibi sinaptik tirqishdan tashkariga chikadi.

Nerv tolasining depolyarizatsiyasi ekzotsitoz uchun kerakli shartdir. Neyronda membrana depolyarizatsiyasi potentsialtobe Na^{+} - naychalarni ochilishi evaziga sodir bo'lib, bu o'z navbatida potentsialtobe Ca^{2+} naychalarini ochilishiga olib kelib, Ca^{2+} ni nerv tolasiga tushishini taminlaydi. Hujayra membranasining ichki devoriga yuklangan pufakchalarni urnashish joylari Ca^{2+} -naychalari bilan chambarchas bog'liq, shu sababli bu naychalarni ochilishi va hujayraga Ca^{2+} kelib tushishi vezikula ochilishi uchun signal bo'lib xizmat kiladi.

Nerv-muskul tolasida birgina nerv impulsi 300ga yaqin vezikula ajralishiga olib keladi, bu taxminan 3 mln. AX molekulasiga teng. Keyinchalik "eshilib"ketadi va endotsitoz yuli orkali mediator uchun konteyner vazifasida kayta ishlatilish maksadida pufakchalar xosil kiladilar. Bu jarayon bir necha daqiqada sodir bo'ladi va plazmatik membrana(sinaptotaksin)lar, vezikula oksillari(sinaptobrevin va sinaptotagmin)lar xamda sitozol oksillar orkali nazorat kilinadi. Ushbu oksillarning ayrimlari Ca^{2+} ga ega, bu esa ekzotsitozni hujayraga Ca^{2+} tushishi bilan bog'liqligini anglatadi. Bu oksillar dori-darmon tayyorlash nukta-i-nazaridan ungumli ob'ekt xisoblanadi. Xozirgi kunda mazkur oksillarni uta faollashtiruvchi fakatgina tabiiy toksinlar ma'lum.

Lekin yuqorida tasvirlangan AXni ajralib chikish sxemasi amalda bunchalik sodda emas.Ma'lumotlarga muvofik, sinaptik pufakchalarning tarkibi fakat qisman ajralib chikadi. Shuningdek, AX vezikulalardan emas, balki tashuvchi-oksillar vositaligida sitoplazmadan ajralib chikishi kursatilgan.

Atsetilxolin sintezining farmakologik yunaltirilishi.

AX sintezida xolinni nerv tolasiga tushishi asosiy davr xisoblanarkan, farmakologik agentlarning Harakati xam xolinni ushlab olish tizimi oksillariga

karatilishi lozim. Xozirda mediator transportini hujayraga yunaltiruvchi ikki modda ma'lum,-gemixolin va trietilxolin, ular shifo maskanida kullanilmaydi, ammo Tadqiqotlarda vosita sifatida foydalanish kulay. Kimyoviy to'zilishiga ko'ra bu ikki modda xolindan xosil bulgan.

Ta'sir mexanizmiga ko'ra xolinni ushlab olish tizimida u rakobatdosh vositadir, vaxolanki uning o'zi bu jarayon mobaynida nerv tolalari tomonidan ushlab kolinmaydi. Trietilxolin AX bilan bulgan rakobatda nerv tolalari tomonidan ushlab kolinib, xolin bilan birgalikda xolinatsetilsferaza ta'sirida atsetillanadi. Xosil bulgan atsetiltriethylxolin vezikulalarda saklanadi va nerv ko'zg'alishiga javoban ajralib chikadi.

Gemilxolin va trietilxolin barcha oldinda joylashgan xolinergik neyronlarda AX sintezini ta'minlaydi. AX sintezini ta'minlovchi vositalarning farmakologik ta'siri sekin kechadi.

Atsetilxolin ajralib chikishining farmakologik yunaltirilishi.

Nerv impulse ta'sirida AX ni ajralib chikishiga presinaptik membrana depolyarizatsiyasi va nerv tolasiga hujayra tarkibida bulmagan Ca^{2+} tushishi sabab bular ekan, depolyarizatsiyaga, Ca^{2+} tushishiga tusik bo'ladigan va Ca^{2+} bilan aktseptor markazlari uchun rakobatlashuvchi barcha moddalar mediator ajralib chikishini tuxtatib kuyadilar.

Mahalliy vositalar, masalan prokain(novokain), depolyarizatsiyani oldini oluvchi bo'lib, shu tarika AXni ajralib chikishiga tuskinlik kiladi. Aminoglikozidlar guruxidagi antibiotiklar (streptomitsin, neomitsin) xam potentsialtobe Ca^{2+} naychalarni tusib, AX ni ajralishiga tusik bo'ladilar. Shu bois aminoglikozidlar guruxidagi antibiotiklarda nojuya ta'sir sifatida ayrim xollarda skelet muskullari paralichi ko'zatiladi, bu ta'sirni Ca^{2+} ionlarini yuborish orkali bartaraf etish mumkin. Eng kizikarlisi, Ca^{2+} naychalarining ancha ta'sirlirok ingibitorlari verapamil va

nifedipin kabilar AXni ajralib chikishiga ta'sir etmaydilar. Bu guruxdagi DV faolsizligini potentsialtobe Na⁺-naychalarining asubbirliklari geterogenligi bilan izog`lash mumkin.

Ekzotsitozga ta'sir etish xususiyatiga Mg 2⁺ ionlari xam ega. Mg 2⁺ to`zlarini tomir ichiga yuborish xakikatdan xam MNT sinapslarida AX ajralib chikishiga tuskinlik kiladi.

Xolinergik sinapslar presinaptik membranalarining tanlovchi ingibitorlari bo`lib botulinus va V-bungarotoksin xizmat kiladi.

Botulinus toksini kuchli bakterial toksinlar guruxiga tegishli bo`lib, bu guruxga shol va difteriya toksinlari xam kiradi. Bu-konserva mag`sulotlarida kupayish xususiyatiga ega Clostridium botulinum batsillalari ishlab chikaruvchi oksil. Kuchli ta'sirga ega toksin: sichkon uchun minimal ulimga olib keluvchi miqdori 10-12g, boryo`g`i bir necha million molekula, shu bois mazkur toksin uta xavfli zaharlanishlar sababchisidir. U fakaktgina XE nerv tolalari bilan bog`lanadi, va hisob-kitob buyicha sinapsni tulik bloklanishini chakirish uchun bir nerv tolasiga toksinning bir necha molekulasi etarli. Toksin ikkita subbirlikdan iborat bo`lib, ulardan biri tanlash asosida XE nerv tolasini bilan bog`lanadi. Uning kumagida toksin hujayraga tushadi, u erda esa ikkinchi subbirlik toksik ta'sir shu boisdan ekzotsitozda ishtirok etuvchi oksillarni bo`zishga kodir va shu orkali sinapsni bloklay oladilar. Toksinning xar bir komponenti o`ziga tegishli oksilni faolsizlantiradi.

Keltirib chikaradi, boshlanishida og`iz kurushi,kiynalib yutinish, ko`z xiralanishi, so`ng skelet nafas olish muskullarining paralichi. Toksinga karshi vositani yuborish fakat zararlanish belgilari namoyon bo`lishidan oldin ta'sirga ega. Agar toksin nerv tolalari bilan bog`lanib bulgan bulsa, uning ta'sirini tug`tatib bulmaydi. Shu sababli botulinus toksini bilan zararlanish kup xollarda ulim bilan tugaydi, og`iri bag`ayr tugagan xolatlarda esa tiklanish davri bir necha xaftagacha davom etadi.

Blefarospazm va muskullarni boshqa turdagi spazmlarini davolashda, shuningdek kosmetologiyada botulinus toksinini muskullarga yuborish kullaniladi.

B-Bungarotoksin-kapcha oilasiga mansub ilonlar zahrida mavjud oksil. U botulinus toksini singari xolinergik nerv tolalari bilan bog'lanadi, ammo V-bungarotoksinning faol komponenti bo'lib peptidaza emas, balki ta'siri nerv tolalari membranalarining fosfolipidlari va vezikulalarni parchalab, mediator ajralishini tulik bloklovchi fosfolipazadir.

Ayrim moddalar teskari ta'sirga ega-ular AXni sinaptik tirqishga ajralib chikishiga kumaklashadi. Bu kabi moddalarga tetraetilammoniy va 4-aminopiridinlar kiradi. Keyingisi mediatorni kuchli ajratuvchisi hisoblanadi, ammo uning ta'siri xolinergik sinasplarga nisbatan barkaror emas, aminopiridinlar guruhiga mansub birikmalar boshqa mediatorlar ajralib chikishini xam ta'minlaydi. 4-aminopiridinning tanlovchanlik ta'siri yukligi neyron membranasida potentsialtobe K^+ -naychalarini bloklanishining okibatidir. K^+ -naychalarini bloklanib kolishi kup miqdordagi Ca^{2+} nerv tolalariga tushishiga olib kelib, kup sonli vezikulalar ekzotsitozini keltirib chikaradi.

3.2. Xolinoretseptorlar

J.Langley zamonidan buen ma'lumki, sinapslar sohasiga yuboriladigan dori vositalariga muskullarning sezuvchanligi uta yuqori. Usha davrdan boshlab umurtkalilar muskullarining funktsiyasi mexanizmlari kupgina Tadqiqotlar ob'ektiga aylangan va g'ozirda batafsil urganilgan. Ma'lumki Harakat potentsialini motoneyron tolasigacha "kelishi" atsetilxolin ajralishiga olib keladi, u o'z navbatida miotsit membranasining yo'zasiga ta'sir etib, uni Na^+ , K^+ va Ca^{2+} uchun o'tkazuvchanligini oshiradi. Atsetilxolining bitta molekulasida postsinaptik membrana orkali 10 000 ionga yaqin zaryadni utkazgani sababli, ingichka nerv tolasida ancha yirik bulgan nerv tolasini ko'zg'atishi mumkin.

Bundan tashkari atsetilxolining nisbatan ta'sirchan retseptorlar kupgina sillikmuskulli to'qimalar va MNTda aniqlangan. Turli farmakologik va

biokimyoviy usullar orkali olimlar xolinoretseptorlarning geterogenligi, kimyoviy-fizik xususiyatlari xakida ma'lumotlar oldilar. Atsetilxolin periferik va markaziy nerv sistemasining neyromediatori sifatida ikki toifadagi xolinoretseptorlar: muskarinli va nikotinli bilan u3zaro ta'sirlanadi.

M-xolinoretseptorlari ko'zg'alganda quyidagi natijalar ko'zatiladi, kiprik muskullarini qisqarishi, mioz, ko'zichki bosimini passayishi, oshkozon va ichak peristaltikasi faollashuvi, ko'z yosh, sulug, oshkozon va oshkozon osti bezlari sekretsiasini ko'zg'alishi, bronxlar va siydik kopi sillik muskullarini qisqarishi, bradikardiya, gipotenziya, N-xolinoretseptorlari ko'zg'alganda esa -nafas va tomirHarakatlantiruvchi markazlarni faollashuvi, katexolaminlar ajralib chikishi.

M -va N-xolinoretseptorlar orasidagi muxim fiziologik fark ularning javob kaytarish tezligidir. Nikotin retseptorlar tez va davomiy bulmagan natijalarni berishga moslashgan, muskarin retseptorlar aksincha, o'zok va davomiy ta'sirlanadi deb hisoblanadi.

Xolinoretseptorlar neyrokimyoviy mexanizmlari funktsiasini aniqlashda agonist va antagonistlar faolligi ularning to'zilishiga bog'liqligini urganishga oid tajribalar katta urin tutadi.

Atsetilxolin va arekolin M-van N-xolinoretseptorlarni qo'zg'atadi, muskarin esa M-retseptorlar:

dimetilatsetilxolin, 5-metilfurmited, ASTM, pilokarpin, F2268, metaxolin, betanexol, oksotremorin va atseklidinlarni, nikotin, aksincha lobelin, feniltrimetilammoniy, epibutidin va dimetilfenilpiperazin-fakat N-xolinoretseptorlarni. Atropin, piperazin va platifillin M-xolinoretseptorlarni bloklaydi, d-tuboko'rarin va dekametonijskelet muskullarining N-xolinoretseptorlarini, pirilen, trimetafan va geksametonijsangliyalari N-xolinoretseptorlarini.

N-xolinoretseptorlar. Ma'lumki, N-xolinoretseptorlar geterogen. Bu turdagi retseptorlarni 3 kichik sinfga ajratish mumkin: 1) vegetativ nerv sistemasining gangliyalari N-xolinoretseptorlari; kotsentratsiyasi past geksametonijs bilan

bloklanadilar va dekametoniya nisbatan ta'sirchanligi sust; 2) nerv-muskul sinapsining N-xolinoretseptorlari; kontsentratsiyasi past bulgan dekametoniya vakontsentratsiyasi yuqori bulgan a-bungarotoksin bilan bloklanadilar; 3) buyrak usti bezlari xromaffin hujayralarining N-xolinoretseptorlari; geksametoniya va dekametoniya, yuqori kontsentratsiyali tuboko'rarin va atropinlar bilan bloklanadi, a-bungarotoksin bundan mustasno. Buyrukusti bezlari va MNS N-xolinoretseptorlari trimetafan tomonidan bloklanadi.

Sichkonlar bosh miyasida 3H-tuboko'rarin uchun ikkita bog'lovchi uchastka va 3H-a-

bungarotoksin uchun bitta bog'lovchi uchastka mavjud. Ilk rivojlanish davrida bulgan sichkonlarga

nisbatan katta yoshli xayvonlarning bosh miyasida muskarinsimon bog'lovchi uchastkalar soni kuprok

bo'lib, nikotinsimon bog'lovchi uchastkalar soni kam ko'zatilgan.

So'ngi un yillikda sinaptik nerv sistemasi postganglionar to'qimalarning presinaptik membranalarida N-xolinoretseptorlar mavjudligini isbotlovchi kupgina ilmiy ishlar paydo buldi. Atsetilxolin maxsus biokimyoviy usullar bilan aniqlanadigan miqdorda yurak va talok to'qimasidan endogen noradrenalinni ajratib beradi. Katexolaminni ajratib chiqarish orkali ta'sir utkazuvchi N-xolinomimetiklar yurak qisqarishi chastotasi va kuchini ortishi, kuyon kulog'ining markaziy arteriyasi va upka arteriyasini qisqarishini ortishiga olib keladi. Shu tarika, atsetilxolin va unga o'xshash vositalarning sillikmuskulli to'qimalarga bulgan tug'ridan-tug'ri ta'siri sinaptik nerv tolalaridan atsetilxolin orkali ajralib olinadigan noradrenalin ta'siri ostida nikoblanishi mumkin. Mazkur fenomen N-xolinomimetiklar tomonidan yo'zaga keltiriluvchi farmakologik reaksiyalarga bag'o berishda nazarda tutish lozim. Ta'kidlab utish kerakki, nikotinli antagonistlar sinaptik gangliyadagi katexolaminlar almashinuviga ta'sir etishi mumkin. Sinaptik nerv sistemasidagi presinaptik N-xolinoretseptorlarning fiziologik urni kup urinishlarga karamasdan xali aniqlanmagan. Mazkur masalaga oid mavjud "xolinergik xalka" gipotezasiga muvofik, atsetilxolin

mediator ajralib chikishining birlamchi stimulidir. Ushbu nazariyaga karshi isbot bo'lib kuyidagi dalillar xizmat kiladi: na nikotin antagonistlari tomonidan N-xolinoretseptorlarni bloklanishi, na N-xolinoretseptorlarni yukligi(juja yuragida utkazilgan tajribalar) postganglionar yetkazishni cheklamaydi. Bizning fikrimizcha, presinaptik N-xolinoretseptorlar ganglionar etkazib berishda bosh determinanta emaslar, balki bu to'zilmalarga modullashtiruvchi, yunaltiruvchi ta'sir

kursatidilar. Bu tahmin tomonida kuyidagi dalillar turibdi, fosfororganik preparatlar bilan zararlangan bemorlarda atropin yordamida davolanayotganiga karamasdan, peshob bilan katexolaminlar ekskretsiyasi ancha yuqori.

Bundan tashkari, MNSdagi N-xolinoretseptorlar dofamin va serotonin ajratib chikaradilar.

Dofaminergik va serotoninergik nerv tolalaridagi N-xolinoretseptorlar mazkur

neyromediatrlar ajralib chikish jarayonini modullashtirishi tag'min kilinadi.

Xaligacha MNS nikotinning kusish ta'sirini keltirib chikaruvchi N-xolinoretseptorlar urni

aniqlanmagan. Mazkur ta'sir atsetilxolin ajralib chikishiga bog'liq emas, sababi uning namoyon

bo'lishiga atropin ta'sir utkazmaydi.

Bosh miya korinchalariga N-xolinomimetiklarni yuborilishi katalepsiya va agressivlikni keltirib chikaradi. Buning barchasi MNSda N-xolinoretseptorlar mavjudligi va ularning fiziologik xamda farmakologik xususiyatlarini urganish zarurligini kursatadi.

N-xolinoretseptorlar biokimyoviy xossalarini urganishda ilonlardagi a-neyrotoksinlarining ushbu retseptorlar bilan yuqori o'ziga xos bog'lanuvchanligi foyda berdi. Flyuorestsent yoki radioizotop belgi kuyilgan a-bungarotoksinning bog'lanishini urganishga oid tajribalar xar bir normal muskul plastinada 10dan 20 mln.gacha retseptor molekulasi borligini aniqlashga imkon berdi. Elektr to'qimalarda N-xolinoretseptorlar joylashuvining zichligi 1km² ga

5000tani tashkil etadi. N-xolinoretseptorlar oksili tozalanish jarayonida proteaz ingibitorlarini yuborish ajralib chiqqan molekulalar molekulyar massasini ortishiga olib kelishi ko'zatilgan. Takror natijalar olish uchun mazkur oksillarni elektroforez usuli bilan urganish vaktida reagentlar kushish zarurati tug'ildi, ular to'qimalar fermentlarining ta'siri ostida subbirliklar birlashib ketishini oldini oladilar. Torpedova Larcino skatlarining elektr to'qimalarida a-bungarotoksin molekulyar massasi

42 000, 48 000Yu 59 000 va 65 000ga yaqin subbirliklar bilan bog'landi. Retseptorli molekulaning molekulyar massasi 400 000-500 000ga teng edi. Retseptorli molekula tarkibiga molekulyar massasi 40 000 teng ikkita a-subbirliklar, bitta v-subbirlik(mol.massasi 49 000), bitta subbirlik (mol.massasi 60 000), va bitta b-subbirlik(mol.massasi 67 000) kiradi. Demak, N-xolinoretseptor oligomerda birlashgan beshta birlikdan iborat.

Atsetilxolinni bog'lovchi oksilga kushimcha sifatida Torpedoning elektr to'qimasidagi retseptor shuningdek boshqa sinf makromolekulalariga ega-ion utkazuvchanligi modulyatorlari. Oksil-modulyator N-xolinoretseptorlar bilan o'xshashligi yaqin, ammo ulardan odatda triton X-100 yordamida ajraladi. Retseptorli molekulalar kimyoviy tag'lili shuni kursatdiki, ularning tarkibiga kandlar, asosan mannoza kiradi, shu bois retseptorli oksilni glikoproteid sifatida urganish kerak.

Tahminlar buyicha, retseptorli molekulada a-bungarotoksin va atsetilxolin bog'lanishi uchun turtta joy bor.

Umurtqasizlar -pashsha va oyokboshlilar miyasi to'qimasidagi N-xolinoretseptorlar, umurtkalilar muskullari va elektr to'qimalaridagi a-bungarotoksinni bog'lovchi oksillardigidek farmakologik va biokimyoviy xossalarga ega. Ammo, umurtkalilarga karaganda, oksil bilan toksinli kushilmalr umurtkasizlar to'qimalaridan to'zli eritmalar bilan osongina ajratilishi mumkin. Bu bilan Tadqiqotchilar asosan N-xolinretseptorlarning kimyoviy-fizik xususiyatlarini urganishlari izoxlab beriladi.

Kutilganidek, atsetilxolin to'zilishidan kelib chiqqan xolda, neyromediator fakat simpatik tirqish tarafga karagan to'zilmalarga ta'sir kiladi. Atsetilxolin bilan tuldirilgan mikroelektrodlar ustida olib borilgan Tadqiqotlar shuni kursatdiki, depolyarizatsiya fakat atsetilxolin muskul to'qimasining ichiga emas tashki tomoniga yuborilganda sodir bularkan.

Ditiotretol kabi tiklovchilar xolinomimetiklarni muskul to'qimalari retseptorlariga bulgan ta'sirini sezilarli kamaytirarkan, oksidlar esa N-xolinoretseptorlar sezuvchanligini tiklar ekan.

Kimyoviy-kvant g'ioib-kitoblardan kelib chiqqan xolda, atsetilxolinning musbat zaryadi kation boshchasining barcha atomlari o'zra "surkalgan", bunda vodorod atomlarining musbat zaryadi uglevodoroddagi vodorod atomlarining zaryadiga nisbatan ancha yuqori. Shu sababli, atsetilxolin kation boshchasining atsetilxolinli retseptorning anion markazi bilan o'zaro ta'sirida kulon va Van-der-Vaals kuchlari muxim urin tutadi.

N-xolinoretseptorlar to'zilishi haqidagi tasavvur va nerv-muskul sinapsining N-xolinoretseptorli, turli N-N-masofali dikationlar o'zaro ta'siri haqidagi ma'lumotlardan kelib chiqqan xolda tetramer xolinoretseptorda subbirliklar joylashuvining topografiyasi takdim etilgan. N-xolinoretseptorli agonistlar kompleksini yaralishida to'rtlamchi azot atomini xolinoretseptorning anionli markaziga ionli elektrstatik tortishishi katta axamiyat kasb etadi hisoblanadi. Mazkur kompleksda Van-der-Vaals kontaktlari va xolinoretseptorning esterofil uchastkali dipol-dipol alokalari kushimcha mustag'kamlikni beradi. N-N- oralik masofasi 2nm ga teng dikationlar kvadrat diagonali buylab ta'sirlanadilar. Bu erda xolinoretseptorning xam anionli, xam esterofilli uchastkalari bilan aloka urnatish kulaylagi mavjud. Shu vaktning o'zida N-N-oralik masofasi 1,4nm ga teng(S-10 to'zilmasi) dikationlar kvadratning yonlari buylab ta'sirlanib, esterofil uchastkalar bilan aloka urnata olmaydilar.

Bizning mamlakatimizda Naja naja oxiana urta osiyo kapcha iloni zahridan olingan a-bungarotoksinga o'xshash neyrotoksin II yordamida nafakat toksinni o'zi, balki Torpedo mormorata skatining to'qimasidan ajralib chiqqan atsetilxolinli retseptorning fazodagi to'zilmasining xususiyatlari haqida ilk marotaba tug'ridan-tug'ri eksperimental ma'lumotlar olindi. Ma'lumotlar shuni kursatdiki, 44 xolatdagi lizin koldiklari bilan bog'liq belgi tashki muxitga karatilgan bo'lib, toksin-retseptorli kompleksi yaralishida ishtirok etmaydi, ammo neyrotoksinni retseptor bilan aloka urnatishida neyrotoksinning kup sonli zaryadlangan va gidrofobli guruxlari qatnashadi. Ilgari tahmin kilinganidek bog'lanish neyrotoksin markaziy g'alkasi retseptordagi ma'lum bir tirqishning ichiga kirishi bilan kifoyalanmaydi. Aksincha, neyrotoksin o'z yo'zasi bilan retseptorni yopadi.

Molekulaning retseptor bilan bog'lanuvchi qismiga neyrotoksin molekulasining kattikligi tufayli retseptor yo'zasini tegishli qismining "aksi" sifatida karaladi, bu esa toksinni bog'lab turuvchi retseptor uchastkasi xajmini bag'olashga imkon yaratadi. Toksinni alog'ida bog'lovchi guruxlari bir-biridan 1,5-3,5nm masofa oralig'ida joylashganligi, atsetilxolinli retseptor bir molekulasining diametri 4-7,5nm ga teng bo'lib, unda neyrotoksinning ikki molekulasini bog'lanligini inobatga olsak bu ulchamlar ancha katta. Keyingi Tadqiqotlar N-xolinoretseptorni yo'zaga keltiruvchi subbirliklar kimyoviy to'zilishi va topografiyasini aniqlashga karatilgan edi. Elektr to'qima va skelet muskullarining N-xolinoretseptorlari nisbati 2:1:1:1ga teng a-,v-,g- va b-subbirliklardan iborat pentamerligi aniqlandi. Vakt utishi bilan g-subbirliklarni e-subbirliklarga almashtirish imkoni borligi topildi, bu o'z navbatida N-xolinoretseptorlar biofizik xossalarini o'zgartirib yuboradi. a-,v-,g-,b-subbirliklarni aminokislotali ketma-ketligidagi o'xshashlik 40%ni tashkil kiladi, bu esa N-xolinoretseptorlarni kodlovchi to'zilishi jig'atidan bir-biriga yaqin involyutsiya jarayonida turt xil

genga aylangan yagona umumiy gen mavjudligidan dalolat beradi. N-xolinoretseptorlar ionli transmembranali kanallarni shakllantiruvchi o'zga retseptorlar prototiplaridir degan tag'minlar xam bor.

MNSgi neyronal N-xolinoretseptorlar xam 5ta subbirlikdan iborat. Ularning genlarini klonlash usuli orkali a-subbirliklar (8ta topilgan) va v-subbirliklar(3ta topilgan) geterogenligi aniqlangan.

Xolinoretseptor oligomerizatsiyasining biologik mog'iyati atsetilxolinni bitta subbirlik bilan bog'langandan so'ng o'zga subbirlik bilan bog'lanishini engillashtirishdadir. Nerv-muskul sinapsda N-xolinoretseptorlar kationlar tarkalishini ortishi natijasidagi postsinaptik membrana depolyarizatsiyasi kumaklashadi, skelet muskullari qisqarishi yo'zaga keladi. MNS N-xolinoretseptorlar neyronlar funktsiyasini boshqaradi, vegetativ gangliyalarda-postganglionar neyronlar depolyarizatsiyasiga, buyrak usti bezining iya kavati - katexolaminlar sekretsiyasi uchun mug'it yaratadi. Agonist-N-xolinoretseptor kompleksini vujudga kelishi kationlar uchun membranalar kirishini o'zgarishi bilan ko'zatiladi.

Farmakologik, biokimyoviy va eletronmikroskopik Tadqiqotlar utkazilishi N-xolinoretseptorlar oksil subbirliklari membranani tulik berkitib, membrananing ikkala kavati ustidan chikib turib, ionlarni o'tkazish xususiyatiga ega naylarni xosil qilishini aniqlash imkonini berdi. Gidrofobli yo'zasi orkali N-xolinoretseptor membrana oksil va lipidlari bilan aloka urnatadi, retseptorlarning markaziy qismi esa gidrofil aminokislotali koldiklardan iborat bo'lib, ionlarni osongina utkazadi. N-xolinoretseptorlar tomonidan xosil kilinuvchi ion naychalari turg'un xolatda yopik bo'ladi deb sanaladi. Birgina N-xolinoretseptorni faollashtirish uchun kamida agonistning ikkita molekulasi kerak bo'ladi. Hujayralarning tashki kavatidan chikib turuvchi retseptor molekularining uchlari bilan atsetilxolinni o'zaro ta'siri natijasida yo'zaga keladigan konformatsion kayta kurish okibatida Na^+ , K^+ va Ca^{2+} lar uchun naychalar bir necha millisoniyaga ochiladi, bu esa bir

millisoniya ichida bir necha un minglikga yaqin ionlar utishini ta'minlaydi. Faollikdan so'ng retseptor molekulari ayrim vaktga agonistlarga nisbatan sezuvchanligini yukotadi. Sezuvchanlikni yukotish tezligi ta'sir etuvchi agonistning kontsentratsiyasiga bog'liqligi e'tirof etilgan. Bu jarayon sezuvchanlikni tiklash jarayonidan ancha tez kechishi mumkin. Lekin tiklanish tezligi na agonistni kontsentratsiyasi va uning unumliligiga, na sezuvchanlikni yukolish tezligiga bog'liq.

Albatta, sezuvchanlikni yukolish jarayoniga agonist-retseptor o'zarota'sirlanishi sathida sodir bulayotgan bu reaksiyalardan mustasno, membrana polyarizatsiyasi va ionlar kontsentratsiyasi kabi o'zga omillar ta'sir etishi mumkin.

Yuqorida aytib utilgandek, N-xolinoretseptorlarni agonistlarni bog'lovchi uchastkalaridan tashkari bog'lanishning o'zga boshqariladigan uchastkalari mavjudligi sababli, N-xolinoretseptor funktsiyasiga xolinergik antagonistlar va neyrotoksinlar ta'sirini urganish N-xolinergik mexanizmlar haqida yangi ma'lumot olish imkonini beradi. Ma'lum buldiki, atropin, geksametoniy va dekametoniy kabi xolinergik antagonistlar vegetativ gangliylar, nerv-muskul sinapslari va buyrausti bezlarining xromaffin hujayralari N-xolinoretseptorlarini faolsizlantiradilar. Gistrinikotoksin agonistlar bog'lanish uchastkalaridan farkli uchastkalarda N-xolinoretseptor bilan bog'lanib, retseptor naychalari orkali ionlar kelib tushishini kamaytiradi.

Batraxotoksin, akonitin va veratridin tetrodoksin fonida buyrak usti bezlari xromaffin hujayralaridan chiqqan katexolamin nikotinqo'zg'atuvchi sekretsiasini va nerv-muskul sinapsda impulsar utkazilishini tuxtatib kuydilar. Meyorda nikotin N-xolinoretseptorlar bilan o'zarota'sirlanganda tetrodoksinsezuvchi naychalar orkali hujayraga Na^+ tushishini oshiradi. Bu membrananing depolyarizatsiyasiga olib keladi va hujayralarga Ca^{2+} kelib tushishini faollashtiradi. Na^+ ionlari yuk muxitda neyrotoksinlar tetrodoksinsiz xam katexolamin sekretsiasini ko'zg'ata oladi. Tetrodotoksinsezuvchan naychalari orkali Na^+ tushishini oshiruvchi chayon zahri nikotinni katexolamin

sekretsiyasiga qo'zg'atuvchi ta'sirini tug'atib kuymaydi. Shu sababli neyrotoksinlarni katexolamin sekretsiyasiga nisbatan bloklash ta'siri ularning N-olinoretseptorlarning ionli naychalariga bulgan ta'sirlari bog'liq.

Ushbu xolatda hujayraga Ca^{2+} tushishi nikotin ta'sirining yakunlovchi boskichi ekanligini Tadqiqotlar kursatdi. Ta'kidlab utamiz, Ca^{2+} ga bog'liqlik-N-olinoretseptor faolligini fiziologik natija bilan og'lanishining mug'im shartidir. U Ca^{2+} uchun membranalar utkazuvchanligi bilan shartlangan. N-olinoretseptorlarni membranalar orkali tushuvchi Ca^{2+} tushish jarayonlari bilan bog'lanishi yaxshi urganilmagan bulsa xam, N-xolinergik tizimlar funksional faolligini farmakologik boshqarish yullaridan biri bo'lib nafakat N-xolinergik agonistlarni ajrata olish jarayoni, Na^{+} va Ca^{2+} lar xarakatlanishini membranalar orkali boshqaruvchi N-olinoretseptorlarni effektor tizimi bilan bog'lanish boskichlari xam xizmat kiladi.

Ayrim klassik xolinoblokatorlar (masalan, dekametoni, d-tuboko'rarin) shuningdek agonistlar xususiyatlariga ega bo'lib, skelet muskullari N-olinoretseptorlariga nisbatan qisman agonistlar bula oladi.

Nerv-muskul utkazuvchanlikga ta'sir etish xarakteri jig'atidan turli dorivor moddalarni kuyidagicha klassifikatsiyalashtirish mumkin:

1. N-olinoretseptorlarning ochik naychasini bloklovchi DM. Bu guruhga Mahallianestetik vositalar kiradi: barbituratlar, atropin, prednizolon, amantadin, xinakrin, etidiya bromidi.

Bu moddalar kupi mazkur retseptor ionli naychalariga yopik xolatdan ko'ra ochik kurinishda ut kuchli yakinligi bor.

2. N-olinoretseptor bilan bog'lanishda atsetilxolin bilan rakobatlashuvchi DM. Bunday moddalar katoriga oddatiy rakobatdosh antagonistlar tuboko'rarin va gallaminlar kiradi. Ular nafakat atsetilxolinni ajrata biluvchi uchastkalar, balki ochik kurinishdagi ionli naychalarga karindoshlar.

3. N-olinoretseptorlar ion naychalarini ketma-ketlikda ochilishi va bloklanishini chakiruvchi DM. Bunga dekametoni misol bula oladi.

4. N-xolinoretseptorlarning lipidli mug'itiga ta'sir kiluvchi va shu tarika ularning ion naychalari xossalari o'zgartiruvchi DM. Bunday ta'sirga eg'timol giyog'vand vositalar va alkogol egadir.

5. N-xolinoretseptorlar desentizatsiyasi-ion naychalari yopilishi bilan kechadigan jarayonga ta'sir utkazuvchi DM. Bunga 4-aminopiridin misol bo'ladi. N-xolinoretseptorlar sonini boshqarish mexanizmlarini aniqlash va ularni ligandalar bilan aloka urnatish xossalari bilan bog'liq muammolar nafakat nazariy, balki katta amaliy mazmunga ega.

Kurbaka skelet muskulini urganilganda a-bungarotoksinni bog'lovchi uchastkalar asta-sekin ortib borishi ko'zatilgan. 2-3 xaftadan so'ng bu jarayon meyoridan 10-20 marotaba ortadi. Bundan tashkari N-xolinoretseptorlar sonini o'zgartiruvchi boshqa usul mavjud. Autoimmun kasallanishda N-xolinoretseptorga karshi hujayra immun reaksiyasi rivojlanadi, bu esa nerv-muskul sinapsining postsinaptik membranasida N-xolinoretseptorlarni kamayishiga olib kelib, nerv-muskul ko'zg'alishi bo'zilishining asosiy sababiga aylanadi. Bunday kasallikka chalingan bemorlarda N-xolinoretseptorlarga karshi tanachalar topilgan, xayvonlar organizmiga ushbu bemorlardan olingan tanachalarni kiritish esa miasteniya belgilari paydo bo'lishi bilan ko'zatiladi.

Bundan xulosa qilib aytish mumkin-ki, N-xolinoretseptorlarga karshi tanachalar mazkur retseptorlarni faoliyatining bo'zilish tezligi ortishi natijasida nerv-muskul sinapsning funktsiyasini bo'zadilar.

Bizning fikrimizcha, N-xolinoretseptorlarga karshi tanachalar paydo bulish xodisasi N-xolinoretseptor molekulasi membranadan keragidan ortik chikib turishi va nafakat maxsus agonistlar balki boshqa molekulalar, asosan immun tizimining oksil va hujayralari ular bilan osongina o'zarota'sirlana olishiga bog'liq.

M-xolinoretseptorlar. Ma'lum bulganidek, muskarin agonistlarga korachig'ning torayishi, muskullar qisqarishi, sulg va oshkozon bezlari sekretiylarini ko'zg'atish, yurak-tomir tizimi funktsiyasini kompleksli

o'zgarishi kabi effektlar xos. Ammo M-xolinoretseptorlarni kupgina farmakologik urganishlar mobaynida xolinergik vositalarni muskullarning qisqarishi va arterial bosimga ta'sir etish xususiyatlari urganildi. Keyinchalik mikronoforez va mikroelektrodlar texnikasi tarakkiyoti yordamida M-xolinergik moddalar ta'siri ostida membrananing o'zgarishini urganish imkoniyati paydo buldi. Radioligandlar kumakligida M-xolinoretseptorlar haqida kupgina kimmatli ma'lumot olindi. Ma'lumki, miyaning ekstrapiramida tizimida M-xolinoretseptorlar zich joylashgan xamda turli moddalar(Na^+ , guanin nukleotidlar) agonistlar va antagonistlarni muskarin retseptorlari bilan bog'lanishiga turlicha ta'sir etadilar.

Turt antagonistni izolyatsiyalangan yuqori buyin gangliega va nafas olish osti ichagining qisqarishiga bulgan ta'sirini urganish ushbu to'qimalardagi M-xolinoretseptorlar bir-biriga uxshamasligidan dalolat beradi; sterkuroniy va pirenzepin gangliy retseptorlariga yaknligi katta, 4-difenilatsetoksin-N-metilpiperedin-nafas oli osti ichagi retseptorlariga. Bundan tashkari, N-metilskopolamin va atropin bosh miya gomogenatlari, bezlar, yurak, muskullar M-xolinoretseptorlari bilan bir xil bog'langan bulsalar, pirezepin esa-turlicha, bu M-xolinoretseptorlar kichik sinflari mavjudligini anglatadi.

Ayrim xolinomimetiklar(3-va 4-atsetoksi-N-metilpiperidinmetiodid va metaxolin) atsetiltropindan farkli ularok nafas olish osti ichagi muskullari qisqarishiga turlicha ta'sir kiladilar. Bunga asoslanib M1-nafas osti ichagi retseptorlari va M2 xamda M3-bulmacha retseptorlari.

M-xolinoretseptorlar geterogenligining farmakologik isboti bo'lib, antagonist pirenzepin turli kurinishdagi M-xolinoretseptorlar yaknligi turlicha. Pirenzepinga yaknligi yuqori bulgan muskarin retseptorlar sut emizuvchilarning bosh miyasining turli joylarida va periferik gangliylarida joylashgan, pirenzepinga yaknligi past bulgan retseptorlar-yurakda, oshkozon-ichak tizimi va siydik kopi yuqori qismlari muskullarida urnashganlar.

Gangliyda ushbu M-xolinoretseptorlar depolyarizatsiyaga muxit yaratib, nafas olish osti ichagi va yurakda-sillik muskullar qisqarishini.

L-3H-xinuklidinilbenzilatni mushuklar bosh miya po'stlog'ining sinaptosomal membranalaridagi M-xolinoretseptorlari bilan bog'lanishi urganilganda, mazkur retseptorlar xam geterogenligi aniqlangan. Turli modellarni kullash orkali bog'lanishga doir natijalar kurib chiqildi: 1) p geterogen uchastkalar modeli(pteng 1,2 yoki3) va 2) ikki kooperativ uchotka modeli. Birinchi model natijalarni yaxshirok izog'larkan. Xinukbenzilat va muskarin antagonistlari atropin va skolopamin urtasidagi membranalar bilan bog'lanish uchun rakobat $IC_{50}g'1,4$ va $3,4mkM$ katalliklar va 1ga yakin Xill koeffitsenti bilan xarakterlandi, uning oksotremorin va karbamilxolin kabi muskarin agonistlar bilan rakobati esa- $IC_{50}g'0,9$ va $47 mkM$ va Xill koeffitsenti $0,70$ va $0,56$. Kinetik tajribalardan ma'lum buldiki, xinuklidinilbenzilatni M-xolinoretseptorlar bilan dissotsiatsiyasi jaryoni ikki fazalidir: tez kechadigan faza $K-2q37,7g'10^{-3}min^{-1}$, sekin faza esa $K-1q4,8g'10^{-3}min^{-1}$ dan iborat. Agonistni retseptorlar bilan assotsiatsiyasi tezligi konstantalari kuyidagicha: $K+1q4,9g'10^{-4}$ va $K+2q161g'10^{-4}min^{-1} pmol^{-1}$. Ushbu kinetik ma'lumotlardan hisob-kitob kilingan dissotsiatsiya konstantalari $Ka1q9,7pM$ va $Ka2q342pM$ ga teng buldi. Mazkur Tadqiqot mushuklar miya po'stlog'ining sinapsomal membranalaridagi xinuklidinil-benzilat bog'lanishining ikki ta mustakil uchastkalari mavjudligini isbotlaydi.

Agonistlar va antagonistlar g'ar doim xam M-xolinoretseptorlarni topishda uchastkalar uchun rakobatlashmaydilar.

M-xolinoretseptorlar geterogenligi haqida D.A.Xarkevichning laboratoriyasida olingan ma'lumotlar guvog'lik beradi.

Amaliy farmakologiya uchun M-xolinoretseptorlarni aniqlangan geterogenligi yurak va bronxlarga ta'sir etuvchi va ekzokrin bezlariga ta'sir kilmaydigan moddalar yaratish imkonini berishi mumkin.

Sutemizuvchilar tomirlaridagi M-xolinoretseptorlarni geterogen va ularni fenoksibenzamin vositaligida differentsiallash mumkin.

3H-xinuklidinilbenzilati dengiz chuchkasining siydik kopi va nafas olish osti ichagi muskullari muskarin retseptorlar bilan bog'lanishi urganilganda, mazkur biovositalardagi M-xolinoretseptorlar geterogenligini tasdiklanmadi.

Jadval 3.1.

M-xolinoretseptorlarning farmakologik-biokimyoviy tasniflari

Qo'zg'atuvchi	Antagonist	To'qima	Javob	Molekulyar mexanizmi
M1	Atropin Pirenzepin	Vegetativ ganliylar	Depolyarizatsiya	Fosfolipazani ko'zg'atish fosfoinozotidlar xosil bo'lishi va hujayra ichi kaltsiy miqdorini ortishi
M2	AF-DX 116	Yurak	Giperpolyarizatsiya, qisqarishni kamayishi	Kaliy naychalarini faollashtirish, adenittsiklaza ning bloklash
M3	Geksagidrosiladi fenidol	Sillik muskullar, bezlar	Qisqarish, sekre siyani ortishi	M2 qo'zg'atuvchilariga o'xshash
M4	Gimbatsin	-	-	M2 qo'zg'atuvchilariga o'xshash
M5	-	-	-	M1 qo'zg'atuvchilariga o'xshash

Shunday qilib bugungi kunda M-xolinoretseptorlar geterogenligini isbotlovchi kupgina ishlar mavjud. Ammo uning biologik moxiyatini anglash uchun, M-xolinoretseptorlar va ular bilan bog'liq effektor tizimlarni ajratishga karatilgan Tadqiqotlar kerak. Muskarin retseptorlarni ko'zg'atish in vivo va in vitronerv to'qimalarida GMF xajmi ortishi bilan kechishi kupgina Tadqiqotchilar tomonidan kursatilgan. Shu sababli mazkur davriy nukleotid

atsetilxolinning muskarinsifat ta'sirini amalga oshirishda ishtirok etadi deb tag`min qilish mumkin.

sGMF xosil bo`lishi M-xolinomimetiklar induktsiyada Ca^{2+} ishtirok etishi isbotini kuyidagi ma'lumotlarda kurishimiz mumkin:

1. Hujayradan tashkaridagi Ca^{2+} M-xolinomimetiklarni sGMF darajasini oshirish xususiyatlarini amalga oshirish uchun zarur.
2. Kaltsiy naychasining blokatorlari(verapamil, Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} va La^{3+}) M-xolinoretseptorlar ko`zg`alganda sGMF sintezi ortishiga yul kuymaydilar.
3. Sichkonlar neyroblastomasining guanilattsiklazasi Ca^{2+} tomonidan faollashtiriladi.
4. Ca^{2+} guvog`ligida kaltsiyli ionofor intakt hujayralariga ta'sir etganida, sGMF xosil bo`lishi ortadi.
5. M-xolinoretseptorlar ko`zg`atilishi Ca^{2+} hujayralarga tushishini ortiradi.

Ca^{2+} hujayradagi kontsentratsiyasini ortishi birinchidan, guanittsiklazani faollashuvi va tsGMF sinteziga; ikkinchidan, muskul elementlarini qisqarishiga; uchinchidan, ayrim oksillar va M-xolinoretseptor fosforillashuviga, bu esa antagonistni retseptorga nisbatan yaqinligini kamaytiradi. Xosil bo`ladigan GTF M-xolinoretseptorning bog`lovchi xususiyatini modulyatori bo`lishi mumkin.

GMF urnini aniqlashda uning fosfodiesteraza faolligiga ta'sir etish va sAMF-tobe proteinkinazani aollashtirish xususiyatini ta'kidlab utish kerak. Jigarda xolinoretseptorlarni ko`zg`atish nafakat sGMF, balki sAMF tarkibi kupayishi ko`zatiladi. Ammo, bizning fikrimizcha, M-xolinoretseptorni qo`zg`atuvchi kator biokimyoviy effektlar fosfatiidilinozitol va  $Ca^{2+}$  almashinuv maxsulotlari bo`lishi mumkin.

Shuni ta'kidlash lozim, galoidalkilamin kabi ayrim moddalar(fenoksibezamin, dibenamin) M-xolinergik tizim funksiyasini o`zgartirib, kuprok retseptorlarga yaqin kaltsiy naychalari bilan bog`lanishi mumkin. Galoidalkilaminlarni boshqa retseptorlar funksiyasini bloklash xususiyatini, ularning kaltsiy naychalariga karindoshligi bilan izog`lanadi.

M-xolinoretseptorlarni kaltsiy naychalari bilan o'zarota'sirlanishiga ta'sir etuvchi omillar bu Ca^{2+} bog'lovchi uchastkalarga o'zidan ko'ra yaqinligi kuprok bulgan lantanoidlar.

M-xolinoretseptorlar adenilattsiklaza bilan o'zarota'sirlanishi xakidagi ma'lumotlarni xam aytib utish kerak. Mazkur retseptorlar faollashuvi adenilattsiklaza faolliqi bloklanishi bilan kechadi.

Guanin nukleotidlar va Na^+ xolinergik agonistlarning ushbu ta'sirni kuchaytiradi. M-xolinoretseptorni adenilattsiklaza bilan o'zarota'sirlanishida bog'lovchi oksil-GTFG'GDF ishtirok etadi degan tag'min bor.

Boshqa retseptorlar misolidagidek, M-xolinoretseptorlar follarshuvi ortidan ularning desensitizatsiyasi rivojlanadi, atsetilxolinga nisbatan desensitizatsiya maxsus va maxsus bulmagan bo'lishi mumkin.

Sichkonlar neyroblastomasi hujayralarini NIE-115 muskarin agonistlar bilan inkubatsiyasida 30 dakika ichida M-xolinoretseptorlar ko'zg'atilganda hujayralarni sGMF darajasini ko'tarilishi bilan javob berish kobiliyati tez va maxsus yukoladi. Ammo bu hujayralarni agonist- radioligandalarni bog'lash xususiyati o'zgarmaydi. Mazkur desensitizatsiyasining rivojlanish tezligi agonist kontsentratsiyasi va uning unumligiga bog'liq bo'lib, ammo sGMF sinteziga bog'liq emas va 20S past xaroratda namoyon bulmagan. Agonist olib tashlangandan so'ng sezuvchanlikni 13 dakikada tiklanishi ko'zatilgan. Resensitizatsiya tezligi agonistning kontsentratsiyasi yoki turiga bog'liq bulmagan. Shuningdek resensitizatsiya haroratga bog'liqligi bilan xarakterlandi. Desensitizatsiya va resensitizatsiya faollik energiyasini kursatkichlari mazkur jarayonlar davrida retseptorli oksilni konformatsion o'zgarishlarini isbotlaydi(59 va 96 kDjG'mol).

Kiskadavom etuvchi desensitizatsiyadan farkli, hujayralarni karbamilxolin bilan inkubatsiyasi davrida rivojlanuvchi davomiyli desensitizatsiya sharoitida 1 soatdan ortikrok vakt mobaynida M-xolinoretseptorlar soni va ularning antagonist-radioligandalarga yaqinligi kamayishi sodir bo'ladi. Agonistlar olib tashlangandan so'ng retseptorlar sonini ilk xajmiga kaytishi ularning

funktsiyalari tiklanishidan tezrok kechdi. Davomli ko'zg'atilishda M-xolinoretseptorlar sonini kamayib ketishi ularning fosforillashuvi bilan bog'liq, chunki karbaxol kalamushlar miyachasining nerv qismida $Mq75\ 000, 67\ 000, 62\ 000$ ga teng uchta oksilni fosforillashuvi ta'minlaydi va 3H-xinuklidinilbenzilati bog'lovchi uchastkalar sonini kamaytiradi. Fosforillashuv sharoitida (inkubatsiya mug'itida $Md2Q$ ATF va sAMFlarni mavjudligi) muskarin antagonistni kalamushlar bosh miya hujayralarining sinaptosomal membranalar bilan bog'lanishini kamayishi sodir bo'ladi. Bizning fikrimizcha, fosforillashuv desensitizatsiya va boshqa turdagi retseptorlar rivojlanishining mexanizmlardan biri bo'lishi mumkin, sababi Mg^{2+} , ATF va GTF lar mavjud mug'itda vazopressinni adenilatsiklazaga ta'sir qilish xususiyati kamayishi ko'zatilgan. Shunday qilib mavjud ma'lumotlar M-xolinoretseptor funktsiyasining quyidagi sxemasini takdim etadi. Agonist(A), M-xolinoretseptor(R) bilan o'zaro ta'sirlanib, uning konformatsiyasini keltirib chikaradi(R), shundan so'ng unda effektli tizim(E) bilan kompleks xosil qilish xususiyati paydo bo'ladi. Mazkur ferment(E) faollashuvi natijasida kaltsiyli naychani ochilishi sodir bo'lib(KN), va u Ca^{2+} uchun yuqori utkazuvchanlik xolatiga utadi. Agar agonist parchalanib ketmasa, agonist-retseptor-effektor kompleksi dissotsiylanmaydi va desensitizatsiyalangan kurinishga utadi(ARE0 KK0). Kaltsiy va lantanoidlar faollashtiruvchilar sifatida mazkur kompleks xosil bo'lishiga kumaklashadilar.

Galoidalkilaminlar(S) kabi antagonistlar ham retseptor, ham kaltsiyli naycha bilan o'zaro

ta'sirlanadilar, atropin(V) kabi sof antagonistlar fakat retseptorning o'zi bilan alokaga kirishadi.

Resensitizatsiya jarayoni agonist bilan retseptor kompleksining dissotsiatsiyasi va tizimni birlamchi

xolatiga davriy kaytishini o'z ichiga kiritadi.

U yoki bu ta'sirlar ostida M-xolinoretseptorlarni kimyoviy-fizik xossalarini o'zgarishini

urganishga bag'ishlangan ishlar tag'lili regulyatorlarning uch guruhi borligini isbotlaydi: 1)

Retseptorlar sonini emas, ularning agonist yoki antagonistlarga yaqinligini o'zgartiruvchi M-xolinoretseptorlar modulyatorlari; 2) M-xolinoretseptorlarni radioligandalarga yaqinligini emas, ularning soni o'zgarishini chakiruvchi omillar; 3) M-xolinergik retseptorlarni ligandalarga yaqinligini va ularning sonlari o'zgarishini keltiruvchi omillar. Ammo, boshqa moddalar xam M-xolinoretseptorlar modulyatori bo'lishi mumkinligi xakida ma'lumotlar bor, xususan izoproterenol. Ushbu Tadqiqotlarning kupida guanin nukleotidlar sifatida gidrolizlanmaydigan nukleotid GFF(NH)F kulanilgan. Na^+ ni M-xolinergik, a-adrenergik va opiat retseptorlarga bulgan ta'sirini takkoslaganda, Na^+ agonistlar yaqinligini kamaytiradi, antagonistlarni muskarin retseptorlarga yaqinligini oshiradi, ammo agonist va antagonistlarni a-adrenoretseptorlar va opiat retseptorlar yaqinligiga karama-karshi ta'sir kursatadi.

V.V. Hossey (1983) turli birvalentli kationlarni 3H-xinuklidinilbenziladni jujalar yuragi embrionidagi M-xolinoretseptorlar bilan bog'lanishiga ta'sir etish xususiyatini takkoslab, NH_4^+ Na^+ dan ko'ra bu retseptorlarni bog'lovchi xususiyatini kuchlirok boshqaradi. NH_4^+ agonistlarni M-xolinoretseptorlarga yaqinligini kamaytiradi va GFF(NH)F sinergisti vazifasini bajaradi. Hossey M-xolinoretseptorlarni bog'lash xususiyati bufer turiga bog'liqligini aniqladi. TRIS agonist va antagonistlarni ushbu retseptorlarga yaqinligini kamaytirar ekan. 3H-xinuklidinilbenzilati bog'lanishi bilan belgilanuvchi sutemizuvchilar bosh miyasi va yuragidagi M-xolinoretseptorlar soni ontogenez jarayonida noldan katta yosh davridagi kursatgichgacha kattaradi. Kalamushlar yuragidagi M-xolinoretseptorlarning umumiy soni gipertireozda-kamayib, gipoteriozda ortadi. Ammo u buyrak gipertenziyasi yoki tug'ma gipertrofiya keltirib chikargan yurak gipertrofiyasida o'zgarmaydi.

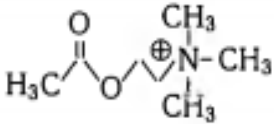
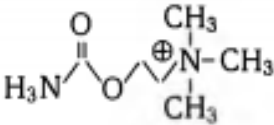
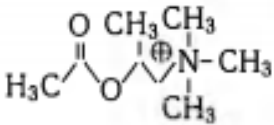
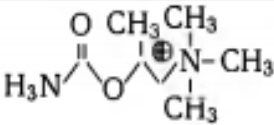
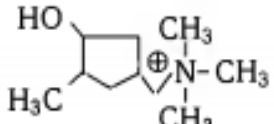
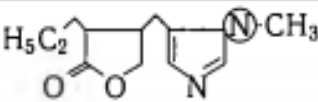
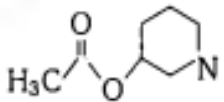
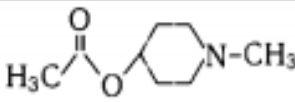
Kalamushlarga 30 sutka davomida kuniga ikki marotaba korin ichiga amitriptilin(10 mgG`kg) yuborilganda, 3H-xinuklidinilbenzilati bog`lovchi bosh miya po'stlog'idagi M-xolinoretseptorlar soni kamayib, bu ligandga M-xolinoretseptorni yaqinligi sussayadi. Demak, M-xolinoretseptorlar, soni u yoki bu turdagi hujayra uchun maxsus bulgan mexanizmlar tomonidan boshqariladigan konformatsion Harakatlanuvchi strukturalardir. Pastmolekulyar modulyatorlar M-xolinoretseptor makromolekulasidagi konformatsion o'zgarishlarni amalga oshiradi va shu tarika uning ligandalarga bulgan yaqinligini o'zgartiradilar. M-xolinoretseptorlar vositaligida hujayra tomonidan qabul kilinuvchi molekulyar signallar sonini ortishi yoki kamayishi, o'z navbatida hujayralar yo'zasida M-xolinoretseptorlar sonini kamayishi yoki kupayishini yo'zaga keltiradi.

3.3. M-va N-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir kiluvchi moddalar.

Farmakologik vositalarning bu guruxiga xolinoretseptorlarni erkin qo'zg'atuvchi birikmalar, aynan atsetilxolin(AX) va karbaxolik, shuningdek xolinoretseptorlar blokatori siklodol kiradi. Faol ta'siri mobaynida AX fiziologik funktsiyalarni o'zgartiradi. Ammo tashki mug'itdan kiritilgan AX ta'siri organizmda paydo buluvchi va MNS ko'zg'alishni sinaptik yetkazishda ishtirok etuvchi AX ta'siriga uxshamaydi. Tomir orkali kiritilganda, tarkibida azotning to'rtlamchi atomi bulgan AX MNS ga tushishi yaxshi bulmaydi va shu sababli uning markaziy natijalari sust namoyon bo'ladi. AXni tizimli ta'sirida M-xolinomimetik effektlar namoen bo'ladi: bradikardiya, kon tomirlarni kengayishi, AB passayishi, oshkozon va ichak peristaltikasini o'zgarishi(sanchik va diareyaga olib kelishi mumkin), broxlar, matka, ut va siydik koplarining sillik muskullarini qisqarishi, ovkat xazm qilish, ko'z yosh, bronxial va ter ajratuvchi bezlar sekretsiasini kuchayishi, korachig'ni toayishi, ko'zichi bosimini passayishiko'zatiladi. Simpatik gangliylar faolligini ortishi parasimpatiklarini faollashuvi bilan yashiriladi, bu xolatni boshida M-xolinoblokatorlarni(masalan,

atropin) yuborish orkali yo'zaga keltirish mumkin. Atropin fonida AX ABni oshiradi.

Jadval 32.

Moddalar	Химическая структура	Специфичность к рецепторам		Гидролиз холинэстеразой
		М-холино-рецептор	Н-холино-рецептор	
Atsetilxolin		+++	+++	+++
Karboxolin		++	+++	—
Mexolin		+++	+	+++
Betanexol		+++	—	—
Muskarin		+++	—	—
Pilokarpin		++	—	—
Atseklidin		+	—	+
Arekolin		++	—	+

AX karotid g'altakchalar N-xolinoretseptorlariga qo'zg'atuvchi ta'sir utkazib, nafas olish markazini reflektor ko'zg'alishiga olib keladi. Bunday natijalar AXni 0,1-0,5 mkg/kg miqdorida yuborilganda ko'zatiladi. AXni katta dozalari(2-5 mkg/kg) M-vaN-xolinoretseptorlar blokadasini keltiririb chikaradi.

Tomir ichiga yuborilganda AX 15 dakikagacha ta'sir kiladi, bunday xolat uni kon va to'qimalar esterazalari tomonidan parchalanishi bilan izog'lanadi. Klinik amaliyotda atsetil guruhi karbamilga almashtirilgan karbaxolin kullanishi mumkin, bu esa birikmani gidrolizlovchi fermentlar ta'siriga chidamli bo'lishini ta'minlaydi. Karbaxolin ichak, siydik kopi og'riklarida, ba'zan glaukomada kullaniladi. Tsiklodol, markaziy xolinobloklovchi ta'sir utkazib, Harakatlanishdagi bo'zilishlarni oldini oladi. Bu DM ekstrapiramidal tizim funktsiyalari bo'zilishlarida ishlatiladi. Vositani o'zok vakt kullanishi siklodolga urganib kolishga olib kelishi mumkin.

AX M-va N-xolinoretseptorlarning kuchlirok agonistidir. Uning farmakologik xususiyatlarini belgilab beruvchi kimyoviy to'zilishining o'ziga xos jig'atlari, azotning to'rtlamchi atomi bilan bog'liq, atom musbat zaryadga ega va AX ni asos sifatidagi xossalarini aniqlab beradi. To'rtlamchi ammoniy guruhiga ega bo'lib, efir guruhi bulmagan birikmalar (xolin), yoki tarkibidagi N-metil guruhi vodorod atomiga almashtirilgan (uchlamchi ammoniy birikmalari), juda sust xolinomimetik faollikga egadirlar. AX xolinomimetik xususiyatlarini noyobligiga karamasdan dori vositasi sifatida ikkita katta kachiligi bor: 1) efir bog'lanishning mavjudligi xolinesterazaga nisbatan uni ta'sirchan kiladi, shu tufayli uning ta'siri o'zok emas, va 2) M- va N-xolinoretseptorlarga yakinligi tanlovchan emas.

Atsetil guruhini karbomil guruhga almashtirilishi M- va N-xolinoretseptorlarga nisbatan faol, xolinesteraza gidroliziga mustaxkam karbaxolin olish imkonini yaratdi. Metil guruhini alifatik zanjirining v-uglerodiga kushilish, M-xolinoretseptorlarni tanlab faollashtiruvchi, ammo xolinesteraza tomonidan tez gidrolizlanuvchi metaxolinni xosil kiladi. Bu ikki modifikatsiyani kushilishi betanexol birikmasini xosil qilishga imkon berdi, u M-xolinoretseptorlarni tanlab qo'zg'atadi va fermentativ parchalanishga barkarordir.

3.4. M-xolinoretseptorlar faolligini farmakologik boshqaruvi.

M-xolinoretseptorlar molekulyar massasi 80 kD atrofidagi glikoproteinli monomerlar. Retseptorning glikozilashgan koldig'i massasining 25% tashkil etadi va sial ishkori, N-atsetilglyukozamin, kandler: mannoza va galaktozalardan iborat. Retseptor G-oksil va effektor-ferment kompleksi tarkibida funktsiyalarini bajaruvchi retseptorlar kurinishida to'zilgan. U membranaga shunday joylashtirilganki, uning polipeptid zanjiri membrana kavatini etti marta "tikib" utib, hujayra yo'zasida xam ichida xam uchtdan xalqa xosil kilgan.

M-xolinoretseptorlar ko'zg'atilishga xujaylarini javob reaksiyasi mexanizmi jihatidan xam, farmakologik agentlarga sezuvchanlik jig'atidan xam o'xshash emaslar. Hujayraning biokimyoviy javobining ikki mexanizmi ma'lum. Ayrim to'qimamalarda adenittsiklaza natija beruvchi ferment bo'lib, bu to'qimalarda mimetik liganda ta'siriga fermentni bloklab so'ng hujayra ichidagi sAMF kontsentratsiyasini kamaytirish birlamchi javob bo'ladi. Boshqa to'qimalarda retseptor kompleksining effektor qismi S fosfolipaza kurinishida bo'lib, bu to'qimalarni AX ta'siriga birlamchi javobi dialtsilglitserin(DAG) kontsentratsiyasini va depodan chikishi hisobidan Ca^{2+} hujayrada erkin ionlarini kontsentratsiyasi ortishi bilan kechadigan fosfoinozitid almashinuv faollashuvi. Hujayra javobining biokimyoviy mexanizmlari buyicha M-xolinoretseptorlarni geterogenligi ularning antagonistlarga nisbatan yakinligi bir xil emasligi bilan tasdiklanadi.

M-xolinoretseptorlarni geterogenligi xakidagi tulik ma'lumotlarni genlarni klonlash jarayonida olishga muvvaqaf bulindi. Klonlash usuli orkali M-xolinoretseptorlarning 5ta turi aniqlandi: M1, M2, M3, M4, M5. Ulardan turtasi funktsional va farmakologik identifikatsiya kilinib, M1, M2 va M3 retseptorlar yaxshi urganilgan.

M1 retseptorlari MNS(pustlok va gippokamp)da xamda oshkozon sekretsijasini qo'zg'atuvchi oshkozon parietal hujayralarida uchraydi.

M-xolinoretseptorlar turlari va ularning xarakteristikasi

Xarakteristikalar	M1 bezlari neyronal	M2(kardial)	M3(bezlar va sillik muskullar)	M4	M5
Asosan lokalizatsiya	MNS: pustlok, gippokamp Bezlar: oshkozon, sulak va boshqalar.	Yurak: bulmacha Sillik muskullar: OIS MNS	Ekzokrin bezlar Sillik muskullar: OIS, ko'z Tomirlar: endoteliy	MNS: pustlok, yulsi mon tana	MNS: kora tana Sulak bezlari Ko'z: aylana va siliar muskullar
Hujayra tomonidan javob kaytarish	IP3, DAG usishi Ko'zg'alish K+ utkazuvchanlikni ortishi	Ca ²⁺ utkazuvchanlikni kamayishi K+ utkazuvchanlikni ortish tsAMF kamayishi Bloklash	IP3 ortishi Ko'zg'atish (Ca ²⁺) ortishi	tsAMF kamayishi Bloklash Ca ²⁺ utkazuvchanlikni kamayishi K+ utkazuvchanlikni ortishi	tsAMF kamayishi Bloklash Ca ²⁺ utkazuvchanlikni kamayishi K+ utkazuvchanlikni ortishi
Funksional javob	MNS ko'zg'alishi Oshkozon sekretiysi	Bradikardiya Neyronlarni bloklash. Muskarinnin g markaziy effektlari	Sulak bezlari sekretiysini ortishi OIS tonusi va sekretiysi ortishi Akkomodatsiya spazmlari Vazodilatatsiya	Lokomotor funktsiyani ortishi	Noma'lum
Agonistlar	X Karbaxolin Oksotremorin MsNA343	M1 ga o'xshash	M1 ga o'xshash	M1 ga o'xshash	M1 ga o'xshash
Antagonistlar	Atropin Ditsikloverin	Atropin Ditsikloverin Tolterodin	Ditsikloverin Tolterodin Oksibutinin	Atropin Ditsikloverin Tolterodin	Atropin Ditsikloverin Tolterodin

	Tolterodin Oksibutinin Ipratropium Pirenzepin Mamba toksini	Oksibutinin Ipratropium Gallamin	Ipratropium Mamba toksini	Oksibutinin Ipratropium Mamba toksini	Oksibutinin Ipratropium

M2-retseptorlar yurak bulmachalarida joylashadilar, vagus ko'zg'atilishida ular bradikardiyanı rivojlanishi uchun javobgarlar. Bundan tashkari M2-retseptorlar presinaptik membranada markaziy va periferik sinapslarda joylashishi mumkin, ularning faollashtirish, nerv tolasidan AX ajralib chikishini kamaytiradi. Pre-va postsinaptik M2 retseptorlarini faollashtirish effektlari K⁺-naylarini faoligini oshirish va Ca²⁺ naylarini bloklash bilan bog'liq. M3-xolinoretseptorlar agonistlar ta'siri ostida ekzokrin bezlar sekretsiyasi va ichki organlar sillik muskullari qisqarishini qo'zg'atadilar. M-xolinoretseptorlar turlarining asosiy xarakteristikasi 33-jadvalda berilgan. Agonistlar tomonidan M-xolinoretseptorlarni doimiy o'zok ko'zg'atilishi sharoitida ularning desensitizatsiyasi xodisasi ko'zatiladi, bu esa mazkur guruhdagi dorivor moddalarga nisbatan tolerantlik rivojlanishining sabablaridan biri. Desensitizatsiya bir necha hafta davom etadi deb hisoblanadi. Boshida retseptorni G-oksili va hujayra yo'zasidagi retseptorlar sonini kamaytirilmagan tarzda effektor ferment bilan ajralishi sodir bo'ladi. Bu boskich retseptorni mustakil fosforillashuvi bilan kechadi. So'ng retseptorlarni hujayra yo'zasidan nerv tolasiga tashlanishi yoki sekvestratsiya ko'zatiladi. Sekvestratsiyadan keyin tarkibida retseptor mavjud bulgan vezikulaga Goldji apparatida ishlov beriladi, u erdan kaytib, plazmatik membranaga joylashtiriladi.

3.5. M-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir kiluvchi farmakologik moddalar.

M-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir etuvchi moddalar ta'sir etishiga ko'ra M-xolinomimetiklar (parasimpatomimetiklar) va M xolinoblokatorlar (parasimpatolitiklar)ga bulinadi. M-xolinergik vositalarning farmakologik

effektlari M-xolinoretseptorlar funktsiyalarining xususiyatlari bilan bog'liq. Nikotinli retseptorlarga nisbatan muskarin retseptorlar javoban uzoq va sekin ta'sirlanadilar.

M-xolinomimetiklar(parasimpatomimetiklar).

Mazkur guruh vositalari postsinaptik membranalarning M-xolinoretseptorlarini tanlash usulida qo'zg'atadilar, shu asnoda parasimpatik nerv sistemasining ko'zg'alish effektlarini takrorlaydi. Agar M-xolinomimetiklar to'zilishi formulalari takkoslanganda, bu birikmalar AXga o'xshashligini kurish mumkin(3.2.-jadval). Ularning molekulasidagi kation azoti karbonil uglerodidan xuddi shunday masofada joylashgan, bu parasimpatomimetiklarga M-xolinoretseptordagi tegishli markazlar bilan ta'sirlanishlarini ta'minlaydi. Bir karashda, usimlik alkaloidi pilokarpin kimyoviy to'zilishi jig'atidan AX ug'shashligi ancha kam. Ammo agarda, pilokarpin molekulasi modelini yig'ib, uni imidozal va laktonli qismlarini metil kuprikchasi atrofida aylantirilsa, kationli azot va karbonil uglerodi analogini AX molekulasida ular orasidagi oralikga o'xshash bulgan masofaga yakinlashtirish mumkin. M-xolinomimetiklar guruhiga muskarin, pilokarpin va arekolin alkaloidlari kiradi, xamda atseklidin nomli sintetik modda. Ularning barchasida to'rtlamchi(muskarin) yoki uchlamchi(pilokarpin, atseklidin, arekolin) azot atomlari bor. Uchlamchi aminlar OISga tez suriladilar va to'rtlamchilarga nisbatan to'qimadagi tusiklardan tez kechib utadilar. M-xolinomimetiklarni yuborilishi(masalan, muskarin) parasimpatik nerv tizimi ko'zg'alishi effektlarini takrorlaydilar(3.4.-jadval): yurak qisqarishi tezligini passayishi ko'zatiladi. Tomirlar kengayishini keltirib chikaradilar. Mazkur muskarinsimon effekt endoteliyning M3-retseptorlari faol xolatga utishi bilan bog'liq, bu esa undagi NO-sintetaza aktivligini oshirib, L-arginindan azot oksidi xosil bo'lishiga olib keladi. Azot oksidi sillik muskullarni kuchli dilatatori bo'lib, tomirlar muskul devorchasiga singib, ularni kengaytiradi, natijada yurak faoliyatini sussayishi ABni tushishiga sabab bo'ladi.

Jadval 3.4.

M-xolinoretseptorlar faollashuvi keltirib chikaruvchi parasimpatik nerv tizimi ko'zg'alishining asosiy effektlari.

Organ	Retseptorlar turi	Effekt
Yurak: sinoartrial bulim	M2	Ko'zg'alish chastotasini kamayishi
bulmacha	M2	Qisqarish chastotasini kamayishi
atrioventrikulyar bulim	M2	Utkazuvchanlikni kamayishi, artrio-ventrikulyar blok
Arteriolalar (endoteliy)	M3	NO xosil bo'lishi, kengayish
Ichki organlar: bronxlar (sillik muskullar)	M3	Qisqarish
ekzokrin bezlar	M3	Sekretsiyani ortishi
oshkozo-ichak	M3	Qisqarish
sistemi oshkazon sillik	M3	Bushashish
muskullari sfinkterlar bezlar	M3	Sekretsiyani ortishi
	M1	Sekretsiyani ortishi
Erkaklar jinsiy a'zolari	M3(g')	Erektsiya
Ko'z: korachig' (aylana muskul)	M3	Qisqarish
siliar muskul	M3	Qisqarish
Sulak bezlari	M3	Sekretsiyani ortishi
Ko'z yosh bezlari	M3	Sekretsiyani ortishi

Ichki organlarning sillik muskullari muskarin ta'siri ostida qisqaradilar (tomirlar sillik muskullari bundan mustasno), bu o'z navbatida OIS peristaltikasi kuchayishiga va tonusini ko'tarilishiga olib keladi. Siydik kopi tonusi kutariladi. Ekzokrin sekretiya xam muskarin ta'siri ostida kuchayadi. Terlash, ko'z yosh chikishi, kuchli sulak ajralishi, ko'zatiladi, bronxial bezlar sekretiyesi ortadi. Bronxlarni qisqarishi va ulardagi sekretiyaning kuchayishi nafas olishni kiyinlashishiga olib kelishi mumkin. Ko'zning turli bulimlarini

parasimpatik faollashtirish aylana muskuli tonusini ko'tarishda va siliar muskulni qisqarishida namoyon bo'ladi. Kamalak parda aylana muskulini qisqarishi nafakat korachig' kattaligini boshqarish uchun, balki ko'zichki bosimini nazorat qilish uchun xam zarurdir. Siliar tanani urab turuvchi epitelial hujayralar ishlab chikaruvchi ko'zichidagi suyuqlik shlem naychalaridan okib utadi, ular esa kamalak pardaning tashki chegarasi yakinda joylashgan. Meyordak ko'zichki bosimi atmosfera bosimidan 10-15mm yuqori bo'lishi ko'zga kabarik shaklini saklash uchun kulay. Ko'zichki bomini ko'tarilishi ko'zda oldini olib bulmaydigan o'zgarishlarni yo'zaga keltirishi mumkin: shog' pardani kengayishi va tur pardani tuqilishi. Ba'zida ko'z ichidagi suyuqlikni shlem naychalaridan Harakatlanishi korachiq kengayishida og'ir kechadi. Bunday xollarda aylana muskuli tonusini ko'tarish ko'z oldingi kamerasi burchagini kattarishiga olib kelib, ko'z ichidagi suyuqlik Harakatlanishini yaxshilaydi. Sog'lom odamlarda ko'zichi bosimi sezilarli darajada o'zgarmaydi, glaukomada u passayadi. Pilokarpin M-xolinoretseptorlarning qisman agonisti bula oladi; u kuprok ter, ko'z yosh, sulak va bronxial bezlar sekretsiasiga ta'sir kiladi. Atseklidinda OIS, siydik va safro chikaruvchi yullar, siydik kopi sillik muskullarini faollashtirish ta'siriga ega.

Atseklidin kuchli miotik kuchga ega. Arekolin eksperimental farmakologiyada markaziy M-xolinergik sinapslarni urganishda kullaniladi. Gematoentsefalit tusikdan uta olishga kodir M-xolinomimetiklar, bosh miya M-xolinoretseptorlari ta'sirlanishlari bilan bog'liq yorkin markaziy effektlarga egalar. Ular gipotermiya, lokomotor faollik ortishini chakiradilar, ajrata olish funktsiasiga ijobiy ta'sir kursatadilar.

M-xolinoblokatorlar (parasimpatolitiklar).

Mazkur vositalar guruhiga usimliklar alkaloidlari-atropin, giostsin (skopolamin), platifillin, atropin asosida ishlab chikilgan gomatropin va atropina metanidrat, shuningdek sintetik birikmalar-metotsin, ipratropium, tsiklopentolat, tropikamid, pirenzepinlar kiradi.

M-xolinobloklovchi vositalarning kupi tarkibida azot uchlamchi atomi bulgani sababli ionlashgan, ammo ular OISga surilish uchun kerakli eruvchanlikga ega. Ayrim sintetik birikmalarda, masalan metotsinda kation boshchasi azotning to'rtlamchi atomi bilan ifodalangan. Barcha xolinoblokatorlar o'xshash farmakologik xususiyatlarga ega, ularni atropin misolida kurish mumkin. Atropin yuborilganda, uni n. vagus markaziga qo'zg'atuvchi ta'siri natijasida bradikardiya rivojlanadi. Ammo atropinning yuqori dozalari yurak bulmachasining M2-xolinoretseptorlarini bloklab, taxikardiyanı yo'zaga keltiradi (1 dakikada 90 yurak urishi). Effektni sust namoyon bo'lishi sabab, atropin fakat parasimpatik tizimni bloklab, simpatik tizimni ko'zg'atmaydi. Atropin yuborilganda AB o'zgarmaydi. Atropin sulak, ko'z yosh, broxial va ter bezlari sekretsıyasını bloklab, og'iz va teri kurishi kabi noxush o'zgarishlarni keltirib chikaradi. Oshkozon sekretsıyasiga xam ozrok ta'sir etadi. Atropin bronxlar, safro va siydik chiqarish sillik muskullari tonusını tushiradi. M-xolinoblokatorlar uchlamchi ammoniy birikmalari bo'lib, GEB orkali kirib, markaziy ta'sir kiladilar. Ammo MNS atropinni M-xolinoretseptorlarning qisman agonisti xususiyatlari yaqqol va bosh miya ko'zg'alishida namoyon bo'ladi. Atropinni toksik dozalari ta'sirida, tasodifan bangi devona usimligi iste'mol kilinganda, utkir psixoz ko'zatiladi: psixomotor ko'zg'alish, idrok chalg'ishi, alaxsirash, gallyutsinatsiyalar. Psixika bo'zilganda atropinni perifirik ta'siridan kelib chikadigan xodisalar ko'zatiladi (korachig' kengayishi, og'iz kurishi, terini kuruk va issikligi). Atropin va o'zga M-xolinoblokatorlar ekstrapiramidal tizimiga ta'sir etib, parkinsonizm kasaliga chalingan bemorlarda tremor va rigidlikni kamaytiradilar. Giostsin, atropindan farkli, kam dozalarda MNS sedativ ta'sir kursatadi, ammo yuqori dozalarda uning ta'siri atropin ta'siriga o'xshash. M-xolinoblokatorlar guruhidagi vositalar davolash amaliyotida keng kullanib kelmokda. Kardiologiyada ulardan postinfarkt davrida sinusli bradikardiyanı davolashda foydalaniladi, oftalmologiyada ko'z tubini urganish va ko'z shamollashi bilan bog'liq kasalliklarni davolashda ishlatiladi. M-xolinoblokatorlarni endoskopik Tadqiqotlar olib borilganda

spazmatik vosita sifatida kullaydilar, ulardan jigar, ichak va buyrak sanchishida tezkor yordam vositasidek foydalaniladi. Antixolinesteraza vositalari bilan zararlanganda ularni antidotlar sifatida kullashadi. M-xolinoblokatorlar oshkozon yarasi kasaligini davolashda oshkozon sekretsiasini kamaytirish uchun kerakli vositadir.

3.6. N-xolinoretseptorlar faolligini farmakologik boshqaruvi.

N-xolinoretseptorlar odam organizmida keng tarkalgan bo'lib, barcha nerv-muskul va kupgina neyronlararo sinapslarda joylashgan. Ularning joylashuvini quyidagicha aniqlash mumkin:

- 1) MNS;
- 2) Skelet muskullari;
- 3) Vegetativ gangliylar;
- 4) Buyrak usti bezlari miya kavatining xromaffin hujayralari.

Bundan tashkari, N-xolinoretseptorlar karotid va aortal g'altakchalarda aniqlangan. N-xolinoretseptorlar to'zilishi va funktsiyalarni bajarish mexanizmi batafsil urganilgan. Sof kurinishdagi N-xolinoretseptorlarni olish ob'ekti bo'lib ayrim tropik baliklarni elektr organi xizmat qildi, sababi bu organ skelet muskuliga o'xshashligi va undagi N-xolinoretseptorlar xajmi uta yuqori bo'lib, 1mm² 10 000, bu degani 1kg to'qimaga 140 mg retseptor oksili tug'ri keladi. Keyinchalik N-xolinoretseptorlar sutemizuvchilar nerv sistemasining turli bulimlarida topilgan. N-xolinoretseptor subbirlik to'zilishiga ega membrana glikoproteid. Torpedo elektr to'qimasidan olingan retseptor sutemizuvchilar skelet muskullari retseptori kabi, α , β , γ , σ nisbati 2:1:1:1 subbirliklardan iborat. Uning molekulyar massasi 290 kD yaqin. Xar bir subbirlikning molekulyar massasi aniqlangan α -50,1; β -53,7; γ -56,6; σ -57,5 kD. Subbirliklar kushilganda asimmetrik transmembranali kompleks xosil kiladilar (retseptor), membrananing tashki tomonidan 55 A va sitoplazmatik

tomonidan 15 A gacha chikib turib, umumiy uzunligi 110 A ga teng. Membranaga parallel bulgan tekislikda retseptorning chikib turgan qismi 80 A teng rozetkadir. Retseptorning ichki qismining diametri 15-25 A teng. Baliklar elektr organ va sutemizuvchilar skeletlari muskullaridagi N-xolinoretseptorlarning turtala subbirliklari birlamchi tag'lili aminoishkorli ketma-ketlik gomologiyasining yuqori darajasini kursatdi. Misol uchun, odam skeleti muskullarining N-xolinoretseptorlari koramol muskullari retseptorlariga o'xshashligi g'-subbirlikligi buyicha 97% va skatning elektr organiga o'xshashligi 80% tashkil kiladi. Turli organizmlardan olingan subbirliklardan yaxlit yagona retseptor rekonstruktsiyasiga oid tajribalar shuni kursatdiki, bunday retseptor faoliyat yuritishga kodir. N-xolinoretseptorning uglevodli qismi o'z ichiga 8:2:1 munosabatidagi mannoza, galaktoza, D- glyukozalar kabi kandlar va N-atsetilglyukozaminlarni kiritadi. g'-subbirliklarni uglevod qismi olib tashlanishi, kup xollarda g'-bungarotoksin bog'lanish ulchamlarini o'zgarib ketishi olib keladi.

Retseptorning barcha subbirliklari membrana tekisligiga perpendikulyar orientatsiyaga egalar. Xar bir subbirlik membranani 4 marotaba "tikib" utadi, membranadagi polipeptid uchastkalar g'-spirallari kurinishiga ega (M1, M2, M3, M4) bo'lib, 34% tashkil etadilar. Tajribalar (M2 spiralidagi bitta aminoishkorli koldikni almashtirish), shuni kursatdiki kation-selektiv naycha anion-selektivga aylanishi mumkin. Boshqa kislmlardagi mutatsiyalar naychani faollashish xususiyatidan umuman mag'rum etishi mumkin. N-xolinoretseptorning g'-subbirliklari xam AX xam g'-bungarotoksinni bog'lovchi lokuslar. Shunday kilib, bitta retseptor mediatorning ikki molekulasini bog'laydi. AX N-xolinopetseptor bilan uzarota'sirlanganda naychani faollashuvi yuz beradi, Na⁺ ionlari xujayra ichiga yul oladi, bu uz navbatida postsinaptik membrana depolyarizatsiyasi va effektor xujayra qo'zg'alishiga olib keladi. qo'zg'alishning birgina impulsi 8000 naychani ochilishiga teng. AX retseptor bilan alokasi 0,1 s davom etadi, shundan sung mediator retseptor bilan

dissotsiyalanadi va AXE gidrolizlanadi. Naycha yana atroflicha 1 ms faoliyatda bo'ladi. α_1 , α_2 va α_3 subbirliklarini fosforilashuvi naychani faollashtiradi. Subbirliklar fosforilanishida uchta ferment ishtirok etadi: sAMF-to'be proteinkinaza, S proteinkinaza va tirozinkinaza. Eg'timol fosforilashuv retseptor desensitizatsiyasining boshqaruvchi mexanizmlaridan biridir, u mediator bog'lanib, naycha ochilganidan keyin sodir bo'ladi.

3.7. N-xolinoretseptorlar geterogenligi.

N-xolinoretseptorlar geterogenligi kuzatilgan, sababi ular agonist (nikotin) va antogonistlarga(ganglioblokatorlar) nisbatan turlicha kuzg'aladi. Farmakologik moddalarga bulgan sezuvchanlik testiga kura neyromuskul sinapslarning muskul retseptorlari (skelet muskullarida joylashib, ular tanlash asosida α -bungarotoksin tomonidan bloklanadilar) va ganglionar retseptorlar (vegetativ gangliylar, buyrakusti bezlarining xromaffin xujayralarida bo'lib, ular nikotinni kichik dozalarida kuzg'alib, ganglioblokatorlar tomonidan bloklanadilar). Ammo retseptorlarni klonlashtirish ularni turli xil ekanligini aniqlab berdi. Identifikatsiyaning mazkur usuliga asoslanib, retseptorlarni uch gurug'ga ajratish mumkin: muskulli(skelet muskullarida joylashgan), ganglionar(vegetativ gangliylar, buyrakusti bezlarining xromaffin to'qimasi va karotid hamda aortal α altakchalarda joylashgan) va MNS retseptorlari. N-xolinoretseptorlarning geterogenligi α am subbirliklar kompozitsion tarkibini xilma-xilligi, ham

subbirliklarni bir necha izoshakllari borligi bilan shartlanadi. α -subbirligini 9 izoshakli va α -subbirlikni 4 izoshakli topilgan. Yangi ma'lumotlarga kura katta yoshli odamning muskul retseptorlari baliklar elektr to'qimalarining N-xolinoretseptorlaridek tarkibga ega bo'lib, $(\alpha_1)_2\alpha_2\alpha_3$ turiga mansub. Retseptor pentameri fakat α - va α -subbirliklaridan tuzilishi mumkin, xattoki MNS fakat α -subbirliklaridan tashkil topgan retseptorlar aniqlangan- (α_7) 5.MNS N-xolinoretseptorlar talamus yadrolarida joylashgan, kisman

gipotalamus va putlokda, ular shuningdek uzunchok miya gipotalamusi, gippokampi, kuprigining ayrim qismlari va tanasida mavjud. MNS retseptorlar presinaptik membranada joylashgan bulishi mumkin.

Jadval 3.5.

N-xolinoretseptorlar turlari va ularning xarakteristikasi.

Retseptorlar turi	Muskulli ($\alpha 1$) $2\beta\delta\epsilon$	Ganglionar ($\alpha 3$) $2(\beta 4)3$	MNS	
			($\alpha 4$) $2(\beta 2)3$	($\alpha 7$) 5
Joylashuvi	Nervmuskul sinapslari (postsinaptik)	Avtonom gangliylar (postsinaptik)	Keng tarkalgan (pre- va postsinaptik), nikotinni markaziy effektlari uchun ma'sul	Keng tarkalgan (pre- va postsinaptik)
Javob	Kuzg'alish, Na ⁺ va KQ uchun utkazuvchanlikni ortishi	Kuzg'alish, Na ⁺ va KQ uchun utkazuvchanlikni ortishi	Pre- va postsinaptik qo'zg'alish, Na ⁺ va KQ uchun utkazuvchanlikni ortishi	Pre- va postsinaptik qo'zg'alish, Sa ² Q uchun utkazuvchanlikni ortishi, presinaptik retseptorlarni faollashtirish mediator chikishini oshiradi
Agonistlar	AX Karbaxolin Suksametoniya (ditilin)	AX Karbaxolin Nikotin Epibatidin DMPP	Nikotin Epibatidin AX Sitizin	Epibatidin DMPP
Antagonistlar	Tubokurarin Pankuroniya Geksametoniya Atrakuriya Vekoruniya g'-Bungarotoksin g'-Konotoksin	Mekamilamin Trimetafan	Mekamilamin Metilakonitin g'-Konotoksin	Metilakonitin g'-Bungarotoksin

3.8. N-xolinoretseptorlar sohasida ta'sir etuvchi farmakologik moddalar. N-xolinergik sinapsning faolligini tanlov kurinishidagi boshqaruvi mimetik vositalar va blokatorlar gurug'i tomonidan N-xolinoretseptorlar faolligini boshqaruviga kelib tayanadi.

N-xolinomimetiklar. Ganglionar N-xolinoretseptorlarni qo'zg'atish xususiyatiga ega bir necha tabiiy alkaloidlar mavjud. Tabiiy N-xolinomimetiklar nikotin, lobelin, sitizinlar kurinishida takdim etilgan. Sintetik N-xolinomimetiklardan tetrametilammoniy va dimetilfenilpiperazinlarni aytib utish mumkin. Nikotin terapiyada kullanmasa g'am, eksperimental farmakologiyada moddalarni N-xolinomimetik faolligini urganishda u etalon g'isoblanadi. Shuningdek, nikotin yukori toksik moddaligi va ag'olining kupgina kismi iste'mol kiluvchi tamaki tarkibida bulganligi sababli uning farmakologik xususiyatlarini bilish mug'im.

Nikotin-tamaki barglaridagi alkaloid. Bu -ishkorli reaksiyaga ega rangsiz suyuqlik, g'avoda malla tus oladi va maxsus tamaki g'idiga ega. Kimyoviy tuzilishi buyicha nikotin piridin va metilpirolidinlar kondensat . Uning D- va L-izomerlari bir xil faollikga ega. Nikotinning farmakologik ta'siri turli, u simpatik va parasimpatik gangliylarni qo'zg'atishdan tashkari, ikki fazali ta'sir kursatadi: kichik dozalarda stimulyatsiya kilsa, yuqori dozalarda tasiri yomon bo'ladi. Karotid kaltakcha va uzunchok miya markaziga ta'sir etib, yurak ritmini sekilashtiradi va AB passaytiradi Yu ammo shu vaktning uzida buyrakusti bezi xromaffin to'qimasining N-xolinoretseptorlarini qo'zg'atib, konga adrenalinni tashlaydi, okibati AB ortishi va taxikardiyaga olib boradi. Nikotinning periferik effektlari avvalambor, buyrakusti bezlari miya kavatining gangliylari va xromaffin to'qimalarga ta'sir etish. Xromaffin to'qimalarda xam nikotinni ikkifazali ta'siri kuzatiladi: kichik dozalar xromaffin xujayralardan adrenalini ajralib chikishini kuchaytiradi, yukori dozalar ichki nerv qo'zg'alishiga miya suyuqligini javoban reaksiyasini bloklaydilar. Nikotinni yurak-kontomir sistemasiga bulgan ta'siri simpatik nerv tizimi va xromaffin xujayralarni

qo'zg'atish bilan bog'liq bo'lib, taxikardiya, sistolik va diastolik AB kutarilishi orkali namoyon bo'ladi. Konda adrenalin va noradrenalin kupayishi kuzatiladi. Yurakning ishlashi, kislorodni yutishi kuchayadi. Adrenalin tomonidan glikoliza va lipolizalarni faollashtirilishi okibatida, nikotin kondagi glyukoza va yog'li kislotalar xajmini, shuningdek tromb xosil bulish eg'timolini oshiradi.

Nikotinni OITga bulgan ta'siri parasimpatik gangliylarni qo'zg'atish orkali uni tonusi va motorikasi kutarilishida seziladi. Sanchik va diareya rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Parasimpatik gangliylarni qo'zg'atish oshkozon sekretsiasini kuchayishida namoyon bo'lib, oshkozon yarasi paydo bulishiga kumaklashuvchi omil g'isoblanadi. Nerv-muskul tizimi nikotinning kichik dozalariga sezuvchanligi sustrok, lekin doza oshirilganda, uning ta'siri ikki fazali bo'lib, skelet muskullari N-xolinoretseptorlari boshida stimulyatsiya kilinib, sungra bloklanadilar. Nikotin GEB orkali tushishi oson kechadi. MNS nikotin asosan (g`4)2 (g`2)3 turdagi, bosh miyada, kuprok pustlok va gippokampda joylashgan retseptorlar bilan uzaro ta'sirlanadi. Nikotin MNS qo'zg'atib, odam va laboratoriya g'ayvonlarida tremorni yuzaga keltiradi, doza oshirilganda tomirlar tortilishi (changak) kuzatiladi. g'ayvonlarda nikotin kulga urgatish kobiliyatini oshiradi.

Nikotin kichik dozalarda kup marotaba yuborilsa, nikotinga tobelik rivojlanadi. MNS N-xolinoretseptorlar desensitizatsiasini uziga xos xususiyati bor: nikotinni doimiy yuborish, retseptorlar sonini oshiradi. Bu effekt, kupgina agonistlar ta'siriga karama-karshi bo'lib, to'qimani retseptorlar desensitizatsiasiga nisbatan adaptatsiasini aks ettirishi mumkin. Eg'timol, nikotinni MNSga ta'siri retseptorlar desensitizatsiasini va ularning sonini ortishi orasidagi ma'lum bir mutanosiblikni aks etadi. Balki shu sababli chekuvchilarda Altsgeymer va Parkinson kasalligi kam uchraydi. Tetradilammoniy va dimetilfenilperazin N-xolinoretseptorlar bloki depolyarizatsiasini keltirib chikarmasliklari bilan nikotindan farkanidilar.

3.9. Ganglioblokatorlar.

Nikotindan farkli, ganglioblokatorlar ganglionar xujayralarni boshlang'ich depolyarizatsiyasiz, gangliylardagi qo'zg'alishni bloklaydilar. Ganglioblokatorlar ganglionar turdagi N-xolinoretseptorlar faol markazlari bilan bog'lanadilar, va bu bilan membranani AX ta'sirini sezmaydigan kiladilar. Kimyoviy tuzilishi buyicha ganglioblokatorlar to'rtlamchi ammoniy birikmalari (geksametoni, azametoni, trepiriy) va uchlamchi amin (paxikarpin, pempidin, trimetafan)larga bulinadilar. Barcha kursatib utilgan moddalar uxshash farmakologik xususiyatlarga va ta'sir davomiyligi bilan farklanadilar (15 min. 8 s.gacha). Vegetativ gangliylar blokadasidan sung yuzaga keluvchi fiziologik uzgarishlar, ushbu DM ta'sirini simpatik va parasimpatik gangliylarni farmakologik "kesib tashlash" deb izog'lanadi. Bunday natija ganglioblokatorlar kullanishini chegaralaydi. Ganglioblokatorlar farmokologik xususiyatlarini ta'riflash, birinchi karaganda kiyin masala bo'lib tuyuladi, chunki parasimpatik va simpatik gangliylarni bir vaktning uzida bloklanishi, kup xollarda karama-karshi natija berishi mumkin. Ganglioblokator yuborilganda yurak urishi chastotasini uzgarishi n. Vagus boshlang'ich tonusiga bog'liq: taxikardiya yuzaga keladi, ammo mazkur gurug'ga kiruvchi vositalar mavjud taxikardiya fonida yuborilsa, yurak qisqarishi chastotasi kamayishi mumkin. Simpatik gangliylar bloklanishi natijasida AB tushib ketadi. Gorizonta xolatda joylashgan AB kursatgichi meyorida bulgan odamlarda AB tushishi sust namoyon bo'ladi, lekin vertikal xolatga utganda AB keskin tushib ketishi mumkin (ortostatik gipotenziya).

Jadval 3.6.

Ganglioblokatorlarni bajaruvchi to'qimalarga ta'siri.

Organ	Imtiyozli innervatsiya (turg'un xolatda)	Ganglioblokatorlar ta'siri
Arteriola	Simpatik	Dilatatsiya, kon yurishi tezligini ortishi, gipotenziya
Vena	Simpatik	Dilatatsiya, venadagi konni

		turib kolishi
Yurak	Parasimpatik	Taxikardiya, yurakni kon tashlash funksiyasini passayishi
Kamalak parda	Parasimpatik	Midriaz
Tsiliar muskul	Parasimpatik	Akkomodatsiya sholi
OIS	Parasimpatik	Tonusni,peristaltika passayishi
Siydik qopi	Parasimpatik	Siydik ushalib qolishi
So'lak bezlari	Parasimpatik	Sekretsianing kamayishi(og'iz qurishi
Ter bezlari	Simpatik	Sekretsianing kamayishi(angidroz)

Ortostatik gipotenziya ancha uzok davom etishi mumkin. Ganglioblokatorlar yuborilgandan sung kuz, teri (ayniqsa, kul va oeklarda, bu ularning harorati kutarilishiga olib keladi) tomirlari kengayadi. Skelet muskullarida konning yurishi uzgarmaydi. Ichki organlar va miyada kon aylanishining sekinlashuvi kuzatiladi. Ganglionarlarni koronar kon aylanishigata'siri bekaror. Gangliylarni farmakologik blokadasini oshkozon va oshkozon osti bezi sekretsiasini va terlashni kamaytiradi. Siydik kopini qisqarish xususiyati passayib, uni xajmini kattarishiga va koldik siydik kupayishiga olib keladi. Erkaklarda erektillik va eyyakulyator funksiyalarini buzilishi kuzatiladi. Uzok va urtacha davom etuvchi ganglioblokatorlarni gipertoniya va oshkozon yarasi kasalliklarini davolashda kullash mumkin. Xozirgi vaktida gangliylarning kiskata'sir etuvchi blokatorlarini DM sifatida operatsiyalarda boshqariluvchi gipotenziani xosil qilish maksadida kullashadi.

3.10. Kuraresimon vositalar (Periferik miorelaksantlar.)

Bu nomlanishni nerv-muskullarga ta'sir etish natijasida kurare zahridek skelet muskullarini chakiruvchi dorivor vositalar olgan. Kurare zahri Strychnos

va Chondrodendron oilasiga mansub usimliklar tarkibidagi alkaloidlar aralashmasidir. Uz tarkibida mazkur alkaloidlar to'rtlamchi yoki uchlamchi ammoniy gurug'iga ega. Kurare tarkibidagi D-tubokurarin alkaloidlarning asosiy vakili. Ilk bor tubokurarin 1842 yilda Griffit va Djonsonlar tomonidan umumiy narkoz berilganda, muskullar relaksatsiyasini chakiruvchi vosita sifatida kullangan. Keyinroq, klinik amaliyotga tubokuraninni dimetillangan mag'sulini kiritishdi, u iorelaksatsiyalash xususiyatlariga kura ajdodidan 3 karra kuchlirok edi. Bloklash mexanizmiga kura miorelaksantlarni kuyidagilarga bulish mumkin: 1) depolyarizatsiyani keltirib chikarmaydigan vositalar (tubokurarin, atrakuriy, vekuroni, mivakuriy, pankuroni, pipekuroni, rokuroni, tolpirezol, prestonal) va 2) epolyarizatsiyalovchi vositalar (suksametoniy, dekametoniy). Barcha depolyarizatsiyani keltirib chikarmaydigan vositalar N-xolinoretseptorlarni rakobat kurinishda bloklaydilar, AX molekulalari uzarota'sirlanuvchi markazlar bilan retseptorlar orkali bog'lanadilar. Ammo, prestonal bog'lanish uchastkalari AX uchun bog'lanish markazlaridan fark kiladi, shu sababdan mazkur moddaga muskul N-xolinoretseptorlarning rakobatdosh bulmagan ingibitori deb karaladi.

N-xolinoretseptorlarni kuraresimon moddalar bilan bloklanish mexanizmlari ularning farmakologik xususiyatlarida aks etadi. g'ayvonlarda tubokurarin yuborilganda, lanjlik, xarakatning tormozlanishi paydo bo'ladi. Miorelaksant nisbatan birinchi bo'lib mayda, barmoklarni tez xarakatlanuvchan barmok muskullari, kuz, mimika muskullari ta'sirlanadilar. Sung oyok-kullar, buyin, tana yirik muskullari bushashadi. Eng oxirida kovurg'alar orasidagi muskullar va diafragma bloklanadi, bu esa uz navbatida nafas olishni tuxtashiga va eg'timol changakni keltirib chikarishi mumkin, u esa tulik paralich bilan yakunlanadi. hayvonni hayotini sun'iy nafas berish yo'li bilan saklab kolish mumkin, sababi tubokuranining ta'siri uzok bulmaydi-20 dakikalar atrofida. Muskullar xarakatlanish funktsiyasini tiklanishi paralichni boshlanishiga karama-karshi tartibda kechadi, birinchi bo'lib diafragma tiklanadi va keyinchalik barcha muskullarning xarakati faolligi tiklanadi. Odam organizmiga

10-15 mg tubokurarin yuborilganda, bosh aylanishi , tanada issiklik paydo bo'ladi, jag` muskullari bushashadi, kuz g`iralashadi, kovoklar yumilib ketaveradi, tomok, kulok muskullari bushashadi, bu disfatiya va past tovushlarni eshitishni sussayishiga olib keladi. Sung oyok-kul, tana muskullari bushashadi. Tomokda sulakni yig`ilib kolishi bug`ilishga olib kelishi mumkin. Idrok va sezuvchanlik saklangan sharoitda, bosh, tana, oyok-kullarni ixtiyoriy xarakatlantirish iloji kolmaydi. Birinchi bo`lib faolligini yuz muskullari va diafragma tiklaydi. Depolyarizatsiyalashtiruvchi miorelaksantlar yuborilganda, boshida kukrak va tana muskullarini, keyinchalik paralichga aylanuvchi qo`zg`alishi kuzatiladi. Paralich buyin, qo`l va oyoq muskullariga ta'sir etadi, boshqa muskullarda engil darmonsizlik kuzatiladi. Ayrim kuraresimon moddalar (tubokurarin, dekametoniya) yug`on xujayralar ichidan gistaminni chikara olishga kodirlar, bu esa gipotenziya, bronxial va sulak bezlari gipersekretsiyasiga sabab bo'ladi. Gistamin yug`on xujayralarning degranulyatsiyasi evaziga chikadi, shu tufayli ulardan gistamin bilan birga geparin g'am chikishi kuzatiladi, okibatda kon kuyuklashishini passayishi vujudga keladi. Kuraresimon vositalarning gistamin ajratib olish xususiyatlari ularning N-xolinobloklash ta'sirlari bilan bog`liq emas, buning sababi mazkur guruh vakillari asoslar.

Jadval 3.7.

Depolyarizatsiyalashtirmaydigan va depolyarizatsiyalovchi miorelaksantlar farmakologik xossalarini taqqoslash.

Xossa	Miorelaksantlar	
	depolyarizatsiyalashtirmaydigan	depolyarizatsiyalovchi
Sutemizuvchilar sezuvchanligi	Kalamushlar>sichkonlar> >kuyonlar>mushuklar	Mushuklar>quyonlar> >sichqonlar>kalamushlar
Muskulga nisbatan ta'sirni tanlovchanligi	Nafas olish (kizil)muskullari kul-oyoklar (ok)nikiga karaganda sezuvchanrok	Nafas olish muskullari kul-oyoklarnikiga karaganda sezuvchanligi sustrok
Oldinrok	Additiv	Antagonistik

yuborilgan tubokurarin ta'siri		
Oldinrok yuborilgan suksametoniy ta'siri	Ta'sir yuk yoki antagonist	Taxifilaksiya
Antixolinesteraza vositalarini blokada ta'siri	Antagonistik	Sinergik
Motorli platina	AX nisbatan ta'sirchanlikni ortishi	O'tuvchi qo'zg'alish

Gistamin mikdorini kutarilishi va vegetativ gangliylar blokadasiga kuraresimon moddalarning salbiy ta'sirining asosiy sababi sifatida karaladi. Lekin bu vositalar tez yuborilishi natijasida arterial bosimni tushib ketishi muskullar relaksatsiyasi vujudga keltiradi. Depolyarizatsiyalovchi miorelaksantlar kullanilishi bundan ham og'irroq oqibatlariga olib kelishi mumkin. Bundan tashkari, suksametoniy ta'siri odatda 5 dakika davom etsa (u kon esterazalari tomonidan tez parchalanadi), esteraza tankisligi mavjud bemorlarda muskullar paralichi yuzaga kelishi mumkin. Mazkur gurug' fermentlari tankisligi turlicha: chakaloklar yoki jigari kasal bemorlarda esterazalar sintezi faol emas, ularning yukligi genetik sabablarga tayanadi. Suksametoniy yuborilishi gipertermiya rivojlanishiga olib kelishi mumkin, bu g'am irsiy omillar bilan shartlangan. Sa2Q depodan chikishi kuchli muskul qisqarishini va harorat kutarilishini yuzaga keltiradi. Bu kabi gipertermiyada ulim 65% tashkil kiladi. Bunday dantrolenni yuborish lozim. antagonistlaridir. Depolyarizatsiyalashtiruvchi miorelaksantlar ta'sirini yangi olingan sitrat Kuraresimon moddalar OISdan yaxshi surilmagani sababli, ular odatda tomir ichiga yuboriladi. Ularni anesteziologiyada operatsiyalar olib borishda, bronxo-, laringo-va ezofagoskopiya, zararlar bilan zararlanganda muskul relaksatsiyasiga erishish maksadida kullaniladi.

3.11. Atsetilxolin inaktivatsiyasini farmakologik boshqaruvi.

AX sinapsdagi ta'siri xolinesteraza kumagida mediator gidrolizi natijasida tuxtaydi. Ushbu ferment bloklovchilari antixolinesteraza vositalari tug'ri-tug'ridan ta'sir utkazmaydigan xolinomimetiklar. AX xolinesterazasining ikki turi ma'lum. Ulardan biri-atsetilxolinesteraza (AXE), yoki haqiqiy xolinesteraza. Mazkur ferment fakat xolinergik sinapslar sohasida postsinaptik mebranada joylashgan bo'lib, ajralib chiqqan AX gidrolizi, va xolinergik to'qimalari terminalarida qatnashadi. Bunda u erkin, vezikulalar bilan bog'lanmagan mediatorni parchalaydi. Fermentning ikkinchi turi-soxta xolinesteraza (pseudoxolinesteraza, yoki butirilxolinesteraza). Bu organizmda keng tarkalgan butun boshli fermentlar oilasi bo'lib, xolinergik sinaps bilan topografik bog'liqlikga emaslar. Pseudoxolinesterazalar kon plazmasi, jigar, teri, sillik muskullarda aniqlangan. Ferment membranalarga bog'liq emas va eritilgan xolda bo'ladi.

3.12. Antixolinesteraza vositalarining farmakologik xossalari.

Potentsial antixolinesteraza vositalari kuyidagi xossalarga ega bulishlari lozim: 1) muskarinsifat xolinomimetik faollik; 2) vegetativ gangliylarni nikotin kabi qo'zg'atish va keyichalik ularni paralich darajasigacha ezish; 3) muskul-nerv o'tkazuvchanligini bloklash bilan almashinuvchi skelet muskullarini qisqarishini qo'zg'atuvchi xossa, va 4) MNS xolinergik sinapslarini qo'zg'atib, keyinchalik ularni vayron qilish xossasi. Kichik, ayniqsa terapevtik, dozalar kullanilganda effektlar kisman namoyon bo'lib, va vositaning xossalarga bog'liq bo'ladi. Antixolinesteraza vositalarning kullanishi, ularning kuz, OIS funktsiyalariga, muskul-nerv sinapslari va markaziy sinapslar faoliligiga ta'sir etishidir. Antixolinesteraza vositalarini yuborish mioz, akkomodatsiya qisqarishi va kuzichi bosimini passayishini yuzaga keltiradi. Muskul-nerv o'tkazuvchanligini yaxshilanishi neostigmin va boshqa to'rtlamchi aminlarda yaqqol kuzatiladi.

Nazorat savollari

1. MNS dagi N xolinoretseptorlar nechta subbirlikdan iboratg'

2. Qaysi modda N xolinoretseptorlar bilan tasirlanganda tetrodaksin sezuvchan naylari orqali hujayraga Na^+ ni kirishini ta'minlaydig'
3. Muskarin agonistlariga qanday xususiyatlar xosg'
4. M-xolinoretseptorlarni adenilasiklaza bilan o'zaro ta'sirlanishida qaysi oqsil bog'lovchi hisoblanadig'
5. Subbirliliklar qo'shilganda qanday kompleks hosil bo'ladig'
6. MNS ning qaysi qismlarida N-xolinoretseptorlar joylashgang'
7. Nikotinning periferik effektlari dastlab qaysi to'qimalarda yuzaga keladig'
8. Ganglioblokatorlar yuborilganda ko'zda va terida qanday o'zgarishlar sodir bo'ladig'
9. Asetilxolin sinapslarga ta'sirining to'xtash sababi nimag'
10. Regulyatorlarning 3 guruhini aytib bering.
11. Xujayra biokimyovuy javobining ikki mexanizmi ma'lum ,ular qaysilarg'
12. M-xolinomimetiklar va N-xolinomimetiklar joylashgan o'rni va ularning ta'sir mexanizmidagi farqlar.
13. Atsetilxolin ajralib chiqishi va uning farmakologik yo'naltirilishig'
14. M-xolinomimetiklarning turlari va ularning xarakteristikasi
15. N-xolinoretseptorlarining joylashganligini qanday aniqlash mumking'
16. Atsetilxolinning farmakologik ta'siri qandayg'
17. M-xolinoretseptorlar qo'zg'alganda kuzatiladigan hodisalarg'
18. Atsetilxolinning ta'sir mexanizmi qandayg'
19. Atropin sulfatning ta'sir mexanizmi qandayg'
20. M-xolinoretseptorlarni qo'zg'atuvchi qanday vositalar mavjudg'
21. M-xolinoblokatorlarga qaysi dori vositalar ta'sir qiladig'
22. N-xolinoretseptorlarga ta'sir etuvchi vositalarg'
23. N-xolinoblokator xususiyatga ega bo'lgan vositalar g'
24. Xolinesteraz fermentining ingibirlovchi dori vositalarning ta'sir mexanizmi nimadan iborat.

4-BOB

ADRENERGIK TIZIMNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYA

Molekulyar farmakologiya

Adrenergik tizim

Adrenergik tizim katekolaminlarga sezgir bo'lgan tuzilmalari (KA) - adrenalin (A) yoki noradrenalin (NA), shuningdek, KA modda almashinuvida ishtirok etadigan asab tugunlarini o'z ichiga oladi. Adrenergik dori vositalari deb tabiiy va sintetik kelib chiqishga ega, qayta ishlab chiqaruvchi, odam va hayvon organizmida endogen KA unumdorligini butunlay yoki qisman susaytiruvchi adrenoreaktiv tuzilmaga tasiri hisobiga endogen katexolaminlar va adrenoretseptorlar tashuvchi va modda almashinuvida ishtirok etuvchi hujayralarning tuzilish elementlariga aytiladi.

Adrenergik moddalarning molekulyar farmakologiyasi asab tizimining tuzilishi va effektor hujayralarga nerv impulslarini uzatish jarayonlarida ishtirok etuvchi retseptorlari tizimlarining ishlash xususiyati bilan aniqlanadi.

Simpatik asab tizimdan tashqari ichki organlarning adrenergik davomiyligi anatomik ravishda u bilan boliq bo'lmagan, masalan, sinaptikdan tashqari (innervirlashmaydigan) adrenoretseptorlar kabi tuzilmalar ishtirokida amalga oshiriladi. Bular asosan qonda aylanib yuradigan katexolaminlarga ta'sirlanadi.

Agar ekzogen adrenergik moddalar ichki organlarning adrenergik boshqaruvini faollashtirsa ular adrenomimetik vositalar deb ataladi (adrenomimetiklar), agar susaytirsa, ular adrenoblokatorlar (antiadrenergik moddalar) deb ataladi. Adrenomimetiklar (agonistlar) ko'payadi, antiadrenergik moddalar (antagonistlar) esa tanada asosiy endogen katexolaminlar–adrenalin va noradrenalin ta'sirini qisman yoki butunlay bloklaydi.

Adrenalinning xalqaro ruyxatdan o'tmagan nomi-epinefrin (yunonchaepi - ustida, yuqorida; nephros - buyrak) va noradrenalin - norepinefrin.

Kimyoviy tuzilishga ko'ra, katexolaminlar, adrenalin va noradrenalin aminlar deb hisoblanadi. Bunda ularning NH₂-guruhi etil radikali orqali pirokatexin (katexol, ortodioksibenzol) bolangan, ya'ni adrenalin va noradrenalinlar- bu pirokatexin etilaminning unumidir. Adrenalin va noradrenalinning kimyoviy tarkibi bir-biriga yaqin; ikkalasi ham 3-holatida gidroksil guruhini o'z ichiga oladi va faqatgina adrenalinamin guruhi azot atomida qo'shimcha metil guruhi mavjudligi bilan farq qiladi. Adrenergik moddalar ta'sirining asosiy maqsadi adrenergik sinapslardir. Adrenergik sinaps holatida postsinaptik membrakimyoviy birikma - noradrenalina nisbatan tanlab ta'sir qilish xususiyatiga ega bo'ladi va amalda elektr ta'sirlariga sezgir emas. Postsinaptik membrananing ma'lum kimyoviy moddalar va mediatorlarga tanlab ta'sirchanligi-sezuvchanligi uning yuzasida joylashgan retseptorlarning mavjudligi bilan boliq. Bu molekular mediator molekulari bilan o'ziga xos ta'sirlanuvchi xususiyatlarga ega bo'lgan molekularlardir. Postsinaptik membrananan tashqari mediatorga retseptorlar sinapsdan uzoq joyda membrananing yuzasida joylashgan bo'lishi mumkin. Mediatori HA bo'lgan sinapslarga adrenergic (yana ham aniqroq, noradrenergik) sinapslar deb ataladi. Noradrenalin va adrenalina sezuvchan retseptor tuzilmalarni esa adrenoretseptorlar deyiladi. Norepinefrin - adrenergik vositalarning asosiy vositasi (neyromediator, neyrotransmitter) aminokislotalar tirozinidan olingan ko'p bosqichli jarayon davomida sinapslar presinaptik membranasida hududida sintezlanadi, ovqatdan yoki jigarda tirozinga gidroksil oksidlanishidan muhim fenilalaninamin kislotalardan olinadi. Qonning oqishi bilan jigardagi tirozin asab tugunlariga keltiriladi, ular tomonidan ushlanib qoladi va aksoplazmada tirozin norepinefrin va adrenalin hosil bo'lishiga olib keladi. Katexolaminlarning sintezi fermentativ jarayondir. Katexolaminlarning sintezida ishtirok etadigan fermentlar asab hujayralari tana endoplazmatik retikulida sintezlanadi. Aksoplazmalarning tabiiy oqimi bilan ular akson bo'ylab asab tugunlariga yetkaziladi. Bu yerda noradrenalin hosil bo'lgunga qadar katexolaminlar sintezining hamma bosqichlari yuz beradi. NA hosil bo'lish bosqichida simpatik

asab tugunlarida KA ning biosintez jarayoni tugaydi. U buyrakusti miya hujayralari qavatidagi xromaffinlarida adrenalin hosil bo'lgunga qadar davom etadi. NAning A ga aylanish jarayoni fenetanolamin-N-metiltransferaza sitozol fermenti bilan katalizlanadi. U bundan tashqari kichik miqdorlarda asab tugunlarida ham bo'lishi mumkin. Norepinefrin simpatik asab tugunlarida ikkita asosiy shakllar - erkin va bog'langan ko'rinishda joylashgan. Hech bir tuzilishga aloqasi bo'lmagan erkin NA, sinaptik yoriqlardan qaytarib olingan va yangi sintezlangan asab hujayralari sitoplazmasidan iborat. Uning umumiy soni asab tugunlarida joylashgan jami NA ning 10-20% ni tashkil qiladi. Bolangan NA yirik sinaptik pufaklar (vezikula) da to'plangan va kuchsiz bolangan, kichik sinaptik pufaklarda joylashgan kuchli bolangan NA ni oz ichiga oladi. Xuddi erkin NA kabi sinaptik pufakchadagi bolangan NA asab hujayralari tortib olingan va qayta sintezlangan aksoplazmadan iborat. Sinaptik vezikulalar mediatorni sinaptik yoriqqa otilishi va saqlanishi, paydo bo'lishi jarayonida bosh rolni o'ynaydi. Katta sinaptik vezikullarda NA biosintezining yakuniy bosqichi sodir bo'ladi. Kichkina sinaptik vezikullar, asosan, NA to'playdi va uning sinaptik yoriq sekretsiasida ishtirok etadilar. Sinaptik pufakchalar va uni o'rab turgan aksoplazmdagi HA kontsentratsiyasida sezilarli farq sinaptik vezikullarda HAni yutib olish uchun maxsus mexanizmlar mavjudligini ko'rsatadi. Kichkina sinaptik vezikulaga HA yetkazib berishning 2 ta mexanizmi mavjud deb taxmin qilinadi: konsentratsiyali gradientga nisbatan faol bo'lmagan- passiv, konsentratsiya gradientiga qarshi-faol, NA ushlovchi. NA qo'lga olishning so'nggi mexanizmi ATF ishtirokida amalga oshiriladi. H^+ -ATFaz fermenti o'ziga xos bo'lmagan protein tashuvchidir (NA tashiydi, dopamin, epinefrin, serotonin). Presinaptik membrama orqali nerv tugunchalaridan sinaptik yoriqqa NAni qo'yib yuborish jarayoni presinaptik membranadan diffuziya orqali emas, balki ekzositoz orqali, ya'ni asab hujayralarining sitoplazmasiga chiqarilmasdan amalga oshiriladi. Adrenergik tugunlarda nerv impulsining ta'sirida Ca^{2+} tarkibiy qismining ortishi NA sekretsiasini presinaptik membrana orqali indutsirlaydi. Ca^{2+} asab hujayrasiga hujayradan tashqari suyuqlikdan keladi (konsentratsiyasi

tashqarida taxminan 10 000 marta ko'proq), nerv impulsining asab tugunini depolarizatsiyasiga olib keladi. Bu holda uning membranadagi potentsial farqi kamayadi va potentsial farqlarga boliq kaltsiy kanallari ochiladi. Ca^{2+} asab tuguniga depolarizatsiya vaqtida kiritilgan bo'lsa, sinaptik vezikullardan NAning sinaptik bo'shliqqa chiqarilishini ekzositoz orqali keltirib chiqaradi. Sinaptik membranasi bilan presinaptik membrana birlashganda va ularning tarkibi sinaptik bo'shliqqa siqib chiqarilgandan so'ng eksozitoz paytida unga kiritilgan presinaptik membrananing hududlari "eksizatsiya" va endositozga uchraydi, undan keyin presinaptik membrana eski o'lchamlarini tiklaydi. Bunday holda, aksoplazmaga qaytgan sinaptik vezikullar qayta ishlatiladi yoki Golgi qurilmasida qisman rekonstruksiya qilinadi, yoki fagolizosomlarda parchalanadi. Norepinefrinning asab impulsining ta'sirida asab oxirlaridan izolyatsiya qilinganligi: 1) sinaptik mintaqada pre-va postsinaptik adreno-reseptorlar bilan va qo'shimcha sinaptik adreno-reseptorlar bilan o'zaro ta'sir qiladi; 2) postsinaptik hujayrada, sinaptik bo'shliqda, shuningdek, jigarda qon oqimiga tarqalishdan keyin metabollashtiriladi; 3) orqa nerv oxirlari bilan keyinchalik qayta ishlatish va qisman enzimatik inaktivatsiya bilan olinadi; teskari ushlash ham neyronral bo'lmagan turli to'qimalarga xosdir. Orqaga tortishning mohiyati asab impulsida chiqarilgan konsentratsiyadagi pasayish yoki boshqa to'qimalarning neyronal yoki hujayrali membranalari tomonidan yemirilishiga boliq bo'lgan sinaptik bo'shliqda noradrenalin vositachini ekzogen tarzda kiritdi.

Adreno-reseptorlar bilan o'zaro aloqada bo'lgan NA ning taxminan 80 foizi qayta ishlash mexanizmi tufayli sinaptik bo'shliqdan yo'qoladi, deb hisoblashadi. Sinaptik bo'shliqdan NAning tezda olib tashlanishiga ehtiyoj aniq tartibga solish sabablari bilan tushuntiriladi. Mediator retseptorlar maydonidan yetarlicha tez yo'qolishi kerak, aks holda uning ta'siri juda uzoq bo'lishi mumkin va aniq tartibga solish mumkin bo'lmay qoladi. Neyronal qayta so'rilish jarayoni Na^+ ga boliq bo'lib, nafaqat NA ga nisbatan bir necha selektiv proteinlar tashuvchisi ishtirokida amalga oshiriladi, balki adrenalin, dopamin,

serotonin va kimyoviy tuzilishi bir-biriga o'xshash, masalan, amfetamin kabi sintetik va tabiiy analoglar ishtirok etadi. KA ning fermentativ inaktivatsiyasi turli organlarda, asosan, jigarda va buyraklarda joylashgan, monoamin oksidaz (MAO) va katekol-O-metiltransferaza (KOMT) bo'lgan ikki fermentdan iborat. MAO va KOMT ajratilgan mediatorning taxminan 10 foizini yo'q qiladi. Markaziy nerv tizimida norepinefrin va boshqa katexolaminlarning enzimatik tarzda nobud bo'lishi KOMT dan ko'ra ko'proq MAO tomonidan amalga oshiriladi; periferik asab tizimida teskari munosabatlar mavjud. MAO mitoxondriyaning tashqi membranalarida joylashtirilgan membrana bilan bolangan ferment bo'lib, ular aminlarni o'tkazmaydi. Hayvonlarning substrat MAO to'qimalari asosiy, ikkinchi darajali va uchinchi darajadagi aminlardir. MAO ning kuaterner aminlari oksidlanmaydi. Yuqori qatlamlarga va ingibitorlarga sezuvchanlik bilan farq qiluvchi MAO turi A (MAO A) va MAO tip B (MAOB) izoenzimlari mavjud. MAO A asosan norepinefrin va serotoninni deaminatsiyalashtiradi va ingibitor xlorgilinga sezuvchan bo'ladi. MAO B feniletilamin va benzilaminlarni deaminatsiyalaydi va bifenil bilan ingibitsiya qilinadi.

KOMT asosan eruvchan sitozolik ferment hisoblanadi, KOMT kofaktori Mg^{2+} dir. Sinaptik vezikulalar, sinaptik membranalar va mitoxondriyalarning kattaliklarida sezilarli faoliyat ko'rsatmaydi. KOMT hujayra ichidagi ferment hisoblanadi va postsinaptik membrananing tashqi tomonida joylashgan emas, lekin sinaptik bo'shliqqa kirishi mumkin. Qon plazmasida KOMT borligi to'risida zid ma'lumotlar mavjud. KOMT ning funktsional roli efir hujayralarida erkin katexolaminlarni, ayniqsa periferik asab tizimi tomonidan innervatsiya qilingan inaktivatsiyani hosil qiladi. Qondagi endogen va ekzogen katexolaminlar asosan jigar KOMT tomonidan inaktivlanadi. KOMT katexolaminlarning O-metillanishini katalizlaydi. O-metillangan katexolamin preparatlari katexolaminlardan 100 marta kamroq biologik faollikka ega.

Nekepinfrinning sinaptik jarohatga ta'sir qilishining asosiy maqsadi adrenergik retseptorlari (adrenergik retseptorlari, AR).dir

4.1. Adrenoretseptorlar

1905 yilgacha J.N. Langley, Erlixning retseptorlari nazariyasidan foydalanib, Adrenalin boshqa fiziologik faol moddalar bilan birgalikda "retseptorlar substansiyalari"ga ham ta'sir ko'rsatadi, deb ta'kidlagan. Biroq, adrenergik retseptorlari doktrinasini molekulyar biologik tasdiqlashni olgunga va rivojlangunga qadar 40 yildan ortiq vaqt o'tdi [1].

Vasopressinning oqibatida miometriyaning qisqarishiga olib keladigan aralashmalarni tekshirishda R. Ahlquist (1948) kutilmagan hollarni aniqladi: vazokonstruktor aralashmasi fenilefrin oshqozonning buzilmagan mushaklarini bo'shatadi, depressor xususiyatiga ega metilnoradrenalin esa ularni yumshatmaydi; katta dozadagi izoproterol quyon bachadonining qisqarishini qo'zatadi; arterenol adrenalin bilan solishtirilganda, vazokonstruktor ta'siri kamroq.

Tuzilishi o'xshash katexolaminlarning farmakologik ta'sirini solishtirib, R. Ahlquist quyidagi xulosalarga keldi:

- I. Ikki xil adrenergik (adrenergik) retseptorlari mavjud, ular tegishli simpatomimetik aminlarga nisbatan sezuvchanligi bilan belgilanadi. Birinchi turga A retseptorlar kiradi. Ular asosan funktsiyani qo'zatishga yordam beradi (tomirlar torayishi, bachadonning distan bo'lmagan mushaklarining qisqarishi, siydik pufagi, qorachiq) va ayrim hollarda funktsiyani ingibirlash (ichakni bo'shashishi). Ikkinchi turga B retseptorlari kiradi. Ular asosan funktsiyani pasayishi (tomirlarni kengayishi, vazodilatatsiya, bachadon va bronxlarning buzilmagan mushaklarini relaksatsiyasi) va bir qator holatlarda funktsiyani qo'zatishga (miyokard stimulyatsiyasi) bolliq.
- II. Adrenalin - A- va B-adrenergik retseptorlari bo'yicha biologik faol katexolaminidir; Adrenoretseptorlar adrenalin molekulasini to'ldiradi. R. Ahlquistning tadqiqotchi sifatidagi xizmati, shubhasiz, adrenergik retseptorlarning geterogenligi isboti va bu hodisa yordamida turli biologik ob'ektlarga yo'naltirilgan katexolaminlarning zid ta'sirini

tushuntirishga urinishdir [2]. R. Ahlquistdan so'ng, ba'zi mualliflar boshqa farazlarni ,adrenoseptionsning boshqa paradokslarini tushuntirib berishdi.

A. M. Lands (1952) turli simptomatik aminlarning farmakologik ta'sirini o'rganib, uchta adrenoretseptorlarni aniqladi: As (eksitatory), Ar (ingibitor) va Ars (noma'lum). U noma'lumga yurak va ichak adrenoretseptorlarini kiritdi.

R. F. Furchgott (1959) shuningdek, katexolaminlarning glikogenolitik ta'sirini va B-adrenergik retseptorlari yordamida vositachilik qiladigan G-adrenoretseptorlarini ham ko'rib chiqdi, bu esa buzilmagan ichak mushaklarining katexolaminlarini ingibatsiyalash vositasidir. Va, eng to'risi, R. Ahlquist tomonidan tavsiya etilgan adrenergik retseptorlarning tasnifi edi. Garchi uni to'ldirish va takomillashtirishda davom etayotgan bo'lishsa ham, hozirgi kunda u keng ko'lamda qabul qilingan. β -adrenergiya retseptorlarini β_1 va β_2 pastki sinxronlarga ajratish maqsadga muvofiq bo'lib, keyin uchta kichik sinf (β_3 -adrenoretseptorlarning mavjudligi isbotlangan) [2]. α -adrenergik retseptorlari ikkita kichik sinfga bo'lingan, α_1 va α_2 va keyinchalik ularning har biri uch subtipga bo'lingan: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2D} .

a-Adrenoretseptorlar.

A-adrenoretseptorlarni ajratishning zaruriyati ikkita subklassdan iborat bo'lib, noradrenergik asab tugunlarining varikoz qalinlashuv membranalarida a-adrenergik retseptorlarning xususiyatlarini ochish va o'rganishdan so'ng paydo bo'ldi. Shunisi ma'lum bo'ldiki, adrenergik retseptorlarning agonistlari va antagonistlari yurakning pre-va postsinaptik retseptorlari va quyonlarning pulmoner arteriyasi va mushukning taloiga ta'sir ko'rsatar ekan. Adrenergik retseptorlarning belgilangan o'zgaruvchanligi bo'linishga olib keldi:

presinaptik (α_2 retseptorlari), vositachilik funksiyasini ingibir qilish va postsinaptik (α_1 -adrenergik retseptorlari) funksiyani uyotishga yordam beradi. Ammo kelgusida postsinaptik membranalarda va sinaptik bo'lmagan tuzilmalarda a-adrenergik retseptorlari ham topildi. Shuning uchun α_1 va α_2 -

adrenergik retseptorlarni faqat funktsiya va lokalizatsiya bilan emas, balki agonistlarga va antagonistlarga nisbatan sezgirligi bo'yicha bo'lish kerak.

Mumtoz farmakologik tahlil bilan bir qatorda α -adrenergik retseptorlari xususiyatlarini to'ridan-to'ri tadqiqotlar o'tkazish, turli radioligandlar yordamida amalga oshiriladi. H-klonidin farmakologik moddalarni α_2 -adrenoreseptorlari bilan o'zaro ta'sirini o'rganish uchun ishlatiladi. Xuddi shu maqsadda, CC 7525 A moddasi qullanilishi mumkin.

α_1 -adrenergik retseptorlari H-prazozin bilan aniqlanadi. Agar kerak bo'lsa, bir vaqtning o'zida radioligand A va P va A retseptorlari H-digidro-ergokriptinni qo'llaydi.

α_2 -adrenoretseptorlar. α_1 -adrenoretseptorlar turli distribyutor mushaklarda aniqlangan: (taxminan α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlarning bir xil miqdori mavjud), vas deferensda, oshqozonda, aortada, arteriya va tomirlarda va shuningdek, yurak mushaklarida. H-digidroergokriptinning bolanish o'lchamlarini miyositlar-

DDT1 MF-2 chiziida ushbu ligandning o'ziga xos biriktirilishi ko'rsatilgan:

saturable va kl, xarakterli $1, 7 \pm 0, 4 \text{ nM}$ va ulanish soniga teng

1 mg protein uchun $197 \pm 44 \text{ fmol}$ ga teng. Adrenalin> norepinefrin> izoproterenol ^3H digidroergokriptinni α -retseptorlari bilan aloqasi siqib chiqarilgan. Selektiv antagonist prazosin va selektiv α_2 antagonisti iohimbinning bu radioligand bilan raqobati komp'yutor yordamida matematik egri chiziqlarni modellashtirish bizga ushbu hujayralarning α -adrenergik retseptorlarining 95% dan ko'proq α_1 pastki turiga tegishli ekanligini aniqlash imkonini berdi. Ichakdagi α_1 -adrenergiya retseptorlari nafaqat miyozit membranalarida joylashishi mumkin, chunki α -adrenoreseptor agonistlari: noradrenalin> adrenalin> klonidin> fenilefrin> metoksamin kalamush ingichka ichagi epiteliysi orqali suyuqlik olib o'tishni stimullaydi. Ushbu suyuqlik almashinuvi α -adrenoreseptorlar antagonistlari: prazosin> fentolamin> WB4101> yoximbin>> rauvolsin tomonidan bostirilgan. α_1 -adrenergik moddalar α_2 -adrenergik moddalarga nisbatan ancha faol ekanligi ko'rinib turibdi. α -

adrenergik retseptorlari agonistlari va antagonistlarining fiziologik ta'sirlari va ularning H-prazozinni membranalarga bolash ta'siri o'rtasidagi korrelyatsiya kuzatildi. Shuning uchun, suyuqlikning jejunal epiteliyasi orqali suyuqlik tashishni boshqarishda ishtirok etadigan a-adrenergik retseptorlari α_1 -adrenoreseptorlardir. Jigarrang hamster hujayralarida α_1 -Adrenoreseptorlar vositachilik qiladi fenilefrin va norepinefrinni H-glitserolni fosfatidilinositolga qo'shilishi va O_2 ni bu hujayralar tomonidan qabul qilinishini rabatlantirish uchun dozaga qaramlikni stimullaydi. Funktsiya markaziy asab tizimining α_1 -adrenergik retseptorlari tomonidan amalga oshiriladi, ammo bu haqda ma'lumot kam. D-amfetamin yoki fenilefrin adrenoreseptorlarining agonistlarini lombor sichqonning o'murtqa orqa miyasiga subaraxnoid bo'shliiga kiritish infektsiyani akustik qo'zalish uchun refleksning kattalashuviga olib keladi. Agonistlarning ushbu holat ta'sirining kattaligi o'murtqa to'qimasida adrenoreseptorlarni ishol qilish bilan boliq. Refleksning fenilefrin bilan maksimal potensiyasi adrenoreseptorlarning 30% ishol qilish paytida kuzatilgan. Ushbu tadqiqot natijalari quyidagi xulosalarga olib keldi: 1) α_1 -adrenergik retseptorlari MNS xatti-harakatlarni tartibga solishda ishtirok etadi; 2) LP ning xulq-atvor effektlari markaziy asab tizimida joylashgan tegishli adrenergik retseptorlarning ulanish qobiliyatiga asoslangan ma'lumotlar asosida prognoz qilinishi mumkin. Adrenoreseptor α_1 va α_2 fizik-kimyoviy xususiyatlarida geterogen hisoblanadi. Shunday qilib, rat gepatotsitlarining plazma membranalarning α_1 -adrenoreseptorlari adrenalin yuqori va past afinit bilan bolanadi. Yuqori yaqinligi bo'lgan α_1 -adrenoreseptorlarga ulanish adrenalini 50 nM Kd va 1 mg oqsil uchun 200 mol bo'lgan Bmax xarakterlanadi. Ushbu ulash ioximbinga nisbatan prazozin bilan ko'proq ingibirlandi. Sichqon gepatotsitlarining plazma membranalari, shuningdek, adrenalinni yuqori (Kd = 1 nM) va past (Kd = 10 nm) yaqinligiga bolaydigan α_2 -adrenoreseptorlarni ham o'z ichiga oladi. Adrenalinning α_1 va α_2 -adrenoreseptorlari bilan o'zaro ta'sirining Kd qiymatini solishtirganda, hujayradagi adrenalin ta'sirida eng ko'p ishtirok etadigan retseptorlarning turi uning konsentratsiyasiga boliq. Shunday qilib, agar H-

epinefrin 10 nM konsentratsiyasida o'rganish uchun ishlatilsa, u asosan α_2 -adrenoreseptorlar bilan ta'sir o'tkazadi va agar fiziologik jihatdan samarali adrenalin konsentratsiyasi (50-100 nM) ishlatilsa, bu asosan α_2 -adrenoreseptorlar bilan o'zaro ta'sir qiladi. Yuqorida tavsiflangan α_1 -adrenergik retseptorlari turiga qo'shimcha ravishda, adrenalin ($KA \sim 1 \text{ mkm}$) uchun past sezuvchanlikka ega bo'lgan, lekin digidroergokriptin ($KL \sim 5 \text{ mkM}$) uchun yuqori sezuvchanlikka ega bo'lgan, jigar hujayralari plazma membranalarining α_1 -adrenergik ulanish uchastkalarining yana bir sinfi ham ma'lum. Jigar hujayralarining plazma membranari bilan H-dihidroergokriptinning hududlarining qariyb 80% ni tashkil qiladi.

Gepatotsitlar plazma membranalarini tripsinlar bilan yumshoq qayta ishlash α_1 retseptorlarini digidroergokriptin uchun yuqori afinit bilan o'zgartiradi, α_1 -adrenoreseptorlarga adrenalin uchun yuqori afinitga ega bo'ladi va ularning ikkinchisi ikkinchi proreseptors deb hisoblanishi mumkin. Ehtimol, tanada proretseptorlarning retseptorlarga o'tishi yoki, aksincha, bu jarayonning boshlanishining "bartaraf etilishi" paydo bo'lishi mumkin. 1990 yillarda gibrizatsiyalash usuli yordamida mRNK α -adrenergik retseptorlari α_1A , α_1B , α_1D subtiplarining sintezini kodlash va ularning in situ gibrizatsiyasi inson va kalamushlarning markaziy asab tizimida lokalizatsiyasi bilan aniqlanadi. α_1 -adrenergik retseptorlari uchun radioligandlarning yaqinligi quyidagi qatorda kamayadi: prazosin > WB4101 > phentolamin > oksimetazolin > adrenalin > norepinefrin; α_1 -adrenergik retseptorlarga: prazosin > WB4101 > fenolamin > oksimetazolin > epinefrin > noradrenalin; α_1D -adrenergik retseptorlarga: prazosin > WB4101 > noradrenalin > fentolamin > adrenalin > oksimetazolin.

α_2 -adrenoreseptorlar. α_2 -adrenoreseptorlar α_1 -adrenoreseptorlar bilan solishtirganda boshqa funktsiyalarni bajaradi.

Noradrenergik nerv sonlaridagi lokalizatsiya qilingan Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari noradrenalinning atrof-muhit va markaziy asab tizimida chiqarilishiga to'sqinlik qiladi.

Periferik presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlarning o'ziga xosligi, ajratib olingan quyonlar pulmoner arteriyasi uchun qilingan test ob'ekti sifatida foydalanilganda aniqlanadi. Klonidin, A-metilnoradrenalin va tramazolin tanlab selektiv tarzda rabatlantiriladi.

Presinaptik membranada joylashgan α_2 -adrenoreseptorlar fenilefrin va metoxin asosan bu arteriyaning postsinaptik α_1 -adrenoreseptorlarini faollashtiradi. Ioximbin va uning diastereoizomer rayvolsin qayd etilgan α_2 -adrenergik retseptorlarining selektiv antagonistlari xususiyatlarini namoyish etadi, Prazosin va boshqa diastereoizometr korinantin ioximbin α_1 -adrenergik retseptorlari selektiv antagonistlarining xususiyatlaridir. O'rganilayotgan boshqa barcha organlarda va to'qimalarda (quyonlarning yurak va ko'z qon tomirlari, kalamushlar yurak va vas defens, mushuklarning tomirlari, itning yuragi, sichqonchalarning vas defens) presinaptik α -adrenoretseptorlari quyonlarning o'pka arteriyasidagi α_2 -adrenoretseptorlaridek agonistlarga va antogonistlarga sezgirlikka ega edi. Bundan tashqari, xolinergik, serotoninergik asab tugunlarida va adrenergik neyronlarning tanachalarida presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari mavjud. Ushbu α_2 -adrenergik retseptorlari asetilxolin, serotonininni ajralishiga qarshilik qilib va mos ravishda noradrenergik membranalarni giperpolirizatsiyasida vositachilik qiladi. Noradrenalin va serotoninning Markaziy nerv sistemasida chiqarilishini tartibga soluvchi presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari turli xil sterokimyoviy podtiplarni o'zlarida namoyon etadi.

Markaziy nerv tizimi α_2 retseptorlari qon bosimini tartibga solishda, sedativ va titroqqa qarshi ta'sir o'tkazishda ishtirok etadi va tana haroratini boshqarib turadi, salivatsiya jarayonlarini va AKTGni chiqarilishni nazorat qiladi. Markaziy nerv sistemasida α_2 -adrenergik retseptorlari nafaqat presinaptik, balki postsinaptik membranalarda ham joylashgan. Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari markaziy asab tizimidagi barcha α_2 -adrenergik retseptorlarining eng kichik qismini tashkil etadi. Ushbu xulosaning asosi ^3H -klonidini bolab turgan miya hujayralari soni bo'yicha 6-oksido-famin tufayli

hosil bo'lgan noradrenergik nerv tugunlarining nobud bo'lishining zaif ta'siri aniqlandi.

Ko'p jihatdan markaziy α_2 -adrenergik retseptorlarning lokalizatsiyasi va funksiyasi hali aniq emas. Uning yechimi katta amaliy ahamiyatga ega, chunki MNSdagi α_2 -adrenergik retseptorlari yurak-qon tomir tizimining turli funktsiyalarini tartibga solishda ishtirok etadi deb taxmin qilish uchun barcha asoslar mavjud. Postsinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari presinaptikdan keyinroq aniqlangan. Inson kaft arteriyasining izolatsiyalangan sigmentlarini qisqarishiga to'sqinlik qiluvchi bir qator moddalarning xususiyatini baholab, α_1 -adrenoretseptorlarning blokatori prazosin bu munosabatda effektsizligini aniqlashdi. Shu bilan birga, prazosin inson ichaklarining tomirlarida norepinefrinning qisqartiruvchi harakatlarini bostiradi. Shuning uchun biz odamlarda aniqlanmagan mushaklar, pazosinga chidamli yoki α_2 -adrenergik retseptorlari va prazosin-sezgir yoki α_1 -adrenergik retseptorlari mavjud deb xulosa chiqarishimiz mumkin. α_1 va α_2 -adrenoretseptorlarning aralashgan antagonisti, fenolin barcha hollarda norepinefrin ta'sirini ingibirleydi. Keyinchalik α_2 -adrenoretseptorlar α_1 -adrenergik retseptorlari bilan bir qatorda kalamush, quyon va itlarning yurak va tomirlarining postsinaptik tuzilmalari aniqlangan. Post-sinaptik α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlari nafaqat antagonistlarga, balki agonistlarga ham turli xil sezuvchanlikka ega. Sichqonlarda α_1 -adrenoretseptor stimulyatsiyasi (-) – fenilefrin, α_2 -adrenergik retseptorlarni rabatlantirish esa - azepeksolni qo'llash davrida kuzatiladi. Asosan vazokonstruktor α_2 -adrenoretseptorlarni borligini isbotlovchi hamma tajribalar in vivoda o'tkazilgan. Shu bilan birga, in vitro qon tomir mushaklari bo'yicha olingan natijalar α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlari borligiga nisbatan noaniq. Inson tomirlarida α -adrenoretseptorlari α_1 - α_2 -adrenergik retseptorlardan farq qiladi, yoki ikki turdagi va undan ko'p retseptorlarning aralashgan populyatsiyasini ifodalaydi. Venalarning α -adrenergik retseptorlari arteriyalarda mavjud bo'lgan retseptorlardan farq qiladi va prazosin bilan bostirilmaydi. α -adrenergik retseptorlari ham o'ziga xos farqlarga ega. Olti darrandalardagi aortaning

postsinaptik α -adrenoreseptorlarini solishtirish ioximbin va klonidinning aorta α -adrenergik retseptorlari, kalamush aortasining α -adrenergik retseptorlari oralil xomyak, mushuk va itlar uchun eng yaqin sezuvchanlikka ega ekanligini va kamroq, dengiz cho'chqalari va quyonlarning aorta α -retseptorlariga o'xshashi aniqlandi.

Sichqoncha aortasining postsinaptik α -retseptorlariga nisbatan shuni aytish mumkinki, mavjud ma'lumotlar ularni faqat α_1 yoki α_2 -adrenoretseptorlar subsinfiga kiritishga yo'l qo'ymaydi. Shu bilan birga, yuqori selektiv α_2 -adrenergik stimulyatorlardan va blokatorlardan foydalanish itning bazilyar arteriyasi, v. Saphene itlari va tana orqa qismidagi tomirlar tajribalarida α_2 -adrenergik retseptorlarni aniqlash imkonini berdi. Bundan tashqari, α_2 -adrenoretseptorlar quyonning ichak enterositalari, inson va xomyak yo hujayralari, sichqon pankreatik hujayralari, inson va quyon trombositlarida, kaltakesak va qurbaqa melanositlarida mavjud. Ushbu retseptorlar ionlarning membrana orqali transportini stimulyatsiyasida ishtirok etadi, teofillin orqali lipolizni cheklanishi, insulin ajralishiga, trombositid agregatsiyasiga to'sqinlik qiluvchi va melanositlarda granular tarqalishini susaytiruvchi, shu bilan barobar melanositlarni stimullovchi garmonni chaqirilishini ta'minlaydi.

Taxmin qilinadiki, postsinaptik α_2 -adrenoretseptorlari noradrenergik asab tugunlariga to'g'ridan-to'g'ri yaqinlikda lokalizatsiyalangan bo'lishi shart emas va sinaptik bo'shliqda ajraluvchi endogen neyromediatorlarga qaraganda katta miqdorda ekzogen noradrenalinga ta'sir qilishi mumkin. Shu vaqt bilan birga organizmdagi α_1 -adrenergik retseptorlari hamma joyda noradrenergik asab tugunlari yaqinidagi postsinaptik memranalarda joylashgan.

1990 yillarda Gibrizatsiya usuli yordamida, α_1 -adrenergik retseptorlari holatida bo'lgani kabi, α_2 -adrenoretseptorlarining nomenklaturasi aniqlangan- α -adrenoretseptorlarning α_2A , α_2B , α_2C podtiplari va ularning markaziy asab tizimida joylashishi gibrizatsiya in situ yordamida odam va kalamushda aniqlandi. Radioligandlarning α_1 A-adrenergik retseptorlariga yaqinligi ushbu qatorda pasayadi: ioximbin > oksimetazolin > adrenalin > prazosin > norepinefrin;

α_2 B-adrenoretseptorlarga: yoximbin> fentolamin> prazosin> noradrenalin> oksimetazolin> adrenalin; α_2 C-adrenoretseptorlarga: ioximbin> fentolamin> prazosin> oksimetazolin> adrenalin> norepinefrin. Berilgan ma'lumotlar va adabiy ma'lumotlarni hisobga olgan holda quyidagi tasnifni taklif qilish mumkin:

I. Postsinaptik α_1 -adrenergik retseptorlari.

1. α_1 -Adrenoretseptorlar: qon tomirlari va urogenital organlarning ajratilmagan mushaklari (qisqarish).
2. Yurak α_1 -Adrenoretseptorlari (ijobiy inotrop ta'sir, aritmiya).
3. Jigarning α_1 -Adrenoretseptorlari (glikogenoliz, glyukoneogenez).
4. MNS (stimulyatsiya) ning α_1 -Adrenoretseptorlari.
5. Yog' to'qimalarining α_1 -Adrenoretseptorlari (fosfolipidlarning metabolizmini rabatlantirish).
6. Ekzokrin bezining α_1 -Adrenoretseptorlari (sekretsiyani rabatlantirish).
7. Ichak epiteliy hujayralarining α_1 -Adrenoretseptorlari (transepitelial suyuqlik tashuvchanlikni stimulyatsiya qilish).
8. Ichak silliq mushaklari α_1 -Adrenoretseptorlari (giperpolyarizatsiya, bo'shashtirish)

II. Postinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari.

1. Silliq mushaklaridagi qon tomirlar va boshqa organlarning α_2 -adrenoretseptorlari (qisqarish).
2. Yo hujayralarining α_2 -Adrenoretseptorlari (lipoliz ingibatsiyasi).
3. Meda osti bezi orolchalari B hujayralarining α_2 -Adrenoretseptorlari (insulin sekretsiyasining ingibiri)
4. Trombotsitlar α_2 -Adrenoretseptorlari (agregatsiya).
5. Melanositalarning α_2 -Adrenoretseptorlari (melanin granulasining tarqalishini ingibirlash).
6. MNS hujayralarining α_2 -Adrenoretseptorlari (xulq-atvor reaktsiyasi).

7. Simpatik gangliyaning α_2 -Adrenoretseptorlari (giperpolyarizatsiya).

8. Enterositlarning α_2 -Adrenoretseptorlari (membrane orqali ion transportini stimulyatsiya qilish).

III. Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari.

1. Markaziy va periferik noradrenergik nerv oxirlari α_2 -adrenoretseptorlari (norepinefrinning chiqarilishini ingibirlash).

2. Serotonenergik neyronlarda α_2 -adrenoretseptorlari (serotoninning chiqarilish ingibatsiyasi).

3. Xolinergik neuronlardagi α_2 -adrenoretseptorlari (atsetilxolinning ingibirlanishi).

α -adrenergik retseptorlarning molekulyar farmakologiyasi. Ligandlarning ushbu retseptorlari bilan o'zaro ta'sirining molekulyar mexanizmlari haqida ko'plab ma'lumotlar α -adrenergik retseptorlari vositasida agonistlar va antagonistlarning kimyoviy tuzilishiga bo'liq bo'lgan fiziologik ta'sirlarga va ularning α -adrenergik retseptorlari bilan aloqasi uchun radioligandlar o'rtasidagi raqobat munosabatlariga bo'liqligini o'rganish yo'li bilan olingan.

1933 yildan boshlab, ayrim adrenergik moddalarning fiziologik faolligining ularning tuzilishiga bo'liqligini o'rganishda, A-adrenergik faollik quyidagi ketma-ketlikda kamayishi haqida faraz shakllangan: R (-) - aralashmagan > S (+) = aralash = dezoksi birikmasi [2].

Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, assimetrik markazga ega bo'lgan (R = (-) - noradrenalin) molekulada ulanishda assimetrik uglerod atomining 4 guruhidan 3 tasi ishtirok etadi. Bu guruhlar asosiy amino guruhi, gidroksil va benzol gidroksi guruhi bilan aromatik halqadir. S = (R-) -noradrenalin va deoksi birikmasi (dopamin) uchun bu holda faqat α -adrenoretseptorlarning ikkita tomoni bilan aloqa qilish mumkin.

R (-) - va H (+) - noradrenalin, dopamin, R (-) - va S (+) - α_2 - aorta adrenergik retseptorlari va dengiz cho'chqa ichagi adrenoseptorlari bo'yicha 2- (3,4, a-

trioksibenzil) imidazolin va 2- (3,4-dioksibenzil) imidazolinning fenetilamin va imidazolinlar α adrenergik retseptorlari bilan farqli ravishda o'zaro ta'sirlashishi mumkin. Katexol halqasining bir yoki ikkala gidroksil guruhini olib tashlash α_2 -adrenergik retseptorlarga qarshi antagonist faollikning to'liq yo'qolishiga olib keladi, ammo uni faqat α_1 -adrenergik retseptorlariga nisbatan qisqartiradi. Shu bilan birga, fenetilamin va imidazolinlar uchun 3,4-digoksiketoxol guruhining mavjudligi α -adrenergik faoliyatining namoyon bo'lishi uchun maqbuldir. Agonistlarning har ikkala sinfi uchun α_1 -adrenoretseptorlar bilan bolik faoliyat o'rin bosuvchilar xarakteriga qarab quyidagi tartibda kamaygan: 3,4-dioksi-> 3-oksi-> 4-oksi-> fenol guruhi. Agar benzol gidroksil guruhi agonistlarning ikkala sinfi samaradorligida katta rol o'ynamasa, α_1 -adrenergik retseptorlari uchun fenetilamin va imidazolinlarning birikishiga teskari ta'sir ko'rsatdi.

Natijada aromatik va benzol gidroksil guruhlari imidazolinlar va fenetilaminlarning α -adrenoretseptorlari bilan o'zaro munosabatiga turli ta'sir ko'rsatadi. Molekulyar darajadagi bu farqlarning sababi hali o'rganilmagan.

Agar benzodioksan unumlarining α_1 - va α_2 -adrenergik retseptorlariga yaqinligi, ^3H -prazosin va ^3H -klonidini siqib chiqarish qobiliyati bo'yicha baholansa, albatta ularning kalamush miya membranalariga mos ravishda, benzodioksanlarning tuzilishidagi o'zgarish α -Adrenoretseptorlar va α_2 -adrenergik retseptorlari uchun ularning yaqinligiga juda ojiz ta'sir qiladi. α_1 -adrenergik retseptorlari uchun eng ko'p tanlab ta'sir ko'rsatuvchi modda- bu UK-33 274 dir. Benzodioksanlarning α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlari uchun tanlanganligi ushbu retseptorlari vositachiligining qon tomirlarini bostirish qobiliyati bilan bolik. Benzodioksanlarning α_1 -adrenergik retseptorlari bilan bolanishi ularning tuzilishiga bolikliгинi muhokama qilib, quyidagilarni aytish mumkin. 2 va 6-holatlarda ikkita metoksi guruhi mavjudligi ushbu retseptorlari uchun birikmaning yuqori birikishini oldindan belgilab beradi. Ushbu metoksi guruhlardan birining olib tashlanishi bu yaqinlikni pasaytiradi, 4-gidroksi guruhining qo'shilishi esa uni oshiradi. Yon zanjirdagi kislorod atomi moddaning α_1 -adrenoretseptorlariga o'xshashligi uchun ahamiyati yo'q. Bu

yerda katta ahamiyat ikkilamchi amino guruhga tegishli, chunki uning alkillash tarkibi α_1 -adrenergik retseptorlarga yaqinligini kamaytiradi. Benzodioksanlarning α -adrenoseptorlarga ulanishi stereospesifikdir, chunki u tarkibiy qismlarning yon zanjirida assimetriyaning markazida joylashgan konfiguratsiyaga bo'liq. α -adrenergiya retseptorlarining antagonistlar bilan o'zaro ta'siri haqidagi boshqa bir misol sifatida S-piperoksanning R-piperoksan bilan solishtirganda adrenalin α -adrenergik faolligini 18 marta bosish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatish mumkin.

Katexolaminlar gematotsitlarning A 1-adrenergik retseptorlari plazma membranalarini bilan o'zaro ta'siri natijasidir; Hujayra tarkibida kontsentratsion o'zgarishlar Ca^{2+} va K^{+} ga, glikogen parchalanishiga, karbongidrat metabolizmi fermentlarining faolligiga va boshqa glyukoza ajralishiga va bu o'zgarishlarning xarakterli metabolik zanjiriga olib keladi. α -adrenergik retseptorlarning fiziko-kimyoviy xususiyatlarini aniqlash bo'yicha tadqiqotlar digitonin yordamida inson trombositlaridagi membranalaridan α -adrenergik retseptorlarni eritib olish imkoniyatini ko'rsatdi. Turli ligandlar ^3H -yoximbinni eruvchan retseptorlari bolanishlaridan siqib chiqargan nisbiy samaradorlik α_2 -adrenoreseptorlari bilan o'zaro bo'liqligini ko'rsatadi. Agar membranadagi retseptorlari ^3H -yoximbin yoki ^3H -noradrealin bilan belgilanib, keyin saxaroz zichligi gradiyentida eritilib, sentrifuga qilingan bo'lsa, agonist (14.6S) tomonidan etiketlangan α -adrenergik retseptorlarining sediment koeffitsienti antagonist bilan belgilangan α -adrenergik retseptorlari (12,9S)dan oshib ketgan. Mualliflarning taxminicha, ushbu retseptor-agonist kompleksining yuqori sedimentatsiya koeffitsienti ushbu kompleksda GTF bilan bolaydigan regulyar oqsil mavjudligini aks ettiradi. ^3H -fenoksibenzaminli kalamush gepatotsitlari plazma membranalarini bilan α_1 -adrenoreseptorlar belgilasa, ularni Triton X-100 bilan solyubilizirlash mumkin. Protein tabiatli ajratilgan kompleksi 6 nm bo'lgan Stoks radiusiga ega edi. Poliakrilamid geldagi 3N-pfenoksibenzamin-belgilangan dori vositalari elektroforezini kamaytirish sharoitida natriy dodetsil sulfat borligida $M_g = 80,000$ va $58,000$ bilan ikkita radioaktiv cho'qqini ajratib

olish mumkin bo'lib, ularning ikkinchisi birinchisining proteolitik qismidir. α -adrenergik retseptorlarni o'rganish davomida molekulyar biologiya usullari qo'llanildi - retseptor genlarini klonlash. 6 ta α -adrenoretseptorli subtiplar uchun 6 xil gen klon qilindi [3]. A 1-adrenoretseptorli subtiplar orasidagi membranaviy zonalarda aminokislota qoldiqlarining 75% i va adrenoretseptorlar, α_2 -adrenoretseptorlar va β -adrenoretseptorlar o'rtasida o'xshashlik mavjud bo'lib, gomologiya 30-40% ni tashkil qiladi. -adrenoretseptorlari orqali hujayra tomonidan yuborilgan molekulyar signalni o'zgartirishni ta'minlaydigan biokimyoviy mexanizmlarni o'rganish asosan jigar hujayralarida bajariladi. Ushbu organing α_1 -adrenergik retseptorlari nisbatan yaqinda aniqlangan bo'lsada, ular hujayraning α -adrenergik ta'sirida ishtirok etgan molekulyar mexanizmlarga nisbatan eng batafsil tarzda o'rganilgan. Bu jigar dori vositalari olishning nisbatan osonligi (izolyatsiya qilingan jigar, jigar kesimlari, izolyatsiya qilingan gepatotsitlar va boshqalar) va jigar hujayralarining ishlash biokimyosi bo'yicha yetarli ma'lumotga ega bo'lishi bilan boliq. Gepatotsitlarda metabolik o'zgarishlarning katexolaminlar induksiyasi hujayra ichidagi tuzilmalar bilan emas, balki hujayralar yuzasida joylashgan α -adrenergik retseptorlari bilan o'zaro ta'siriga muvofiqlashganligi haqida kuchli dalillar mavjud. Ulardan eng muhimi quyidagilardir:

- 1) jigar hujayralari ichidagi hujayra organellarida katexolaminergik retseptorlar yo'q;
- 2) epinefrin jigar hujayralariga kirgandan so'ng tezda metabolizlaydi;
- 3) kopolipeptid (13 K) bilan kovalent o'zaro bolangan epinefrin, katta molekulyar massaga ega va adrenalinni hujayralarga kirib ketishiga yo'l qo'ymaydi, izolyatsiya qilingan gepatotsitlarga qo'shilganda, yoki erkin adrenalin kabi kalamushlarning jigarini perfuz qilganda erkin adrenalin kabi bir xil ta'sir ko'rsatadi. -adrenergik retseptorlari agonistlar tomonidan jigar fosforilatsiyasining stimullanishiga vositachilik qilganligi aniqlandi. Prazosin yohimbinga qaraganda taxminan 100 barobar kuchga ega, fosforilazning faollashuvini va adrenalin tomonidan Ca^{2+} ni chiqarishni

taqiqladi. Sichqonlarning fenilefrin α_1 -adrenoreseptorlari bilan farmatsevtik jigarini rabatlantirish birinchi navbatda singdirishga, so'ngra K^+ ni jigardan chiqarib tashlashga va K^+ ning absorbsiyasida Og miqdorini oshirishga olib keladi. Mitoxondriyada elektronni tashish ingibirga olib keladigan siyanid (1 mm) K^+ ni olishiga ta'sir qilmadi, lekin fenilefrinning hosil bo'lgan laktat ishlab chiqarishini 60% kamaytirdi va O_2 iste'molini 90% dan ortiq kamaytirdi. Oubain (0,8 mM) fenilefrin indushtirayotgan jigar hujayralarining kislorod yutishiga ta'sir qilmadi, balki laktat hosil bo'lishi va K^+ ning uytilishini ingibirladi. Bundan xulosashuki, fenilefrin ta'sirida K^+ uytilishida ishlatiladigan ATF mitoxondriyadagi fosforlovchi okisel jarayonida emas, balki glikoliz jarayonida hosil bo'ladi; laktat hosil bo'lishi Na^+ , K^+ ning ATF membrana plazmasida funksional faolligi oshishiga nisbatan ikkilamchidir. Jigar hujayralarining aksariyat α_1 -adrenergik javoblari kaltsiyga bo'liq. Bularga quyidagilar kiradi: 1) glikogenli sintezni inaktivatsiyalash; 2) glyukoneogenezni rabatlantirish; 3) piruvat kinaz inaktivatsiyasi; 4) plazma membranasi orqali K^+ transportini o'zgartirish va uning salohiyatini o'zgartirish; 5) fosfofruktokinazning faollashishi. Ushbu jarayonlarda kaltsiyni tasdiqlaydigan natijalar quyidagicha ifodalanadi: 1) gepatotsitlar Ca^{2+} ga bolaydigan EGT bilan inkubatsiya qilinganida glikogenolizning faollashishi yo'qoladi; 2) faollashtirish kaltsiy ionofori A 23187 qo'shilganda sodir bo'ladi; 3) fosforilaza 3 ni fosforilaza 3 ga o'zgartiradigan fosforilaz kinaz (Ca^{2+} , 10^{-8} va 10^{-6} M kontsentratsiyasida Ca^{2+} allosterikni ogohlantiradi (bu Ca^{2+} kontsentratsiyasi odatda sitosolda kuzatiladi). Ca^{2+} ning katekolaminlarning bunday ta'sirini amalga oshirishda aminokislotalarni nafas olish va tashishni rabatlantirish juda katta ehtimollikdir, ammo qo'shimcha dalillarni talab qiladi. Shu munosabat bilan bugungi kunda tadqiqotchilar bu jarayon α_1 -adrenergik retseptorlari vositachiligida sodir bo'lishiga ishonib, jigar hujayralari sitosolidagi Ca^{2+} kontsentratsiyasini oshiruvchi katekolaminlarning mexanizmlarini o'rganish uchun harakat yo'naltirishdi. Sitosolda Ca^{2+} kontsentratsiyasini oshirishning asosan ikki yo'li mavjud. Ulardan birinchisi, Ca^{2+} ning hujayralararo muhitdan hujayralarga kirib

borishi. Adrenergik stimulyatsiyadan keyingi dastlabki davrlarda, Ca^{2+} hujayralari tomonidan absorbsiyani kuchaytirganda, atomning assimilyatsiya qilish metodlari, metall xromli bo'yoqlar, klorotratsinklin fluoresansi va Ca^{2+} -yelektiv elektrodlari aniqlanmadi; Darhaqiqat, hujayralardan Ca^{2+} ning chiqishi ortdi. Bundan tashqari, Ca^{2+} ning EGTA bilan inkubatsiya muhitidan chiqarilganda, jigar hujayralarida fosforilaz faolligining agonist stimullanishining darajasi va kattaligi hech qanday kamayishi kuzatilmadi. Shuning uchun Ca^{2+} ning hujayra ichidagi tarkibini ko'paytirish mexanizmining mavjud emasligi yoki mavjud bo'lsa ham, bu asosiy narsa emas. Shu bilan birga, ikkinchi mexanizm foydasiga ko'p ma'lumotlar mavjud, unga ko'ra, sitosoldagi Ca^{2+} darajasining o'sishi u hujayra ichidagi zahiralardan mobilizatsiya qilish bilan boliq. Adrenalin miqdori mitoxondriyada $^{45}\text{Ca}^{2+}$ miqdorini 50% ga pasaytiradi. Biroq, Ca^{2+} ning boshqa hujayra tuzilmalaridan ozod etilishi masalasi mantiqsizdir. Yuqorida aytib o'tilganidek, α_1 -adrenoreseptor agonistlarining barcha ta'siri hujayra yuzasi bilan o'zaro ta'sirlashuvidan kelib chiqadi. Buning tasdiqi - mitoxondriyaning Ca^{2+} ni va fiziologik kontsentratsiyalarda ularga adrenalinning bevosita ta'siri bilan mikrosomalarning yetishmasligi. Boshqa tomondan, yana bir savol tutiladi: birlashma mexanizmi qanday aradrenoreseptorlarning faollashuvi va hujayra ichidagi zahirada Ca^{2+} ning chiqishi yoki hujayradan tashqaridagi muhitga kirishi o'rtasida qanday farqi bor? Zamonaviy g'oyalarga ko'ra, bu kontseptsiyada fosfatidilinozitol almashinuvida muayyan rol o'ynashi mumkin. Gepatotsitlarning α_1 -agonistlar bilan inkubatsiyalanishi ^{32}P qo'shilishi bilan belgilanadigan fosfatidilinozitolning degradatsiyasini oshiradi. Ushbu agonistlar tomonidan kelib chiqqan fosfatidilinozitolning nobud bo'lishi sitozoldagi Ca^{2+} kontsentratsiyasining o'zgarishiga qaraganda ancha oldin sodir bo'lganligi haqida dalillar mavjud. Shu bilan birga, fosfatidilinositol metabolizmida juda kichik o'zgarishlar maksimal fiziologik javobga olib kelishi mumkin. Ca^{2+} ning plazma membranalaridan chiqarilishi, hujayraning Ca^{2+} ga nisbatan o'tkazuvchanligini oshirish va Ca^{2+} ning organellardan qochishiga olib

keladigan hujayra ichidagi mediatorning shakllanishi natijasida fosfolipaz S bilan katalizlangan fosfatidilinositolning degradatsiyalanishi natijasida sitozoldagi Ca^{2+} darajasining ortishi kuzatilishi mumkin. Hozirgi vaqtda bu mexanizmlarning barchasi ko'proq bog'liqligi isbotlanganidan ko'ra, gipotetik toifaga kiradi. Shu nuqtai nazardan, safarbarlik mexanizmi bo'yicha uchinchi savol tutiladi, hujayra ichidagi kaltsiy: Qanday molekula ikkinchi darajali vositachi sifatida qaralish mumkin? Ular inozitol-1,2-siklofosfat yoki inositol-1-fosfat bo'lishi mumkin emas, chunki ular mitoxondriyaning Ca^{2+} ga ta'sir qilmaydi. 10^{-4} M kontsentratsiyasida fosfatidat kaltsiy mitoxondriyasidan Ca^{2+} ni chiqarishga olib keladi, ammo bu ta'sir oksidlovchi fosforillanishning ajralishi natijasidir. Bundan tashqari, fosfatidilinositolni yo'q qilish, α_1 -adrenoreseptor agonistlarining lipidlar almashinuviga ta'sir qilishining yagona usuli emas. α_1 -adrenoreseptorlari orqali harakat qilayotgan adrenalin fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat gepatotsitlarida Ca^{2+} ga bolaydigan va buzilib ketadigan buzilishni rabatlantiruvchi hisobot mavjud. Ushbu buzilish fosfatidilinositolni yo'qotishdan ko'ra tezroq sodir bo'lgani uchun hujayraning α_1 -adrenergik retseptorlarini stimulyatsiya qilishdagi asosiy javobidir, deb taxmin qilish mumkin. Shu bilan birga, bu erkin jigarda polifosfenokitlarning erkin Ca^{2+} degradatsiyasiga vositachilik qiladimi, noaniqmi (ko'z qorachil mushaklarida shunday harakat qilishini unutmang). Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Ca^{2+} ga va fosfatidilserin va diatsilgliserin kabi fosfolipitlarga boliq bo'lgan protein kinazlari α_1 -adrenergik stimulyatsiya uchun hepatositalarning o'ziga xos javoblarida ishtirok etadi. Jigar hujayralarida metabolik o'zgarishlar bilan α_1 -adrenergik stimulyatsiya mexanizmlari haqidagi fikrlarimiz to'liq emas va turli farazlarni yaratish bosqichida. Ikkita muhim faktlar o'rnatilgan: 1) α_1 -adrenoretseptor agonistlarining biologik faolligi ular tomonidan vositachilik qiladi, faqatgina jigar hujayralari yuzasida joylashgan ushbu retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlashuvi; 2) agonistlarning metabolik ta'sirining ko'pi kaltsiyga bog'liq. Ko'rinib turibdiki, birinchi navbatda keyingi harakatlar agonistlar bilan o'zaro munosabatlar vaqtida α_1 -adrenergik retseptorlari yaqinida plazma

membranasida yuzaga keladigan molekulyar voqealarni o'rganishga yo'naltirilgan bo'lishi kerak. Ular bir emas, balki bir necha reaksiyalar bo'lishi mumkin, masalan, Na^+ , K^+ -ATPaza, fosfolipaza C va boshqalar kabi fermentlarning faolligini o'zgartirishda membranalarning ionlar uchun o'tkazuvchanligi o'zgarishi, yuqorida aytilgan hujayralardagi metabolik ta'sirlarning aksariyati vositachilik qilgan. Boshqa organ va to'qimalarda α_1 -adrenergik mexanizmlar jigardan ko'ra kamroq o'rganilgan. Ammo, asosan, bu mexanizmlar bir-biriga o'xshashdir. Ko'pchilik silliq mushak organlari hujayra ichidagi Ca^{2+} konsentratsiyasining ortishi bilan boliq bo'lgan qisqarish orqali α -adrenergik stimulyatsiyaga javob beradi. Buzilmaydigan mushaklarning qisqarishi miyozinning engil zanjirlari Ca^{2+} kalmodulinga boliq kinazni stimulyatsiya qilish natijasida hosil bo'ladigan mushaklardagi aktin bilan o'zaro ta'sir qilish uchun zarur bo'lgan fosforillanishni katalizatsiyalash natijasida yuzaga keladi. α_1 -agonistlar buzilmaydigan mushaklarda jismoniy yoki tonik kamayib ketishi mumkin. Jismoniy pasayish hujayra tashqari Ca^{2+} yo'qligida yuzaga keladi, bu sarkoplazmik retikulumdan, mitoxondriyalardan yoki plazma membranalaridan Ca^{2+} ning harakatlanishini ko'rsatadi. Shu bilan birga, tonik qisqarishi faqat hujayra tashqari Ca^{2+} borligida sodir bo'ladi. α_1 -agonistlarning induksiyanmagan mushaklarning qisqarishi bilan, Ca^{2+} uchun membranalarni o'tkazuvchanlik regulyatori sifatida fosfatidilinositol metabolizmiga hamroh bo'ladi. Bu fosfatidilinositolning metabolizmi davomida hosil bo'lgan fosfatidatning buzilmagan mushaklardagi kamayishiga olib keladi. α_1 -antagonist prazosin α_2 -antagonisti yohimbin bilan taqqoslaganda, 3marta ko'proq noradrenalin yordamida stimullanadigan quyonlar ajratilgan aortasi miotsitlariga ^{45}Ca kirishini va ularning hujayra ichi Ca^{2+} ga qo'yib yuborilishini ingibirleydi. Natijalar α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlarning Ca^{2+} ga kirishiga yoki Ca^{2+} ning chiqishi bilan olib borilmasligi haqidagi farazni qo'llab-quvvatlamaydi va bu retseptorlarning bitta kichik tipining ikkala jarayonga vositachilik qilishi mumkinligini taklif qiladi. Mualliflar, vazokonstriksiyani faollashtirish uchun turli α_1 va α_2 adreno reseptor agonistlaridan foydalanish bilan kuzatilgan kaltsiy

antagonistlariga sezuvchanlikdagi farq, retseptorlarning faollashgan kaltsiy kanalining tengsiz stimulyatsiyasi bilan boliq,,, deb hisoblashadi. α_1 -agonistlarni miyosit hujayralarida hujayra ichi Ca^{2+} darajasini oshirish uchun qo'shimcha ravishda, bir qator holatlarda vas-deferens va oshqozonda siklik GMP tarkibining ko'payishi qayd etildi. siklik GMP o'z-o'zidan mushaklar qisqarishiga olib kelmaydi va guanin nukleotidlari (GTP va 5'-guanilimidofosfat) adrenal va fenilefrinni ajralmagan mushaklardagi α_1 -adrenergik retseptorlarga yaqinlashtirmaydi. Guanin nukleotidi GFP (1CHN) ning adrenalning 3H-prazosin va ^{125}I -BE2254 bilan raqobat yurak membranalariga α_1 -adrenergik retseptorlari bilan bolanish qobiliyatiga ta'siri topilmadi. Shunga qaramay, guanin nukleotidlari katexolaminlarning β -adrenergik retseptorlariga yaqinligini pasaytiradi. Keling, markaziy asab tizimida α_1 -adrenergik mexanizmlari haqidagi mavjud ma'lumotlarni ko'rib chiqaylik. Miya va umurtqa miya hujayralarida α_1 -adrenergik retseptorlarni rabatlantirish fosfatidilinozitol metabolizmini kuchayishiga va hujayra ichidagi darajasining oshishiga olib keladi. Adrenergik agonistlarning miya membranalariga bolash va miyada mushak yiilishini uyotish uchun α_1 -antagonisti WB4101 bilan raqobatlash qobiliyati o'rtasida korrelyatsiya mavjud edi. Miya ichidagi siklikAMP ning o'sish darajasi hujayra tashqari muhitda Ca^{2+} konsentratsiyasiga boliq ekanligi aniqlandi. Bundan tashqari, siklikAMPning to'planishida, ehtimol, E guruhidagi prostaglandinning ahamiyati bor. Ushbu kuzatuv A 1 agonistlarining prostaglandin sintez ingibitorlari borligida kortikal va gipotalamik kesimlardagi cAMP birikishini induktsiyalashga moyilligini pasayishiga va prostaglandin E2 qo'shgandan keyin, bu qobiliyatini qayta tiklash bilan qo'llab-quvvatlanadi. MNS da -adrenergik mexanizmlarning o'ziga xos xususiyati α_2 -adrenoretseptor stimulyatsiyasini CAMP ning hujayra ichidagi darajasidagi o'zgarish bilan birlashtirilishidir, chunki bu reaksiya α_1 -adrenoretseptorlarni o'z ichiga olgan boshqa to'qimalarda kuzatilmaganligini ta'kidlash kerak. Yog 'hujayralarida A 1-agonistlar fosforilaz faolligini kuchaytiradi, glikogen sintezani inaktivatsiyalaydi, ^{32}P ning fosfatidilinositolga

qo'shilishini orttiradi, ^{42}K + rentgen va kislorod yutilishini oshiradi. Belgilangan effektlar hujayra tashqari Ca^{2+} kontsentratsiyasining pasayishi bilan kamayib, kaltsiy ionofor A23187 dan kelib chiqishi mumkin. Ehtimol, ular adipotsitlarda Ca^{2+} darajasining ortishi bilan bolliqdir. agonistlarning quloq oldi va boshqa so'lak bezlari, ko'z yoshi beziga ta'siri hujayralarining K^{+} ga o'tkazuvchanligini oshirishga, so'ngra hujayralardan suv chiqarishga olib keladi. Kaliy o'tkazuvchanligining ortishi Ca^{2+} hujayra ichidagi darajasining oshishiga sabab bo'ladi. Jigar hujayralarida bo'lgani kabi, bu bezlarning hujayralarida α_1 -adrenergik stimulyatsiyaga ega bo'lgan ion oqimlarining o'zgarishi fosfolipidlarning almashinuvi o'zgarishi va bu jarayonda fosfatidatning ishtirok etishi bilan bolliq deb taxmin qilinadi. α_1 -adrenergik mexanizmlarni ko'rib chiqishni tugallayotib, shuni ta'kidlaymizki, α_1 -adrenoretseptorlar stimulyatsiyasi (MNS hujayralaridan tashqari) siklikAMF darajasining o'zgarishi bilan bog'lanmagan, balkim Ca^{2+} hujayra ichi kontsentratsiyasi ortishi bilan olib boriladi. Bu o'sish hujayradan tashqari Ca^{2+} ning kaltsiy "eshiklari" orqali plazmatik membranalarga kirib kelishi yoki Ca^{2+} ning uning hujayra ichidagi organellalari va plazmatik membra bilan bolanishuvidan ozod etilishi bilan shartlanadi. Ca^{2+} hujayra ichidagi darajasining o'sishi mantiqiy mexanizmlari boshqacha bo'lishi mumkin. α_1 -adrenoretseptorlarning faollashishi plazma membranasida hujayra ichidagi mediatorning paydo bo'lishiga olib keladi, bu esa mitoxondriyalarda va, ehtimol, endoplazmatik retikulumda, unga bolangan Ca^{2+} ni chiqarishga olib keladi. Ehtimol, bu hujayra ichi vositachisi rolini fosfatidat– fosfolipidlar metabolizmi mahsuli bajarishi mumkin. Ko'p to'qimalarda α_1 -adrenergik retseptorlari va M-xolinergik retseptorlarning faollashishi fosfatidilinozitolning almashinuvining ortishi bilan bolliqligini alohida ta'kidlash kerak. Nazariy jihatdan, α_1 -adrenoretseptorlar plazma membranasida fosfatidilinozitolning gidrolizini katalizatorga keltiradigan fosfolipaza C ning faoliyatini nazorat qilaoladi. Ushbu gidroliz birinchi navbatda "kaltsiy eshiklari" ni kashf etishi mumkin; ikkinchidan, fosfatidat (yoki boshqa ikkinchi darajali hujayra ichidagi vositachisi)

shakllanishi bilan birga bo'ladi. α_1 -adrenoretseptorlarning faollashishi bilan sitozoldagi Ca^{2+} kontsentratsiyasini oshirish α -adrenergik stimulyatsiya qilinganidan keyin kuzatiladigan ta'sirlarning ko'pini tushuntirishi mumkin. Calmodulinga bolash orqali kaltsiy hujayradagi ma'lum α_1 -adrenergik javobda ishtirok etadigan muayyan hujayra oqsillarini fosforilatsiyasini katalizlaydigan proteinkinazlarini faollashtiradi. Albatta, bu faraz α_1 -adrenergik agentlarning kaltsiyga bog'liq va kaltsiy-mustaqil ta'sirini amalga oshirish uchun boshqa mexanizmlarni iste'mol qilmaydi. α_1 -adrenergik retseptorlari G_q -oqsillari bilan fosfolipazlar C, D yoki A_2 bilan ishtirok qilganligi va ularning faollashuviga sabab bo'lganligi aniqlandi. Bunda y holda, yuqorida aytib o'tilganidek ushbu retseptorlarning o'ziga xos joylari oldindan geterogen bo'lgan: α -retseptorlari yurak, jigar, radikal membran, prostata, o'pka, vas deferens (5-metilurapidilning selektiv antagonisti)da to'plangan, A_1 -retseptorlari - buyraklar, taloq, aortik o'pka, miyacha po'stloida (selektiv antagonist WB4101), $\alpha_1 D$ -retseptorlari - aorta, miyacha po'stlog'i, prostata, gipokampda to'plangan. Tabiiy agonistlar adrenalin va norepinefrin α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlari bilan boliq nisbiy noaniqlikni namoyish etadi. Shuning uchun ularning turli-tuman to'qimalarda α -adrenergik ta'siri α_1 va α_2 -adrenergik retseptorlari zichligi bilan aniqlanadi. Masalan, trombositlar faqat α_1 -adrenoretseptorlarni o'z ichiga oladi va parotid bezi asosan α_1 -adrenoretseptorlardir. Shu bilan birga, ayrim to'qimalarda ushbu retseptorlarning ikkala podtipi ham bir vaqtda mavjud bo'ladi (bu bachadon, miya va adipositlar mushaklari uchun to'ri keladi), bu retseptorlarni bolashni va hujayraning keyingi metabolik javobini tahlil qilishni qiyinlashtiradi. Selektiv agonistlar va antagonistlar yaratish bizni ushbu retseptorlarning xarakteri va funktsiyalarini yaxshiroq o'rganishga imkon berdi, ammo fiziologik javob paydo bo'lishi bilan α -adrenergik retseptorlari aktivatsiyasini konjugatsiya qilish muammosida hali ko'p noaniqlik mavjud. Lokalizatsiya va funktsiyalarida farq qiluvchi post-va presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari mavjud bo'lgani uchun bu retseptorlarning α_2 -adrenergik mexanizmlarini alohida hisobga olish kerak.

Barcha postsinaptik α_2 -adrenergik retseptorlarining umumiy xususiyati adenilat siklaza ingibirlash orqali hujayra ichi darajasining pasayishi induksiyasidir. α_2 -agonistlarining trombosit adenilat siklazga qarshi ta'sirining namoyon bo'lishi uchun GTP mavjudligi aniqlandi. α_2 -agonistlarining ta'siri ostida adenilat siklaz kamayadi, ammo uning Mg^{2+} , ATP yoki erkin Mg^{2+} ga yaqinligi o'zgarmaydi. Trombotsitlar inkubatsiya muhitida Na + kontsentratsiyasining ortishi bilan adrenalinning adenilat siklazga qarshi ta'sirini kuchaytirildi va kateterin katetolaminlarini kamaytirish uchun α_2 -adrenoretseptorlarining qobiliyati pasayib ketdi. Guanin nukleotidlari agonistlar uchun emas, balki antagonistlar uchun trombosit α_2 -adrenoretseptorlarining afinitesini pasaytiradi, chunki α_2 -adrenergik retseptorlari ikki holatda bo'lishi mumkin va guanin nukleotidlari yuqori afinitiv retseptorlarni past taqsimlanish holatiga aylantiradilar. Boshqacha aytganda, bu holda guanin nukleotidlari modulyator sifatida xizmat qiladi. Shu bilan birga, GTP, GFP (NN) F / GFP (CHg) F va GTP- γ -S turun analoglari tomonidan trombosit adenilat siklaza to'liq faollashishi bilan, ferment GTP borligida yoki yo'qligida adrenalinning inhibitiv ta'siriga qarshi sezuvchanligini yo'qotadi. Bundan tashqari, bu analoglar adrenalin tsiklazini adrenalin va GTP bilan ingibir qilish deb atashadi. Ushbu natijalarni hisobga olgan holda, quyidagi fikrlarni bildirish mumkin: 1) ingibirlash adrenalin trombosit adenilatsiklaza fermentning katalitik faol shaklini inaktivatsiya qilish bilan boliq; 2) bu jarayon GTPazning stimullanishiga va adenilatsiklaza tizimi bilan birlashtirilishi mumkin. α_2 -agonistlar α_2 -adrenergik retseptorlari bilan adenilat siklazaning tartibga solinadigan membranani komponenti (ehtimol GTPaza) bilan bolanishiga va bu murakkablikni guanin nukleotidlariga olib keladi. Yuqorida keltirilgan taxminning dalili inson trombositlaridan ajratilgan etiketli agonist- α_2 -adrenergik retseptorlari majmuasining 4.6S sedimantasiya koeffitsientiga ega bo'lishi va etiketli antagonist- α_2 -adrenoretseptor majmuasi 12,9S bo'lishi mumkin. Shunisi ko'rsilganki, α_2 -adrenergik retseptorlari 3H-yohimbin antagonistining insonning trombositlaridagi buzilmasligiga o'ziga xos ulanishi 2-7 nM ajratish mutanosibligi va trombositlar uchun 200-400 ta birlashadigan

joylar bilan tavsiflanganligi ko'rsatilgan. Trombotsitlardagi siklikAMP ning to'planishi ingibirlash kuzatilgan adrenalın konsentratsiyasi uning konsentratsiyasi kattaligini tashkil qilgan. Bunda ^3H -yohimbinning ulanishining ingibitsyasini sodir bo'lgan konsentratsiyasiga asoslangan. Shu bilan birga, adrenalinning adenilat siklaza yordamida ingibirlanganda yohimbine konsentratsiyasi α_2 -adrenergik retseptorlarni ishol qilish uchun zarur bo'lganidan 10 baravar ko'p edi. Shunday qilib, bu natijalar shuni ko'rsatadiki adenilat siklaza inhibitsiyonunun qisqa yashovchi agonist-retseptor-adenilat siklaz majmuasini shakllanishiga boligligini ko'rsatadi. Monovalent ionlar (Li^+ , Na^+ , K^+) va GTP konsentratsiyasi borlida ko'proq bo'ladi va jigar hujayralarining plazma membranaları α_2 -adrenoreseptorlarini faollashtiradigan 1 mM, adenilat siklaz ingibirlanadi. Shu bilan birga, monovalent ionlar yo'q bo'lganda, EGTA va GTP ning past konsentratsiyasi ($<0,1$ mkM) mavjud bo'lganda, ushbu retseptorlarning stimullanishi adenilatsiklaza faoligini oshirishi bilan birga keladi: bu ta'sir Mg^{2+} yoki Ca^{2+} inkubatsiya muhitiga qo'shilganda teskari edi. Boshqacha aytganda, GTP va kationlarining konsentratsiyasiga qarab konjugatsiya plazma membranalarining α_2 -adrenoreseptorlari ijobiy yoki salbiy hisoblanadi. Ko'rinib turibdiki, Mg^{2+} , Ca^{2+} va Na^+ α_2 -adrenoreseptorlarning konjugatsiyasini guanin nukleotidlarini bolovchi rahbatlantiruvchi yoki adenilat siklaz-ingibituvchi oqsillar bilan tartibga soladi. Na^+ (140 nM) va GTP (0,1 mM) aminoklinidin konsentratsiyasini oshiradi bu quyonlarning yonbosh ichakning enterositalari plazma membranalarining α_2 -adrenoreseptorlari bilan bog'lanib turgan ^3H -klonidini almashtiradi. Agonistlarning markaziy asab tizimining α_2 -adrenergik retseptorlari bilan bog'lanishi guanin nukleotidlarining mavjudligida kamayadi. Ushbu pasayish ikki tomonlama kationlar tomonidan qaytariladi. Boshning korteksida miyaning yuqori va quyi yaqinligi bo'lgan α_2 -adrenoreseptorlari topildi. Guanin nukleotidlari yuqori afinitetga ega bo'lgan retseptorlari sonini kamaytiradi va Mn^{2+} , Mg^{2+} va Ca^{2+} (0.01-1 mM), ularni ko'paytiradi. Divalent kationlarining va GTP ning kombinatsiyalangan samarasi bilan α_2 -adrenergik retseptorlari soni sezilarli darajada ko'paygan. Ikki valentli

kationlardan farqli o'laroq, Na^+ α_2 -adrenoreseptorlarning sonini ham yuqori, ham past pastlik bilan kamaytiradi. Ushbu ma'lumotlarning markaziy asab tizimining barcha adrenoreseptorlariga qarashini va uni pre- yoki postsinaptikaga alohida e'tibor bering. Taqqoslanmagan mushaklardagi α_2 -adrenergik mexanizmlar haqida juda kam ma'lumotlar mavjud. Faqatgina α_2 -adrenergik retseptorlari vositachiligida buzilmaydigan mushaklarni kamaytirish uchun hujayra tashqari Ca^{2+} ning kerakligi ma'lum. $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ va Ca^{2+} hujayralarining blokerlari α_2 -adrenoreseptorlarning faollashuvi bilan qon tomir mushaklar qisqarishini ingibirlagani sababli, hujayradan tashqari Ca^{2+} tomir mushaklari membranasini tuzishda muhim rol o'ynaydi deb hisoblash mumkin. Shu bilan birga, α_2 -adrenergik stimulyatsiya, buyraklarning kortikal moddasida va parotid bezida, qalqonsimon bezdagi neuroblastoma va glioma gibridining hujayralarida adipoz to'qimalarda adenilatsiklaza ingibitsiyasini ko'rsatdi. Bu inhibitsiya GTP va monovalent kationlarining mavjudligida yuzaga keldi. Adenilatsiklaza tushganida, α_2 -adrenergik stimulyatsiya tufayli oshqozon osti bezi, o't pufagi, qurbaqa terisi, qalqonsimon bez, parotid bez, to'g'ri ichak, yurak va glial hujayralardagi siklikAMP darajasining pasayishi kuzatildi. Shunday qilib, odatda, postsinaptik α_2 -adrenergik retseptorlarning faollashuvi hujayralardagi siklikAMP kontsentratsiyasining pasayishiga olib keladi. siklikAMP kontsentratsiyasining qisqarishi, ehtimol, adenilatsiklaza faolligini pasayishi bilan boliq. Bunday ingibitsiyada GTP borligini talab qilinadi. GTP va GTP ni bog'laydigan oqsil, α_2 -adrenoreseptorlari va agenstruktorlarning agoner-retseptorlari bilan o'zaro ta'siri davrida adenilat siklazning katalitik komponenti orasidagi agonistlar bilan o'zaro bog'lanishiga javob beradigan GTP-ulanish oqimidir. Hozirda presinaptik α_2 -adrenergik mexanizmlar haqida bir necha so'z. Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari ustida harakat qilganda, presinaptik membranlarning o'tkazuvchanligi Ca^{2+} va K^+ uchun o'zgaradi, siklikAMP va siklikGMP darajasi va Na^+ , K^+ -ATPazning faolligi ortadi. Kaltsiy antagonisti Cd^{2+} va norepinefrin kalamush miya yarim korteksining bo'limlaridan 3H-noradrenalinning elektr bilan ogohlantiruvchi relefini ingibirlaydi. Cd^{2+} va

norepinefrinning bu ta'siri 4-amidopirin borligida kamayadi va Ca^{2+} hujayra tashqari konsentratsiyasining pasayishi bilan tiklandi. Presinaptik retseptorlarni fentolamin bilan bloklaganda Cd^{2+} ning ingibirlovchi ta'siriga ta'sir ko'rsatmaydi. Tetrodotoksin mavjudligida norepinefrin samarasi sezilarli darajada kamaytirdi ^3H -noradrenalin, K^+ (20 mM) dan kelib chiqadi. Shuni faraz qilish mumkinki, α_2 -adrenergik retseptorlari Ca^{2+} ning kiritilishidan keyin mediator sekretsiyasini tartibga solishda ishtirok etishi mumkin. Hujayra ichiga kirgandan so'ng, Ca^{2+} hujayra ichidagi retseptorga bog'lanadi, masalan, kalmodulin (keng tarqalgan kaltsiy bilan bolaydigan protein), masalan, kaltsiy-kaltsiyni bog'lab turuvchi tranzitotni stimulyatsiya qilish uchun zarur bo'ladi. Neyronal hujayralardagi α_2 -agonistlar siklikAMP darajasida pasayish va siklikGMP darajasini oshirishi ma'lum va dibutiril siklikGMP oksidmetazolinning ^3H -noradrenalinning chiqarishiga ingibirlovchi ta'sirini simulyatsiya qiladi. Shuning uchun siklikAMP va / yoki siklikGMP A-adrenergik stimullashning neyrotransmitterning sekretsiyasi uchun javobgar bo'lgan kaltsiy bilan bog'laydigan hujayra ichidagi hududlarga ta'sirini mediator sifatida bajarishi mumkin. Biroq, bu jarayonlarda siklikAMP va siklikGMP ning roli aniqlanishi kerak. Mavjud tushunchalarga muvofiq, α_2 -retseptorlari transduktori adenilatsiklaza yoki kaliy kanali stimulyatsiyasi yoki L yoki N tipidagi kaltsiy kanallarining stimullanishiga yordam beruvchi G oqsilini va, ehtimol, fosfolipazaning faollashuviga yordam beruvchi $\text{G}_{j/o}$ proteinini vositachilik qiladigan G_j oqsil bo'lishi mumkin C va α_2 -retseptorlarining geterogenligi, α_{2A} - retseptorlari trombositlarda, miya korteksida, orqa miya shoxlarida (selektiv agonist oksimetazolin), jigar va buyraklardagi α_{2B} - retseptorlari (selektiv antagonist prazosin) va miya korteksidagi α_{2C} - retseptorlari bilan lokalizatsiya qilinganligi bilan ifodalanadi (selektiv antagonist prazosin).

4.1.2. β -adrenoseptorlar. α -adrenergik retseptorlari kabi β -adrenoseptorlar bir xil. Etanolamin yon zanjirining α -uglerod atomida alkili tiklash moddalari bilan β -adrenoreseptor antagonistlari katekolaminlarning qon tomir va yurak ta'siriga

barham berish uchun turli xil qobiliyatiga ega. β -adrenergik retseptorlari β_1 va β_2 ga ajralishi adrenergik agonistlarning ba'zi organlarda ta'sirini aniqlashdan so'ng boshlandi. Yurak va yog' to'qimasida β_1 adrenergik retseptorlar, bronx va qon tomir mushaklarida esa β_1 adrenergik retseptorlari deb ataladi [2-8].

β -adrenoreseptorlarining bir necha subklasslari mavjudligi ba'zi antagonistlar (amaliyotda, atenolol, metoprolol) katekolaminlarning yurakka ta'sirini yanada samarali ravishda bloklaganligi, boshqalari (salbutamol, soterenol) bronxial tublar uchun selektivlik borligini tasdiqladi. β_1 -adrenergik retseptorlari adrenalalin va norepinefringa nisbatan bir xil sezuvchanlikka ega deb xisoblanadi; ular asosan yurak, yog' to'qimalarida, tomirlarda va miyada mavjud. Shu bilan birga, β_2 -adrenergik retseptorlari noradrenalindan ko'ra adrenalalin uchun katta afinitetga ega; Ular o'pkada, jigarda, turli muskullar va ichki organlar mushaklarida topiladi. Ba'zi JIB-larning retseptorlarga cheklangan kirishlari sababli, selektiv to'qimalarda emilim va degradatsiyaga uchrashi β_1 va β_2 -adrenergik retseptorlarining aniq farmakologik xususiyatlarini aniqlash qiyin. β -adrenoreseptorlar vositachiligining farmakologik ta'sir etishi nafaqat retseptorlarning o'ziga xosligiga bog'liq, balki indikator-moddalarining farmakokinetikasiga bog'liq. B1-adrenoreseptorlar sinapslarning bir qismidir va asosan nerv oxirlaridan chiqqan norepinefringa ta'sirlanadi va B2 adrenoreseptorlari esa tashqi sinaptik joylashadi va asosan qonda aylanib yurgan katekolaminlariga ta'sirlanadi. U yoki boshqa organ B-adrenergik retseptorlarining bitta kichik tipini o'z ichiga olishi mumkin emas. Shuning uchun, turli to'qimalarning teng bo'lmagan farmakologik spetsifikatsiyasi, retseptorlari pastki tiplarining (β_1 / β_2) nisbati o'zgarishiga boliq bo'lishi mumkin. β -adrenergik retseptorlari pastki tiplarining aniq xususiyatlarini o'rganish uchun maxsus mRNKlarning klonlashtirish uchun β -adrenergik retseptorlarini tahlil qilish va radioligandlarni ulash uchun genetik va biokimyoviy usullar yaqinda ishlab chiqildi va keng qo'llanildi. Ushbu yo'nalishning

rivojlanishida eng muhim bo'lgan radioaktiv va fotosferensiya yo'li bilan bir vaqtning o'zida etiketilgan adrenergik birikmalar yaratish, bu retseptor molekulalarining fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'rganishga imkon beradi. β -adrenergik retseptorlarining bolanish imkoniyatlarini o'rganish uchun eng ko'p ishlatiladigan ikkita β -adrenoblokatorlar, ^3H -digidroalprenolol va α 1-iyodoksibenzilpindolol. Bunday tajribalar o'tkazilayotganda odatda raqobat o'rganiladi β_1 -adrenergik retseptorlari (agonistlar: norepinefrin, H 110/38, antagonistlar: pratolol, atenolol, metoprolol, oksiprenolol) yoki β_2 -adrenergik retseptorlari (zinterol, salmetamol, terbutin, salbutamol, eritroparkarol, antagonistlar: TPS 339, FCJ 118 551). Shuni ta'kidlash kerakki, bu moddalarning in vitro β -adrenergik retseptorlari bilan radioligandlarning ulanishini ingibitsiya qilish qobiliyatlari bilan aniqlangani ularning *in Vivo* jonli farmakologik ta'siriga nisbatan o'ziga xosligi bilan o'zaro bolliqligini ta'kidlash muhimdir. Boshqacha qilib aytganda, ulanish tajribalarida β_1 -adrenergik retseptorlari uchun selektiv moddalar *in vivo* kardiyotropik va ulanish tajribalarida β_2 -adrenergik retseptorlari uchun tanlab olingan moddalar in vivo jonli bronxotrop xossaga ega. Biroq, bu birikmalarning hech biri mutloq tanlashga ega emas va ularning ko'pchiligi β_1 va β_2 -adrenergik retseptorlari faqat 20-50 marta farq qiladigan. Tanlangan β_1 -adrenoreseptor antagonist atenolol va (-) - ^3H -digidroalprenololning turli darajadagi sutemizuvchilarning to'qimalarining membran hujayralari bilan bog'lab qo'yilgan β_1 -adrenoreseptorining ICI 118 551 selektiv antagonisti tomonidan ushbu to'qimalarda β_1 va β_2 -adrenergik retseptorlari o'rtasidagi munosabatlar haqida ma'lumotlar olingan. β_3 adrenergik retseptorlarining selektiv ligandi $3\text{-}^{125}\text{I}$ yodyangan pindololdir. β -adrenergik retseptorlari ushbu organdagi qon tomirlarida va to'g'ridan-to'g'ri ushbu organning hujayralarida joylashgan bo'lishi mumkinligini ta'kidlash kerak. β -adrenoreseptorlar o'pkada tarqaladi va katta va kichik bronxlarda, shuningdek qon tomirlarida joylashgan. Shuning uchun,

bizning fikrimizcha, β -adrenergik retseptorlari subtiplarini turli to'qimalarda farmakologik tahlil qilishda ularning tegishli turdagi hujayra populyatsiyasiga xosligini farqlash kerak. β -adrenergik retseptorlarning qo'zgaluvchanligi katta nazariy va amaliy ahamiyatga ega va faqat oxirgi yillarda intensiv tadqiqotlar mavzusi bo'ldi. β -adrenergik retseptorlari sonining o'zgarishi va ularning subtiplari nisbati turli ta'sirlar bilan aniqlandi. 8 kun davomida efedrin (200 mg / kun) yoki terbutalin (15 mg / kun) mobaynida qabul qilinganda limfositlar membranalarida B-adrenergik retseptorlari sonining taxminan 50% ga kamayishiga olib keladi. Ephedrin va terbutalinni qabul qilish to'xtatgandan so'ng, limfosit membranalarida B-adrenergik retseptorlari soni mos ravishda 7 va 4 kun davomida boshlanich darajaga qaytdi. *In vitro* tajribalarda, ushbu retseptorlarning agonistlari ta'sirida B-adrenergik retseptorlari sonining kamayishi kuzatildi. Shunday qilib, izoproterenol (91 μ M) glioma C6 hujayralarida β -adrenergik retseptorlari sonining 40 foizga qisqarishini keltirib chiqardi. Isoproterenolning bu ta'siri energotalab emas edi. Ushbu natijalar β -adrenergik agonistlarning uzoq muddatli qabul qilinganda ularning farmakologik ta'sirini bosqichma-bosqich kamaytirish β -adrenergik retseptorlari sonining kamayishiga bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Antidepressantlar β -adrenergik retseptorlarning soniga sezilarli ta'sir ko'rsatad. Imipraminin uzoq vaqt kalamushlarga yuborilganda bosh miya po'stlog'ida β -adrenoreseptorlar sonini qisqartirad, dezmetilimipramin esa, yurakda. Androgenlar ta'sirida β -adrenoreseptorlar soni va kalamushlar buyragida ularning guruxchalari nisbati o'zgaradi. Testosteron propionat mushak ichiga (21 kun davomida 1 mg / kun) kalamushlar buyrafi gipertrofiyasi buyrak oqsili nisbati B-adrenoreseptorlar sonining ortishi yuz bersdi. | 251 yodtsianpindolol 2 marta bog'laydi, lekin uning retseptorlar ($K_1 = 20-25$ pM) dissotsiatsiyasi konstantasi o'zgarmaydi. β_1 selektiv moddalarini Praktolol va metoprololning va bu radioligandni buyrak membranalariga bolab turgan

β_2 -selektiv moddalar ta'sirini o'rganish bu androgenni buyrak hujayralari membranalarida β_1 -adrenergik retseptorlari emas, balki β_2 sonining ko'payishiga olib keladi. 11 kun davomida 11 mg monoaminoksidaza inhibitori paragin (25 mg / kg / kun) yoki norepinefrin desemetilimipraminning neyronal inhibitori (10 mg / kg kuniga ikki marta) kalamushlarga 11 kun davomida AOK yuborilganda, β_1 -adrenergik retseptorlarining zichligi miyaning striatumida 20-25% sodir bo'ladi. Shu bilan birga propranolol β -adrenergik retseptorlarining selektiv antagonisti uchun adrenalektomiya yoki surunkali tatbiq striatumda β -adrenergik retseptorlari zichligiga kichik, ammo statistik jihatdan sezilarli darajada oshgan. Biroq, adrenalektomiya va ushbu JIBlar striatumdagi B-adrenergik retseptorlari soniga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi. Adrenalektomiya kalamushlarda yog 'hujayralarida B-adrenergik retseptorlari sonining pasayishi va deksametazon yuborilganda o'pkada B-adrenergik retseptorlari zichligini oshiradi (bu yangi proteinning sintezi bilan bog'liq). Bir qator hollarda, nafaqat β - va α -adrenergik retseptorlari o'rtasidagi munosabatlar balkim β -adrenergik retseptorlari subtiplari orasidagi munosabatlarxam o'zgarishi mumkin. Shunday qilib, katekolaminlarning glikogen fosforilaza va glikogen sintetazasining faolligiga vositachilik qiluvchi retseptorlarning o'tkazilishi to'g'risida ma'lumotlar mavjud (kalamushlar gepatotsitlari kultivatsiyasi jarayonida A tipdan B turiga va B ning kuchayishi lekin jigar bo'linishida gepatotsitlar siklikAMF shaklanishiga α -adrenergik stimulyatsiyasiga emas). Kalamushlar o't yo'lga ligatura qo'yilganda 36 soatdan keyin jigar hujayrasi plazmatik membranasida β_1 -adrenergik retseptorlari soni 680 dan 285 fmol / mg oqsilga pasayishi yuz beradi, lekin β -adrenoseptorlarining soni 25 dan 67 fmol / mg oqsilga ko'paygan. Fenilafrin va izoproterenolning xolestazdan keyin gepatotsitlarning glikogen fosforilazlarini stimullash layoqati kamaydi va ortdi. Intakt hayvonlarda bu fermentning adrenalin tomonidan faollashuvi propranolol

bilan emas, balki fentolamin bilan ingibirlanadi. Shu bilan birga xolestaza bilan propranolol fentolamindan ko'ra bu jihatdan faol. Jigarda mitozlar sonining 10 barobar oshishi va gepatotsitlarning DNKsi ichiga ^3H -timidin qo'shilishi kuzatilgan bo'lsa shuni aytish mumkinki, xolestazda jigardagi glikogenolizning adrenergik regulyatsiya o'zgarishining bu jigar patologiyasida o'zlarining metabolizmasi gormonal ta'sirlarning o'zgarishiga buzilganligi oqibati, emas balkim, regeneratsiya jarayoni bilan bog'liq. Shunday qilib, yuqoridagi natijalarga asoslanib, bu xulosa chiqarish mumkin

B-adrenergik retseptorlarning o'zgaruvchanligi sabablari:

- 1) adrenergik tizimga u yoki bu tarzda tasir qiluvchi fiziologik faol moddalar tasiri;
- 2) gormonal fonda o'zgarish;
- 3) patologiya sharoitida organning funktsional holatini o'zgartirish (xolestaz, yangilanish, va hokazo).

Ayrim organlarning funktsiyalarining adrenergik reaksiyasi nafaqat adreno-reseptorlarning soni va nisbati o'zgarishi, balki hujayra ichidagi tuzilmalar bilan bir necha retseptorlarni ulash jarayonlarida o'zgarishlar kiritilishi natijasida ham o'zgarishi mumkin. Ushbu holatning yorqin misoli bo'lib dengiz cho'chqachasiga 3-7 kun davomida ($0,1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{kun}$) rezerpinni intraperitoneal kiritilgandan so'ng, izoprenalinning yurakning izolyatsiyalangan so'rg'ichsimon mushaklarining qisqarishini kuchaytirishi qobiliyatining sezilarli darajada oshishi kuzatiladi. Izoprenalin gistaminning va Ca^{2+} ning so'rg'ichsimon mushaklarga ijobiy inotrop ta'sir qilmagani uchun, shuni aytish mumkinki, mushaklarning izoprenalina bu sezuvchanligini o'shishi β -adreno-reseptorlar vositachilaridir va spetsifik xisoblanadi. Intakt dengiz chuchqalari yurak qorinchalari muskul membranalarini va oldindan rezepin yuborilgan hayvonlar mushaklarining membranalarini va undan oldin rezepin bilan kiritilgan hayvonlar ^3H -digidropalprenolol dissotsiatsiyasi bir xil konstantasi bilan bog'lashdi va bog'lovchi xududlar bir xilligini ta'minlashdi.

Rezerpin shuningdek, izoprenalinning ^3H -digidroalprenololni yurak qorincha mushaklari membranalarida β -adrenergik retseptorlari bilan aloqadorligini yo'qotish qobiliyatiga ta'sir ko'rsatadi. Natijada, β -adrenergik retseptorlarining bog'lovchilik xususiyati va uning soni reserpinning dengiz cho'chqachasi yuragining so'rg'ichsimon mushaklarining yuqori sezuvchanligi induksiyasida (izoprenalin inotrop effektiga) ro'l o'ynamaydi biroq hali o'rganilmagan ba'zi mexanizmlar tomonidan vositachilik qiladi.

Ba'zi omillar adrenoretseptorlarning adenilatsiklaza bilan bog'lanishiga ta'sir qiladi va shuning uchun hujayraning katekolaminergik agonistlarning ta'sirini o'zgartiradi. Bir qator ta'sirda kompleks paydo bo'lishi o'zgarishi mumkin. Bu ta'sirlar mediator-retseptor-guanin nukleotidi (MRG) kompleksining shakllanishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin, bu esa β -adrenoretseptorlarni adenilatsiklaza bilan birlashtiruvchi asosiy rol o'ynaydi. Shunday qilib, agonistlarning ta'siri (desensitizatsiya), gipotireoz, retseptorlarning eruvchanligi ta'siri MRG kompleksining shakllanishidagi kamayish va kortikosteroidlar ta'siri, gipotireoz va membranning quyuqlashuvining ta'siri - MRG kompleksining shakllanishida oshishi bilan boradi. Dori-darmon va biokimyoviy tadqiqotlar bo'yicha tadqiqotlar yakunlandi, postinaptik β -adrenergik retseptorlari vositachiligidagi katekolaminergik birikmalarning ta'siri, biz ushbu ta'sirlar haqida mavjud bo'lgan ma'lumotlarni umumlashtiramiz

1. β_1 -yurakning adrenoretseptorlari (ijobiy inotrop va xronotrop ta'sir).
2. Adipositlarning β_1 -adrenoretseptorlari (lipoliz).
3. β_1 -Adrenoretseptorlar buyraklarning yukstagloumerlyar apparati (renin sekretsiasini kuchayishi).
4. β_1 -Adrenoretseptorlar: qon –tomir va ichki organlar butun mushaklari (bo'shashishi).
5. Qalqonsimon bezning β_2 -adrenoretseptorlari (yod saqlovchi gormonlar sekretsiasini stimulyatsiyasi).
6. Skelet mushaklarining β_2 -adrenoretseptorlari (glikogen parchalanishi, kasilmalarin rahbatlantirish).

7. Adipositalarning β_2 -adrenoreseptorlari (lipoliz).
8. Ko'z yoshi bezning β_2 -adrenoreseptorlari (sekretsiyani rahbatlantirish).
9. Leydig xujayralarining β_2 -adrenoreseptorlari (steroidogenezni stimulyatsiya qilish).
10. Gepatotsitlarning β_2 -adrenoreseptorlari (glikogenolizni stimulyatsiya qilish).
11. Adipositalarning β_3 -adrenoreseptorlari (makrofergiyalarning shakllanishi va termogenezi).

Shu vaqtgacha postsinaptik β -adrenergik retseptorlari haqida gapirildi, lekin shuni ta'kidlash kerakki, periferik asab oxirlarida noradrenalinni chiqarishiga vositachilik qiluvchi presinaptik B-adrenoreseptorlar topilgan. Ularning mavjudligi noradrenergik nerv tolalari oxirida, odam va hayvonlar ko'pgina ichki organlar uchun mos keladigan ko'rsatiladi. Markaziy nerv sistemasida presinaptik β retseptorlari aniqlanmagan. Postsinaptik β -adrenergik retseptorlari singari presinaptik β -adrenergik retseptorlari ham stereospesifikdir, chunki (+) - isoproterenol, (-) - izoproterenoldan farqli o'laroq, noradrenalinning chiqarilishini rag'batlantirmaydi. Mavjud eksperimental ma'lumotlar presinaptik β -adrenergik retseptorlari qaysiguruhchaga kirishiga nisbatan ziddiyatidir. Bir tomondan, β_2 -agonistlari terbutalin va salbutamol, ammo β_1 -agonisti H 110/38 emas, balki elektrostimullatsiyasida vaqtida odamning vazokonstriktor nervlaridan ^3H -noradrenalinning miqdorini oshiradi, boshqa tomondan, mushukning gastroknemiyus mushakining presinoptotik β -adrenergik retseptorlari selektiv β_1 -adrenergik metoprolol bilan bloklanadi qilinadi. Ushbu natijalar B-adrenergik retseptorlari turlarining yoki to'qimalaridagi farqlarni aks ettirishi mumkin. Kelajakda klassik postinaptik β -adrenergik retseptorlari bilan B-adrenoreseptiklarning identifikatorini yoki identifikatsiyasini aniqlashtirish uchun keyingi tajribalar talab etiladi. β -adrenoreseptorlar membrana-bog'lovchi tizim hisoblanadi. Shuning uchun, molekulyar tabiatning yanada o'rganish uchun zarur bo'lgan sof shaklda, ularni ajratish, bir qiyin vazifa. Buning yechimini oxirgi yillarda biokimyoviy tayyorlash usullari (affin xromatografiya, elektroforez turlari), harakatsiz katexolamin va monoklonal antitelalarni

foydalanish tufayli hamda o'zida radioaktiv va fotoaffin belgi tutuvchi B-adrenoseptorlar antagonistlari sintezi yordamida topildi. (radioaktiv photoaffin belgi ultrafiolet nurlar ta'sirida biomolekulalar bilan kovalent bog'lanadi).yorliqli (UV I ta'siri ostida ikkinchi tomonidan Kimning kovalent da bolash). N-azidobenzol-125-yodokarazol qurbaqa va kurka eritrositlar β_1 va β_2 -adrenoretseptorlari bilan to'yintirish va yuksak yaqinlik ko'rinishida bog'lanadi. (K_d -10-15 nM) B-adrenoretseptorlari agonistlari va antagonistlari ushbu membranalariga ulanish uchun kurashishlar edi. Eritrosit va qurbaqa membranalarining β_1 va β_2 -adrenergik retseptorlari bilan to'yingan tarzda va yuqori affinity bilan bolanadi. ular bilan kurashdilar.Ushbu ikki tamg'ali antagonist ishtirokida membranalar namunalarini fotolizi kelgusida poliakrilamid natriy dodetsil sulfat va autoradiografiya bilan elektroforez usullari yordamida membrane oqsillari ligandning kovalent qo'shilishini aniqlashdi. β -adrenergik agonistlari va antagonistlari membranalarni kovalent yorliqdan himoya qildilar. Mualliflar shuni aniqlashdiki bu ligandni kovalent bog'lovchi oqsil quyidagilardan mavjud: 100% hollarda 58000 molekulyar og'irligi B2-adrenoretseptorlarda, kalamushlarning retikulotsitlaridagi 100% β_2 -adrenergik retseptorlari (MG = 65000, 53000), o'pka hujayralarida 80% li sichqon β_2 -adrenergik retseptorlari va 20% B1-adrenergik retseptorlari (Mg = 62000, 47000, 36000) va 20% - β_2 -adrenergik retseptorlari va 80% β_1 -adrenergik retseptorlari (MG = 65,000, 55 000). Digitonin bilan it o'pkasi β_2 -adrenoreseptorlari eritilgan. Stoks radiusi 4.9 nm va molekulyar og'irligi 52000 ga teng bo'lib, bir xil molekulyar vazni ^3H -atsetobutoazid bilan tasvirlangan β_2 -adrenoretseptorlari bor edi. Retseptor oqsillari gormon uchun ulanish joyini o'z ichiga oladi. Digitonin bilan eruvchan β_2 -adrenoretseptorlari bir nechta bunday proteindan iborat bo'lishi mumkin. Shini ta'kidlab o'tamizki, butun β -adrenoretseptorlarining barcha agonistlari va antagonistlarining umumiy xarakteristikasi ularning tarkibida amin va gidroksil guruhlarining mavjudligi ekanligi bilan ifodalanadi. Agonistlarda barcha o'rnini bosuvchilar gidrofildir, bu retseptorlarning oqsilining yuzasida joylashgan joylar bilan o'zaro

ta'sirlanishini ko'rsatadi. Antagonistlarning gidrofobik o'rindoshlari bor, ular o'rindoshlari yetmagan retseptorlarisohasiga kirib boradi. Ditiollar monotiyollardan farqli o'laroq, ^3H -digidro-alprenolol va β_2 -adrenergik retseptorlari bilan quyon skelet mushaklari mikrosomalari membranalarini va H_2O_2 moddalarning bu ta'sirini qisman ikki sulfhidril guruh bilan almashtiradi, shuning uchun skelet mushaklaridagi B-adrenoreseptorlari ularning tuzilishida disulfid guruhini o'z ichiga olgan deb hisoblash kerak. Propranololning qizil qon tanachalari membranalarini β -adrenoreseptorlari bilan bog'liq xosil qilishda triptofan qoldig'i ishtirok etadi. Tajribaviy ma'lumotlar presinaptik β adrenoreseptorlari qaysi tipga kirishi haqida teskari ma'lumotlarni ko'rsatadi. Bir tomondan β_2 agonistlar terbutalin va salbutamol, lekin odam tomir toraytiruvchi nervlaridan o'zining elektr stimulyastiyasida ^3N -noradrenalinni ajralishini yuzaga keltiradigan β_1 agonist N110/38emas; boshqa tomondan, mushuklarning boldir muskullarining presinaptik β adrenoreseptorlaridan tanlanuvchi β_1 adrenoblokator metoprolol bilan ingibirlanadi. Bu natijalar β adrenoreseptorlarning tur va to'qima farqlanishiga olib keladi. Keyinchalik esa presinaptik β adrenoreseptorlarning klassik postsinaptik β adrenoreseptorlari bilan identifikatsiyasi uchun boshqa tajribalar zarur. β adrenoreseptorlar membrana bilan boglangan strukturalar hisoblanadi. Shuning uchun ularning molekular tabiatini o'rganish maksadida ularni toza holda olish keyinchalik juda qiyin masala bo'lib, bularning echimi oxirgi yillarda bioximik preparativ usullarni rivojlanishi bilan, immobilizatsiyalangan katexolaminlar va monoklonal antitelalarni qo'llash bilan, shuningdek o'z qurilmasida radioaktiv va fotoaffin belgilarni saqlaydigan β adrenoreseptorlarning antagonistlari sintezi natijasida topilgan. (bu ultrabinafsha nurlari ta'sirida biomolekulalar bilan kovalent bog'lanadi) β adrenergik antagonist n-azidobenzol ^{125}I -iodkarazolol kurka va qurbaqa eritrostitlari membranasidagi β_1 va β_2 adrenoreseptorlari bilan to'yingan holda va yuqori yaqinlik bilan birikadi (K_d 10-15 nM). β adrenoreseptorlarning agonist va antagonistlari u bilan shu

membranalar bilan birikish uchun raqobatlashdi. Membrana namunalarining fotolizi ushbu ikkita belgili antagonist ishtirokida ligandni membrana oqsillariga kovalent kirishini ta'minlaydi. Bu hol keyinchalik poliakrid gelda dodestilsulfat natriy va avtoradiografiya elektroforez usul yordamida aniqlandi. β adrenergik agonistlar va antagonistlar membranani kovalent belgilardan himoya qildi. Mualliflar bu ligandni kovalent biriktiruvchi oqsillar quyidagi ko'rinishga ega ekanligini aniqladilar: kurka eritrostitlarida 100% holatda β_2 adrenoreseptorlar ($M=58\ 000$), kalamush retikulostitlarida 100% holatda β_2 adrenoreseptorlar ($M = 65000, 53000$), kalamush o'pkasida esa 80 % holatda β_2 adrenoreseptorlar 20% holatda esa β_1 adrenoreseptorlar ($M = 62000, 47000, 36000$) va quyono'pkasi hujayralarida 20% β_2 adrenoreseptorlar 80 % holatda esa β_1 adrenoreseptorlar bo'ladi ($M=65000, 55000$). Digitonin bilan solubillangan it o'pkasi β_2 adrenoreseptorlari 4,9 nmga teng Stoks radiusiga va 52000 molekulyar massaga teng. ^3N astebutololazid bilan foto-affin belgilangan β_2 adrenoreseptorlar ham shu molekular massaga ega. Resteptor oqsil gormon bilan birikish qismiga ega. Digitonin bilan solyubillangan nativ β_2 adrenoreseptorlar bir nechta oqsildan tashkil topgan bo'lishi mumkin. Shuni qayd etamizki, adrenoreseptorlar hamma agonist va antagonistlari umumiy tavsifnomasi bu ularning tuzilishida amin va gidroksil guruhlarining mavjudligidir. Agonistlarning hamma o'rindoshlari gidrofildir. Bu narsani resteptor oqsili ustida joylashgan qismlar bilan o'zaro ta'sirlashishi isbotlaydi. Antagonistlarning gidrofob o'rindoshlari yo'q. Bular, balkim, gidrofil o'rindoshlari etolmaydigan resteptor hududlariga kirib boradilar. Ditiollar monotiolardan farqi o'laroq ^3N digidroalprenololning quyon muskullari mikrosomalari membranalarida β_2 adrenoreseptorlari bilan bog'lanishini susaytiradi, H_2O_2 esa bu moddalarning ta'sirini ikkita sulfidrilguruhlar bilan qisman o'zgartiradi, shu sababli skelet muskullari β adrenoreseptorlari o'zida disulfid guruh saqlashini ta'kidlash lozim. Propanololni qurbaqa eritrostitlari membranalarida β adrenoreseptorlari bilan bog'lanishida triptofan qoldiq ishtirok

etadi. Propranolol triptofan qoldiqni Koshland reagenti bilan modifikatsiyasidan himoya qiladi va triptofan qoldiq shaxsiy fluoressensiyasini intensivligini kamaytiradi. Ferster tenglamasi bilan propranololning xromofor markazlari va triptofan qoldiqlari orasidagi masofa hisoblanganda, u 20 nm dan kamligi aniqlandi. Tarkibida triptofan qoldig'ini saqlagan gidrofob "cho'ntak" β adrenoreseptorlari agonistlari emas, balkim antagonistlar birikishida katta ahamiyatga ega. Turli adrenoreseptorlarning transmembran domenlari o'xshash aminokislota ketma-ketligiga ega. α va β adrenoreseptorlari bir biriga 40% o'xshash bo'ladi. Alohida adrenoreseptorlari turlari bir biriga o'xshash bo'ladi (α_1 AR va α_2 AR guruhchalari bir biriga 70% o'xshash). Endogen katexolaminlarni biriktiradigan transmembran domenlar aminokislotalar ketma-ketligi β adrenoreseptorlarning 3ta turiga 60% o'xshash bo'ladi. Resteptorlarning turli qismlari funkstional geterogen: resteptorni adrenergik modda bilan o'zaro ta'siriga javobgar hududlar va G-oqsil ajratib ko'rsatilgan. (keyingi o'rinlarda, adrenergik ligandlar yoki oddiy ligandlar). Bu vaqtda transmembran gidrofob domenlardagi turli aminokislotalar o'zgarishi unga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. (masalan, 3 gidrofob domendagi 113 (Asp¹¹³) raqamli aspargin aminokislotalari almashtirilishi β_2 adrenoreseptor bog'lash qobiliyatining, agonistlar kabi antagonistlarda ham, keskin pasayishiga olib keladi. Resteptorlar oqsil zanjiri transmembran qismlaridagi boshqa aminokislotalar bilan analogik eksperimentlar alohida aminokislotalarning katexolaminlar bilan o'zaro ta'siri o'zni haqida ma'lumotlar berdi. Boshqa adrenoreseptorlardan ko'ra β_2 adrenoreseptorlari ko'proq o'rganilgan. β AR ligand biriktiruvchi qismini shakllashda resteptorlar transmembran domenlarining bir necha aminokislotalari yon zanjirlari (bu hujayra membrana fosfolipid qo'shqavati ichki gidrofob qismida yotadi) ishtirok etadi. Ularning orasida asparaginn aminokislotalari 113 raqam ostida bo'lib, 3-transmembran gidrofob domenida joylashgan, tarkibida manfiy karboksil guruhga ega, bu orqali u katexolaminning musbat zaryadlangan aminoguruhlar bilan birikishini ta'minlaydi. Ligand molekulasi katexol xalqa gidroksillari 5 transmembran

domenda joylashgan ikkita serin molekulari gidroksil guruhlar bilan vodorod bog' hosil qiladi.²⁰⁴ va ²⁰⁷(Ser²⁰⁴ va Ser²⁰⁷) . Bundan tashqari ligandning katexol halqalari 6 transmembran domenda joylashgan ²⁹⁰ (Phe²⁹⁰) fenilalanin aminokislota gidrofob aromatik halqasi bilan gidrofob tarzda ta'sirlashadi. Ligand biriktiruvchi qismining fosfolipid biqavat orasida joylashgani sababli gidrofob β adrenoblokatorlar endogen gidrofil katexolaminlarga nisbatan jipsroq birikadi. Boshqa funkstional ahamiyatga ega β AR markazi bo'lib G-oqsil bilan ta'sirlanadigan qismi hisoblanadi, u fermentlar va ion kanallari effektor sistemalari faolligini boshqaradi. Adrenoreseptorning G-oqsil bilan birikishi adrenoreseptorlar katta 3 hujayraichi ilgagi joylashgan plazmatik membrananing ichki qismida amalga oshadi. G-oqsil bilan birikish va adenilastiklazing faollashuvi uchun 8ta aminokislota tarkib topgan oqsil zanjiri zarur hisoblanadi(²²² -²²⁹ qoldiqlar). Bu 3 hujayraichi ilgagi va 5 transmembrana spirali karboksil oxiri o'rtasidagi aloqani paydo qiladi Katexolaminlarni biriktiruvchi barcha resteptorlar Asp ni, β adrenoreseptorning 3-transmembrana domenida Asp¹¹³, ikkinchi transmembrana domendagi 2ta Ser va 6-dagi Phe singari joylashgan, farq esa asosan uning faol markazini shakllantirishda qatnashadigan resteptor polipeptid zanjiridagi aminokislota tartib raqami bilan farqlanadi. Maxsus katexolaminenerjik ligandlar birikishidan tashqari adrenoreseptorlar polipeptid zanjiri boshqa aminokislota qoldiqlarini ham saqlaydi(asparagin,tirozin,treonin,tryptofan,ististein). Ular resteptorning turli adrenergik agonist va antagonistlar bilan turli ta'sirini amalga oshiradi. Hujayralarda katexolaminlar ta'sirida va unga o'xshash moddalar bog'lanishida hujayralardagi funkstional-biokimyoviy jarayonlari o'zgarishida asosiy o'rinni G-oqsil egallaydi. Aynan G-oqsil adrenergik signalni adrenoreseptordan effektor fermentlarga va ion kanallarga transdukstiyasini ta'minlaydi. G-oqsillar geterotrimer hisoblanib, 3ta subbirlikdanni iborat($\alpha\beta\gamma$). Ulardan eng muhimi α hisoblanib, u resteptor bilan birikishini ta'minlaydi va GTFni biriktiradi. A subbirlikda yoki GTF, yoki GDF ni biriktiradigan qism bo'ladi. Faollashgan adrenergik ligandning G-oqsil bilan ta'sirlashuvi AR-G-oqsil-effektor ferment

kompleksida amalga oshadi, bu esa hujayrada funkstional-biokimyoviy o'zgarishlarga olib keladi. Faollashmagan holda G-oqsilning α subbirligi GDF molekulasi bilan birikadi. Adrenergik ligandning transmembran domenlar birikishiga javobgar qism bilan ta'siri 3-ilgak domeni konformastiyasi o'zgarishiga olib keladi. GTF ning G-oqsil bilan α subbirlilik birikishi uning resteptordan ajralishiga olib keladi. Dissostiastiyadan so'ng faollashgan GTF α subbirlilik turli effektor tizimga ta'sir etadi, bu esa keyinchalik ikkilamchi messendjerlar (vositachilar) orqali hujayra ichi jarayonlarini o'zgartiradi. Agar G-oqsil boshqarishi ob'ekti bo'lib adenilastiklaza bo'lsa, uning faollashuvida ATF dan hujayra faollashuvi negizida yotgan, jarayonni harakatga keltiradigan ikkilamchi messendjer siklikAMF sintezlanadi. G-oqsillarning bir necha tiplari bor: adenilastiklazani stimullovchi (G_s) va ingibirlovchi (G_i), fosfolipazani faollovchi (G_q), ion kanalga ta'sirlovchi (G_o). Har bir adrenoresteptor turi maxsus G-oqsil sinfiga ta'sir ko'rsatadi: α_1 AP G_q , α_2 G_i/o , β AP G_s . G-oqsilning regulyastiyasi ob'ekti bo'lib, adenilastiklazadan tashqari boshqa fermentativ oqsillar– guanilastiklaza, fosfolipaza C, fosfolipaza A, ion kanallar ham hisoblanishi mumkin. α subbirlilik ichki GTF aza faollikka ega bo'lgani sababli bundan keyin birikkan α subbirlilik gidroliziga olib keladi. Oxirida esa α subbirlilik lareffektor fermentdan ajraladi va resteptorga birikadi. Sistema dastlabki holiga qaytadi. Adrenoresteptorlarning har bir guruhchasi uchun kimyoviy signalning hujayra biologik reakstiyasiga aylanishi aniq mexanizmi mavjud. Bu narsa kerakli adrenergik agonistning resteptor bilan bog'lanishida amalga oshadi. Shunday qilib, α_1 AR ishi uchun javobgar asosiy mexanizm bo'lib S fosfolipazani S oqsillar bilan faollashtirish rol o'ynaydi. U membranaviy fosfolipid fosfatidilinozitol 4,5 bifosfatni inozitol 1,4,5 trifosfat va diastilglisterin(DAG)ga qadar gidrolizlaydi. Bunda u endoplazmatik retikulum Ca^{2+} kanali bilan bog'lanib, undan Ca^{2+} ni chiqaradi va stitoplazmada Ca^{2+} miqdorini oshishiga olib keladi, hamda kalstiyqaram jarayonlar silliqmushaklar va bezlar sekrestiyasi qisqarishini faollashtiradi. Kalstiy mavjudligida DAG ta'sirida S proteinkinaza faollashadi. Oshqozon ichak

yo'llarida α 1 AR stimulyastiyasi va hujayralarda Ca^{2+} miqdori oshishi, aksincha, kalstiyqaram kaliy kanallari ochilishida rivojlanadigan giperpolyarizastiya tufayli silliqmushak bo'shashishini chaqiradi.

Har bir β adrenoreseptor turlari faollashuvi G-oqsil orqali adenilastiklazaning faollashuviga, sAMF ning miqdori ortishiga cabab bo'ladi, sAMF bog'liq proteinkinazalar faollashishiga olib kelib, turli oqsillar fosforlanishi natijasida kelib chiqadi, bu esa hujayrada funkstional-metabolik jarayonlar o'zgarishiga olib keladi. Katexolaminlarning fiziologik effektlari realizastiyasi uchun molekulyar mexanizmlar deyarli to'liq o'rganilgan.

Turli hayvonlar eritrostitlarida, yurak hujayralarida, o'pkalarida va ba'zi hujayra kulturalarida o'tkazilgan tajribalarda β_1 va β_2 adrenoreseptorlari va adenilatstiklaza o'rtasida bog'liqlik borligi aniqlandi. Bu bog'liqlikda guanin nukleotidlari va bu nukleotidlarni biriktiruvchi regulyator oqsillar ishtirok etadi. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra agonistning (H) β adrenoreseptor (R) bilan birikkanida kompleks hosil bo'ladi(H-R). Guanin nukleotidlarini bog'lab turuvchi oqsil (N) bilan agonist ta'sirlashib, uchlamchi kompleks (H-R-N) hosil qiladi. Natijada guanin nukleotidlarini bog'lab turuvchi oqsilning GDF ga moyilligi pasayadi. Bunda GDF ajraladi va uning o'rnini GTF egallaydi, bu Guanin nukleotidlarini bog'lab turuvchi oqsilga zaryad beradi, natijada β adrenoreseptorning agonistga moyilligi pasayadi va agonist-reseptor kompleksi parchalanadi. Videointensifikastion mikroskopiya shuni ko'rsatdiki, odam ajratib qo'yilgan gepatostitlarining β adrenoreseptorlari alprenololning fluoresstent analoglari bilan kompleksda 4 C da ham, 37 C da ham klasterda mavjud bo'ladi. Klasterlar ligand qo'shilgandan 30 sek keyin ham kuzatilgan, bu esa ularning antagonist yo'qligida ham mavjud bo'lishini taxmin qilish imkonini beradi. Hujayralarning isoproterenol bilan preinkubastiyasi 5-30 daqiqa ichida klasterlardan β adrenoreseptorlarning ajralishiga va ularning membrana bo'ylab gomogen tarqalishiga olib keldi. Klasterlardan resteptorlarning ajralishi adenilastiklazaning β agonistlarga sezgirligi bilan korrelyastiyalanadi, lekin ajralish adenilastiklazaning faollanishidan sezilarli darajada sekin bo'lgan. Bu

ishlar natijasi shuni ko'rsatdiki adenilastiklazing adrenoreseptorlar bilan faollashuvi ko'pchilik adrenoreseptorlarning lateral harakatini talab etmaydi. β adrenoreseptorlar ishining mexanizmi haqidagi muhim ma'lumotlarni kurka eritrostitlari membramasidan solbyullangan V adrenoreseptor bilan quyon jigari membranasidan ajratib olingan adenilatstiklaza GTF bog'lovchi oqsil funkstional bog'liklik rekonstruktsiyasi yordamida olish mumkin. Bu oqsil β adrenoreseptorlari bor proteoliposomalarda joylashib olishga moyil. Izoproterenol mavjudligida N oqsil tez GTF ga faollashadi va hujayra membranalarda adenilatstiklaza faolligini tikladi. Stimullash proteolipos konstentrastiyasiga proporstional bo'ldi. Bir V adrenoreseptor 5 - 6 N - oqsillarni faollashtira olishi hisobga olingan. Ko'rsatilishicha V adrenoreseptorlar adenilatstiklaz tizimda o'ziga xos katalizni amalga oshiradi. Adenilastiklazani stimullovchi barcha β adrenoreseptorlar G_s oqsilga bog'liq. Bu oqsil shuningdek skelet va yurak muskulllari kalsiy kanallariga faollashtiruvchi ta'sir o'tkazishi mumkin. β adrenoreseptorlar faollashuvi bilan boradigan deyarli barcha holatlarda hujayra ichi sAMF miqdori ortadi, bu esa adenilatstiklaza faolligi ortishi natijasidir. Ko'plab tajribalar natijasida aniqlandiki, adenilatstiklazing NaF bilan faollanishi β adrenoreseptorlar stimulyastiyasida kechadigan barcha effektlarni bermaydi. Misol uchun, β adrenoreseptorlarga agonistlari induksiyasi natijasida S49 limfoma hujayralari tomonidan Mg so'rilishi ingibirlanishi, eritrostitlar va astrositoma hujayralarida fosfolipidlar metillanishi stimulyastiyasi va ionlar transmembran oqimining o'zgarishi; izadrin Ca oqimini ko'paytiradi, β adrenoblokatorlar esa uni ingibirlaydi. Nazariy jihatdan bu ajablanarli emas, chunki β adrenoreseptorlar konformastiyasining unga agonistlar ta'sirida o'zgarishi nafaqat adenilastiklazing faollanishiga, balki boshqa membrana strukturalariga ham ta'sir etadi. Lekin sAMF ning miqdori o'zgarishi ko'plab hujayra ichi funkstiyalariga ta'sir etadi, katexolaminga sezgir adenilatstiklaza adrenergik moddalarning biologik faolligini ta'minlab beradi. Posstinaptik β adrenoreseptorlardagi holat singari, presinaptik β adrenoreseptorlar

stimulyastiyasi ham siklikAMF miqdorini o'zgartirishi mumkin. Presinaptik β adrenoreseptorlar stimulyastiyasi ta'sirida yuzaga keluvchi mediatorlarning ajralishining osonlashuvi noradrenergik nerv oxirlaridagi siklikAMF miqdori o'zgarishiga bog'liq. Bu nuqtai nazar dibutiril-siklikAMF va teofillin hujayra ichi siklikAMF miqdorini oshirib, dengiz cho'chqachasining urug' yo'llarida noradrenalin ajralishini oshiradi. Papaverin boshqa fosfodiesteraza ingibitorlari singari simpatik nerv qo'zg'alganda noradrenalin chiqishini kuchaytiradi. Ijobiy teskari bog'liqlik adrenergik neyronlardan mediator chiqishini engillashtirib, qonda adrenalin miqdori stress oshib ketganda gipertenziya yuzaga kelishida muhim rol o'ynaydi. Bu fikr ,birinchidan, stirkulyastiyada bo'lgan adrenalin bevosita presinaptik β adrenoreseptorlarni qo'zg'atishi mumkin, ikkinchidan ,u simpatik nerv oxirlarida yig'ilib ,keyinchalik ajrala turib yana o'sha resteptorlarni stimullashi mumkin.Shu bilan birga katexolaminlar chiqarilishini kuchaytiradi. Agar bu rostdan shunday bo'lsa, β adrenoblokatorlar, masalan, pranolol, adrenalinning ushbu effektini ingibirlaydi va stressda gipertenziya yuzaga kelishi xavfini kamaytiradi. Bizning fikrimizcha, β adrenoblokatorlarning bu ta'siri e'tibordan chetda qolmasligi kerak.

β adrenoreseptorlar desensitizastiyasi. Ma'lumki, agonistlarning β adrenoreseptorlarga ega hujayra bilan inkubastiyasida 15-30 daqiqada resteptorlar desensitizastiyasi yuzaga keladi. Desensitizastiya β adrenoreseptorlar soni va agonistlarning adenilatstiklazani faollash imkoniyati kamayishi bilan namoyon bo'ladi. Izoproterenol bosh miya po'stog'i, yog' to'qimasi va prostata bezi hujayralari membranalarida β adrenoreseptorlar sonini kamaytiradi. Desensitizastiya jarayoni to'qimaning differensirovka darajasiga bog'liq. Izoproterenol differenstirlanmagan va differenstiyalangan L₆E₉ liniyadagi muskul hujayralarda sAMF konstantastiyasini oshiradi. Izoproterenolning ushbu effektiga past zichlikka ega hujayralarda yuqori zichlikka ega hujayralarga nisbatan 2 marta tez desensitizastiya rivojlanadi. Desensitizastiyalangan yuqori zichlikka ega hujayralarda izoproterenolga bog'liq adenilastiklaza faolligi saqlanib qolsa, past zichlikka egalarida esa bu

faollik yo'qoladi. Desensitizastiyada ^{125}J -yodstianpindolol bilan aniqlanuvchi β adrenoreseptorlar soni past zichlikka ega hujayralarda o'zgarmasa, yuqori zichlikka egalarida esa kamayadi. β adrenoreseptorlar desensitizastiyasining molekulyar mexanizmlarini o'rganishda hujayralarda restepor molekulari almashish yo'llari haqida bir necha muhim kashfiyotlar qilindi. Qurbaqa eritrostitlari plazmatik membranalarida ^{125}J -yodstianpindolol bilan aniqlanuvchi β adrenoreseptorlar eritrostitlarni β adrenoreseptorlar agonistlari bilan inkubastiya jarayonida yo'qoladi. Bu resteporlar engil vezikular frakstiyada aniqlanadi. Plazmatik membrananing marker fermentlari ftor- va foskolin stimullangan adenilatstiklazing, 5'-nukleotidazaning va astetilxolinesterazaning faolligi ushbu vezikular frakstiyada sezilarli emas. Guanin nukleotidlari β adrenoreseptorlarning agonist va antagonistlarining ushbu vezikulalar bilan birikishiga ta'sir etmagan. ^{125}I -pazidobenzilkarazol fotoaffin belgisi yordamida plazmatik membranalar va vezikulalar β adrenoreseptorlari bir xil elektroforetik xususiyatga ega. Katexolaminlar tomonidan industirlanuvchi eritrostitlar β adrenoreseptorlari desensitizastiyasi adenilatstiklaza sistemasi bo'lmagan sitozol vezikulalarida plazmatik membranalarining 50% resteporlarida internalizastiyasiga sabab bo'ladi. β adrenoreseptorlar desensitizastiyasi mexanizmiga bag'ishlangan tadqiqotlar alohida qiziqish uyg'otadi. Fosfolipaza A va transglutaminaza ingibitorlari adrenoreseptorlar desensitizastiyasini bloklaydi. Kalamushlarning prostata bezining izoproterenol inkubastiyasida β adrenoreseptorlar miqdori o'zgarishi qayd etilgan. Predstatel bezi to'qimasining astetilxolin(100 mkM), KSI (56mM) yoki ionoforA 13287(10 mkM) bilan oldindan inkubastiyasi adenilatstiklaza desensitizastiyani izoproterenol bilan indukstiyalashni bildiradi, β adrenoreseptorlar sonining kamayishini emas. GTF izoproterenol qo'zg'agan desensitizastiyadan keyin adenilatstiklaza sezgirligini oshirishga bo'lgan layoqatini yo'qotdi. Bu narsa nukleotid bog'laydigan V adrenoreseptorlar va adenilatstiklaza orasidagi vositani ta'minlaydigan regulyatorli oqsil funkstiyasining buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Astetilxolin

izoproterenolning adenilatstiklazaga bo'lgan stimullovi harakatini oshiradigan GTF layoqatining yo'qolishining oldini oldi. Bundan tashqari desensitizatsiyada GFF(NH)F va NaF adenilatstiklazani stimullash layoqatini pasayishi o'rin egalladi, predstata bezining astetilxolin bilan qilingan oldindan inkubatsiyasida GFF va NaFda bunday layoqatning pasayishi kuzatilmadi. Shu bilan birga desensitizatsiya vaqtida β adrenoreseptorlar soni kamayishiga qaramay qolgan reseptorlar katexolaminlar signalini desensitizatsiya jarayonida nukleotid bog'lovchi regulyatorli komponentni(oqsilni)himoya qilish sharoitida adenilatstiklazaga etkazishi mumkin. Bu himoya astetilxolin, A 13287 yoki KCL kabi moddalar qo'zg'atgan Ca^{2+} hujayra ichi darajasining oshishi bilan ta'minlanishi mumkin.Shunday qilib, guanin nukleotidlarini bog'laydigan regulyatorlar oqsil buzilishi katexolaminsezgir adenilatstiklaza desensitizatsiya rivojlanishi bosh faktorlaridan biri hisoblanadi.Bu tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki agonistlar yoki antagonistlarning reseptorlar bilan faqatgina birikishini o'rganish ularning biologik faolligini gapirish huquqini bermaydi, chunki ko'rsatilgan faollikning amalga oshishi uchun hujayrada qandaydir o'zgarish ham bo'lishi lozim. Shunga ko'ra, bizning fikrimizcha ,adrenoreaktiv tizim regulyatsiyasida yana bir yo'l ochilmoqda – reseptor tomonidan uning maxsus ligandlar bilan ta'sirlashuvida qabul qilingan signallarni transformatsiyalovchi va o'tkazuvchi komponentlarga ta'sir etish.Adrenoreseptorlar faollanishi hujayra reaksiyalari rivojlanishida G-oqsilga bog'liq boshqa mexanizmlar ham ishtirok etadi. β adrenoreseptorlarni uzoq vaqt rag'batlantirganda reseptorlarning yangi molekulari sintezi to'xtashi ham mumkin. Nazariy jihatdan adrenoreaktiv struktura vazifasini amalga oshishidagi har bir jarayon stimullanish yoki susayish ob'ekti bo'lishi mumkin, lekin hozirgi vaqtda ko'proq o'rganilgan va klinik ahamiyatga ega bo'lgani dori moddalarining quyidagi jarayon va strukturalarga ta'siri hisoblanadi:

- 1) Sinaptik va sinapsdan tashqari adrenoreseptorlar;
- 2) Nerv oxiridan mediator chiqishi;
- 3) KA neyronal va ekstraneyronal tutishi;

- 4) Sinaptik pufaklardan KA ajralishi va depolanishi;
- 5) KA fermentativ parchalanishi.

4.2 Adrenomimetik vositalar (adrenomimetiklar)

Adrenomimetiklar (adrenomimetik vositalar) – bu sintetik yoki tabiiy kelib chiqishga ega bo'lgan, odam organizmida butunlay yoki kisman adrenoesteptorlarga ta'siri bilan endogen katexolaminlar rolini bajaruvchi va shuning bilan endogen katexolaminlarning almashunuvi va transportida qatnashuvchi moddalar hisoblanadi.

Sinaptik va buyrak usti bezidan kelib chiquvchi endogen katexolaminlar organizmdagi ta'siri adrenergik sinapslar va ularning tarkibiga kiruvchi pre- va postsinaptik adrenoesteptorlar va undan tashqari adrenergik sinapslarda joylashgan sinapslar orti adrenoesteptorlar yordamida erishiladi.

Adrenoesteptorlarga ta'siriga qarab adrenomimetiklarni ikki turga bulish mumkin ya'ni bevosita xamda bilvosita turlarga.

Bilvosita ta'siriga ega adrenomimetiklar (simpatomimetiklar) katexolaminlar almashunuviga ta'sir qilib (mediatorlarning ajralishi, qaytadan qabul qilinishi va sinaptik sharchalarda depolanishi) noradrenalinning sinaptik bo'shliqda konstantrastiyasining ko'payishi va adrenoesteptorlarning faoliyati kuchayishiga olib keladi.

Bevosita ta'siriga ega bulgan adrenomimetiklar effektor hujayralar bilan bog'lanib ulardagi adrenoesteptorlarni faollashtiradi.

Nerv oxirlarida joylashgan(adrenergik, xolinergik va boshqalar) va presinaptik adrenoesteptorlarga ta'sir qiluvchi adrenergik moddalarni ta'siriga ko'ra klassifikastiyasi biroz qiyinlik tug'diradi.

Bir tomondan bu moddalar adrenoesteptorlar bilan to'g'ridan to'g'ri ta'sirlashishini hisobga olib ularni bu guruhga kirgizish mumkin. Lekin boshqa tarafdin ularning to'qima va a'zolar faoliyatiga mediatorlar konstantrastisini o'zgarishi bilan ya'ni sinaptik bo'shliqda yigilishi bilan boradigan ta'siriga ko'ra ularni bilvosita ta'sirli moddalar guruhiga kirgizish mumkin.

Adrenergik ta'sir tabiatini o'rganishda adrenoesteptorlar faollashuvi har doim ham effektor hujayralarga adrenomimetik ta'sir qilmasligini hisobga olishimiz kerak. Xususan, presinaptik α_2 -adrenoesteptorning manfiy aks bog' prinstipi bo'yicha faollashishi (noradenalin ajralishini boshqaruvchi), ya'ni ularni sinaptik bo'shliqqa ajralishi kamayadi va bu o'z navbatida adrenergik ta'sirni kamayishi va parasimpatik ta'sirning kuchayishiga olib keladi (bradikardiya, qon-tomirlar kengayishi va boshqalar).

Shu bilan birga shuni aytib o'tish lozimki xar xil a'zoldagi adrenergik resteptorlar miqdori xar xil va ulardan miqdori ko'p bo'lgan resteptorlar turi shu a'zoning ta'sir turini aniqlab beradi. Masalan, yurak β -adrenoesteptorlaridan β_1 -adrenoesteptorlari 70% (bo'lmachalarda 60%-70%, qorinchalarda 70-80%), β_2 -adrenoesteptorlari 30% (bo'lmachalarda 30%-40%, qorinchalarda 20-30%). O'pkada esa qarama qarshi xolatni ko'rishimiz mumkin ya'ni β_1 -adrenoesteptorlari taxminan 25%ni va β_2 -adrenoesteptorlari 75% tashkil qiladi. Shuning uchun xam yurakka β_1 -adrenoesteptorlari agonist va antagonistlari, o'pkaga esa β_2 -adrenoesteptorlari agonist va antagonistlari yaxshi ta'sir qiladi deb xisoblanadi.

Lekin o'z navbatida shuni esdan chiqarmaslik lozimki adrenergik sinapslarda boruvchi jarayonlarda bir qancha adrenergik moddalarning ta'siri miqdoriga bog'liqligi nisbiy tushuncha xisoblanadi va ularning ta'siri ularning konstentrastiyasiga xam bog'liq bo'ladi. Bunga ko'pincha har xil turdagi adrenoesteptorlar o'xshash strukturaga ega ekanligi hisoblanadi (masalan, β_1 -va β_2 -adrenoesteptorlariningdori vositalari bilan ta'sirlashuv faol markazlarining o'xshashligi 71% ni tashkil etadi). Ko'pincha dori vositalarining u yoki bu guruhga kirishi ya'ni adrenomimetik yoki adrenoblokator ta'sir ko'rsatishi uning hajmiga bogliq. Masalan, agar ksilometazolin (galazolin) kam miqdorda α_2 -adrenoesteptorlarga, lekin mikdori oshishi bilan u α_1 -adrenoesteptorlarga ko'zg'atuvchi sifatida ta'sir qiladi.

Shuni aytib o'tish kerakki klinikada xar xil yo'nalishda ishlatiladigan moddalar adrenergik sinapslarga va adrenergik resteptorlarga ta'sir etishga

qodir. Eng sodda kilib aytganda adrenomimetik moddalar deb faqat adrenoreaktiv strukturalar bilan ta'sirlashuvi bilan periferik ichki a'zolarining faoliyatini boqaruvchi va klinik faoliyatda aynan shu uchun ko'llaniladigan moddalar tushuniladi.

Ta'sir turiga ko'ra (bevosita yoki bilvosita) va ayrim turdagi adrenoreseptorlarga ta'sir hajmiga ko'ra adrenomimetiklar keyingi guruhlariga bo'linadi:

I. Bevosita ta'sirli adrenergik moddalar (bevosita ta'sirli adrenomimetiklar, adrenostimulyatorlar):

- 1) α - va β -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar
- 2) α - adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar (α -adrenomimetiklar)
- 3) β - adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar (β -adrenomimetiklar)

II. Bilvosita ta'sirli adrenergik moddalar (bilvosita ta'sirli adrenomimetiklar):

- 1) Simpatomimetiklar
- 2) Katexolaminlarni neyronal va ekstraneyronal o'zlashtirilishini susaytiruvchi adrenergik moddalar
- 3) Katexolaminlarning fermentativ parchalanishini susaytiruvchi adrenergik moddalar

Bevosita ta'sirli adrenergik moddalar (bevosita ta'sirli adrenomimetiki, adrenostimulyatorlar): bevosita ta'sirli adrenomimetiki, adrenostimulyatorlar ayrim tip va podtiplarga ko'rsatadigan ta'siriga ko'ra farqlanadi.

Bu guruxga kiruvchi mashxur vakillaridan biri fenilalkilaminlar hisoblanadi. Adrenalin, noradrenalin, izadrin va fenilefrin (mezaton), shu bilan bir qatorda, imidazolin hosilalari.

Fenilalkilamin hosilalaridan birinchi uchasi katexolaminlar hisoblanadi (katexol- boshqacha nomi o dioksibenzol bo'lib, benzol halqasining 3- va 4-o'rnida OH-guruh tutgan modda). Tarkibida bitta OH-gurux tutgan fenilefrin bunday hisoblanmaydi.

α - va β -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar (α - β -adrenomimetiklar). Yuqorida aytib o'tilgan moddalardan keng ta'sirga ega modda bu tabiiy katexolamin adrenalin va oz miqdorda esa noradrenalin hisoblanadi.

Adrenalinning ko'p tomonlama ta'sirga egaligi uning boshqalaridan faqli o'laroq xamma adrenoreseptorlarga ko'zg'atuvchi ta'sir ko'rsata olishi bilan bog'liq. Noradrenalin asosan α_1 - α_2 - β -adrenoreseptorlarga, fenilefrin faqat α_1 -adrenoreseptorga, izadrin esa asosan β -adrenoreseptorga qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi.

Adrenalin. Xamma adrenomimetiklar ichida simpatik nerv qo'zg'alishidagi ta'sirni organizmga adrenalin yuborishgina bera oladi.

Adrenalinning ta'siri qariyb xamma jarayonlarga ta'sir qiladi, shuning uchun uning asosiy klinik ahamiyatga ega bo'lgan ta'sirlarini ko'rib chiqish bilan chegaralanamiz.

Adrenalin, taxminan, hamma α_1 - α_2 - β_1 -adrenoreseptorlarga bir xil ta'sir qiladi. Qolgan adrenoreseptorlar podtiplariga nisbatan β_2 -adrenoreseptorlar sezuvchanligi yuqoriroq hisoblanadi.

Adrenalin nafaqat α - balki β -adrenoreseptorlarni ham qo'zg'atganligi sababli uning tomirlar tarangligiga ta'siri u yoki bu tomirda yig'ilgan restseptorlarning turiga bog'liq. Asosan adrenalin arteriolalar va prekapillyar sfinkterlarga ta'sir qiladi.

Teri tomirlarida, shilliq qavatda, buyraklar, qorin bo'shlig'i a'zolari, xamda vena tomirlari (ularda tomir toraytiruvchi α -adrenoreseptorlar ustunligi sababli) adrenalin ta'sirida ularning qisqarishi kuzatiladi. Shu bilan birga yurak, bosh miya va, ayniqsa, skelet mushaklaridagi tomirlar (ularda tomir toraytiruvchi α -adrenoreseptorlar ustunligi sababli) adrenalin ta'sirida ularning kengayishi kuzatiladi.

Qon aylanishining bunday qayta taqsimlanish tabiati (terida kamayishi, yurak va mushaklarda kuchayishi) ayrim organlarda qon aylanishining kamayishi va

hayot uchun muhim a'zolarda, ya'ni yurak va miyada kuchayishi organizmni ekstremal holatlarda mobilizatsiyasini ta'minlaydi.

Adrenalin tomirlardagi α -adrenoreseptor ta'siri evaziga musbat inotrop va xronotrop ta'sir ko'rsatadi, shu bilan bir qatorda sistolik bosimni ko'taradi va tomiirlar qisqarishini chaqiradi. Xuddi shunday adrenalin tomir kengaytiruvchi β_2 -adrenoreseptorlarni qo'zg'atganligi sababli periferik qon tomirlar qarshiligini va diastolik bosimni tushiradi.

Adrenalinning qon tomirlar tarangligiga va arterial bosimga ta'siri uning miqdori va jo'natilish tezligiga bog'liq. Agar katta dozada va katta tezlikda yuborilsa adrenalin tomirlarda xam α_1 - xam β_2 -adrenoreseptorlarga ta'sir qilib arterial bosimni ko'taradi, agar kam miqdorda, lekin katta yoki kichik tezlikda yuborilsa, tomirlarni qisqartiruvchi α_1 -adrenoreseptorlarga nisbatan tomir kengaytiruvchi β_2 -adrenoreseptorlarni ko'proq qo'zg'atishi hisobiga arterial bosimni tushishiga olib keladi.

Yurak kardiomiostitlari va o'tkazish tizimidagi β_1 -adrenoreseptorlarni qo'zg'atishi hisobiga adrenalin yurakning qisqarish kuchini (musbat inotrop xususiyati) va yurakning qisqarish sonini (musbat xronotrop ta'siri), yurakda qo'zg'alishni o'tkazish tezligini oshiradi. Katta miqdorda adrenalin aritmiya chaqirishi mumkin, shu bilan bir qatorda, qorincha ekstrasistoliyasi, qorinchalar taxikardiyasi va fibrillyastiyasini chaqirishi mumkin.

Adrenalin yurakning qisqarish sonini va kuchini oshirib uning minut va bir martalik hajmini ko'paytiradi. Bu o'z navbatida yurakning ko'proq kislorod talab qilishiga va uning etishmovchiligi kuzatilsa kardiomiostitlarning shikastlanishiga olib keladi.

Undan tashqari adrenalin bronxlarning β_2 -adrenoreseptorlariga ta'sir qilib, ularning kengayishiga, ichak silliq mushakli qavatining α - va β -adrenoreseptorlariga ta'sir qilib, ularning tarangligini pasayishiga, lekin hazm qilish tizimi va qovuq sfinkterlaridagi α_1 -adrenoreseptorlarga ta'sir qilib, ularning tarangligini oshiradi, bachadon qisqarishini chaqiradi, lekin normada β_2 -adrenoreseptorlariga ta'sir qilib, bachadonningbo'shashishiga olib keladi.

Metabolizm. Adrenalinning hujayralardagi metabolik jarayonlarga ta'siri β_2 -adrenoreseptorlarni faollashuvi hisobiga amalga oshiriladi.

Shunday qilib, adrenalin jigardagi β_2 -adrenoreseptorlarni stimullash evaziga glikoliz jarayonini kuchaytiradi, bu esa o'z navbatida jigarda glikogen miqdorining kamayishiga va qonda glyukoza hamda sut kislotasining miqdorini ko'payishiga olib keladi.

Yog' to'qimasining β -adrenoreseptorlarini hamma podtiplariga ta'siri evaziga adrenalin lipoliz jarayonini faollashtiradi va bu o'z navbatida qonda erkin yog' kislotalarining ortishiga sabab bo'ladi.

Organizmdagi almashunuv jarayonlarini adrenalin endokrin bezlar tomonidan ishlab chiqariladigan gormonlarga ko'rsatadigan ta'siri evaziga boshqara oladi. Shunday qilib, oshqozon osti bezining β_2 -adrenoreseptorlarini va α_2 -adrenoreseptorlarini stimullash evaziga adrenalin undagi insulin ishlab chiqarilishi kuchaytirish yoki susaytirish xususiyatiga ega(oxirgi ta'sir ko'proq). Oshqozon osti bezining α -hujayralaridagi β_2 -adrenoreseptorlarini faollashtirish hisobiga adrenalin undagi glyukagon ishlab chiqarilishini kuchaytiradi.

Jigar va ichak hujayralarida kon'yugastiyalanishi va KOMT va MAO ishtirokida tez parchalanishi sababli adrenalin faqat parenteral yuborilsagina o'z samarasini ko'rsatadi.

Vena ichiga yuborilganda adrenalin va boshqa katexolaminlar tezda neyronal va ekstraneyronal ushlanish va metobalizm hisobiga bir necha daqiqagina ta'sir qiladi.

Adrenalin gematoenstefalik barerdan yomon o'tadi.

Adrenalinning asosiy farmakologik reakstiyalari yuborilish turiga qarab 5 daqiqadan 30 daqiqagacha davom etadi.

Adrenalin qo'qqisdan ro'y beradigan yurak to'xtab qolishini oldini olishda (intrakardial yurak bo'shlig'iga uzun igna yordamida 0.7-0.8 ml ampula eritmasidan yuboriladi, ammo uni 8-10 ml fiziologik eritma bilan eritib olish maqsadga muvofiq bo'ladi); tez yordam vositasi sifatida allergik reakstiyalarni

va bronxial astma xurujlarini oldini olish uchun; bemorlarni gipoglikemik koma holatdan olib chiqishda, mahalliy anestetiklarga terminal anesteziyada ularning ta'sir vaqtini uzaytirish maqsadida ishlatiladi.

Adrenalin kabi noradrenalin ham α_1 - α_2 - va β_1 -adrenoreseptorlarni faollashtirgani, lekin β_2 -adrenoreseptorlarga kuchsizroq ta'sir ko'rsatganligi sababli ayrim hollarda uni α -adrenomimetiklarga ham kiritadi. α_1 -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi ta'sir noradrenalinda adrenalina nisbatan ko'proq ifodalangan. Klinik ishlatilishiga ko'ra u adrenalina nisbatan α -adrenomimetiklarga yaqinroq. Shunga qaramasdan uning α -adrenomimetiklardan farqli ularoq β_1 -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi va yurak faoliyatiga to'g'ridan to'g'ri ta'sir o'tkazish xususiyati hisobiga uni α - β -adrenoreseptorlarni nospestifik stimulyatorlari guruhiga ham kiritishimiz mumkin.

Noradrenalin yurakning β_1 -adrenoreseptorlarini stimullab, yurakning qisqarish qobiliyatini va bir martalik hajmini oshiradi. Adrenalin va noradrenalin koranar tomirlarda qon aylanishini yaxshilaydi. Noradrenalin yurak minutlik hajmini oshirmaydi. Yurak qisqarishlar soni NA ta'sirida hattoki qisqarishi ham mumkin. Bu ta'siri tomirlardagi α_1 -AR larning NA ta'sirida qo'zg'aluvchanligi bilan bog'liq, qon tomirlar torayishiga va AKB oshishiga olib keladi. Noradrenalinning to'g'ridan to'g'ri yurakning β_1 -adrenoreseptorlariga stimullovchi ta'siriga qaramay arterial qon bosimning birdaniga oshishiga javoban reflektor ravishda tomirlarning mexanoreseptorlaridan adashgan nerv tizimi va yurakning M-XR faollashishi orqali yurakning qisqarish ritmi kamayishi va bradikardiya chaqiriladi.

Noradrenalin ta'siri ostida arteriolalar qisqarishi buyraklarga, jigarga, hazm qilish sistemasi organlariga qon ta'minotini kamayishiga olib keladi. Buyraklarga qonning kam etqazilishi unda o'tkir buyrak etishmovchiligiga olib kelishi mumkinligi sababli uni yaqqol arterial gipotenzivali bemorlarda qo'llanilmaydi.

Noradrenalin adrenalindan farqli o'laroq tomirlarni kengaytiruvchi β_2 -adrenoreseptorlarga ta'sir qilmaganligi sababli u faqat tomirni qisqartiruvchi sifatida ta'sir qiladi va shu bilan birga periferik tomirlar qarshiligini oshirish bilan bir qatorda sistolik va diastolik arterial qon bosimni oshiradi.

Noradrenalin ichki organlardagi silliq mushaklarga, moddalar almashunuviga adrenalin bilan bir xil ta'sir qiladi, ammo faqat ta'sir kuchi bo'yicha adrenalninga yon bosadi.

Uning tez faolsizlashganligi sababli uni qondagi konstantrasiyasini bir xilda ushlab turish maqsadida venaga tomchilash yo'li bilan yuboriladi.

Noradrenalin shikastlanishlarda, har xil zaharlanishlardagi arterial qon bosimining tushib ketishida arterial qon bosimni ko'tarish uchun ishlatiladi. Uzoq vaqt va uzluksiz ishlatilishi natijasida qon bilan ta'minlanishning kamayishi evaziga buyrak va ichak ishemiyasi kuzatilishi mumkin, ayrim holatlarda buyrak etishmovchiligiga qadar. Uning tomir qisqartiruvchi ta'siri evaziga teri ostiga yuborilganda nekroz xolati chaqirilishi mumkin.

Bulardan tashqari α - va β -adrenoreseptorlarni to'g'ridan to'g'ri stimullovchi dori vositalariga bilvosita ta'sirli adrenomimetiklar kiradi (simpatomimetiklar). Ular farmakologik faolligi va klinik qo'llanishi jihatidan har tomonlama bevosita α - va β -adrenomimetiklarga xos.

Asosan α -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar (α -adrenomimetiklar). Bu guruhga asosan β -adrenoreseptorlarga emas, aksincha, tanlab α_1 - va α_2 -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar kirgiziladi.

Ularni spetsifik ta'siriga ko'ra alohida podtiplarga bo'linishi nisbiy hisoblanadi. α -adrenoreseptorlardan bir qismi asosan α_1 -AR ta'sir qiladi. Boshqa qismi α -adrenoreseptorlarning ikkala tipiga ham ta'sir qiladi, lekin ularning alohida podtiplarga faollashtiruvchi ta'siri darajasi jihatdan farq qiladi. Bu farq ayrim holatlarda miqdorli tabiatga ega bo'ladi. Masalan, ksilometazolin (galazolin) kam miqdorda asosan α_2 -adrenoreseptorlarga, katta miqdorda esa α_1 -adrenoreseptorlarni faollashtiradi.

α_1 - va α_2 -adrenoreseptorlarni nospestifik qo'zg'atuvchi vosita noradrenalin β -adrenomimetik faolligi hisobiga avvallari uni α - va β -adrenoreseptorlarni faollashtiruvchi moddalar guruhiga kiritilgan.

Farmakodinamik va klinik spektr jihatdan tanlab ta'sir etuvchi α_1 -adrenoreseptorlar agonistlarining tanlab ta'sir etuvchi β -adrenoreseptorlar agonistlaridan farqi klinik va nojo'ya ta'sir spektri xarakterlanadi, noselektiv dori vositalari oldida ustunlikka ega emas.

α -agonistlarning kliniik qo'llanishi xuddi boshqa adrenergik moddalar kabi butunlay ularning farmakologik xossalariga asoslangan. α -AR agonistlarining periferik tomirlarning qisqartirishi hisobiga qon bosimini oshishi ko'pchilik gipotonik hollarda o'z qo'llamini topmoqda(kollaps, shok, ganglioblokatorlar bilan zaharlanishda, infekstiya va xokazo). Bundan tashqari burun va ko'z shilliq qavatining yallig'lanish kasalliklarini davolashda qo'llaniladi. Bir qator α -adrenomimetiklarning(guanfastin, klonidin va boshqalar) markaziy α_2 -adrenergik ta'siri evaziga arterial qon bosimni tushirishi gipertoniyani davolashda qo'llaniladi. Bundan tashqari ayrim adrenomimetiklar (mezaton) yoki adrenalin o'tkazuvchan yoki terminal anesteziyada anestetikning toksikligini kamaytirish va ta'sir vaqtini uzaytirishda qo'llaniladi. Bunda avval aytilganidek, noradrenalin qo'llanilmaydi, chunki uni teri ostiga yuborilganda to'qimalarda nekrotik o'zgarishlar chaqiradi.

Aloxida α -AR podtiplariga tanlab ta'sir qiluvchi xususiyatga ega vositalar: fenilefrin(mezaton), metoksamin-asosan α_1 -AR., ksilometazolin(galazolin), klonidin (klofelin) va boshqalar – asosan α_2 -AR.

α_1 -adrenoreseptorlar agonistlari. α_1 -AR agonisti fenilefrin(mezaton) molekulasidagi benzol xalqasida bitta ON-guruhga egaligi sababli u katexolaminlarga kirmaydi, balki fenilalkilaminlarga kiradi.

Fenilefrin yurak qon-tomir tizimiga noradrenalin kabi ta'sir qilib, undan faqat ta'sir kuchining kamligi, xamda ta'sir vaqtining uzoqligi bilan farq qiladi. (tarkibida 3 yoki 4 xolatda OH-gurux tutgan moddalar KOMT ta'siridan mustasno)

Fenilefrin adrenalin va noradrenalin kabi koronar qon oqimini kuchaytiradi va boshqa ko'pchilik a'zolarida, skelet mushaklarida qon oqimini kamaytiradi.

Tomirlarga nisbatan fenilefrinning o'ziga xos jihati shundaki, u arteriyalarni qisqarishiga kuchli va venalarga kuchsizroq ta'sir o'tkazadi. Bunig evaziga fenilefrin diastolik arterial qon bosimga nisbatan sistolik qon bosini ko'proq ko'taradi. Uning arterial qon bosimni ko'tarishi adashgan nervni reflektor ravishda stimulyastiyasi hisobiga bradikardiya bilan olib boriladi. Adashgan nervning tarangligini oshishi sinus tugunchasining ta'sir chegarasini oshiradi va bu o'z navbatida bo'lmacha to'qimalarining qo'zg'alish chegarasini oshishiga olib keladi, bu holatni ayrim payt paroksizmal qorincha usti taxikardiyalarida ko'llaniladi.

Fenilefrin markaziy nerv tizimiga ta'sir qilmaydi.

Fenilefriin ko'zning rangdor pardasidagi α_1 -AR stimulyastiyasi hisobiga uning qisqarishiga va qorachiqni kattalashishiga olib keladi, ochiq burchakli glaukomalarda ko'zning ichki bosimini tushiradi. Ko'zning kipriksimon mushagi α_1 -AR ega bo'lmaganligi sababli akkomodastiyaga ta'sir o'tkazmaydi.

Burunning shilliq qavatidagi kavernoz venoz to'qimaning α_1 -adrenoreseptorlarini stimullab, fenilefrin kuchsiz bir xil tomir qisqartiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Tez va uzoq vaqt burun shilliq qavatining shishini yo'qotadi.

Adrenalin va noradrenalindan farqli fenilefrin katexolamin emasligi hisobiga KOMT fermentiga chidamli, shuning uchun uni peroral qabul qilish mumkin.

Fenilefrin uchun ko'rsatmalar ham xuddi noradrenalinniki kabi. Arterial qon bosimni ko'tarishda kollapsda va har xil genezli gipotoniyalarda, hamda narkoz vaqtida arterial qon bosimni bir xilda ushlab turishda. Bo'lmachalar paroksizmal taxikardiyasida vena ichiga yuboriladi. Fenilefrin yuzaki qo'llanilganda tomirlarni qisqartiradi, yallig'langan to'qimalar shishini kamaytiradi va yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatganligi sababli u burun va ko'z shilliq qavati kasalliklarida qo'llaniladi. Bundan tashqari u qorachiqni kengaytirishda va vena ichiga peshob ajralishining ko'payganligida qo'llaniladi. Rinitlarda burun orqali nafasni yaxshilash uchun fenilefrin nafaqat bir o'zi yoki kombinatstiyada

(vibrostil-fenilefrin+dimetinden) yuzaki ishlatiladi, balki kombinastiyalangan modda tarkibida (rinopront-fenilefrin+karbinoksamin) peroral ham qabul qilinishi mumkin. Ichga qabul qilinganda α -adrenomimetiklar gemodinamikaga va markaziy nerv tizimi faoliyatiga yuzaki qo'llanilgandagidan ko'ra yaqqolrok ta'sir o'tkazadi, lekin kamroq shilliq qavatning qo'zg'aluvchanligini chaqiradi, reaktiv giperemiya va qabul qilish to'xtatilganda burun bitish hislari yuzaki qo'llanilgandan ko'ra kamroq ifodalanadi.

O'zining farmakologik ta'siri jihatidan fenilefringa yaqin α_1 -adrenomimetik metoksamin, u fenilefrin kabi arteriyalarga kuchli tomir qisqartiruvchi va venalarga kuchsiz reflektor bradikardiya bilan ta'sir o'tkazadi. Uni gipotonianing og'ir turlarida vena ichiga yuboriladi.

α_1 -AR agonistlarining bir qismi mefentermin, metaraminol bevosita adrenomimetik ta'siridan tashqari simpatomimetik ta'sir ham ko'rsatadi. Shu sababli ular adrenergik nerv oxirlarida noradrenalinning ajralishini kuchaytiradi. Bu esa o'z navbatida adashgan nervning reflektor faollashuvi natijasida chaqirilgan bradikardiyaning chegaralaydi va yurakning daqiqali hajmini oshiradi. Bu natija oz miqdordagi vositaga xos. Metaraminol uchun o'ziga xos xususiyat bu xayot uchun zarur bulgan a'zolar, ya'ni bosh miya va buyraklarni qon bilan ta'minlanishini kamaytirishi bo'lib, uni uzoq vaqt ishlatib bo'lmasligiga sabab bo'ladi. O'pka tomirlarini qisqartirishi sababli hosil bo'ladigan shish hisobiga metaraminolni o'pka enfizemasi va yurak etishmovchiligida qo'llab bo'lmaydi.

α_1 -AR agonistlaridan biri midodrin (gutron), organizmda har xil to'qimalarda aktiv metabolit desglimidodrin hosil bo'lgandan so'ng, arteriolalar va venulalar resteptorlariga bir xilda ta'sir etadi. Midodrinning gidrolizi sekin borishi sababli u noradrenalin va mezatonga nisbatan sekinroq ta'sir qiladi. Vosita GEB dan o'tmaganligi sababli u markaziy nerv tizimiga ta'sir qilmaydi.

Klinikada midodrin peroral (u tezda so'rilib, qon plazmasida 10 daqiqada aniqlanadi) vena ichiga va mushak orasiga yuboriladi. Midodrin venalarni qisqartirganligi sababli uni ortostatik gipotenzialarda va boshqa har xil genezli

gipotoniyalarda qo'llaniladi. (arterial gipotenziya, ikkilamchi gipotenziya, va hakoza).

Midodrinning nojo'ya ta'sirlari ichida yotgan holatda arterial bosimning ko'tarilib ketishini, pilomotor reakstiyalar, so'lak ajralishining oshishi, hazm qilish tizimi buzilishlari, peshob ajralishning buzilishi e'tiborga olinadi.

Shuni aytib o'tish joyizki, α -adrenomimetiklar tomonidan birdaniga tomirlarni qisqarishi UPTQ oshib ketishiga olib keladi. Bu esa o'z navbatida yurak mushaklarini kilorodga nisbatan extiyojini oshirib, uning ishemiyasiga va miokardning infarktigacha olib borishi mumkin. Ular ta'sirida arterial bosimning birdaniga oshishi esa o'z navbatida bosh miya va o'pka shishiga, xattoki bosh miyaga qon quyilishiga ham olib kelish xavfi bor.

α_2 -AR agonistlari. α_2 -adrenomimetiklar absolyut selektiv vositalar hisoblanmaydi. Bu guruh a'zolari nafaqat α_1 - , balki α_2 -AR ta'sir qiladi. Ilgari aytib o'tilganidek, ularning ta'siri miqdoriga bog'liq bo'lishi mumkin. (masalan, ksilometazolin kam miqdorda α_2 -AR ta'sir qiladi, aksincha ko'p miqdorda esa α_1 -AR faollashtiradi).

α_2 -AR agonistlarning klinik ko'llanilishi uning periferik yoki markaziy α_2 -AR stimulyastiyasiga bog'liqligiga asoslangan xolda ularni 2 guruxga bo'lish mumkin.

Kimyoviy strukturasi ko'ra tanlab ko'proq α_2 -AR ta'sir qiluvchi vositalar (α_2 -adrenomimetiklar)-nafazolin(nafazol, naftizin, sanorin), ksilometazolin (galazolin), oksimetazolin (nazivin, nazol), tetrizolin va klofelin (klonidin, gemiton, katapresan) α_1 -adrenomimetiklar fenilalkilaminlardan (fenilefrin, mezaton) farqli o'laroq imidazolin hosilalari hisoblanadi.

α_2 -AR stimullash qobiliyatiga boshqa kimyoviy tarkibdagi moddalar ham ega-guanfastin, metildofa va boshqalar.

Periferik α_2 -AR agonistlari. Noradrenalin va fenilefringa (mezaton) nisbatan nafazolin va ksilometazolin uzoqroq vaqt tomirlarni qisqartiruvchi ta'sir chaqiradi. Qonga tushgandan so'ng ular α_1 -AR ta'siri evaziga arterial bosimni

oshiradi, ko'zning rang pardasi mushaklariga ta'siri sababli qorachig'ning kattalashishiga olib keladi. Markaziy nerv tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Suvda yomon eriganligi sababli ularning spirtli eritmaları yoki emulsiyalari faqat yuzaki kelib chiqish jihatidan har xil rinitlarda ishlatiladi.

Burun arteriolalari α_2 -AR va venularining α_1 -AR ni stimullaydi, giperemiyani kamaytiruvchi tomir qisqarish evaziga shilliq pardani shishini oladi, suyuqlik ajralishini va burun orqali nafas olishni yaxshilaydi.

Tetrazolin (tizin) – imidazolin hosilasi bo'lib, bu guruxning qolgan a'zolariga nisbatan uzoq ta'sir qiluvchi α_2 -adrenomimetikdir. Allergik konyuktivitda, burun bo'shlig'ining shilliq qavatini shishishida ishlatiladi.

α -adrenomimetiklarni uzoq vaqt ishlatilganda doimiy qisqarish evaziga burun shilliq qavatining atrofiyasi va nekroziga olib kelishi mumkin, bundan tashqari uzoq foydalanilganda ta'sir kuchi susayadi.

Bulardan tashqari nafas olishni qiyinlashishida, grippda, burun bo'shliqlarini yallig'lanishlarida, allergik rinitlarda imidazolin hosilasi oksimetazolin(nazivin, nazol) ham qo'llaniladi. Vosita tomir qisqartiruvchi hamda antikongestiv ta'sir ko'rsatadi. Applikasiya joylarida tomirlarni qisqartirib, venoz sinuslarga qon kelishini kamaytiradi. Oksimetazolinning ksilametazolindan farqli o'laroq o'ziga xos jihati shundaki, u periferik α_1 -AR bilan bir qatorda, markaziy α_2 -adrenomimetik ta'sirga ega, buning hisobiga u qonga tushgandan so'ng (miqdor oshib ketganda) arterial bosimni tushishiga olib keladi(klonidinsifat ta'sir).

Har xil genezli rinitlarni davolashdan tashqari bu gurux vositalari boshqa kasalliklarda ham qo'llaniladi.

Nafazolinni tomir qisqartiruvchi, yallig'lanishga qarshi ta'siri konyuktivitlarda, rinoskopiyalarda yuzaki anesteziyaning vaqtini uzaytirish uchun. α_1 -adrenomimetiklarni gemorroylarda shishni oldini oluvchi vosita sifatida ishlatish mumkin.

Impotenstiyani davolashda α -adrenoblokatorlardan foydalanish priapizm chaqirishi mumkin, bu xolatda jinsiy a'zoning kavernoz tanasiga α -adrenomimetik yuborish uning namoyon bo'lishini susaytiradi.

Markaziy α_2 -AR agonistlari. α_2 -adrenomimetiklari bo'lgan nafazol va ksilometazolidan (tomir qisqartiruvchi ta'siri periferik α_2 -AR bilan bog'liq) farqli bir qator α_2 -adrenomimetiklar klonidin tipidagi markaziy α_2 -AR faollashuvi evaziga tomir qisqartiruvchi emas, aksincha tomir kengaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Klonidin imidazolin hosilasi hisoblanadi. Kimyoviy strukturasi bo'yicha nafazol (adrenomimetik) va fentolaminni (α -adrenoblokator) eslatadi.

Nafazol va ksilometazolin singari klonidin tipidagi α_2 -adrenomimetiklar tashqi qo'llanilganda tomir qisqartiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Nafazol kabi klonidin periferik tomirlardagi α_1 -AR ni faollashtiradi va undan tashqari sinapsdan tashqari tomir α_2 -ARga uzoq bo'lmagan pressor ta'sir ko'rsatadi.

Ksilometazolin va nafazoldan farqli o'laroq klonidin suv va lipidlarda yaxshi eriydi. Uni peroral qabul qilganda yaxshi so'riladi. GEB bosh miyaga o'tib, markaziy α_2 -ARni faollashtirishi evaziga yaqqol gipotenziv ta'sir ko'rsatadi.

Uzunchoq miyaning solitar yo'nalishidagi rostral ventrolateral qismining neyronlaridagi yadroning postsinaptik α_2 -AR faollashuvi uzunchoq miyaning vazomotor markazining neyronlari faoliyatini pasayishiga olib keladi va simpatik taranglikni tushiradi, bu esa o'z navbatida noradrenalinning qon plazmasidagi miqdorini kamaytiradi. Klonidin ta'siri ostida parasimpatik taranglikning oshishi kuzatiladi. Simpatik taranglikni pasayishi va parasimpatikni oshishi yurakning qisqarishlar sonini kamayishiga, umumiy periferik qon tomirlarning karshiligini tushishiga (shu o'rinda venalarning kengayishi hisobiga) va arterial qon bosimning uzoq va sezilarli darajada tushishiga olib keladi.

Noradrenalinni sinaptik bo'shliqqa chiqarilishini boshqaruvchi periferik presinaptik α_2 -AR manfiy ortga qaytish boglami bo'yicha klonidin tomonidan stimullanishi xisobiga noradrenalinning chiqarilishini tushishi arterial qon bosimning tushishidagi periferik nerv tiziminin presinaptik darajasidagi simpatik zanjirda impulsastiyani tushishida o'z o'rniga ega.

Klonidinni vena ichiga tez jo'natilishi natijasida tezda va kam davomiylikda arterial qon bosimni ko'tarilishi kuzatiladi. Bu esa o'z navbatida periferik tomirlarning postsinaptik α_1 - va nosinaptik α_2 -AR faollashuvi bilan bog'liq. α_{2v} -AR faollashuvini chaqiradigan miqdor markaziy neyronal α_{2A} -AR faollashuvini chaqiradigan miqdordan yuqori bo'ladi. Xuddi peroral qabul qilish kabi vena ichiga sekin yuborilganda arterial qon bosimning ko'tarilishi kuzatilmaydi.

Oxirgi yillarda uzunchok miyaning simpatik nerv tizimi ustidan tonik va reflektor boshqaruvga javob beruvchi o'suvchi venterolateral qismida α_2 -AR yo'qligi hisobiga klonidinning gipotenziv ta'siri uning α_2 -AR emas, balki markaziy va periferik I_1 -imidazolin resteptorlarga ta'siri evaziga erishiladi.

Klonidin tomonidan I_1 -IR faollashishi orqa miyaning oraliq neyronlarining susayishiga, shuning uchun orqa miyaning preganglionar sinaptik neyronlarining faolligini kamayishiga, bu esa o'z navbatida simpatik nerv tizimining susayishi va simpatik neyronlarning oxirlarida katexolaminlarning ajralishini kamaytiradi.

Periferik I_1 -IR buyraklarda, buyrak usti bezlarida, yo'ldoshda, simpatik nerv oxirlarida joylashgan. Buyrak usti bezining adrenomedullar hujayralardagi periferik I_1 -IR faollashuvi buyrak osti bezining miya qavatidan bevosita adrenalin ajralishini kamaytiradi, buyrakda renin ajralishini, simpatik nerv oxirlarida-bevosita noradrenalinni sinaptik bo'shliqqa ajralishini kamaytiradi.

Klofelin har xil turdagi gipertonik kasalliklarda va gipertonik krizni bostirish uchun qo'llaniladi. O'tkir miokard infarkti va yurak etishmovchiligi bo'lgan kasallarga yaxshi ta'sir ko'rsatadi.

Gipotenziv modda sifatida kam miqdorda foydali – 0,1 mg, sutkali miqdori – 0.3-1 mgni tashkil etadi. Klofelinning gipotenziv xususiyati uni qabul qilgandan so'ng 1-2 soatdan so'ng yuzaga chiqadi va bir martalik qabul ta'siri 6-8 soat davom etadi.

Klofelinni uzoq vaqt qabul qilgandan so'ng birdaniga to'xtatilishi simpatik nervning faollashuvi hisobiga gipertonik kriz chaqiradi ("bekor qilish sindromi").

Klonidin tarafidan periferik α -AR qo'zg'alishi ko'zni ichki suyuqligini ajralishini kamaytirishi va uning oqimini yaxshilagani, buning evaziga ko'zni ichki bosimini tushirgani sababli u oftalmologiyada birlamchi ochiq burchakli glaukomaning davolashda qo'llaniladi. Bunda mioz rivojlanmaydi. Ko'z tomchilari sifatida klofelinning 0.1-0.5% eritmasi qo'llaniladi. Klonidin ko'zning shilliq qavatida so'rilishi sababli uni qo'llaganda arterial qon bosimining ko'tarilishi, bradikardiya, og'iz qurishi, uyqu chaqirish kabi markaziy tabiatli no'jo'ya ta'sirlari kuzatilishi mumkin.

Klonidinning analgetik, sedativ, gemodinamik, anksiolitik, so'lak bezlarining ajralishini kamaytirishi kabi ta'siri umumiy anesteziyada qo'llaniladi.

Klonidinni kam miqdorda migrendagi bosh og'rig'ini profilaktikasi uchun qo'llaniladi.

Klonidin va boshqa α_2 -AR abstinentsiya sindromi paytida kuchayadigan simpatik nervning faolligini tushirishi evaziga morfin, etanol, chekish va boshqa ko'plab narsalar bilan bog'liq abstinentsiya sindromini davolashda qo'llaniladi.

Klonidin va boshqa markaziy α_2 -adrenomimetiklarning asosiy va ko'proq uchraydigan no'jo'ya ta'siri (kuchsizlik, tormozlanish va og'iz qurishi) ularning asosiy ta'sir mexanizmi asorati, ya'ni markaziy α_2 -ARstimullyastiyaga bog'liq hisoblanadi. Shu sababli bunday no'jo'ya ta'siri bo'lmagan yangi markaziy antigipertenziv α_2 -AR agonistlarini ishlab chiqish qiyin xisoblanadi.

α_2 -adrenomimetiklarning tormozlanish ta'siri evaziga sedativ ta'sir ko'rsatishi uning retikulyar formastiyani faollashtiruvchi miya o'zagidagi α_2 -ARfaollashtirishi hisobiga kechadi.

Og'iz qurishi ham uzunchoq miyadagi so'lak ajratuvchi markazning susayishiga olib keluvchi markaziy α_2 -AR faollashuvi asorati hisoblanadi.

α_2 -agonistlarni belgilashda ularning trombositlardagi α_2 -AR qo'zg'atuvchi ta'siri

evaziga ularning agregastiyasini chaqiruvchi xususiyatini etiborga olish lozim.

Klonidinning miqdori oshib ketganda yoki tibbiy ko'rsatmalari jihatdan ishlatilmaganda ong buzilishi, kollaps, ta'na haroratining tushib ketishi kabi og'ir asoratlarga olib keladi.

Klinikada klonidindan tashqari boshqa ko'plab o'xshash davolovchi va no'jo'ya ta'sirga ega bo'lgan α_2 -adrenomimetiklar qo'llaniladi.

Guanfastin(fenilastetilguanidin hosilasi) klonidininga nisbatan α_2 -AR ko'proq tanlab ta'sir qilish xususiyatiga ega. Klofilinga qaraganda uzoqroq vaqt ta'sir qiladi (shuning uchun kuniga bir marta qabul qilish mumkin) va unda no'jo'ya ta'sir kam miqdorda ifodalangan (og'iz qurishi va sedativ ta'sir).

Oshqozon ichak tizimini innervastiyalovchi xolinergik nervda joylashgan α_2 -AR lar α_2 -adrenomimetiklar aktivlashtiruvchi ta'siri astetilxolinning ajralishini kamaytirishi α_2 -agonistlar uchun oshqozon yarasini davolashdagi asosi hisoblanadi.

α_2 -AR larning diareyaga qarshi effekti pastki qismidagi oshqozon ichak tizimidagi α_2 -AR larning faollashuvida NaCl va suv so'riluvchanligining oshishi bilan bog'liq.

Tinchlantiruvchi vosita sifatida esa yangi ishlab chiqilgan maxsus α_2 -AR agonistlari ditolidin va mitedomidin qo'llanilishi mumkin. Benzodiazepin bilan solishtirilganda uning afzalliklaridan biri bo'lib, uning ta'sirini tez va butunlay ortga qaytishini ko'rsatish mumkin.

α_2 -agonistlar kam miqdorda anksiolitik xususiyatlarga ega. Ko'pchilik anksiolitik faollashuv spektrlari tomonidan u yangi agonist sifatida 5-NT_{1A}-resteptorlarga ta'sir ko'rsatuvchi anksiolitiklar bilan o'xshash.

Mashxur miorelaksant tizanidinning spazmolitik ta'sir mexanizmi uning α_2 -AR nisbatan maxsus agonistik ta'siriga bog'liq, bu esa o'z navbatida

qo'zg'atuvchi aminokislotalar ajralishini to'xtatadi, xususan orqa miyada aspartatning.

Asosan β -adrenoreseptorlarni faolashtiruvchi moddalar (β -adrenomimetiklar).

β -adrenoreseptorlarning noselektiv agonistlari bo'lgan izoprenalin avvallari bronxial astmani davolashda keng qo'llanilgan. Bronxlardagi β_2 -AR qo'zg'atish bilan bog'liq bo'lgan yaqqol bronxlarni kengaytiruvchi xususiyati bilan bir qatorda ular β_1 -AR qo'zg'alishi hisobiga yurakka bir qator no'jo'ya ta'sir o'tkazadi (yurak urushning kuchayishi va tezlashishi, aritmiya) va hozirda adrenoreseptorlarning selektiv agonistlariga almashtirilgan.

Aynan β_1 - va β_2 -AR ayrim ta'sir qiluvchi moddalar. Ayrim ta'sir qilmaydigan α_1 -adrenomimetiklardan sezilarli farq qilmaydigan ayrim ta'sirli α_1 -adrenomimetiklardan farqli ayrim ta'sirli β_1 - va β_2 -AR farmakologik faolligi va no'jo'ya ta'siri jihatidan etarlicha aniq differentsiastiyaga ega.

β_1 -adrenoreseptorlar agonistlari. Dobutamin dofaminning xosilasi bo'lib undan tarkibida aminoguruxida para-oksifenilmetilpropiol tutgani bilan farqlani. Klinikada qo'llanadigan vosita chap- va ungtaraflama aylavnadigan izomerlar to'plami bo'lib, bu o'z o'rnida α - va β - AR nisbatan xar xil faollikka ega bo'lib uning farmakologik xususiyatiga ta'sir qilishi mumkin. Shunday qilib dobutaminning L-izomeri α_1 -agonist xisoblanadi, unga qaraganda D-izomer α_1 -adrenoblokator xisoblanadi va shu bilan bir vaqtda L-izomerga nisbatan β_1 -AR uchun kuchli stimulyator xisoblanadi.

Yurakning β_1 -AR stimulyastiyasi xisobiga dobutamin ayrim ta'sirli inotrop va kuchsiz xronotrop ta'sir ko'rsatadi. Tomirlarning β_2 -AR kamroq stimulyastiyasi evaziga kam miqdorda tomir kengaytiruvchi xususiyatga ega. Dobutamin koronar qon oqimini kuchaytiradi. Dofamindan farqli ularoq dobutamin buyrak tomirlarini kengaytirmaydi.

Kuchsiz tomir kengaytiruvchi faolligi evaziga u kamroq darajada izadrin uchun xos bo'lgan xususiyatni namoyon qiladi. Ya'ni yurakning qisqarish hajmini kupaytirgan xolda reflektor taxikardiya chaqiradi. Dobutamin yurak qorinchalari avtomatizmiga kuchsiz ta'sir qiladi. Qolgan katexolaminlarga qaraganda dobutaminni qo'llaganda aritmiyalar rivojlanishi xavfi kamroq xisoblanadi.

Dobutaminni kardiotonik vositalar sifatida o'tkir yurak etishmovchiligi va ayrim surunkali yurak etishmovchiligidan turlarida qo'llaniladi. Yurak etishmovchiligi bilan og'rigan bemorlarda yurak qisqarish hajmining kamayishini dobutamin ritmi ko'paytirmagan xolda, uning bir daqiqalik hajmini oshiradi. Yurakning ishemik kasalligi bilan og'rigan bemorlarda yurak glikozidlari foyda bermaganda ularni o'rnini egallashi mumkin.

Dobutamin kam vaqt ta'sir qilganligi sababli uni vena ichiga sekin 5-% glyukoza eritmasi bilan infuziya sifatida 2,5-10 mkg/(kg•min) tezlikda jo'natiladi.

Dobutaminni ko'llanilishida yurak qon-tomir tizimi tomonidan taxikardiya, aritmiya, arterial bosimning ko'tarilishi, yurak soxasidagi og'riq kabi asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin.

β_2 -adrenoreseptorlar agonistlari. β_2 -AR ayrim agonistlari (β_1 -AR podtiplariga katta miqdorda ta'sir qiladi) hozirgi vaqtda bronxial astmani davolashda keng qo'llaniladi. Ular xamma qabul qilish turlarida foydali.

Ular yurakning β_1 -AR deyarli ta'sir qilmaganligi sababli (ularning bronxolitik ta'siri yurakning faoliyatiga ta'sir qilmagan xolda kam miqdorda xam namoyon buladi).shu sababli bronxial astmani davolashda ularning no'jo'ya ta'siri(birinchi navbatda taxikardiya va aritmiya) β_1 - va β_2 -AR nospestifik faollatiruvchisi izadringa nisbatan kam ifodalanadi.

Hozirgi vaqtda bronxolitik sifatida keng ko'lamda ayrim ta'sirli β_2 -agonistlari: salbutamol, fenoterol (berotek) qo'llanilmoqda.

Ayrim ta'sirli β_2 -AR bronxial astmadagi ijobiy ta'siri uraning bronxlardagi β_2 -AR stimulyastiyasi bilan bog'liq, bu esa o'z navbatida nafas yo'llarining

silliqliq mushak tolalarini bo'shashishiga olib keladi. Bundan tashqari bronxospazmni kamaytirishiga sabab ular bronxospazm va yallig'lanish jarayonini rivojlantiruvchi gistaminning β_2 -AR tomonidan ajralishini bloklovchi xususiyatga egaligi. Ular presinaptik nerv oxirlarida qayta ushlanmaganligi va MAO va KOMT tomonidan faolsizlashtirilmaganligi sababli nisbatan uzoqroq vaqt ta'sir qiladi.

β_2 -agonistlar ingalyastion yo'l bilan yuborilganda izadrin kabi tez va kuchli ta'sir qiladi, lekin undan kam no'jo'ya ta'sir va uzoqroq vaqt ta'sir qilishi bilan farqlanadi.

β_2 -agonistlarining qon tomirlarni kengaytirish xususiyati xisobiga ularni kardiogen shok va surunkali yurak etishmovchiliklarida qo'llaniladi; ularning bachadonning qisqarish faolligini susaytirish qobilyati esa (bachadonda β_2 -AR mavjud, ularning faollashuvi yuachadon silliq mushaklarining tarangligini tushiradi) muddat oldingi tug'ruqlarni oldini olish uchun qo'llaniladi (salbutamol vena ichiga).

β_2 -adrenomimetiklarning no'jo'ya ta'siri ingalyastion yo'l bilan yuborilganda kamroq kuzatiladi, qachonki qonda uning miqdori kam bulsa va ko'proq boshqa xil yo'llar bilan yuborilganda.

Qonda dorining miqdorini oshib ketishida tremor (skelet mushaklaridagi β_2 -AR faollashuvi evaziga), asabiylik (bezovtalik va xavfsirash) va taxikardiya (yurakda kam frakstiyada β_2 -AR borligi sabab) kuzatiladi, bular odatda ingalyastion yo'l bilan qabul qilinganda kuzatilmaydi.

Bilvosita ta'sir qiluvchi adrenergik moddalar(bilvosita ta'sirli adrenomimetiklar)

Simpatomimetiklar. Ushbu guruxga kiruvchi dori vositalari xam xuddi bevosita ta'sir qiluvchi dori vositalari kabi adrenoesteptorlarga qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi.

Adrenoesteptorlar bilan to'g'ridan to'g'ri bog'lanadigan bevosita adrenomimetiklardan farqi ular katexolaminlar almashunuvining xar xil

zanjiriga ta'sir qiladi va umediatorlarning sinaptik bo'shliqdagi miqdorini oshiradi, shu bilan birga adrenoreseptorlarni faollashtiradi.

Bilvosta ta'sirli adrenergik vositalar katexolaminlar biosintezi va uning boshqaruv tizimiga, vezikulalar depolanishiga va mediatorni sinaptik bo'shliqqa ajralishiga, neyronal va ekstraneyronal kaytar tizimiga, katexolaminlar katabolizmiga va boshqalarga ta'sir qilishi mumkin. Bu dorilarning bir qismi qisman bevosita adrenomimetik ta'sir qilishi mumkin.

Ularning katexolaminlar almashunuviga ta'siri xar xil mexanizmlar bilan amalga oshirilishi mumkin va ulardan bir yoki bir nechtasi asosiy deb xisoblanadi.

Gematoenstefalik barerdan kam o'tadigan bevosita adrenomimetiklardan farqli ularning ko'pchiligi mosh miyaga yaqqol markaziy ta'sir o'tkazadi. Bunday dori vositalari uchun klinikada ishlatilishi (asosan psixotrop vosita sifatida) mosh miyaning adrenoreaktiv strukturalariga ta'siri evaziga, ammo ularning periferik adrenoreaktiv strukturalarga ta'siri ularning no'jo'ya ta'sirining namoyon bo'lishi xisoblanadi.

Bilvosita ta'sirli adrenergik vositalarga noradrenalinning almashunuviga tegishli ta'sir α -adrenergik ta'sirli vositalarga xos, ular fiziologik miqdorda asosan α -adrenoreseptorlarga ta'sir qiladi.

α_1 - va α_2 -AR tutgan a'zolariga ta'sir qilishi ular uchun xos. Undan tashqari yurakka xam (unda ko'proq β_1 -AR, va noradrenalin β_2 -AR farqli ularga ta'sir qiladi.)

Asosan periferik faollikga ega simpatomimetiki. Efedrinning asosiy simpatomimetik ta'sir mexanizmi (u noradrenalin bilan struktur o'xshashlikka ega) ularning presinaptik oxirlarning adrenergik tolalari tashuvchilari tomonidan qayta ushlash xisoblanadi, ular fiziologik sharoitda noradrenalinni qayta neyronal ushlashga javob va nisbatan nospestifik ta'sir o'tkazadi.

Ushlangandan va aksoplazmaga tashilgandan so'ng simpatomimetiklar nafaqat vezikulyar balki novezikulyar noradrenalinni xam bo'shatishadi. Bunda

vezikulalardan aksoplazmaga ajralgan noradrenalin MAO metabolizmga uchraydi, qolgan noradrenalin sinaptik bo'shliqqa ajratiladi.

Ularning kimyoviy strukturasi uchun benzol xalqasida ON-guruxning yo'qligi va yon zanjirning α -uglerodida metil guruxning borligi xos xtsoblanadi. Tarkibida β -uglerodda ON-gurux tutgan moddalar (efedrin) resteptorga uxshashligi bor xisoblanadi, ya'ni ular bevosita va bilvosita ta'sirli adrenomimetiklardir. ON-gurux tutmagan moddalar (mefentermin, amfetamin) faqat bilvosita adrenomimetiklar xisoblanadi (simpatomimetiklar). ON-guruxning yo'qligi birvaqtning o'zida ularni lipofilligini oshiradi, shuning uchun ular adrenergik tolalarning aksoplazmasiga passiv diffuziya yo'li bilan xam tushishlari mumkin.

Noradrenalin bo'shashining bu turi xujayra tashqi Ca^{+2} ionlarining borligi va depolyarizastiya bilan bog'liq emas, fiziologik sharoitda bo'lgani kabi. Simpatomimetiklarni tashuvchilar bilan bog'lanishi xisobiga noradrenalinning qayta egallanishini qiyinlashtiradi. Yangidan sintezlanishiga qaraganda mediatorlarning qayta egallanishi uning miqdori uchun qo'proq ahamiyatga egaligi uchun simpatomimetlarning tez va qayta qo'llanilishi noradrenalinning miqdori va uning ta'sirini kamaytiradi. Aynan shu mexanizm orqali simpatomimetiklarga xos bo'lgan taxifilaksiya xolatini tushuntirish mumkin (qayta qo'llanganda ta'sirining susayishi).

Efedrin- *Ephedra* turli o'simlikdan olinadigan alkaloid bo'lib α - va β -AR uchun nafaqat bevosita, balki bilvosita ta'sir o'tkazadi. Xamma turdagi resteptorlarni faollashtirib efedrin ko'proq α_1 -AR qo'zg'atadi. Ko'p xollarda uning ta'siri adrenoesteptorlarga bevosita o'tkazishida emas balki noradrenalinni ajralishida bo'lganligi uchun uni bilvosita adrenomimetiklarga kirgizishadi (simpatomimetiki). U shu bilan birga noradrenalinni neyronal egallanishini xam susaytiradi.

Efedrin (bronxlar β_2 -AR bevosita ta'siri xisobiga) bronxolitik ta'sir o'tkazadi, ishaklar peristaltikasini susaytiradi, bachadon silliq mushaklarini bo'shashtiradi, qorachig'ni kengaytiradi (ko'zni ichki bosimi va

akkomodastiyaga ta'sir qilmaydi), giperglikemiya chaqiradi. Bunday olib qaraganda uning farmakologik ta'siri tarafdin noradrenalin va adrenalina o'xshash. Faolligi jixatidan adrenalina yutqazgani bilan ta'sir qilish vaqti bo'yicha undan ustun. Yurak qon-tomirlar tizimi (yurakka nisbatan musbat ino-, xrono-, dromo-, batmotrop ta'sir o'tkazadi) va silliq mushaklarga endogen katexolaminlarga qaraganda kuchsiz taxsir qiladi. Arterial qon bosimini oshiradi. Ular uchun taxiflaksiya xolati xos, efedrina nisbatan olib qaraladigan bo'lsa takroran yuborilganda unda arterial qon bosini tezda ko'tarish qobilyati kamayadi. Endogen katexolaminlardan farqli markaziy qo'zg'atuvchi ta'sirga ega. Uning markaziy nerv tizimiga nisbatan ta'siri fenaminikiga o'xshash, lekin unga nisbatan kuchsizligi bilan farqlanadi. Terapevtik miqdorda qabul qilganda u ko'p xollarda asabiy qo'zgalishni, uyquning buzilishi, fikrlash jarayonini kuchayishini chaqiradi, undan tashqari u orqa miyaning reflektor faoliyatini kuchaytiradi, nafas olish sonini va xajmini oshiradi. Skelet mushaklarining tarangligini oshiradi, katta miqdorda talvasa xurujlarini chaqirishi mumkin.

Noradrenalin va adrenalindan farqli efedrinni peroral qabul qilish mumkin, chunki u katexolaminlarni faolsizlashtiruvchi fermentning faolligini tushuradi-MAO va KOMT.

Efedrinni bronxial astma, allergik kasalliklar, xar xil genezli gipotoniyalarda qo'llaniladi.

Efedrinni tashqi vosita sifatida rinitlarda tomirlarni qisqartiruvchi vosita sifatida qo'llaniladi, u burun orqali nafasni yaxshilaydi, shilimshiq ajralishini kamaytiradi va yallig'lanish jarayonini susaytiradi. Efedrin burun tomchilari ichida eng xavfsizi xisoblanadi. Undanda kuchliroq adrenomimetiklar (ksilometazolin va oksimetazolin) ko'proq asoratli ta'sirlar chaqiradi.

Boshqa dori vositalarini tarkibida efedrin psevdofedrin shaklida (D-efedrin) tumovda burun bitishning oldini olishda peroral qabul qilinadi, tizimli ko'llanilganda ishlatiladi(masalan, kombinastiya vosita Klarinaze-12 tarkibiga psefdoefedrin+loratidin kiradi).

Efedrin diagnostik masala jixatdan qorachig'ni kengaytirishda qo'llaniladi.

Efedrinning markaziy nerv tizimiga qo'zg'atuvchi ta'siridan narkotik, uxlatadigan dori vositalaridan zaxarlanganda va narkolepsiyalarda qo'llaniladi.

Efedrin yoki psevdofedrin ayrim xollarda (qattiq yo'talganda) peshob ushab turolmaslikni oldini olishda ko'llaniladi.

Katexolaminlarning neyronal va ekstraneyronal egallanishiga ta'sir o'tkazuvchi adrenergik moddalar.

O'zining bilvosita adrenergik ta'sirini asosan nerv oxirlaridan noradrenalinni ajralishi xisobiga amalga oshiruvchi efedrin bilan bir qatorda, bir qator adrenergik vositalar uni adrenergik sinapslarda boruvchi boshqa jarayonlarga ta'siri evaziga amalga oshiradi.

Xar doim xam bu dori vositalarini klassik simpatomimetiklar deya olmaymiz(efedringa o'xshash moddalar) chunki ularning xammasi xam ularga xos bo'lgan simpatik nerv tizimining faollashuvini chaqirib organizmda tipik periferik adrenergik (simpatolitik) ta'sir chaqirmaydi. Masalan, MAO ingibitorlari arterial qon bosimiga xar xil ta'sir qilishi mumkin. Bir tarafdin ular noradrenalin va adrenalinni qondagi miqdori oshirishi xisobiga bosimni kutarsa, ikkinchi tarafdin tomirqisqartiruvchi markazning susaytirishi xisobiga bosimni tushiradi. Xisoblarga ko'ra ularning gipotenziv faolligini adrenergik nerv oxirlarida noradrenalinning ajralishini kamaytirishi bilan bog'lash mumkin. Bir qator dori vositalarida (masalan, tristiklik antidepressantlar) davolovchi faktor sifatida noradrenalinning miqdorini sinaptik bo'shliqda oshishi periferiyada emas balki markaziy nerv tizimida boradi.

Adrenergik sinapslarda boruvchi jarayonlardan biri, ya'ni unga taxsir qilish orqali simpatomimetik ta'sir qilish mumkin, bu katexolaminlarning qayta egallanishi xisoblanadi. Neyronal to'qimada faol egallanish (qayta egallanish) va ekstraneyronal to'qimalarda egallanish (mushaklar, bezlar va boshqa xujayralar) ajralgan noradrenalinni limitlaydi. Ikkala xil transportning xam bloklanishi resteptorlarga taxsir qiluvchi mediatorni miqdorini oshiradi va bilvosita adrenomimetik ta'sirni chaqiradi.

Ko'pchilik dori vositalarini qabul qilinganda bu ta'sir no'jo'ya ta'sir sifatida kuzatiladi, ammo aynan tristiklik antidepressantlar (ajralgan katexolaminlar va yuoshqa aminlarni qayta egallanishini susaytiradi) bu mexanizm ularning terapevtik antidepressor ta'sir asosida yotadi. Neyromediatorning funkstional etishmovchiligida uning qayta egallanishini bloklash uning etishmovchiligi o'rnini to'ldirib postsinapik membrananing resteptor soxasidagi miqdoriy ta'sirini oshiradi.

Katexolaminlarning neyronal va ekstraneyronal tizimi transporti xar xil dori vositalariga o'xshashligi va ingibitorlanishi bo'yicha farq qiladi. Mana masalan antidepressantlar dezipramin va imipramin, tashqi anestetik kokain katexolaminlarning neyronal egallanishini tanlab susaytiradi (noradrenalin va strukturasi jixatidan unga yaqin bo'lgan molukulalarni nerv oxirlari aksoplazmasiga transportini amalga oshiruvchi tashuvchi bilan bog'lanishi va ingibitorlashi xisobiga). Kokain uchun periferiyada bilvosita adrenomimetik ta'sir tomirlarni qisqarishida, arterial qon bosimning oshishi bilan boruvchi taxikardiya, qorachig'ni kengayishi (midriaz), markazda bo'lsa-markaziy nerv tizimining qo'zg'alishida(markaziy sinapslarda katezolaminlarning qayta egallanishini susayishi ayniqsa dofaminning xisobiga) namoyon bo'ladi. Tristiklik antidepressantlar bilan davolaganda taxikardiya va aritmiya kabi no'jo'ya ta'sirlar kuzatilishi mumkin.

Ichki a'zolarni boshqarish uchun yuqorida aytib o'tilgan dori vositalari qo'llanilmaydi.

Katexolaminlarning asosan fermentativ parchalanishiga ta'sir qiluvchi adrenergik moddalar.

Katexolaminlarni miqdorini sinaptik bo'shliqda ko'paytirib berishga qodir yana bir dori vositalari guruxi mavjud bular katexolaminlarning metabolik faolsizlashtiruvchi fermentlar MAO va KOMT ingibitorlovchi dori vositalari xisoblanadi.

Adrenomimetiklarning MAO va KOMT ishtirokida parchalanishiga ularning va simpatomimetiklarning strukturasi keyingi o'ziga xosligi ahamiyatga

ega. Ya'niy α -ugleroddagi va azotdagi metil guruxlarning bittadan ko'pini almashinuvi MAO moddalarini parchalanishi oldini oladi (efedrin, β -adrenomimetiklar); KOMT 3-xolatidagi OH-guruxning metillanishiga kerakli sharoit bo'lib 4-xolatda OH-guruxning borligi xizmat qiladi. Shuning uchun tarkibida bitta 3-xolatda (fenilefrin) yoki 4-xolatda (bufenin) OH-gurux tutgan yoki bo'lmasa xam 3- xam 5-xolatda OH-gurux tutgan moddalar (orstiprenalin, terbutalin, fenoterol) KOMT ta'siriga uchramaydi.

Adrenergik nerv oxirlarida joylashgan MAO mitoxondrial ferment xisoblanadi, u nafaqat aksoplazmadagi katexolaminlarni balki u erga presinaptik membranada qayta egallashdan keyin tushgan katexolaminlarni xam faolsizlashtiradi. MAO ingibitorlari aksoplazmada ekstravezikulyar noradrenalin miqdorini qayta egallash mexanizmi ishlamay kolguncha yigilishini chaqiradi. Bunda noradrenalin mustaqil ravishda sinaptik bo'shliqqa so'rilishi kuzatilishi mumkin.

Noradrenalinning ta'siri uning qayta egallanishidan keyin tugaganligi sababli (katexolaminlar asosan sinaptik bo'shliqda fermentativ emas, balki qayta egallanish xisobiga faolsizlashtiriladi) katexolaminlarni MAO va KOMT ishtirokida fermentativ faolsizlashtirilishi kam darajada sinaptik nerv tizimining stimulyastiyasiga yoki avvalroq organizmga yuborilgan endogen katexolaminlar (noradrenalin, adrenalin) ta'sirini astetilxolinesteraza ingibitorlari ta'siri bilan solishtirganda xolinomimetik ta'sirga nisbatan kuchaytiradi.

Sinaptik bo'shliqda noradrenalin miqdorini oshiradigan (efedrin, fenamin) va katexolaminlarni qayta egallanishini ingibitorlovchi (kokain va imipramin) bilan solishtirganda MAO va KOMT ingibitorlari adrenergik oxirlardan ajraladigan noradrenalinning ta'sirini kam darajada kuchaytiradi. Amaliyotda MAO ingibitorlari tomonidan ekzogen yuborilgan katexolaminlar ta'sirini potenstiyalash ko'proq ahamiyatga ega.

Klinikada MAO ingibitorlari antidepressant sifatida qo'llaniladi. KOMT ingibitori bo'lgan pirogallol yuqori zaxarliligi uchun davolovchi vosita sifatida muxim ahamiyatga ega emas.

Bevosita va bilvosita ta'sirli adrenomimetiklarning farmakokinetikasi.

Adrenomimetiklarni peroral qabul qilganda ularning MAO va KOMT ta'sirida parchalanishi ishakning shilliq qavatida va jigarda boshlanadi. Tashqi shilliq qavatlariga surilganda, subokstipital va mushak orasiga yuborilganda adrenomimetiklar rezorbstiyasi tomirlar qisqarishi xisobiga kamayadi. Vena ichiga yuborilgandan so'ng katexolaminlar tezda neyronal va ekstraneyronal egallanish, vezikulalarda to'planishi va tez almashunuvi xisobiga faolizlashadi shuning uchung bor yoo'g'i bir necha daqida davomida ta'sir qiladi.

Katexolaminlarning terapevtik ta'siriga ularni doimiy ravishda qo'llagandagina erishish mumkin.

MAO va KOMT ta'sir qilmaydigan adrenomimetiklar peroral va parenteral yuborilgandan so'ng bir necha soatdan keyin ta'sir qiladi.

Ular organizmdan o'zgarmagan xolatda pH karab (efedrin, mefentermin) yoki benzol xalqasidagi 4-xolatda gidroksillangandan so'ng va keyinchalik sulfat yoki glyukuron kislota birikkandan so'ng peshob bilan chiqib ketadi.

Efedrin yuqori lipofillikka egaligi xisobiga GEB mosh miyaga yaxshi o'tadi. Fenol va spirtli ON-guruxli simpatomimetiklar markaziy nerv tizimiga ta'sir qilmaydi.

Nazorat savollari

1. KA ning fermentativ inaktivatsiyasi asosan qaysi organda joylashgang`
2. MAO ingibitorlarini sanab o'tingg`
3. NAning Adrenalinga aylanish jarayoni qaysi ferment bilan katalizlanadig`
4. NA biosintezining yakuniy bosqichi qayerda sodir bo'ladi.g`
5. .Kichkina sinaptik vezikulaga HA yetkazib berishning 2 ta mexanizmini ayting
6. Ca^{2+} asab tuguniga depolarizatsiya vaqtida kiritilgan bo'lsa, synaptik vezikullardan NAning sinaptik bo'shliqqa chiqarilishini nima orqali keltirib chiqaradi g`

7. Adrenoreseptorlar bilan o'zaro aloqada bo'lgan NA ning taxminan necha foizi qayta ishlash mexanizmi tufayli sinaptik bo'shliqdan yo'qoladig'
8. Neyronal qayta so'rilish jarayoni nimaga boliq?
9. KOMT kofaktorini ayting.
10. Qondagi endogen va ekzogen katexolaminlar asosan qayerda nima tomonidan inaktivlanadig'
11. O-metillangan katexolamin preparatlari katexolaminlardan necha marta kamroq biologik faollikka ega
12. NA va Adrenalinni kimyoviy tuzilishidagi farqlari sanang
13. Katexolaminlar sintezida ishtirok etadigan fermentlar qaysi hujayralarda sintezlanadi
14. Noadrenalin hosil bo'lish bosqichida sinaptik asab tugunlarida qaysi jarayonlar bilan tugaydi?
15. Noadrenalin, dofamin ,efenefrinlarni tashishda ishtirok etuvchi o'ziga xos bo'lmagan protein tashuvchini ko'rsating.
16. Norepinefrin va serotoninni deaminatsiyalovchi va ingibitor xlorqlinga sezuvchi bo'lgan izoenzim qaysi?
17. Adrenoreseptorlar bilan to'g'ridan to'g'ri bog'lanadigan bevosita adrenomimetiklardan farqi nima?
18. Efedrinning asosiy simpatomimetik ta'sir mexanizmini ayting .
19. Asosan periferik faollikka ega simpatomimetiklar kimyoviy strukturasi ayting.
20. Efedrinning ta'sir mexanizmi
21. Nima uchun Noradrenalin va adrenalindan farqli efedrinni peroral qabul qilish mumkin.
22. Katexolaminlarning neyronal va ekstraneyronal egallanishiga ta'sir o'tkazuvchi adrenergik moddalar
23. Katexolaminlarning asosan fermentativ parchalanishiga ta'sir qiluvchi adrenergik moddalarni ayting

24. Adrenergik nerv oxirlarida joylashgan MAO mitoxondrial fermentini ahamiyati
25. Antigipertenziv vosita sifatida qo'llaniladigan adrenoergik vositalarga qaysi dorilar kiradig`
26. Labetololning ta'sir mexanizmig`
27. Mezaton ampulasining retseptini yozing.
28. A-1 Adrenoretseptorlar ta'sir mexanizmini tushuntirib bering.
29. B-1 va B-2 adrenoretseptorlarni bir biridan farqini tushuntiring.
30. Bronxospazmni yuzaga keltirmaydigan adrenoblokatorlarga misol ayting.
31. Izadrin flakoni nima maqsadda qo'llaniladig`
32. Qon bosimiga ta'ir o'zgartirmaydigan b-adrenomimetik haqida ma'lumot bering
33. Noradrenalin ta'sir mexanizmini tushuntiring.
34. Tasnif bo'yicha prozazin qaysi guruhga kiradig`
35. Sichqonlarda fenilefrinni qo'llash qaysi adrenergik retseptorlarni stimullaydig`
36. Azepeksolni qo'llash qaysi adrenergic retseptorlarni stimullaydig`
37. Venalarning a-adrenoretseptorlari arteriyadagi shu retseptorlar bilan qaysi xususiyati bilan farq qiladig`

5-БОБ. GISTAMINERGIK SISTEMANING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI

Gistamin qadimgi biogen aminlardan biri hisoblanib, uni o'rganish tarixi 1907 yildan boshlangan bo'lib Vindaus va Fogt uni imidazolpropionat kislotadan sintezlagan. Gistaminning biologic ta'sirini o'rganishga qaratilgan dastlabki ishlar 1910 yilda paydo bo'lgan. (H.Dale va boshq., 1910). Faqat 26 yildan keyingina gistaminning antagonisti sintezlandi, bu gistamin retseptorlari identifikatsiyasiga yordam berdi (D.Bovel va A.Staub, 1936).

Mepiramin antigistamin preparati gistaminning oshqozon sekretsiasiga va yurak urishiga ta'sirini bloklay olmagan sababli, A.S.Ash va H. Schild (1966) gistamin retseptorlarining bir necha sinflari mavjudligi to'g'risidagi gipotezani ilgari surdi.

A.S.Ash va H. Schild ta'limotiga ko'ra gistamin ta'sirlaydigan va mepiramin tomonidan bloklanadigan retseptorlar H_1 -retseptorlar bo'lsa, mepiramin ta'sir etmaydigan gistamin retseptorlari esa H_1 -retseptorlari hisoblanmaydi.

1972 yilda J.H. Black va boshqalar tomonidan burimamid antigistamin preparati sintezlandi, bu gistaminning oshqozon sekretsiasiga ta'sirini raqobatli tarzda ingibirlay oldi, bu esa o'z navbatida H_2 -retseptorlar deb atalgan gistamin retseptorlarining ikkinchi guruhini mavjudligini eksperimental tasdiqladi. Bu retseptorlar MNS, periferik nervlarda, endoteliyda, enteroxrom hujayralarda joylashgan bo'lib, ular neyromediatorlar ajralishi boshqarilishida, tomirlar relaksatsiyasida, oshqozon sekretsiasiga ingibirlashda ishtirok etadi. H_2 -retseptorlar uchun boshqa spetsifik antagonistlar sintezlangan – simetidin, ranitidine, famotidine, ular hozirda yaraga qarshi vosita sifatida klinik amaliyotda keng qo'llanilmoqda.

Sutemizuvchilarning turli organlari va to'qimalarida turli gistamin retseptorlari mavjudligi ko'p marotaba farmakologik va biokimyoviy tajribalar mobaynida tasdiqlangan, bu esa bir necha yil oldin biz tomondan ilgari surilgan o'sha vaqtda aniq bo'lgan gistamin retseptorlari tiplari yordamida tushuntirib berib bo'lmaydigan ba'zi eksperimental faktlarga (H_1 -antagonistlarning sedative

ta'siri, klonidinning gipotenziv ta'siri va trisiklik antidepressantlarning antidepressiv ta'siri) asoslangan farazni tasdiqlab berdi.

Gistamin β -imidazoliletamin($C_5H_9N_3$) ning dixlorgidрати hisoblanib, molekular massasi 111,1 ga teng.

Gistamin molekulasida 3ta notekis taqsimlangan azot atomiga ega, ular o'zaro zaryadining miqdori bilan farqlanadi. Bu azot atomlari navbat bilan musbat zaryadlanib, kation boshchalar hosil qilishi mumkin. Gistamin molekulasida asosiy xususiyatlarga ega 2ta guruhlar bor:

- 1) Asosiy xususiyatlarga ega alifatik amin;
- 2) Rezonans hisobiga yagona guruh sifatida amalga oshadigan imidazole halqasidagi 2ta azot atomi.

Fiziologik sharoitlarda gistamin molekulasida rezonans hisobiga 3ta shaklda uchraydi.

Biokimyoviy nomenklaturaga ko'ra yon halqaga yaqin imidazole halqadagi azot atomi azot *pros*-atomi yoki "piridin", teskarisi esa azotning *tel*-atomi yoki "pirrol" deb ataladi.

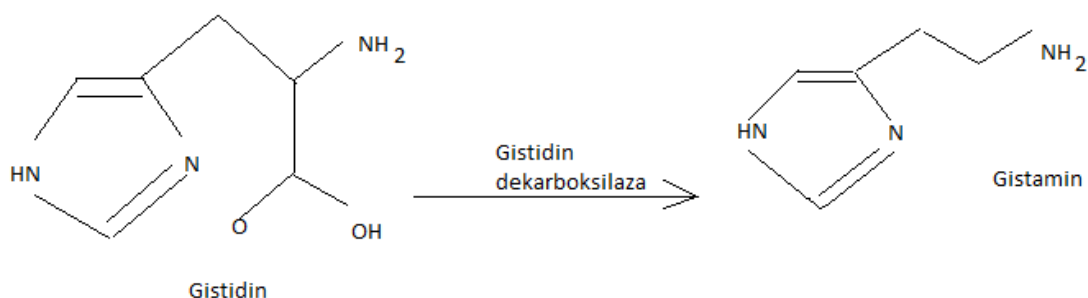
Biosintez va gistamin metabolizmi

Gistamin shakl bo'lishida ajralmas o'rin bo'lib, gistidin aminokislota hisoblanadi. Metabolizmdagi o'zgarishlar 2 yo'l bilan sodir bo'ladi: a) gidrolitik dezaminizatsiya gistidaza fermenti yordamida (amiakning va chumoli kislotasigacha tarqaladigan urokamin kislotasi) b) gistidinning dekarboksilirizatsiyasi, gistidindekarboksilaza fermenti bilan katalizatsiyalangan gistamin (amina gistidin). Gistidindekarboksilazaning omillariga ko'pgina hollarda piridoksal-5fosfat sabab bo'ladi (B_6 vitamin).

Gistaminning diponizatsiyalanishi va bo'shashishi

Deyarli barcha inson organlari va hayvon organizmi gistaminga ega, lekin uning miqdori har xil to'qima va har xil hayvon turlarida turlicha. Funksional va morfologik farqlar organizmdagi depo gistamini 2 turda bo'ladi ya'ni unumdor hujayralar va unumdor bo'lmagan hujayrali/ Unumdor hujayralar 1377-yilda

Erlix tomonidan kashf qilingan va sitoplazmasining tarkibida granulali moddalar bo'lgani ushuni shunday nomlangan.



Hozirgi kunda unumdor hujayrani hujayraviy bazofil deb atash maqsadga yaqinroq, qon leykotsitlarini esa bazofilik granulositidir.

Sitokimyoviy analiz shuni aniqladiki, unumdor hujayra granulalari katta miqdorda oqsil (60%), geparin (30%) va gistamin (10%), shuningdek, serotonin (0,3%), ATF (0,2%), gialuron va xondroitiser kislota, lipidlar va RNK. Aniqlashicha granulalardagi gistamin geparin-oqsili kompleksi bilan bog'liq, u ion bog'lovchi sifatida xizmat qiladi.

Oshqozon – ichak tizimida, asosan, tananing barcha gistaminining ko'p qismini sintez qiladigan oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak shilliq qavatida, uning taxminan 60 % odatiy turdagi unumdor xujayralari ichida faqat 20% maxsus hujayra zaxiralari joylashgan. Maxsus to'qima zahiralar oshqozon shilliq qavatiga qo'shimcha ravishda oshqozon osti bezi va asab tizimida gistaminli xujayralarini olib yurishadi

Unumdor hujayralari bilan bog'langan holatda bo'lgan gistamin faol emas. Fiziologik sharoitda bo'lgan gistamni aylanishida doimokapillarlarning aylanishida

Neyrogumoral rugulyatsiyas qatnashib, hujayra va organlarga chiqariladi.

Biroq ko'p omillar (yuqori va past harorat, fosgen tipidagi zaharlovchi jangovor moddalar, gipoksiya, o'tkir radiatsiya, gipotonik shok, zaharli mikroblar, antigen antitelo reaksiya) sharoitida katta miqdorda ajralib chiqadi va patologik ahamiyatga ega bo'ladi.

Bo'shashtiruvchi yoki gistamin " liberatorlari" ni quyidagidek tasniflash mumkin:

1) Tanani sezgirlovchi moddalar (to'qima va organ oqsillari bilan antigenlarni hosil qiluvchi moddalar)

2) To'qimalar tuzilishiga zarar yetkazadigan moddalar (ilon zahri, bacterial toksinlar)

3) Proteolitik fermentlar (tripsin)

4) Spirt faol moddalar

5) Yuqori molecular moddalar (tuxum oqsili, desktran, polivinil- pirolidon, ot achitqi, "anafilatoksin")

6) Maxsus gistamin (48/80 modda)

7) Mono asoslar (alkilaminlar)

Gistaminni chiqaruvchi moddalar ikki guruh bilan ifodalanadi:

1) Tabiatning past gidrooksidli molekulyar maddalari (monoaminlar, daminlar, almashtirilgan aromatic aminlar, ammiak, atubikurin, morfin)

2) Yuqori molekulyar moddalar-kalamushlarda (dekstran) itlarda polivinilpirrolidon, polimiksin 3, proteolitik ilon venoms, bacterial toksinlar, modda 48/80,, antigen-antikor kompleksi fermenti.

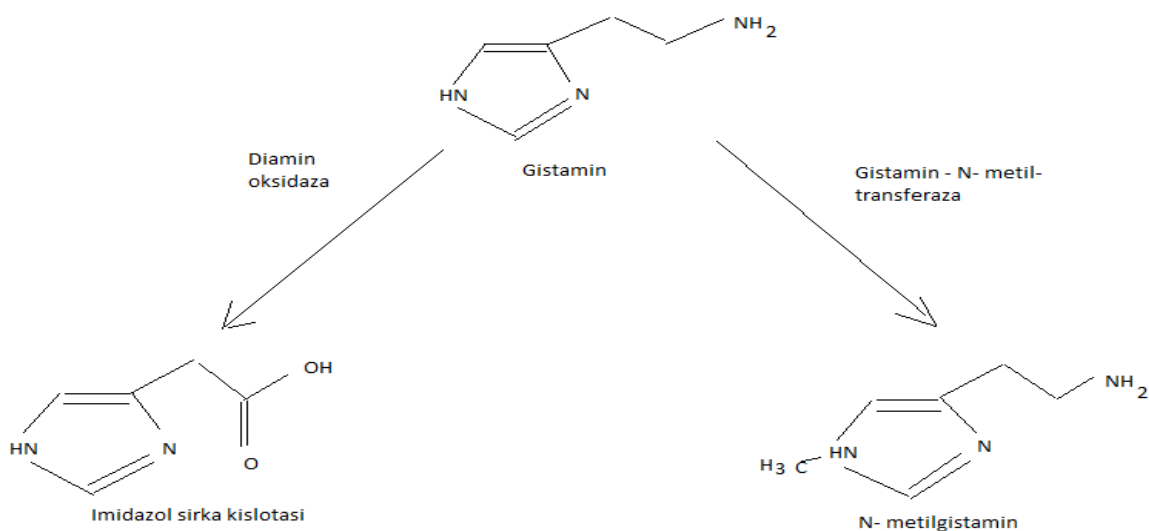
Mexanizmga ko'ra, gistaminni ozod qiluvchi moddalar selektiv (sitotoksik) va selektiv bo'lmagan (no-sitotoksik) bo'linadi. Birinchi guruhning moddalari: modda 48/80 antigen- antikor majmuasi, asosiy xususiyatlarga ega bo'lgan ayrim polipeptidlar unumdor hujayralarini kengaytirmasdan gistamni salmasiga olib keladi. Bu unumdor hujayralarining membranalari butunligini saqlab qolish va plazma iklyuzonlarini va K^+ ionlarining erkin birikmasidan ozod qilinishidan dalolat beradi. Gistaminning ajralishi – talab etuvchi jarayon, bu ekzogen glyukoza metabolizmini ortishi va kislorod iste'molning kuchayishi, shuningdek, uglerod gazning ajralishi va ATP ni kamayishi. Shuni ahamiyatga olish kerakki, qaysi yo'l bilan kontakt amalga oshmasin, gistaminning bu matriksdan ko'chishi katino almashinuvi mexanizmi bo'yicha amalga oshadi.

Oksidlovchi-qaytarilovchi to'xtatilishi redoks jarayonlarini to'sib ATP ularning tarkibidagi pasayishiga olib keladi. 48/80 preparati yordamida gistamin qobiliyatini yo'qotishga olib keladi.

Badanga gistamin inaktivatsiyasi usullari.

yangi sintez yoki fermentativ to'qimalarda teskari depozit qirg'in, yoki qon oqsillari bilan majburiy tarzda depo gistamin yakson bo'lishi mumkin

. Gistaminning fermentativ konvertatsiya qilishdagi asosiy reaksiyalari oksidativ deaminatsiya va метилирование hisoblanadi. Hayvonlarning buyrak va oshqozon shilliq qavatining fermenti, gistaminni inaktiv qiluvchi, gistaminoza deb ataladi. Qondagi erkin gistaminni neytrallash mexanizmlaridan biri sog'lom odamlar va hayvonlarning qon plazmasi proteinlariga bog'lanishi hisoblanadi.



Bu hodisa 1969-yil Parro va Labor qon sivorotkasining gistaminopektik funksiyasi nomi ostida yoritib berilgan.

Agonist va gistamin retseptorlar antagonistlari

Gistamin topilgandan so'ng, mingdan ziyod yangi tarkibiy tuzilmaga yaqin bo'lgan sintez qilindi. Biroq, ulardan ba'zilari gistamin retseptorlari bilan tanlanish imkoniyatiga ega bo'ldilar.

Agonistlarning va antagonistlarning bir qismi faqat gistamin retseptorlari tarqalishini o'rganish va bu retseptorlarning tuzilishini tahlil qilish uchun tajribalar yordamida ishlatiladi; boshqa qismi esa keng qo'llaniladi yoki klinikada qo'llanila boshlanadi.

H1-retseptorlari uchun selektiv moddalar uchun zaryadlangan ammoniy guruhi mavjudligi va moddalar uchun selektiv bilan H2 retseptorlari bilan ta'sir qiluvchi imidazol rishtasi mavjud. H1 antagonistlari imidazol rishtasidan farqli lipofil aril yoki tetraaril halqalariga ega, ammo histamin kabi ular fiziologik pH qiymatlariga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan yon zanjirga (odatda ammoniy) ega. Shu bilan birga, H2-entorhistlar hidrofilikdir. Histamin bilan o'xshashligi, ularning tuzilishida imidazol rishtalarini o'z ichiga oladi (uni o'zgartirishi mumkin va ular tarkibida vorislar mavjud). Ular garnitutdan qutqarib qolishgan, ammo ular zanjirli, ammo zaryadlangan zanjir emas. Gistamin-mimetik faolligining yo'qligi ularning zaryadsiz zanjiriga bog'liq bo'lishi mumkin. Kristal shaklida metamid va simetidin imidazolning ijobiy zaryadlangan azotlari va yon zanjirning eng uzoq NH guruhi orasidagi interleykolekulyar vodorod bog'lanishini yaratish orqali o'n a'zoga ega bo'lgan xalqqa hosil qiladi. R.C. Litchell (1980) infraqizil spektroskopiya yordamida ushbu moddalarda molekulararo vodorod aloqalarini shakllantirish va yanada ixcham tuzilishga ega ekanligini ko'rsatdi.

Bu potoliz AAN Hi-retseptorlari qaytarib bu retseptorlari bilan bog'laydi va ta'kidladi, u H1-retseptorlari ulashini aniqlash uchun ishlatiladi, va ularning fizik-kimyoviy xossalarini o'rganish mumkin. H3, Presynaptic qismi gistaminergik neyronlarning va boshqa neyronlarning joylashgan - G. 1983 yilda J. S Shvarts boshqa - boshqa gistamin retseptorlari mavjudligini aniqlashdi. Boshqa so'zlar bilan aytganda, H3 retssptory, gistamin ozod, ham salbiy Teskari aloqa o'rnatish orqali, avtomashina va getero bo'lishi mumkin. CNS boshqa norotransmitterlerin (norepinefrinni, dofamin, atsetilxolin) juda. H3 G1 / G0-retseptori. H3-retseptorlari xotira va uyquni boshqarishda ishtirok etishi aniqlangan. Bu retseptorlari uchun tropism ega ligand semizlik, epilepsiya va miokard quvvatsizlik davolash uchun samarali bo'lishi mumkin. Anagonisty H3

thioperamide klobenpropnt retseptor va kognitiv faoliyatini yaxshilaydi. Keyinchalik u H3 retssptorami bilan 35% gomologiyasi bo'lgan H4 retseptorlarini topildi. Retseptor H 4 - 7 transmembrana domen shakllantirishda 390 amino kislotalar ortig'i iborat oqsil hisoblanadi. H4-retseptorlari H3-retseptorlari kabi. G-oqsillarga biriktirilgan retseptorlarga. H4 retseptorlari gematopoetik kameralar ifoda etiladi - eozinofnlah. mast xujayralari, basophils, teri dendritik kameralar va T-limfotsitlar, N4-rstseptory thioperamide ingibrlash mumkin kemotaksini vositachilik eozinofildir. Gistamin yallig'lanish va autoimmun kasalliklar rivojlantirishda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin qabul qiluvchi-H4-H4 reieptory orqali mast hujayralari ichiga kaltsiy kirishini qo'zg'amoq mumkin.

Barcha gistamin retseptorlari G-protein faollashtirish fosfolipaz C aktivlashtirish va endoplazmik retikulum kaltsiy keyingi chiqishi ortidan H4 retseptorlari mast xujayralari aktivlashtirish kaltsiy safarbarlik va Kamp urozln ortishi bilan birga bilan bog'liq.

Histamin retseptorlari topografiyasi

Endi boshqa norotransmister moddalar va gormonlar deyarli universal ovoz muskullari tartibga solish bilan birga, bu gistamin belgilanadi, oshqozon parietal hujayralari bir vositachi sifatida harakat bir sinaptik nörotransmitter sifatida harakat qiladi va immun-himichesknh mexanizmlar ishtirok etadi [2]. gistamin ayrim ta'sirga shafolat Farmakologik farqlash retseptorlari antagonistleri va gistamin retseptorlari agonistleri o'rtasida raqobat, belgilangan tahlil asosida lekin doza-javob egri siljitish. Ushbu yondashuv natijasida turli organlar va to'qimalarda gistamin retseptorlari turlariga oid ma'lumotlar olingan.

Markaziy nerv sistemasining histamin retseptorlari.

Miyada gistamin kamida ikkita hujayradan iborat: neyronlar va to'qimalar bazofillari (mast xujayralari). Markaziy asab tizimining to'qimalarining bazofillari histamin funktsiyasi hali o'rganilmagan, ammo neyronal gistamin nörürbeder rol o'ynaganligi ma'lum. Histaminning ionoforetik usuli yordamida miya yarim korteksidagi neyronlarning elektr faolligini inhibe qilish H2

retseptorlari orqali amalga oshiriladi. va histaminni miya qorinlariga kiritilgandan so'ng rivojlanayotgan taxikardiya va gipertenziya H1 retseptorlari hisoblanadi. Itlardagi gistamin sababli qayt qilish H1 va H2 miya retseptorlari vositasida amalga oshiriladi. Gistaminni kaloriya miya suyagiga kiritish bilan gipoglikemiya kuzatiladi va periferik kiritilganda giperglikemiya kuzatiladi.

Sichqonlarning miya yarim kortekslari kesilganida inkematsiya paytida histamin bir necha daqiqalar davomida hujayra ichidagi glikogenning taxminan 70-80% ni gidrolizlashga olib keladi, H1-agonistlar esa H2-agonistlardan farqli ravishda glyukogenolitik ta'sirga ega bo'lib, adreno, serotonin va H2 retseptorlari antagonistlari histaminning bu ta'siriga ta'sir qilmadi. H1 antagonistlari uni raqobatli mexanizm bilan bostirgan.

Allergenlar immunologik tizimga ta'sir etadi va ularga qarshi antitana hosil qiladi. Bu antigenlar oqsildan (gammaglobulin) iborat bo'ladi. Ayrim hollarda mana shu antigen - hujayra - antitana kompleksi Erlix (bazofillar) hujayralaridan biologik faol bo'lgan moddalar (gistamin, serotonin, prostogladin va boshqalar) ajralib chiqishiga sabab bo'ladi. Endogen gistamin ta'sirida tanaga ko'pchilik silliq mushaklar qisqaradi, masalan, nafas yo'llari - bronxlarning silliq mushaklari qisqarishi natijasida ular torayadi va nafas olish va chiqarish qiyinlashadi. Gistaminning bunday farmakologik ta'siri gistaminoretseptorlar tufayli yuz beradi. Gistaminoretseptor gistamin ta'sir etadigan va unga nisbatan sezuvchi to'qimalarda joylashgan biokimyoviy tuzilma. H_1 va H_2 – gistaminoretseptorlar tafovut qilinadi. H_1 – gistaminoretseptorlar silliq mushaklarda joylashgan. Ular qo'zg'atilsa, ushbu mushaklar qisqaradi. H_2 – gistaminoretseptorlar ea me'da pariyetall secretor hujayralarida bo'lib, ularning qo'zq'alishi natijasida xlorid ajralishi ortadi. Gistamni ta'sirida qon tomirlarning kengayishi va qon bosimining tushishi ko'proq H_1 – gistaminoretseptorlarning ta'sirlanishidan kelib chiqadi.

Shunday qilib, endogen gistamin H_1 –gistaminoretseptorlarni ta'sirlab, allergiyaga xos alomatlarni (“eshakyemi”, angionecrotik shish, Kvinke shishi, konyuktivit, rinit, bronxial astma va boshqalar) keltirib chiqaradi. Boshqacha

qilib aytganda, allergiyaning rivoj topishida endogen gistamin asosiy rol o'ynaydi. H1-agonistlar qobiliyatini qiyosiy o'rganish esa H1-nevronik retseptorlari bilan 3H-mepiramine ulash ularning ta'siri miya glikogenolitichesky ta'siri yuzaga sezilarli darajada zaif gistamin susaytiradi, deb topildi (glikogenolnz ko'ra 3H-mepiramine ($K_m = 45 \text{ uM}$) majburiy imkon beradi $EC_{50} = 3 \text{ uM}$), "ortiqcha gistamin retseptorlari mavjudligini taxmin qilish. miya po'stloq gistamin ning tilim Preincubation 3H-mepiramine taxminan 20% majburiy kam H1-reseptörü olib keldi. ammo bu radioligand uchun ularning yaqinligini o'zgartirmadi. H1-retseptorlari soni kabi kichik o'zgarish gistamin bilan bo'limlardan preinkubatsion keyin uning kontsentratsiyasi haqida gistamin egri glikogenolitik ta'siri kabi kuchli aniqlash uchun kerak, ko'rish uchun (2)

3H-gistamin yuqori tarzida (10^{-7} M) kalamush miya hujayralari membranalariga bilan bog'liq edi. Turli Neyromediatorlar sezilarli gistamininga majburiy ta'sir qilmaydi. gistamin retseptorlari subtsekuylar tarqatish o'rganish, ular sinaptik vezikulyar sanoqli, ular asosan postsinaptik membrana mahalliyashtirilgan ekanligini ko'rsatdi. Bu, shuningdek, kainik kislotasi tufayli, gistamin retseptorlari soni 50% ga qisqardi, bu aslida ham tasdiqlaydi va gistaminlik yo'llarni kesib bo'lgandan keyin ularning soni 24% ga oshdi. Miya yarim korteksida 3H-gistaminni bog'laydigan saytlar soni 3.2 mol / g to'qima bo'lib, striatumda 39% gacha, talamus, gipotalamus, miya sopi va serebellumda mos ravishda 48. 48. 52. 89 va 97% kamroq.

H1 va H2 agonistlarning 3H-gistaminning miya hujayra membranalariga ulanishini ingibirlash qobiliyati ularning farmakologik ta'sirining zo'ravonligi bilan bog'liq emas va H1 va H2 antagonistlari faqatgina ulanishni zaif tarzda ingibirlanadi, chunki 3H yuqori hossalarga ega bo'lgan glikamin H1 va H2 retseptorlari tashqari yangi gormamin retseptorlari sinfini yoki H2 va H2 retseptorlari, lekin o'zgargan konformatsiya bilan namoyon bo'ladi.

Terfenadin (4- (1,1-dimetiletill) -fenil) -4- (hidroksi-difenilmetil) -1-peridilbutanolning sedativ faolligi bo'lmagan holda H1 antagonistining farmakologik xususiyatlarini o'rganish chog'ida in vitro terfenadinning H1- PC

dan miya va periferik to'qimalar retseptorlari va sichqon miya yarim korteksida 3H-mepiriraminning H1 retseptorlari bilan ulanishini ingibirlovchi barcha ma'lum H1 antagonistlaridan zaifdir. Terfenadinning sedativ ta'siri yo'q.

Shunday qilib, bu umumlashtirilishi mumkin. Markaziy asab tizimining gistamin retseptorlari karbongidrat metabolizmini boshqarishda muhim rol o'ynaydi, gormonlarni sekretsiyasi, ammo bu ta'sirlar gistaminlik ligandlarning kelib chiqishi fiziologik reaksiyalarining namoyon bo'lishiga qanday ta'sir qilishiga javob berolmaymiz.

Yurak va tomirlarning gistamin retseptorlari.

Yurak gistamin H2-agonistlar ijobiy kronotrop ta'siri samarali H2 emas, balki H1-antagonistlari bloklangan. Gistamin va aritmilerdir N1- kabi. va H2 antagonistlari ogohlantirish uchun uning qobiliyatini ijobiy inotrop ta'siri ham taqiqlandi. Shu bilan bir vaqtda H1 retseptorlari bilan Dromotropik o'zaro salbiy gistamin angelaydi. H1-retseptorlari yurak urish tezligi, qisish kuch va atriyoventrikulyar o'tkazish kamayishi bilan birga rag'batlantirish, Vitamin H 2 retseptorlari rag'batlantirish, deb taklif kardiotropik gistamin ta'sirini vositachilik gistamin retseptorlari turi uchun tahlildir. Bu tadqiqotlar - avtomatizmi, yurak kuch, chastotasini oshirish, va H1 kabi stimulyatsiya. va H2 retseptorlari tomonidan qo'llanilgan.

Gistamin odamlar va hayvonlarda turli xil gistamin retseptorlari orqali yurak urish kuchini oshiradi. Insonning yuragidagi ijobiy inotropik ta'sir, gistamin, zidanil siklazning faolligini oshiradigan konsentrasiyalardir, ya'ni H2 retseptorlari orqali xavfsiz holatga qilingan yurakda va kobelning alohida xavfsiz holatga qilingan papilla mushaklaridir. H2 retseptorlari orqali kesilmalari aritmiyasi sabab bo'ldi. Dengiz cho'chqasining chap atriumidagi siqilish kuchlari H1-retseptorlari orqali gistaminni oshirdi.

Izolyatsiya qilingan quyon mushaklari ijobiy inotrop ta'siri (PIA) In gistamin H1-retseptorlari qo'zg'alishi bilan bog'liq. Quyon yurak kuch oshirish gistamin izolyatsiya chap atrium KAMF darajasi bilan birga edi va H2-retseptorlari

qo'zg'alishi uchun xarakterli bo'lgan Simetidin, tomonidan bloklangan. Gistamin retseptorlari qanday Gvineya to'ng'iz va quyon gistamin ijobiy inotrop ta'sir vositachiliklari borg' Gvineya-cho'chqalarga PIA gistamin mepyramine quyonlar esa, Simetidin tomonidan taqiqlandi. Shuning uchun. yurak kasılma H1-retseptorlari kuch orqali mustahkamlandi cho'chqalarga H2-gistamin retseptorlari taqdirda, Ammo H1-retseptorlari ochish, va quyon PIA gistamin degiz cho'chqasi va quyon H2 orqali vositachiligida H2 retseptorlari orqali H1-retseptorlari ochish holda kuzatiladi.

Sichqoncha va mushuklarda gistamin katekolaminlarning chiqishi bilan bog'liq bo'lib, gistamin yurak simpatetik asab tugaganidan exocytosis bilan oldindan inkubatsiyalangan 3H-nordrenalin mushukning o'ng atriumidan 3H-noradrenalinni chiqarib yuboradi. Itning izolyatsion qalbida gistamin (0 1-ICOMI) tufayli yurak tezligining oshishi kuzatiladi. 5-adrenoblokerlar tomonidan ham ingibatsiya qilingan, ammo H1 va H2 retseptorlari antagonistlari emas.

Himoyalangan epikardial koronar tomirlardagi gistamin past konsentratsiyalarda kengayib, dastlab toraygan, keyin kengaygan koronar tomirlar kengaygan. shunga o'xshash sharoitlarda, H-1 agonistlari qabul qiluvchi-2 va past konsentratsiyasi piridiletılamin faqat katta kengaytirilgan birinchi va keyin qisib koronar arteriyalar bilan qisib. H2-retseptorlari agonist dimaprit tomirlarini faqat kengaytirdi. Itlarning epikardiyali koronar tomirlari koronar va koronar kengayish vositalariga ega bo'lgan H1 va H2 retseptorlari mavjud. navbati bilan, histaminning [3] ta'siri. H1 retseptorlari agonistlarining katta konsentratsiyasi bo'lgan koronar tomirlarning kengayishi endotelial gevlash omilining tarqalishi orqali amalga oshiriladi. Yuqori konsentratsiyada H2-agonistlar bilan koronar arteriyalarning torayishi ularning tiramin kabi ta'siriga va norepinefringa ega.

Itlarning miyokardining subendokardiyal mintaqasidagi koronar qon aylanishi H2 sifatida faollashishi bilan kuchaytirilgan. va H1 retseptorlari. Endokardiyal koronar tomirlarda H1 retseptorlari histaminning koronar kengayish ta'siriga vositachilik qiladi.

H1 retseptorlari antibiotiklari mepiramin va xlorfeniramin histamin ta'sirini bartaraf qilganligi uchun izolyatsiya qilingan quyon yuragida histamin koronar tomirlarni H1 retseptorlari orqali toraytirdi. Shunday qilib, hayvonlarda gistamin H2 retseptorlari orqali kengayadi va H1 retseptorlari orqali koronar tomirlarni toraytiradi yoki kengaytiradi.

Odamlarda gistamin katta koronar arteriyalar spazmini va kichik arteriyalarning yengillanishini keltirib chiqaradi. Histaminning vazokonstriktiv harakati ST segmentining iskemik joyini EKGga nisbatan namoyon bo'ladi. laktik kislota tomonidan miokardning ishlab chiqarish tezligi oshishi. H1-retseptorlari antagonistlari koronarospazmni oldini oladi. Kichik kalibrli arteriyalarning kengayishi H2 retseptorlarining faollashuviga bog'liq.

H2 retseptorlari tomirlarning silliq mushaklari va endotelial hujayralarida CAMP ning hujayra ichidagi darajasini oshirib, gistaminning vazodilator ta'siriga vositachilik qiladi. H1-retseptorlari tomonidan yuborilgan tomirlarni qisqartirish ichki hujayra Ca^{2+} darajasining oshishi bilan bog'liq. Sitazmdagi Ca^{2+} konsentratsiyasi gistamin ta'siri ostida biofizik ko'tariladi. Ushbu reaksiyaning eng yuqori komponenti hujayra ichidagi do'konlardan Ca^{2+} ni chiqarib tashlash bilan bog'liq, va plato fazasi - Ca^{2+} ning tashqaridan chiqarilishi bilan Ca^{2+} kanallarining ochilishi inositol fosfat darajasida o'sish bilan bog'liq.

Odatda, qon tomirlarining faoliyatini tartibga solishda gistamin retseptorlarining ro'li yetarli emas. Sog'lom subklinikalarda famotidin bilan H2 retseptorlari blokadasini qon bosimini, chap qorincha qisman qisqarishining foizini, sistolning oxiridagi dumaloq devor chastotasini, hajmning shok indeksini, yurak indeksini, umumiy tomirlar qarshiligini o'zgartirdi. Odamlarda asosiy chap qorincha qisqarishi holati histaminning H2 mediator mexanizmlariga bog'liq emas deb taxmin qilinadi. H3 restrukturallarining roli ham normada ma'lum emas. Simpatik nervlarni stimulyatsiya qilish faqatgina yurakdagi 1,5 foizli gistamin sekresiyasini oshiradi, ammo bu H3 retseptorlarini rag'batlantirish uchun etarli emas. Qachon ishemiya va 3,5 barobar gistamin ozod ortish bilan birga

noradrenaline ozod oshiradi. Bunday sharoitda H3 retseptorlari endogen gistamin orqali faollashishi mumkin va norepinefrinning salbiy nazoratida muhim rol o'ynaydi.

Agar norma erkaklardagi qon plazmasidagi gistamin miqdori 7,0 va ayollar 100 ml qoniga 8,1 mg bo'lsa, miyokard infarktida erkaklarda 12,2 gektarga va 12,7 g / 100 ml gacha bo'ladi. Aritmiyalar borligida gistamin darajasi 16.1 g / 100 ml guruchga ko'tariladi. Qonda maksimal gistamin darajasi og'riq boshlanganidan 24 soat o'tganda kuzatiladi.

Ishqiyom bilan yurakdan gistamin chiqishi kislorodli radikallarni o'z ichiga oladi. Izolyatsiya qilingan cho'chqa yurakining FeCl₂ va ADP o'z ichiga olgan eritma bilan perfuziyasi gistaminning tarqalishini sezilarli darajada oshirdi va N-tertbutil-a-fenilmnitronli ulanish radikallarini qo'shilishi histamin salinimini kamaytirdi. Yurak tomonidan gistaminning sekretsiyasi iskemi va reperfuziya bosqichida ko'tariladi. Ishemik reperfuziya vaqtida miyokardga zarar yetishi uchun, H1-retseptorlari javobgar ko'rinadi, chunki fenistil H1 retseptorlari antagonisti sezilarli darajada kamaydi. O'tkir miokard ishemiyasida erta qorincha aritmiyasining paydo bo'lishida yurak mushagidan histaminning chiqarilishi kuzatiladi.

Langendorfnig fikriga ko'ra, perfuziyada qalin gematin bo'lib, H2-mash'ali retseptorlari bilan bog'lanadi. yangi yuqori chastotali ekstrasistolik markazning paydo bo'lishiga sabab bo'ldi. Tsimetidin histamin ta'sirini blokladi.

Gistamin (10 BM) ham o'z-o'zidan faoliyati tayyorgarlik Purknne tolalar ogohlantirildi. gistamin amal bariy va strofantinom tolalari bilan davolash so'ng ishlab chiqildi. Bu o'z-o'zidan harakat salohiyati yuzaga va gistamin ayrim konsentrasiyalarda vaqt Ca²⁺ + hujayralari haddan tashqari dalolat genlik va bariy- strofamtin keltirib ostsiplyatornyh postpotentsialov oshdi qisqaradi. Shunday qilib, gistamin kaltsiy haddan tashqari ta'siri ostida H2-retseptorlari orqali aritmilerdir sabab bo'ladi. behushlik kalamush (120 mg i.v.) bilan raqib Simetidin H2 retseptorlari, Aritmogenik va halokatli dozasini oshirishdi CaCl₂ bilan muomala kalamushlarda qorincha fibrillyatsiyasi va o'lim holatlari

kamaydi, yurak arteriya tomirlari tiqilib qolishi tufayli aritmilerdir bartaraf. quyonlar, u boshlanishini kechiktiradi va PVCnin va hayvonlarning o'limiga sabab, G Oubain dozlarinin ko'paydi hintdomuzlannda adrenal aritminin muddati qisqartirilgan. Gistaminning aritmogen ta'sirini ro'yobga chiqarishda nafaqat H2, balki H1-retseptorlari ham ishtirok etadi. Gvineya cho'chqining izolyatsiya qilingan qalbida gistamin sabab bo'lgan aritmiyalar H1 va H2 antagonistlari tomonidan yo'q qilindi. Normal sinusning avtomatizatsiyasi va patologik avtomatizatsiyani kuchayishi H2 antagonistlar tomonidan chiqarilib, aritmiyalarni tetiklasa va H1 va H2 antagonistlari tomonidan atrioventrikulyar o'tkazishni sekinlashtirsa. Histamin. 2- (2-thiazoline-etilamin) H1-retseptorlari agonisti impromidim - H2 retseptorlari agonisti kobay yurak qorincha fibrillasyon sal kamayadi. qorincha fibrilasyonu ostonasida gistamin ta'siri thiazoline-etilamin uchun EC50 beri, H1-retseptorlari ustida harakatlar asosan bog'liq 53,9 nm bo'lgan edi. va impromitin uchun - 318 nM. Fenkarol, H1-qabul qiluvchi bloker, kaltsiy xlorid modellari haqida ekin ta'sir qilgan adrenal va stroftantin aritmiyasi. Miyokordning gipertrofiyasi / 3-adrenoreseptorini va H2 retseptorlarini sezuvchanligini desensitizatsiyalashga olib keladi. Konjestif yurak etishmovchiligi bilan birga, b-adrenerjik retseptorlari soni kamayadi va H2 retseptorlari saqlanadi impromidinining birinchi klinik agonisti konjestif yurak etishmovchiligida samarali bo'ldi, ammo aritmogen ta'sir ko'rsatdi. Fenilpiridilalkalaminidaminlar armprodin. VI-E-50 va o'xshash VI-E-75 va VI-E-76 diftorirovznnye - tufayli bunday pheniramine yarimına qo'shimcha H1-to'sib ta'siri bilan kuchli H2-agonistlar. Ular impromidinga nisbatan ijobiy inotropik va kamroq xronotrop va aritmogen ta'sirga ega. Bilan bog'liq o'sish DP / dt, yurak chiqish, qon bosimi ortib Shunday qilib, aralash VI-E-76 > VI-E-75 > arpromidin > impromidin ajratish.

Arpromidinining kobayning izolyatsiya qilingan qalbidagi ijobiy inotropik ta'siri gistamindan 100 baravar yuqori. Komponentlar 3,4- (VI-E-75) pozitsiyasida yoki 3,4- (VI-E-76) pozitsiyasida diflorinatsiyalanadi. yoki histamin bilan taqqoslaganda 160 barobar ko'proq faollikda (VI-E-64) 3.4 xlorda xlorlanish

paydo bo'ladi, yangi triazol-amamin teriboti esa gistamin uchun kuchli yaqin bo'lgan ijobiy inotrop ta'sirga olib keladi. Sichqoncha va sichqonlardagi otoimmun miyokardit, gistamin H1 retseptorlari vositasida yurakda ijobiy inotropik ta'sir ko'rsatadi, garchi kalamushlarda va sichqonlarda gistamin odatda H2 retseptorlari orqali salbiy inotrop ta'sir ko'rsatadi. Oddiy sichqonlarning qalbida sathli ulanish joylari, 3H-meperiamin antagonisti aniqlanmadi. va otoimmun miyokardit bilan ikki ligan ulanish joylari belgilangan. Ko'rinishidan, nazorat raklarining miyokardiyasida faqat H2 retseptorlari mavjud, va otoimmun yurak H1 va H2 retseptorlari mavjud. Shunday qilib, yurakning histamin retseptorlari aritmiylarning, miyokardning patogenezi bilan bog'liq. miyokard infarkti, kardiyak gipertrofiya. Yurak kasalliklarini davolashda ratsional farmakoterapiya nuqtai nazaridan histaminerjik moddalarni kiritish lozim. Shu bilan birga, yurakdagi gistamin retseptorlari biokimyoviy va fiziologik xususiyatlarini o'rganishning etarli emasligi, shuningdek ularning faoliyatining molekulyar mexanizmlari etarli samaradorlik bilan bajarilishiga yo'l qo'ymaydi. Ushbu yo'nalishda olib borilayotgan izlanishlar kardiotropik agentlar sifatida histaminerjik vositalarni keng qo'llash imkonini beradi. Gistamin va uning N1- va H2-agonistleri hayvonlar va insonlar ko'pchilik qon bosimi kamaytirish sabab. Mushuklar va itlar N1- va H2-antagonistlarini gistamin tufayli qon bosimi pasayishi barham beradi. Shu bilan bir vaqtda buzoqlar gistamin ta'siri qisman bostirilgan va burimamide mepyramine potansiyelleş esa depresif. gistamin Mahalliy dastur, odatda, vazodilatatsiyada birga; Bu teri qon tomirlari, skelet mushaklari, oshqozon-ichak, va boshqalar haqdir. Biroq, gistamin ta'siri ostida o'pka tomirlari yoki kengaytirish yoki tor. Turkcha tr gistamin H1-bostirilgan aktagonistami ta'siri yoki o'girib H2 antagonistamn to'sib bir vazodilatör ta'siri, ularning ta'siri ostida o'tadi.

Inson terisi kapillyarlarida H1 va H2 retseptorlari aniqlandi. Natijada, H1 yoki H2 antagonistlari. faqatgina tatbiq qilingan, histamin bilan birgalikda qo'llanganidan kamroq bo'lgan terining yallig'lanish reaksiyasini rivojlanishini zaiflashtiradi. Tovuqlarda H1 va H2 retseptorlari gistaminning vazodilatator

ta'siriga vositachilik qiladi. Quyonlarda, gvineya cho'chqalari va otlarda histaminning vazomotor ta'siri ikki bosqichga ega. Birinchidan, H1-antagonistlar tomonidan to'sqinlik qiladigan gipertoniya paydo bo'ladi, keyin esa H2 antagonistlari tomonidan bostirilgan hipotenzivni rivojlantiradi. Natijada, bu hayvonlarda gistaminning vazokonstriktiv ta'siri H1 retseptorlari va H2 retseptorlarining vazodilatlash ta'siriga bog'liq.

Bronxning gistamin retseptorlari.

Bronxida gistamin ta'sirining tabiatida muhim turdagi farqlar mavjud.

Gistamin odamlarda, gvineya cho'chqalarida, quyonlarda, cho'chqalarda, buzoqlarda, otda, tovuqda H1 retseptorlari bilan o'zaro ta'sirlar orqali bronxiyani aniqlanmagan mushaklarining pasayishiga olib keladi. Shu bilan birga, mushuk va qo'ylarda gistamin bronxni kengaytiradi, birinchi bo'lib H1-ga, ikkinchisi esa H2 retseptorlari bilan bog'lanadi.

Bronxial mushaklari qulflangan H2-antagonistlari tasalli H2 antagonistlarni oqibatida insonlar, otlar va hintdomuzlarda, lekin H2 agonistlari bilan qo'zg'atilgan boshqa turlari (mushuk, kalamush, quyon) bronxlar dam in mavjudligini taxmin qilish imkonini beradi, bu esa, H2-antagonistlar tomonidan cheklangan emas H2 retseptorlari nafas olish yo'llarining subtiplari.

Gistamin retseptorlaridagi tugamaydigan oshqozon-ichak trakti mushaklari.

Kalamush va Kobay yonbosh oshqozoni gistamin kasilmalari rag'batlantirish H1-retseptorlari shafaot qiladi. jismoniy gistamin fazali oshdi va H1-retseptorlari vositachiligida Gvineya to'ng'iz ileum izometrik qisqarish tasalli bosqichini kamaytirish.

Gastrointestinal tizimning sekretor hujayralarining gistamin retseptorlari.

Tashqaridan kiritilgan, gistamin hazm qilish bezlari funksiyasini rag'batlantiradi - so'lak, me'da, bezi va safro ajratish kuchaytiradi. Ammo eng kuchli va maxsus

ravishda gistamin oshqozon parietal hujayralari tomonidan HCl hosilini oshiradi. H₂-antagonistlar itlar, mushuklar, kalamush, sichqon, Gvineya to'ng'iz va qurbaqalar izolyatsiya oshqozonimiz ham gistamin-rag'batlantirdi kislotasi sekretsiasini to'xtatadi. Ushbu ma'lumotlar J.H Black (1972) tomonidan oshqozonning parietal hujayralari H₂ retseptorlariga ega ekanligini tasdiqlaydi. Yuqori dozalarda bir yil davomida kuniga ham 225-450 mg / kg tatbiq qachon parietal Uyali Vitamin H₂ retseptorlari ultrastruktürel haqida raqib raniti itga ta'sirini o'rganish bu moddalar va morfologik o'zgarishlar hech zaharli ta'siri aniqlangan. Shu bilan birga, kuniga 30 mg / kg dozasi da ranitidinni yuborish parietal hujayralar tomonidan HCl sekretsiasini inhiye qilish bilan birga o'tdi. H₂-retseptorlarning oshqozoni kislota sekretsiasida ishtirok etishi va yana bir tasdiqlanishi. shuning uchun gastroduodenal kasalliklarning patogenezi bo'yicha ma'lumotlar mavjud. deb Simetidin va raniti emas, balki H₂-antagonistlarini kalamush oshqozon oshqozon yarasi dimaprita bir yo'li dozozavienmym qobiliyatini to'xtatadi.

Aktivlashtirish oshqozon H₁-retseptorlari Gvineya to'ng'iz oshqozon izolyatsiya tayyorlash fundic qismi kislota sekretsiasini ta'sir qilmaydi antagonisti va H₁-qabul qiluvchi agonistleri ON sekretsia inhibisyonuna olib keladi, lekin agonistleri yoki antagonistleri, H₂ retseptor duchor zo'ravonlik reaksiyasini olib keladi. Aftidan, H₁ retseptorlari orqali vositachilik oshqozon sekretsia ta'siri faqat saqlangan butun oshqozon perfüzyon bilan qayta takrorlanishi mumkin. H₁-retseptorlari ishtirok va kislota sekretsia, xona haroratga oldini olish, qaysi tomonidan mexanizmini o'rganish Bunge va M. E. Parson (1978) H₁-retseptorlari rag'batlantirish β -adrenoceptors bilan o'zaro sekretsiasini to'sqinlik qilmoq katekoliminlerin, ozod olib kelishi mumkin degan xulosaga keldi. H₂ so'lak Mushuklar jag' osti bezining sekretsiasini to'sqinlik qilmoq aitagonisty. kolinerjik rag'batlantirishga gistamin ozod yo'qligini ko'rsatib, bu bezi bo'lib, sekretsia carbachol induksiyasi hech qanday ta'sir Burimamide. uning tarkibidagi non-xolinergik asab negativ, ozod elektr rag'batlantirish timpaninin nörotransmitter, to'qima basophils dan gistamin ozod sabab bo'lsa, bu gistamin

atsetilxolin ozod mln.yil ichida, kolinerjik asab negativ joylashgan Presynaptic retseptorlari da sekretsiasini oshirish bilan sekretiya hujayralari to'g'ridan-to'g'ri harakat va tomir mushak, qon oqimini kamaytirish.

Qovuqning gistamin retseptorlari.

Agonistlarning yoki H2 retseptorlari antagonistlarining Gvineya cho'chqachidagi idrorga ta'siri aniqlanmadi, ammo u salbiy reseptorlarning stimulyatsiyasi bilan kamaydi.

H1-2 agonist-aminoetiltiazol lekin H2-agonistlari emas dimaprit va impromidin dozozavisemym tarzda inson pufagi izolyatsiya bo'laklarga qisqarishini sabab bo'ladi. Agar H-antagonistlari H1-agonistlarning bu ta'sirini bostirgan bo'lsa, u holda H2-zymedin simetidin. metiamide va tiotidine H1- 3 marta gistamin ta'sirini kuchli, va H2-antagonistlarini original siydik pufagi avtomobil faoliyatini ta'sir qilmaydi. Ushbu natijalar inson Quviqlari mushaklarida H1 retseptorlari va H2 retseptorlari ustunligini ko'rsatadi. mushaklar vositachilik kichik qator mavjud dam funktsiyasi va N1- soni va N2-retsepyurop o'rtasida o'xshash munosabat ham nafas tizimi neischerchennyh mushaklari va oshqozon-ichak trakti uchraydi ta'kidlash lozim

O't pufagining gistamin retseptorlari.

Gistamin H1 retseptorlari faollashtirish o't pufagi qisqarishi bilan birga, uning dam uyg'onishi Vitamin H 2 retseptorlari davomida shakllanadi.

Bachadonning histamin retseptorlari.

Bachadon mushaklari membranasi H 2 retseptorlarini o'z ichiga oladi. qaysi bir elektr toki urishi yoki kalamush izolyatsiya bachadon haqida H2-antagonistlerin ta'sir tahlil anetilholinom ogohlantirildi gistamin qisqarishini oldini olish uchun, qobiliyati orqali amalga oshiriladi, deb Simetidin va metiamide emas, balki raniti qildi. ularning reaksiyalarini to'g'ridan-to'g'ri bajarish mumkin. H2 bachadon adrenergik asab negativ dan raniti zaisklyucheniem, relizlar

katekoliminlerin antagonistlar yildan bilvosita sempatomimetik ta'sirga ega - noradrenaline yuqori sezgirlik bilan tana, bilvosita ta'siri antagonistov H2 gistamin taqiq bachadon javoban jalb retseptorlarini tavsiflovchi hisobga olinishi lozim.

Endokrin tizimining histamin retseptorlari.

Gistamin prolaktin, lüteinleştirici gormon, vasopressin, qalqonsimon ogohlantiruvchi gormon, o'sish gormoni, tiroksin va boshqa gormonlar sekretiysasi ishtirok etadi. H1-H2 agonistlarinin va antagonistlarinin gipofiz gormonlar sekretiysasini oshirish - vasopressin, ACTH, prolaktin va H1-H2 antagonistlar agonistlarin uni zaiflashtirishga. Bu pardalar tsimetidin ulanish parametrlarini bilan aniqlandi MATT old gipofiz membranalari bilan, odamlarda prolaktin vysvoboditelem H2 raqib Simetidin, ulash tabiatini o'rganish qachon: Ca 40,3 nm bo'lgan edi. va majburiy saytlar maksimal soni - 1.94 pmol / mg oqsil. Bu kutilmoqda oldingi hipofiz H2 retseptorlari bilan ikkinchi bevosita o'zaro sabab cimetidine ta'sirida prolaktin ozod deb.

Stress ostida H1-agonist 2-pyrindylethylamine va H2-agonistlar 4-metilhistamin va dimaprit sichqonlarda sarum kortikosteron konsentratsiysasini oshirish orqali baholanadigan pituiter-adrenal tizimning ta'sirini oshiradi. 2-pyriletilaminning kiritilishiga javoban kortikosteron darajasidagi bu o'sish mepiriramin yoki xloropramin tomonidan va 4-metilhistamin va dimaprit-metamid va simetidinning kiritilishiga javob sifatida bloklandi. Shunday qilib, stress ostida kalamushlarda kortikosteronning sekretiysasiga histamin ta'siri ham H1 va H2 retseptorlari tomonidan vositachilik qiladi.

Vena odamlar H1-raqib ancha o'sish gormoni va prolaktin qonda ACTH va kortizol kontsentratsiysasini oshirish meklazina susaytiradi, balki. hipoglisemiya sabab bo'lgan. og'iz quyidagi Meklazin ham uning biosintezi metyrapone inhibisyonu kortizol darajasini pasayishi javoban ACTH sekretiysasini kamayadi. Bu natijalar bizni H (retseptorlari bo'yicha harakat deb gistamin taklif qilish imkonini beradi, bu kortikotropik ozod faktorz ozod rag'batlantiradi.

Qaysi esa, o'z navbatida, ACTH sekretsiasini oshiradi. Qalqonsimon follikulyar hujayralar membranalarida tiroksin sekretsiasini rag'batlantirish gistamin qobiliyati adenilat tizimi H₂ retseptorlari bilan vositachilik bog'liq. Histamin retseptorlari oshqozon osti bezining endokrin funksiyasini boshqarishda ishtirok etadi. itlar, oziq-ovqat iste'mol tufayli me'da osti bezi polipeptid reliz, ikkala N₁-va N₂-retseptorlarini vositachiligida. Bizning fikrimizcha, endokrin tizim funksiyasini tartibga solishda histamin retseptorlarining rolini o'rganish ularni tuzatishning yangi usul larini topishga yordam beradi.

Gistamin retseptorlari va immun javob.

Ma'lumki, leykotsitlar va to'qimalar bazofillalari. insulin-uzoq retseptorlari, katekolaminlar va prostaglandinlar bilan birga histamin retseptorlari mavjud. Tajribalarida to'qima basophils va leykotsitlar madaniyatlar haqida muhitga gistamin qo'shganda Kamp mazmunini oshiradi va ularning bir antijene immun javob gistamin ozod kamaytirish uchun, deb topildi. H farqli o'laroq H₂-antagonistleri) -receptor immun javob rivojlantirish javoban uning ozod haqida gistamin ta'sirini bloklanish Kiritilgan. Shunday qilib, gistamin yanada hujayralari degranülasyonu halaqit H₂ reieptorami to'qima basophils fikringiz mexanizmi bilan o'zaro hamkorlik qiladi, u depozit hisobvarag'iga. Ushbu natijalar asosida, gipoteza immun-yallig'lanish reaksiyalarda gistamin er-xotin roli haqida formuladan qilingan: bir qo'l, gistamin kuni, H-retseptorlari to'qima basophils va leykotsitlarning orqali o'rta uning mazmuni ortish bilan, boshqa tomondan, kapillyar ge'cirgenligi, yallig'lanishi kuchayadi, lekin, ortib ularda Kamp mazmunini ko'taradi va shunday qilib, uning relizlar jarayonini susaytiradi. Gistamin shuningdek lenfositalarning H₂ retseptorlarini ham ta'sir qiladi. Bu gistamin tsitolitistik harakatini qonini T-lenfosit bu ta'sir gistamin vositachiligida va Kamp butunlay H₂ antagonistlar burimamid va metiamidda bloklanganligiga susaytiradi. H₂ retseptorlari bilan bog'langan gistamin eozinofillar va bazofillarning kemotaksisini ingibirladi. Shuning uchun, anafilaktik reaksiyalar rivojlanishi davomida ozod etiladi gistamin, bu H₂

retseptorni hujayralar bilan o'zaro tomonidan immun javob keyingi reaksiyalarda jiddiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shunday qilib, gistamin retseptorlari vazifalarini farmakologik tahlil qilish natijalari sutemizuvchilarning turli organlari va to'qimalarida keng tarqalishini ta'kidlaydi. Har yili yangi ma'lumotlar oldindan noma'lum lokalizatsiyadagi gistamin retseptorlari kashf etilganida nashr etiladi. Biroq, biz hozir tana va ularning vazifalari gistamin retseptorlari taqsimlash to'liq rasm bor, hech aniq bor. Bu tananing vazifasini tartibga soluvchi yilda gistamin retseptorlari o'rni yagona emasligini ta'kidlash lozim. oshqozon shilliq qavati ham - H1- va H2-antagonistlerin samaradorligini muvofiq H1-retseptorlari asosan bronxlar, yonbosh va CNS va H2 retseptorlari Mahalliyashtirilgan deb qabul qilinishi mumkin.

5.4. Histaminning molekulyar mexanizmlari va uning analoglari

Gistamin retseptorlari bilan o'zaro ta'siri fiziologik sharoitlarda gistamin molekulasi rezonansi tufayli uch shakllarda mavjud bo'lishi mumkin (I, II, III) biokimyoviy nomenklaturasini, gistamin imidazol xalqasining azot atomi ko'ra. yon zanjirida tutash Tarozi-ga-azot atomi (N⁺), yoki piridin va raqib sifatida ifodalanadi - bir tel-azot (NT), yoki pirol kabi.

Faqat birinchi shaklda histamin retseptorlari bilan bog'lanishi mumkin deb taxmin qilinadi. Imidazol halqasining azot atomlaridagi turli xil substituentlar retseptorlarga nisbatan histamin teribidagi faoliyat yo'qotilishiga olib kelgani uchun, vodorod bog'lanishlari o'zlarining retseptorlari bilan histaminni olishda ishtirok etishi mumkin deb hisoblanishi mumkin. Gistaminning elektron strukturasini o'rganish uchun kvant mexanik usullarini qo'llash histaminning barcha azot atomlarining vodorod aloqalarini (ichki va o'rta molekulyar) hosil qilishi mumkinligini aniqladi.

Bu geterosikl qo'shni azot atomi bilan bir vodorod rishtalari H1-qabul qiluvchi etarli shakllantirish bo'yicha gistamin molekulaning harakat amalga oshirish hisoblanadi. Ikki vodorod bog'lari bilan sobit faqat heterosiklesi bir vaqtning o'zida ikki azot atomlarining agar erishish mumkin retseptoroz histamin Vitamin

H₂ qarshi faol analoglari. Bu boshqa bir (B), faol markazi (A) H₂ retseptorlari biri protonga o'tkazish uchun zarur. Konfirmatsion tahlil foema ikki konformerlerin o'rtasidagi suvli yechimlari energiya farq gidratatsiyasi jarayonida, tekislangan ko'proq qulay va har ikki shakllari taxminan teng nisbatlarda mavjud bo'lsa-da yon zanjir gistamin molekulasi ikki barqaror shaklidagi va trans-kelishmagan-Gauche mavjud bo'lishi mumkin, deb ko'rsatdi.

Tsistatomer ($\theta = 120^\circ$, $\phi = 300^\circ$) H₂ retseptorlari uchun qo'shimcha hisoblanadi. va trans-tautomer ($\theta = 0^\circ$, $\phi \sim 180^\circ$) - H₂ retseptorlari. gistamin ta'sir qo'shadi tahlil imkon gistamin retseptorlari tuzilishi diagrammada taklif tsiklik yanmlardagi tuzilishi turli tiklash zotdir o'xshashi. Salom -.- va H₂ gistamin reieptory sifatida ammoniy guruhi etilamino zanjir bilan bir vodorod rishtalari shakllantirish markazi bor. N¹- agonistler lekin Vitamin H₂ retseptorlari, va bu holatda bir hidrofil tiklash bilan bir modda - - H₂ agonistler emas, balki H₁-retseptorlari imidazol xalqasining 2-holatda bir lipofil ornatigina ega bo'lgan moddalar. Vitamin H₂ retseptorlari farqli o'laroq H₁-retseptorlari heterosikle C-5 atomi bilan qo'shimcha rishtalari shakllanishi ishtirok lipofil dipol o'z ichiga oladi. H₁-retseptorlari bilan bog'liq ravishda Na⁺. GTP, HDF va HMF-FNF kabi guanin nukleotidlari. gistamin qobiliyatini pasaytiradi, lekin H₁-retseptorlari bilan munosabati dan 3H-mspiramin ko'chirmoq antagonistlerinin. Shu bilan birga, Mg²⁺ va Mn²⁺ histaminning H₁ retseptorlariga yaqinligini oshiradi.

Gvineya to'ng'iz ileumi bir H₁-qabul qiluvchi tizim tayyorlash bo'ylama qatlami mushak qavatining sifatida ishlatiladi qachonki u qisqartirilganda 15 ° C faoliyati mumtoz antagonistlarini klorfeniramin H₁-retseptorlari uchun 37 dan harorat va tripeleennamine kamaytirish chora to'sib qobiliyati y H₂-raqib metiamide paydo deb topilgan dengiz cho'chqasi, ileum uzunligi kamaytirish ifodalangan gistamin,. 37 ° C da 2-halo-alkil amin. qaytmas H₁-retseptorlari antagonistleri bo'lgan, gistamin ta'siri uchun doza-javob egri siljitadi va gistamin

bir ichak harakati va 15 ° C da eng ko'p javob kamaydi, ular egri bir Shift sabab, lekin raqobatbardosh bo'lmagan turiga gistamin ta'sirini bloklangan bermadi.

Natijalariga ko'ra, harorat kamayishi sezilarli gistamin raqobatbardosh va qaytmas antagonistlerin ta'siri kuchli ta'sir ta'sir gistamin retseptorlari, xususiyatlari o'zgarishlar emas, balki uchun gistamin faoliyatini olib boradi. Mualliflar bu qabul qiluvchi tizimi antagonistlerinin harakatlar uchun mas'ul bo'lgan majburiy saytlar kamida bir turini ham o'z ichiga oladi, balki gistamin va harorat o'zgarishlar negadir, o'zgarish qabul qiluvchi xususiyatlari o'zgarishlarni aks ko'ringan ba'zi qabul qiluvchi saytlar seçiciliğini ta'sir ko'rsatishi mumkin, deb taklif qachon harorat o'zgarishlar sodir bo'lgan membrana tuzilishi, membrana-bog'lab fermentlar ishi bo'lgani kabi.

Adrenergik va gistamin retseptorlari bilan o'xshashlik holinoretseptorami ularning uzoq vaqt qo'zg'alishi (tosh hodisa) davomida dushmanlariga kam sezgir bo'ladi.

gistamin bilan mushaklari Nöroblastom hujayralarni Pre-inkubatsiya H1-qabul qiluvchi rag'batlantirish bilan cGMP shakllanishini kamaytiradi. Bu tosh H1 qabul qiluvchi, qayta ishlanuvchi xos edi, cGMP shakllantirishda pasayishi bilan bog'liq va maksimal faqat agonistlar deyiladi. hassasiyetinin kamaytirish rivojlantirish darajasi gistamin kontsentratsiyasi bog'liq, lekin bu H1 retseptorlari original xususiyatlarini tiklash agonistlari kontsentratsiyasi bog'liq emas edi. Agonistleri uchun kobay ileum gistamin retseptorlari sezgirlikini kamaytirish, pasayishi qobiliyati bu retseptorlari bilan gistamin raqib fenoksibenzamin shovqinni cheklash. Bu haqiqat gistamin H1 retseptorlari sezuvchanlik kamaytirish fonda konformasyonel qayta qoidalarning reseptörüne mumkin darajasi reyeptornom o'zgarishlar dalolat beradi.

Quyidagicha bosqichlari desensitizasyon va vosstanovleiiya gistamin retseptorlari sezuvchanlik ifodalash mumkin:

SONI gistamin retseptorlari va ularning majburiy xususiyatlari muayyan ta'siri (H1-boshqarish kalamush Difengidramin sezilarli 3H-mepiranin o'ziga xos ulash

saytlar sonini oshiradi raqib) ostida o'zgarishi mumkin. shuningdek ligandlar bilan kompleksleştirme molekulyar tabiat o'rganish hisobga olinishi lozim.

Kelajakda, yangi fizik va kimyoviy usullari foydalanish gistamin retseptorlari bilan molekulyar gistamin o'zaro mexanizmlarini va uning analoglari haqida hali cheklangan bilim to'ldirilsin kerak.

H1 retseptorlari aktivlashtirish tufayli biokimyoviy ta'sirini o'rganish, sichqoncha noroblastoma (NIE-U5 klon) hujayralarida gistamin javoban nöronal kameralar madaniyatini foydalanish uchun foydali isbotladi darajada tez va vaqtinchalik o'sish bo'ladi. H1-antagonisti, balki H2-antagonistlar tomonidan cheklangan cGMP cGMP shakllantirish Bu rag'batlantirish. deb cGMP shakllantirish bo'yicha kuchga H1-gistamin retseptorlari jalb ko'rsatadi. H1 retseptorlarining faollashuvi bilan bog'liq bo'lgan ta'sirlar Ca^{2+} ga bog'liq.

Buqa ustun bachadon gangliyondan yilda cGMP gistamin shakllantirish induksion ham HJ-reseptörü tomonidan shafolat qilinadi. Balki postganglionik qo'zg'alishi tufayli cGMP darajalarda bu ortish yuzaga kelishi mumkin.

H1 retseptorlari aktivlashtirishda hujayralari yana bir biokimyoviy o'zgarishlar CNS glikogen hidrolizi hisoblanadi. H1 retseptorlari mepirin va triprolidinning selektiv antagonistlarining o'ziga xos ulanishi bilan aniqlanadi.

Adrenergik va gistamin retseptorlari bilan o'xshashlik holinoretseptorami ularning uzoq vaqt qo'zg'alishi (tosh hodisa) davomida dushmanlariga kam sezgir bo'ladi.

Neyroblastoma hujayralarining histamin bilan oldindan inkubatsiyasi H1 retseptorlarini rag'batlantirish orqali cGMP ning shakllanishini pasaytiradi. H1-retseptorlarining bu desensitizatsiyasi maksimal cGMP shakllanishi qiymatining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, faqat agonistlar tomonidan yuzaga kelgan aniq, teskari. Desensitizmning rivojlanish darajasi histamin konsentratsiyasiga bog'liq edi, ammo ularning dastlabki xususiyatlarini tiklash agonistlarning konsentratsiyasiga bog'liq emas edi.

Agonistlari uchun kobay ileum gistamin retseptorlari sezgirlikini kamaytirish, pasayishi qobiliyati bu retseptorlari bilan gistamin raqib fenoksibenzamin

shovqinni cheklash. Bu holat retseptorlari darajasida o'zgarishlarni ko'rsatadi, ehtimol, retseptorlarning H1 retseptorlarining histaminga sezuvchanligini pasayishi fonida retseptorlarning tasdiqlanishi.

Gistamin retseptorlari va ularning majburiy xususiyatlari soni ma'lum ta'siri (H1-boshqarish kalamush Difengidramin sezilarli 3H-mepiranin o'ziga xos ulash saytlar sonini oshiradi raqib) ostida o'zgarishi mumkin. ligandlar bilan komplekslarining molekulyar tabiatini tekshirishda ham e'tiborga olish kerak.

Kelajakda, yangi fizik va kimyoviy usullari foydalanish gistamin retseptorlari bilan molekulyar gistamin o'zaro mexanizmlarini va uning analoglari haqida hali cheklangan bilim to'ldirilsin kerak

H1-retseptorlarining faollashishi natijasida biokimyoviy ta'sirlarni o'rganish uchun neyronal hujayralar madaniyatini qo'llash foydalidir. Sichqoncha nöroblastoma (NIE-U5 klon) hujayralarida gistamin ta'siriga javoban darajada tez va vaqtinchalik o'sish bo'ladi. cGMP cGMP formasyonun bu ogohlantirishi H2 antagonistlari tomonidan emas, balki H1 antagonistlari tomonidan inhiye qilingan. bu cGMP ning shakllanishi bo'yicha histamin ta'sirida H1-retseptorlari ishtirokini ko'rsatadi. Hi-retseptorlarning faollashuvi bilan bog'liq bo'lgan ta'sirlar Ca^{2+} ga bog'liq.

Ustun bachadon ganglion buqa bilan gistamin cGMP shakllantirish induksion ham H1 retseptorlari vositachiligida. Balki postganglionic qo'zg'alishi tufayli cGMP darajalarda bu ortish yuzaga keladi.

Shunday qilib, H1 retseptor nisbatan ular cGMP va Ca^{2+} va fosfolipidlar va glikogen almashinuvining darajasiga bilan tartibga solish tizimi orqali G-oqsillar jalb deb taklif kiritgan bo'lishi mumkin.

H2-retseptorlarining adenilat uchun birlashgan, va hujayralarida Kamp to'planishining rag'batlantirish bilan birga etiladi. Bu (bachadonda gistaminchuvstitelnaya adenyl cyclase aniqlangan emas-da, gistamin Kamp hujayra ichidagi konsentratsiyasini oshiradi, va burimamide bloklari bu ta'sir), miya, yog 'hujayralari, qon tomir mushak, leykotsitlar va limfotsitlar oshqozon shilliq, yurak, bachadon parietal hujayralari H2-retseptorlari uchun haq .

tanlab antagonistlar ranitidin va tiotidine o'ziga xos ulash bilan belgilanadi H₂ retseptorlari. K.D.Ushinskiy bilan Gvineya to'ng'iz chap atrium membranalarini bilan murojaat [3 H] tiotidine = $10,8 \pm 1,2$ nM va $B_{max} = 41 \pm 8$ FM / mg. ulanish joylari chap quyon Atrium [3H] $KD = 14,7$ nm, $B_{max} = 126$ FM / mg protein xarakterlanadi -tiotidina. 15,7 nM, $B_{max} = 276$ FM / mg oqsil - Yana bir raqib Ng-reseptor [3H] K.D.Ushinskiy bilan miya pardalarga murojaat - tsimetidin.

H₂-retseptorlarining 7 transmembrane domen bor va G-oqsillar bilan bog'liq 359 amino kislotalar ortig'i iborat.

5.5. Gistamin retseptorlari giyohvand moddalar ta'sirining maqsadidir.

Neyroximik tadqiqot va harakatlar molekulyar mexanizmlarini tushunish uchun yaqinlashish ruxsat gistamikoviy retseptorlari faoliyat patofiziologik mexanizmlari keng klinik amaliyot antigistaminlari qo'llanilmoqda. Yalpi shaklda turli xil uyg'otuvchi moddalarning histamin retseptorlariga yaqinligi jadvalda keltirilgan. 5.1.

Ushbu bo'limda biz ushbu dorilarni turli kasalliklarni davolash uchun molekulyar asosning ba'zi jihatlarini ko'rib chiqamiz.

Quyidagi jihatlar qisqartirildi mumkin faoliyati gistamin butun ko'lamining farmakologik ta'sir turli qaramay: Histamin, deyarli hamma joyda silliq mushak tonusi oshqozon parientalnye hujayralariga sekretiya bir uyarıcısı bajaradi tartibga solish boshqa nörotransmitter moddalar va gormonlar bilan birga, allergik reaksiyalar vositachi bo'lgan sinaptik nörotransmitter sifatida harakat asab tizimida. Gistamin va uning agonistlari ko'plab hayvonlar va odamlarda qon bosimining pasayishiga sabab bo'lganligi aniqlandi.

Gistaminni intradermal yo'l bilan buyurish bilan adabiyotda Levi triad deb nomlangan hodisalar rivojlanadi. In'ektsiya joyida gistamin kiritilgandan so'ng, mayda qizillarning paydo bo'lishi, kapillyarlarning kengayishi bilan bog'liq. u tufayli tomirlarni akson refleksi uchun, chunki kengaytirish bir nuqta kabi bir necha soniya diffuz qizarishi keyin paydo atrofida. Nihoyat, bu reaksiya final

bosqichi kapillyarlar va to'qima shish oshdi o'tkazuvchanligi tufayli gistamin Papule ma'muriyatining sayt yaqin 2 daqiqa keyin uchlik voqea hisoblanadi. Bu gistamin ijobiy inotrop va kronotrop va salbiy dromotropic ta'siri ortadi koronar qon oqimini bevosita va bilvosita ega ekanligini tashkil etilgan (katekolamin bo'shatish, periferik qon tomir kasalligi, o'pka qon oqimi o'zgarish oshdi.)

5.6. H1 retseptorlar antagonistlari

2-izopropil-5-metil-fenoksietildietilamin (Difengidramin) - 1937-yilda g Daniel Bove (D. Bovet) birinchi modda sintez. Gistamin uchun raqobatbardoshligi bor. Keyingi o'n yilliklar davomida ko'p miqdorda aralashmalar sintezlanib, samarali tarzda H1 retseptorlarini blokirovka qilishdi. a talaffuz sedativ ta'siri bo'lgan birinchi avlod dorilar (Difengidramin), prometazin (Pipolphenum), klorpromazinin (Suprastinum), clemastine (Tavegil), mebhydrolin (diatsin) difengidramn etiladi uchun. Preparat diazolinning sedativ ta'siriga ega emas, ammo u oshqozon shilliq qavatini bezovta qiladi. Buning oldini olish uchun diazolinin sink sulfat (Diacin preparati) bilan birikmasi ishlab chiqilgan. Bu holda, rux, uning anti-allergik ta'sir oshirish, shuningdek, bezovta qiluvchi Diazolin oshqozon mukozayi oldini mumkin, lekin nafaqat. Bu qabul qiluvchi birikmalar eng ta'siri natijasida nisbatan qisqa bo'lib, ziyofat 3-4 marta bir kun talab qilib, gistamin bilan raqobat tomonidan muloqotda beri (guruhda clemastine tashqari, eng faol - / kun 1-2 mg doza). protipogistaminnyymi birinchi avlod psixomotor geriliği reaksiya olib keladi dorilar (haydovchilar uchun muhim) to'sib H1-qabul qiluvchi, sedativ va uxlatadigan sifatida ishlatiladi uyquchanlik, Difengidramin sabab bo'ladi. Antigistaminiklarni qo'llash paytida birinchi avlod transport vositalari bilan boshqarilishi kerak emas.

Shunday qilib, faktlar imkon turli kasalliklarda alohida H1- yoki H2- antagonistlerinin ko'pincha birga kam samarali bo'lgan amaliy, deb xulosa qilish tashlab. Shu bilan birga, biz muhim rol gistamin o'ynaydi patogenezi qaysi ko'plab kasalliklar, davolashda o'sish, faqat markaziy asab tizimi va boshqa

organlar va to'qimalarda ma'lum gistamin retseptorlari ustida qay faoliyati bilan histaminergic agentlari sintez tomonidan belgilanadi, deb ishonaman.

ba'zi asab kasalliklari, Ürtiker'de, angeonevroticheskogo shish, qichishish dermatit, kon'yunktivit: H1-retseptorlari blokerleri turli allergik kasalliklarni davolash uchun buyuriladi (ensefalit Meniere kasalligi, uyqusizlik.). ichak funksiyasi, pichan isitmasi, qon zardobi kasalligi, allergik kasalliklar, shuningdek, dori foydalanish jalb kasalliklar.

5.7. H2 retseptorlarning antagonistlari

Bu moddalar tarixi qora va boshq. Simetidin ishlatiladi bo'lgan birikmalar bu ketma-ket, N-metil-N-4- (4,5) -imidazolnlnbutnltiomocheviny (burimamide) keyinchalik sintez qilindi Qo'shimcha qator antigistamin chora hisobot, 1972 bilan boshlanadi.

H1-dan farqli o'laroq, H2 antagonistlari hidrofilikdir. Gistaminga o'xshashligi ularning tuzilishida imidazol rishtalarini (4-holatida metilatatsiya qilinishi mumkin) o'z ichiga oladi. Ular boshqacha. ular qutbga ega bo'lgan, ammo zaryadlangan zanjir emas. Ulardagi gistamin-mimetik faoliyatning yo'qligi, yon zanjirning befarqligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Hozirgi vaqtda antitrotsentratsion samaradorligi pastroq bo'lgan samarador dori-darmonlar - ranitidin yaratildi. famotidin (quasmatel). Ushbu guruhning eng samarali preparoti famotidin hisoblanadi. anti-androgen ta'siriga ega emas.

Famotidin simetidinga nisbatan 40 marta kuchli va 8 marta ko'proq ranitidin. klinikada, kuch ma'lumotlar farqlar xlorid kislota sekretsiasini, ranitidin nisbatan 300 MR 40 kunlik, bir dozasini kamaytirish uchun bajaruvchi, H2-bloker turli dozalarda ekvivalent belgilanadi. in Vivo jonli va in vitro odamlarda n hayvonlar, oshqozon kislotasi sekretiya haqida H2-bloker ta'sirini o'rganish, ular har qanday rag'bat Bundan bilan qo'zg'atilgan sekretiya kuchli ingibitorlari ekanligini ko'rsatdi. H2-blokatorlar qisman deb qoplagan oshqozon prostaglandinlar sintezini oshirish, ularning qobiliyati bilan bog'liq harakatlar qo'shimcha mexanizmlari bor. o'z navbatida, oshqozon shilliq qavati oshdi qon

oqimining olib kelishi va me'da shirasining xlorid kislota neytrallash uchun bikarbonat sintezini oshirish mumkin; eroziya zonasida yoki oshqozon-ichak nuqsonidagi zararlangan epiteliya hujayralarining tiklanishiga (qayta tug'ilishiga) hissa qo'shish; ehtimol, mukus ishlab chiqarishni rag'batlantiradi va pastki qizilo'ngach sfinkterin ohangini oshiradi (ayniqsa, ranitidin). ayniqsa, oshqozon ekzosini bartaraf etishda muhim ahamiyatga ega. O'tkir va surunkali pankreatitda famotidinning klinik samaradorligi ko'rsatiladi.

H₂ antagonistlarining antisekretuar ta'siri ularni oshqozon-ichak trakti kasalliklarini davolash uchun ishlatish imkonini beradi, buning sababi xlorid kislotasi va pepsin hosil bo'lishida o'sishdir. Muhim antisekretuar ta'sirni hisobga oladigan bo'lsak, H₂-blokerlar dori elektrolitlarining pH ga bog'liqligini ta'sir qilishi mumkin. ularning ionlashuvini va diffuziya darajasini o'zgartiradi. Shunday qilib. cimetidin, ketokonazol, antipirin, aminazin, temir preparatlarining emishini pasaytiradi.

Oshqozonda emirilishning mumkin bo'lgan buzilishining oldini olish uchun, H₂-blokerlarni olishdan 1-2 soat oldin boshqa preparatlarni buyurish tavsiya etiladi. Alyuminiy o'z ichiga olgan antasidlar bilan birgalikda qabul qilinganida, H₂-blokerlarning emishi 30% ga kamaytirilishi mumkin. shuningdek sukralfat mavjud. Antatsidlar H₂-blokerlardan 2 soat keyin qo'llanilishi kerak.

Ushbu guruhning turli dori vositalari turli chastotalarda yon ta'sirga sabab bo'ladi. Cimetidin ishlatish bilan, u 3.2%, ranitidin - 2.7%, famotidin - 1.3. Famotidin sistemali qonga kirib, minimal yon ta'sirga sabab bo'ladi. Famotidin va boshqa H₂-blokerlar, asosan, oshqozon-ichak traktida o'ziga xos yon ta'sirga ega, yoki diareya rivojlanadi yoki (kamroq) ich qotishadi.

Diareya antisekretora ta'sirining natijasidir. Hidroklorik kislota ishlab chiqarishni qisqartirish oshqozon pH qiymatini oshiradi, bu esa pepsinogeni pepsinga aylanishiga to'sqinlik qiladi. oziq-ovqat oqsillarini parchalanishiga aloqador. Bundan tashqari, oshqozon suvi ishlab chiqarishda pasayishi, shuningdek oshqozon osti bezi retseptorlari H₂ retseptorlari blokadasini oshqozon osti bezi va safro orqali oshqozon fermentlarini sekretsiasini kamaytiradi.

Bularning hammasi ovqat hazm qilish jarayonining buzilishi va diareyani rivojlanishiga olib keladi, ammo bu asoratlarning tezligi past (famotidin uchun - 0,03-0,4%) va odatda davolanishni to'xtatishni talab qilmaydi. Shu kabi ta'sirlar barcha H₂-blokerlar uchun keng tarqalgan. Ular dozaga qaram bo'lib, preparatning dozasini kamaytirish orqali zaiflashishi mumkin

H₂-blokerlar gipotezaning yon ta'siri bilan ajralib turishi mumkin. Ular, odatda, davolash birinchi 30 kun ichida, ikki tomonlama va odatda trombositopeniya va granulocytopenia namoyon bo'ladi sodir. Famotidin ishlatilganda bemorlarning 0.06-0.32% kuzatiladi.

Endokrin-xalaqit faoliyatini tufayli H₂-blokatorlar qobiliyati uchun jinsiy sohasida (kuchsizlik, gynecomastia) buzuvchi olib endogen testosteron retseptorlari, va bu gormon o'z ichiga olgan dorilar bilan uning uyushmasi ko'chirmoq. Ushbu yon ta'sirlar ham doza qaramdir. Famotidin ularni simetidin va ranitidinga nisbatan kamroq tez-tez kelib chiqadi

H₂ blokatsry tomir devori miokard H₂-retseptorlar oldini olish, yurak-qon tomir tizimi vazifasini buzishi mumkin. yurak-qon tomir kasalliklari va keksa bemorlar, ular korocharospzzm keltirib, kuchaytirmoq, aritmiyalar, yurak olib kelishi mumkin

Gipotensial xoletsistitni ba'zan tomizidinning tomir ichiga kiritilishi kuzatiladi.

Gipertransaminaza, gepatit bilan ifodalangan H₂-blokerning gelatotoksikligi. Sitokrom P-450 faoliyatining buzilishi. jigarda H₂-blokerlarning metabolizmi bilan bog'liq. Bu cimetidin uchun eng odatiy hisoblanadi. Famotidin o'z ahamiyatsiz metabolizmiga bog'liq holda qo'llanilganda bunday asoratlarning tezligi minimal bo'ladi.

Ong va ruhning buzilishi qon-miya to'sig'i orqali H₂ blokerlarning kirib kelishining natijasidir. 0.17, famotidin - - qonda mazmunan 0.12% markaziy asab tizimiga kirib darajasi 0.24 Simetidin, ranitidine hisoblanadi. Neyrotrop salbiy reaksiyalar keksalar va inson jigar va buyrak, shuningdek, qon-miya to'siq yaxlitligi buzilishiga ko'proq tez-tez uchraydi. Ularning chastotasi 0,05-0,1% ni tashkil qiladi.

H₂-blokerlar bronxospazmga olib boruvchi bronxial obstruktiv kasalliklarning holatini yomonlashtirishi mumkin. Iloji allergik reaksiyalar va qabul F mot va din keyin teri toshmalar yuzaga eshakemi turi chastota - 0,1-0,2%.

barcha H₂-bloker Nojo'ya ta'siri qat'i nazar, ularning Pharmaco-kinetik xususiyatlari, - sindromi rivojlanishi shuning doza asta-sekin kamayadi, deb tavsiya etiladi.

vositlari antigmetaminnyh yordamida me'da yara kasalligi davolash birinchi tanlab raqib burimamide H₂-retseptorlari tashkil keyin boshlandi [3]. Bir necha yil o'tgach, ushbu ketma-ketlikning ikkita birikmasi sintez qilindi: metilamil va simetidin.

ta'siri burimamide o'rganish, va in Vivo jonli va in vitro odamlarda va hayvonlarda oshqozon kislotasi sekretiya haqida mstiamida tsimstidina ular har qanday stimuli bilan qo'zg'atilgan sekretiya kuchli ingibitorlari ekanligini ko'rsatdi.

Burimamid me'da-ichak sekretiya'sining intensivligini faqatgina tomir ichiga yuborish orqali sezilarli darajada ta'sir qiladi. Og'iz orqali berilgan bo'lsa, u taxminan tufayli oshqozon-ichak trakti tez inaktive uchun, samarasiz bo'ladi. Borimamidning og'iz bo'shlig'iga nisbatan aniq ta'sir ko'rsatadigan farmakologik ta'sirga ega bo'lmasligi, uni qo'llash va amaliyot imkoniyatlarini cheklaydi. Bunday qiyinchilikdan erkin mstkamid mavjud. qaysi sekin oshqozon so'riladi, lekin butunlay Ingichka ichaklarda so'riladi va Simetidin, tez oshqozon-ichak trakti so'riladi.

Tsimetidin va metiamide miqdoriy va sifat jihatdan o'xshashlik Uzoq makologicheskim xususiyatlarga ega, lekin ular zaharli farq qiladi.

Ba'zi hollarda, metiamide foydalanish parenkimi buyrak va jigar kichik qalqonsimon hiperplazinin, Nötropenin va xizmatlari, Agranülositozu vayron bilan birga. Bu molekula metiamide thiourea hozirligi tufayli bo'lishi mumkin. Limetidin. qaysi tiyoü---re cyanoguanidine bilan o'zgartiriladi. yana eriydi va yuqorida berilgan yon ta'siri sabab emas, shuning uchun klinik birinchi H₂-raqib, ketmoqda, u Simetidin bo'ldi. ranitidiya - Keyinchalik, bu ketma-ket

boshqa dorilar ham bor edi. oila nomi, nizatidin. yanada yaxshiroq bardoshlik bilan tavsiflanadi

Agar simetidin bo'lsa. ranitidin. famatidin va nizatidnn taxminan teng oshqozon kislotasi sekretsiasini to'sqinlik qiladi, ular turli farmakologik faolligi H2-retseptorlari bilan reaksiya bilan bog'liq emas. Bor oksidlanish xenobiotik almashinuvi tizimini faqat Simetidin o'sha tizimi tomonidan metabolize bu gistminoviyh antagonistlerin ko'p LP faolligini oshirish shuning sitokrom R-450 o'z ichiga olgan va to'sqinlik qilmoq famotidin va nieatidina cimetidine farqli o'laroq va juda kam darajada ranitidin uchun, u E retseptorlarini androgenoe uchun bog'laydi va antiandrogenope ta'sir sabab : ayollarda jinekomastiya va ayollarda galotorriyadir. cimetidine yuqori dozalarini olib erkaklar, spermaning pasayishi hisoblash va qaytar kuchsizlik.

H2-antagonistlerin antisekretuar ta'siri HCI va pepsin shakllantirish oshirish tufayli oshqozon-ichak trakti, kasalliklarni davolash uchun ularni foydalanishga ruxsat berish; oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi, eroziv gastrit davolashda H2-antagonistlerin yuqori terapevtik ta'siri bilan belgilangan.

Bir peptik yarasi davolash qiymati va stress ostida buyrak usti gormonlar H2-raqib ozod kamaytirish qobiliyatiga ega bo'lishi mumkin, nima qildi.

5.8. H3 retseptorlari antagonistlari

Bu kasalliklar tomir kelib chiqishi, deb o'ylagan edi, chunki gistamin bo'lgan vazifador harakatlar asosida bosh aylanishi (bosh aylanishi) va ichki quloq boshqa funktsional buzilishlarining (Meniere kasalligi) ning hujumlari davolash uchun Application gistaminergichsskih dorilar o'tmishda keng tarqalgan edi. gistamin agonistler birinchi o'rganish asosan gistamin bilan davolash uchun javobgar bo'lgan kasalliklarga chalingan bemorlarni davolash uchun bu moddalar samaradorligini aniqlash maqsadida, qilingan. dedi guruhdan eng samarali agenti betahistine dihidroklorid (Betaserh) o'girdi.

Norton (1962). U betahistine kimning profili gistamin ta'sir profili bilan asosan bir xil bo'lgan davolash ta'sir ega, deb topildi. Betagistin. gistamindan farqli

o'laroq, og'iz orqali tatbiq etishda samarali bo'ladi. Endi betagistinga ishonamiz. bosh aylanishi bartaraf, bir H3 retseptorlari antagonisti retseptorlarini bo'lish H1 agonist. va uning miya qon oqimiga ta'siri haqiqatdan kelib chiqadi. H1 retseptorlari agonisti sifatida faoliyat yuritadi. H3 retseptorlari antagonistlari bo'lgan dorilar.

Ular vestibulyar vazifasi markaziy kompensatsiya jarayonlarini poymol qilmaydi shuning uchun sedasyon va olmas ahvoli sabab va yo'q kabi, bosh aylanishi chalingan bemorlarni davolash uchun alohida ahamiyatga ega. H3 retseptorlarini blokirovkalash. betahistine, gistamin va asab negativ boshqa nörotransmitterlerin ozod oshiradi (vertigoya vertigoyu hujumlar chastotasi sezilarli kamaytirish ifodalangan dori harakatlar H3-retseptorlari shafolat ajratish bo'lgan (serotonin, shu jumladan) nörotransmitterlerin bir qator ko'payishi sabab bo'ladi miya sopi, vestibular yadrosi, elektr faoliyatini qisqartiradi) tufayli miya yoki labirent qon oqimining o'zgarishiga bog'liq bo'lishi mumkin. betahistine Bu profilaktika ta'sir Meniere kasalligi va davriy vertigo ayniqsa muhim bo'lishi mumkin. bosh aylanishi hujumlar chastotasini va og'irlik darajasini kamaytirish, ichki quloqda yanada zarar oldini olish mumkin.

5.9. H4 retseptorlari antagonistlari

Teri va qon ba'zi hujayralardagi gistamin H4-retseptorlari ochib, yallig'lanish reaksiyalar o'z rolini kashfiyot yallig'lanish bilan gistamin rolini tergov yangi turtki berdi. Hayvon tajribalari H4-retseptorlari antagonistlari (74-87) bo'lgan H1-anitagonisty kam yoki hech samarali o'sha allergiyaga va yallig'lanishga kasalliklarni davolash uchun foydali bo'lishi mumkin, deb ko'rsatadi.

Shunday qilib, tashlab axborot so'nggi yillarda tuzilishi va gistamin retseptorlari funksiyasi iqtisodiyot va biokimyoviy tadqiqotlar nörotransmitter moddalar uchun retseptorlari molekulyar farmakologiya sohasidagi ishlarning ajralmas qismi ekanligini ko'rsatadi. Gistamin retseptorlarining heterojenligi isbotlangan; ular H1 H2-H3 va H4 retseptorlariga bo'linadi.

Ushbu retseptorlarning faollashtirilishi natijasida paydo bo'ladigan hujayralardagi biokimyoviy o'zgarishlar haqida ma'lumotlar olingan. Xususan, cMLP yoki cGMP darajasidagi o'zgarishlar aniqlandi. hujayra darajasida ularning ta'sir mexanizmini tushunishda sezilarli muvaffaqiyatga ega bo'lgan histamin va uning analoglari.

va H4-retseptorlari - imkon aloqa sedatif va qurshov H1 uchun bu moddalarning qiziqishlariga ta'sir CNS retseptorlar gistaminovymn psixotrop dori bir qator bilan to'g'ridan-to'g'ri hamkorlikni yo'lga qo'yish va taxmin qilish majburiy radyoligand usuli qo'llanilishi. alohida qiziqish qay Blokerlerinin periferik H1 barpo etish ehtimoli bo'lgan - allergik kasallik davolash uchun markaziy nerv tizimini va nodavlat Sedatif chora o'tkir H4-retseptorlaridir.

Ajoyib kelajak, ehtimol, tanlangan H2-antagonistlarda samarali antiulcer moddalar sifatida. Shu bilan birga bu kasalliklar davolash faqat H1 antagonistlerinin har doim ijobiy natija bermaydi, chunki, allergiya va astma davolash uchun, ularning foydalanish mumkinligini tahlil qilish zarur.

Shunday qilib, molekulyar gistamin signal o'zgartirish ko'rib sarhisob. uning hosilalari va turli gistamiiovyh qabul qiluvchi orqali ma'lum LP, balki boshqa davolash emas, faqat yuqoridagi kasalliklar deb yanada taraqqiyot tuzishi mumkin (patologiya shifo, Fötal majruh jarohat. badjahl nasli) gistamin muhim rol o'ynaydi qaysi patogenezida, asosan bo'ladi molekulyar tabiat gistamiiovyh retseptorlari va ularning ishga biokimyoviy tamoyillari o'rganish ham bog'liq, va yana o'ziga xos sintezi uchun bu retseptorlanganlari.

Nazorat savollari.

1. Subbirliklar qo`shilganda qanday kompleks hosil bo`ladi?
2. Me`da shirasi tajovuskorligini susaytirib shilliq qavat trofikasini oshiruvchi qanday moddalar bor?
3. H₂ blokatorlar qanday hollarda qo'llaniladi?
4. H₄ ratseptorlari antoganisti qo'llashga ko'rsatma
5. Bosh aylanishida qarshi qaysi gitamin blokatorlari qo'llaniladi
6. Gistamin metabolizmi qanday bosqichlarda boradi?

7. Bo'shashtiruvchi yoki gistamin liberatorlarining tasnifi
8. Gistamin chaqiruvchi moddalar necha guruh va ular haqida ma'lumot
9. Gistaminning fermentativ konvertatsiya qilishdagi asosiy reaksiyalar?
10. Gistamin ozod qiluvchi moddalar to'g'risida ma'lumot bering
11. Gistamin retseptorlari topografiyasi qanday?
12. Markaziy nerv sistemasining gistamin retseptorlariga qaysi retseptorlar kiradi?
13. Yurak va tomirlardagi gistamin retseptorlariga ta'sir etuvchi qanday vositalarni bilasiz?
14. Markaziy asab tizimining gistamin retseptorlarining ta'sir mexanizmi qanday?
15. Antigistamin preparatlarga qaysi dori vositalar kiradi
16. Gistamin in'eksiya qilingan soxada qizil rangga bo'yalish sababi nima bilan bog'liq
17. Bronxning gistamin retseptorlari haqida tushuncha bering
18. Qalqonsimon bez folikulyar hujayralarida tiroksin sekretsiasining rag'barlantirilishi gistaminning qaysi xususiyatiga bog'liq
19. Gistamin retseptorlaridagi tugamaydigan oshqozon-ichak trakti mushaklari qisqarish mexanizmi
20. Inson terisi kapilyarlarida gistaminga tasirlanuvchi qanday retseptorlar aniqlangan
21. Yurakda ishemik va reperfuziya holatlarida gistamin sekretsiasini qanday o'zgaradi?

6-BOB.

OQSIL PEPTID GORMONLARINING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI

Keyingi o'n yillikda oksil peptid gormonlarining tasir mexanizmini o'rganish buyicha o'tkazilgan tatqiqotlar ularni biologik faolligini yuzaga chiqarish nazariyasini yaratilishiga olib keldi. Ushbu nazaryani asosiy maz-muni oksil peptid gormonlarini spetsifik bog'lanishiga mutasadi bo'lgan gormonal signalni u yoki bu biologik va fiziologik reaksiyaga aylantiruvchi «retseptorlar» tushunchasi bilan bog'lik. Bir qator qa'tiy aniqlangan ekspe-rimental dallilar(seferoza bilan kovalent bog'langan gormonlar ta'siri da adenilatsiklaza faolligini ortishi xujayralarni yuqori darajada yaqin lik bilan trop gormonlarni bog'lab olish xossasini tiripsin tasirida inak tivatsiyalanishi va boshq.) ushbu retseptorlar kompetent xujayralarning plazmatik membranalarida joylashgaligidan dalolot beradi. SHu bilan bir qatorda elektron zich belgi va avtoradiografiya usullari yordamida oksil-peptid gormonlarini xujayra ichiga pinotsitoz(internalizatsiya) yuli bilan kirishi va xujayra ichida ular uchun retseptorlar mavjudligi ko'rsatilgan. Biz oqsil peptid gormonlarining retseptorlarini faoliyatini ba'zi jabxa-larini aniqlash maqsadida membranalarni komformatsion qayta ko'rinishi-ni ushbu sinf birikmalarining fiziologik faolligida tutgan o'rnini aniq lashga yo'naltirilgagn tekshirishlar olib bordik. Ushbu bob oqsil peptid gormonlarini norma va patologiyalarda joylashishi, kimyoviy tabiati, almashinuvi va funksional faolligi, hamda gormonlarni retseptorlar bilan o'zaro tasirini molekulyar mexanizmlari xakida xususiy va xozirgi jaxon adabiyot malumotlarini taxliliga bag'ishlangan.

6.1 Oqsil peptid gormonlar –spetsifik regulyatorlardir

Oqsil peptid tuzilishi gormonlariga gipofiz, meda osti va qalkonsimon bez, gipotalamusning relizing omillari mansubdir. Gipofizning oldingi bo'lagi Adrenokartikotrop gormon(AKTG), folikul stimulovchi gormon (FSG), lipotrop gormon(LTG), somatotrop gormon (STG), triotrop gormon, laktogen gormon yoki prolaktin, lyutenizatsiyalovchi gormon(LG) larni sek-retsia qiladi. Oraliq bo'lagida melanotsit stimulatsiyalovchi gormon (MSG), orqa bo'lagida esa -

oksitotsin va vazopressin ishlab chikariladi. Qalkonsimon bezda tiriokalsitonin, qalkansimon yonidagi bezda paratgormon, meda osti bezida insulin va glyukagon xosil bo'ladi. Bundan tashqari bazi izoxlar bilan gormonlarga boshqa fiziologik faol peptid-larni ham taluqli deb xisoblashadi: angiotenzinlar, r-substansiya, bradi-kinin, neyrotenzin, ichakning vazoaktiv peptidi(VIP), neyromidin K, neyro peptid U, xolitsistokinin ,gastrin, interleykinlar, trombin, sekretin, o'sish omili, aktivin, ingibin, eritropoetin, interferonlar, onkostatin, o'sma nekrozining omili(FNO) va boshkalar.

Kimyoviy tuzilishi jixatidan ularning ko'pchiligi birgina peptid zanjiri dan tashkil topgan oddiy peptidlarni ifodalaydi. Tarkibiga tkrlicha miqdorda aminokislotalar qoldiqlari: 3 tadan (tireotropin-rilizing omilida)to 198 tagacha (LTG da) kirgan. Boshqa oqsil-peptid gormonlaridan farkli o'laroq insulin molekulasi bir- biri bilan disulfid ko'priklari orqali bog'langan ikkita peptid zanjirdan iborat. LG, FSG, TTG murakkab oqsillarga –glyukoproteinlarga mansubdir. Bazi bir oqsil-peptid gormon lar va kininlarda aminokislotalar ketma ketligini korrelyativ taxlil qilingandan so'ng ushbu birikmalar 2tadan to 5tagacha bir xil yoki o'xshash aminokislotalardan tashkil topgan qismlarni o'z tarkibida tutishiga ahamiyat berildi.

Ushbu kismlar umumiy fragmentlar deb ataladi. Umumiy tuzilish fragment lari malum qonuniyatni ifodalaydi, chunki statistik ishonchlilik nuqtai nazaridan ikki va ayniqsa uch va undan ortiq bir-xil aminokislotalarni bir-xil ketma ketlikda turli xil peptidlar tarkibida bo'lish extimoli juda kam. Umumiy fragmentlar chamasi bir qator oqsil- peptid gormonla- rini adenilatsiklaza faolligini o'zgarishini induksiyanishini ifadalanuvchi umiumiy ta'sirga javobgar bo'lsalar kerak.

Shu bilan bir vaqtda har bir gormonning tuzilishida uni faqat nishon xujayra bilan bog'lanishi va uning o'zigagina xos tasirini taminlovchi markazini ajratish mumkin. Adabiyotda ularni gormon markazlari deb atash qabul qilingan.

Oqsil- peptid gormonlarini boshka retseptorlar ligandasi bilan solish-tirilgandagi o'ziga xos tomoni ularda uchlamchi tuzilish majud ekanligi va u

ko'p jixatdan molekulalarni retseptor bilan bog'lanishi va biologik faolligini transformatsiyasini xujayra ichkarisida tamllovchi molekula qismlarini aniqlashda mushkullik yaratadi.

6.2 Oqsil-petit gormonlarini retseptorlar bilan bog'lanishlarini molekulyar mexanizmi.

Gormonlarni retseptorlar bilan bog'lanish parametrlarini aniqlash retseptorlarni taqoqoslash va ularning funksiyalari xaqida ma'lumot olish uchun zarur. Ushbu gormonlarni retseptorlar bilan o'z aro tasiri tezlik, qaytarishlik xarakatga, rN kattalikligiga bog'liklik 1 va 2 valentli kationlar va guaninli nukleotidlarini ishtiroki ko'p xolatlarda koperativlik va spetsifik va nospetsifik bog'lanish qismlarini mavjudligi bilan xarakterlanadi. Gormon-retseptor o'z aro tasirini kinetikasi xarorat va molekula –sherik konsentratsiyasiga bog'lik, xarorat 37⁰ S bo'lganda muozanatlashgan xolat odatda bir necha minut davomida erishiladi, past xaroratda esa xatto bir qancha soatdan keygin xam yuzaga kelmasligi mumkin.

Oqsil –peptid gormonlarini retseptorlar bilan o'z aro ta'sir ko'rsatishlarida bog'lanishning ijobiy yoki manfiy kooperativligi bo'lish yoki uning bo'lmasligi mumkin. Gormonlarni retseptorlarga yaqinligi susayish bilan kechuchi manfiy kooperativlik ko'p xollarda gormon-retseptor kompleksini dissotsiatsiyasi tezligini ortishi asosida namoyon bo'ladi.

Insulin retseptorlarini solyubelizatsiya yuzaga chiqqanda xam kooperativ effekt saqlanadi . insulin retseptorlariga kelganda manfiy kooperativ effekt solyubelizatsiyalashgan retseptor o'lchamlari kamayishi bilan xarakterlanadi, aftidan trkibiy qismlari dissotsiatsiyasi va gormonga yaqinligini 10 baravar kamayishi tufayli.

Kalamushlar me'da osti bezi orolchalarini(Largengans) xujaylarini tripsin (6 ED/ml), neyroaminidaza(100 ED/ml) , 1-etil-3(dimetil amino-propil) karbodiim (20 mM), tetranitrometan (5 mM) va 1,3-diftor-4,2-dinitrobenzol bilan ishlov berish ¹²⁵I-insulinni ushbu xujayralar bilan o'z aro tasir ko'rsatishi

Vmax ni bitta orolgacha $0,58 \cdot 10^{-17}$ M dan 0,36, 0,14, 0,08 va $0,33 \cdot 10^{-17}$ M gacha kamayib ketishga olib keladi.

Bundan tashqari tripsin K_D ni 0,4 dan 8,3 nM gacha kattalashtiradi. Qayt etilgan barcha agentlar bilan xujayralarga ishlov berish orolchalarda insulin sekretsiasini ularni ekzogen insulinning ingibitsiyalovchi ta'siri ga sergirliini kamaytiradi. Ditionitrobenzol (0,5 mM) va simob p-xlor

Benzat (p-xlormerkuriy benzoat) (0,5 mM) V max o'lchamini bitta orolchaga 1,88 va $1,2 \cdot 10^{-17}$ moldan va K_D 5,8 va 2,6 nM gacha mos ravishda ekzogen insulinga xujayralarni insulin sekretsiasiga sezuchanligini uzgartirmay kattalashtiradilar. Aminogrukpplar, sial kislotalar, karboksitl guruxlari va tirozin gidroksillari, lekin

Erlixning assit xujayralar plazmatik membranalarida tuyinmagan bog'larga ega bo'lgan fosfolipidlar miqdorini ortishi, insulin retseptorlarini nafaqat sonini ortishiga olib keladi balki ularning yaqinligini xam pasaytiradi. Aksincha to'yingan bog'li fosfolipidlarning ortishi insulin retseptorlarining sonini kamayishi va ularni garmonga yaqinligini ortishi bilan birga keladi.

Insonni soglom qalkonsimon bezining membranalarida boglangan tirotropin-retseptor kompleksini dissotsiatsiyasi kinetikasini urganishga 125 tireotropinning dissotspatsepyasi ikki faza $t_{1/2}=1.6$ min, $t_{1/2-86}$ aniklangan. Dissotsiatsiya 0,15M Nacl yoki 0.1 M Mgcl2 qo'shidganda tezlashsa xam, ikki fazali qolgan. Sekin dissotsiatsiyalanuvchi tarkibiy qismi tuzlar tasiriga, tez dissotsiatsiyalanuvchi qismiga ko'ra ko'prok .Sekin dissotsiatsiyalanuvchi komponentning boskichini uzaytirganda ortib boradi. Bu fikriga 125I-tireotropin retseptor kompleksini dissotsiatsiyalovchilarni shakllari tufayli yurakka keladi.Ularni dovonli vakt saqlanganda sekin dissotsiatsiyalanuvchi komplekslarga retseptorlar bilan xamjixat bulgan adenilatsiklazani dissotsiatsiyasi yoki retseptorlarni konformashon o'tkazishlariga aylanadilar.Boshkacha so'z bilan ifodalaganda sababli peptid gormonlarni retseptorlar bilan bog'lanishi oddiy biomolekulyar qaytar reaksiya kabi ifodalanishi mumkin emas.

Guaninli nuklotidlar oqsil-peptid gormonlarining retseptorlarning alloterik boshqaruvchisi sifatida shganzani bog‘lanishini va biologik javobni o‘zgartiradi faoliyat kursatishi bir necha bor tasdiqlangan. GTF retseptorlar bilan glyukagon, angiogenzin va bazan komplekslarini dissotsiatsiyalanuvchini rag‘batlantiradi. GTF vozopressin va antitaksin 2ni kalamushlar jigari xujayralarning membranasidagi retseptorlarga yaqinligini susaytiradi, ammo ushbu gormonlarning antogonistlarini bog‘lanishga tasir etadi. Angiotenzin 2 va glyukogonni bog‘lashi GTF ni mikromolyar konsentratsiyalarida vozopressinni esa millimolyar samarali darajada to‘xtatiladi. GTF gidrolizlanmaydigan analogi 0-guanilidodifosfat angiotenzin retseptorlariga GTF kabi tasir ko‘rsatadi lekin vozopressin retseptorlariga tasir etmaydi. Vozopressinni uning retseptorlariga yaqinligini GTF ishtirokida susaytiradi ularni fosforlanishi bilan bog‘lik bulishi taxmin qilingan.

Oksil-peptid gormonlarini retseptorlar bilan bog‘lanishi rNning qiymati va ikki valentli va ksipgina xollarda bir valentli kationlarni korsentratsiyasiga bog‘lik. Buning ustiga guanin nukleoditlari bilan 125-angiotenzin 2ni kalamushdar jigarining membranasida bog‘lanishi Mg^{2+} yoki Na^{+} kationlarini bulishini nkiladi .

Vazoaktiv polipeptid angiotenzin, vozopressin ,bredikinin, substansiya va neyrotenzin uchun retseptorlar arteriyalar, venalar va yurakda joylashgan. Ular peptidlarni periferik tomirlar karshiligi ,vena tomirlar tonusi ,yurak kiskarishi soni va tojtomirlarda kon okishini bilvosita tasiri taminlaydi .Ushbu peptidlarni tomir retseptorlariga yaqinligini va ular rivojlantiradigan effektlar xarakteri 6.1.jadvalda keltirilgan.

Barcha peptidlarni tomirlarga tasiri ularni bevosita retseptorlar bilan uzaro tasiri tufayli yuzaga keladi, neyrotenzindan tashkari chunki uning portal venaga tasiri vositasida amalga oshadi.

Angiotenzin. Angiotenzin retseptorlari ichak, bosh miya ,buyrakda va buyrak tomirlarida buyrak usti bezida topilgan. Angiotenzin ikki turdagi funksiyani bajaradi. konda sirkulyasiyalanib yuruvchi xaqiqiy garmon sifatida

xamda angiotenzinerik neyronlardan ajralib chikuvchi neyrozspator sifatida faollik kursatadi .Angiotenzin 2ni tomirga xox bosh miya korinchalariga kiritilganda arterial bosimni qo'tarilishi kuzatiladi.Bundan tashkari angiotenzinni unga kiritilganda vozopressin va AKTG ajralishi kuchayadi suyaklik kabul kilinishi o'rgatishni bu usul Angiotenzin 2ning tasiri va angiotenzin retseptorlarini bosh miyada taksimlanishini aniklash buyicha utkazilgan fiziologik va formakologik tadkikotlar natijalari asosida angiotenzin 2 mediator jamligi xakida taxmin kilishi mumkin.Uning tasiri limbik sistemada namoyon buladi.Bundan tashkari angiotenzin reyeptorlari gipofizning laktotrof va kartikotrof xujayralarida mavjud bulib angiotenzin 2ni prolaktin va AKTG sekretsiyasi natijasida vositachilik kiladi.

6.2.Oqsil peptid gormonlarining retseptorlar bilan bog'lanishlarining molekulyar mehanizmlari

Gormonlarning retseptorlar bilan bog'lanishi parametrlarning aniklash retseptorlarni taqqoslash va ularning funksiyalari xakida malumotlar olish uchun zarur. Ushbu gormonlarni retseptorlar bilan o'zaro tasiri tezlik,qaytarlilik ,xarakatga rN kattatiligiga bog'lik, birva ikki valentli kationlar va guaninli nukleotidlarini ishtiroki ko'p xolatlarda kooperativlilik va spetsifik va nospetsifik boglanish qismlarni mavjudligi bilan xarakterlanadi. Gormon retseptor uzaro tasirning kinetikasi xarorat va biolekula sherik konsentratsiyasiga boglik. Xarorat 37 S bo'lganda muvozanatlashgan xolat odatda bir necha minut davomida erishiladi,past xaroratlarda esa xatto bir necha soatdan keyin xam yuzaga kelmasligi mumkin.

Buyrak osti bezi va tomirlarda angiotenin retseptorlaridan fark kilinib oldingi bolagidagi agiotenzin retseptorlarini miqdori tuz balansi yoki angiotenzin 2 ni infuziyasiga bog'lik emas.

Tabiatda uchraydigan vazopressining uch xil tasir turini kon bosimi diuresz va ajratib olingan bachadonga tasirini organish natijalari vazopressin retseptorlari eng kamida ikki xil turi mavjudligini korsatadi (dr tuz me AVR va Tuz ME

AVR vazopressinni kalamushlar bachadoniga tasirini yo'kotadi ammo uni antidiuretik tasiriga tasir ko'rsatmaydi fakat dr Tuz Me AVR vazopressinni gipertenziv tasirini ingibitsepsyaleydi)

Kininlar. Kinin retseptorlarini organishda xam ikki turdagi retseptorlar mavjudligi aniklandi. B1 bradikiningni kuyonlar aortasi va ganvidati venalarni kiskartiruvchi tasirini taminlovchi va B2 bradikiningni kuyonlarning uyku arteriyasi va buyin venasiga boshashtiruvchi tasirini taminlovchi tasiri

Substansiya R Boshka vozodilatator substansiya R va uni unimlarini itlarni uyku arteriyasi dengiz cho'chqalarini yonbosh ichagi va kalamushlarning yogon ichagiga tasirini o'rganish ushbu peptidlar uchun uch xil xar xil tipdagi retseptorlar mavjudligini ko'rsatadi

Neyrotenzinlar D Tgr va Tuz-Me neyrotenzin neyrotenzinni kalamushlarning portal venasi va yuragiga medasiga emas to'g'ri tasirini bloklagani uchun neyrotenzin retseptorlarining shunday ikki xil turi mavjud deb xisoblash mumkun kilib otkazilgan farmakalogik eksprimentallarda aniklangan vazooktiv peptidlarning yaqinligi va ichki faolligi kabi parametrlari asosida bazopressin neyrotenzin va R substansiya uchun retseptorlarni bir necha turimavjud xulosa takidlash lozimki neyro mediatorlik funksiyasini nafakat angiotenzin balkim boshka oqsil-peptid tuzilishiga ega bo'lgan garmonlar kolsitionin insulen ichakning vazoaktiv polipeptidi R substansiya xolitsistokinin bajarilishi mumkun

Tireotriotin relizand omilda analgetik faollik aniklangan bo'lib uni tasiridan miya korinchalariga kiritilganda sichkonlarning qorin boshligiga kiritilganda nisbatan anchagina kuchli bo'lgan Ushbu peptidning maksimal analgetik effekti morfinikidan yukori Narodryanalgen dofalin serotonin retseptorlarini antogenestlari uning ogrik koldiruvchi tasiriga tasir ko'rsatmaydila Bunday xolat triotropin- relsing omilning kuchli darajada og'rik qoldiruvchi faolligi uni MNS ning organilgin retseptorlari bilan ozaro tasiri tufayli yuzaga chikadi deb taxmin qilinishiga imkon beradi

Oqsil-peptid gormonlarini retseptorlar bilan kompleks xosil qilishlarning turli jabxalarini taxmin qilish Ushbu kompleks xosil qilish jarayoni uziga xos ekanligi (spensik)ni kursatish lozim. Odatda nishon ko'yilgan garmon va uning analogi orasida retseptor bilan bog'lanish uchun rakobatni o'rganishda brikmalarni rakobat qilish xususiyatlari va ularni biologik faolligi ortida korrelyasiya mavjud bulardi .Retseptorlar bilan bog'lanish uchun garmonlar bilan rakobatlashuvchi, ammo fiziologik reaksiya bermaydigan Oksil-peptid gormonlarinig antogonistlari xakida malumotlari bor.

Biologik faolligi yaqin bulgan gormonllar aynan bir retseptor bilan boglanishlari mumkin. Masalan lgva xorionik gonadotropin gonadalarda aynan bitta retseptor bilan bevosita boglanadilar .shu bilan birgalikda bir-biriga juda yaqin bulgan sekretin glyukogen va ichakni peptid kabi gormonlar turli xil retseptorlarga egadirlar. Fiziologik aktivligingspekningtri bir-birlariga ulanib ketuvchi gormonlar STG irolaktin vayoldoshda xosil buluvchi laktogen uz tasirlarini kamida ikkita retseptor soxasi orkali amalga oshiradi .biri STG uchun kuprok spetsifik bolgan boshkasi esa koprok laktogen peptidlarga spetsefik bulgan .Xuddi shu navi insulinning tasirida xujayralar usishi va glyukozani ishlatilishida osish omillari va samotamedanlarga oxshashlik mavjud Bu xoladda insulinga juda xam yukori darajada yaqinlikga ega bolgan xamda osish omiliga past yaqinlikga ega bolgan va yana bir boshka insulinga kora osish omiliga yukori yaqinlikga ega bolgan sinf retseptorlar ajratiladi –Ushbu malumotlarda u yoki bu tipdagi oksil –peptid garmonlari uchun turli xil sinf retsetorlari majud eknligini korsatadi yoki farmako bioximik tekshiruvlar vositasida aniklanadigan- SHubxasiz kelajakda turli xildagi oksil peptid garmon antogonistlarini yaratilishi-ularni funksional faolligi va yaqinligiga taluqli geterogenlikni aniqlashga imkoniyat tug'diradi.

Oqsil-peptid gormonlarning retseptorlarini xujayra ichida (subkletonaya)joylashishi.

Malumki oqsil-peptid gormonlarining retseptorlari komrbend xujayralarning plazmatik membranalarida uchraydi. Bu xakda nishonlangan

gormonlarning intakt xujayralar tozalangan se plazmatik membranalar (tozalanganda retseptorlar konsentratsiyasi 30-100 marta ortadi) bilan iboglanishini tadqiqot kili shva gormonlarni agaroz yoki sefaroza granulariga kovalent briktililgan xossalarni biolog aktivligini aniklash bo'yicha o'tkazilgan eksperimentlar natijalari shoxidlik beradi .

6.1 jadval.

Oqsil peptid garmonlarini ularning retseptorlari bilan boglanish parametrlari

Retseptorlarni lokalizatsiyasi	K_a, M^{-1}	Assotsiatsiya tezligi kons $s^{-1} \cdot M^{-1}$	Dissotsiatsiya tezligi kons $s^{-1} \cdot M^{-1}$	V_m max xujayra dagi joylar soni	Bog'lanishning Kooper
		Insulin retseptorlari			
Jigar	$1,2 \cdot 10^6$		$0,7 \cdot 10^6$	100000 - 250000	manfiy
Ajratib olingan gepatoitsitlar	$K_{a1} = 2 \cdot 10^6$ $K_{a2} = 1,1 \cdot 10^6$			50000 9100	
Adipotsitlar	$3,3 \cdot 10^6$	$4,1 \cdot 10^6$	$1,1 \cdot 10^6$	50000	manfiy
Insulinni olib tashlangandan 24 soat keyin				(10-12) $\cdot 10^6$ $20 \cdot 10^6$	
Monotsitlar	$1,3 \cdot 10^6$			16000	manfiy
Kurka eritrotsitlari	$3,2 \cdot 10^6$			3000	manfiy
Bakaning eritrotsitlari	$K_{a1} = 5,8 \cdot 10^6$			425	

	10				
CHO'chqaning eritrositlari	$8.2 \cdot 10^7$			29	
Miyaning sinaptosomalari	$3.3 \cdot 10^8$			80	
Embrional karsinomalar	$K_{01}=1.69$ $\cdot 10^{99}$			$0.112 \cdot 1$ 0^5	
Meda osti bezi hujayralari	$2.2 \cdot 10^9$			$0.58 \cdot 10$ -17	
Yo'ldosh membranalari				2.93- 3.7	
Yo'ldosh(solyubimiza tsiyaning)	$K_{a1}=3.3 \cdot 10^9$ $K_{a2}=2.2 \cdot 10^9$			0.29^* 1.95^*	
Ermixning assitli o'smasi xujayralari	$(3-1) \cdot 10^7$			180000	
Xo'kizning qalqonsimon bezi plazmatik membranalari	K $a1=0.08 \cdot 10^9$ $K_{a2}=1.4 \cdot 10^9$				
Sichqonlarning gepatotsitlarini yadrolari plazmatik membronalari	$0.3 \cdot 10^9$				
		Glyukago n			

		retseptorlari			
Jigar	$1.5 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^6$	$4 \cdot 10^{-3}$	110000	
Gepatotsitlarning plazmatik membranalari	$2.5 \cdot 10^8$				
		STT retseptorlari			
Limfotsitlar	$1.3 \cdot 10^9$			4000	yo'q
Xar-xil a'zolarining plazmatik membranalari	0.026- $0.32 \cdot 10^9$				
Kalamushlar o'pkasining Goldji kompleksi membranasi	$1 \cdot 10^9$				
		LG retseptorlari			
Leyder xujayralari	0.5- $1 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^{-6}$	6000	Yo'q
		Xorionik Gonodotropin retseptorlari			

Jigar mikrosomalari	$5.6 \cdot 10^9$				
Granulyoz xujayralar	$1.5 \cdot 10^{10}$				
Jigar (solyubinatsiyadan so‘ng)	1.02- $1.2 \cdot 10^9$			0.6- 1.8* 1.06- 4.48*	
		Gonodoli berin retseptorl ari			
Gipofizning oldingi bo‘lagi	$3 \cdot 10^9$	$13 \cdot 10^7$	0.015- 0.018		

Ammo bir kator tadqiqotlar oqsil-peptid gormonlarini spetsifik bog‘lovchi xujayra ichidagi organellalar donodor va sillik endoplazmatik to‘r,gol’d i kompleksi va membranalarnda ayrim joylar mavjudligini uchratganlar.

Inson somotropini plazmatik membranalar fraksiyasi bilan va kalamushlar jigarinig go‘ldji kompleksi membranari bilan bog‘lanadi ,buning ustiga gol’dji kompleksining membranari gormonni plazmatik membranalariga kura kattarok yaqinlik bilan bog‘laydilar.STG uchun xam gol’dji kompleksining membranasida plazmatik membranalaridagi retseptorlardan fark kiluvchi retseptorlar topilgan.

Insulinda gol’dji kompleksi membranari bilan boglanish xususiyati mavjud ekanligi xakida xam malumotlar bor.

Quyonnig charvi venasiga 125I-insulinni in’eksepya kilingandan 12 dakika o‘tgach nishonning katta kismi gepatoitlar ichida ekanligi aniqlangan.Agar bir

vaktni o'zida nishonlanmagan insulin kiritilganda nishon xujayra ichida tuplanmas ekan. Mualliflar darvoza venasiga kiritilgan insulin 3 dakika mobaynida gepatotsitlarni plazmatik membranalar bilan bog'lanadi. Keyin esa (3 dakikadan sung) internalizatsiyalanadi degan xulosaga kelingan. Ularnig fikriga invivo sharoitida fakat membranalar bilan bog'langan insulin internalizatsiyalanadi.

Oksil-peptid gormonlarining kompetent xujayralarining plazmatik va yadro membranalar bilan boglanishini kiyosiy takkoslab urganişni katta kizikish uygotdi. ^{125}I -insulin xukizning membranalar bilan spetsifik va kaytar boglanadi. Muvozanat ^{125}I -insulinni yadrolar bilan boglanishida 1 soatda plazmatik membranalar bilan esa 2 soatda erishiladi. Skadgard tgrafigi malumotlariga kura yadro xa rva plazmatik membranalarida boglab oluvchi 2ta sinf markazi mavjud. Plazmatik membranlardagi yadrodagisi emas retseptor bilan boglangan radpoligandani dissotsiatsiyasi nishoni bulmagan insulin ishtirokida tezlashadi. Bunday xolat insulinni plazmatik membrana bilan yadro bilan emas boglanishning manfiy kooperativligini kursatadi. Soglom va semizlikka duchor bulgan sichkonlar jigarinig plazmatik vayadrosi membranalarida ^{125}I -insulinni boglab oluvchi $\text{Mg}^{120000,90000}$ va 50000 ga teng uchta komponent aniklangan. Ammo yadro membranalar plazmatikdagiga nisbatan insulinni boglovchi oksilga kuprok ega bulganlar. Bir vaktni uzida insulinni yadro va plazmatik membranalarida joylashgan. retseptorlarga yakinligi bir xil kiymatga ega bulgan $K_d-3\text{nM}$. Yadrolarni ^{125}I -insulin inkubatsiya kilingandan keyin yadro bilan boglangan insulin asosiy yadro membranalarida topillgan. Insulin tozolangan yadro membranalar bilan xam boglanadi. Bunda yadro membranalarida insulinni boglab oluvchi retseptorning mos kelishida past va yukori yakinlikga ($K_d 5.6$ va 65nM ga teng ikki sinf soxasi aniklangan. Yadro membranalaridagi insulinning ushbu retseptorlari insulinga plazmatik membranalariga uning retseptorlariga nisbatan past yakinlikga egadirlar. Yadrolar va plazmatik membranalarini insulin boglab olish xossasining jami mikdori bir xil (2aliol ning oksilga). Insulinga chidamlilik

ortirilgan bemorlarning insulinga karshi autoantitelolari insulinni yadro membranalari bilan boglanganligi plazmatik membranadagiga nisbatan ancha-muncha kamroq susaytiradilar. Insulin kichik konsentratsiyalarda $1nM$ xujayralar bolmagan sistemada yadrodan m RNK ni chikishini ragbatlantiradi va yadro membranalari bilan boglik bolgan nukleozidtrifosfatda faolligini oshiradi. Shunday kilib yadro membranalaridagi insulin retseptorlari plazmatik membranadagi uning retseptorlari bilan bir katorda garmonni boglash va uning biologik tasirini yuzaga keltirishda ishtirok etadi deb xisoblash mumkun

SHunga koshimcha kilib TTG uchun boglovchi soxalar kalkonsimon bezning follikulyar xujayralarning yadrolarida joylashganligi parat-garmon uchun boglovchi soxalarni buyrak naychalari epiteliysining mitoxondriyalarida joylashganligi gondotroninlar uchun boglovchi moyakni sitoplazmasi va yadyurosida joylashganligi relizint-omil uchun boglovchi joylashganligi xakida malumotlar mavjudligini yodda tutmok lozim1 2 Immun oflyuoressensiya avtoradiografiya va elektron zich nishonlar usullarini kullash oksil-peptid gormonlarining retseptorlari plazmatik membranalarda gomagen joylashgan balki retseptorlarning 3-12 molekulasidan tashkil topgan glikokalis bilan assotsiyalashgan klasterlarni xosil kilishlarini aniklashga imkon beradi . Klazterizatsiya jarayonining yanada chukurrok urganish ,kupgina xolatlarda gormon retseptor kompleksining plazmatik membranalarning maxsus ixtisoslashtirilgan soxalarida yokilgan yoki ximoyalangan chukurchalarda klosterizatsiyalanishi kursatadi . klastin (retseptorlarni mustaxkam tutib beruvchi oksil) bilan yopilgan ximoyolangan chukurchalar turgun elementlar ekan .ular plazmatik membranalar bilan mumtazam boglan gan bulib ,fakat endositoz va pinositoz jarayonidagina morfologik uzgarishlarni boshdan kechiradilar . YOpilgan xoshiyalar chukurchalarda ligandalar boglangan va klasterilangan keyingina xaroratni chamasi energiyaga boglik chukurchaning yopilish jarayoni boshlanadi. Bu boskichda membranalarni birlashishibuyin soxasida kechmasligi muximdir funksional izolyasiya bilan xarekterlanuvchi xoshiyalangan chukurchalarni yashirin shaklidir. Keyingi boskich bu

retseptosomalar yoki endosomalar xosil bulishidir. Buyin berkilganda ionlarni faol transporti xoshiyalangan chukurchaning ichida gidrostatik bosimni oshib ketishini taminlashi mumkin va bu uni uzayishiga majbur kiladi deb xisoblanadi. Keyinchalik retseptorsoma xoshiyalangan chukurchadan uzilib chikadi va Goldji kompleksi tomon yunaladi yo lizomalar bilan kushilib ketadi. Bu jarayon tufayli xosil bulgan ikkilamchi lizosomalar,membrana ichida birlamchi lizosomadagi retseptor va fermentni saklaydi. Bunday sistemada gormon inaktivatsiyasi va degradatsiyaga uchrashi mumkin(bunday uzgarishlar retseptorlarga xam tegishli bolishi mumkin). SHu bilan bir katorda gormon boshkarivchi deb yuritiluvchi funksional modifikatsiyalangan lizomada fakat kisman degradatsiyaga uchragan bulishi mumkin. SHundan sung gormon va uning faol fragmenti lizomadan ajralib chikadi va endi sitoplazmaning yoki yadroning turli xil komponentlari bilan uzaro tasir kursatishi mumkin. YUkorida kayd etilgan vokealik «internalizatsiya» nomi bilan ataladi. Ushbu iboradan biz oldin xam foydalangan edik. Boshkacha aytganda gormonlar xujayra ichkarisiga kira oladi va xujayra ichidagi reseptorlar bilan boglanadi.

Fotoreaksion kobiliyatli insulin va avtoradiografiya usuli yordamida insulin-retseptor kompleksini internalizatsiyasi xakida ma'lumotlar olingan. Kalamushlrga (300mg) glyukozani kiritilishi kon zardobida insulin mikdorini 5 marta oshiradi va uni jigar plazmatik membranalar bilan boglanishini 20-25% kamaytiradi.Ammo Goldji kompleksi membranalari bilan uni boglanishi 50-70%ortadi. Bu uzgarishlar maksimal darajada 5-15 dakikadan keyin buladi va bir soatdan keyin tamom yukoladi. Ular Goldji kompleksi fragmentlarida insulin retseptorlari soni ortishi va plazmatik membranalarda ularni mikdorini kamayishi xisobiga yuzaga keladi.

Mualliflar insulin konsekratsiyasi konda oshib ketishi insulin retseptorlarini xujayra yuzasidan gepatotsitlar ichiga tez va kaytar tronslakasiyasi ularni umumiy mikdori uzgarmagan xolda olib keladi deb xulosa kilishgan. Spetsifik retseptorlar bilan boglangan peptid gormonlarini yopilgan chukurchalar lizosomalar tomonidan egallab olinishi tulik orginal konsepsiya(moxiyat)

emasligi kayd etilishi lozim. Ushbu si stema ozuka va begona moddalarni turli xil xujayralar ichkarisiga olib kirish uchun axamiyatli ekanligi kup mushkul tadkikotlarda kursatilgan. SHunday kilib oksil peptid gormonlariniichi xujayra ichkarisiga kirishi va ularni retseptorlarini nafakat plazmatik membranada balki xujayra ichidagi organlarda joylashganligini namoyish etuvchi eksperimental isbotlar oksil peptid gormonlarining avval kabul kilingan . Unga kura oksil peptid gormonlar xujayra ichkarisiga kirmaydigan va fakat nishon xujayraning plazmatik membranalarida joylashgan retseptorlar bilan boglangan ishlashi xakidagi tasir sxemasini kayta kurib chikishni tokozo kiladi.

Ushbu sxemani endi oksil peptid gormonlarini xujayra ichiga kirishi va xujayra ichidagi yadrolar ,lizosomalar ,Goldji kompleks iva boshka organellalarda joylashgan retseptorlar bilan boglanish xakidagi boskich bilan toldirmok mumkin.

6.4 Oksil –peptid gormonlari retseptorlarini kimyoviy tabiati fotoaffin va radio aktiv nishonlar kuyish,radioaktiv inaktivatsiya,elektroforez,turli xil xromotografik va immunolofizik kimyoviy usullar kumpleksinigik uslublar ,xamda detergentlarni kullash kabi fizik kimyoviy usullar kompleksini tadbik etish tufayli oksil peptid gormonlarini retseptorlarini ajratib olish, taralash va ularni kimyoviy tabiatini aniklanadi yukori yuksalish taminlanadi.

Gormon retseptorlarini identifikatsiya kilish buyiga utkazilgan barcha eksperimentlarda proteolitik fermentlarini ularga detradiatsiyalovchi ta'siri aniklanganligi retseptorlar tarkibidagi oksilni gormonni tanlab olishdagi yuksak axamiyatiga ega ekanligi ni retseptorlar tarkibidagi kursatadi. SHu bilan bir katorda AKTG,tiriotropin-rilizing omil,LG,insulin va boshka gormonlarni boglanishiga fosfalipazani ta'sirini urganish ushbu gormonlar retsepsiyasinda fosfalipidlar muxim axamiyatga ega ekanligiga dalolatdir. Insulin,TTG,gonodotropinlar uchun uglevodlarni gormonni boglashdagi ishtiroki xarekterlidir. Gonodotropinlar retseptorlarida disulfid guruxi aynan faol markazda yoki unga yakinida joylashgan. Bu xakida retseptorlarni simob xlor benzoat va N etilmolemid bilan ishlov berishga bolgan sezgirligi dalolat beradi.

Oksil peptid gormonlarini solyubiliratsiyalangan retseptorlarini molekulyar massasi kupincha 300000dan 350000 gacha bulgan oralikda joylashgan.

Insulin ,TTG, va LGretseptorlari glyukakortikoidlarga ,prolaktin,laktogen,gormonini ,angiotenzin 2 va gonodotropin rilizing omilini oksillarga glyukagon lipoproteinlarga mansubdir.

Kupincha oksil peptid gormonlarini solyubiliratsiyalangan materiallarida alenilatsikloza faolligi aniklanadi bu ushbu fermentni retseptorlar bilan chambarchas boglik ekanligini kursatadi .Solyubiliratsiyalangan retseptorlarni zichligi gradientda sentrifugalash ularni solyubiliratsiyalash koefitsientini va STOKS radiusi mos ravishda 5-12 va 4-8 nm ekanligi aniklash imkonini beradi.

Oksil peptid gormonlarini retseptorlari membranalar integral oksillardirlar. Odamda ular solyubiliratsiyalanganda katta mikdorda tushgan. X-100 yoki boshka noiondetergentlar(0,2-1,4mg)oksil boglab oladilar. Ushbu retseptorlar katta xajmga egadirlar va noteks gidrotatsiya bilan xarakterlanadilar.

LG va xorionik gonodotropin retseptorlarini lyubrol RX bilan solyubiliratsiyalanganda 125I bilan nishonlangan gormonni boglanishida ikkita chukki tafovut kilinadi. Birinchi chukki molekulyar massasi taxminan 200000 ega (birinchi chukkini xosil kiluvchi oksil adenilatsikloza bilan assotsiatsiyalangan). Affin xromotografiya vositasida gonodotropinning retseptori 2500 nmol/mg oksil darajasigacha tozalangan . Ushbu tozalangan retseptor gonodotropinlarni yukori darajadagi xususiyat bilan spetsifik elektroforez amalga oshirilganda retseptorlar fakat bitta molekulyar massasi 90000 bulgan tarkibiy kismdan iborat ekanligi bilan xarakterlanadi.

Affin xromotografiyasi yordamida insulin –sefarozada inson yulduoshidan ajratib olingan. Triton x-100 bilan solyubiliratsiyalangan insulin retseptori tozalangan.bitta yulduoshdan (300g xul massasidan)chikkan oksil mikdori 200-300mkg ni tashkil etgan. Eritmada insulin retseptori $M_r=440000$ ega bulgan kompleks kurinishida ,nordon oligomer oksil 350000 va shu oksil bilan boglangan destergentdan tarkib topgan xolda bulgan.

Saxaroza gradientida sentrifuga kilish natijalariga kura retseptor oksili assimetrik($f/f_0=1.4$) bulib , 12s seditentiyasi ko'rsatishiga ega , 1 molekula retseptor 140 mol triton x-100 ni bog'laydi. 125I bilan nishonlangan retseptorni notakriza amid genida sulfat natriy ishtirokida elektroforez kilinganda Kumassi reaktivi bilan buyalmaydigan massasi 45000 va 90000 teng peptidlar va Kumassi reaktivi bilan buyaladigan massasi 135000 ga teng peptid aniklangan. Oxirgi fakat sungi peptid 125I insulin bilan spetsifik nishonlangan bulganligi uchun insulin bilan boglanish markazi aynan u ekan deb xisoblash mumkin.

Kalamushlarning jigar,buyraklari,upkalari xujayralarining plazmatik membranalarida va inson yuldoshida insulin retseptorlarini bir xil $M_r=35000,320000,290000$ bulgan subedinezitsasiya topilgan.S-S bogini kaytarilganda xar bir retseptor ikki boskichda dissotiyalangan. Birinchi boskichda ditiotreitoxning past konsentrasiyada 350000 tuzilish 210000 va 160000 ga dissotsiyanadi.ditiotreitalni yukori konsentrasiyada 350000 tuzilish 125000(a) va 90000 (b),290000 tuzilish a subedinita va 49000(b1) gacha dissotsiyanadi. SHunday kilib birga tukimalarda bir vakti uzida insulin retseptorlarini uch xil shakli $-(a1)-(b2)350000,(a)2-(b)-(b1)320000$ va $(a)2-(b)2$ 290000 mavjudligi xakida xulosa kilish mkmkin.

Insulin retseptorlari geterotetromer tuzilishini kuydagi formula bilan ifodalash mumkin $(b-s-s-a)-s-s(b-s-s-a)$. Bu erda a va b subedinitalar 125 va 90kd tengdir. SHu bilan birga s-sboglanish a-s-s-b kismlar orasidagi ekzogen kaytariuvchilarga yukorirok sezgirlikka egadir.

Kalamushlar adiopotitlarining insulin retseptorlarini pashakrilamidgenida elektroforez avtoradiografiyakilish usuli bilan tekshirilishida insulinni fotoaffin xosilasi bulmish 125i bilan nishonlangan n-azidobenzoil insulin plazmatik membranlardagi uchta polipeptidni $M_r=30000$ /90000,40000 modifikatsiyalaydi. Disulfid boglashni kamaytirishni taminlovchi birikmalar yukligida radiaktiv nishon $M_r=300000$ oksilida anaklangan. Ushbu komplekslarni kutarish $M_r=130000,90000$ va 40000 larga mos keluvchi taram taram xamda guruxlarni xosil bulishiga olib kelgan. Ushbu oksillarni

modifikatsiyasi inkubatsiya vakt yoki xaroratga xamda proteoliz fenil metil sulfanil ftorid ,simobni n-xlorbenzoati,tronzilol,N-metilmoliamid yoki benzomidni ishtirok etishiga boglik bulmagan.130000 va90000 komponentlarini poliakrilamid gelida tripsin va ximotripsin vositasida protioliz kilish $M_r=40000$ mos keluvchi taram taram chizikni xosil bolishiga olib keladi.

Xamma subedinitlari keragidan ortik insulin tasirida va insulin retseptorlariga karshi autoimmun antitelolar tutgan bermorlarni kon zardobi bilan inkubatsiya kilinganda ruy beradigan modifikatsiyalardan ximoyalandilar.

252

Oqsil-peptid gormonlarining ko'pgina ta'siri faqat Ca^{2+} ishtirokida yuzaga keluvchi sAMF miqdorini ortishi tufayli amalga oshishini takidlash lozim.Hozirgi zamon tarifiga ko'ra gormonlar hujayra ichida Ca^{2+} miqdorini ikkita mexanizm vositasida oshiradilar:hujayra tashqari muhitdan oqimining kuchayishi (aftidan ushbu jarayon fosfotidil inozitol almashinuvini o'zgarishi bilant bog'liq)va sitozolga Ca^{2+} ni mitoxondriyalardabog'langan holatidan aniqlab chiqishi(bu sAMF ga tobe bo'lgan proteinkinazalar ta'sirini natijasi) Ca^{2+} ni hujayra ichidagi ta'sirlari spetsifik Ca^{2+} ni bog'lab oluvchi oqsil kalmodulinning faolligi bilan o'zaro uzviy bog'liq. Uning funksiyalaridan biri bu sAMF ni parchalovchi fosfodiesteraza faolligini oshirishidir.Hujatsra ichidagi Ca^{2+} konsentratsiyasini ortishi hujatsra ichidagi sGIF miqdorini ko'payishi bilan kechadi. O'z navbatida sGIF Ca^{2+} ni hujatsra ichiga kirishini tormozlatsdi. Ca^{2+} fosfolipaza A ni faollashtiradi,natijada prostaglandinlarni hosil bo'lishi kuchayishiga olib keladi. Tabiiy hujayralarda muvofiq keluvchi gormon bilan bog'langandan keyin yuzaga keluvchi u yoki bu biokimyoviy hodisalarning rivojlanish ketma ketligi har bir holatda o'ziga xos tomonlariga ega.bir komponent hujayra metobolizmida turli xil oqsil - peptid gormonlar rivojlantiradiganva retseptorlarni adenilatsiklaza bilan bilan to'plangan (kuzatiladigan eng xarakterli o'zgarishlarni keltirdik).

Qayd etish lozimki ko'pincha biogen aminlar va boshqa biologik faol moddalarning retseptorlari adenilatsiklaza bilan bog'liq holda foliyat

ko'rsatadi.shu bilan birga adenilatsiklaza ushbu bog'liklikning turli xil ta'sirlarga (guanin nukleotidlari,kationlar,fosfolipaza)retseptorlarni sezsvchanligi ko'p hollarda bir xil.SHu sababli biz ushbu bog'liqlik mexanizmini har birini alohida gormon uchun ko'rib chiqishni maqsadga muvofiq deb hisoblamay uchta umumiy sxema bilan cheklanamiz (qaysilarda retseptorlarni ikki sinifi keltirilgan gormonlarni adenilatsiklaza nukleotid bog'labga boshqaruv oqsillari orqali stimullovchi yoki ingibirlovchi ta'sirini uzatuvchi) SHu bilan bir qatorda biz tamomila universalligini tasdiqlashimiz mumkin.Adenilatsiklaza oqsil – peptid gormonlarining retseptorlari bilant bog'liq yagona effektor sistemaga emas.Tiroliberin yoki hujayra ichida Vr2-sAMFyoki8-Vr-SAMF ta'sirida SAMF miqdorini ortib ketishi tufayli forflorlanuvchi gipofiz oqsillarini tahlili tiroliberin sAMF ga bog'liq bo'lmagan boshqa yo'l bilan ta'sir etadi deb xulosa qilishga olib keladi.

Somatostatin kalamushlar me'dasining shilliq qavati hujayralarining sitozolidagi fosfoproteinfosfotazani va safarazada bilan xromatografiya usulida 40 marta tozalangan fosfoproteinfosfotazani stimullaydi.Mualliflar me'da shilliq qavatining hujayralarida me'da ichak trakti boshqa organlari hujayralarida bo'lgani kabi somatostatinni hujayra ichkarisiga retseptorlari bo'lib,ular fosfoproteinfosfotazaning boshqaruvchi subedinitlari deb hisoblashgan.Fosfoproteinlarni forforlanishi somatostatinning ta'sir mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin AKTG,lekin sAMF ni nostabil analogi emas,3N-leysinni buyrak usti bezini U1 oqsiliga kirishini oshiradi.Gipofizektomiya qilingan kalamushlarda naslli dek in vivo sharoitidagi eksperimentda sAMF kortikosteron konsentratsiyasini qonda buyrak usti bezida oqsil biosintezi darajasini o'zgartirmagan holda 2 dan 270 mg/ml gacha oshiradi.Siklogeksamidoqsil biosintezini to'liq blokada qilgan va faqat 305 kortikosteroidlar AKTG induksiya qiluvchi biosintezini kamaytiradi.Ammo adenilatsiklaza steroidogenezni aktivlashga layoqatsiz AKTGning fragmenti ham oqsillar degradatsiyasini susaytiradi.AKTG lekin uni 1-10 va 11-24 fragmentlari emas @melanotropin va angiotenzin II ni Mr=3000

bo'lgan sitoplazmatik oqsili va $M_r=134000$ bo'lgan mitoxondrial oqsil in vivo sharoitida induksiya qilindi. Ushbu natijalar AKTG streiogenezni adenilatsiklaza bilan bog'liq retseptorlari bilan o'zaro ta'siri orqali oshirishi haqidagi taxminga imkon beradi. Gormonning trofik va mitogen ta'siri mustaqil yo'l AKTG ni 1-10 qismini hozirgacha o'rganilmagan retseptorlar bilan o'zaro ta'sir etish orqali yuzaga keladi. Insulin va adrenalin intakt gepatotsitlarning adenilatsiklzasini $M_r=500$ bo'lgan plazmatik membranalar bilan assotsiyalangan sitozolning past molekulyar fraksiyasi va oqsil fraksiyasitarkibidagi ingibitorlovchi omil sintezini induksiya qilish hisobiga ingibitsiyalaydi. Ushbu omilni sintezi insulin yoki adrenalin qo'shish bilan oq boshlanadi va 3-5 daqiqadan keyin maksimumga erishib 15-20 daqiqadan so'nggina dastlabki darajasiga qaytadi. Ushbu omil bilan adenilatsiklazani ingibitsiyalanishi adenilatsilazani spetsifik ushbu omil stimullatdigan proteinkinaza vositasida fosforlanishi tufayli bo'lishi mumkin. Ammo insulin qanday qilib ushbu ingibitsiyalovchi omilni stimullashi noma'lum bo'lib qolmoqda. Ehtimol ushbu induksiya insulin hujayra ichiga kirib yadroda joylashgan retseptorlar bilan o'zaro ta'siri tufayli yuzaga chiqar. Kalamush yuragini perfuziya qilib insulin vositasida glikogen sintetaza faolligini boshqarishini o'rganish mumkin. YU rakni Glyukoza tutmagan eritma bilan perfuziya qilib glikogeni zahiralarini tugatib va insulin bilan uni stimullashni 13 marta gacha faollashtiradi va glikogensintetaza 3 marta kuchaytiradi. Ushbu effektlar fosfolipaza faolligini fosforilazaga hujayra ichidagi sAMF miqdorini o'zgarishi bilan o'zaro bog'liq edi. Ushbu fermentni insulin bilan bog'liq stimulyasiyalash (rag'batlantirish) perfuziya eritmasiga insulin quyilganidan 90 soniya shtgach boshlanib 4-daqiqada eng yuqori darajaga etadi. Glikogensintetazani insulina bog'liq aktivatsiyasini glyukagon va adrenergik retseptorlarning agonistlari: adrenalin, izoprenol, fenilefrinlar teskari sifatida aylantiradilar. Glyukagon va β -adrenoretseptorlar agonistlarini ta'siri sAMF sistemasi orqali α -adrenoretseptorlarning agonistlariniki esa ehtimol Ca^{2+} transport sistemasi orqali amalga oshsa kerak. SHu sababli mualliflar insulinning ta'siri na sAMF na Ca^{2+} vositasida amalga oshmaydi deb xulosa

qilishgan. Insulin tozalangan retseptorni fosforlanishini stimullaydi. Bunda u radioaktiv nishonni 9500 subdinitisaga kirishini kuchaytiradi. Insulin yarim maksimal va maksimal effektni mos ravishda 1 va 10 nm konsentratsiyada rivojlantiradi. Forforlangan retseptorni NaF tutgan muhitda inkubatsiya qilganda uni fosforillanishi kuzatiladi. Insulin retseptori proteinkinaza va fosfoproteinfosfotazalar faolliklariga ega deb hisoblashga imkon beradi.

254

Insulin retseptorlarining qismlaridan biri proteinkinazadir. kalamushlarning gepatotsitlaridagi retseptorlari $M_r=9500$ bo'lgan β subdinitisasi proteinkinaza va fosforillanuvchi substratlardan iborat. insulin retseptori α subdinitisa bilan bog'langach subdinitisada ularni proteinkinaza faolligini kuchayishida namoyon bo'luvchi konformatsion o'zgarishlarga olib keladi bunda insulin retseptori molekulasini va boshqa oqsillarni fosforillanishi kuzatiladi. Ushbu fosforillanish insulinini turli ta'sirlarini namoyon bo'luvchi ketma ket rivojlanadigan reaksiyalarni tashabbuschisi bo'lishi mumkin. Insulindan boshqa tozalangan insulin retseptorining kinazasini faolligini konkanavalin A1 bug'doy donining aglyutinin va insulin retseptorlariga qarshi poliklonal antitelolar stimullashi mumkin. SHu bilan bir qatorda insulinini aglyutinogeni bo'lgan insulin retseptorlariga qarshi monoklonal antitelolar retseptorlarini fosforillanishini stimullamagan va insulin stimullovchi ta'sirini etganlar. Harorat 16° dan 37° S gacha ko'tarilganda insulinini o'z retseptoriga bo'lgan ta'siri pasayadi, lekin soni kamaymaydi. Insulinini glyukozani transport qilishini rag'batlantiruvchi xususiyati harorat ko'tarilishi bilan birga ortadi. Ushbu ma'lumotlar insulinini bog'lab olishda va insulin retseptorlarini glyukozani transport qiluvchi sistema bilan hamjihatlikda ishlashini ta'minlashda turli xil fizik kiyoviy jarayonlar ishtirok etadilar.

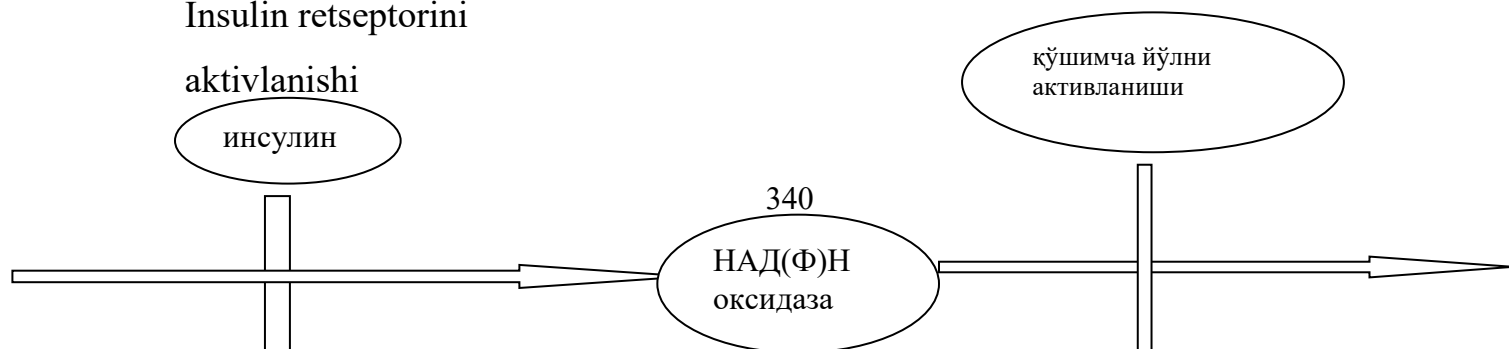
Oqsil-peptid gormonlarining retseptor sistemalari faoliyatining molekulyar mexanizmlarini tadqiqot etishga yo'naltirilgan izlanishlarning eng ko'pi insulin retseptorlarini o'rganishga bag'ishlangan. Ushbu retseptorlar eng murakkab molekulyar sistemalardan biri hisoblanadi. ular juda katta amaliy ahamiyatga

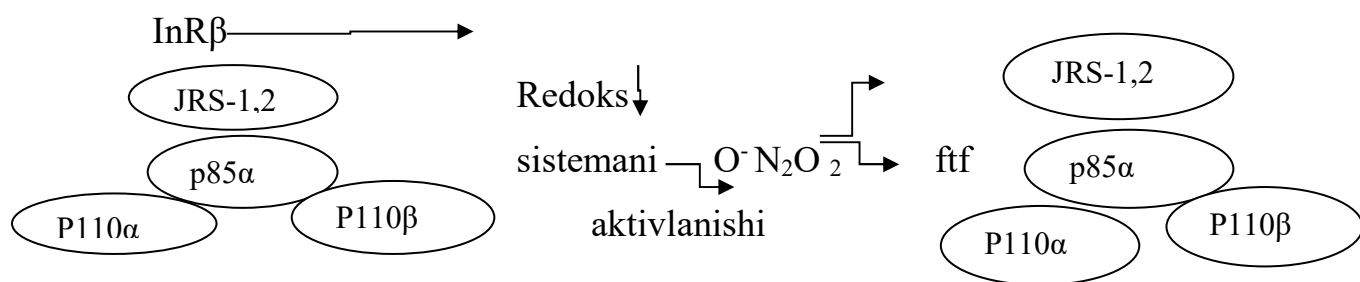
egadirlar. SHubhasiz yana bir izlanishlarning yo‘nalishi haqidagi ma’lumotlar uyg‘otadi. u keyinchalik insulinni hujayra nishonga ta’sirini molekulyar mexanizmlari haqida to‘liq ma’lumot olishga yordam berishi mumkin. So‘z insulinning proteaza faolligi haqida bormoqda. Gormonda ushbu faollikni mavjudligi quyidagida o‘z tasdiqini topadi. YA’ni tripsin insulin ta’sirini piruvatdegidrogenaza va glikogensintetazani kalamushlar adipotsitlari plazmatik membranasida faollashtirishda va ^{14}S glyukozani gepatotsitlarda glikogen tarkibiga kiritishda insulin bunday effektlarni proteaza ingibitorlari bartaraf etadilar. Insulinni piruvatdegidrogenaza va glikogensintetaza faolligiga ta’sirini ta’minlovchi eruvchan omil ajratib olingan. U 3000 ga teng keluvchi molekulyar massaga ega va pH 7,4 da manfiy zaryadlangan edi. ushbu omil insulinni retseptor bilan bog‘lanishi va keyinchalik proteazalarni faollashuvi tufayli paydo bo‘ladi. o‘z navbatida proteazalar uni noma’lum oqsil molekulasida tarkibidan siqib chiqaradilar. Lekin hujayra ichidagi oqsillar proteolizini insulin bilan bostirishi proteaza ingibitorlariga sezuvchan emas. Gepatotsitlarni insulin bilan ingibitsiya qilinganda hujayra ichidagi oqsillar proteolizini bloklanishi faqat 30 daqiqadan keyin yuzaga keladai. Bu jarayon transglyutaminaza ingibitori bo‘lgan dansilkadaverin bilan bartaraf etiladi. Ushbu ingibitor ham hujayralarda lizosomalar amalga oshiruvchi proteolizni ingibitori bo‘lgan xloraksin ishtirokida internalizlangan ^{125}I insulinni to‘planishini bostiradi. Insulin vositasida glyukozani glikogenga aylanishini rag‘batlantirishi va oqsillar proteolizini ingibitsiyasi turlicha yo‘l bilan amalga oo‘shiriladi. Aftidan proteolizni ingibitsiyalash uchun retseptor bilan komplekslangan insulinni internalizatsiyasi lozim. Keyingi yillarda insulin retseptorlarining hujayra radikalli jarayonlarini aktivatsiyasi va NAD(F)N oksidaza orasida o‘zaro bog‘lanish mavjudligi isbotlangan.

[3-32](6.1 rasm)

Insulin retseptorini

aktivlanishi





6.1 rasm. Insulin retseptorini (InR) redoks sistema signal yo'llari bilan o'zaro ta'siri. Insulin retseptorini stimullanishi ketma ket ulanib keluvchi tirozinkinazani ishga soluvchi reaksiyalarni faollashuvi bilan birga sodir bo'ladi. Bu retseptorni tirozin qoldig'ini va signal funksiyali oqsillarni (FTF) fosforlanishiga, hamda kislorodni radikallarini hosil bo'lishiga olib keladi. Oqsillarni fosforillanish darajasi kislorodni reaksiya qobiliyatli metabolitlariga nishon bo'lgan fosfotazalar boshqariladi[31]

Kislorod radikallari miqdorini ko'payishi insulin retseptori subedinitasining (InRβ) faolligini oshiradi, chunki insulinning optimal javobi β subedinitasini qaytarilishiga bog'liq. Normada insulin endogen N_2O_2 miqdorini birozgina oshiradi. Bu insulin retseptorini va signal oqsillarni fosforillanish darajasini fosfataza faolligini qaytar oksidlanishli ingibitsiyasi tufayli boshqaradi. Bu signal oqsillar (p85α, P110β) ishtirokida insulin (InRS) signal yo'llarini amalga oshirish uchun zarurdir. Bunday boshqarish odatiy fiziologik jarayondir.

Insulin reaksiyasi va kislorod radikallari hosil qiluvchi sistema orasidagi o'zaro bog'lanish organizmni oksidlanishli stress turg'unligini va yashash davomiyligini belgilaydi, chunki insulin retseptorini signal yo'lining faolligi nasliy past bo'lgan sichqonlar ko'p umr ko'radilar. Bizning fikrimizcha, hozirgi davrda haligacha tarqoq va har doim ham tushunarli bo'lmagan dalillar to'plangan insulinning hujayra ichidagi faoliyatini yuzaga kelishi haqida kelajakda gormonal signallarni hujayraning turli satxlarida va boshqa oqsil peptid gormonlarini retseptorlar orqali aylantirish. Oqsil peptid gormonlarining ta'sir mexanizmi haqidagi yangi ma'lumotlar ularni bir vaqtning o'zida

256

SHunga qaramasdan plazmatik membrana gormon molekulasi bog‘lanadigan birinchi tuzilma ekanligini yodda tutmoq lozim. Keyinchalik yuzaga keladigan gormonal signalni hujayraning biologik javobiga aylantiruvchi barcha xossalarni ko‘p jihatdan o‘zaro ta’sirga bog‘liq.



6.2.rasm. kislorodni reaksiyaga layoqatli radikallarini insulin retseptori ishtirokida hosil bo'lish so'li. Insulin ta'sirida reaksiyaga layoqatli radikallarini (superoksid radikali yoki N_2O_2) hosil bo'lishi NAD(F)N sistema bilan bog'langan. NAD(F)N oksidaza ishtirokida hosil bo'lgan superoksid radikali tiolga tobe bo'lgan oqsillar fosfotazalarni katalitik faolligini boshqaruvchi N_2O_2 ga aylanadi.

Insulin ta'sirida kislorodni reaksiyaga layoqatli radikallarini hosil bo'lishi glyukozani yuqori konsentratsiyasi ta'sirida kuchayishi mumkin. bu o'znavbatida mitoxondriyalarda superoksid radikallarini yaratilishini oshiradi va NAD(F)N oksidaza sistemasini faollashtirishi ham mumkin. (31)

Bizning laboratoriyada fluoretsent usullar yordamida gormon-retseptor o'zaro ta'sir etish jarayoni membranalar tuzilishida ma'lum bir o'zgarishlarga olib kelishi aniqlangan. ANS^- va NFN_2 fluoretsent zondlarini jigar hujayralari plazmatik membranalarida va suniy fosfoli vokuolalarida nurlanish tabiatiga Insulin va AKTG ta'sirini solishtirganda gormonlarni plazmatik membranalar bilan o'zaro ta'siri membranalarini lipid qatlamini o'zgarishi bilan kechishi aniqlangan.

SHu bilan barga retseptor oqsilni konformatsion o'zgarishi birlamchi bo'lib lipidlarni keyinchalik bo'ladigan o'zgarishlarni o'ziga xosligini ta'minlash kerak. (2) Hamon gormonlar ta'sirida rivojlanuvchi qayd etilayotgan fluoretsensiya xarakteristikasi va membranalariga bog'liq fermentlar (ATF aza ,5" nukleotidaza) faolligini o'zgarishi darajasi orasidakorrelyasiya mavjudligi, konformatsion o'zgarishlar gormonlar membranalarining ferment va transport sistemasiga ta'sir etuvchi aynan o'sha mexanizmlar deb taxmin qilinishiga imkon beradi.

Keyinchalik oqsil- peptid gormonlar ta'siridaplazmatik membranalar sathida effektlar yadro apparati vositasida yuzaga chiqariladiganlarga nisbattan ancha muncha tezroq rivojlanishi aniqlandi. CHamasi plazmatik membranalar amalga oshiruvchi aminokislotalar va boshqa metabolitlar (qurilish materiallari) transportini kuchaytirishi, oqsil yoki boshqa makromolekulalar genomida

saqlanayotgan loyihalar asosida sintezlanishini boshlanishidan avval bo'lsa kerak. Bu shundaymi yoki yo'qmi buni kelajakda o'tkaziladigan eksperimentlar natijasi ko'rsatadi, ammo peptid gormonlarining ushbu effektlarini vaqt jihatdan ketma ketligi yuqorida keltirilgan biologik mazmunga asoslangan. ushbu bo'limni nihoyasida plazmatik membranada joylashgan oqsil-peptid gormonlari retseptorlarini transduktor va effektor xarakteriga ko'ra quyidagi guruhlariga ajratish

1. Transduktor -9- oqsil qaysiki tartibga soluvchi ta'sirni adenilatsiklaza yoki fosforilazaga uzatadi (ushbu retseptorlarni ligandlari peptidlar, neuropeptidlar, sitokinlar

bo'lib, vazopressin, angiotenzin, xolitsistokinin, FSG, AKTG, va boshqalarni o'ziga qamrab olgan.

2. Tetramer retseptorni o'zini effektor qismi kaatalitik faollikga ega (tirozin kinaza, seri greoninkinaza, guanilatsiklaza va fosfotidilfosfotaza) ushbu retseptorlarni faollashtirish oqsillarni fosforlanish yoki fosforillanishiga yoki sGMF hosil bo'lishiga olib keladi.

Tirozinkinaza faolligiga ega bo'lgan retseptorlarni epidermal o'sishini va uning tanaloglari, insulinga mansubdir. guanilatsiklaza faolligiga ega bo'lgan retseptorlarni ligandlari oilasiga YUrak bo'lmachalarini A, V, S, tipidagi natriuretik peptidlar mansubdir. Serin treoninkinaza faolligiga ega bo'lgan ligandlari sohasiga Aktivin, Ingibin, 1 va 2 tipdagi β o'sish omilini transformayilovchi ko'p sonli multisubedinitkali tizimga ega bo'lgan retseptorlarligandasi oilasiga mansubdir (ushbu retseptorlar o'z tirozinkinaza faolligiga ega emaslar, ammo itoplazmatik tirozinkinaza, yoki boshqa kinazalar bilan bog'liqlar) o'sish gormoni, prolaktin, eritropoetin, interleykinlar, (2-7) o'smalar nekrozining omili, onkostatin interferonlar va boshqalar mansubdir.

6.6. Oqsil peptid gormonlarini almashinuvini boshqarish gormonlar retseptorlari, membrana hujayralari kabi almashinadigan bo'ladilar yani sintezlangan oqsillar membranaga joylashadilar, "funktional" jihatdan xizmatlarini ado etib bo'lganlari degradatsiyalanadi. tabiiy retseptorlarni sintezlanishi

degradatsiyasining tezligi har qanday o'zgarish ularning umumiy miqdorini o'zgarishiga olib keladi. Hozirgi vaqtda oqsil – peptid retseptorlarini almashinuvi haqidagi ba'zi ma'lumotlarga egamiz. suniy etishtirilgan inson limfositlari STG va insulin retseptorlaridagi almashinuv ular sintezini siklogeksimid vositasida bloklash orqali aniqlanadigan: STG va insulin retseptorlarini yarim yashash davri mos ravishda 10 va 30-40 soatga teng bo'lgan.

Gormonal retseptorlar konsentratsiyasini boshqaruvi omillar orasida birinchi navbatda gormonning o'zini konsentratiasini ajratish mumkin. Bunda komponent hujatsralarning plazmatik membranalaridagi gormon konsentratsiyasi va unga mos keluvchi retseptor soni orasida teskari bog'liqlik mavjud.

Keyingi yillarda gormon retseptorlari sonini uning agonistlari ta'siri ortib ketganda kamayib ketishi mexanizmini aniqlashga qaratilgan urinishlar amalga oshirilmoqda. Inson limfotsitlari kulturasidagi membranalaridagi insulin retseptorlari subedinitlari almashinuvini aniqlashda retseptorlar degradatsiyasi tezligini bilish uchun limfotsitlarni 35S metionin bilan nishonlangan va limfotsitlar yuzasidagi oqsillarni nishonlashda laktoperoksidaza yordamida Na^{125} bilan nishonlashdan foydalanildi. Retseptorning asosiy subedinitlari (135000 va 95000) yarim yashash davri normal muhitda 9-12 soatga teng ekanligi topildi. O'stirish muhitiga insulin (1 mkm) qo'shganda subedinitlar almashinuvi 2,5-3,5 marta tezlashdi (yarim yashash davri < 3 soat)

7-BOB.

NARKOTIK ANALGETIKLAR (OPIOIDLAR) NI MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI.

Tabobatda narkotik analgetiklarni (opiod retseptorlarning ligandalari) 5000 yildan ortiq qo'llanish tarixiga ega. Opiy (grekchadan opos-shira) ning analgetik va narkotik ta'siri tufayli misrlik shifokorlar qo'llashgan, u xakida Gippokrat va

Galen ma'lumot bergan. SHarq tabobatida opiy ming yillardan beri qo'llanmokda. Saudiya Arabistoni, Turkiya, Eron kabi islom davlatlarida qadim zamonlardan oq opiy qora dorini chekish tarkalgan. Opiy Xitoy va Xindistonning an'anaviy tibbiyotida xam qo'llanmokda. 1805yil nemis kimyogari Fridrix Sertyurner opiydan faol tarkibiy kismi keyinchalik morfin deb atalgan alkaloidni ajratib olgan. 1898 yil morfinning birinchi yarim sintetik xosilasi (analogi) heroin olingan.

Ammo fakat XX asrning 2-yarmidagina opioid ligandalarining molekulyar ta'sir mexanizmini aniklash mumkin bo'ldi. 1973 yil radio retseptor tadqiqoti texnikasini rivojlanishi tufayli bir vaqtning o'zida uchta tadqiqotchilar guruxi (Pert, Snyder, 1973; Simon va xammualiflari, 1973; Terenius, 1973;) ushbu retseptorlarni kimyoviy identifi-katsiyasi xaqida xabar berishdi. Ikki yildan so'ng opioid peptidlarining bog'lanish markazining bittadan ko'proq tiplari mavjud ekanligi aniqlandi.

Opioid retseptorlarini ochilishi keyingi ming yillikda opioidlar farmakologiya sining zamonaviy eng muxim yutug'idir. Ushbu ixtiro nafakat narkotik analgetiklar bilan u yoki bu xastaliklarda ta'sir kursatish yullarini ochishga imkon tugdirdi, bal-ki og'rikni sezish, xotira, fe'l-atvorni neyroximik mexanizmlarini o'rganishda ildam qadam qo'yishga imkon berdi [1,2].

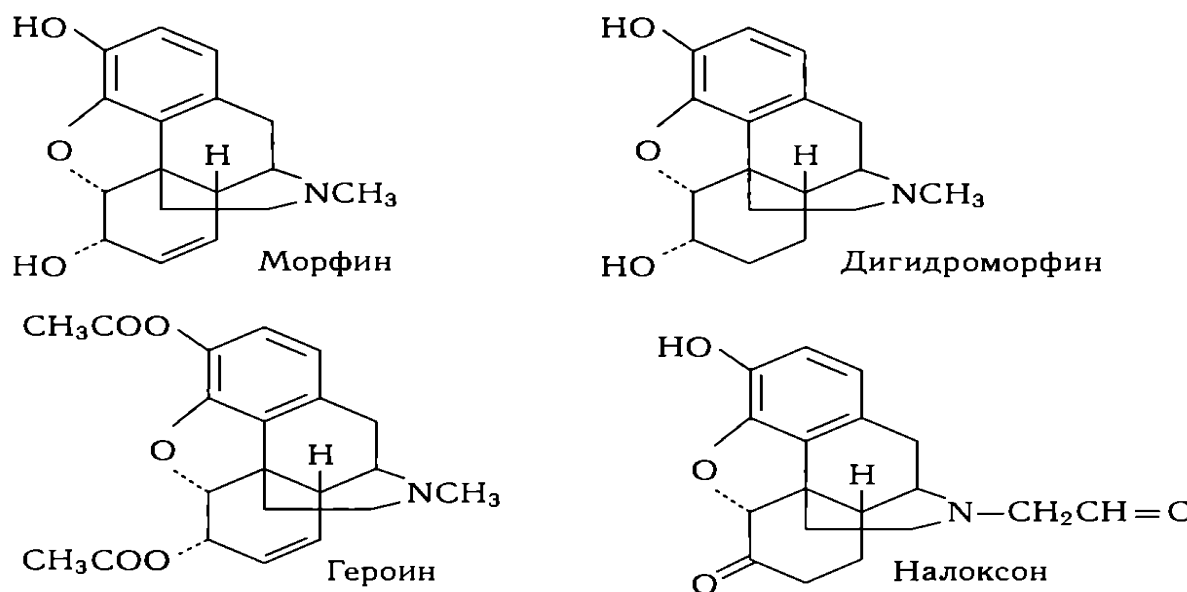
7.1.Opiod retseptorlarining ligandalari.

Tadqiqotchilarga birinchi bulib tanilgan opioid retseptorlarining ligandalari ta-biiy birikmalardan iborat bo'lgan (morfin, normorfin, gidromorfin). Opioid retseptorlarining birinchi yarim sintetik agonisti heroin (diatsetilmorfin) bo'lgan. Opioid retseptorlarining birinchi antogonisti bo'lmish naloksan 1940yillarda kashf etilgan. Ushbu ligandalarning kimyoviy tuzilishi (strukturasi) 7.1-rasmda keltirilgan.

1975yil J.Hughes va xammualiflari bosh miya to'qimasining ekstraktidan opioid retseptorlarini ligandalarini topdilar. Ular morfin kabi sichkonlarning vas deferens va dengiz chuchkalarining yonbosh ichak kesmasini elektrstimullash tufayli kiskarishini ingibitsiyaladilar. Ushbu ligandalar peptapeptid bo'lib,

metionin va leysin– enkefa- lin (met- va ley-enkefalinlar) nomini oldilar. Birvaktda H.Teschemacher va xammual-liflar(1975y) peptid garmonlarni ajratib olishda qo'llanadigan ekstraksiya texnikasi ni qo'llab buqaning gipofizidan enkefalinlardan farq qiluvchi, ammo opiodretseptor-lariga stereospetsifik ta'sir ko'psatuvchi opiodpeptidni idenfikatsiya qildilar.Ushbu peptid endorfin deb nomlandi. Endogen opiodsimon peptidlarni keyinchalik o'tkazil- gan tekshirishlar natijasida ularni proopiomelokartin, proenkefalin A va proenkefalin V lardan xosil bo'lishini kursatdi. Proopiomelanokortin o'z tarkibida β -endorfin, AKTG va α , β va γ -melonotsit rag'batlantiruvchi garmonlarni tutadi. U gipofizning oldingi va oraliq bo'laklarida, gipotalamusda, boshmiyaning boshqa qismlarida va ba'zi periferik to'qimalar, shu jumladan yuldosh, me'da - ichak trakti va o'pkada sintezlanadi Kalamushlar gipofizining oldingi bo'lagida proopiomelanokortin AKTG va β -lipotro-pinga parchalanadi. β -lipotropinning funksiyasi xali etarlicha o'rganilmagan.U β -endorfinni ajralishida ishtirok etadi deb xisoblanadi[1-12].

Gipofizning oraliq bo'lagida AKTGni parchalanishi yana davom etadi va α -melanotsit rag'batlantiruchi garmon va kortikotropinsimon peptidga aylanadi. β -lipotropindan esa β -endorfin va γ -lipotropin xosil bo'ladi. Gipofizni oldingi va oraliq bo'laklari-da propiomelanokortinni kodlovchi genning protsessingi aftidan har hil. J.L.Marx (1983y) fikricha ushbu genni gipotalamus va bosh miyaning boshqa bo'limlarida pressing- gi bir-biridan farqlanuvchi xususiyatlarga ega bo'lsa kerak, ammo bu borada aniq ma'lu-motlar xozircha yuk.



7.1-rasm. Opiod retseptorlari ligandalarining kimyoviy tuzilishi (strukturasi).

Bizning fikrimizcha haqiqat shuki proopiomelanokortin genining transkripsiyasi glyukokortikoidlar bilan boshkariladi. Aynan shu boskichda endokrin va ogrik koldi-ruvchi (analgeziya) sistemalarni o‘z-aro ta’siri amalga oshirilishi mumkin.

Proenkefalin A ning aminokislotali tarkibini tekshirish undan met-va ley-enke-falinlar va enkefalin tutgan ba’zi boshka peptidlar xosil bo‘lishini ko‘rsatdi. O‘z navbatida proenkefalin V o‘z tarkibida α -neoendorfin, dinorfinlar A va V xamda ley-en-kefalinlarni saqlaydi. Proopiomelanokortin va A va V pro enkefalinlar uxshash kat-talikga va ularning intronlarini bir xil joylashganlikga egadirlar; ularni xammasi N-oxirida joylashgan Natrofida guruxlashgan 6 tita sistein qoldig‘iga egadirlar.

Preproenkefalin V dinorfin va β -neoendorfindan tashqari yana bir opioid peptid (24aminokislota qoldig‘idan iborat) leumorfin nomli peptidni o‘z tarkibida tutadi.

E.Roti va boshk. (1984) sichkonlarda tireotropinni sekretsiyasiga rag‘batlantiruvchi ta’sir ko‘rsatadigan yana bir opioid peptid-demorfin xaqida ma’lumot berishdi. Keyin chalik bir qancha deltorfin nomi bilan atalgan yaqin qardosh bo‘lgan peptidlar ta’rif-landi. Aftidan dermorfin va deltrofin birgina

moda -prodermorfindan sintezlana-di. Nisbatan yaqin orada buqa kazeinining peptonidan birinchi marta ajratib olingan kazomorfinlar oilasi bayon qilindi. β -Kazomorfinlar μ -opioid retseptorlariga ta'sir ko'rsatishning afzalkurib, MITga, insulin ajralishiga fiziologik ta'sirni yuzaga chi-qaradilar. β -Kazomorfinga tuzilishi buyicha o'xshash bo'lgan boshqa peptid sitoxrofin nomi bilan atalgan, chunki mitoxondrial sitxrom b ning fragmenti (bir bo'lagi) dir.

Gemoglobin tarkibiga kiruvchi umuman boshqa opioid peptidlar gemorfin va sito-xrofin deb atalgan. Ushbu peptidlar birinchi marta invitro sharoitda tripsin ta'sir et-tirib olingan; ammo keyingi yillarda gemorfinlar invivo sharoitida ham xosil bo'li-shi mumkinligi xaqida ma'lumotlar paydo bo'ldi.

MNS da μ -opioid retseptorlari bilan selektiv bog'lanuvchi endogen peptidlar hamda tipi ma'lum bo'lmagan opioid retseptorlar bilan bog'lovchi notsitseptin peptidi anik- langan. Opioid retseptorlarni peptid tuzulishli ligandalardan tashkari bosh miya va buy rak usti bezida peptid tabiatiga ega bo'lmagan ligandalar morfin va kodein topilgan.

7.2. Opioid retseptorlarining tasnifi.

Opioid retseptorlar geterogen populyasiyaga mansubdir. Opioid retseptorlarini 5 ta tipii kayd etilgan: δ , μ , κ , σ , va ϵ . Opioid retseptorlarining birorta xam tipiga spetsi- fik agonisti yoki antogonisti hakida ma'lumot mavjud emas; opioid retseptorlarining barcha agonisti/antogonisti ma'lum darajada har- xil tipga mansub bo'lgan opioid re-septorlar bilan bog'lanishlari mumkin. Ammo opioid retseptorlarini har-xil tipi uchun eng tipik agonisti ifodalangan.

δ -opioid retseptorlarining eng tipik agonisti N-allilnormetazin, enkefalinlar, [D-Ala², D-Leu]-enkefalin (DADLE) xisoblanadi; μ -opioid retseptorlar uchun esa, [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-o15]-enkefalin (DAGO); κ -retseptorlar uchun- dinorfinlar, EKC, bremazotsin, U-50,488; δ -retseptorlar uchun tipik agonisti SKF-10047 birikmasidir va ϵ -opiat retseptorlari uchun eng tipik agonist- β -endorfin xisoblanadi.

λ -opiod retseptorlarga labil nalokson bog'lovchi retseptorlar funksiyasi belgilan-gan. Immunkompatent xujayralarda nalaksonni sezgir bo'lmagan opiod retseptorlari, nerv sistemasining xujayralarida esa notsitseptin uchun xos bo'lgan spetsifik retseptor lar mavjudligi haqida ma'lumotlar bor. Retseptorlar ushbu peptidning analgetik ta'sirini yuzaga chiqishiga vositachilik qiladi.

μ -, δ - va κ -opiod retseptorlarga juda to'liq ta'rif berilgan. YUqori spetsefik sin-tetik ligandalar yordamida opiod retseptorlarining bu tiplari geterogen ekanligi ko'r satilgan. Jumladan, κ -opiod retseptorlari uchun xattoki κ_{1b} -subtipi, κ_{2a} - va κ_{2b} --subtiplari, κ_{2a-1} , κ_{2a-2} , κ_{2b-1} va κ_{2b-2} subtiplari bayon etilgan(tafsivlangan).

7.3. δ -opiod retseptorlari.

δ -opioid retseptorlarini birinchi marta sichqonlarning enkefalinlar morfinga nisbatan kuchliroq darajada mediatorlarni sinaptik tirqishga potensialga bog'liq ajralishini ingibitsiyalovchi vas deferens da aniqlab boxolanganlar.

Spetsefik ligandalar vositasida o'tkazilgan radioretseptor tadqiqotlar δ -opiod retseptorlarining ikkita subtipi: δ_1 va δ_2 larni ta'riflab berdi. δ_1 -retseptorlar uchun tipik agonist, [D-Pen2,D-Pen5]- enkefalin va 7-benzildenenaltrekson, δ_2 -retseptorlar uchun esa [D-Ala2,Glu4)-deltorfin xisoblanadi. Naltriben esa tipik antagonistdir. Hozirgi vaqtda δ -opioid retseptorlarini taqsimlanishi avtoradiografik usulda baxo-langan. δ -opioid retseptorlar organizmda opioid retseptorlarni qolgan tiplariga nis-batan eng qiyin taqsimlanishga egadirlar. Markaziy nerv sistemasida δ -opioid retseptorlarining ozroq konsentratsiyasi xid bilish piyoz boshi,yangi po'stloq, dumli va qo'shim cha yadrolarda mavjud. Talamus,gipotalamus va miya o'zagida δ -opioid retseptorlari ko'p emas. MNSda δ -opioid retseptorlari asosan presinaptik membranalarda joylashgan. Aftidan ular bir qator neyrotransmitterlar (substansiya R,kalsitonin-relizig pep-tid va boshqa.)ni ajralishiga ingibitsiyalovchi ta'sir ko'rsatsalar kerak. Oraliq miya va simpatik o'zakda δ -opioid retseptorlarini juda oz miqdori aniqlangan.

Kalamushlarning me'dasining fundal qismida δ -opioid retseptorlarining yuqori konsentratsiyasi aniqlangan. Ular silliq mushaklarning serkulyar qavatida, auerbax o'ril masi va bevosita shilliq qavat ostida joylashganlar. Me'daning boshqa joylarida δ -opioid retseptorlarining konsentratsiyasi unchalik katta emas, δ -agonistlarni bog'lanishi esa shilliq ostidagi o'rilmalari va shilliq qavatida kechadi.

O'n ikki barmoqli ichakda δ -retseptorlar asosan shilliq qavatda, qilchalarda va qilcha larning asosida taqsimlangan. Mushak qavatida δ -agonistlarni bog'lanishi kuzatilma-gan. δ -retseptorlarni shunga o'xshash taqsimlanishi kalamushlarning yon bosh ichagida aniq langan; ammo dengiz cho'chqalarining yon boshichagida δ -agonistlarni bog'lanishi kechmaydi.

Periferik δ -opioid retseptorlarining taqsimlanishi ayniqsa immun sistemasi xujayralarida o'rganilgan. Insonlar va sichqonlarning T-va V-xujayralarida hamda sple-notsitlarida δ -opioid retseptorlarini ekspressiyasi aniqlangan. δ -opioid retseptorlari sichqonlarning faqat SD4+ va CD8+ limfatsitlarida ekspressiyalanadi. Insonlarning T-xujayralarida δ -opioid retseptorlari mavjudligi kuzatilgan.

Immun sistemasi xujayralarida δ -opioid retseptorlarining ekspressiyasi ko'p hol-larda ushbu xujayralarning funksional xolati bilan belgilanadi. Chunonchi Kon A bi-lan 24soat davomida inkubatsiya qilingandan so'ng sichqonlar splenotsitlaridagi δ -retseptorlarning ekspersiyasi jiddiy ravishda kamayadi.

δ_1 yoki δ_2 opioid retseptorlari ekspersiyasini blokadasiga unga antismyslli oligonukleotidlar ketma-ketligi tanlangan mRNK soxasiga bog'liq. δ -opioid retseptorlarining subtiplari orasidagi farqlar DNKga alternativ splicing mavjudligi tufayli yuz-aga keladi deb taxmin qilish mumkin.

δ -retseptorlar ko'p funksiyalarni bajaradilar, jumladan ular analgeziya, harakat faolligi integratsiyasi, MIT matorikasini boshqarish, xid bilish, nafas olish, tanib olish (kognitiv) funksiyalari, kayfiyatni boshqarish xissiyot va shu kabilarda ishtirok etadilar. δ -retseptorlari yurak-tomir sistemasi tonusini boshqarishda qatnashib marka-ziy gipotenziv ta'sir ko'rsatadi. δ -retseptorlarini

faollashtirish nafas olishni susa yishiga ko'proq ekspirator fazani uzaytirish xisobiga nafas olish sonini kamayishi-ga olib kelishi mumkinligi aniqlangan. Markaziy va periferik δ -retseptorlar MIT ning bir qancha funksiyalarini susayishida qatnashishlari ham ma'lumdir. Masalan, me'daning motorikasi va xlorid kislotasini sekretsiyaga ta'sir etadilar. Orqa miyada joylashgan retseptorlar antinotsitsepsiyada qatnashadilar, R-substansiyasini ingibi-siyalash hisobiga bo'lsa kerak. δ -opiod retseptorlarining agonistlarini orqa miyaga kiritilsa xarorat yoki kimyoviy ta'sirlarga nisbatan og'riq sezish kamayadi.

7.4. μ -opioid retseptorlari.

μ -opioid retseptorlarini quyidagi subtiplar (kenja tiplari) bayon etilgan: μ -opioid retseptorlarining tipik agonistlari: digidromorfin, oksimorfin; spetsifik qayt mas ta'sirli antogonisti naloksonazin va μ_2 -agonistlari-morfin, digidromorfin, DAGO, ketotsiklazotsin, μ_3 -agonistlari-morfin, alkaloidlar. μ_1 va μ_2 -opioid retseptorlari organizmni deyarli barcha soxalariga tarqalgan, μ_3 -retseptorlar faqat kelib chiqishi neyronal bo'lmagan xujayralardagina uchraydi (immunotsitlar va mikroglial xujayralar). μ -retseptorlarining eng oxirgi subtipiga endogenmorfin bilan spetsifik bog'lanib oluvchi retseptorlar vazifasi yuklatilgan; bundan tashqari ushbu retseptorlar juda yuqori affinitetlik bilan alkaloidlar bilan bog'lanadilar. Ammo μ_3 -retseptorlari amaliy jixatdan o'rganilmagan xisoblanadi. SHu sababli quyidagi keltirila-digan ma'lumotlar asosan μ_1 va μ_2 retseptorlarga ta'lluqlidir.

μ - retseptorlarining eng katta konsentratsiyasi dumli yadroda kuzatiladi. Katta kon-sentratsiyasida ushbu retseptorlar yangi po'stloq, talamus, qo'shimcha yadro, gipokamp va amigdalada ifodalangan. Orqa miyada μ -retseptorlari asosan presinaptik membranada joylashgan. Simpatik o'zakdagi μ -opiod retseptorlarning katta miqdori joylashgan (opiod retseptorlarining umumiy miqdorini 60-70%). μ - retseptorni o'rta miyona miqdori vodoprovod yonidagi kulrang moddada, gipotalamusda, rangpar (bo'zargan) sharda topilgan.

Me'daning tanasida μ - retseptorlar shilliq qavat ostidagi (meysnerov) o'rilmacida joylashgan. Dengiz cho'chqalarida μ - opioid retseptorlari bilan bog'lanuvchi soxalar auer baxov o'rilmalarida ham uchratilgan. 12 barmoq ichakda μ -agonistlari shilliq qavatda bog'lanadilar. μ -opioid retseptorlarini eng katta konsentratsiyasi yon bosh ichakda bo'lib u erda retseptorlar shilliq va shilliq osti qavatlarida, hamda mushaklar aro va shilliq osti qavatining o'rilmalarida joylashgan.

Morfin giperqlikemiya rivojlantirish imkoniyatiga ega, ammo ushbu ligandani gepototsitlar bilan bog'lanishi aniqlanmagan. μ - opioid retseptorlarining yuqori dara-jada spetsifik bo'lgan agonistlari yorqin darajada kuzatiladigan analgetik faollikga egadirlar. Ularning bunday ta'siri bosh va orqa miyada joylashgan μ - retseptorlari vo-sitasida yuzaga chiqadi. μ - retseptorlar ko'p va juda ham ahamiyatli fiziologik funk-siyalarda ishtirok etadilar. Ular nafas olish (nafas olish markazini susaytirish va uni giperkapniyaga sezgiriligini oshirish), yurak-tomir sistemasi faoliyatini boshqarish, ozuqaga bo'lgan xulqni boshqarish, bilim olish va xotira, termoregulyasiya, bir qator garmonlarning sintezi va relizingni boshqarishda ishtirok etadilar. Bundan tashqari narkotik moddalarga o'rganish va narkamaniya (tobelik) ham μ - retseptorlar bilan bog'liq.

7.5. κ -opioid retseptorlari.

κ -retseptorlarini quyidagi podtiplari (kenja tiplar) bayon etilgan; κ_1 -tipik agonistlari - bremazotsin, dinorfin, siklozatsin; κ_2 - tipik agonistlari-bremazotsin, WIN44,441, benzomorfan, [Arg6,Phe7]-met-enkefalin; κ_3 -agonistlari-nalmefen, diprenorfin, bremazotsin, siklazotsin.

κ -opioid retseptorlarining taqsimlanishi kam o'rganilgan. Ushbu retseptorlarni eng katta konsentratsiyalari bosh miyaning po'stloq qavatida, qora substansiya, miya o'zagidagi yadrolarda topilgan. Kalamushlarda κ -retseptorlarining yuqori konsentratsiyasi qo'shimcha yadroda ham topilgan. Kalamushlarning orqa miyasida va simpatik gangliylarida κ - opioid retseptorlarining juda ham oz konsentratsiyalari aniqlangan.

Inson yuldoshining tukchalarida opid retseptorlarining κ tipi topilgan va boshka sut emizuvchilarda u uchramaydi. Ushbu retseptorlarni atsetilxolinni ajratish jarayoni ni boshqarishda ishtirok etishlari aniqlangan.

κ -retseptorlar limfoma xujayralarida, xamda bir kator immun xujayralarda topil-gan. Aftidan bu ushbu tipdagi retseptorlarni immun jarayonlarida ishtirokini ko'rsat- sa kerak, ammo ularni bu borada tutgan o'rinlari xali aniq emas.

κ -retseptorlari vazifasi ogriq sezishni, ichish va ovqatlanish vaj sabablarini bosh-qarishdir. κ -retseptorlarini faollashishi antidiuretik garmon ajralishini susayishi- ga olib kelsa kerak. κ -retseptorlari termoregulyasiya va kardio-respirator funksiyalari ni modulyasiyasida xam ishtirok etadilar. Insonlarda κ -agonistlari disfoniya rivojla-nishiga olib kelishi mumkin.

7.6. Opiodlar ta'sirining bioximik mexanizmlari.

Opiodlarni biokimyoviy xususiyatlarini batafsil o'rganish uchun ko'p yillar davo-mida opiod retseptorlarini biologik membranalardan faol xolatda (solyubilizatsiya) ajratib olish uchun urinishlar amalga oshirildi. Opiod retseptorlar o'z xususiyatlarini juda tor xarorat oralig'ida: (30 dan to 40°S gacha) saqlab qolishlari aniklangan. Xaro-ratni ortishida (pasayishida) opiodlar agonistlarini va antogonistlarining bog'la-nishi keskin o'zgaradi. Aftidan xaroratni 30°Sdan pasayishi yoki 40°S dan ortib keti-shida retseptor oqsillarining kaytar konformatsion o'zgarishlari kuzatilsa kerak. Bundan tashqari opiod retseptorlari muxitning (rN) o'zgarshiga xaddan tashqari sezgir dirlar; agar δ -opioid retseptorlari uchun eng maqbul pH 6,0-7,0 bo'lsa, μ -opioid retsep-torlari uchun u 7,5-7,5 ni tashkil etadi.

Toza opiod retseptorlarining bioximik xususiyatlarini o'rganishda juda xam mux-im yuksalish molekulyar-biologik usullarni rivojlanishi bilan bog'liqdir [14-16]. Xozirgi vaqtda opiod retseptorlarining asosiy uchta tipining (μ, δ, μ) oqsillari ajra-tib olingan va ular klonlashtirilgandirlar. Har-xil tipdagi opiod retseptorlar bir-birlaridan aminokislotalarni ketma-ketligi 40% dan ortmasligi

bilan fark kiladi. Bundan turli xil jonivorlardan ajratib olingan aynan usha tipdagi opioid retseptor-lardagi aminokislotalarning ketma-ketligi 90% dan ortik xolatda mos keladi. Opioid retseptorlarini membrana tapologiyasini keltirilgan modelida membranalar ichida-gi domenlari kora rangda belgilangan(7.2rasm).Opioid retseptorlarni ayrim tiplari orasidagi eng katta farq S-oxirida kuzatiladi.

Molekulyar klonlashtirish, opioid retseptorlari G-oqsil bilan bog'liq ekanligi va 7 ta transmembran domenlardan, 3 ta intratselyulyar va 3 ta ekstratsellyulyar xalkadan ibo-rat ekanligini ko'rsatdi. Retseptorning ekstratsellyulyar N-oxiri glikozilirlanishi potensial qismlariga ega: δ va μ -opioid retseptorlarida ular ikkita, μ -opioid retseptor-larida esa 5 ta. Glikozilirlanish uchun qismlar miqdoridagi farqlar ayrim tipdagi opioid retseptorlarini jiddiy darajadagi farqlanishni ta'minlaydi.

Maymunlar fibroblastlari Xitoy og'maxonining tuxumdonidan ajratib olingan xujayralarini klonlashtirilgan retseptor oqsillarining farmakologik xossalari o'rganilgan edi. Barcha xolatlarida ushbu retseptorlarni agonistlar vositasida induksiya lash adenilatsiklazlar faolligini ingibitsiyalanishini ko'rsatdi.

Inson neyrogliomasi xujayralaridan sichkonlar va kalamushlarning nerv xujayra laridan ajratilgan δ -opioid retseptorlarini klonlashtirish ushbu retseptorlar 372 aminokislotalardan iborat bo'lib, ularning 93% jonvorlarning turli xilida bir xil ekanligini ko'rsatdi. Klonlashtirilgan retseptorlarga alkaloidlardan eng yaqin xossa-sini diprenorfin, biroz kamroq etorfin namoyon etdi. Klonlashtirilgan retseptorlar bilan naltribenning bog'lanishi adenilatsiklazani ingibitsiyalanishiga olib kelishi aniqlandi. Ushbu rekombinant δ -opioid retseptori farmakologik xossalari buyicha δ_2 - retseptori ekanligi to'g'risida taxminga imkon berdi.

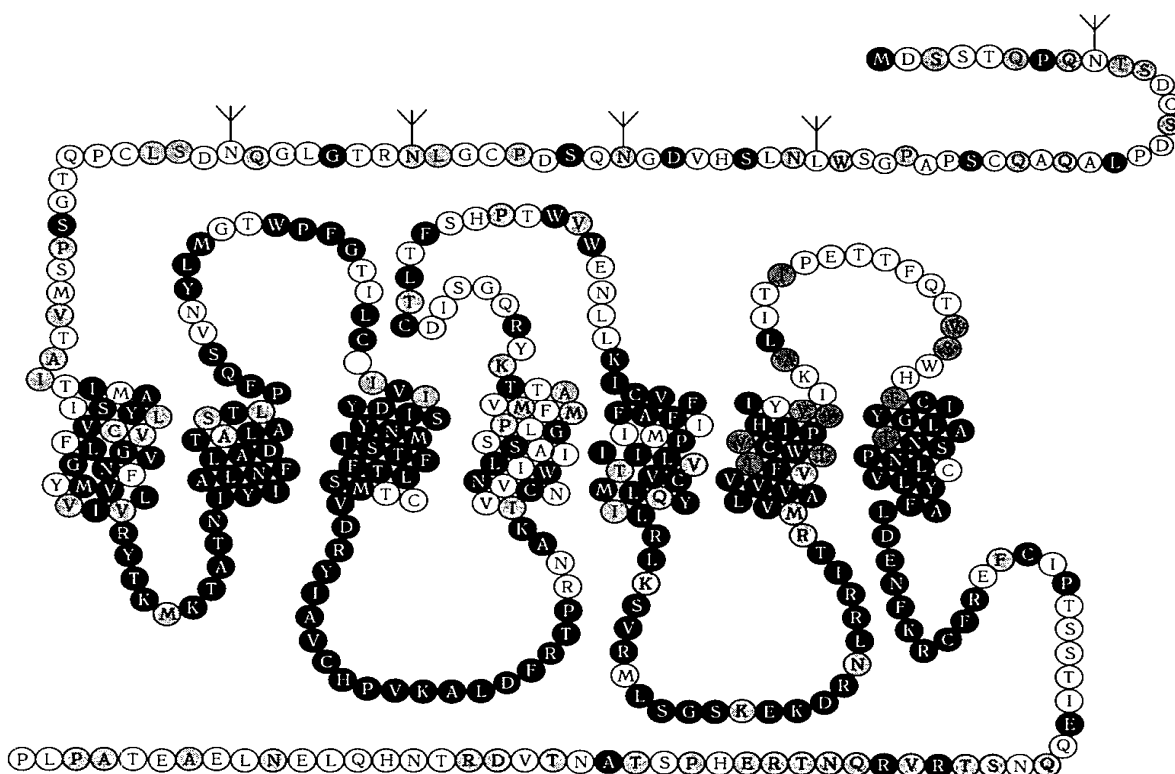
Dinorfin va uni analoglari sichqon, kalamush va dengiz cho'chqachasining klonlashti-rilgan rekombinant μ -opioid retseptorlari bilan yuqori affinnitet bilan bog'lanadi-lar. Aksincha β -endorfin ushbu retseptorlar bilan juda ham past

affinnitet bilan bog‘lanadi. Rekombinant κ -opiod retseptorlari turli xil ligandalariga yaqinligini aniqlash, ular klassik (mumtoz) κ -opiod retseptorlariga juda o‘xshash ekanligin xaqida taxmin qilishga asos bo‘ldi.

Kalamush va inson xujayralaridan ajratilib, klonlashtirilgan μ -opiod retseptor-lari enkefalinlarni xam, β -endorfinlarning ham bog‘lab oladi. Ushbu retseptorlarga har-hil ligandalarni yaqinligini taqqoslash asosida, rekombinant μ -opiod retseptor-lari aynan μ_1 -retseptorlarini o‘zi ekanligi xaqida taxmin qilindi.

Opioidlarni molekulyar mexanizmini tushunish uchun ligand-retseptor kompleksi-ning tuzilishini atomlar darajasida bilish zarur. Opioidlarni dengiz cho‘chqachalari-ning vas deferens ni va yon bosh ichagini elektr toki ta’sirida qisqarishini ingibitsiya-

lash qobilyati va ularni kalamushlar bosh miyasining membranalariga yaqinligi orasida korrelyasiya mavjud. Opioid retseptorlar bilan boglanishda peptidning tiraminli kis-mi va morfinning fenol xalqasi hal qiluvchi o‘rin tutishligi kashf etilgan.



7.2-rasm. Opioidretseptorlarining membrana topologiyasining modeli.

Rasmda kora rangda μ -opiod retseptorlarining(OR), konservativ δ va κ -OR bir vaqt-da tasvirlangan, δ va κ -OR ayrim xolda kulrangda bo'lgan. μ -OR ning absolyut konserva-tiv bo'lmagan amnokislotalar ketma-ketligi oq rangda tasvirlangan. ψ belgi bilan gli-kozilirlanishning potensial qismlari belgilangan.

Enkefalinni α -amnoguruxini atsetillanishi yoki olib tashlanishi uning farmako-logik faolligini deyarli to'la yo'qolishi bilan kechadi. Bu morfin molekulasida uning biologik ta'sirini namoyon bo'lishi uchun musbat zaryadlangan azot atomi, hamda to'rtlam-chi atom bo'lishi zarur ekanligini ko'rsatadi. Allil guruxini enkefalinning α -amno- guruxiga qo'shilishi unda antagonistik faolligini rivojlanishiga olib keladi. Morfinni allil xosilasi (nolakson) ham kuchli antogonistdir. Enkefalinni tirozindagi gidroksilini O-metillash uning fiziologik faolligini tushib ketishiga olib keladi; O-metillangan morfin (kodein) ham sust faollikga egadir.

Enkefalinlarni notsiklik analoglarining δ -spetsefikligi 5- xolatdagi bir yoki bir nechta aminokislotalar qoldig'idan iborat gidrofil yon tarafidagi zanjirning, xolatdagi aromatik qoldiq, 5-xolatdagi erkin SOON guruxini, ketma-ketlikni trip-tofan qo'shib uzaytirilishi bilan shakllanadi.

Enkefalinda 2 va 3 xolatdagi opiod retseptorlar bilan bog'lanmaydigan glitsin qol-diqlari tiraminli qismi va 4 va 5 lipofil qoldiqlar orasidagi optimal fazoviy joylashishni yaratishda muxim o'rin tutadi. S-19 oripavinga propil yoki feniletill guruxlarini qo'shish (biriktirish) uni faolligini morfin darajasigacha oshiradi. Bu ligandaning fenol xalqasini bog'lanuvchi kismdan 1nm masofada joylashgan opiod re-septorida qo'shimcha lipofil joy mavjudligiga ishoradir. Opiod retseptorlarini so-lyubilizatsiyalash bo'yicha o'tkazilgan eksperiment natijasi ular oqsil yoki oqsil komplekslaridan iborat ekanliklarini ko'rsatgan bo'lsa xam, manfiy zaryadlangan liganda-lar opiodlar bilan bog'lanishda muxim rol uynashi xaqida ma'lumotlar bor. Darxa- qiqat, serebrozid sulfat(3-Osulfogalaktozilseramid) MNS da joylashgan opiod re-septorlarini ko'pgina xususiyatlariga ega. ^3N -etorfin

xolesterin va fosfatidil xo-lindan tarkib topgan liposomalar bilan nospetsefik bog‘lanadi. Ammo bunday o‘ziga xoslik (spetsefiklik) liposomalarga G_{m2} va G_{m1} ganglioizidlarini yoki sulfatidni qo‘shganda namoyon bo‘ladi. ^3N -etorfin NG 108-15 sichqon neyroblastomalarining gib-rid xujayralari ekstraktining ganglioizidlari va N18TG2 kalamushlar gliomasi bilan ham bog‘lanar edi. Bu opioidlarni ushbu xujayralar bilan bog‘lanishida gangli-ozidlarni bo‘lish mumkin bo‘lgan rolini ko‘rsatadi. SHunday kilib, manfiy zaryadlangan glikoproteidlarni opioidlarni bog‘lab olish xususiyati mavjud ekanligini isbotlangan deb xisoblash mumkin, ammo ushbu bog‘lanishning fiziologik ahamiyati xali ma’lum emas.

Neyroblastomalar xujayralariga liposomalar vositasi bilan lipidlarni kiritish opioidlarni ushbu xujayralarga ta’sirini kuchaytiradi (potensirlaydi). Kiritilgan serebrozid sulfat opioid retseptorlarini kuchsiz va adenilatsiklazaning to‘liq faoliyati aniqlangan plazmatik membranalar fraksiyasida topilgan.

Xujayralarni 10 mkM serebrozid sulfat bilan 8 soat davomida ishlav berish (aynan reaksiya davomida liposomalarni qo‘shish emas) sAMF miqdorini avvalgi daraja-gacha hamda prostaglandan E_1 bilan stimullagan darajasigacha oshiradi. Serebrozid sulfatni qo‘shish opioid retseptorlarini ^3N -naloksonga bo‘lgan yaqinligini oshib ke-tishiga olib keldi, ammo opioid retseptorlari sonini oshirmadi (K_D 2 marta kamayib ketdi). Morfin N18TG2 xujayralarining ham bazal, ham prostaglandin E_1 bilan stimullangan adenilatsiklazasi faolligini kamaytirmadi, ammo serebrozidni qo‘shish dozaga bog‘liq holda ularni ingibitsiyalanishiga olib keldi.

Lipidlarga bo‘lgan xoslikni tekshirishda opiatli faollikni potencirlash uchun serebrozid sulfatni qo‘shish lozimligi aniklandi. Boshqa tekshirilgan fosfolipidlardan faqat fosfatidilxolin opioidlarni ingibitsiyalovchi ta’sirini potencir-lagan. Mualliflarining fikricha serebrozid sulfatning va fosfatidilxolinning bunday ta’siri membranalarini transmetilaz I va II larining faolligini o‘zgarishi tufayli yuzaga kelgan bo‘lishi mumkin.

Agonist va antagonistlarning ushbu retseptorlarga yaqinligi ularni ham ionlarni ham guaninli nukleotidlarning ta'siriga juda ham sezgirlikni ta'minlaydi. Ushbu yaqinlikga Na^+ ta'siri yaxshi o'rganilgan. Na^+ bo'lmagan xolatda opioid retseptor agonist larga, natriy ionlari ishtirok etganda esa antagonistlarga komplementardir. Boshqa ionlar ham ligandalarni opioid retseptorlar bilan o'zaro ta'sirini boshqaradi. Na^+ dan tashkari K^+ va Li^+ agonist bo'lmish $^3\text{H-D-Ala}^2\text{-Tyr-enkefalini}$ kalamushlarning bosh miyasidagi opioid retseptorlar bilan spetsifik bog'lanish darajasini kamaytiradilar, Mg^{2+} , Mn^{2+} va Ca^{2+} esa uni sezilarli darajada kuchaytiradilar.

Guaninli nukleotidlar (GTP, GDF va guanozin-5'-(β,γ -imido) trifosfat) opioid agonistlarini membranalar bilan bog'liq NG108-15 (neyroblastoma va gliomalarni gibridd) xujayralardagi opioid retseptorlar bilan bog'lanishini ingibitsiyalaydilar. SHuning uchun opioid retseptorlarini opioid bog'lovchi oqsilning guanin nukleotidlari- ga sezgir komponent(tarkibiy qism) bilan xosil qilgan kompleksdan iborat deb xisob-lash mumkin. GTFni ta'siri μ -retseptorlar uchun, δ -retseptorlarga nisbatan birmuncha kuchliroq edi. Na^+ , Mg^{2+} va GTF birgalikda qo'shilganda enkefalinlar va boshqa opioid agonistlarni δ -retseptorlarga va met- va ley-enkefalinlarni μ -retseptorga yaqinligini Na^+ va GTF ni alohida ta'siriga ko'ra kuchliroq tushirgan. Ammo uchchala agent D-Ala², Leu⁵ va D-Ala², D-Leu²-enkefalinlarni va morfinni μ -retseptorga yaqinligini faqat Na^+ va GTF ga ko'ra kamroq darajada kamaytiradi. Demak ligandalarni μ - va δ -opioid retseptorlarga yaqinligiga kationlar va GTF ta'siridagi miqdor jixatdan ushbu retseptorlar orasidagi farqni va opioid retseptor bilan kation va nukleotidlar orasidagi o'zaro ta'sir murakkab ekanligini namayish etadi.

Opioid retseptorlarni metall ionlariga xaddan tashqari sezgirliklari tabiatini aniqlash uchun retseptorlar va turli xil model birikmalarini (aminokislotalar va boshka.), har-hil metallarni retseptorlar bilan dissotsiatsiyasi konstantalarining korelyasion qaramligi aniqlandi. δ -retseptorlar tekshirilganda korelyasiya koeffitsientining yuqori qiymatlari fosfor kislotasi va fosfoserin uchun

aniqlandi. Ushbu natija fosfat guruxini δ -agonistlari retsepsiyasida ishtirok etishni ko'rsatadi. Bunda fosfat guruxi qaysi molekulaga(qoldigi) ta'luqli ekanligi noma'lumligicha qoladi. Bu serin yoki treonin koldiqlari yoki membranalar fragmenti bo'lishi extimoli bir xildir. Oxirgi taxmin extimoli ko'prok, chunki membranalar fosfalipidlarini opioidlar retsepsiyasi jarayonidagi ishtiroki juda ham yuqori darajada ishonchli dalillarda o'z echimini topgan emas. μ -opioid retseptorlar uchun korrelyasion tobelikni taxlili asosi da morfinni bog'lanish markazi gistidin qoldig'ini tutishi ko'rsatilgan. μ -opioid retseptorlari muxitda kalsiy va magniy ionlarini bo'lishiga juda ham sezuvchandirlar, bundan tashqari μ -opioid retseptorlarni rN –tobe bo'lgan parametrlarni (ko'rsatgichlar) gistidinni rN-tobeligi kattaliklariga yaqin bo'lganligi aynan gistidin μ -retseptorlarni rN sezgirliги uchun javobgar deb xisoblashga asos bo'ladi.

Bundan tashqari gistidinning μ -ligandalar retsepsiyasida ishtirokini ushbu retseptorlarni dietilpirokarbanat (DEPK) vositasida kimyoviy modifikatsiyalash natijalari

ham tasdiklaydi. Ushbu reagent rN neytral kiymatlarida gistidinning imidazol guruxlariga nisbatan yuqori reaktivlikga ega. Darxakikat, tarkibida μ -retseptorlarni tutgan membrana preparatlariga ishlov berish, μ -ligandalarni membranalar bilan spetsefik bog'lanishini susaytiradi va bu xolat gistidinni μ -ligandalar retsepsiyasi jarayonlaridagi ishtirokini tasdiqlaydi. Har qanday boshqa retsepsiya kabi opioid retseptorlarni ularning ligandalari bilan retsepsiyasi o'z tarkibiga nafaqat tanib olish jarayonini balki xujayralarga signal berish jarayonini ham qamrab olgan. Xozirgi vaqtda ushbu jarayonlarning ko'plari keraklicha to'liq o'rganilgan.

Adenilatsiklaza. Opioid retseptorlarni adenilats iklaza bilan bog'lanishi bilan bog'liq ko'p masalalar NG108-15 xujayra tizimida har tomonlama chuqur o'rganilgan. NG108-15-xujayralari sichkonlarni N18TG-2 neyroblastomalari va kalamushlarni C6

Bu-1 gliomalaridan olingan gibridomali xujayra tizimidir. Ushbu xujayralar faqat

opiod retseptorlarining bitta tipii δ -retseptorlarini saqlaydi. Opioidlar ushbu tizim xujayralari adenilatsiklazasini ham spontan, ham prostaglandinlar bilan induksiyalangan faolligini ingibitsiyalaydi. Ko'k yutal qo'zgatuvchisining zaxari (tok-sini) opioidlarni NG108-15 xujayralarining adenilatsiklazasini bloklaydi. Bu G_1/G_0 - oqsillarini opioidlarni ingibitsiyalovchi ta'sirida ishtirok etishini ko'rsatadi.

μ va δ -agonistlarining adenilatsiklazaga ingibitsiyalovchi ta'siri bosh miyaning ko'pgina qismlarida (striatum, talamus va vodoprovod yonidagi suyuq kulrang moda) ham kuzatilishi aniqlangan. Bunda bosh miyaning ko'rsatilgan qismlarida adenilatsiklaza-niing ibitsiyalanish jarayoniga κ - retseptorlarini aloqasi yo'qligi ko'rsatilgan. Ammo κ -agonistlari dengiz cho'chqalarining miyachasida adenilatsiklaza faolligini susay-tiradilar.

Klonlashtirilgan μ -, δ - va κ - retseptorlari maymunlarning fibroblastlari va xitoy og'maxonining tuxumdon xujayralaridagi adenilatsiklaza faolligini susaytiradi. Bunday ta'sir ko'k yo'tal qo'zgatuvchisini toksini(zaxari) bilan bloklanadi va bu ushbu retseptorlarni G_1 / G_0 oqsili bilan o'z aro bog'liq ekanligidan dalolat beradi.

Opioidlarni adenilat siklazaga klonlashtirilgan retseptorlar vositasida stimullovchi ta'siri qayd etilgan. Bunday ta'sir ham ko'k yo'tal qo'zg'otuvchisining zaxari (toksini) bilan bloklanadi. Mumtoz bo'lgan nuqtai nazardan adenilatsiklaza $G_{i/0}$ oqsili ta'sirida susayadi. Lekin $G_{i/0}$ oqsili vositasida stimullanadigan adenilat-siklazani ikkinchi tipi qayd etilgan. Opioid retseptorlari bilan tutashgan ikkinchi tipdagi adenilatsiklaza kalamushlarni xid bilish piyoz boshida joylashgan.

Kalsiy kanallari. μ -, δ - yoki κ -opiod retseptorlarini faolligini oshirish kalsiy potensialga bogliq kalsiy kanallarini ingibitsiyalanishiga olib keladi. Ushbu ta'sir ko'k yutal qo'zgatuvchisini toksini(zaxari) bilan bloklanadi va bu xolat xujayra ichida retseptor signal o'tkazish jarayonida G_i va G_0 oqsillarini ishtirokini ko'rsatadi. Klonlashtirilgan κ - retseptorlar diferensiyalanmagan RS12

xujayralarida ham potensialga tobe bo'lgan kalsiy kanallarini susaytiradilar. Bunday ta'sirni ko'k yo'tal qo'zgatuvchisining toksini (zaxari) bloklaydi.

Kaliy kanallari. μ - yoki δ - retseptorlarni faollashtirish potensialga tobe bo'lgan kaliy kanallarini faollashtirishi kuzatilgan. Bunday faollashishi gippokapda, elimshak substansiyasining neyronlarida kuzatilgan. Xuddi shunday ta'sir klonlash-tirilgan μ -, δ - va κ - retseptorlarini o'rganishda ham qayd etilgan. Hamma xolatda ham ushbu ta'sir ko'yutal qo'zgatuvchisi zaxari ta'sirida bloklanganligi xujayra ichida signalni uzatilishi jarayonida G_i/ G_0 oqsillari ishtirok etganligiga ishoradir.

7.7.Opioid retseptorlar dori vositalarini ta'siri uchun nishonlardir.

Opioid retseptorlarini kashf etilishi tufayli barcha narkotik analgetiklar opioid retseptorlari bilan o'zaro ta'sirni o'ziga xosligiga ko'ra agonistlar , antagonistlar va ham agonis ham antogonist xususiyatlariga ega bo'lgan(qisman agonist) vositalarga bo'lingan. Narkotik agonist sifatida hozirgi vaktida morfin, heroin(dia- setilmorfin), gidromorfin(morfin va geroindan farqli o'laroq uni enteral qo'llash mumkin), kodein, morfinni sintetik xosilalari:oksikodon va levorfanol qo'llanmok-

da. Bundan tashqari narkotik analgetik sifatida promedol, meperidin (medol) va uning unumlari hamda metadon (fenadon) va uning xosilalarini qo'llanadi.Morfin

tipidagi qisman antogonistlarga propiram, profadol va buprenorfin kiritilgan. Buprenorfin keng ko'lamda qo'llansa kerak, chunki til ostiga kuyilgan u analgetik sifatida morfindan atigi 10 marta kuchsiz. Bu prenorfin qon zardobida uzoq vaqt saq-lanadi, unga tolerantlik va jismoniy tobellik juda kuchsiz darajada rivojlanadi.

Nalorfin tipidagi kisman agonistlarga pentazotsin, nalbufin, butorfanol mansub. Ulardan eng ko'p qo'llanadigan pentozotsindir. Ammo kuchli ogriqlarda uni qo'llash dozasi ortishi bilan bog'liq bo'lgan psixomimetik ta'sir rivojlantirganligi uchun cheklangan.

Opioidlarni davomli kiritish (ba’zida ikki va uch marta) opioid retseptorlar konsentratsiyasini o’zgarishiga olib keladi. Jonivorlarda o’tkazilgan eksperiment-larda (tajribalarda) opioid retseptorlarini o’zgarishi birinchi navbatda og’riqni qabul qilib oluvchi xududlarda suyuq kulrang modda, qora substansiyada kuzatiladi. Aftidan ushbu mexanizm opioidlarga o’rganish sindromini rivojlanishiga asos bo’lsa kerak.

Opiooid retseptorlarining haqiqiy antagonistlari nalokson va naltrekson analgetik xossasiga ega emaslar, ammo morfin va uning analoglari bilan o’tkir zaxarla-nish bilan kurashishda samaradordir. Morfin bilan surunkali zaxarlanishda ushbu antagonistlar shifobaxsh ta’sir kursatmaydilar va retseptorlarni bloklaganliklari sababli xumorlik sindromi (abstinensiya xolati) rivojlantirishlari mumkin.

SHuni takidlash axamiyatliki opioid retseptorlari bilan nafaqat mumtoz narkotik analgetiklar, balki ba’zi boshqa farmakologik moddalar ham o’zaro ta’sirlanishlari mumkin, jumladan og’riq qoldirish qobiliyati nalokson bilan bartaraf etiladigan anestetik ketamin.

Ketamin ^3N –gidromorfinni kalamushlar bosh miyasidagi opioid retseptorlar bilan bog’langanlik xolatidan xamda in vivo sharoitida, ^3N –etomorfinni sichkonlarni bosh miyasidagi turli soxalaridan ayniksa talamusdan, ammo pustlokdan emas siqib chikara-di. SHunday qilib ushbu natijalar ketaminning og’riq qoldiruvchi xossasi ayniqsa uning(+)-enantomerining ko’p jixatdan opioid retseptorlari bilan o’zaro ta’siri tufayli yuzaga kelishi mumkin. Enkefalinlarning sintetik analogi - dalargin, me’da yara xastaligini ba’zi shakllarini davomida qo’llanmokda. Keyingi yillarda ushbu preparatni anksiolitiklarga xos ta’siri, lekin jonivorlarni dastlabki psixoemotsi-onal xolatiga bog’lik xolda kalamushlarda aniqlanganligi haqida ma’lumotlar paydo bo’ldi. Opioid retseptorlarning bioximik farmakologiyasini rivojlanishi ekzogen hamda endogen opiooidlar safidan ularni fermentlar ta’siriga turg’unligini oshirib og’riqni bartaraf etuvchi yangi, tanlab ta’sir ko’rsatuvchi dori vositalarini yaratishga imkon beradi.

8-BOB. PSIXOTROP MODDALARNING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI

Psixotrop preparatlar yuqori nerv faoliyati va emotsional buzilishlarni bartaraf etish uchun dori darmonlarni o'z ichiga oladi. Psikotrop preparatlarining molekulyar ta'sir mexanizmi, asosan, miyaning neyronlarning retseptorlari bilan o'zaro ta'siri bilan tushuntiriladi [1-7]. Ularning retseptorlari ta'sirining ayrimlari jadvalda keltirilgan

Restertorlar	Ta'siri
D ₂ -dofaminresteptorlari	"Pseudoparkinsonizm", Ekspiramidal yon
H ₁ -Gistomin resteptorlari	Uyquchanlik, vazn ortishi
α 1-adrenoresteptorlar	Ortostatik gipotenziya, taxikardiya
α 2-adrenoresteptorlar	Depressiyani engillashtiradi
Serotonin 5-HT _{2A} - resteptorlari	Psixoz, ruxiy tushkunlik, bezotalik
M-xolinoresteptorlari	Ko'rishning buzilishi, og'iz qurishi, qabziyat, siydikni ushlanib qolishi, xotira buzilishi

Quyidagi guruxlar zamonaviy psixotrop preparatlarga tegishli:

- 1) Anti psixotrop modda va normotimiklar;
- 2) anksiyolitiklar;
- 3) antidipressantlar;
- 4) psixostimulyator.

8.1. Antipsixotiklar va normotimiklar

Antipsixotik vositalarga ruxiy kasalliklarning samarali simptomlarini bartaraf etish kiradi – yolg'onchilik, galyutsinatsiyalar, psixomotor qo'zg'alishi. Ushbu guruxning tayyorgarliklari "neyleptiklar" nomi bilan birlashtirilgan. Biroz ilgari manik simptomlarni oldini olish va yumshatish uchun bir gurux vositachilar taklif etildi - "normotimik". Normotimikaga lityum Ben tuzlari va

ba'zi sudirgiga qarshi moddalar kiradi (valproatlar, karbamazepin). Ular neyroleptiklarga nisbatan ta'sir jixatdan kuchsizroq lekin engil qibul qilinadi profilaktik maqsadda. Neyroleptiklar tashki ta'sirga reaksiyalarning kamayishi va tinchlantiruvchi, kurkuv tuygusini bartaraf etish, agressiyaning zaiflashuvi bilan birga susaytiruvchi ta'sirga ega vositalar. Sedativ moddalardan neyroleptiklar antipsixotik faollikdan sezilarli darajada fark qiladi - shizofreniya va boshka ruxiy kasalliklar bilan ogrigan bemorlarni, gallyutsinatsiya, avtomatizm va boshka psixopatologik sindromlarni bostirish kobiliyati. "Neyroleptiklar" atamasi kupincha ushbu dorilarning aksariyatiga xos b'ylgan noj'bya ta'sirlarning simptomatik majmuasi bilan boglik - neyroleplar, ekstrapiramidal kasalliklar va ortostatik reaksiyalar bilan ajralib turadi. Neyroleptikning darajasi bir kator zamonaviy neyroleptiklar tomonidan tushirilgan. Kupincha neyroleptiklar antipsikotiklar ("antipsikotiklar") deb tasniflanadi. Oddiy dozalarda sezilarli gipnotik neyroleptiklar yoq, lekin uyqu xolatiga olib kelishi va uyquni boshlashi mumkin; ular gipnotik va boshka sedativ dorilarning ta'sirini kuchaytiradilar, antigistamin faolligini namoyon kiladilar, narkotik vositalari, narkotik analgetiklari ("neyroleptoanalgeziya"), narkotik analgetiklari, maxalliy anesteziklar ta'sirini kuchaytiradi va psixostimulyatorli dori ta'sirini kuchaytiradi. Neyroleptiklarning antipsixotik ta'sirining molekulyar mexanizmi bilan boglik asosan dopamin va serotonin subkortikal tuzilmalarini blokirovkalash bilan bog'liq. Shu bilan birga, dopamin tizimlarida nerv impulslarini uzatishda kamayish kuzatildi Mezolimbik va miokardagi miokartikal joylar antipsixotik ta'sir kilish uchun zarur shartdir. Konning ortikcha ekstrapiramidal yon ta'siri va prolaktin mikdorini oshirishi ekstrapiramidal tizimda dopamin tuzilmalarini zuraytirishi va gipotalamik-gipofiz ta'sirining buzilishini aks ettiradi. Impulslarning trigger zonasidagi dofamin neyronlariga va kayt kilish markaziga borishining kamayishi kayt kilishga karshi tasir ko'rsatadi. Kupgina neyroleptiklar markaziy va periferik anti-adrenergik faoliyat bilan, ba'zilari esa xolinolitik, antigistamin va antiserotonin faoliyati bilan xarakterlanadi. Neyroleptiklarning bir qator

xarakterli xususiyati ularning katalitik ta'sirga ega bulish qobiliyatidir. Uzoq muddatli davolanishga nisbatan noyob xayotiy taxlikali asorat - bu neyroleptik sindrom bulib, u preparatni uzgartirishi yoki uzilishini talab kiladi. Neyroleptiklarning neyrokimyoviy mexanizmlaridan eng ko'p urganilgan nerv impulslarining sinaptik uzatilishi jarayonlariga ta'sir kursatishdir. Neyroleptiklarning miyadagi adrenergik, dopaminergik va xolinergik jarayonlarga ta'siri xaqida juda ko'p ma'lumotlar mavjud. Neyroleptiklar gipotalamusning katekolaminergik (adreno va dopaminergik) tizimlarini va miyaning retikulyar shakllanishini susaytiradi va ularning neurotransmitterlariga sezuvchanligini kamaytiradi. Katexolaminergik miya operatsiyalarining kuchayib borishi zaiflashuvi neyroleptiklar ta'sir qilish mexanizmining patogenetik elementlaridan biridir, chunki zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, psixopatologik jarayonlarning bir kismi noradrenalin va dopaminning shakllanishi, tuplanishi va metabolizmi uzgarishi bilan birga keladi. Neyroleptiklarning antipsikotik faoliyati, asosan miyaning limbik tizimining dopaminergik retseptorlari ta'siriga boglik bulib, markaziy adrenergik retseptorlari (ayniqsa, retikulyar shaklda) tushishi klinikada kuzatiladigan gipotenziv ta'sirlarni aks ettiradi. Dopaminning mediator faoliyatining susaytirishi bilan antipsixotiklarning antipsixotik faoliyati bilan bir katorda, ular sabab bo'lgan asosiy yon ta'sir xam parkinsonizmga o'xshash ekstrapiramidal kasalliklardir. Neyroleptiklar miyadagi dopamin retseptorlari antagonistlari sifatida qabul qilinishi mumkin, buning natijasi shuni kursatadiki, neyroleptiklarning bevosita (apomorfin) va bilvosita (fenamin) dopamin retseptorlari agonistlarining ta'sirini bloklashi, nigrostriatsiya tizimining dopaminli retseptorlari blokadasiga asoslangan neyroleptiklarning katalizatorlar ta'siri - taxmin qilingan neyroleptik ekstrapiramidal sindromning neyrokimyoviy mexanizmi. Ekstrapiramid ta'sirining yon ta'siri antipsixotiklarning antipsixotik faolligi bilan tulik boglik emas, bu miyaning turli dopaminergik tuzilmalarining turli kimyoviy birikmalarga teng bulmagan sezgirligini kursatadi. Shu sababli, olimlarning sa'y-xarakatlari ekstrapiramid

ta'sirining anik yon ta'siri bulmagan xolda, neyroleptiklarni selektiv antipsixotik ta'sirga ega bulishga karatilgan. Bugungi kunda serotonin retseptorlariga ta'sir ko'rsatadigan bir kator neyroleptiklar ishlab chikildi. Ular qabul qilinganida ekstrapiramidal kasalliklar yo'k kilinadi yoki tasiri susaytiriladi. Ushbu dorilarning dopamin retseptorlari uchun kichkina yaqinligini xisobga olgan xolda ular atipik neyroleptiklar deb ataladi. "Tipik" galoperidol bilan solishtirganda atipik neyroleptiklarning nisbiy yaqinligiga oid ma'lumotlar Jadvalda berilgan. 8.2. Odatda neyroleptik (galoperidol) urtacha davolovchi dozasi miya ichidagi bazal ganglionlarning dopamin qabul kiluvchilarining 70-80 foizini tusib, ekstrapiramidal kasalliklarning yukori xavfi bilan bog'lik. Aksincha, atipik neyroleptiklar qullash (klozapin) preparatning 5-HT₂ kabi serotonin retseptorlari uchun imtiyozli ulanishi bilan birga keladi, bu ekstrapiramid ta'sirining yon ta'sirini rivojlanish extimoli kamligiga mos keladi. "Ideal" neyroleptikni izlash goyasi uzining dori-darmonli va retseptorlari profilidagi D₂ turini dopaminli retseptorlari uchun yukori ta'sirga ega bulish zarurligiga asoslangan edi (aslida bu suboilada atipik neyroleptiklar yukori ta'sirga ega bulgan D₃ va D₄ subtiplarini xam uz ichiga oladi) va bir vaktning uzida serotonin 5-HT₂-tipli retseptorlariga xam. Tadkikotlar shuni kursatdiki, miyaning bazal ganglionlari xududida keng tarkalgan bulib kursatilgan D₁ subtipining dopamin retseptorlari uchun antipsixotik ta'sir namoyon bulishining sharti emas; psixotik klinikada ushbu retseptorning maxsus yaratilgan tanlovli blokerlari samarasiz edi. Yangi yo'nalishning rivojlanishi natijasida risperidon, raplopride, remoksiprit, olanzapin va ketiapin kabi uchinchi avlod antipsixotiklarni ishlab chikish va amaliyotga joriy etildi. Ularning barchasi, uzlarining oldingi a'zolari (klozapin va boshkalar) kabi, atipik antipsixotik dorilargacha ba'zi retseptlar bilan murojaat kilishlari mumkin. Ushbu guruxning vositalari uchun psixozlarni davolashda yukori klinik samaradorlik juda ishonchli namoyon buladi. Ushbu moddalarning ta'sir mexanizmlarini zamonaviy tushunish nuktai nazaridan Retseptorlari profilining kiyosiy xarakteristikasi, ya'ni miyaning bir yoki boshka neyrotransmitter retseptorlariga

yakini, shubxasiz, kizikish kasb etadi (8.2-jadvalga karang). Takkoslash uchun, galoperidolning retseptorlari xarakteristikalarini xam bu erda takdim etiladi. Atipik neyrotiklardan farqli ularok, D2 dopamin retseptorlari uchun barcha yukori yakini ega, xamda ularning barcha tur-navlari va serotonin 5-HT2 retseptorlari uchun nisbatan kam yakini mavjud. Psikofarmakologik profil uchun katta ahamiyatga ega bulgan Affinitetning atipik neyroleptiklar va galoperidol xarakteristikasi(nisbatan yakini, otn. ed.)

Resteptor tipi	klozapin	Olanzapin	remoksiprid	Risperidon	galaperidol
Dofamin					
D ₁	85	31	net	75	10
D _{2L}	60	11	125	1,5	0,5
D _{2S}	35	11	54	1,5	0,5
D ₃	300	-	net	6,7	2,0
D ₄	9	27	net	-	2,0
D ₅	35	-	-	-	27
Serotonin					
5-NT.a	875	net	net	16	net
5-HT _{2A}	8	5	net	0,6	74
5-HT _{2C}	12	23	net	16	net
5-HT ₃	170	140	net	Net	net
5-HT ₆	4	2,5	net	425	net
5-HT ₇	6,3	104	net	1,4	263
Xolienergik					
M ₁	1,8	1,9	net	Net	net
M ₂	21	18	net	Net	net
M ₃	13	25	net	Net	net
M ₄	12	13	net	Net	net
M ₅	3,7	-	net	Net	net

Adrenergik					
α_1	7	19	net	2	46
α_2	8	280	net	3	360
B ₁	net	net	net	net	net
Proche					
Gistamin N ₁	6	7	net	155	net
Σ	net	-	60	-	5

galoperidol, α_1 tipidagi adrenoretseptorlarga va extimol, glutamat retseptorlarining NMDA-turi retseptor-kanal majmuasini "sigma" mintakasiga boglash kobiliyatiga ega. Yakinda mashxur bulgan risperidonning neyroleptik retseptorlari profili xaloperidol profiliga tugridan-tugri karshidir; Bu erda 5-HT_{2A} tipidagi serotonin retseptorlarining yakinligiga yukori e'tibor karatiladi, shu bilan birga D2-dofamin retseptorlari bilan bir xil darajada faoliyat kursatadi. Atipik neyroleptiklarni sintez kilish buyicha keyingi tadqiqotlar qiziqarli buldi ularning ta'sir mexanizmini urganish va bunga asosan an'anaviy neyroleptiklardan farkli ularoq yangi funktsiyalarga ega bo'lgan yangi aralashmalar, uning ta'sir mexanizmi D₂ tipidagi dofamin retseptorlari bilan chegaralanishi bilan cheklangan. Ko'pgina atipik antipsixotiklar ta'sir mexanizmiga kura ikki guruga bulindi. Klozapin, olanzapin va ketiapinni o'z ichiga olgan birinchi dorilar guruxi turli xil neyrotransmitter tizimlari, xususan, dopamin, serotonin, noradrenergik, xolinergik va gistamin retseptorlari bilan o'zaro ta'siri bilan ajralib turadi. Risperidon, amperosid, sertindoldan tashkil topgan ikkinchi gurux va ziprasidon, uning ta'sirini asosan fakat 2 turdagi retseptorlarning ta'siri orkali - dopamin va serotonin ta'sirini kursatadi. Bunday holda, bu dorilardagi serotonin retseptorlarini blokirovkalash kobiliyati dopamin D₂ retseptorlari bilan boglanish kobiliyatidan ustundir. "Dopaminergik" va "serotonin" tuzilmalari urtasida uzaro munosabatlar mavjudligi sababli, bu "anti-salbiy" ta'sirning paydo bulishi va ekstrapiramid ta'sirining yon ta'sirining yo'qligi yoki kuchsizligi zaifligini tushuntiradi.

Ushbu atipik neyrotiklarning barchasi hozirgi vaktida laboratoriya-eksperimental va klinik sharoitda sinovdan utkazildi, unda bu moddalar antipsixotik faolligi spektri kupincha tasdiklangan. Sunggi yillarda zamonaviy izlanish usullari (pozitron emissiyatomografiyasi) ning yechimini topish imkoniyati tufayli (neyroleptiklarning dofamin resteptorlari ta'siriga nisbatan yangi g'oyalar yuzaga keldi, unga ko'ra, bu blokirovkaning davomiyligi ushbu dorilarning ta'sir mexanizmidagi yetakchi rol o'ynaydi va bu blokadaning kuchi va hajmini oshiradi. Shu bilan birga, D₂ resteptorlari blokadasi qanchalik qisqa bo'lsa, ko'proq endogen dofamin fiziologik funktsiyalarini (kognitiv jarayonlarni nazorat qilishni ham o'z ichiga oladi) va aksincha, D₂ resteptorlari blokadasi qanchalik uzoq bo'lsa, shunchalik dofamin etishmovchiligi anniqroq bo'ladi va natijada birqator funktsiyalarning kuchsizlanishi, bu neyromediatorga vositachilik qilgan. "Fast-off-D₂" (D₂ resteptorlarining tezkor tiklanishi) gipotezasi bo'yicha D₂ resteptorlari tez tarqalishi bilan xarakterlanadigan neyroleptiklar amisulfirid, klozapin va ketiapin (atipik antipsixotiklar) vasekindisostastiyalanishbilangaloperidolvaxlorpromazinkabiodatdaneyroleptiklardir. Risperidon, olanzapin va ketiapin psixoenergetik ta'sirga ega zamonaviy neyroleptiklar bo'lib, ular kam yon ta'sirga ega. Dori-darmonlarning muhim xususiyati klassik neyroleptiklarga qarshilikning rivojlanishida terapevtik samaradorlikdir. Ularni qabul qilish bemorlar tomonidan yanada osonroq qabul qilinadi va ularning ijtimoiy moslashuviga yordam beradi. Shu bilan birga, ma'lum antiserotonin ta'siri tufayli depressiv simptomologiya mavjud bo'lsa, bu preparatlarni qabul qilish tavsiya etilmaydi. Neyroleptiklarning bir nechta o'ziga xos xususiyati (butirofenon va fenotiyazinning xosilasi), bu moddalarning sinaptik ta'sirini ro'yobga chiqarishda rol o'ynashi mumkin bo'lgan miyadagi presinaptik asab tugunlari orqali GAMK qaytarilishini susaytirish qobiliyatidir. Ko'p sonli biokimyoviy tadqiqotlar (Farmakologiya institutida RAMS) neyroleptiklar, asosan aminazin, markaziy asab tizimidagi almashinuvning ko'p qirralariga murakkab ta'sir ko'rsatganligin iko'rsatdi. Hatto dastlabki tadqiqotlar ham shunday edi ayrim neyroleptiklar miya to'qimasini kislorod iste'molini

o'zgartirganligi aniqlandi, bu, aksincha, respirator zanjirda, asosan dehidrogenazdagi turli fermentlarning faolligiga ta'sir qiladi. Keyinchalik, neyroleptiklarta'sirida miya to'qimalarining energiya almashinuvini bostirish murakkab xarakterga ega bo'lganligi aniqlandi: elektronni tashish, nafas olish va fosforilashishning tarqalishi va energiyani uzatishni susaytirish mumkin. Bundan tashqari, ko'plab tadqiqotlarda membran ATPazalar (asosan Na^+ va K^+ ga bog'liq) faolligiga neyroleptiklarning susaytiruvchi ta'siri aniqlandi. Bu ta'sirlar, ehtimol, o'ziga xos emas, balki neyroleptiklarning biologik membranalar bilan o'zaro aloqada bo'lishiga bog'liq va shutariqa kletchatkali metabolizmning turli jarayonlariga ta'sir ko'rsatadi. Neyroleptiklarni uzoq muddat qo'llash bilan, odatda, ularga qaramlik, ehtimol, depressiyani rivojlantiradi. Doriga qaramlik yo'q, lekin tolerantlik rivojlanishi mumkin. Neyroleptiklarning eyforiya keltirib chiqarish qobiliyatining yo'qligi, giyohvandlikning oldini olish uchun birinchi qator dorilardir. Neyroleptiklarni qo'llash bilan yuzaga kelgan turli xil yon ta'sirlar orasida umumiy qo'zg'alish, apatiya, uyquchanlik, quruqog'iz, gipotoniya, ortostatik kollaps, ginekomastiya, osteoporozga e'tiborberishingiz mumkin. Ko'pincha dispeptik buzilishlar kuzatiladi. Turli xil neyroleptiklardagi bu xususiyatlar turli darajalarda ifodalanadi, ularning asosiy antipsixotik ta'sir bilan kombinastiya siprofilaktik aprofilini va psixiatriya va boshqa tibbiyot sohalarida foydalanish uchun ko'rsatmalarni belgilaydi. Yangi antipsixotiklarni yaratish ularning markaziy asab tizimining dofamin, serotonin, adreno va gistamin ergik tuzilmalari bilan resteptorlari bilan o'zaro ta'sirlanishini o'rganish orqali amalga oshirildi. Uchinchi avlodga tegishli bo'lgan atipik neyroleptiklarning (risperidon, olanzapin, kestipin va boshqalar) hozirgi zamon vakillari yuqori antipsixotik ta'sirga ega bo'lib, galoperidoldan kam emas, ekstrapiramidal simptomlarning yo'qligiga qadar zaif ifodalangan, past toksiklik mavjud. Olanzapinatopik antipsixotik bo'lib, u dofaminni (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), serotonin (5-HT_{2d} , 5-HT_{2st}) resteptorlari, M-xolinorezeptorlari (M_1 M_2 , M_3 , M_5), α -adrenergik resteptorlari va H_1 resteptorlari. O'tkir davrda olanzapinning samaradorligi bir qator klinik

tadqiqotlarda o'rganildi, u plastebo bilan solishtirildi, odatda (galoperidol, xlorpromazin) va atipik antipsixotiklar bilan solishtirildi. Plastebo-nazoratli tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, olanzapin ruhiy kasalliklarning zo'ravonligini pasaytiradi, ijobiy belgilarni yo'q qiladi va davolash muvaffaqiyatining ehtimolini oshiradi (masalan, aqliy kasalliklarning og'irlik darajasining 20% yoki undan ortiq kamayishi bilan aniqlanadi). Biroq, turli xil olanzapin dozalarining salbiy alomatlarga ta'siri haqida gima'lumotlar bir-biriga to'liq mos kelmaydi. Salbiy alomatlarining zo'rayishini pasayishi, birinchi salbiy alomatlarni to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qilishdan ko'ra, ikkinchi ziyon belgilari (masalan, parkinsonizm va psixoz tufayli) olanzapin ta'siridan kelib chiqadi. Olanzapin davolashda muvaffaqiyatga erishish ehtimoli borligi, ruhiy kasalliklarning zo'riqlashini yaxshilash, samarasiz va salbiy alomatlarining og'irligini kamaytirishda galoperidoldan ustun edi. Ketiapin bloklari dofamin (D1, D2), serotonin (5-HT1a, 5-HT2d, 5-HT2st) restseptorlari, α_1 va α_2 -adrenoseptorlar va H₁ restseptorlari. O'tkir davrda olanzapinning samaradorligi bir qator sinovlarda o'rganildi, u plastebo, odatda (galoperidol, perfenazin) va atipik antipsikotiklar bilan solishtirildi. Plasebo-nazorat ostida bo'lgan barcha tekshiruvlarda olanzapin ruhiy kasalliklarning zo'rayishini pasaytiradi, davolash muvaffaqiyatining ehtimolini oshiradi (masalan, ruhiy kasalliklarning og'irligini 20% va undan ortiq darajada kamaytiradigan tarzda aniqlanadi) va samarali simptomlarni yo'q qiladi. Kvetiapinning salbiy alomatlarni bartaraf etish qobiliyatining dalili shunchalik ishonarli emas, chunki turli dozalarining samaradorligi haqidagi ma'lumotlar to'liq izchil emas. Salbiy alomatlarining zo'rayishini pasayish ekveti kvetiapinning boshlang'ich salbiy alomatlari to'g'ridan-to'g'ri ta'siridan ko'ra, ikkinchi darajali salbiy alomatlar (masalan, parkinsonizm va psixoz sababli) ta'siri bilan izohlanadi. Qiyosiy tekshiruvlar ketiapinni qabul qilmasligini va ayrim hollarda ruhiy kasalliklarning zo'ravonligini, samaradorlik va salbiy alomatlarni va terapevtik javobni olish ehtimoli ta'sirida odatdan neyroroleptiklarni (haloperidol, xlorpromazin) oshib ketishini ko'rsatdi. Ushbu tajribalarning meta-tahlillari ketiapin va odatda

antipsixotiklarning taxminan bir xil samarasini ko'rsatdi. Neyroleptiklarning yangi maqsadlari. Klozapin, eng ko'pi sifatida samarali antipsixotik vositalar, serotonin 5-HT₂ aresteptorlarining dofamin D₂ resteptorlariga qarshi antagonistik ta'sir ko'rsatadi va dofamin D₁ resteptorlari va muskarin M₁ va M₄ resteptorlariga qarshi agonistik faoliyat ko'rsatadi. Pozitron emissiya tomografiyasidan foydalanib, muskarin resteptorlari soni shizofreniyada sezilarli darajada kamayganligi va muskari M₁ resteptorlarining qisman agonistlari aniq antipsixotik ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi. Shuning uchun, M₁ resteptorlari kelajakda antipsixotik vositalarning maqsadi bo'lishi mumkin. Emissiya tomografiyasi ma'lumotlariga ko'ra, dofamin D₁ resteptorlari zichligi shizofreniyada kuchayadi. D₁ resteptorlari agonistlari eksperimental hayvonlarni o'rganishni yaxshilashlari ma'lum, ammo klinik foydalanish uchun D₁ resteptorlari ustida selektiv ta'sir ko'rsatadigan preparatlar hali ishlab chiqilmagan.

8.2. Anksiyolitiklar

Anksiyolitiklar (trankvilizatorlar, ataraktikalar) qo'rquv, tashvish, aqliy zo'riqish holatini yo'qqiladi. Neyroleptiklardan farqli o'laroq, ular antipsixotik xususiyatlarga ega emaslar. Trankvilizator lartarixi 1950 yillar oxiriga kelib, antisensitivlik bilan ishlovchi birinchi aralashmalar sintez qilingan - meprobamat, gidroksisin, benzodiazepinar alashmalari. Anksiyolitik ta'sirga ega bo'lgan bir necha yuz moddalar ma'lum. 1970-yillarning o'rtalaridan sedativ sifatida trankvilizatorlarni nazorastiz foydalanishga yo'l qo'ymaslik haqida fikr paydo bo'ladi. Ruhiy kasalliklarning tashvish belgilarini davolashda va benzodiazepinlarga alternativ sifatida davolashda qo'llaniladigan bir qator neyroleptiklar (antidepressantlar) va antidepressantlar (fluoksetin), antigistamin (dimedrol, suprastin) sedativ va ozgina anksiyolitik ta'sirga ega. Neyrofizologik tadqiqotlar trankvilizatorlar ta'siri ostida miya subkortikal maydonlarining (limbik sistema, talamus va gipotalamus) eksitabilligi emostional reakstiyalarni bajarish va bu tuzilmalar va miya yarim kortekslari o'rtasidagi o'zaro ta'sirni susaytirish uchun javobgar ekanligini ko'rsatdi. Trankvilizatorlar shuningdek

polisinaptik umurtqa reflekslariga ta'sir qiladi, bu esa mushaklarning miorelaksastiyasini chaqiradi. Neyroximik jihatdan trankvilizatorlar neyroleptiklarga qaraganda kam samarali. Propandiolalar nerv mediatorlariga ta'sir qilmaydi. Benzodiazepinlar miya strukturalarida dofamin va noradrenalin shakllanishi va ta'sirini o'rta darajada susaytiradi. Benzodiazepinlarning neyromediator Y-aminobutirik kislota (GAMK) bo'lgan miya tizimlarida susayishini kuchaytirganligi aniqlandi. GAMK – markaziy asab tizimidagi asosiy susaytiruvchi neyroperidatchik – sintez qilinadi glutamatning dekarboksillanishida. GAMK molekulyar resteptorlarning ikki asosiy guruhiga ta'sir qiladi: GAMK_A / GAMK_B kabi ionotrop resteptorlari va GAMK-GAMK_A-resteptorlari kabi metabotropik resteptorlari xlorid ionlari uchun kanaldir. Faollashtirilgach, xlorid ionlari neyronga kirib, eshikni ko'taradi plazmamembranasining ekspluatastiyasi, interferentsial uzatish samaradorligini kamaytirish va butun markaziy asab tizimining qo'zg'aluvchanligi. Benzodiazepinlar GAMKning GAMK_A resteptorlari ta'sirini kuchaytiradi, bu ularning trankillovchi ta'sirini aniqlaydi. Sutemizuvchilardan GAMK_A resteptorlari kamida 16 ta subbirlikdandan iborat va ular etti sinfga bo'linadi. Ushbu subbirliklarning birikmalari resteptorlarning ko'p izoformlarining mavjudligiga sabab bo'ladi va subbirliklar tarkibi GAMK_A resteptorlari allosterik modulatorlarining ta'sirini (masalan, neyosteroidlar, sink, benzodiazepinlar va barbituratlar) o'ziga xosligini aniqlaydi. Subbirliklar tarkibi shuningdek resteptorlarning aktivizastiya kinetikasini belgilaydi va ularning desensitizastiyasiga ta'sir qilishi mumkin. Neyronlarning GAMK_A-resteptorlari bo'linmalari epileptogenez paytida o'zgarishi mumkin. GAMK_A-resteptorlari kanali xlorid ionlari va ba'zan uchun o'tkazilishi mumkin bikarbonat ioni. Asab tizimida GAMK_A resteptorlari faollashishi, odatda, Cl⁻ ning neyronga kiritilishiga va hujayraning hiperpolarizastiyasiga olib keladi. Xlorid ionlarining kerakli gradiyentini kaliy / xlorli kotransporter tomonidan saqlanadi, bu resteptorlarning stimullanishini to'xtatgandan so'ng «Cl⁻» ni tashqariga chiqarishni boshlaydi. GAMK_A resteptorida GAMK ulanadigan

joydan boshqa modulyastion saytlar mavjud. Ushbu saytlarda faoliyat ko'rsatadigan moddalar $GAMK_A$ –reseptorlari faolligini agonist tomonidan oshiradi yoki aksincha kamaytiradi. Allosterik modulyatorlarning ushbu saytlaridan biri benzodiazepin reseptorlari hisoblanadi. Ushbu reseptor - antikonvülzanlar, barbituratlar va benzodiazepin lerinmaqsadi. Benzodiazepin reseptorlarining faollashuvi 7-aminobutirik kislota $GAMK_A$ reseptorlariga yaqinlashishiga olib keladi. $GAMK$ reseptorlari orasida benzodiazepinlarga nisbatan sezuvchanligi uchun farqlar ushbu reseptorlarga kiruvchi subunistiyalarning tengsiz tarkibi bilan izohlanadi. $GAMK$ -reseptorlari allosterik modulyastiyasiboshqasaytbarbiturat bog'lanish joyidir.

Barbituratlarga sezgir bo'lgan $GAMK_A$ reseptorlari miyada benzodiazepinga sezgir bo'lgan $GAMK_A$ reseptorlariga nisbatan ko'proq tarqalgan. Zamonaviy trankvilizatorlarning xarakterli barcha farmakologik va terapevtik xususiyatlariga ega bo'lgan birikmalarga qo'shimcha ravishda, tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadigan, ammo "klassik" trankvilizatorlar ta'siridan farq qiluvchi moddalar olinadi. Ushbu moddalar odatda "kunduzi" trankvilizatorlar deb ataladi. Tinchlantiruvchi ta'sir kuchiga ko'ra, ular fenazepamga nisbatan kamroq, ammo ular susaytiruvchi ta'sirga ega emas va terapevtik dozalarda aniq bir miya relaksiyaga olib kelmaydi. Ular antikonvülsan ta'siri kam yoki hech yo'q. Ular kamroq buziladi, ular kunduzgi (ishchi) soatlarda keng qo'llanilishi mumkin depressiyaga chalingan bemorlarda kayfiyatni yaxshilashi mumkin. "Kunduzgi" trankvilizatorlar turli xil kimyoviy guruhlarga kiradi - mebikar, benzodiazepinlar, mesapam va grandaxin. Yangi ichki rivojlanish Rossiya Tibbiyot fanlar akademiyasining Farmakologiya ilmiy-tadqiqot institutida ishlab chiqilgan, afabazol bo'lmagan benzodiazepin trankvilizatoridir. V.V.Zakusov va Z.A.O Masterlek tomonidan ishlab chiqarilgan, bu ham $GAMK_A$ reseptorlari ishiga ta'sir qiladi. Unga aytilgan odat tusiga ega emas. Kimyoviy tarkibida afobazol merkaptobenzimidazolning türevlerine ishora qiladi. Benzodiazepinreseptorlariagonistiningxususiyatlariga ega emas edi. Preparat ta'siri $GAMK_A$ reseptorida membrana bog'liq o'zgarishlarning susaytirishiga

asoslangan bo'lib, u tegishli ligand uchun uning mavjudligini kamaytiradi. Afobazol "qisqa umr" dorilarga tegishli bo'lib, yarim umr 0.82 ± 0.54 soatni tashkil etadi, maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti $0,85 \pm 0,13$ soatni tashkil qiladi va preparatni tanada saqlash o'rtacha $1,6 \pm 0,86$ Hayvonlar ustida afobazolning preklinik tadqiqotlarida uning anksiyolitik ta'siri va sedativ ta'sir yo'qligi isbotlangan. Afobazol (5-etoksi-2- [2- (morfolino) -etiltio] benzimidazoldigidrokloridning va uning asosiy metabolitlari M-11 {2- [2- (3-oksomorfolin-4-yl) -etiltio] 5-etoksibenzimidazolgidroxloridi. Afobazolning 61 ta resteptorlari bilan o'zaro ta'siri ($K_1 = 5.9 \cdot 10^{-6}$ M), melatonin MT1 ($K_1 = 1.6 \times 10^{-6} \sim 5M$), MT3 ($K_1 = 9.7 \times 10^{-7}M$), resteptorlari, MAO-A ning tartibga soluvchi qismi ($K_1 = 3.6 \cdot 10^{-6}$ M). MT-3 resteptorlari bo'yicha M-11 ning ligand xususiyatlari aniqlandi ($K_1 = 3.9 \cdot 10^{-7}$ M). Konfokal mikroskopik tashqi membrana modelga endoplazmik retikulumdan 6 resteptorlari translokasiya yon ko'rsatadi tomonidan hipokampal Uyal HT-22, 30, so'ng va u afobazol MAO-A qaytarin inhibitori, deb tashkil etildi 10^{-8} M bilan xamda afobazol bilan 60 min inkubatsiya abadiylashtirilgan. Olingan ma'lumotlar afobazolning ilgari qayd etilgan anksiyolitik va neyroprotektiv xususiyatlariga moskeladi. *In-vitro* va *in vivo* tajribalarida afobazolning neyroprotektiv xususiyatlarini ishemik va gemorragik instruktsiyadan foydalangan holda farmakologik tekshirish o'tkazildi. Stressga javoban emostional stress reaksiyasining turli fenotiplari bo'lgan hayvonlarda BDNF miya yarim nörotrofik omil darajasidagi o'zgarishlarda chiziqli farqlar aniqlandi. Afobazol (5 mg / kg) BDNF darajasining pasayishiga yo'l qo'ymasligini ko'rsatdi va uning ta'siri genetik jihatdan aniqlangan qo'rquv reaksiyasi bo'lgan hayvonlarda ko'proq aniqlangan. Ushbu tajribalar qatorida afobazolning anksiyolitik va neyroprotektiv xususiyatlarining kombinatsiyasi farazlari tasdiqlangan. Afobazolning neyroprotektiv ta'siri hujayra madaniyatida oksidlovchi stress va glutattoksisitining modellarida ko'rsatildi. Afobazolning neyroprotektiv ta'siri ishemik va gemorragik inmoz modellarida keng ko'lamli dozalarda tasdiqlangan. Terapevtik oynada dastlabki dasturda samaradorlikni o'z ichiga

olgan optimal usullar aniqlandi. Afobazolning miyaning mo'tadil o'tish davridagi ishemiyasiga uchragan kalamushlarda miya qon oqimining sezilarli darajada oshishi va umumiy karotis arteriyalarining yopilishi natijasida ishemik sharoitda hayvonlarning omon qolishini kuchaytirishi isbotlangan. Anksiete kasalliklari bo'lgan bemorlarda afobazol va diazepamning qiyosiy klinik mashg'ulotlarida klinik ta'sirning asta-sekin rivojlanishi va afobazolga nisbatan yaxshiroq bardoshlik aniqlangan. Ushbu preparat surunkali davolashda benzodiazepinlardan ustun bo'lishi mumkin. Afobazolning ta'sirining o'ziga xos xususiyatlari anksiyolitik ta'sirning asta-sekin rivojlanishi bo'lib, anksietaning kognitiv tarkibiy qismiga, yaxshi tolerabilitee, preparatni qabul qilishni keskin to'xtatib qo'yadigan sindromning yo'qligiga bog'liq. Klinik amaliyo tuchun maqbul bo'lgan psixofarmakologik faoliyat sohasi bilan yangi anksiolitikaning paydo bo'lishi, geratrik bemorlarda va stressli holatdagi odamlarda keng ko'lamli ambulatoriya amaliyotida (shu jumladan, neyrologik va umum somatik) umumiy xavotirda foydalanish istiqboliga dalolat beradi. Shuni ta'kidlash kerakki, afobazol – butanlovli anksiolitik va jahonga o'xshash analoglari yo'q. Sedozstiya yo'qligi, mushaklarning gevşemesi, xotira buzilishi, qaramlik va siqilish sindromi tufayli, benzodiazepin trankükleyistilerinden umuman farq qiladi. Afobazol neyroprotektiv xususiyatlarga ega bo'lib, u keng miqyosli aqliy va nevrologik kasalliklarda foydalanish uchun umid baxsh etadi. Afobazol bu- analoglarga ega bo'lmagan selektiv anksiolitik hisoblanadi. Benzodiazepin trankvilizatorlaridan sedastiya, miorelaksastiya, xotira susayishi, qaramlik va bekor qilish sindromini yo'qligi bilan farq qiladi. Afobazol neyroprotektorlik hususiyatiga ega bo'lib, psixik va nevrologik kasalliklarda keng spektrda ishlatiladi.

8.3. Antidepressantlar

Antidepressantlar depressive holatlarda qo'llaniladi, bunday holatlarda apatiya, kayfiyat yo'qligi, psixik va harakatlanishda tormozlanish kuzatiladi. Jismoniy va aqliy faoliyat buziladi, psixik depressiyaning og'ir shaklida o'z joniga qasd qilishlar ham uchrab turadi va bu patologiyaaning ijtimoiy ahamiyatini bildiradi.

Antidepressiv moddalar, kayfiyatni ko'taruvchilar, psixik va harakatlarni qaytaruvchilar, dastlab timoanaleptiklar deb ataladi.

Depressiyalarni davolovchi preparatlar qator neyromediatorlarning konsentrastiyasiga, shuningdek ularning bosh miyadagi resteptorlariga ta'sir etadi, ularning mediator sistemalar ta'siridagi farqlar farmakoterapiya samaraliligi va nojo'ya ta'sirlarini belgilab beradi/

Hozirgi vaqtda antidepressantlarning uchta asosiy mexanizmi aniqlangan—monoaminlarning qayta ushlanishiga, MAO ingibirlanishiga ta'sir etish va katexolamin va serotoninlarni resteptorlari bilan bevosita ta'sir etish.

“tipik” antidepressantlarga neyromediatorlarning konsentrastiyasini o'zgartiruvchi preparatlar, “atipik” esa ko'proq resteptor ta'sirlanuvchi moddalar, noradrenalin va serotoninning MNT dagi miqdoriga kam ta'sir qiluvchi yoki ta'sir qilmaydigan moddalar hisoblanadi.

Depressiv holatlar patogenezi haqida turli gipotezalar bor. Ko'p vaqt davomida depressiyaning katexolamin gipotezasi tan olingan bo'lib, u MNTda dofamin va noradrenalin etishmovchiligi bilan izohlangan. Farmokologik qidiruvlar asosida MNT da noradrenalin miqdorini oshiruvchi, NA ushlanishini bloklovchi yoki uning MAO ishtirokidagi metabolizmini ingibirlovchi preparatlar yaratilishi dolzarb edi. Lekin katexolaminlar metabolizmi siljishi depressive bemorlarga xos bo'lgan kayfiyat va xulqni o'zgartira olishi haqida bevosita isbotlar mavjud emas.

Depressiv holatlarning genezida serotonin almashinishi buzilishi roli haqidagi gipoteza ham keng tarqalgan (indolaminergik nazariya). Ba'zi bemorlarda likvorda serotonin metabolite—5-oksiindolsirka kislotaning likvordagi miqdori kamayishi aniqlangan. Antidepressantlarning serotoninergist stomponent harakati serotoninning nerv oxirlari tomonidan qayta ushlanishini ingibirlovchi ta'sirlari aniqlangandan so'ng asosiy e'tibor qaratila boshlandi. Lekin ushlanish ingibirlanish darajasi va terapevtik effestt orasidagi muvofiqlikni aniqlashga qaratilgan ishlar natijasida hech qanday korrelyastiya aniqlanmadi. Organizmda trisiklik antidepressantlar — uchlamchi aminlar, serotoninning ushlanishiga

susaytiruvchi ta'sir ko'rsatib NA ning ushlanishini tormozlovchi metabolitlar hosil qiladi. "atipik" antidepressantlar guruhiga kiruvchi alohida preparatlar neyromediatorlarning qayta ushlanish jarayonlariga ta'sir etmaydi. Membrana resteptorlari zichligining va melatonin sekrestiyasi sutkalik ritmlarining depressiyada o'zgarishi depressiveiv holatlarning sirkad nazariyasi shakllanishiga yo'l ochdi. Antidepressantlarning qo'llanilishi melatonin miqdori bioritmi normallashtiruviga olib keladi. Bu epifiz gormonni kiritish antidepressantlar effektini modullaydi. Bu gipoteza hali ham rivojlanmoqda. Oxirgi yillarda antidepressantlarning posstinaptik ta'siriga katta e'tibor qaratilmoqda. Bu guruh preparatlarining umumiy xususiyatlaridan biri ularni doimiy tarzda kiritib turilganda NA-bog'liq adenilastiklazaning faolligini susaytirishi hisoblanadi. Nafaqat farmakologik moddalar boshqa terapevtik qabullar (elektrosudroroj terapiya) ham ushbu ferment sistema sezgirligini pasaytiradi. Adenilastiklaza reaksiyalari o'zgarishi bilan parallel ravishda B-adrenoreseptorlar soni ham o'zgaradi. Resteptor apparatning vaqtincha adaptive o'zgarishlari terapevtik effekt rivojlanishi vaqtlari bilan to'g'ri keladi. B-adrenoreseptorlarning regulyastiyasi susayishi a-adrenergik neyronlar faolligi oshishiga va MNT stimulyastiyasiga olib keladi. B-adrenoreseptorlarning bosh miyadagi miqdori uning trombositlardagi soniga proporsional hisoblanadi. Bu resteptorlarning trombositlardagi sonining kamayishi antidepressantlar effektivligini baholashdagi kriteriylardan biri hisoblanadi. Bu preparatlarda posstinaptik effekt borligi nerv hujayralarini ligandlar birikishi joylari soni o'zgarishi orqali resteptor apparati adaptastion almashinishi gipotezasiga asos yaratdi. Antidepressantlar bevosita ("atipik" antidepressantlar) va mediator konsentrastiyasini o'zgartirish orqali (MAO ingibitorlari, imipraminsimon preparatlar) ta'sirlanishi mumkin.

Bu gipoteza hozirgi kunda tan olingan bo'lib uning asosida yangi preparatlarni izlash ketmoqda.

Zamonaviy antidepressantlar klassifikastiyasi (Raevskiy bo'yicha, o'zgarishlar bilan) quyidagi guruhlarni o'z ichiga oladi.

1. Trisiklik antidepressantlar va unga qardosh birikmalar.

Vakillari– amitriptilin, imipramine, dezipramin, klomipramin, pipofezin pirazidol, deksepin, trimipramin.

Ta'sir mexanizmi – noradrenalin va serotoninni bosh miya nerv oxirlari tomonidan qayta ushlashini neselektiv susaytirish.

2. Monoaminooksidaza ingibitorlari (MAOI):

a) noselektiv– nialamid, fenelzin, tranilsipromin;

b) MAO ning A tipdagi selektiv ingibitorlari – moklobemid, pirazidol, metreindol.

3. Serotoninni qayta ushlash selektiv ingibitorlari.

Vakillari – fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertraline, sitalopram, essitalopram, klomipramin, trazodon.

Ta'sir mexanizmi – serotoninni qayta ushlashini tanlab susaytirish.

4. Noradrenalin va serotoninning qayta ushlashini selektiv ingibitorlari.

Vakillari– venlafaksin, milnasipran, duloksetin.

Ta'sir mexanizmi – NA va serotoninni nerv oxirlari tomonidan tanlab susaytirish.

konstetrastiyasini tezrok kamaytiradi, bu esa davolovchi effektini boshlanishini tezlashtiradi. Plastebo-tekshiruv kuzatishlar davomida u TSAgga karaganda yukorirok samaradorlikni kursatgan, va NKUKSI ga karaganda klinik takommilashni Imipramin 5_{NT} va adrenalin tashuvchilariga deyarli bir xil affinitetga ega bulib , dofamininning tortib olishishi sistemasiga sezirarli darajada kamrok yakinlikni namoen etadi. Takidlash lozimki, noradrenalin va serotoninni kayta tortib olishga yangi preparatlarni paydo bulishiga karamay klassik antidepressantlar imipramin va amitriplin xaligacha depressiv xolatlarda keng kullaniladi va uzining «oltin standart» turkumini yuzaga chikaradi.

8.3Antidepressantlar va klassik trisiklik antidepressantlar (TSA) urtasidagi asosiy farkiy nisbat keng neyrokiyoviy profil bulib, u tasir utkazish kobiliyati nafakat monoaminlarni tortib olish uchun, balki muskarin tipdagi markaziy va perifik xolinoresteptorlar, a-adenosin va gistamin restetorlari tortib olishdir. Shu

xususiyati bilan kupchilik antidepressantlarning nojui tasiri, ortostatik gipotenzivasi, aritmogen tasiri, kardiotsiklik, akkomadastiyani buzilishi, dizurik buzilishi boglik. Monoaminlarni ushlab oluvchi selektiv antidepressant 2 avlodi kupchilik restseptorlarga affinitet namoyon kilmaydi, torok neyroximik profilga ega, va ularda nojui tasirlar kuchsiz namoyon buladi. Shu bilan birga, keng klinik kuzatuvlar kursatdiki, yangi antidepressantlar uzining davolavchi effektivligi bilan uzlarining birinchi generastiya klassik utmishdoshlaridan deyarli ustunlik kilmaydi. Kuplab antidepressantlarning boshka nishoni monoaminooksidaza xisoblanadi. Monoaminooksidazalarning 2 turi farklanadi: A va B. MAOning A turi oksidlaydigan substratlar-noradrenalin, serotonin, MAOning B turi uchun-feniletilamin. Ikkala tur MAO tiraminni oksidlaydi. Antidepressik effektni rivojlanishi uchun MAO ning A tipii bloklanishi kerak. MAO ning ingibitorlari bazi bir ovkat maxsulotlarida uchraydigan (kofe, pivo, vino....) kon-tomirlarni toraytiradigan monoaminlarni (tiramin, feniletilamin) tasiriini kuchaytiri mumkin. Oddiy xolatlarda bu aminlar ingichka ichak va jigardagi MAO tasirida parchalanadi. Ferment aktivligi kamaytirilganda bu birikmalarning tomir toraytirsh xususiyati namoyon buladi. Klinikada selektiv (A tip blokatorlari) va noselektiv(ikkala fermentni faolligiga tuskinlik kiladigan) ingibitorlar kullaniladi. MAO ning noselektiv ingibitorlarlardan birinchi guruxi bu-nialamid gidrazini. U tormozlanish, nevrologiya va boshka ogrikli sindromlar bilan birga kechadigan depressiv xolatlarda tor dirada davolashda kullaniladi.Nojui tasirlari-bezovta bulish, bosh ogriqi, ogiz bushligi kurishi, gipotoniya. Noselektiv MAO ingibitorlarining eng zararli nojui tasiridan biri bu «pishlokli sindrom» -tiramin saklaydigan ozik maxsulotlarini(pishlok, banan, kofe) bilan oziklanganda kelib chikadi-AB kutarilishi, aritmiya, yurakning ishemik kasalligi simptomlarini kuchayishi. Tuberkuлезga karshivositalarni foydalanish-gidrazin xosilalari xam shu sindromni bazi belgilarini kelib chikishga sabab buladi.Zamonaviy preparatlarga fenelzin va tranistil kiradi. Nialamidni kullaganga karaganda tezrok antidepressiv effekt kelib chikadi. MAOning noselektiv ingibitorlari dori maxsulotlari metabolizmi buladigan

jigarning ferment tizimini tuxtatib, kuplab preparatlarni uzaytiradi va kuchaytiradi (barbiturat, trankvilizator, gipotenzik vositalar). Bundan tashkari alkogolga xam shunday tasir kiladi. Nialamid va MAOning boshka noselektiv ingibitorlarni katexolaitnnt ajralishini kuchaytiradigan tristiklik antidepressantlar bilan birgabir vaktda kullab bulmaydi;

8- bulim. Psixotrop preparatlarini molekulyar farmakologiyasi energiyani tejovchi tasir, kasalliklardan chikish kobiliyati, chidamli oldingi davolashda antikolirenik va kardiotoksik xususiyatlari yuk ozik-ovkat maxsulotlarining pressing omillarining tasirini kuchaytirmaydi. Neyrolevtiklar, trankvilizatorlar, tristiklik antidepressantlar bilan birlashishi mumkin. Ularning afzalliklari terapevtik effekt boshlangish tezligi (2-3 kun), eshi kata, zaif bemorlarda, shuningdek ambulyatoriyadagi bemorlarda kichik nojui tasirga boglik xolda foydalanish mumkinligi. tetrastiklik antidepressant-pirazidol MAOning A tipini tanlab bloklash kobiliyatiga ega. Bu preparat adrenalin va boshka monoaminlarni kayta ushlab kolishini ingibirlaydi. Shuni etiborga olish kerakki, MAOni ingibirlashning selektivligi nisbiy bulib, dozasiga boglik, shu sabali bu preparatlar ishemik kasallikka va gipertonik kasalga chalinga odamlarga kullashda extiyotkorlikka etibor berish kerak. MAOning barcha ingibitorlarini simpatomimetik moddalar (adrenalin, efedrin, fenamin) bilan birga kullash mumkin emas. Seratoninni kayta ushlab koluvchi antidepressantdar depressiv tushkunlikda terapiyada keng kulaniladi. Bu preparatlar effektivligi jixatdan tristiklik antidepressantdlardan kolishmay xatto ustun bulib, xafsizlik jixatdan va kushimcha effektlarining bulmasligi jixatdan afzalrokdir. Bu preparatlarning nomenkulaturasi doim kupayib boryapti. Eng kup klinik tajriba fluoksetindan foydalanishda tuplangan. Biroz keyinrok tajribaga fluvoksamin, paroksetin, stitalopram, esstitalopram, sertralin kiritildi. Kursatilgan preparatdarning asosiy ustunligi- sezilarli ravishda xolinolitik tasirini kamayishi, va bu kattarok kasallar guruxiga nisbatan kullashga imkon beradi. SIOZS uz nominga adrenalina nisbatan serotoninni kayta ushlab kolish xususiyatini bloklashning katta selektivligi tufali erishgan. (10 marta minimum). Bundan tashkari ular adreno-

xolino-gistamin-N-resteptorlarga nisbatan bilinar bilinmas moillikki ega, bu ularning yaxshi uzlashtirilishini taminlaydi. TSA dan farkli ravishda SIOZS natriy kanllarini sekin bloklash xususiyatiga ega emas, shu sababli ular peredozirovkadan xafsizrok xisoblanadi. Bu preparatlar nafakat antidepressantlik xususiyati yana xayajonga karshi tasirga xam ega. Ularning umumiy mA=olekulyar tasir mexanizmi bu serotoninining prestenaptik resteptorlari bilan bilan tasirlashisha. 80-95 % birikmalar kondagi oksillar bilan birikadi, bu ularning odam organizmida kuprok muddatda saklanishini taminlaydi. Stitalopram, setralin 7-10 kun barvakt klinik yashilanishni boshlanishini chakiradi va 15-25 %ga fluoksetindan ustun turadi. Nojui effektlari-ajitastiya, akatiziya, xavotirlanish, insomniya, kungil aynishi, oshkozodda yokimsiz tasurot, ish ketish, bosh ogrishi (5-NTz resteptorlarni xaddan tashkari tasirlanishi). Biroz xolinolitik aktivlik 40-60 % kasallarda kuzatiladi. Xavlirok va kamyob nojui tasir bu- SIOZSdan foydalanganda serotonin sindrominini rivojlanishi, ayniksa MAO lar bilan ingibirlanganda. Noradrenalin va serotoninni kayta ushlab olishning selektiv ingibitorlari venlafaksin, milnastipran, duoleksetinlar bilan ifodalani. Ularning mexanizmi nerv oxirlarida noradrenalin va serotoninni kayta ushlab kolishni tanlab tuxtatishga asoslangan. 8.3 Antideprassantlar. SIOZS va TSA ning takkoslab kuzatilgan tajribalari natijalari shun kursatadiki, tristiklik antidepressantı serotoninni kayta ushlab kolishning selektiv ingibitorlariga nisbatan ustun buladi.

Tristiklik va KUKSI antidepressantlarni birgalikda kullash SIOZS (luoksetin)ni izolirlab kullashga karaganda, sezilarli davolovchi effekt chakiradi. Venlafaksin bu guruxning kuprok urganilgan preparati xisoblanadi. Arnenov va serotonin resteptorlari bilan uzaro tasir kiladi. U restetorlik profili buyicha TSA(amitriptilin)ga ancha yakin, biroq sezilarli darajada xolinolitik aktivlikka ega. boshlanishi tezrok bulgan. Duloksetin-serotonin va adrenalinni kayta ushlab kolishning kuchli va muvozanatli. ingibitori. Muvozanat kuyida mediatorlarni kayta ushlab koluvchi transport subbirliklar bilan deyarli bir xilda uzaro

munosabatda bulishini anglatadi. Bu preparat serotonin va adrenalinning transport subbirliklariga kuchliroq yaqinlikka ega bulgan antidepressantlarga kiradi. In vitro sifatida xisoblangan transport tizimlari uchun yaqinlik nuqtai nazardan radioligand usuli bilan aniklangan maksimal boglanish maydonlarining ingibitorlashga karatilgan 50 %i, duolesetinda venlafaksiga karaganda 3 marta yukoridir. Duloksetin erdamida serotoninergik va nodadrenergik mediastiya urtasidagi balansni kayta tiklash bu mediatorlarning disbalansi okibatida shakllanadigan emostional va ogrikli buzilishlarni va depressiyani davolashda muxim rol o'ynaydi. Duloksetin dofaminni kayta ushlab kolish blokadasiga nisbatan effektga ega emas va xolinergik va gistaminergik resteporlar bilan uzaro munosabatga kirishmaydi. Duloksetin kundalang- targil muskullarning faolligini oshiradi. U stressli va aralash turdagi sidik ushlab kololmaslikka chalingan ayollarni davolashda effektli. Bundan tashkari uni erkaklarda radikal prostatektomiya va stistekatomiyan keyingi siydik ushlab kololmaslikdada xam kullaash mumkin. Duloksetinning boshlangich dozasi 60 mg/sut bulib terapevtik dozaga tugri keladi. Sedativ tasir kam bulganda yoki umuman balmaganda anik stimulli tasiri- noradrenalinni kayta ushlab koluvchi selektiv ingibitorlarning (NKUKSI) xarakterli xususiyati. Resteporli tasirga ega bulgan antidepressantlarga noradrenergik va maxsus serotoninergik antidepressantlar kiradi.

Mianserin va mirtazapin-stiklik birikmalr bulib tuzilishiga kura pirazidolni eslatadi. U adreno-va serotonin neyronlarning presinaptik oxirida joylashgan a-adrenoreseptorlarni bloklaydi. But tip resteporlari adrenalin va serotonin ajralishini tormozlab boshkaradi va ilarining blokadas shu sinapslarda neyroutkazishni kuchaytiradi. In vitro va in vivo tajribalarida mianserin noradrenalinning presinaptik ajralishini kuchaytirishi va a-adrenoreseptorlarning antagonist bulgan klonidin effektini xosil kilishi aniklangan. Bundan tashkari ushbu preparat postsinaptik 5-NTz serotoninli resteporlarni blokirovka kiladi. Psixiotrop dorilarning molekulyar farmakologiyasi, ortostatik gipotenziya va tinchlantiruvchi tasiri miyaning geparin va nistvmin resteporlar bilan boglikligi.

Mirtazapin serotoninini ajralishini tuxtatadigan α -adrenoreseptorlarni bloklaydi va buning okibatida serotonin neyrotkazish uzgaradi. U yana 5-NTg va 5-NTz postsinaptik resteptorlarni ham bloklaydi bu esa serotonin neyrotkazishni modulyastiyasiga olib keladi. Bu gurux dorilari anksiolitik va gipnotik tasirlarni yuzaga chikaradi. Ular tushkunlik vaziyatida kuchlirok tasirga ega. Antidepressant tasir davolashda 1-2 xaftadan keyin asta-sekin rivojlanadi. Xavli usmalarni ximioterapiya kilishda tasirlantirganda kungil aynishi va kusish paydo buladigan 5-NTz-serotonin resteptorlarini bloklash bilan birga NaSSA gurux preparatlari ximioterapiya kabul kiladigan onkologik kasallarga depressiyani davolashda ancha kul keladi. Xususiyl antidepressiv tasirdan boshka ular ximioterapiya vaktida kungil aynishi va kusishni kamaytiradi. 5-NTg-va 5-NTz-serotonin resteptorlarini bloklashi tufayli NaSSA gurux preparatlari libidoni keskin oshiradi, orgazmni sifatini oshiradi, kasallarning suksual faolligiga tormozlovchi tasir kursatadi. Afsuski NaSSA gurux preparatlari ham kuchli antigistamin faollikka boglik yon tasirlardan xoli emas: ular juda kuchli tinchlantiruvchi faollikka ega ishtaxani kutaradi, tana massasini sezilarli darajada oshishiga olib keladi. Bazan yorokin, rangli tushlar xatto kurkinchli tushlar, uyquning boskichli buzilishi kuzatiladi. A- andenoreseptorlarning bloklanishi sabali insulin gormonini sekrestiyasini keskin oshadi. Bu esa nafakat ishtaxaning oshishi undan tashkari massa kushilishi, ayniksa 2-tip kandli diabet. Xuddi boshka depressantlar singari, NaSSA preparatlarikuchsiz xolinolitik tasir kursatishi mumkin, ularni MAO ingibitorlari bilan birgalikda kullash NaSSA preparatlarini ichki kullaganda ular OIT dan tez adsorbsiya buladi, biodostupnost biokimeviy aktiv tukimalardan birinchi utish effekti tufayli 20-50 % tashkil etadi. Stax plazmadagi konstentrastiyasi 2-4 soat mobaynida 6-19mg/ml ni tashkil etadi. 6 kundan sung kondagi konstentrastiyasi muvozanatga keladi; plazma oksillari bilan boglanishi 80-96%; jigarda dimetillanish va oksidlanish orkali metabolizmga uchraydi, $t_{1/2}$ 21-61(urtach 32 soat). 70% buyrakdan va 8-28 % ichakdan chikarilib yuboriladi(kisman metabolitlar kurinishida). Noradrenalin va dofaminni kayta tutuvchi selektiv ingibitorlar(NvDKTSI)-bular

minimal yon tasirga ega bulgan va yaxshi uzlashtiriladigan zamonaviy antidepressantlar guruxidir. Bugungi kunda anik bulgan yagona vakili bu bupropion. Uni fark kiladigan tomoni-maniya va gipomaniyada belgini uzgarishida kam extimolli va «tezkor stikl» ni kam extimolli igvosi- SIOZSga karaganda kam, TSA yoki IMAO va boshka kuchli antidepressantlardan ancha kamligi. Shu sababli bupropion kupincha bipolyar depressiyaga uchragan kasallarga tafsia kilinadi. Bupropion unga nisbatan nikotin va uziga tortuvchi kuni extimolli kamaytirish va nikotin abstinensiyani fizik va psixik kurinishini kamaytiradi. Shu sababli u Ziban nomi ostida maxsus tamaki chekish odatini tashashda tafsia etiladi. Bupropionning muxim anik umumiy stimullovchi va psixoenergetik tasiri.

8.4 Psixostimullovchi vositalar, psixostimulyator. Narkotik xususiyatini yukligiga va libido, seksual faollikka va orgazm sifatida tuxtuvchi tasir kursatishiga karamay. Libidoga tuxtuvchi tasir kursatishiga karamay bupropion kupincha TSA, SIOZI, SIOZSIN larning seksual ikkinchi darajali effektlarida korrektor sifatida kulaniladi. Klinik kuzatishlar kursatdiki, depressiyaga uchragan kasallarda glyukokortikoid restetorlari ishtirokida amalga oshiradigan manfiy kaytar boglanish gipotalamus-gipofiz-buyrakusti yunasilishida buzilgan, va davolash uni antidepressantlar bilan kaytarish orkali amalga oshiriladi. In vitro sharoitida antidepressantlarning lyukokortikoid restetorlarining RNKsi ekspressiyasini modellashtirish xususiyati, restetorlarning darajasi va funktsiyasi aniklangan. Shuning uchun antidepressantlarning glyukokortikoidlar funktsiyasiga tasirini urganish shu gurux psixotrop vositalarining terapevtik tasiri xakida yangi malumot berishi mumkin.

Nazorat savollari.

1. Antipsixotrop moddalar qaysi 2 ta retseptor orqali tasir korsatadig`
2. Anksiyolitiklarni qo`llashga ko`rsatmalarg`
3. Neyroleptiklarning ta`siri qanday namoyon bo`ladig`
4. Neyroleptiklar qaysi guruh dori vositalarini ta`sirini kuchaytiradig`

5. Neyroleptiklarning katalitik ta'sirig`
6. Atipik antipsixotiklar ta'sir mexanizmiga ko'ra turlarig` Qaysi dorilar kiradig`
7. Anksiolitiklar GAMK molekulyar retseptorlarining qaysi turlariga t'asir ko'rsatadig`
8. Anksiolitiklar molekulyar ta'sir mexanizmig`
9. Antidepressantlarning 3ta asosiy ta'sir mexanizmig`
10. Depressiv holatlar haqidagi gipotezalarg`

9 BOB. AYOLLAR JINSIY GORMONI VA KORTIKOSTEROIDLARNING MOLEKULYAR FARMOKOLOGIYASI

Hamma steroid gormonlar siklopentanofenatren hosilasi hisoblanib, to'rtta A, B, C va D halqalaridan iborat bo'lib, steroid molekulalar skeletini hosil qiladi. Steroid gormonlar biologik funksiyasi, molekuladagi uglerod atomi sonlari, uglerod oxirlari bilan farqlanib to'rtta asosiy guruhga bo'linadi.

1. C_{18} – steroidlar – estrogenlar, asosiy vakillari estradiol, estronol, estriol
2. C_{21} – steroidlar – gestagenlar, asosiy vakili progesteron
3. C_{19} – steroidlar – androgenlar, asosiy vakili testosteron
4. C_{21} – steroidlar – kortikosteroidlar, asosiy vakillari kortizol, kortikosteron va aldosteron

Boshqa ko'pgina siklik birikuvlardan farq qilib, tekis tuzilish strukturasi bilan xarakterlanadi. Steroid molekulalar biologik funksiyalarini uchlamchi struktura orqali amalga oshiradi. Steroid gormonlar uchun streospetsifik harakat xos, ular har xil izomerik tuzilishlar – optik, geometrik va konformatsion bilan bog'langan.

Har bir quyida sanalgan steroid gormonlar uchun o'zining sezgir retseptorlar tutuvchi hujayralari bo'ladi. Shuni nazarda tutish kerakki, ayrim steroid gormonlar boshqa steroidlarda antagonist retseptor tutuvchi bo'lib namoyon bo'lishi mumkin (masalan, progesteron glyukokortikoidlar uchun antagonist retseptor hisoblanadi. So'nggi vaqtlarda kimyo fani rivojlanishi bilan steroid gormonlarning antogonistlari va antagonist retseptorlari paydo bo'la boryapti. Chunki gormonoretseptorlarning o'zaro munosabatini aniqlashda har biri amaliy tibbiyot uchun muhimdir.

9.1. Kortikosteroidlarning kimyoviy tuzilishi

Kortikosteroidlar ikki guruhga bo'linadi: mineralokortikoidlar (MK) va glyukokortikoidlar (GK). Ular progesteron hosilasi hisoblanadi.

Xolesterindan GK ni sintezi buyrak usti bezining mag'iz qismini tutamli zonasida endoplazmatik reticulum va mitoxondriyni oxirgi fermentativ o'zgarishi natijasida ro'y beradi. Limitirlovchi-tezlik faktori bo'lib erkin xolesterin sitoplazmadagi mitoxondriyada joylashgan. CYP11 A1 fermenti ta'sirida membrananing ichida pregnenolonga aylanadi. Yagona stimulyatsiyalovchi bo'lib, GK ga AKTG hisoblanadi. Uning nazorati kortikotropin-rilizing gormoni orqali boshqariladi.(gipotalamusning kortikotrof gormoni). O'z o'rnida KRG ni sintezi qonda GK ning oshib ketishi bilan bosiladi. Birgalikdagi manfiy yoki musbat aloqasi qondagi GK ning optimal pog'onasi bilan ta'minlanadi. U buyrak usti bezidan pulslovchi rejim orqali chiqarilib turadi. Bu impluslar amplitudasi va chastotasi ertalab yuqori va kechqurun past bo'ladi. Odam qonida kortizol konsentratsiyasi 1 dan 20 mkM gacha. Sutka davomida o'rtacha 10-30 mkM kortizol va 3 mg kortikosteron qaytadan sintezlanib turadi. Bolalarda sutkalik miqdori gidrokortizonni qonda 12mg/m² tashkil qiladi. Yarim yashash davri kortizolni qon plazmasida 90 daqiqa $t_{1/2}$ dir. Stressda GK ni konsentratsiyasi 5-10 marta oshib ketadi. Odamning buyrak usti bezi glyukokortikoid xususiyatiga o'xshash 2xil gormon sintez qiladi: kortizol (gidrokotizon) va kortikosteron. Ikkalovi ham mineralokortikoid faollikka ega, lekin bu xususiyat kortizolda kortikosteronga nisbatan pastroq.

Spetsifik GK-aktivligi quyidagi kimyoviy guruhlar orqali aniqlanadi:

- a) 21-holatdagi gidroksil guruh
- b) C₁₁ gidroksil
- c) 17-holatdagi OH-guruh. Bu GK ni aktivligini oshirib, MK nikini susaytiradi.

Glyukokortikoidlarning sintetik preparatlari. Steroidlarning modifikatsiyasi o'zida tutadi:

- a) C₁ va C₂ uglerod atomlarning ikki karralik aloqasi; prednizolondan gidrokortizonni va prednizondan kortizonni hosil qilinishiga olib keldi;

bu hosil bo'lgan mahsulotlar GK-aktivligini 3-5 marta oshirib, MK-aktivligiga aytarli ta'sir qilmaydi; GK/MK aktivlik nisbati 300:1;

- b) Prednizolonga 6-holatdagi metil guruhini qo'shilishi metilprednizolonni hosil qilishga olib keldi, bu esa oldingi o'tmishdoshlaridan 1,5-2 barobar aktivroqdir;
- c) Siklopentanpergodrofenantrenning yadrosiga ftor atomi GK ga yuborilishi yangi sintetik guruh preparati GK-galogen steroidi olinishiga olib keldi.

9-holatda ftor borligi umumiy holatni oshirib, mineralokortikoidlarni aktivligini – 9- α -ftorkortizol va 10 marta GK-aktiv dan gidrokortizon faoldir. Shu bilan birga MK-xususiyat bo'yicha aldesteron o'tib ketadi.

9.2. Glyukokortikoidlarning molekular ta'sir mexanizmi

Steroid gormonlarning plazmatik hujayralar membranalarini nishon retseptorlari. Steroid gormonlarni biologik aktivligi ta'sir qiladigan birlamchi struktura bu sitoplazmatik membranadir. Hozirgi kunda hamma steroid gormonlar sinfi uchun nishon hujayra sitoplazmatik membranalarida har bir gormon uchun spetsifik gormon mavjud. Bu retseptorlar gormonlar hujayra ta'sirini kuchaytirib, u yoki bu ionlar, fermentlar aktivlik hujayra membranasiidan o'tishga ta'sir qilib, hujayrada ikkilamchi vosita xosil bo'lishiga olib keladi.

Genom bo'lmagan steroid gormonlar hujayra ta'sirini quyidagicha isbotlash mumkin.

- 1) Steroidlar me'yoriy vaqt ta'siriga ega. (genom bo'lmagan effekt- tezda genom bo'lgan effekt 30 daqiqadan keyin rivojlanadi)
- 2) Eksperimentda har xil membrana fraksiyalari va membrana modellarida foydalanish
- 3) Hujayra genom blokatorlarini qo'shilishi (aktinomitsin D yoki siklogeksamid)

4) Hujayra ichiga kira olmaydigan makromolekulaga ajratilgan steroidlarni qo'llash. Bu steroidlar faqat hujayra yuzasida ishlaydi.

Steroid gormonlar plazmatik membrana bilan bog'lanish xarakteri liposom bo'g'lanish xarakteridan farq qiladi. Gepototsit hujayra membranalarini steroidlarga ta'siri o'rganilganda ular har xil steroid gormonlar har xil bog'lanish kuzatiladi. Masalan: gepototsitlarda trop gormonlari (kortikosteron) va trop bo'lmagan (estradiol, testosteron) ta'siri o'rganilgan. Trop bo'lgan gormonlar kortikosteron bo'lgan restepor bog'lanish estradiol va testosteron nisbatan ancha ko'p. Gormonlar o'zaro ta'siri o'rganilganda (Laynuver – Berg modifikatsiyalashkan koordinatlar qurilmasi) shuni ko'rsatdiki, H³ kortikosteron va kortizon gepototsitlar plazmatik membranalarini bilan to'g'ridan-to'g'ri to'yinib bog'lanadi. Testosteron va estradiol gormonlari nokonkurent ingibirlashadi. H³ kortikosteron bog'lanish protsessi haroratga qaram bo'lib, harorat o'zgarishi gormonlar bog'lanish sistemasiga bog'liq. Gepototsitlar plazmatik membranalarini cheklangan preinkubatsiyasi SH-gruppa bilan bog'langanda (n-xlor benzoat simob) kortikosteron bilan to'yinish sistemasi faollashni sekinlashtiradi. Lekin to'yinmalik sistemasiga ta'sir qilmaydi. Bu fakt SH-gruppa oqsillarining to'yinish funksiyasida hujayra glyukokortikoidlarini “tanish sistemasini” ta'minlaydi. Proteolitik fermentlar pronaza va papain ham hujayralar plazmatik membranalarini to'yinish sistemasini bog'lashni susaytiradi.

Balki oqsillar kortikosteronlarni “tanish sistemasida” asosiy rol o'ynasa kerak. Bu sistemada asosiy sial kislota va fosfolipidlar o'rni ahamiyatga ega. Agar hujayra membranalariga neyroaminidaza va fosfolipaza H₂ fermentlari ta'sir qilsa, plazmatik hujayralar orqali kortikosteron yutilishi kamayadi. Trop gormonlarni birlamchi tanish plazmatik membrana darajasida bo'ladi. “tanish sistemasi” buzilishi gormonlar faolligi fiziologiyasini buzilishiga sabab bo'ladi. Gepototsit membranalarida 2 turdagi uchastka mavjud. Kortizol spetsifik bog'lovchi dissotsiatsiya $1,5 \cdot 10^{-9}$ va $4,1 \cdot 10^{-9}$ M bog'lanish joyi 4,3-4,6 Nmol/gr oqsil bo'lgan. Tabiiy va sintetik gormonlar bilan tajriba o'tkazilganda H³ kortizon

membranalar tabiiy gormonlar bilan ko'proq to'yini bog'lanadi. Sintetik gormon deksometazonga bo'glanish kamroq. B.Kox va boshqa olimlar ta'kidlashicha glyukokortikoidlar – gipofiz hujayralari plazmatik membranalar bilan faol bog'lanadi. Bu holatda kortikosteron plazmatik hujayrasi bilan deksametozonga nisbatan ancha yuqori bog'lanadi.

Kortikosteron, dezoksikortikosteron va progesteron 3H- kortikosteron membranalar bilan bog'lanish sekinlashtiradi. Deksametazon va estradiol bu hol sustroq rivojlangan. Bu holatda qarama-qarshi steroidlar 3/1 deksametazonni hujayra membranasidan siqib chiqarmaydi, bu sintetik steroid nospetsifik bog'lanish bilan bog'liq. Bundan tashqari inson yo'ldoshi plazmatik hujayralar membranasida kortikosteron bilan bog'lanuvchi spetsifik uchastkalar aniqlangan. Sichqon buyragi hujayra plazmatik membranalarida aldesteron, sichqon bachadoni plazmatik membranalarida 17 β estradiol bog'lovchi retseptor uchastkalari mavjud. Bu shuni aniqladiki, hujayra plazmatik membranasida ferment aktivligi 5-nukleotidaza suspenziyasida gepototsit hujayralarda kortikosteron va gidrokortizon faolligi o'zgaradi. Gormon konsentratsiyasi 0,1 va 10 nm bo'lganda fermentativ aktivligi 12-15% kamayadi. Bu vaqtda testosteron estron va 17 β estradiol hujayralari betta nukleotidaza faolligi 25-30% kamayadi, 0,1 nm konsentratsiyasida ferment aktivligi oshiradi.

Gepototsit plazmatik membranalarida va liposomalarda ANC- flyuroressensiya tadqiqot qilinganda, hamma o'rganilgan gormonlar gormonal muhitdagi flyuroressensiya intensivligini pasaytiradi. Biroq, muhitda bu effekt steroid gormonlar koeffitsenti sistemasida lipid/suv (esteron, estradiol, kortikosteron, testosteron, kortizol) taqsimlansa, plazmatik membranalarida bu korrelyatsiya buziladi. Bular da glyukokortikoidlar zond da flyuroressensiya intensivligini gidrofob estragenlarga nisbatan pasaytiradi. Shunday qilib, trop steroid gormonlar plazmatik membranalar bilan o'zaro ta'sirida membranalarida spetsifik konformatsion va funksional o'zgarishlar sodir bo'ladi. Shunda xulosa qilish mumkinki, hujayralar plazmatik membranalarida steroid gormonlar bilan

o'zaro ta'sir qiladigan qismi – retseptor funksiyasini bajaradi. Steroid gormonlar ekstrayadroviy effekti fiziologik ahamiyatga ega. Masalan, testosteron 10^{-8} M fiziologik konsentratsiyada (30 sekunddan kam vaqtda) buyraklarda Ca^{2+} yutilishini kamaytiradi. Huddi shu konsentratsiyada mitoxondrial fraksiyalarda Ca^{2+} miqdorini kamaytiradi va erigan Ca^{2+} miqdorini oshirib hujayra ichida bu kationlar rezervini mobillaydi. Testosteronni Ca^{2+} almashinuvida bunday ta'siri endositozni stimullaydi va geksoza va aminokislotalar transportini ta'minlaydi. Hujayra sitoplazmasida Ca^{2+} miqdorini oshiradi. Transport reaksiyalarning aktivlashishi regulyator signal bo'lib xizmat qiladi. Membrana retseptorlari faqatgina gormonni hujayra ichiga o'tkazib berishdan boshqa biologik aktiv steroid gormonlar realizatsiyasida ishtirok etadi. Glyukokortikoidlar hujayra ichiga spetsifik translokazalar yordamida kiradi. Shundan ma'lumli, glyukokortikoidlar membrana retseptorlari 2ta funksiyani bajaradi.

- 1) glyukokortikoidlarni hujayra ichiga (gepotosit) yo'naltiradi. U yerda steroidlar metabolizmga uchraydi.
- 2) Ikkilamchi vosita tufayli hujayra fonini aktivlaydi (kontekst)

Masalan katixolaminlar effektini potensirlash (hujayra ichida sAMF konsentratsiyasini oshirish xisobiga) yoki M-xolinomimetiklarni tormozlash hisobiga (sGMF miqdorini pasayishini hisobiga)

Steroidlarni membran effekti – glyukokortikoidlar membrana retseptorlari (mGR) va G-oqsillar bilan bevosita ta'siridir. Bu adenilatsiklaza ingibirlanishiga (AS), sAMF hosil bo'lishini pasayishiga hujayra ichida kalsiy darajasi pasayishiga olib keladi. Hujayrada kalsiy miqdorini kamayishi – hujayra L-tipidagi kanaldan o'tishi ingibirlashgani bilan ifodalanadi. Glyukokortikoidlar-hujayra ichi (iGR) retseptorlar bilan bog'lanib, vaqti bo'yicha uzoqlashtirgan effektlar tufayli genlar ekspressiyasiga asos bo'ladi. Shuni takidlash lozimki, steroid gormonlar genom bo'lmagan effekti ko'pincha tez (<10 sekund yoki <10 daqiqa), ba'zida steroidlarni hujayra membranalar bevosita ta'siri 30 daqiqa yoki 3 soatdan keyin ham kuzatiladi.

Deksametazon- gepatom hujayralarda tabiiy aminokislotalar transportini 30 daqiqadan boshlab 90-120 daqiqa davom ettirish mumkin. Yuqoridagilarga asoslanib shuni hulosa qilish mumkinki, hujayraga steroid gormonlar ta'sir qilganda ko'plab fiziologik va biokimyoviy o'zgarishlar, hatto bir biriga qarama-qarshi bo'lgan jarayonlar nishon hujayralar plazmatik membranalarni "tanish" sistemasi hisobiga bo'ladi. Steroid gormonlar organizm ta'siri "membrana etapida" boshlanishi muhim ahamiyatga ega bo'lib gormonlar biologik ta'siri namoyon bo'lishida o'zini ifodalaydi. Oldingi vaqtlar u yoki bu steroid gormon hujayraga retseptivlik o'rganilgan bo'lsa, genetik rekombinatsiya va retseptorlar kimyoviy tuzilishi o'rganish boshlanganidan so'ng gormonga qaram kasalliklarda farmokoterapiyani yo'lga qo'yish uchun gormonlar geterogenligi va o'zgaruvchanligi o'rganilmoqda. Bu selektiv (to'la) va qisman agonist va antagonist orqali amalga oshiriladi.

Steroid gormonlarning hujayra ichi retseptorlari. Hujayra ichiga kirgandan so'ng steroid gormonlar S/T/A₁ oilasiga kiruvchi retseptor- ligandaktiv transkripsion faktorga aloqador sitozol retseptorlari bilan bog'lanadi. Ularning strukturalari ligand bilan bog'lanuvchi DNK va transkripsiya regulyatsiyasiga javobgar domen bilan ajralib turadi

N-oxirli retseptor uchastkasi (A/B-domen) variabellik bilan farqlanadi; u 25tadan (vitamin D retseptori) 603tagacha (mineralokortikoid retseptori) aminokislota qoldiqlarini tutadi. C, D, va E domenlari DNK ni bog'lanishiga javobgar bo'lib, konservativlik bilan harakterlanadi va boshqa steroid sinflardan kam bir biridan farq qiladi. DNK ni bog'lovchi retseptor uchastkalari o'zida 2ta rux tutuvchi strukturalali C₁ va C₂ chiqib turadi. C₁ DNK bevosita gormonosezgir (GSE) DNK elementlari bilan bog'lanishni ta'minlaydi, C₂ esa gomodimer va geterodimerlarni hosil bo'lishida ishtirok etadi.

Natijada gormonosezgir retseptor bilan ta'sirlanishda DNK ko'pgina qaram genlar va oxirida hujayra fenotipi bilan transkripsiyasi modulizatsiya bo'ladi.

Issiq shok oqsillarining asosiy funksiyasi bu ularning gormon-bog'lovchi retseptor gormonlarida konformatsiyaga o'ta olishi bo'lib, yuqori steroid

o'xshashlik bilan xarakterlanadi. Gormon gormon-bog'lovchi retseptorlar domeni va issiq shok oqsillar bilan bog'lanishi boshqarib turadi.

Hsp90 issiq shok oqsili oilasi sut emizuvchilar hujayralarida keng tarqalgan; ular sitozoldagi barcha oqsillarning 1-2% ni tashkil etadi. Sut emizuvchilar hujayralarida bu oqsil 2 ta gen bilan kodlanadi; odam α -oqsil hsp 90 aminokislota tarkibi bilan β -oqsil hsp 90 ga gomolog hisoblanadi. Intakt holatda hsp9 oqsili dimer ko'rinishda 165 000-185 000 Da molekulyar massaga ega bo'ladi; u 4 va undan ko'p subbbirliklarda oligomerlarni hosil qila oladi.

Ko'proq $\alpha\alpha$ - yoki $\beta\beta$ -gomodimer holatdagi oqsil hosil bo'aldi, biroq ularning geterodimerlari ham uchrab turadi. Tozalangan hsp-oqsil ATF-aza aktivlikka ega va autofosforillanishga duchor bo'ladi. Biroq oqsillarning hujayra ichida bu funksiyalarni namoyon etish uchun ATF ning bo'lishi uncha katta ahamiyatga ega emas. Ma'lumki, kazeinkinaza II eukariotdagi hsp-oqsil bilan bog'lanadi. Tinch holatda hsp-oqsil sitoplazmada uchraydi va ko'p bo'lmagan miqdorda hujayra yadosida ham uchraydi. Stress holatida bu oqsillar sitoplazmadan hujayra yadrosiga o'tadi. Ko'pchilik holatlarda hsp-oqsillar sitoskeletda diffuz holatda tarqalgan- mikrosoma membranalarida, mikronaycha va mikrofilomentlarda.

Intakt hujayralarda glyukokortikoidlar retseptor ligandlarining yo'qligi, progestinlar va esterogenlar geterotetramer struktur ko'rinishida mavjud bo'ladi; immunofil deb nomlanuvchi bitta molekula oqsil retseptori, ikki molekula hsp-oqsil va bir molekula polipeptiddan iborat va molekulyar massasi 50 kDa atrofida. Ammo boshqa sharoitlarda komplekslarni ajratib olish va identifikatsiya qilish yumshok sharoitlarda olib boriladi.

Bundan tashqari, biokimyoviy ma'lumotlarga qaraganda geterokompleks 9S-glyukokortikoidlar retseptorlari aktin iplari bilan bog'langan ekan. Biroq mikronaychalarning roli yadrodagi akkumulyatsiyasi faqatgina vitamin D retseptorlari uchun isbotlangandir (mikronaychalarni buzuvchi moddaprogestin yoki glyukokortikoidlardan emas vitamin D aktiv genidan sintezlanadi).

Geterokompleks retseptorlarida, immunologik vositalarda boshqa oqsillar ham aniqlanadi, shu jamladan hsp70 va p23. Geterokomplekslarning vaqtincha ishtirokchisi bo'lib p60-oqsili hisoblanadi. Immunofillar va fosfatazalar o'zining tetratrikopeptid domenlari ishtirokida geterokompleks retseptorlari bilan bog'lanadi.

Hsp-oqsillar steroid retseptorlar bilan bog'lanadi (ATF gidrolizi oqsilni ozod etilishiga olib keladi). Intakt hujayralarda hsp-oqsil yadro va sitoplazma orasida diffuz tarqalgan, biroq issiqlik shokida ular yadroda konsentrlanadi. Hsp70-oqsil hsp90-oqsildan farqli ravishda steroid retseptor bilan yoki ion kuchlari kuchayganda dissotsiyatsiyalanmaydi. Biroq u gormon retseptori transformatsiyasida ishtirok etib, DNK oxiri bog'lanishiga ta'sir etmaydi. Progesteron retseptor kompleksiga ATF qo'shilganda hsp70-oqsili bilan 23°C da uning dissotsiyatsiyasi kuzatiladi, bu esa ATF gidrolizi induksiyasini ko'rsatadi. Taxminlarcha, hsp70-oqsili uchastkadagi gormon-bog'lovchi domen bilan bog'lanadi, bu hsp90-oqsili uchastkasi bog'lanishidan farq qiladi. Bu taxmin orqali shu hulosaga kelish mumkinki, quyidagi oqsil odatda hujayradagi hamma oqsillar bilan ta'sirlashadi, steroid gormonlarning retseptorlarining aktivlanishida hech qanday rol o'ynamaydi, biroq steroid gormonlarda geterokompleks hosil bo'lishida ishtirok etishi ham mumkin, sitozoldan uning yadrosiga o'tayotganda.

Agar p23-oqsil steroid retseptorlar geterokompleks funksiyalari hali o'rganilmagan bo'lsa, unda uning immunofil-konservant oqsillar uchastkasidagi ishiroki aniq. Peptidilpropilizomeraz aktivlikka ega va immunodepressantlarni bog'lash xususiyatiga ega. Steroid gormonlarning geterokompleks retseptorlari uch tipdagi katta molekulyar massaga ega bo'lgan immunofilinlar bilan bog'langan. Tetratrikopeptid domen borligi uchun immunofilinlar hsp90-oqsillar bilan bog'lanadi. Immunofilinlar va hsp90-oqsillarning tetratrikopeptid domeni ta'sirida bog'lanishi konservantlik bilan xarakterlanadi va o'simliklar singari hayvonlarda ham ahamiyatga ega bo'lgan oqsil hisoblanadi. Hamma turdagi steroid gormonlarning geterokompleks retseptorlari bilan bog'lanuvchi

immunofilinlar o'rtacha 59kDa molekulyar massaga ega bo'ladi va retseptor molekulasini aylanishida ishtirok etadi.

9S geteroretseptor kompleksining hosil bo'lishida va transformatsiyasida, gormon-bog'lovchi oqsildan tuzilganlarda, hsp90 va hsp70 oqsillari, p23 oqsili va immunofilida ATF va Mg ishtiro etadi. Bu jarayonlar harorat talab etuvchi hisoblanadi. hsp-oqsil tutmaydigan retseptorlar qizdirilganda gormon bilan bog'lanish imkoniyatini yo'qotadi. ATF-hosil bo'luvchi funktsiya borligida geterokompleks retseptor bilan bog'langan hsp70-oqsil miqdori kamaydi, hsp-oqsil va p23oqsillar esa ko'payadi.

Gormon bog'lanishga javoban, monomer retseptor oligomer kompleksdan ajraladi. Natijada monomer dimerlanadi va GchE bilan o'zaro ta'sirlashadi. Bu steroidga javobgar bo'lgan genlarni regulyator qismida bo'ladi. Gormonoretseptorlar kompleksini GchE bilan o'zaro ta'siri transkripsiya jarayonini oshishi yoki pasayishiga sabab bo'ladi. Steroid qaram – genlar aktivligiga ta'sir qilish mexanizmi hali o'rganilmagan. Biroq shubha yo'qki, steroid sitozol retseptori bilan kompleks hosil qilishi va retseptor molekulasini strukturasi oldingi holatga qaytadi. Oxirgi yillarda olingan ma'lumotlarga ko'ra birinchidan retseptorlar faqat dimer holatda aktivlikka ega. Ikkinchidan, bir sinf steroid retseptorlar monomerlari bir xil emas bo'lgan har xil ko'rinishdagi dimerlar mavjud. Uchinchidan, har xil sinfdagi retseptorlar monomerlari bir biri bilan o'zaro ta'sirga ega. Bunda geterodimer steroid retseptorlar hosil bo'ladi. Bu holatga geterogen retseptor hosila deyiladi.

Glyukokortikoidlar retseptorlari hujayrada ikki xil asosiy holatda uchraydi. 1) aktiv. 2) noaktiv. Bir holatdan ikkinchi holatga o'tish noaktiv formani fosforlanishi tufayli fosfoprotein hosil bo'lishi bilan kuzatiladi. Reaksiyani sAMF qaram proteinkinaza katalizlaydi. Agar gormon bo'lmasa aktivlangan retseptor nostabil bo'ladi. Deyarli hamma retseptorlar noaktiv holatga o'tadi. Glyukokortikoidlar bo'lganda aktiv va noaktiv retseptorlar bilan bog'lanib, muvozanat aktiv retseptor kompleks hosil bo'lish tomonga siljiydi. Bu holat glyukokortikoidlarni nishon hujayra yadrosiga kirishiga yordam beradi.

Translatsirlangan gormon retseptor kompleksi GChE epiteliy bilan bog'lanib, gen uchastkasida DNK nukleotidlariga ma'lum tartib bilan ta'sir qilib, gen depressiyasini, DNK transkripsiyasini, mRNK sintezini va spetsifik oqsil hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. Buning natijasida gormonal hujayralar biologik aktivligi oshadi. Eng muhimi GKlar qaram proteinmerlardan biri lipokortin bo'lib u fosfolipaza A₂ fermentini ingibirlash yo'li bilan prostaglandinlar va leykotriyenlar sintezini tormozlaydi. Bu yallig'lanish reaksiyasida asosiy rol o'ynaydi. GK larni qondagi maksimal aktivligi uning qondagi pik dozasi kamayganda kuzatiladi. Nishon to'qima hujayraga kortikosteroidlar ta'siri nishon hujayralarda sitozol retseptori borligi bilan xarakterlanadi.

Kortikosteroidlarga retseptori bo'lmagan organlar (kalamushlarda bachadon, ingichka ichak, siydik qopi, yog' to'qimasi, quyonlarda esa oxirgi uchta to'qimada kortikosteroidlarga plazmatik retseptorlar bor) GK lar transkripsiya jarayonini stimullaydi yoki ingibirlaydi. Glyukokortikoidlarga GChE stimullovchi turdagi DNK nukleotidlar tartibi quyidagi zanjirdan iborat – GGASA nnn TGTST bunda n – xohlagan nukleotid. Kortikoidlar bilan negativ boshqariladigan genlar ham aniqlangan. Bu holat yallig'lanish va immun reaksiyalarda ishtirok etadi. Proopiomelokortin geniga, sitokinlar geni kollogenaza va stromielazaga bog'liq.

Bunda gormon retseptor kompleks transkripsiya aktivatori bo'lgan oqsil bilan bilvosita bog'lanadi(AR-1), ular Fos va Jun oila transkripsiyalarini stimullaydi, bular ko'plab genlar jumladan sitokin va kollagenoz ekskretsiyasini indutsirlaydi. Glyukokortikoidlar AR-1 aktivligini ingibirlaydi. Har xil to'qimalardagi glyukortikoidlar retseptorlari bir xil bo'lmagan molekulyar massaga ega. Ba'zi holatda retseptorlar aktivlashishi ularni o'lchami kichrayishi (timotsitlar, gipofiz o'sma hujayra), boshqalarda bu holat kuzatilmaydi (urug'donlar). Ma'lum bo'lgan tadqiqotlar glyukokortikoid retseptorlar u yoki bu to'qimada har xil funksiyalarda namoyon bo'ldi. Shunga qaramasdan har xil glyukokortikoid retseptorlarda umumiy ma'lum bir qonuniyatlar bor. Steroid retseptorlari glyukokortikoid bilan bog'lanish gidrofob ta'sirlanish tufayli sodir

bo'ladi. Retseptorlarni steroid bilan bog'lanishi spetsifik konformatsion o'zgarish bo'lib, gormon-retseptor kompleksida xromatin aktivlashishi uchun kerak. Sitozol retseptorlar strukturasida mutatsiya bo'lishi natijasida hujayra glyukokortikoidlarga sezuvchanligi oshadi. Aniqlanganki, sichqonlar limfoma hujayralaridagi mutant S49 sitozol retseptorlar bo'lsa ham steroid bilan bog'lanib, xromatin bilan o'zaro ta'sirlansa gormon va xromatin strukturasida sitotoksik jarayon indutsirlanmaydi. Bu holatda glyukokortikoid retseptori kichik molekulyar massa (39 000) ega bo'ladi. GK lar sezuvchan bo'lgan limfoma hujayralarida sitozol retseptorlar 87 000 molekulyar massaga ega. Bu xromatin aktivatsiyasiga javobgar retseptorni mutatsiya jarayonida biron qismini yo'qotilishi kuzatiladi. Taxmin qilinadiki, glyukokortikoidlar sitozol retseptorlarini effekt funksiyasi retseptorni C-qismi bilan amalga oshiriladi. Glyukortikoidlar ta'siri turli yo'nalishda kuzatiladi: ular jigarda anabolik jarayonni stimullaydi (DNK, RNK va oqsil sintezini oshiradi) qolgan a'zolarida (skelet mushagi, yurak, teri, o'pka, buyrakagonist) katobolik ta'sir ko'rsatadi. Glyukortikoid retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlashuvi quyidagicha klassifikatsiyalanadi. Yarim toza agonistlar, qisman agonist/antagonistfir va toza antagonistdir. Agonistlar antagonistlarga nisbatan sitozol retseptorlari bilan sekin bog'lanadi, shuningdek, agonist-retseptor kompleksi hayoti agonist retseptordan ustundir.

Toza agonist va antagonistlar mavjudligi 2 xil turdagi funksional shakl borligi yoki steroid retseptor kompleksida sitozol retseptorlar agonist va antagonist har xil ta'sir borligini ko'rsatdi. Sichqon timusi hujayrasida sitozol glyukokortikoid retseptorlarida kompleks hosil bo'lgan kinetikasi o'rganilganda shu aniqlandiki, hamma holatda kompleks dissotsiatsiyasi birinchi tartibda monofaz qiyshiqdir, biroq alohida steroidlar uchun dissotsiatsiya konstant tezligi har xildir. Agonistlar uchun (triamtsinolon, deksametazon va kortikosteron) $K_{-1} 2,78 \cdot 10^{-2} - 4,91 \cdot 10^{-1}$ ga, toza agonist/antagonist (N-dezoksikortikosteron, aldosteron va N-dezoksikortizol) va toza antagonist (progesteron va 17-gidroksiprogesteron) $K_{-1} 0,17 - 9,02 \cdot 10^{-3} \text{ daq}^{-1}$ teng.

Steroidlarni retseptorlar bilan kinetik bog'lanishi ikkilamchi tartib Mixaelis-Menten progesteron uchun xarakterli (agonistlar uchun K_{+1} da antagonistlarga qaraganda yuqori).

Kinetik parametrlardagi hisob shuni ko'rsatdikki, agonist retseptor kompleksini ahamiyatli qismi (progesteron 33%) oraliq holatda bo'lib, agonist retseptor kompleksi – mustahkam assotsirlangan holatda bo'ladi.

Qachonki, toza yoki qisman antagonist yuqori konsentratsiyasi ^3H – deksametazon- retseptor kompleksi dissotsiatsiyanishini tezlashtiradi. Tahmin qilish agonistlar uchun retseptorda ikkinchi spetsifik bog'lovchi maydon bo'lib, agonistlar bilan spetsifik bog'lanadi.

Shuni takidlash lozimki, glyukokortikoid retseptorlar mobil struktura bo'lib, haroratga, eritmani ion kuchiga, xelat moddalar ta'siriga, glitserin, kalmodulin antagonistiga, triftorperazin, vinblastin va propranolol (oxirgisi retseptorlar bilan bog'lanuvchi glyukokortikoid antagonist) fiziologik nuqtai nazardan GK retseptor kompleksi translokatsiyasi endogen kalsiy va magniy muhim ahamiyatga ega.

Gormon-retseptor kompleksi xromatin bilan o'zaro ta'siri alohida qiziqishga ega. P. Arongel model tadqiqotlarda temperatura 25-37 ° bo'lganda va yuqori ion kuchi (0,3 M.KCl) - H^3 – triamnosinalon sitozol kompleksi aktivlashadi va DNK selluloza bilan bog'lanadi. Biroq, aktivligi o'tuvchi bo'lib, uni ortida KCl konsentratsiyasiga temperaturaga inkubatsiyasi ta'sir diaktivatsiyasi sodir bo'lib retseptor DNK selluloza bilan bog'lanish pasayadi. Bu vaqtda triamnosinalon bilan retseptor spetsifik bog'lanishi kuzatilmaydi. Molibden ionlari aktivatsiya va dezaktivatsiya protseslarini almashtiradi, lekin gormon-retseptor kompleks issiq aktivatsiyasini oldini olmaydi. Tahmin qilsa bo'ladiki, P.Aramil ifodalagan dezaktivlanish protsessi tirik hujayralarda gormon miqdori kamayganda retseptorlar yadrodan chiqib, sitoplazmada erkin holatda yuradi. Gepato Moris 7777 triamsenalon retseptor kompleksi funksiyasi dinamikasi ma'lumot olgan. Bunda gormonla induksiyaning boshlang'ich davrida hujayraga spetsifik bog'langan triamsenalon maksimal kiradi va keyingi inkubatsion davrida asta-

sekin kamayadi. Inkubatsiya davri oshishi bilan bog'langan ^3H triamsenalon nishonlanmagan gormon bilan tormozlanishi sekinlashadi va yadrodan ^3H triamsenalon sitoplazmaga ajrab chiqishi sekinlashadi. Muhitdan gormon olib tashlanganda hujayralar triozinaminotransferazani 10 soatdan ko'proq vaqtda indutsiraydi biroq 3 soatda hujayralar bilan bog'langan gormon oldingi miqdoriga nisbatan 20-25 % kamayadi. Bunda ferment sintezi dezinduksiyasi hujayralarni steroid bilan inkubatsiya vaqtiga bog'liq. Triamsenalon bilan proinkubirlangan hujayrada 48 soat preinkubatsiyalangan hujayraga nisbatan deinduksiya sekinroq rivojlanadi. Malumki: gormon-retseptor kompleksi xromatin ta'sirida yangi konformatsion struktura hosil bo'ladi. Bu o'z navbatida spetsifik molekulalar mRNK sintezini oshiradi. Konformatsion struktura bog'langan gormon konsentratsiyasi pasaysa ham aktiv holatda 10 soatdan ko'p saqlanadi.

Steroid gormonlarning retseptorlarini geterogenligi, ularning dimerlanishining sharti. Qayd etildiki hozirgi kunda ba'zi steroid gormonlar turli xil strukturalari monomerlari mavjud va dimerlanish asosida goma va getero dimerlar hosil bo'lishi mumkin. Xususan ma'lumotlar mavjudki, mineralokortikoid va glyukokortikoidlar retseptorlari getero dimerlardan iborat. Bu retseptorlar bundan tashqari yana joylashish joyi, yuqori darajadagi gomologik, ligandlarni tanish joyi bilan ham o'xshashdir. Ma'lumki, gormon-retseptor kompleksi genlar ekspressiyasini boshqaradi, DNK bilan faqatgina dimerlar shaklida emas balki geterodimerlar shaklida ham aloqador. DNK bilan spetsifik moslik effektli bo'ladi, steroid gormonlarning retseptorlar bilan hosil qilgan kompleksi xromatinga bog'liq.

Odamlarda glyukokortikoid retseptori kortizolni boshidan bog'lab oladi, bu esa mineralokortikoid retseptorlari bo'lmish aldosteron va kortizol bog'liqligidan 10 marta kam. Natijada, neyronal to'qimalarda mineralokortikoidlar retseptorlari, glyukokortikoidlarga nisbatan shu yo'nalishda kortizolni konsentratsiyasi sezilarli darajada kamaygan. Neyronal to'qimalarda kortizol mineralokortikoidlar retseptorlarini aktivlamaydi, buyrak hujayralarida esa $11-\beta$ -

gidroksisteroiddegidrogenaza II tipi(neyronal to'qimalarda bu yo'q), kortizolni kortikosteronga aylanishini katalizlaydi, bu mineralokortikoid retseptorlarga past o'xshash. Buning natijasida buyraklarda mineralokortikoidlar retseptorlari erkin bo'ladi.

Shuni e'tiborga olish kerakki, mineralokortikoid va glyukokortikoid retseptorlari bir vaqtda quyidagi hujayralarda bo'ladi – limfotsitlarda, miotsitlarda, gippokamp hujayralarida, buyrakda. Bu vaqtda jigarda bilan solishtirganda u yerda kam. Shuni taxmin qilish mumkinki, ikkita har xil retseptorlarni bir xil gormonla signalga javob berishi, hujayralarni kortikosteroid konsentratsiyasining o'zgarishiga yanada egiluvchan javob berishini ta'minlaydi, bu 0,5 dan 100 nM atrofida bo'ladi. Glyukokortikoidlar va mineralokortikoid retseptorlarni birgalikdagi ishini shunga isbot bo'lishi mumkinki, deksametazon (faqatgina glyukokortikoidlarning selektiv antagonisti) va past dozadagi kortikosteron (bu holatda steroid mineralokortikoid retseptori bilan bog'lanadi) yuborilishi AKTG sekretsiyasida adenalektomiya krizida to'xtatib qo'yadi, ko'rsatilgan steroidlar alohida tartibda effektiv ta'sir ko'rsatmaydi.

Glyukokortikoid retseptorlar shuningdek, gestagen dimerlari va androgen retseptorlari kabi 3 ta nukleotid bilan ajratilgan DNK ning ikkita invertirlanishining qaytarilish oqibati sanaladi. Glyukokortikoid va mineralokortikoid retseptorlarning geterodimerlanishi DNK bilan bog'lanishni kuchayishiga olib keladi va genlar transkripsiyasini stimullaydi. Fiziologik va patologik holatlarda kortikosteroid konsentratsiyasiga qarab ularning biologik ta'siri turli xilda bo'lishi mumkin.

Gomodimerlarga qaraganda geterodimerlar DNK bilan kuchliroq bog'lanadi; bu holat esa gomodimer gormonoretseptorlar kompleksini effektini susaytiradi. Bu fenomen esa klinik amaliyotda kortikosteroidlarni uzoq muddat yuqori dozada qabul qilish oqibatida kelib chiqqan nojo'ya ta'sirlarda qo'llaniladi. Masalan, deksametazon kortikosterondan farq qilib, bir xil dozalarda kalamushlarda gipotalamusdagi gormonosezgir hujayrlarni apoptozini chaqiradi va natijada

AKTG sekretsiyasi pasayib ketadi. Shu bilan birga oldinda yuborilgan kortikosteron esa deksametazon effektini bloklab qo'yib, shartli ravishda kortikosteronni gomoretseptorlarga aylanishini oldini oladi. Shundan ko'rinib turibiki, yallig'lanishga qarshi deksametazon kabi spetsifik ligand tutuvchi glyukokortikoidlarni maqsadga muvofiq qo'llashdan oldin ko'rib chiqmoq zarur. Bu holatda kortikosteron tabiati yoki uning sintetik analoglari ancha xavfsiz, masalan prednizolon, genlar ekspressiyasini balanslab, timusdagi yoki gipotalamusdagi gormonosezgir bo'lgan hujayralar o'limini chaqirmaydi. Shuni hulosa qilib aytish mumkinki, galagenizatsiyalanmagan steroidlar qo'llashdan oldin ularni noj'ya ta'sirlarini, ko'rib chiqmoq zarur.

Glyukokortikoid gormonlarning fiziologik roli. GK bevosita yoki bilvosita yo'l bilan organizmdagi barcha fiziologik va biokimyoviy jarayolarni boshqaradi. GK uchun nishon hujayra va a'zo bo'lib jigar, skelet mushaklari, limfoid va biriktiruvchi to'qima, buyrak, yurak, teri, o'pka hisoblanadi. GK yetishmovchiligida (Addison kasalligida) kuzatiladi: gipoglikemiya, to'qimalarda glikogen zaxirasini kamayishi, insulinga yuqori sezuvchanlik, bo'y o'sishi tutilishi, shikastlarga qarshiliklarni kamayishishi, infeksiya, qon ketishi. Kortizolning o'rin bosuvchi dozalarida buyrak usti beziga bog'liq bo'lgan organik birikmalar metabolizmi buziladi. Tuzning sezilarli darajada yo'qotilishi mineralokortikoidlarning buyurilishiga olib keladi. Fiziologik va o'rin bosuvchi kortizolni effektini va farmokologik dozasini farqlay bilish kerak. Fiziologik doza buyrakusti bezi yetishmovchiligi natijasidagi buzilishlarni tiklash uchun yetarli; odamda (stress holatisiz) ular ozgina kortizolning sutkalik sekretsiya miqdorini oshiradi – 25-45mg/sutka. Aktiv steroidlar ishlatilganda mos ravishda yuqori koeffitsentda yuborish kerak. Farmokologik dozada kortizolning ekvivalent miqdori 60-200 mg/sutka.

Suv-elektrolit almashinuvi. Organizmdan natriy va suvni chiqishini sekinlashishi buyrak distal kanalchalarda reabsorbsiyani kuchayishinatijasida, kaliyning chiqishini kuchayishi- mineralokortikoidlarga ko'prok mavjud GK(kortizon va gidrokortizon) ga, kamayishi – yarim sintetik(prednizon, prednizolon,

metilprednizolon) ga bog'liq. Ftorlangan preparatlarda – triamsinolon, deksametazon va betametazon – mineralokortikoid faollik mavjud emas.

GK ning metabolik effektlariga taalluqli: jigarda glyukoneogenez induksiyasi; skelet mushaklarda, suyak ko'migi va boshqa to'qimalarda proteoliz; jigarda glikogen to'planishini kuchayishi; membranalarning glyukozani o'tkazuvchanligini kamayishi, glyukozourianing steroid diabet bo'lguncha kuchayishi (GK kontrinsulyar gormon hisoblanadi). Skelet mushaklarida uglevod va yog'larning foydalanishini o'zgarishi: deponirlangan yog'larning oksidlanishi va mobilizatsiyasining kuchayishi, glyukozadan foydalanishni kamayishi. Oqsil sintezini susayishi, katabolizm jarayonlarini kuchayishi, ayniqsa terida, mushaklarda va suyak to'qimalarida. Bu holat ozib ketish, mushaklar zaiflashuvi, mushak va teri atrofiyasi, striya, qon quyilish, yaralarni sekin bitishi bilan namoyon bo'ladi. Suaykalarda oqsil matriksini buzilishi va gipokalsiemiya osteoporoz rivojlanishiga olib keladi. Teri osti yog' qavatining kushing tipi bo'yicha tarqalishi lipolizdan, ko'krak, bo'yin, yuz, yelka kamari to'qimasida esa – lipogenezdandarak beradi. GK ichaklarda kalsiyning so'rilishini buzadi, natijada kalsiy suyak to'qimasidan chiqadi va buyraklarda uning ekskretsiyasi oshadi. Natijada gipokalsiemiya va giperkalsiyuriya rivojlanishiga olib keladi.

GK ning qon tomir va limfa sistemasiga ta'sirining xarakteristikasi: eritrotsitlar va gemoglobin miqdorini, limfotsito va eozinopeniya kamayishi (limfotsitlar va eozinofillarning kamayishi ularni aylanayotgan qonda notekis tarqalishiga va boshqa suyak ko'migi, taloq, limfa tugunlari a'zolariga bog'liq). GK ning bir martalik dozasini qabulidan so'ng limfotsitlar, monositlar, eozinofillar, bazofillar kamayishi bir vaqtda neytrofillik leykositozni rivojlanishiga, formulani chapga siljishiga olib keladi. Neytrofillar soni o'rtacha $4000/\text{mm}^3$ ($1700-7500/\text{mm}^3$). Qondagi o'zgarish maksimum 4-6 soatda ko'rinadi, oldingi holatiga tiklanishi 24 soatdan so'ng. GK eozinofillar va neytrofillar leykotsitlarga qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi- eozinofillar apoptozi va neytrofillar hayotining uzayishi. Uzoq muddatli GK-terapiya kursidan so'ng

qondagi o'zgarish 1-4 hafta davomida saqlanib qoladi. GK adrenoretseptorlarni katexolaminga bo'lgan sezgirligini oshiradi, angiotenzin-II ning pressor ta'sirini kuchaytiradi. Ular kapillyarlar o'tkazuvchanligini kamaytirib, miokard qisqaruvchanligini va arteriollalar tonusini normal bo'lishini ushab turadi. Buyrakusti bezining po'stloq qismini yetishmovchiligi yurakning sekin qisqarishi bilan xarakterlanib, adrenalning past sezuvchanlik, arteriollalarni kengayishiga olib keladi. Mineralokortikoidlar yetishmovchiligi tufayli chaqirilgan gipovolemiya bilan qo'shilib, bu holat tomirlar kollapsiga olib kelishi mumkin.

Yallig'lanishga, allergiyaga qarshi va immunomodulyatsion ta'sir. GK yallig'lanishni kelib chiqqan sababidan qat'iy nazardan, hamma fazalarini buzib tashlaydi. GK yallig'lanish mediatorlari hosil bo'lishiga va ajralishiga to'sqinlik qiladi, va ularga quyidagilar kiradi:

- 1) Araxidon kislotaning metabolitlari;
- 2) Mastotsitlar granularida sekretor hujayralar(gistamin, serotonin) tutuvchi aktiv aminlar;
- 3) Kininlar-xemotaksis faktorlari, kompliment sistema mahsulotlari;

GK membrana fosfolipaza A₂ fermentini aktivligini ingibirlaydi, buning natijasida spetsifik ingibitor – lipokortinni sintezi induksiyalanadi. GK ning prostaglandinlarni ingibirlash xususiyati vazokonstriktor va antiekssudat ta'siriga bog'liq. GK neytrofil va eozinofillarni xemotaksis faktorlariga sezgirligini pasaytiradi, yallig'lanish o'chog'ida hujayra infiltratsiyasini kamaytiradi.

GK ning antiallergen va immunopressor ta'siri o'zida tutadi:

- 1) O'sish faktorining produksiyasini ingibirlanishi va immun sistemaning differensirovkasi (limfokinlar, timozinlar)
- 2) Bevosita supressor ta'sirning immunokomponent hujayra aktivligiga ta'siri (makrofaglar, B- va T- limfotsitlar); GK antitelo ishlanishini pasaytirib, immunitet hujayralarini to'xtatib, T-limfotsitlarni lizisini chaqiradi;

- 3) Bazofillarda gistamin va leykotriyenlardan IgE-bevosita ajralishini ingibirlanishi;
- 4) Neytrofillardan prostaglandinlar va lizosomal fermentlarni ajralishiga to'sqinlik qilinishi.

GK hujayra membranalarini, lizosoma membranalarini stabilizatsiya qiladi, kollagen sintezini va fibroblastlar proliferatsiyasini tormozlaydi. GK limfoid to'qima va hujayraviy immunitetni proliferatsiyasini tormozlaydi, bu esa organ va to'qimalar ko'chirib o'tkazishda asosiy o'rin tutadi. GK T- limfotsitlarning (ko'proq T-xelperlar, T-supressorlarga qaraganda) hosil bo'lishini va ularni kinetikasini tormozlab, ularni sitotoksik aktivligini pasaytiradi. B-limfotsitlar GK ta'siriga chimadliroq, ammo katta dozadagi metilprednizolonni yuborilishi immunoglobulinlar konsentratsiyasini pasayishiga olib keladi, bu esa birlamch katabolizmni kuchayishiga va oxirida esa sintezni tormozlanishiga olib keladi. Shu bilan birga immunotanqis kasalligi bilan kasallangan bemorlarda GK limfotsitlarning supressor aktivligini pasaytirib, shu bosqichda immunoglobulinlarni tiklaydi. GK immunoglobulinlarni semiz hujayralar, makrofaglar bilan ta'siriga to'sqinlik qilib, ulardan biologik aktiv moddalarni ajralib chiqishini ingibirlaydi. Oxirgi yillarda GK ni sitokinlarga ta'siri borligi aniqlanib, makrofaglar va monositlar sintezida immunoregulyatsiya va yallig'lanish rivojlanishida muhim ahamiyatga ega. GK "yallig'lanish oldi" deb nomlanuvchi sitokinlarni ajralishiga to'sqinlik qilib (interleykin 1, 6 va 8, o'sma nekroz faktori), T-hujayra antigenlarini tanib olib, jumladan immun javob olish mexanizmida ishtirok etadi. Bu sitokinlar ayniqsa revmatik kasalliklar patogeneza katta o'rin tutadi.

Yigilgan GK chaqiradi:

- Leykotsitlardan yallig'lanish mediatorlaridan IgE-tobe chiqishini susayishi yoki sintezini tormozlanishi;
- Makrofag va granulotsitlar koloniyalarini hosil bo'lishini pasayishi;
- Yallig'lanish mediatorlarini buzilishida, neytral endopeptidaz fermentini aktivligini kuchayishi;

- Membranalar o'tkazuvchanligining pasayishi (antiekssudativ ta'sir);
- Tomir va bronx devoridagi silliq mushak hujayralarining giperreaktivligining pasayishi;
- sGMF effektivligi va miqdorini kamayishi natijasida M-xolinergik stimulyatsiyalarni tormozlanishi.
- Kollagen sintezini kamayishi va fibroblast proliferatsiyasining tormozlanishi, sklerotik jarayon rivojlanish tempini susaytiradi.
- Zararlangan bronx epiteliysining bronxial siliogenezi va tiklanishi.

Boshqa endokrin a'zolarga ta'siri: tiretropning ishlanishini ingibirlanishi va somatotrop gormoning sekretsiasining kuchayishi, AKTG mahsulotining tesqari bog'lanish mexanizmini ingibirleydi. Bundan tashqari GK jinsiy gormonlar ishlanishini ham pasaytiradi, buning natijasida gipofizda ishlanuvchi lyuteinlovchi gormonning ishlanishi va sintezining kamayishiga olib keladi. Jinsiy gormonlarning kamayishi glyukokortikoid osteoporoz rivojlanishining faktorlaridan biri hisoblanadi.

GK ning markaziy ta'siri o'zida tutadi kayfiyatning ko'tarilishi va o'zini yaxshi his qilishga olib keladi. Yana boshqa keng tarqalgan GK ning effektlaridan biri harakat aktivligining kuchayishi; uzoq va jismoniy zo'riqishlarga bardosh bera olish; pepsin va xlorid kislotaning sekretsiasining stimulyatsiyasi.

Uzoq muddatli GK ning ishlanishi gipotalamo-gipofizar tormozlanishi steroidlarni tez, o'rta va uzoq ta'sirliga bo'linadi. Tez ta'sir qiluvchi kortikosteroidlarga gidrokortizon va kortizon, o'rta ta'sirli steroidlarga – prednizolon, prednizon, metilprednizolon, triamsinolon. Uzoq ta'sirli steroidlarga parametazon, betametazon, deksametazon kiradi. O'rta va uzoq ta'sirli steroidlar 12-36 va 36-54 soat davomid aktiv bo'ladi. Deksametazonning yarim so'rilish davri plazmada 200 daqida, to'qimalardagi faolligi esa 3 sutkagacha salanadi. GK uzoq muddatli to'qimada yarim so'rilishi odatda uzoq muddat ham kechishi mumkin.

Prolongirlangan kortikosteroidlar to'qimada yarim so'rilish davri ko'pincha nojo'ya ta'sirlar keltirib chiqaradi.

Topik glyukokortikoidlarning evolyutsiyasi va dermatologiyada qo'llanishi. Hozirgi kunda topik kortikosteroidlar terining yallig'lanish va allergik jarayonlarini davolashda almashtirib bo'lmaydigan preparat hisoblanadi. Bu guruhning birinchi preparati bo'lib tabiiy steroid gidrokortizon bo'lgan, u xavfsiz ammo yetarli ta'sirga ega bo'lmagan (ayniqsa og'ir va surunkali yallig'lanish jarajonlarida). 1970-yilda steroidning galogenizirlangan aktiv formasi yaratilib, u kuchli va o'ta kuchli yallig'lanishga qarshi effektga ega bo'lgan. Biroq, parallel ravishda aktivlikni oshishi bilan galogenizirlangan steroidlarda mahalliy va sistemali nojo'ya ta'sirlar chastotasi va namoyoni yuqorilab bordi. Bu yillarda steroidlarning biotransporti va ta'sir mexanizmi haqida yangi ma'lumotlar olingan bo'lib, yangi yanada xavfsizroq topik steroid turlarini yaratish uchun fundament bo'lgan.

Shunisi ko'rinib turibiki, glyukokortikoidning farmokologik aktivligi namoyon bo'lishi uchun u membrana va spetsifik sitoplazmatik retseptorlar bilan ta'sirlanishi kerak. Hujayra yadrosiga kira oluvchi kompleks hosil bo'ladi va transkripsiya jarayonini o'zgartiruvchi hujayra genomining 10-20 % komponentini boshqaradi. Topik steroidlar teri hujayrasidagi glyukokortikoid retseptorlari bilan ta'sirlashadi. Bunday retseptorlar yallig'lanish va allergik reaksiyalarda ishtirok etuvchi limfotsitlar, semiz hujayralar, monotsitlar, endotelial hujayralar, fibroblastlar va boshqa hujayralarda uchraydi. GK oqsil sintezini indutsirlovchi (masalan, lipokortin) mRNK sintezini stimullaydi, shu jumladan, yallig'lanishga qarshi va hujayra effekti ham. Lipokortin fosfolipaza A₂ ni tormozlaydi, yallig'lanish va allergik reaksiyalarga aloqador bo'lgan endoperekis sintezi va araxidon kislotasi, prostaglandinlar, leykotriyenlar ajralishiga to'sqinlik qiladi.

Allergiyaga qarshi effekt shuningdek sensibillashgan semiz hujayra va bazofillardan gistamin va boshqa biologik aktiv moddalarni ajralishini tormozlanishiga olib keladi, sirkulyatsiyalanga bazofillar miqdorini kamayishi, biriktiruvchi to'qima va limfoidning rivojlanishini tormozlanishi, semiz hujayralar va T- va B- limfotsitlar miqdorining kamayishi, effektiv hujayralarning allergiya mediatorlariga sezgirligining pasayishi, antitelo hosil bo'lishini tormozlanishi, organizmning immun javobining o'zgarishi hisoblanadi. Bundan tashqari, GK interleykin 1 va interleykin 2 ajralishini tormozlaydi, limfotsit va makrofaglardan γ -interferon, gialuron kislotani kamaytiradi, organella membranalar va hujayra membranalarini stabilizatsiyalanadi (ayniqsa lizosamalarda), kapillyarlar o'tkazuvchanligini kamaytiradi [2, 4, 6]. Sitostatiklardan farq qilib, immunodepressant ta'siri mitostatik ta'sir bilan bog'lanmagan, ular immunogenezning har xil bosqichkarining tormozlanish jarayoni hisoblanadi: o'zak hujayralar migratsiyasi (suyak ko'migida), B- hujayralar migratsiyasi va T- va B- limfotsitlar ta'siri. Yallig'lanish o'chog'ida hujayralar migratsiyasini tormozlab, yallig'lanish mediatorlarini ajralishi va sintezini tormozlab qo'yadi, yallig'lanish o'chog'idagi hujayralar proliferatsiyasi va oqsil sintezini tormozlaydi. GK quyidagi effektlarni chaqiradi:

- yallig'lanishga qarshi – kortikosteroidlar shish, qichishish, ekssudatsiyani bartaraf etadi, qo'llangan joyda vazokonstriksiyani chaqiradi, o'tkir, surunkali, shuningdek, allergik (immun) yallig'lanishda samarali sanaladi;
- antimiotik – kortikosteroidlar kollagen sintezi va fibroblastlar va keratinotsitlar proliferatsiyasini tormozlaydi;

GK larning yallig'lanishga va allergiyaga qarshi ta'siri ularni ko'p faktorlik va kompleksligini namoyon qiladi, ular alohida yallig'lanish reaksiyasida alohida komponent bo'lib ta'sir qiladi yoki yallig'lanish mediatorlarini ularning samarasiga qarab ularni retseptorlarini bloklay

qo'yadi (masalan, antigistamin vositalar yoki leykotriyen retseptorlarini antagonistlari).

Oldinlari, yallig'lanishga, allergiyaga qarshi, shokka qarshi desensibiliatsiya, antitoksik va immunodepressiv samara faqatgina bitta retseptor orqali amalga oshiriladi va ular bir-biridan ajralmagan deb qaralar edi. Biroq, GK ning molekulyar mexanizm ta'siri intensiv o'rganilishi davom etib, GK retseptorining α va β izotoplari aniqlangan. GK ning genotrop aktivligi namoyon bo'lishi uchun retseptorlarning dimerizatsiya bo'lishi lozim, glyukokortikoid retseptorlarining u yoki bu to'qimada joylashiga qarab uning uchta dimeridan biri hosil bo'lishi mumkin. Shu o'rnatildiki, dimerizatsiya xarakteriga qarab, β -izoformadagi retseptor daunregulyatsiyasi va NF- κ B ga tobe transkripsiya repressiyasi GK ning a'zoga nisbatan terapevtikligini ko'rsatadi, va unga rezistentligini rivojlantiradi. Ko'rsatilishicha, ftorlangan steroidlar GK retseptorlari tezrpq dimerlarni hosil qiladi va tezroq ayrim hujayralarni apoptozini chaqiradi, masalan, gipotolamus GK ga tobelikni rivojlanishiga olib keladi, prednizolonni ishlab chiqarilishi esa GK retseptorlarini dimerlarini shuningdek, mineralokortikoid retseptorlarini geterodimerlarini hosil bo'lishini stimullaydi, fiziologik ravishda gipotalamo-gipofizar-buyrakusti samarani boshqaradi yoki epidermis hujayralari proliferatsiyaladi.

Yallig'lanishga qarshi topik kortikosteroidlarning ta'sir kuchi quyidagi faktorlar orqali aniqlanadi.

1. Ichki faollik, bu glyukokortikoid retseptorining faollashishi va steroid molekulasini bog'lash qobiliyati. Hidrokortizonni quyidagi molekula modifikatsiyasi ichki faollikni oshiradi:

- steroid halqadagi C₁ va C₂ atomlarning qo'sh bog' bo'lishi;
- 6 va/yoki 9 holatga galogen (ftor yoki xlor) qo'shilishi;
- 6 holatga CH₃ metil gruppaning qo'shilishi (metilprednizolonga o'xshab)
- C₁₇ bo'yicha eterifikatsiya

2. Yallig'lanish o'chog'ida steroid konsentratsiyasi. Topik steroidning teriga kirish xususiyati bog'liq:

- Lipofil molekula; steroidning epidermisga fosfolipid qavat orqali dermaga o'tishi lipofil molekulasi katta o'tiradi; lipofillik C_{17} va C_{20} steroid molekulasi eterifikatsiyasi orqali oshib boradi;
- Dori asoslari;
- Shox qavat holati; shox qavat topik steroidlar uchun asosiy baryer va rezervuar sanaladi.

Steroidlarning terini chuqur qavatlariga kirib borishi kuchaytiradi:

- shox qavat olib tashlanganda (klinik sharoitlarda bu holat epidermisning turli kasalliklar natijasida shikastlanishidan kelib chiqadi);
- yupqa shox qavatning terining ayrim qismlarida bo'lishi (yuz, bosh, qo'ltiq osti va chov sohasi);
- bolalar va keksa yoshlilarda;
- ayrim bir qo'llash usullarida; boylam okklyuziyasi va "tabiiy okklyuziya" teri burmalarida steroidlarning kirishi chuqurroq bo'ladi.

Topik steroidlar uchun shunisi ahamiyatlilik, teriga surtilganda u shox qavat orqali o'ta olishi va hujayradagi GK retseptorlari bilan ta'sirlasha olishi kerak, keyin sekin –asta qonga o'tib, qondagi transport oqsillar bilan mustahkam bog'lanib, ularni jigarda inaktivatsiya bo'lishiga olib keladi. Shu bilan birga qondagi topik steroidlarning erkin konsentratsiyasi sistemali samarani rivojlanishini oldini oladi.

Mahalliy nojo'ya ta'sir. Teri atrofiyasi, striya va teleangiektaziya steroidlarning antimitotik ta'sir natijasi bo'lib, galogenizirlangan preparatlarda ko'proq namoyon bo'ladi. Mahalliy nojo'ya ta'sir rivojlanishi topik kortikosteroidlarning uzoq muddat qabul qilinishi natijasida kuchayadi.

Sistemali nojo'ya ta'sir. Kortikosteroidlar qon oqimi sistemasiga teri orqali so'riladi, ayniqsa kasallik natijasida zararlangan teri orqali. Bunday holatlarda sistemali nojo'ya ta'sir kelib chiqishi mumkin. Odatda, qonga

sezilmas miqdorda steroidlar tushadi, ular bolalarda bo'y o'sishini to'xtashi, osteoporoz, kushing sindromi kabi nojo'ya ta'sirlarni chaqira olmaydi. Biroq, qonga kam miqdordagi steroidlarning tushishi gipotalamus-gipofiz-buyrakusti bezi sistemasini tormozlaydi, bu esa endogen kortizol ishlanishini pasaytiradi. Bu asosan tropik steroidlarni uzoq qo'llaganda dolzabdir, shuningdek, bolalarda terisi yupqa bo'lgani (teri orqali so'rilishini osonlashtiradi) va yuza/tana vazni nisbati yuqori bo'lganidan.

Sistemali ta'sir xatari iborat:

- qonga teri orqali so'rilgan steroid miqdori;
- qonda sirkulyatsiya bo'lgan faol preparat vaqti (plazmadan erkin bog'langan oqsil)

Maksimal ravishda xavfsiz bo'lib, teridan qonga kam so'riladigan steroid sanaladi; qonda asosan nofaol holatda aylanib yuradi (transkripton bilan bog'langan); tez inaktivlashadi (jigarda glyukuronidiza yo'li orqali) va tez organizmdan chiqib ketadi. Galogenizirlangan steroidlar sekin metabolizatsiyalanadi, transport oqsil transkripton bilan qiyin bog'lanadi va sekin chiqib ketadi. Yarim yuborilgan galogenizirlangan preparat davri, tabiiy gidrokortizonga qaraganda 2-3 marta ko'p. Shuning uchun teri orqali kam miqdordagi so'rilgan galogenizirlangan steroid sistemali ta'sir ko'rsatadi, qonda uzoq muddat erkin bo'lgan aktiv formadagi (transkortin bilan bog'lanmagan) preparat aylanib yurishi mumkin.

Shu fundamental ma'lumotlarga asoslanib, topik kortikosteroidlarni yanada samaralisini topishga qaratilgan bo'lib, huddi galogenizirlanga ammo havfsizidir. 1990-yillarda preparatning yangi avlodi – “dissotsiatsiyalangan” kortikosteroid yaratilib, u kam miqdorda yallig'lanishga qarshi o'ta samarali mahalliy ta'sirga ega hisoblangan. (terapevtik va nojo'ya ta'sir orasidagi optimal bog'liqlik topik steroid bo'lgan metilprednizolon atseponatda aniqlangan, u 1994-yildan klinik amaliyotda qo'llanib kelgan).

Metilprednizolon atseponat (MPA) unikal farmokokinetik xususiyatlarga ega: C₁₇ va C₂₁ holatda kalta yon uglevod zanjirlari borligi tufayli, MPA yuqori

lipofillika ega va teridagi yallig'lanish o'chog'iga yaxshi kiradi, ya u yerda yuqori konsentratsiya hosil qiladi. Bu yuqori samaradorlik uchun o'rin bosmas effekt sanaladi. Shunisi ma'lumki, epidermisning fosfolipid qavati orqali kirib borish optimal hisoblanib, lipofillik koeffitsiyenti 2000-3000 bo'lganida termaga kirishini ta'minlaydi (koeffitsiyent oktanol/suv – 2500 taqsimlangan).

Terida MPA C₂₁ holatdagi esteraz gidrolizlanadi, natijada yuqori aktivlikka ega metilprednizolon-17-propionat (MPP) hosil bo'ladi, so'ng bu 21-MPP va metilprednizolonga metabolizlanadi. 17-MPP ning hujayra ichi GK retseptorlariga yaqinroq, MPA va gidrokortizonga nisbatan 2,4 va 6 marta. Bundan tashqari, sog'lom teriga nisbatan, zararlangan yoki yallig'langan terida bioaktivlanish jarayoni intensiv kechadi, chunki esterza aktivlik yallig'lanish o'chog'ida yuqori bo'ladi.

Metilprednizolon-17-propionat qonga juda kam miqdorda adsorbsiyalanadi va glyukuronidizatsiya yo'li bilan tezda inaktivirlanadi. Sirkulyator qonda aktiv preparatning yo'qligi istalmagan nojo'ya ta'sirni chaqirishi mumkin. Hayvonlarda va sog'lom ko'ngillilarda tajriba o'tkazilganda, MPA o'zida galogen atomini tutmasligiga qaramay, kuchli topik kortikosteroidga kiradi. Hayvonlardagi tadqiqotda (kalamushning shishgan qulog'i modeli va sichqonlardagi oksazonli test) MPA samarasi juda ham yuqori galogenizirlangan kortikosteroid klobetazol-17-propionat kuchi bilan teng bo'lgan va o'rta kuchdagi galogenizirlanmagan gidrokortizon-17-butirat ta'sirini kuchaytirgan. Kalamushlarda har kuni 43 kun davomida 10 ml MPA eritmasi, gidrokortizon-17-butirat yoki klobetazol-17-propionat surtilishida 1m² teri qalinligini o'lchash orqali terining qalinligi 40%, 37% va 84% mos ravushda kamayib borgan. Shunday qilib, atrofogen potensial MPA yallig'lanishga qarshi gidrokortizon-17-butirat kabi kuchsiz va MPA aktivlikka ega klobetazol-17-propionat yallig'lanishga qarshi samarasi kuchsiz.

Metilprednizolon atseponatni samaradorligi va ko'chirib yurish krem, malham va yog'li malham shaklida qichishi yoki ekzematoz termatit bo'lgan 3000 bemorlarda o'rganilgan bo'lib, ularga asosan quyidagilar kirgan: kontakt

dermatit, disgidroid ekzema, iritar ekzema, numulyar (mikrobli) ekzema, seborrey ekzeması, atopik dermatit, bolalardagi ekzema.

Bu tadqiqotlarni har xil ekzema formasidagi kasallikni davolashda metilprednizolon atseponat yuqori effektivligida namoyon bo'lgan, shu jumladan kattalarda va bolalardagi atopik dermatit. Metilprednizolon atseponat qo'llanilishi shunga o'xshash steroidlar ta'sir samarasiga nisbatan xavf omili kam bo'lib, u atrofiya va teleangiektaz jarayonlarini kamroq hosil qiladi (masalan, mometazon furoat). Metilprednizolon atseponat qon plazmasida klinik ahamiyatga ega bo'lmagan ravishda kortizol miqdorini pasaytiradi, shu bilan u sistemali nojo'ya ta'sirni oldini oladi. Uzoq muddat metilprednizolon atseponatni qabul qilish surunkali formadagi ekzeması bor bemorlar (bolalarda 4 haftagacha va kattalarda 12 haftagacha) juda ham yaxshi bu preparatni ko'targani aniqlangan.

Metilprednizolon atseponatni bolalarda qo'llash juda ham samarali natija berib, allergik kasallikning 50-75 % ini atopik dermatit tashkil qiladi. Bu kasallik uchun erta va tez rivojlanuvchi surunkali shakl xos. Bolalar asosan kasallik simptomlarini tezroq bartaraf etishga muhtoj bo'ladi, birinchi galda, qichishishni, chunki qichishish yallig'lanish jarayonini tezlashishi va surunkali bo'lishiga olib keladi. Bir tomondan, kortikosteroidli terapiya xavfsizlik bo'yicha ayniqsa sistemali ta'sir bo'yicha kattalarga nisbatan bolalarda savol tug'diradi. Bolalarda yupqa teri va kam vaznlik tufayli gipotalamus-gipofiz-buyrakusti bezi sistemasi tormozlanish xavfi yuqori bo'ladi. Ko'pchilik galogenizirlangan steroidlar teri orqali yaxshi adsorbsiyalanadi va qonda sekin metabolizmlanishi tufayli uning konsentratsiyasi yetarli darajaga chiqib buyrak usti bezini funksiyasini tormozlab qo'yishi mumkin.

Metilprednizolon atseponatning krem, malham va yog'li malhamini 4 oylikdan 14 yoshgacha bo'lgan 558 ta bolada taqqoslovchi multisentrik samarasi o'rganilganda, metilprednizolon atseponat bilan davolanuvchi atopik dermatitning o'rta og'irlikdagi yoki og'ir formalari bilan og'rigan bolalarning 95 tasida to'liq tuzalish yoki sezilarli yaxshilanish jarayonlari kuzatilgan.

Metilprednizolon atseponat 98 % bolalarda a'lo darajada yaxshi ko'targan. Metilprednizolon atseponatni kuniga 1 marta qabul qilinishi, kuchli ftorlangan kortikosteroid betametazon-17-valerat yoki prednikarmatni kuniga 2 mahal qo'llash samarasi bilan teng.

Metilprednizolon atseponat emulsiyasini samarasi gidrokortizon-17-butirat losyoni bilan solishtirib 145 ta 4 oylikdan 14 yoshgacha bo'lgan ekzemani o'tkir shakli, jumladan atopik dermatit bilan og'rigan bolalarda o'rganilgan (davolash muddati 2 haftagacha). Metilprednizolon atseponatni kuniga 1 mahal qabul qilinganda 88,8 % holatlarda to'liq tuzalish yoki sezilarli darajada yaxshilanishga erishildi va gidrokortizon-17-butiratni 2 mahal qabul qilish 93,2% hollarda yaxshi natija bergan (har xil statistik ma'lumotlar ishonchli emas).

Tadqiqot o'tkazuvchi shifokorlar shunga etibor berishtiki, atopik dermatit bilan kasallangan bolalarni davolayotganda ko'proq dorining krem va malham shaklini ishlatishni inobatga oldilar, chunki yog'li malhamni ishlatish natijasida issiq okklyuzion effekt ta'sirida istalmagan holat qichishishni kuchayishi kuzatildi. Bundan tashqari, krem va emulsiyani ishlatilishi bolalar uchun muhim bo'lgan har xil sistemali nojo'ya ta'sirlar xavfii kamaytirgan.

Shunday qilib, metilprednizolonni kuniga 1 marta ishlatish yuqori samara va xavfsizlik shuningdek, ishlatishda qulaylik yaratilishi (emulsiya, krem, malham, yog'li malham) bolalar va kattalarda atopik dermatit va ekzemani davolashda qulaylik berdi.

Glyukokortikoidlarga rezistentlik: klinik ahamiyati va mexanizmi.

Glyukokortikoid yallig'lanishga qarshi eng kuchli va universal preparat hisoblanib, u yaqqol immunomodulyatsiyalangan aktiv ta'sirga ega. Aynan shu moddalar tufayli ko'pgina allergik va autoimmun kasalliklarni davolashda progressga erishildi. Sistemali sklerodermiya, sistemali vaskulit, revmatik polimialgiya, dermatomiozit/polimiozit, gigant hujayrali arteriit, eozinofil fastiitni davolashda glyukokortikoidlar birinchi qatordagi vosita hisoblanadi.

Bundan tashqari, GK lar 1) buyrakusti bezining po'stloq qismini yetishmovchiligida o'rin bosuvchi va 2) adrenogenital sindromda supressiv terapiyada preparat sifatida foydalaniladi.

O'rin bosuvchi terapiya sifatida buyrakusti bezi yetishmovchiligida GK ning fiziologik dozalari qo'llaniladi. Surunkali buyrakusti bezi yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda bu preparat butun umr davomida qo'llaniladi. Adrenogenital sindromda kortikotropin sekretiysasi (buyrakusti bezining po'stloq qismida androgen gipersekretiysasi pasayganda) tormozlanganda terapevtik (suprafiziologik) dozada glyukokortikoidlar qo'llaniladi. Farmokologik terapiya quyidagi klinik ko'rinishlarda qo'llaniladi:

- biriktiruvchi to'qimaning diffuz kasalliklarda (sistemali qizil yugurgi, revmatoid artritning og'ir klinikasida, tugunli poliarteriit va boshqalar.);
- -allergik reaksiyalarda (Kvinke shishi, pichan isitmasi, eshak yemi, anafilaktik shok va b.)
- -buyrak kasalliklarida (tez rivojlanuvchi glomerulonefrit va b.)
- -buyrak usti bezi kasalliklarida (Addison kasalligi)
- -qon kasalliklarida (autoimmun gemolitik anemiya, trombotasitopenik purpura va hk.)
- -o'pka kasalliklarida (bronxial astma)
- -me'da ichak trakti kasalliklarida (masalan: Kron kasalligida, jigar sirrozining ba'zi formalarida va b.)
- -nerv sistemasi kasalliklarida (tutqanoqning ba'zi ko'rinishlarida)
- -ko'z kasalliklarida (allergik keratit, konyuktivitlar va b.)
- -teri kasalliklarida (tugunli eritema, ekzema va b.)
- -yomon sifatli o'smalarda (leykozlar va limfoproliferativ kasalliklarda)
- -turli genezdagi miya shishlarida
- -ba'zi infeksion kasalliklarda (tuberkulyoz perikarditi, pnevmokokkli zotilojam va b.)
- -og'ir shok holatlarida

Klinik amaliyotda GKlarning tabiiy (kortizon va gidrokortizon) va yarimsintetik hodilalari qo'llaniladi. Oxirgilari, o'z navbatida, ftorlanmagan (prednizon, prednizolon, metilprednizolon) va ftorlangan (triamtsinolon, deksametazon va betametazon)larga bo'linadi.

GK preparatlarining klinikada bunchalik keng qo'llanilishiga sabab organizmning deyarli barcha hujayralarining tarkibiga kiruvchi va 10-20% genomni boshqaruvchi plazmamembrana va sitozoldagi spetsifik GK retseptorlarining mavjudligidir. GK (RGK) retseptorlari funksiyasining molekulyar mexanizmini o'rganish ularning yuqori murakkabligini va ko'pfaktorliligini ko'rsatdi. Ularning ish bajarishi har doim va barchada bir xilda kechmasligi, afsuski ba'zida kutilgan klinik effektning yuzaga chiqmasligiga olib keladi. Bu muammoni o'rganish GK preparatlariga sezuvchan emas yoki kam sezuvchan bo'lgan bemorlarda GK preparatlariga rezistentlik tushunchasini yuzaga keltirdi. So'nggi yillarda bu rezistentlikning tabiatini o'rganishga qaratilgan ko'pgina sayi harakatlar qilinmoqda va bu o'z navbatida izlanuvchilarni GK retseptorlar sistemasining ishlash mexanizmini yana ham chuqurroq o'rganishga undamoqda.

GKlar sitozol retseptorlari bilan ta'sirlashishi uchun GK transporterlari to'g'ri faoliyat yuritishi kerak. Bu jarayonga huddi sitozol retseptorlari agonistlar kabi ba'zi birikmalar ham ta'sir qilishi mumkin. Bular: urodezoksixolat kislota, kortivazol, tioredoksin, karnitinlar bo'lib GKlarning oxirgi effekti shu moddalar mavjudligiga bo'g'liqdir.

GKlarning *yallig'lanishga qarshi va immunotrop ta'siri* yallig'lanish faktorlari va hujayra proliferatsiyasi uchun javobgar bo'lgan qator fermentlar transkripsiyasini o'zgartirishga asoslangan. GKlarning stress-indutsirlangan bosqichlari interleykin-1-B va A-o'sma nekrozi faktorining hosil bo'lishini susaytiradi, ammo interlaykin-6 ning hosil bo'lishiga ta'sir ko'rsatmaydi. Bundan tashqari, kortizolning sirkad variatsiyalari A-o'sma nekrozi omilining hosil bo'lishining kamayishi bilan bog'lanadi, ammo interleykin-1-B ning hosil bo'lishiga ta'sir ko'rsatmaydi. Interleykin-6 hosil bo'lishining GKlarning

susaytiruvchi ta'siriga nisbatan turg'unligi ushbu sitokinning yallig'lanishga qarshi va yallig'lanish oldi ta'siriga asoslangan. Gormonretseptor kompleksining GChE bilan ta'sirlashuvi transkripsiya jarayonining ishishi yoki susayishiga olib keladi. Steroidlarning genlar aktivligiga ta'sir etish mexanizmi hozircha noma'lum. Biroq, shubhasizki, ular steroidning sitozol retseptori bilan kompleks hosil qilish xarakteri va retseptor molekulasining dastlabki strukturasi bilan bog'liq. So'nggi yillarda olingan natijalarga ko'ra, bu retseptorlar, birinchidan, dimer holatda faol bo'ladi, ikkinchidan, bir guruhga kiruvchi steroidlarning retseptor monomerlari bir xil emas va shuning uchun ham turli xil dimerlar mavjud bo'lishi mumkin, uchinchidan esa, turli guruh retseptor monomerlari o'zaro ta'sirlashishi mumkin, ya'ni geterogen retseptor hosilalari tuzilishiga ega bo'lgan geterodimer steroid retseptorlari hosil bo'lishi mumkin. Steroid garmonlarning molekulyar ta'sir mexanizmlarini o'rganish amaliyotda bemorlarning GK preparatlariga ta'sirchanligining keskin o'zgarishi sabablarini tushunishga olib keladi. GKga rezistentlik GKga famil/sporadik turg'unlik sindromi, revmatoid artrit, osteoartrit, sistemali qizil yugurik, Kron kasalligi, yarali kolit, septik shok/nafas disstress sindromi, bronxial astma kabi kasalliklar bilan og'rigan qator bemorlarda, yuqori ta'sirchanlik esa – gipertoniya va insulinga rezistentlik bilan visseral semirish va 1-tip OIT-infeksiyasidagi immunodefitsit sindromida kuzatiladi.

GKga rezistentlikning rivojlanish sababi sifatida retseptorlar aro ta'sirlashuvlar. Gormon-retseptor kompleksining aktivatsiyasi va uning $\Gamma\mathcal{Q}$ bilan ta'sirlashuvi jarayoni uning fosforillanishi bilan kechadi. Unga boshqa protouterlar va kofaktorlar ham ta'sir qilishi mumkin: masalan, a-o'sma nekrozi faktori retseptori aktivatsiyasidan hosil bo'lgan oqsillar. Shu bilan PKT funksiyasini o'zgartirishi mumkin bu esa GKga sezuvchanlikning oshishi yoki kamayishiga olib keladi.

Yallig'lanish mediatorlari hisoblanuvchi ba'zi sitokinlar va o'sish faktorlari GKga rezistentlik rivojlanishida ahamiyatga ega bo'lishi mumkin degan ma'lumotlar ham bor. Xususan, aniqlanishicha, leykotsitlarni 2 va 4

interleykinlar yoki interleykin 13 ning o'zi bilan inkubatsiyasi bronxial astmali bemorlarda GK retseptor sistemasining funksional ingibirlanishi bilan birga kechadi. Bu o'zgarishlar GK retseptorlarining yadroviy fraksiyasining ligandga mosligini pasayishini o'z ichiga oladi. Analogik ravishda a-o'sma nekrozi omili odam mononuklear hujayralarida GKga rezistentlikni chaqiradi. Ma'lumki, a-o'sma nekrozi omili retseptor orqali qator spetsifik oqsillar (interleykin-1ni konvertitsiyalovchi proteazga bilan assotsiatsiyalangan oqsil, retseptor ta'sirlashuvchi oqsil va b.) va GK retseptor kompleksi bilan bevosita ta'sirlashuv yo'li bilan transkripsion aktivlikni susaytiruvchi va shu bilan RGK transaktivatsiyasini ingibirlanishiga olib keluvchi NF-kB va AP-1 transkripsion faktorlarning hosil bo'lishini indutsiraydi. GK retseptorlari kompleksi darajasidagi oqsillar aro ta'sirlashuv antitransaktivatsion aktivlikni sifat/miqdor jihatdan o'zgarishiga, shu bilan GKga o'tasezuvchanlik va yoki rezistentlikka olib kelishi mumkin. RGKning funksionirlanishining murakkabligi va funksionirlanish vaqtida ularning dimerlanishi zarurligi tufayli GKga rezistentlik rivojlanishining bir qancha sabablari bo'lishi mumkin. Bularga Daun-regulyatsiya (ko'pgina retseptorlarga tegishli), mutatsiyalar va dimerlanish va geterodimerlanish protsessidagi o'zgarishlar kiradi.

RGKda daun-regulyatsiya. Radioligand bog'lanish yordamida shu narsa ko'rsatib berildiki, RGK agonistlari kultivatsiyalanuvchi hujayralar (At-10, Hela, limfotsitlar kulturasi) va butun organizmda (kalamushlar miyasi, odam limfotsitlarida) retseptorlarning daun-regulyatsiyasini (sonining kamayishi) chaqirishi mumkin. Ko'pgina hollarda RGK retseptorlarining soni 50%ga va bundan ham ko'pga kamaygan. Analogik natijalar RGKga qarshi antitelolar yordamida (vestern-blotting usuli), ham in vitro (kalamushlar gepatomasi hujayralari va NIH-3T3 sichqonlarning fibroblastlari), ham in vivo (deksametazon yuborilgandan 24 soat o'tkanidan keyin kalamushlar jigarida RGK soni 60-80%ga kamaygan) sharoitda olingan. Ayni paytda ba'zi hollarda RGK agonistlarining ta'siri ularning retseptorlarining ekspressiyasi oshishiga olib keladi.

RGKning daun-regulyatsiyasi ularning transkripsiyasi susayishiga (mRNK sintezining kamayishi va shunga bog'liq ravishda RGK oqsillari miqdorining kamayishiga) asoslangan. GKning ushbu effekti RGK promoteri aktivligining repressiyasi va genomdagi boshqa zonalarga bog'liq bo'lishi mumkin. genomning RGK 550-697-aminokislota qoldiqlarini kodlovchi ketma ketligi RGK a-subbirligining daun-regulyatsiyasida muhim rol o'ynashi haqida ma'lumotlar bor.

GK transkripsiyaga ta'sir qilishdan tashqari GK retseptorlari uchun iRNK stabilligini ham kamaytirishi mumkin (deksametazonning At-20 hujayralaridagi yoki COS-1 transfeksion hujayralardagi effekti). Kalamush gepatoma hujayralarida yoki odam limfotsitlarida GKning bunday effekti kuzatilmagan.

Shunisi qiziqki, RGKning daun-regulyatsiyasini nafaqat agonistlar balki antagonistlar ham chaqirishi mumkin. Masalan, RU38486 antagonistining RGKga bog'lanishi sezilarli transaktivatsiyaga olib kelmaydi, ammo u huddi agonist deksametazon singari RGKning daun-regulyatsiyasini chaqirdi.

Nihoyat, GR retseptori oqsilining stabilligi pasayishi ham daun regulyatsiyaning sababi bo'lishi mumkin. Retseptor oqsilining yarim umrining kamayishi GH-1, COS-1 hujayralarida va gepatomalarda topilgan. Proteosom ingibitor bo'lmish MG132 RGK daun-regulyatsiyasini deksametazon bilan indutsirlanishini ingibirleydi. Shu tufayli retseptor oqsilining degradatsiyasida proteosom kompleks ham qatnashadi deb hisoblash mumkin. RGKning N-oxiridagi lizin qoldig'ining mutatsiyasi deksametazonning RGK daun-regulyatsiyasini ekspressiya bosqichida chaqirish qobiliyatini yo'qotishi sababli retseptor oqsilining degradatsiyasiga eng sezgir qismi aynan shu yerda joylashgan deb taxmin qilsa bo'ladi. Daun-regulyatsiya bu – hujayralarning o'zining GKga bo'lgan sezgirligini teskari bog'lanish yo'li bilan boshqarish usulidir. Hozircha ushbu boshqarish yo'li faqatgina ilmiy laboratoriyalarda o'rganilmoqda, va olingan bilimlar hali klinikada qo'llanilmaydi. Biroq, mishen-hujayralarning GKga ta'sirchanligini o'zgarishi mexanizmini tushunish

katta amaliy ahamiyatga ega. Chunki uni baholash hujayralarning GK preparatlarini maksimal qabul qila olishini ta'minlash maqsadida ularni to'g'ri individual dozashtirish va bu preparatlarning asosli qabul qilish chastotasini aniqlash uchun zarur.

GK retseptorlarining mutatsiyalari. GKga rezistentlik rivojlanishiga olib keluvchi RGKning variabelligi va geterogenligi muammolari bilan birga bu retseptorlar oqsillarini kodlovchi genlar mutatsiyasi tushunvhasi ham bor. Oilaviy glyukokortikoidga rezistentlikni o'rganish davomida deksametazonning RGKga bog'lanishini 3barobar kamayishiga olib kelgan RGKning nuqtali mutatsiyasi (641-uchastkadagi asparagin kislotasining valinga aylanish qolishi) aniqlangan. Yana bir misol – 39-m joyidagi aminokislota qoldig'ining gomozigotali mutatsiyasi (valinning izoleytsinga almashib qolishi) RGKning affiniteti uning transaktivatsion aktivligining susayishi bilan birga kechadi. 2318(ekzon 9) nukleotid pozitsiyasidagi, RGK a-subbirligini kodlovchi genning T-S geterozigotali mutatsiyasi 773-m joyda joylashgan va ligand bog'lanishiga javobgar bo'lgan retseptor oqsili domeni leytsinining prolin bilan almashishiga olib keladi. Bu mutatsiya oqibatida GKning a-subbirlikka mos kelishi 2,6marta kamaydi va gormon-retseptor kompleksining yadroga translokatsiyasi 12 daqiqadan 30 daqiqagacha sekinlashib qoldi. RGK mutatsiyalarining umumiy 10 xil ko'rishi keltirilgan va aftidan bu mutatsiyalarning chastotasi GKga rezistentlikka sabab bo'la olish darajadasi unchalik yuqori emas.

Shunday qilib, GKga rezistentlikning ko'plab sabablari bor. U funksional bo'lishi va yallig'lanish xarakteri yoki agonist konsentratsiyasi ya'ni GKning darajasiga (manfiy teskari bog'lanish) bo'g'liq bo'lishi mumkun. Nazariy jihatdan bu rezistentlikni GKni dozasini pasaytirish va kiritilish chastotasini kamaytirish yo'li bilan susaytirish mumkun. Bu muammo klinik o'rganib chiqishni talab qiladi. Agar rezistentlik RGK geni mutatsiyasiga asoslangan bo'lsa bu ish murakkab kechadi, chunki gen terapiyasining GKga sezuvchanlikni tiklashga imkon beruvchi yo'llari hali ishlab chiqilmagan. Gkga

rezistentlik mavjud bo'lgan har qanday holda ham farmakoterapiyaning boshqa usullarini izlashga to'g'ri keladi. Xususan, GKga rezistentligi bo'lgan idiopatik interstitsial pnevmoniya bilan og'rigan bemorni siklofosamid yordamida davolash yoki huddi shunday rezistentlikda nefrotik sindromni angiotenzin hosil qiluvchi ferment (rimaprilning) yoki kalsiy kanalini blokatorini (verapamilning) qo'llash yaxshi natija bergani haqida ma'lumotlar bor

GK retseptorlarining selektiv ligandlarini yaratish istiqbollari. Avvallari GKlarning yallig'lanishga qarshi, immunodepressiv va metabolik effektlari bitta tip retseptorlari orqali amalga oshiriladi va shuning uchun ular bir-biridan ajralmaydi deb hisoblashgan. Ma'lumki GKlarning metabolik effekti bevosita transaktivatsiya jarayoni orqali amalga oshiriladi (ferment sintezini stimullanishi va b.), shu bilan birga immunodepressiv ta'sir, asosan, -transrepressiya jarayoni orqali ham. Agar transaktivatsiya uchun retseptorlarning dimerlanishi va ligand-retseptor komplekslarining DNK bilan ta'sirlashuvi zarur bo'lsa, u holda, transrepressiya jarayonlari dimerlanish jarayoniga muhtoj bo'lmaydi. Metabolik effektlarni yallig'lanishga qarshi effektlardan retseptor dimerlanish qobiliyatini bloklovchi rux barmoqchasidagi aminokislotani almashtirish yo'li bilan ajratish mumkin. Bunday GK retseptorida "Dimerlanish diffitsiti"li sichqonlarga klassik kortikosteroidlar (deksametazon) metabolik ko'rinishlarsiz (glukoza, lipidlar, Ca^{2+} almashinuvining buzilishi) faqatgina immunodepressiv ta'sir ko'rsatadi.

Dissotsiatsiyali ta'sirga ega bo'lgan GR ligandlarini qidirish klinik amaliyotda ahamiyatga ega bo'lgan bir qator steroid va nosteroid moddalar yaratilishiga olib keldi. Birinchi dissotsiatsiyalangan ligandlar bo'lib kichik transaktivatsion potensialga ega bo'lgan, yuqori affinitet bilan GRga bog'lanib AP-2 va NF- κ Bni aktivligini bloklovchi RU24782, RU24858, RU40066 steroid birikmalari hisoblanadi. Boshqa ligandlar (AL-438 va ZK 216 348 - nosteroidlar) yaxshi terapevtik (kamroq nojo'ya ta'sir) profilga ega bo'ldi, ammo ularda transaktivatsiyaning transrepressiyadan dissitsiatsiyasi to'liq bo'lmadi. Bu birikmalar astma modelida (hayvonlarda) prednizalon bilan

solishtirganda yallig'lanishga qarshi aktivlikka ega, shu bilan birga qonda glukoza ko'rsatkichiga ta'sir qilmaydi va kam osteoparotik potensialga ega.

9.3 Steroid gormonlarning yurak qon-tomir

sistemasiga ta'siri.

Kortikosteroidlarning yurak qon-tomir sistemasiga (YQS) ta'siri asosan natriyning buyraklar orqali ekskretsiyasini o'zgartirish bilan bo'g'liq. Bundan tashqaro, GKlar tomir devorini vazoaktiv moddalarga (tomir devorining silliq mushakli qavatida adrenireseptorlarning ko'payishi, angiotenzin-2ning pressor ta'sirining ortishi) sezuvchanligini o'zgartiradi. Giperkortisizm (endogen, ekzogen) arterial gipertoniya, past tuzli dietaga sezuvchanlikning rivojlanishi bilan birga kechadi.

GK kapillyarlar o'tkazuvchanlihini kamaytiradi, arteriolalar tonusini, miokard qisqaruvchanligini normallashtiradi. Buyrakusti bezlarining po'stlog'ining yetishmasligi yurak ishining pasayishi, arteriolalar kengayib qolishi, adrenalning susaygan reaksiya bilan xarakterlanadi. Mineralokortikoidlar yetishmasligidan yuzaga kelgan gipovoliemiya bilan birga bu o'zgarishlar tomir kollapsiga olib kelishi mumkin.

Aldosteron ortiqcha bo'lsa natriy va suvning ushlanib qolishi hisobiga gipertenziya rivojlanadi. Shuningdek gipokaliyemiya, shishlar va giperosmolyar koma yuzaga kelishi mumkin. shuning uchun aldosteron ortiqcha bo'lgan paytlarda uning antogonisti – spironolakton qo'llanilishi maqsadga muvofiq.

Biroq kortikosteroid preparatlari yoki ularning antogonistlari yetarlicha o'rganilmaganligi tufayli klinikada unchalik ham keng miqyosda qo'llanilmaydi. Shu xususida oxirgi yillarda ayniqsa ayollar organizmidagi jinsiy steroid gormonlarning YQSGa ta'sirining o'ziga xosliklari haqida ko'proq ma'lumotlar to'plandi. Erkaklarda androgenlarning YQSGa ta'siri hali to'liq o'rganilmagan bo'lsa ham bunday ta'sir borligiga ishonsa bo'ladi chunki erkaklar jinsiy gormonlari ularning organizmidagi ko'plab hayot uchun zarur

bo'lgan funksiyalarni bajarishda qatnashadi va ularning deyarli barcha to'qimalariga biologik ta'sir ko'rsatadi. Testosteron – asosiy androgen steroid – asosan testikulada sintezlanadi. Buyrakusti bezlari kam miqdorda testosteron produtsirlaydi, ammo, periferik to'qimalarda testosteronga aylanuvchi digidroepiandrosteron sulfatning yuqori darajada (testosterondan 100 marta ko'p) bo'lishini ta'minlab turadi.

Testosteronning summar effekti digidrottestosteron va estradiol (uning aktiv metaboliti) effektlarining yig'indisiga teng. Mos ravishda testesteronning effektlarini androgen va estrogen retseptorlari orqali yuzaga chiquvchilarga ajratish mumkun. Androgenlar sezilarli darajada anabolik effektni yuzaga keltiradi : mushak massasini ushlab turish (xususan miokardiotsitlarni ham), buyraklar, jigar, so'lak va ter bezlarida organospetsifik oqsillarning sintezini stimullash. Bundan tashqari androgenlar buyraklarda erotropoetin ishlab chiqarilishini va shu orqali qizil suyak ko'migida eritropoezni stimullash bilan gemopoezni boshqaradi.

YQS kasalliklarida ayollar jinsiy gormonlarining (esterogenlar va gestagenlar) rolini o'rganishga bo'lgan e'tiborning oshishiga asos bo'lib YQS kasalliklarining uchrashida aniq ko'rinib turuvchi jinsiy tafovutlarni aniqlashga yordam bergan epidemiologik o'rganish ishlari xizmat qildi. Ayollarda menopauzagacha YQS kasalliklari erkaklardagiga qaraganda ancha kam, ammo menopauzadan keyin, ayollarda esterogenlar miqdori keskin tushib ketganida bu farq yo'qoladi. Yurakning ishemik kasalligidan o'lim holatlari ko'proq vaqtidan oldin (40yoshgacha) menopauzani boshidan kechirgan ayollarda kuzatiladi. Hozirga vaqtda esterogenlar bilan davolash lipidlar va lipoproteinlar profilini o'zgartirish, uglevod almashinuviga ta'siq qilish , gemodinamikaga va tomir endoteliysiga tog'ridan-to'g'ri ta'sir qilish kabi ko'pgina ijobiy effektlarni o'z ichiga olishi tan olingan.

Menopauzani biologik va fiziologik jihatdan chuqurroq tushunish uning yuzaga kelishida hosil bo'luvchi salbiy oqibatlarining rivojlanishini oldini olishga qaratilgan profilaktik va davolash metodlarini ishlab chiqishga asos bo'ldi.

Agar avvallari o`rin bosuvchi gormonal terapiya ko`p jihatdan empirik turda bo`lgan bo`lsa, hozirda shunday gormon preparatlar va ularning doza rejimlari ishlab chiqilganki, ular ayollarning yuqori aniqlikdagi fiziologik ehtiyojlariga to`g`ri keladi.

Ko`pgina rivojlangan davlatlarda menopauza ayolning yoshiga, birinchi farzandning tug`ilishi vaqtiga bog`liq ravishda va boshqa sabablarga qarab ko`proq 45 yoshlar oralig`i va 50-dekada boshlarida rivojlanadi. Tug`ruqlar soni, menstrual siklning o`rtacha davomiyligi va chekish ham menopauzaning boshlanish yoshiga ta`sir qilishi mumkun.

Postmenopauza – klimakteriya davrining oxirgi fazasi bo`lib, uning boshlanishi menopauza hisoblanadi. Postmenopauzaning va kechki yoshlarning endokrin xususiyatlari reproduktiv davrnikidan tubdan farq qiladi. Esterogenning va progeteronning hosil bo`lishi past bo`ladi, FSG va LGning darajasi oshadi va menopauza boshlanganidan 2-3yildan keyin eng yuqori chegarasiga yetadi, shundan so`ng esa asta sekin pasayib boradi.

FSG v LG konstantratsiyasining oshishi ular hosil bo`lishining reproduktiv yoshda ahamiyatga ega bo`lgan qaytar bog`lanish orqali ingibirlanishining to`xtashi hisobiga yuz beradi. Follikulalar sonining kamayishi hisobiga tuxumdonlar gonodotrop stimulyatsiyaga javob berish va ko`p miqdorda esterogen, progeteron yoki ingibinni produtsirlash qobiliyatini yo`qotadilar. FSG uchun qayta bog`lanishning asosiy faktori ingibin hisoblanadi, shuning uchun ushbu ingibitorning keskin kamayishi FSG darajasining ko`p miqdorga oshib ketishiga olib keladi.

Postmenopauzada reproduktiv davrda tuxumdonlar va buyrakusti bezlarida hosil bo`luvchi androgen o`tmishdoshlarining – androstendion va testosteronning darajasi sezilarli o`zgaradi. Androstendion endi tuxumdonlarda produtsirlanmay qo`yadi va uning zardobdagi miqdori reproduktiv davrdagiga qaraganda 50%ga kamayib qoladi. Testosteron esa gonadotropinlar ta`siri ostida insterstitsial hujayralarda androgenlar hosil bo`lishi oshishi hisobiga uning sekretsiyasi oshish tendensiyasi kuzatiladi. Esterogenlar miqdori

kamayishi natijasida jinsoy steroidlarni bog'lovchi globulin konsentratsiyasi pasayadi va bu o'z navbatida erkin testosteron fraksiyasining miqdori ortishiga olib keladi.

Shunday qilib, esterogenlarning miqdori androgenlarga qaraganda anchagina pasayadi. Menopauza boshlanishi bilan androgen/esterogen nisbatining oshishi "nisbiy giperandrogeniya" termini bilan ataluvchi belgi va simptomlarning yuzaga chiqishi bilan kechadi

Ko'pgina ayollarda klimakteriyaning boshlanishi bbir yoki bir nechta simptomlar yoki buzilishlarning yuzaga chiqishi bilan kechib, ularni odatda tranzitor va uzoq muddatlilarga bo'linadi.

Dunyoning rivojlangan mamlakatlaridagi 80% atrofidagi ayollar perimenopauza va boshlang'ich postmenopauza davrlarida isitmaning ko'tarilishi, tungi ko'p terlash, kabi klimakteriya davri bilan assotsiatsiyalangan (amma har doim ham spetsifik bo'lmagan) o'tkir tranzitor simptomlarni boshdan kechiradilar (9.2-jdaval). O'z tabiatiga ko'ra bu simpomlar vazomotor yoki psixologik bo'lishi mumkun.

- 9.1-jadval

45-54 yoshdagi ayollardagi tranzitor simptomlar

Vazomotor	Psixologik	
Isitmalash	Uyqusizlik	E'tibor
Tungi ko'p terlash	Xotiraning	konsentratsiyasining
Yurak urishining tezlashishi	susayishi	susayishi
	O'ziga	Qaror qabul qilishda
	ishonchsizlik	qiynalish
	Kayfiyatning	Energiya va
	labilligi	qo'zg'aluvchanlikni
	Behalovatlik	susayishi
	Libidoning	Jizzakilik
	susayishi	Yig'loqilik

-

Menstrual funksiyaning xarakterli o'zgarishidan tashqari klimakteriya, har doim bo'lmasa ham, isitmalash, terlovchanlik va turli ko'rinishdagi yurak urishi kabi vazomotor simptomlar yuzaga chiqishi bilan birga kechadi.

Isitmaning ko'tarilib ketishi juda noxush subyektiv ko'rinishda bo'lib, ko'pincha qaytalanadi va bir necha soniyadan 30 daqiqagacha (o'rtacha 4 daqiqa) davom etishi mumkin. odatda ular hechqanday tashqa sabablarsiz yuzaga keladi, ammo issiq narsa ichish, yeyish va issiq kiyinish uning hosil bo'lishiga turtki berishi mumkin. Boshlang'ich "prodromal" fazada adrenalinnig qon zardobidagi miqdori oshadi va yurak qisqarishlari chastotasi daqiqasiga taxminan 20ta zarbaga ko'payadi. 30 soniyadan so'ng noradrenalinning miqdori pasayishni boshlaydi, bu esa, vazodilyatatsiyaga va yuz, bilak va qo'llar terisiga qon ko'p kelishiga olib keladi. Bu jarayonga shu qatorda kalsitonin geniga yaqin bo'lgan gen tomonidan kodlanuvchi peptidlar ham qo'shilib ketishi mumkin. ular kuchli tomir kengaytiruvchi xossaga ega. Shundan so'ng ter ajratish, ba'zida profuz ko'rinishda kuzatiladi va bu ayollarda diskomfort hissini oshiradi.

Esterogenlar va progesteronlar ham bu jarayonga aloqador bo'lib, peri- va postmenopauza davridagi ko'pgina ayollar isitma ko'tarilishidan aziyat chekadilar. Bunda o'rin bosuvchi gormonal terapiya ushbu simptomlarni yo'qotishga yordam beradi. Haroratning ko'tarishi eng xarakterli xususiyat bo'lib, oq irqqa mansub bo'lgan 50% ayollarda uchrashiga qaramasdan bu simptom boshqa irqdagi ayollar uchun universal bo'lib hisooblanmaydi. Masalan, yaponiyalik ayollarning 80%dan oshig'roq qismida bu simptomlar yuzaga chiqmaydi yoki qandaydur patologik ko'rinish bermaydi.

Estradiol valerat shu bilan birga lipid profiliga ijobiy ta'sir ko'rsatib xolesterinning ZYuLPda ko'paytirib, ZPLPda uning miqdorini kamaytiradi va umumiy xolesterinnig kamaytirib ateroskleroz rivojlanishini oldini oladi.

Premenopauzal davrdagi ayollarda erkaklarga qaraganda yurakning koronar kasalligi xavfi pastroq bo'ladi. Biroq postmenopauzal davrda bu xavf oshib ketadi. Koronar kasallik chastotasi postmenopauza davridagi ayollarda aynan shu yoshdagi ammo premenopauzal davrdagi ayollarga qaraganda yuqoriroq.

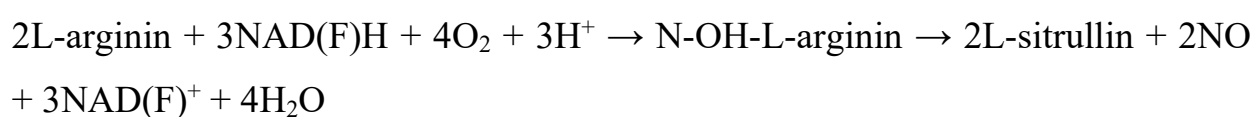
Yurak qon-tomir patologiyalari etiologiyasi murakkab va hali yetarlicha o'rganilmagan, biroq, qon plazmasida zichligi past lipoproteidlarning (ZPL) ko'p miqdorda bo'lishi ko'pdan beri ateroskleroz rivojlanishi bilan bog'lab kelinadi. ZPLning plazmadagi yuqori konsentratsiyasi yurakning koronar kasalligining eng jiddiy faktori bo'lib hisoblanadi. Shu bog'liqlikda aytib o'tish kerakki, 50gacha bo'lgan yosh guruhlaridagi ayollarda erkaklarga qaraganda qon zardobidagi ZPL miqdori pastroq. Menopauza davrida ushbu nisbat o'zgaradi. Epidemiologik izlanishlar shu ko'rsatdiki, qon plazmasida Zichligi yuqori lipoproteidlari (ZYuL) miqdori yuqori bo'lgan insonlarda ZYuL miqdori normada bo'lgan insonlarga qaraganda koronar kasallik xavfi yuqori bo'lar ekan.

Esterogenlarning YQSga bo'lgan ijobiy ta'siri ularning kaltsiyantagonistik aktivligiga ko'p miqdorda bog'liq bo'lishi ham mumkun. A.O.Mueck va boshqalar (1996) ko'rsatib o'tishdiki, 17-B-estradiol 10^{-6} va 10^{-7} konsentratsiyada bo'lganda odam tomirlarining muskul hujayralariga kalsiyni kirishini ingibirlaydi. Estron, estriol, 17-a-estradiol esa bunday xususiyatga ega emasligi 17-B-estradiolning ushbu effekti spetsifikligidan dalolat beradi. Chasotaning va tomir o'zgarishlarining qanchalik ifodaliligi o'rin bosuvchi gormonal terapiyaning effektivligini belgilovchi asosiy mezon bo'lib hisoblanadi. Oxirgi yillarda YQS kasalliklarida profilaktika sifatida esterogenlarni davolash qobiliyatini o'rganishga yo'naltirilgan eksperimental izlanishlar olib borishda davom etilmoqda.

Xolesterin dietasida bo'lgan (0,5%), ovariektomiya qilingan urg'ochi quyonlarga estradiol valeratning kiritilishi ularning arteriyalari intimasining qalinligi kamayishiga va endometriyning qalinligi 3barobar oshishiga olib keladi. Oksiprogesteron kaproatning esterogen bilan birgalikda kiritilishi esa uning antisklerotik xususiyatiga ta'sir qilmadi, ammo endometriyning 3barobar giperplaziyasini chaqirish qobiliyatini susaytirdi. Gestagenning yolg'iz o'zi tajriba hayvonlari aortasidagi aterosklerotik blyashkalar kattaligiga ta'sir ko'rsatmadi. Bu ma'lumotlar ateroskleroz profilaktikasida kombinirlangan estrogen-gestagen terapiyasining davolash xususiyatini tasdiqlaydi.

Eksperimental sharoitlarda tabiiy esterogenlar va ularning nitroguruh saqllovchi sintetik analoglarining kalamushlarda eksperimental miokard infarktini hajmini kamaytirish qobiliyati aniqlangan. Esterogenlarning ushbu kardioprotektiv tas'iri mexanizmida esterogenlarning hujayra membranasi lipidlarining peroksidli oksidlanishini ingibitsiyalash qobiliyati ahamiyatga ega bo'lishi mumkun.

Esterogenlarning YQSga ta'sir qilishida ikkilamchivositachi sifatida odam va hayvonlar organizmida uzluksiz hosil bo'lib turuvchi azot oksidi ishtirok etadi. Azot oksidining biosintezining asosiy fermenti – NO-sintetazadir (NOS). Taxminiy summar reaksiya quyidagicha yoziladi:



Konstitutsional (cNOS) va indutsibel (iNOS) NOS farqlanadi. Birinchi ferment doim hujayralarda, ikkinchisi esa bir qator faktorlar: bakterial lipopolisaxarid, gamma-interferon, 1-B-interleykin va boshqalar ta'sirida indutsirlanishi mumkun. O'smaning betta o'sish omili, p53 oqsil, va shu bilan birga NO ning ortiqcha qoldig'i iNOSning DNK bilan translyatsiyasi induksiyasini ingibirleydi. Normal hujayralarda esterogenlar iNOSning ekspressiyasini stimullaydi, bir qator o'sma hujayralarida (masalan, sut bezi raki hujayralarida) esa ular bu ekspressiyani susaytiradi. Ushbu mexanizm esterogen-sitozol retseptori kompleksining DNK bilan assotsiatsiyasi bilan bog'langan. Aniqlanishicha, translyatsiyaning susayishi o'sma hujayralaridagi mutatsiya natijasida retseptorlarning o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkun.

Ba'zi retseptorlarning NOS aktivligini boshqarishdagi taxminiy roli 9.2-rasmda keltirilgan. Isbotlanishicha, esterogen retseptorlari, interleykin-q retseptorlari, NMDA-glutamat retseptorlari NO sintezini aktivlashtiradi, 1-tipdagi angiotenzin retseptorlari, M-xolinoretseptorlar esa uni susaytiradi. Normada esterogen retseptorlari va 1-interleykin retseptorlari NOS ekspressiyasini stimullaydi, 1-tipdagi angiotenzin retseptorlari esa uni bo'g'adi. Boshqa retseptor sistemalarining ta'sir mexanizmi aniq emas; balki u kalsiy kanallari aktivligining boshqarilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkun: Ca^{2+} ning hujayra ichidagi konsentratsiyasining

o'shishi NOSni aktivlashishiga olib keladi, chunki kalsiy bu fermentning kofaktorlaridan biri hisoblanadi (9.2-rasm).

Yurak qon-tomir sistemasida NOning asosiy roli vazodilyatatsiya va trombositlarning agregatsiya va adgeziyasi jarayonini tormozlash bilan bog'liqdir. Shu bilan azot oksidi tomirlar silliq mushaklarini bo'shashtirish va qonning reologik xossalarini yaxshilash hisobiga mikrosirkulyatsiyani yaxshilovchi modda sifatida qatnashadi. Bundan tashqari, azot oksidi silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasini ingibirlaydi, monotsitlar xemotaksisini to'xtatadi, leykotsitlarning endoteliy hujayralariga adgeziyasini susaytiradi va shu bilan aterosklerotik blyashkalar hosil bo'lishiga qarshilik qiladi. Giperxolisterin dietasidagi quyonlarga L-argininning kiritilishi aterosklerotik jarayon aktivligini 4 barobar susaytirdi. Shunday xususiyatga NOni ajratuvchi nitropurssid ega. Ayni paytda NO sintezining ingibitori (N-nitro-L-arginin-metil efir) aterogen dietali quyonlarda tezda ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi.

NOning boshqa funksiyasi sitoprotektor ta'sir bilan bog'liq. Azot oksidining yetarlicha sintez bo'lmasligi hujayra membranalarining erkin radikalli shikastlanishiga, ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi. Ayni paytda NO ning ortiqcha sintezi esa, hujayralarning apoptotik o'limiga sabab bo'ladi. Azot oksidining bir qancha nanomoldagi konsentratsiyasigina hujayralar hayotchanligining optimalligini ta'minlaydi.

Xolinergik sistemaning azot oksidi almashinuvining bir qator patologik jarayonlarda boshqarishdagi rolini tasdig'i sifatida chekishda NO sintezining susayishini olish mumkin. NOSning aktivligi xatto bitta sigaetadan keyin ham susayib qoladi. Azot oksidi sintezining intensivligining susayishi surunkali chekuvchilarda bronxokonstruksiya rivojlanishi mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin. Umuman olganda, NOS aktivligining susayishi nikotin bilan xolinergik sistemaning aktivlanishi bilan bog'liq.

Bronxial astma, surunkali obstruktiv bronxitda NOS sintezi bilan bo'g'liq ravishda NO sintezi susaygan. Azot oksidining yetarlicha ishlab chiqarilmasligi bronxlar silliq muskullarining spazmini chaqirib, bronxospazm rivojlanishiga olib keladi.

So'nggi yillarda azot oksidining ko'plab autoimmun kasalliklar rivojidadagi roli o'rganilmoqda. Xususan, tarqoq sklerozda, ensefalomiyelitda, sistemali qizil yugurikda makrofag hujayralari qatorida iNOSning aktivligi oshishi va bu hujayralarning organizm hujayralariga toksik ta'sir ko'rsatib ularning shikastlanishini chaqirishi ko'rsatilgan. Bundan tashqari, tarqoq sklerozda ortiqcha NO sintezlangan makrofaglar gematoensefalik baryer shikastlanishini va shu orqali ularning o'tkazuvchanligi oshishini chaqiradi. NOning haddan ortiq ko'p miqdori tarqoq skleroz va ensefalomiyelitda neyronal hujayralar tomonidan sintezlanishi qayd qilingan. Bu ularning apoptoziga olib kelishi mumkin. Kasallik rivojlanib borishi bilan birga azot oksidining sintezi oshishi ham kuzatilishi xarakterlidir. Bunda NO ning konsentratsiyasi ham qonda, ham likvorda oshib boradi.

Ushbu faktni ham keltirib o'tish zarurki, yosh o'tgan sari ko'pchilik hujayralarda NOS aktivligining susayishi kuzatiladi. Xususan, 75 yoshdan oshgan odamlarda NOning qondagi miqdori 25-30yoshli odamlardagiga qaraganda 3-4 barobar past bo'ladi.

Azot oksidining sintezlanish aktivligining susayishi organizm qarishining fiziologik mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin deb taxmin qilsa bo'ladi. NOS aktivligining yoshga bo'g'liq ravishda susayishi NO sintezining kamayishiga olib keladi. Azot oksidi konsentratsiyasining kamayishi vazokonstruktsiyaga (natijada arterial gipertenziya rivojlanish xavfi oshadi), hujayra membranalarining erkin radikalli shikastlanishiga (shu bilan birga ateroskleroz rivojlanishiga), immun sistemaning o'smaga qarshi va infeksiyaga qarshi aktivligining susayishiga, jinsiy funktsiya susayishiga olib keladi.

Esterogen retseptorlarining aktivatsiyasi iNOS ning DNK bilan translyatsiyasini stimullaydi, NO sintezini kuchaytiradi. Aniqlanishicha, endoteliy hujayralarida esterogen retseptorlari soni bilan NOS konsentratsiyasi orasida to'g'ri proporsional korrelyatsiya kuzatiladi. Qondagi NOning oksidlanishidan hosil bo'lgan stabil mahsulotlar konsentratsiyasi esterogenlar konsentratsiyasining fiziologik yoki medikamentoz yo'l bilan oshishiga qarab ortishi isbotlangan.

Menstrual siklning proliferativ fazasiga qaraganda kechki sekretor fazasida azot oksidining konsentratsiyasi yuqoriroq bo'ladi. Homiladorligi normal kechuvchi ayollarda homilador bo'lmagan ayollarga qaraganda NOning konsentratsiyasi oshishi kuzatiladi, eklampsiyaning rivojlanishi azot oksidi konsentratsiyasi kamayishiga olib keladi. Menopauza davrida o'rinbosuvchi esterogen gormon terapiyasini qo'llash davolanmayotgan ayollardagiga qaraganda tomir devorida NO konsentratsiyasining oshishiga olib keladi. Azot oksidi sintezida esterogenlar rolining isboti sifatida shuni aytish kerakki, normal reproduktiv funksiyai urg'ochi quyonlarda erkak quyonlardagi yoki ovariektomiya qilingan quyonlardagiga qaraganda NOning bazal sintezi yuqoriroq hisoblanadi.

Azot oksidining konsentratsiyasining oshishi esterogenlarning vazodilyatatsiyalovchi, antiagregant, adgeziyaga qarshi va antitrombotik effektini asosiniy sharti hisoblanadi.

Biroq shuni aytib o'tish kerakki, esterogenlarning yuqoridagi effektlari har doim ham o'rinli emas. Ma'lumki, esterogen preparatlarini uzoq muddat qo'llanilganda tromboz rivojlanishi mumkun. Ovariektomiya qilingan kalamushlarning ovqatiga uzoq muddat (3oygacha) 17-B-estradiolni (100mg 1kg uchun) qo'shib berilganda NO ning sintezi susayishi va trombositlarning agregatsiyalanish qobiliyati oshib ketishi mumkunligi ko'rsatilgan. Ushbu mexanizm NOS aktivligining ingibirlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkun. Chunki in vitro ekperimentlarida 17-B-estradiol bilan inkubatsiya qilinganda kalamushlar aortasidagi iNOS ekspressisi 1soatli inkubatsiyadan so'ng stimullanishi, 6soatli inkubatsiyadan so'ng esa susayishi ma'lum bo'ldi. Esterogenlarning NOSga bunday ikki fazali ta'siri sababi hali ma'lum emas, balki u esterogen retseptorlari xususiyatlarining o'zgarishi, esterogen retseptorlarining transduktor sistemasi (ikkilamchi messenjerlar) bilan muloqotining uzilishi, NO bilan bog'langan sintez sistemalarining holdan toyishi, yuqorida ko'rsatilgan fakrotlarning birgalikdagi ta'siri yoki boshqa sabablar bilan bog'liq bo'lishi mumkun. esterogenlar ta'siri ostidagi aynan shu o'zgarishlar kechki menopauza davridagi o'rinbosuvchi gormonal terapiyaning (O'GT) noeffektiv kechishiga sabab bo'lishi mumkun. Eng ishonchliroq sabab bo'lib

esterogen retseptorlarining “tipik” ikkilamchi messenjerlar bilan aloqasining uzilib, “atipik” messenjerlar bilan bogʻlanishi hisoblanadi. Shunday qilib esterogenlarning NOga taʼsirini oʻrganish hali uzoq izlanishlarni talab qiladi. Ayniqsa esterogenlar effektining yoshga bogʻliqligini oʻrganish va bu preparatlarning ikki fazali taʼsir qilish mexanizmini aniqlashtirish zarur.

Oxirgi yillarda esterogen va gestogenlarning YQS funksiyasini boshqarishdagi rolini oʻrganish davom etmoqda va OʻGT ning peri- va postmenopauzadagi davolash xususiyati muhokama qilinmoqda. Avvalgi izlanishlarda OʻGTning YQS funksiyasiga ijobiy taʼsiri perimenopauza simptomlariga ega boʻlgan, kichikroq yoshdagi ayollarda kuzatilgan edi.

Gormon bilan davolash kardioprotektiv effekt bermay qolishi boshlanadigan kritik vaqt intervalining bor yoki yoʻqligi, va OʻGT ijobiy natija berishi uchun uning davomiyligi qancha boʻlishi zarurligi qorongʻu boʻlib qolmoqda.

Esterogenlarning YQSGa taʼsir effektivligining asosi boʻlib uning hujayralarida alfa yoki betta esterogen retseptorlarining mavjudligi hisoblanadi (2). Dastlabkilari gonadalarda, reproduktiv traktda, sut bezlarida, YQSDa va bosh miyada uchraydi. Tugʻma alfa retseptorlari yoʻq boʻlgan sichqonlarga esterogenlar taʼsirini oʻrganish esterogen retseptorlarining boshqa tipi ham borligi haqida taxmin qilishga sabab boʻldi. Yaqin orada betta retseptorlar aniqlandi. Ular boshqa gen bilan kodlanadi va alfa retseptorlardan farqli boʻlgan boshqa oqsil boʻlib hisoblanadilar (3). Biroq alfa va betta retseptorlarning bogʻlovchi domenlari yuqori darajada gomologiyaga ega (60%), va estradiol ularga bir xildagi moslikka ega. Ayni paytda fitoesterogenlar alfadan koʻra koʻproq betta retseptorlarga mos tushadi. Retseptorlarning ikkala tipi ham YQSDa topilgan: ular genlar aktivligini, tomirlar tonusi hosil boʻlishini, miokardning qisqaruvchanligini va hujayraviy proliferatsiyani boshqaradi. Alfa retseptorlar endotelial hujayralarning nafaqar yadrosida balki, hujayra yuzasida ham joylashgan; NOS induksiyasida qatnashadi. Esterogenlarning endoteliy yuzasidagi alfa retseptorlar bilan taʼsirlashuvi hujayra ichidagi kalsiyning konsentratsiyasi oshishiga olib keladi degan taxmonlar mavjud. Bu kalsiy-kalmodulin kompleksi bilan azot oksidi sintazasi

aktivlashishiga olib keladi. Biroq klonlashgan alfa retseptorlar esterogen bog`lana oladigan faqat bitta gidrofob qismga ega. Bu retseptorlar membrananing ichida joylashgan deb hisoblashga asos yo`q – ular membranaga yaqin joylashib u bilan glikozid bog` hosil qilgan bo`lishi va shu yo`l bilan molekulyar signalni hujayra ichiga o`tkazilishiga javobgar bo`lgan membrana oqsillarining funksiyasini boshqarishi mumkunligi haqiqatga yaqinroq. Esterogenlar retseptorlarining funksiyasi mexanizmi hali aniq bo`lmasa ham, shuni ta`kidlab o`tish kerakki, esterogenlarning NOning (4) ajralishi bilan bog`langan tez no genom (<10 daqiqa) effektlari borligi haqida ma`lumotlar mavjud (transkripsiyaning stimulyatsiyasini yo`qligi, esterogen retseptorlarning antagonistlar bilan ingibirlanishi). Bundan tashqari, esterogen-alfa-sitozol retseptori kompleksi transkripsiyani aktivlashtirish yo`li bilan ta`sir ko`rsatib, NO miqdorini oshiruvchi genom mexanizmini realizatsiya qilib NOSning biosintezini indutsirlashi mumkun.

Endotelial hujayralarga ta`sir qilishiga qarshi holda esterogenlarning izolyatsiyalangan arteriyalarga ta`sir qilishini esterogenlar antagonistlari yoki NOS ingibitorlari bilan to`xtatib qolib bo`lmaydi. Esterogenlarning tomir hujayralariga bo`shashtiruvchi ta`siri ularning to`g`ridan to`g`ri hujayralar yuzasi bilan ta`sirlashib kalsiyni o`tkazuvchanligini susaytirishiga bog`liq deb hisoblash mumkun. ta`sirning retseptorga aloqador emasligini isboti sifatida 17-alfa-estradiol va 17-beta-estradiollarning bir xilda arteriya devorini bo`shashtirish xususiyatini olish mumkun. alfa va beta retseptorlarning roli diskussiyalarga sabab bo`lib qolaverganligiga qaramasdan, shuni ta`kidlash kerakki, beta retseptorlar ayollar arteriyalarining silliq mushak hujayralarida oz miqdorda mavjud bo`lib, erkaklarda esa ushbu hujayralar o`zida alfa va beta retseptorlarni teng miqdorda saqlaydi. Ateromatozda esterogenlarning muskul hujayralarining proliferatsiyasini ingibirlash qobiliyati esterogen retseptorlari genining metillanishi hisobiga susayadi (5). Esterogen retseptorlarini ekspressiyasining potensial tarzda susayishi esterogenlarning YQSga ijobiy ta`sir qilish qobiliyatini kamaytiradi. Esterogen retseptorlarining bunday lokal patologiyasi HERS

izlanishlarida ro'yxatga olingan, katta yoshdagi ayollarga esterogenlarning ijobiy ta'sirining susayishiga sabab bo'lishi mumkun.

Estradiol, progesteron, testosteron va digidrottestesteronlar bo'lmacha va qorinchalarning miokardial tolalarida spetsifik bog'lanish markazlariga ega, bundan tashqari odamlar va promatlarning tomirlaridagi endotelial va silliqmuskul hujayralarida ham (7). Esterogenlar, androgenlar va glyukokortikoidlar uchun spetsifik to'yingan retseptorlar itlarning koronar arteriyalaridan topilgan; progesteron retseptorlari ularda estradiolning fiziologik konsentratsiyasi bilan indutsirlangan bo'ladi (7). Progesteron retseptorlarining ekspressiyasi ham odamlarning fetoplatsentar tomirlarida aniqlangan (7). Estrogenlarning tomirlarning endotelial va silliq muskul hujayralaridagi alfa va betta retseptorlarining ekspressiyasi o'zgarib turadi va patologiyaga va estradiol konsentratsiyasiga bog'liq bo'ladi. Androgenlardan estrogenlar hosil bo'lishini katalizlovchi aromataza venoz va arterial devorlardan topilgan (7). Eraklarnig aromataza bilan davolashuni to'xtatilganda yo'qoluvchi endotelial disfunktsiyaga olib kelishini hisobga olgan holda, tomir aromatazasi venalarning harakat aktivligida muhim ahamiyatga ega deb hisoblash mumkun.

Shuni ta'kidlash joizki, esterogenlarning angiprotektiv ta'sirini yuzaga chiqishi uchun estrogen retseptorlarining koaktivatorlari, xususan, SRC-3 koaktivatorining mavjud bo'lishi shart. SRC-3 geni bo'lmagan sichqonlarda uyqu atreriyasini bog'lash yo'li bilan tomir patologiyasini modellashtirganda ovariektomiyadan so'ng stimullashgan estrogenlar orqali hujayra proliferatsiyasining ingibirlanishi pasayadi (8).

Odam va hayvonlarning miokard hujayralari ham testesteronning gipertrofik javobini bog'lovchi androgen retseptorlarini tutadi. yurak kasalliklarida androgen retseptorlarining ekspressiyasi oshadi, testesteron esa yurakdagi spetsifik retseptorlar ekspressiyasini o'zgartirishi mumkun. Shuning uchun yurakdagi spetsifik metabolizmning (testosterondan estrogenlar hosil bo'lishining susayishi) o'zgarishi patologik kardial gipertrofiyaga sabab bo'lishi mumkun.

Yurakning elektroqo'zg'aluvchanlik xossasi steroid gormonlarning ham ta'siri ostida yuz beradi. Ayollarda sinus tugunining ichki aktivligidagi farq hisobiga yurak qisqarishlari chastotasi kamroq. Bu farq tug'ilgandan keyin yuzaga chiqadi, yangi tug'ilganda qizlarga qaraganda og'il bolalarning yurak qisqarishlari chastotasi pastroq bo'ladi. QT intervali erkaklardagiga nisbatan ayollarda uzoqroq va ayollar shu hisobiga ba'zi preparatlar bilan chaqirilgan taxikardiya ko'proq sezuvchan. Yurak qisqarishlari soni siklning follikulyar va lyutial fazalaridan ko'ra menstruatsiya paytida ko'proq kamayadi. Spontan taxikardiya epizodi progesteron yuqori darajaga chiqqanda oshadi, estradiol ko'payganda esa pasayadi. Og'ir bo'lmacha va qorincha aritmiyalari, ayniqsa miokardning repolyarizatsiyasi uzayishi bilan chaqirilgan supraventrikulyar taxikardiya va qorinchalar taxikardiyasi ko'proq ayollarda uchraydi. Gormonlarning ion kanaliga ta'sir qilishida ham jinsiy farqlar mavjud. L-tipdagi kalsiy kanallarining daun-regulyatsiyasi estrogen retseptorlarining aktivatsiyasiga asoslangan. Aniqlanishicha, estradiol kaliy o'tishini kamaytiradi va repolyarizatsiya davrini uzaytiradi, androgenlar esa sichqonlarda repolyarizatsiyani qisqartiradi (7).

Testesteron kalamushlar qorinchasining izolyatsiyalangan miotsitlarida androgen retseptorlarining ekspressiyasini va Na/Ca tranportyorini indutsiraydi. Erkak kalamushlar miotsitlari urg'ochilarinikiga qaraganda kalsiy oqimini oshishiga olib keluvchi betta-adrenomimetilarga kuchliroq stimullanish xususiyatiga ega (7).

Zamonaviy qarashlarga ko'ra estrogenlarning YQS ga himoyalovchi ta'sir qilishining bir nechta mexanizmi mavjud: plazma lipidlariga (lipidlarning peroksidli oksidlanishini ingibirlash, ZYuda xolesterinning oshishi va ZPda kamayishi), uglevor almashinuviga (insulinning jigar kslirensining oshishi, insulinga javob berishning oshishi va glyukozaga tolerantlikning pasayishi), gemostaz sistemasiga (koagulyuatsiyada o'zgarishlarsiz fibrinolitik aktivliktning oshishi), arterial bosimga (gipertoniyaning kamayishi), tomir qarshiligi va qonoqimi tezligiga (estrogenlarning o'tkir va susrunkali kiritilishi periferik qon oqimini oshiradi va tomirlarning periferik qarshiligini kamaytiradi, koronarlarda ham), endoteliy giperplaziyasini ingibirlanishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi (9).

Bunda shuni ta'kidlash joizki, estrogenlarnind YQSga ijobiy ta'siri ularning kiritilish yo'liga ham bog'liq bo'lishi mumkun. masalan, peroral kiritilishikoagulyatsiya va yallig'lanish faktorlari sintezini oshirishi mumkun, bu holat uning parenteral kiritilishida kuzatilmaydi. Xususan, bizning qarashimiz bo'yicha, estrogenlarning transdermal sistemalarini qo'llash ko'proq ijobiy hisoblanadi (shu kabi eng yaxshi davolovchi preparatlarga Klimar plastirlarin kiritish mumkun).

Estrogenlarning tomirlarni kengaytiruvchi ta'siri ham ularning to'g'ridan to'g'ri katexolaminlarning tomirtoraytiruvchi ta'sirini kamaytirish bilan birga kechuvchi silliq mushaklarga ta'sir qilish, ham endotelial effektga asoslangan. Estrogenlar antioksidant xossasiga ega bo'lib, azot oksidining umrini uzaytirishi va shu bilan birga uning tomir kengaytiruvchi ta'sirini oshirishi mumkun.

Bundan tashqari, estrogenlar bilan davolash yurak qisqarishlari chastotasini pasayishi bilan birga kechishi isbotlangan (10).

Ayniqsa steroid gormonlarning ba'zi bir antiaritmik aktivlikka ega bo'lgan davolash vositalari bilan o'zaro aloqasini o'rganish aktual sanaladi. Chunki bu guruh preparatlari ba'zi patologik holatlarda (masalan, yurakning ishemik kasalligida) birga qo'llanilishi mumkun. shu kabi izlanishlar homilador ayollarcuchun ham ahamiyatga ega, binobarin, homiladorlik paytida estrogenlar va gestagenlar miqdorining anchagina oshishi tug'ruq paytida qo'llaniluvchi antiaritmik aktivlikka ega bo'lgan og'riq qoldiruvchi preparatlarning xossalarini o'zgartirishi mumkin.

Mavjud adabiyotlardagi ma'lumotlarga ko'ra ayollardagi jinsiy steroid gormonlar orasida yurakdagi qon aylanishga va undagi o'tkazuvchi sistemani boshqarish xususiyatiga ega gormonlardan eng kuchlisi 17-beta-estradiol hisoblanadi (9.11). birinchidan, yurak miotsitlarida estrogen retseptorlari topilgan, ikkinchidan esa, estrogen terapiyaning odamning yurak qisqarishlari sonini va arterial bosimni kamaytirish va quyoning izolyatsiyalangan yuragini qisqarishini kamaytirish xususiyati aniqlangan. 17-beta-estradiol (3-10mkM) dengiz cho'chqalari bo'lmachasi miotsitlarining harakat potentsiali davomiyligini qisqartiradi, ammo

sezilarli darajada tinchlik potentsiali kattaligiga ta'sir qilmaydi (10). Antiaritmik moddalarning III sinfiga kiruvchi E-4031 moddasi (1mkM) sezilarli darajada harakat potentsiali davomiyligini uzaytirdi va barvaqt postdepolyarizatsiyani chaqirdi, 17-betta-estradiol (10mkM) esa uning effektini bo'g'ib qo'ydi. Bundan tashqari, 17-betta-estradiol izoproterinolning depolyarizatsiya chaqirish va yurak qisqarishlari ritmini buzish xususiyatini bloklab qo'ydi.

17-betta-estradiol konsentratsiyasiga bog'liq ravishda kalsiyning L-tipdagi kanallar orqali oqimini kamaytirdi, T-tipdagi kalsiy kanallarining o'tkazuvchanligini esa faqatgina yuqori konsentratsoyalarda (10mkM) 10%gagina kamaytirdi.

Binobarin, 17-betta-estradiol L-tipdagi kanallar orqali kalsiy inlari oqimiga asoslangan yurak qisqarishlari avtomatizmi buzilishlarini ingibitsiyalardydi. Dietilstilbestrol va etinilestradiol analogik ta'sir ko'rsatishdi: ularning L-tipdagi kalsiy kanallarini ingibirlash xossasi quyidagicha kamayib bordi: dietilstilbestrol > etinilestradiol > 17-betta-estradiol. Testosteron va progesteron bunda noaktiv bo'lib qoldi. 17-betta-estradiol va dietilstilbestrol L-tipdagi kanallardan kalsiy ionlari o'tishida sAMF oshishini ingibirlari, ammo sGMF yoki L-NAMElar kalsiy oqimini estrogenlar ta'sirida bloklamadi.

Ayollar jinsiy steroid gormonlarining kardiotrop effektli tipining muhim amaliy aspekt bo'lib 17-betta-estradiol bilan mahalliy anestetiklar bo'lmish lidokain va bupivakainning kardiodepressiv ta'sirining potentsirlanishi hisoblanadi. Ma'lumki, homiladorlikda miokardning bupivakain tomonidan chaqiriluvchi yurak qisqarish chastotasini pasayishiga bo'lgan ta'sirchanligi oshadi. Aniqki, 17-betta-estradiol (3,3nM) bupivakain (10,4mkM) yoki lidokainning (85,4 va 129 mkM) Purkine tolalarini saqlovchi yurak kesmalarining va ovariektomihya qilingan quyonlarning qorinchalari muskul hujayralarining harakat potentsiali (V_{max}) oshishining maksimal tezligini susaytirish qobiliyatini oshiradi. O'z o'zidan 17-betta-estradiol V_{max} ga ta'sir qilmadi va natriy kanallarining blokatori bo'lgan tetradoksinning (3mkM) V_{max} ni susaytirish qobiliyatini potentsirlamadi. 17-betta-estradiolni miokard preparatlariga qo'shilishi, 30 daqiqa davomida bupivakain bilan taxminan

proinkubirlangan, 10daqiqada $V_{\max}$ ning pasayishiga olib keldi. 17-beta-estradiol mavjudligida bupivakainning $V_{\max}$ ni yanada balandroq chastotalarda (3Gs) kuchliroq bo'g'ish qobiliyatini oshishiga olib keldi. Ayni paytda bupivakainning o'tkazuvchanlikni sekinlashtirishi kamaydi yoki 17-beta-estradiol mavjudligida umuman yo'qoldi. Estradiolning bunday jadal effektlari uning bir necha soatda yuzaga chiquvchi genomga ta'sir qilishiga asoslangan bo'lishi mumkin emas. Estradiolning miokard qo'zg'aluvchanligi ingibirlanishini potensirlagani tu, ammo qorinchalar mushaklariga Purkine tolalari orqali impulsar o'tkazilishini sekinlashuvini oshirgani uchun uning bittadan ortiq ionlar uchun membrananing o'tkazuvchanligini oshiradi degan xulosaga kelish mumkin. Shuning uchun homiladorlik yoki steroid gormonlar miqdorining o'zgarishiga olib keluvchi boshqa holatlar mahalliy anestetiklar va antiaritmik moddalarning kardiotsiklikligiga ta'sir qilishi mumkinligini e'tiborga olish zarur.

Ayollar jinsiy steroid gormonlarining boshqa tipi – gestagenlar ham huddi shunday yurakda mahalliy anestetiklarning elektrofiziologik effektiga ta'siq qilish xususiyatiga ega. Ovariectomiya qilingan quyonlarga progesteronning (3mg/kg/kuniga) boshlang'ich kiritilishi 4kun ichida bupivakain (3,5-18,7mkM) xususiyatini oshishiga olib keladi. Ropivakain bupivakainga qaraganda kamroq kardiodepressantlik xususiyatiga ega ekanligini ta'kidlab o'tish kerak. Birobarin, progesteron tufayli bupivakainning kardiodepressiv xususiyatining oshishi estradiol bilan bo'lgani kabi bu anestetikning homiladorlik paytida toksikligining oshishi muhim ahamiyatga ega bo'ladi. Bu bilan birga shuni ta'kidlash joizki, gestagenlarning kardiotrop effekti estrogenlarga qaraganda kamroq ifodalangan va ularning mexanizmi ham tushunarsizroq .

17-beta-estradiolni antiaritmik moddalar xususiyatiga ega deb tasdiqlash uchun barcha asoslar mavjud. Erta postdepolyarizatsiya rivojlanishini va trigger potentsiallari hosib bo'lishini ingibirlab, qorinchalarning antiaritmik moddalar ta'sirida chaqiriluvchi yoki QT intervali davomiylik sindromili bemorlarda molimorf taxikardiyasini oldini olishi mumkin. menopauza qat'iy fiziolog holat hisoblanadi, biroq, bu davrda kechuvchi garmonal siljishlar, ayniqsa estrogenlar

miqdorining keskin kamayishi hayot sigatining ancha o'zgarishiga va ayolalarda ko'pgina "yoshga oid" kasalliklar patogeneziga hissa qo'shadi. Klimakterik o'zgarishlar korreksiya­sining patogenetik metodi va metabolik buzilishlar (suyak metabolizmi, lipidlar almashinuvi) profilaktikasi bo'lib estrogen-gestagen preparatlarining o'rinbosuvchi gormonal terapiyasidan foydalanish hisoblanadi. Bu metodning afzalligi birgina dori yordamida ko'pgina organ va sistemalarga ta'sir qila olish bo'lib, ko'pgina hollarda bu narsa polipragmaziyadan qochish va simptomatik davolashga qaraganda davolash narxini tushirishga yordam beradi. Hozirgi paytda estrogenlar bilan davolashga ko'rsatmalar aniq belgilab berilgan; klimatik buzilishlarni va urogenital atrofiya simptomlarini, vaqtidan oldin menopauzani davolash va shu bilan birga osteoporozning profilaktikasi shular qatoriga kiradi. Suyak to'qimasiga ijobiy ta'sir ko'rsatish menopauzal simptomlarda qo'llanilgan O'GTning qo'shimcha ijobiy ta'siri hisoblanadi. Menopauza buzilishlari bo'lmagan amma osteoporozning va sinishlarning yuqori xavfi ostida turgan ayollarda O'GT uzoq davom etuvchi davolash programmasining birinchi fazasi bo'lishi mumkin (davomida-bisfosfonatlar, SERM va b.). Ta'kidlash joizki, osteoprotektiv effektga erishish uchun estrogen terapiyaning davomiyligi 1yildan kam bo'lmagan muddatda olib borilishi zarur, bunda klimakterik shikoyatlarning bartaraf bo'lishi davolashning dastlabki oylaridayoq ko'rinish beradi.

Randomizatsiyalangan klinik izlanish bo'lmish "Ayollar salomatligi uchun tashabbus" (WHI) ilmiy loyihada aniqlandiki, estrogen-gestagen terapiya fonida sinishlar chastotasi 24%ga kamayar ekan. Oxirgi yillarda estrogenlarning YQS kasalliklari uchrashi chastotasiga ta'siri haqida turli qarama qarshiliklar yuzaga kelgan. Estrogenlarning ancha avval rivojlanib bo'lgan aterosklerozda ikkilamchi profilaktika sifatida qo'llanishi noeffektiv sanaladi, ammo pre- va dastlabki postmenopauza davridagi ayollarga qo'llanilsa insult va infarkt kabi kasalliklarning xavfini kamaytiradi. Bu haqida epidemiologik izlanishlar, shu qatorda Nurses Health Study ("Hamshiralar sog'ligini o'rganish") 2004-yilda menopauza bo'yicha Shimoliyamerika jamiyatining kongressida qat'iy ishonchli

ma'lumotlar berilgan. Menopauzadan so'ng uzog'i bilan 4yil ichida O'GTni boshlagan ayollarda qabul qilingan preparatlar tipiga qarab YQS kasalliklari xavfi 0,54-0,92ni tashkil qildi. Ta'kidlab o'tish zarurki, WHI ning izlanishlarida shu bilan birga menopauzadan so'ng 10yil ichida preparatlarni qo'llashni boshlagan ayollarda ham YQS kasalliklari xavfi kamaygani (nisbiy xavf 0,56-0,89) haqida ma'lumatlar berilgan. Faqatgina yoshi juda ham katta bo'lgan, so'nggi menstruatsiyadan 20yil yoki undan oshiq vaqtdan keyin terapiyani boshlagan ayollarda YQS xavfi oshin borgan.

Estrogenlarning effektivligi O'GT boshlangan vaqtidagi aterosklerozning rivojlanish darajasiga bog'liq bo'ladi. Aterosklerozning boshlang'iz davrlarida estrogenlarning angiprotektib ta'sir mexanizmi NOning hosil bo'lishini oshishi, siklooksigenaza-2ning aktivligini ortishi, lipidlarning oksidlanishi, trombotsitlarning aktivlanishi va silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasini o'z ichiga oladi. Ayni vaqtda ateroskleroz rivojlanishining kechki bosqichlarida estrogenlarning pleyotrop effekti o'zgaradi. (9.3-rasm. rangli)

Premenopauza davrida ateroskleroz rivojlanishining boshlang'ich jarayonlari intensivligi aterosklerozning posmenopauzadagi progressiyasini va kelajakda YQS kasalliklari rivojlanishi xavfini belgilab beradi. Ateroskleroz rivojlanishi plazmadagi lipid/lipoproteinlar miqdori nisbatiga bog'liqligiga qaramasdan, asosiy modulyator bo'lib estrogenlar defitsitligi hisoblanadi. Tajribada maymunlarda bo'lgani kabi premenopauza bosqichidagi ayollarda ham estrogen defitsitining o'rnini estrogen saqlovchi kontraseptiv moddalar hisobiga to'ldirilishi ateroskleroz rivojlanishini oldini oladi.

Perimenopauzal/dastlabki postmenopauzal davrda estrogen defitsiti ancha yaqqol ko'rinish beradi. Maymunlarda xirurgik menopauzadan keyin darhol boshlangan estrogenlar bilan o'rin bosuvchi terapiya koronar ateroskleroz rivojlanishini 70%ga kamaytiradi. Estrogenlar analogik tarzda ayollarga ham shunday ta'sir qiladi. 60yoshdan kichik ayollarda meta-analiz ma'lumotlariga ko'ra O'GT umumiy o'lim darajasini kamaytiradi (nisbiy xavf 0,61, 95% CI: 0,39-0,95). 30-55yoshdagi 121700ta ayol ishtirokida olib borilgan katta ilmiy izlanish natijasiga

ko'ra menopauzaga yaqin yoshda qo'llanilgan O'GT koronar kasalliklar xavfini taxminan 50%ga kamaytirar ekan. Estradioli miqdori 80 pg/ml bo'lgan ayollarda angiografik tekshiruv YQS kasalliklari yo'qligini ko'rsatdi, ammo estradiol konsentratsiyasini 40pg/mldan kamayishida ular paydo bo'la boshladi.

Postmenopauza davrida estrogenlarning kardioprotektiv effekti yo'qoladi. Estrogenlarning menopauzadan so'ng 10 yil yoki undan ortiq vaqt o'tib qo'llanilishi YQS patologiyalari chastotasini oshirib yuboradi. Bu narsa aterosklerotik blyashkalarda yallig'lanish jarayonlarining oshishi va blyashkalar nostabilligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bu davrda statinlarni qo'llash foyda beradi.

9.4. O'rinbosuvchi gormonal terapiya uchun vositalar.

O'GT ko'plab ayollarda o'tish davrining qiyinchiliklarini yengilashtirishga yordam berishi mumkin. Buning uchun estrogenlarning turli sinflari qo'llaniladi. Birinchi guruhga nativ estrogenlar – estradiol, estron va estriollar kiradi. Ikkinchi guruh o'z ichiga kanyugirlangan estrogenlarni, asosan sulfatlar – estron, ekvilin va 17-betta-digidroekvilinlarni oladi (homilador biyalar siydigidan olinadi). O'GT maqsadida osteoporoz , YQS kasalliklari (O'GT koronar tomirlar kasalliklari rivojlanishi xavfini 44%ga kamaytiradi), Altsgeymer kasalligi (estrogenlar qarilikka aloqador aqliy zaiflik rivojlanishi chastotasini 50%ga kamaytiradi) profilaktikasini ta'minlovchi, estrogen saqlovchi bir qancha preparatlar qo'llanilishi mumkin.

Ma'lumki, eng aktiv estrogen bo'lib etinilestradiol hisoblanadi. Uning klimakterik simptomni yo'qotish uchun zarur bo'lgan dozalari peroral 5-10mg/kun ga teng. Biroq, terapevtik dozalarning tor diapazondaligi sababli nojo'ya effektlar rivojlanish ehtimolligi yuqoriligi va metabolik jarayonlarga salbiy ta'siri tufayli bu gormon O'GT sifatida qo'llanishi davo bermaydi.

Estriol va uning hosilalari oddiy dozalarda endometriyga proliferativ effekt ko'rsatmaydi, ammo suyak to'qimasini osteoporozdan yetarli darajada saqlamaydi, bu esa uning umumiy kiritilishini cheklab, asosan mahalliy

qo'llanilishiga sabab bo'ladi. Hozirgi paytda O'GTda eng keng qo'llanilayotgan estrogenlar tiplari quyidagilardir:

- 1) peroral qo'llaniluvchi preparatlar – estradiol valerat, estradiol benzoat, estriol suksinat, konyugirlangan estrogenlar, estradiolning mikronizirlangan formalari;
- 2) transdermal qo'llaniluvchi preparatlar – estradiol;
- 3) muskul ichiga qo'llaniluvchi preparatlar – estradiol valerat;
- 4) intravaginal qo'llaniluvchi preparatlar – estriol;

Peroral yo'l bilan qo'llanilishda 17-beta-estradioldan foydalanib bo'lmaydi, chunki bunda u MITdan deyarli so'rilmaydi. Shuning uchun ushbu yo'lda kiritish uchun estradiol efirlaridan, ko'proq 17-valerat ko'rinishida foydalaniladi.

Estradiol valerat tezda 17-beta-estradiolga aylanadi, shuning uchun tabiiy estradiolning o'tmishdash preparati deb hisoblash mumkin. Estradiol estrogenlar almashinuvida o'tmishdash yoki oxirgi maxsulat hisoblanmaydi, balki, premenopauzal davrdagi ayollara asosiy sirkulyatsiyalanuvchi estrogen bo'lib sanaladi. Shuning uchun estradiol valerat O'GTda ideal estrogen bo'lib, uning maqsadi tuxumdonlar funksiyasi so'nishigacha tushgan ko'rsatkichlarni gormonal tiklash hisoblanadi.

Estrogenning qo'llanilish shaklidan qat'iy nazar uning dozirovkasi eng ifodalangan klimakterik buzilishlarni yo'qotish uchun ham, surunkali patologiyalar profilaktikasi uchun ham yetarli bo'lishi zarur. Xususan, osteoporozning effektiv profilaktikasi kuniga 2mg estradiol valerat qabul qilish bilan kechadi.

Estradiol valerat lipid almashinuviga zichligi yuqori lipoproteidlar miqdorining oshishi va zichligi past lipoproteidlar miqdorining pasayishi bilan kechuvchi ijobiy ta'sirni yuzaga chiqaradi. Shu bilan birga jigardagi oqsillar sinteziga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi.

Biyalar peshobidan olingan konyugirlangan ekvinestrogenlar tarkibiga natriy sulfat, estronsulfat (ular 50%atrofida bo'ladi) aralashmasi kiradi. Gormonlarning yoki ularning metabolitlarining boshqa ko'pgina komponentlari otlar uchun spetsifik sanaladi: ekvilinsulfat – 25% va 17-alfa-digidroekvilinsulfat – 15%. Qolgan 15% ni estrogenlarning nafaol sulfatlari tashkil qiladi. Ekvilin yuqori

aktivlikka ega: u yog` to`qimasida depolanadi va hatto preparat qo`llanilishi to`xtatilgandan keyin ham ta`sir qilishda davom etaveradi.

Ot peshobi estrogenlari va ularning sintezlangan analoglari estradiol valeratga qaraganda renin substratining va gormonbog`lovchi globulinning sinteziga keskin ta`sir qiladi.

Davolovchi preparatning ahamiyatli faktorlaridan biri bo`lib uning biologik yarimdavri hisoblanadi. ot peshobi estrogenlari jigarda va boshqa organlarda metabolizmga uchramaydi, estradiol esa 90daqiqalik yarimdavri bilan tezda metabolizmga uchrab ketadi. Shu bilan ekvilinning organizmdan juda sekin chiqib ketishi tushuntiriladi. Xattoki terapiya to`xtatilganidan 3 oydan so`ng ham uning yuqori darajadagi miqdori qon zardobida topilishi mumkin.

Boshqa tabiiy estrogenlar – estron va estriol kamroq biologik aktivlikka ega. Oddiy oral dozada 2-4mg estriol endometriyga stimullovchi va osteoporoz profilaktikasida ta`sir ko`rsatmaydi, lipid metabolizmi va YQSGa ijobiy ta`sir ko`rsatishi uchun oddiy qo`llaniluvchi dozadagi bitta estriolning o`zi yetarli bo`lmaydi.

Shunday qilib, estrogenlarning turli xossalari haqidagi mavjud farmokologik ma`lumotlar estradiol saqlovchi preparatlarning O`GTda qo`llanilishi ahamiyatini ko`rsatadi. Vrachlar (ayniqsa Yevropada) O`GT uchun peroral qo`llaniluvchi preparatlar orasida ko`proq tarkibida estradiol valerat – endogen 17-beta-estradiolning promoddasi saqlovchi preparatlardan foydalanadilar. Estradiol valeratning peroral qo`llaniluvchi 1-2mg dozasi monoterapiya yoki gestagenlar bilan kombinirlangan holda qo`llanilishi klimakterik buzilishlar terapiyasida yuqori effektivlikka erishdi. (Klimen, Klimonorm, Sikloproginova, Proginova preparatlari).

Parenteral qo`llash uchun estradiolning teriostiga yuboriluvchi preparatlari mavjud (klassik forma-depo – preparat Ginodian-depo: oyiga 1marta qo`llaniladi).

Ayollar qonida estrogenlarning zarur konsentratsiyasini yaratishning eng fiziologik yo`li deb estradiol kiritilishining transdermal yo`lini aytish mumkun. Buning uchun estradiolning teriusti plastirlari ishlab chiqarilgan. Ularning eng

yaxshilaridan biri Klimar plastirlari bo`lib, haftasiga bir marta qo`llaniladi va qonda estradiolning doimiy konsentratsiyasini saqlab turadi. Estradiolning transdermal kiritilishidagi farmakokinetikasi uning peroral kiritilishida keyingi o`rnidan farq qiladi. Bu farq birinchidan estradiolning boshlang`ich tarqoq metabolizmi bo`lmasligi va jigarga ancha kam ta`sir qilishida ko`rinadi. Estradiol transdermal kiritilganida kamroq miqdorda estronga aylanadi. Estriol preparatlarini peroral yuborilganda esa qon plazmasidagi oxirgi darajasidan ancha oshib ketadi. Bundan tashqari, estrogenlar peroral qo`llanilgandan so`ng ular ma`lum miqdorda jigar-ichak resirkulyatsiyasiga uchraydi. Klimar olastiri qo`llanilganida esaqondagi estron/estradiol nisbati normaga yaqin bo`lib saqlanadi va estradiolning jigar orqali birlamchi o`tish effekti yo`qoladi, ammo gormonningvazomotor simptomlarga va suyak to`qimasining osteoporozdan himoya qilish ta`siri saqlanib qoladi. Oral, ammo transderal bo`lmagan estradiol zardobda seks-steroidbog`lovchi globulinning miqdorini va o`t suyuqligida xolesterinning miqdorini oshiradi. Transdermal estradiol oraldan farqli o`laroq jigardagi lipidlar almashinuviga 2 barobar kamroq ta`sir ko`rsatadi.

Barcha ayollarning 2/3 qismi uchun estrogenlarning optimal dozasi 2mg estradiol (peroral) yoki 50mkg estradiol (transdermal) hisoblanadi. Biroq barcha hollarda O`GT jarayonida ayollar klinikada tekshiruvdan o`tib, ushbu dozalarni korreksiya qildirishlari zarur hisoblanadi. 65 yoshdan keyin ayollarda gormonlarning buyrak va ayniqsa jigar klirensi pasayadi, bu esa esterogenlarni yuqori dozada qo`llashda alohida ehtioy bo`lish kerakligini talab etadi. Osteoporoz profilaktikasi uchun estradiolning ancha past dozalari (25mkg/kun) ham yetarli bo`lishi haqida ma`lumotlar mavjuddir.

O`GT yoshga mos, doimiy va insividual tarzda bo`lishi zarur. Dozani tanlashda bemorlarning yoshi bilan birga tana vaznini, anamnezidagi o`ziga xos xususiyatlarini va bundan tashqari qo`llanilishda nisbiy xavf va qarshi ko`rsatmalarni ham e`tiborga olish kerar.

Olimlar estrogenlar va gestagenlarning gemostaz sistemasiga ta`siriga katta e`tibor qaratishmoqda. Klimakteriyadagi ayollarda har oy medropksiprogesteron

atsetatning (peroral 5mg/sut) 14kun davomida qo'llanilishidan so'ng konyugirlangan estrogenlarni (uzluksiz rejim, peroral 0,625mg-kun) va 17-beta-estradiolni (transdermal, 50mkg/kun) solishrtirganda aniqlandiki, konyugirlangan estrogenlar estradioldan farqli o'laroq terapiya boshlanganidan so'ng 3,6,9 va 12 oydan so'ng plazmada antitrombin-III ning ancha kamayishiga sabab bo'ladi. Bunda estrogenlarning ikkala tipi ham protrombin vaqtiga, faktor Vga, fibrinogen, trombositlar miqdorida va euglobulin lizisi vaqtiga ta'sir qilmadi. 12 oyda izlanish qatnashchilarida hech qanday tromboembolik asorat kuzatilmadi. Bu natijalarga asoslanib, konyugirlangan estrogenlar antitrombin-III miqdorini pasaytiradi, 17-beta-estradiol esa bunga ta'sir qilmaydi. Antitrombin-IIIning miqdori miokard infarkti va tromboemboliya rivojlanishida muhim ahamiyatda ega. Antitrombin-IIIning yetishmasligi tug'ma va orttirilgan bo'ladi. Miokard infarkti mavjud ayollarda konyugirlangan estrogenlarning protektiv qobiliyatining yo'qligi ularning qondagi antitrombin-IIIning miqdoriga ta'sir qilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shuning uchun tabiiy estrogenlar konyugirlangan estrogenlarning peroral terapiyasidan ko'ra O'GTda tromboz rivojlanish xavfi bor bemorlarga qo'llanilganda ishonchliroqdir.

Bu bog'liqlikda shuni ta'kidlash joizki, oxirgi yillargacha tarixan yuzaga kelgan AQShda konyugirlangan estrogenlarning keng miqyosda qo'llanilishini eng yaxshi va barcha hollarda foydalanilishi mumkun bo'lgan metod deb hisoblash mumkun emas. Agar adabiyotlarda konyugirlangan estrogen preparatlari [1] qo'llanilishi foydasiga ma'lumotlar keltirilmaganida bu yaqqol faktlar to'g'risida gapirmasa ham bo'lar edi. Bundan tashqari, O'GT uchun ularning lipidlar almashinuviga ta'siri bo'yicha turli kombinatsiyalar qatoriga kiruvchi gestagenlar orasida medroksiprogesteron atsetatning eng yaxshi xususiyatlari haqidagi ma'lumotlarga ishonish mumkun emas.

Estrogenlarning ko'pgina ijobiy xususiyatlariga qaramasdan, ularning qator holatlardagi noxush bo'lishi mumkin bo'lgan effektlari katta ahamiyatga ega. Shuning uchun klimakterik o'zgarishlari bo'lgan ayollarda estrogenlarni qo'llashning ijobiy va nojo'ya ta'sirlari masalasini alohida ko'rib chiqish kerak.

Hozirgi kunda giperlipidemiya, gipertenziya va diabet O'GT (**O'rinbosar Gormonal Terapiya**) o'tkazish uchun ko'rsatma bo'lib hisoblanadi. O'GT ning to'g'ri ichak, o'pka, jigar, tuxumdon, bachadon bo'yni raki, melanoma va leykemiya kabi onkologik kasalliklarning rivojlanishida aloqasi yo'qligi haqida ko'pgina ma'lumotlar mavjud. Shunga qaramasdan bunday xulosani bachadon endometriysi va miometriysiga nisbatan aytib bo'lmaydi. Estrogenli monoterapiyani qo'llash natijasida bachadonda giperplastik o'zgarishlar xavfi ortib ketishi mumkin. Biroq estrogenlarni gestagenlar bilan birgalikda kombinatsiyalab qo'llash natijasida xavfning ortib ketishi kuzatilmaydi hamda O'GT ni o'tkazishda endometriy raki klinik muammo hisoblanmaydi. Gestagenlar endometriydagi estrogen retseptorlarining miqdorini kamaytiradi hamda estrodilning estronga aylanishini katalizlovchi 17- β -gidroksisteroiddehidrogenaza fermentini induksiyalash hisobiga estrodiolning mahalliy metabolizmini kuchaytiradi, shuningdek endometriyning proliferativ fazadan sekretor fazaga transformatsiyalanishida ishtirok etadi. Sut bezi saratonining kelib chiqishi bn O'GT o'tkazish o'rtasida bog'liqlik bor yo'qligi o'z yechimini topmagan yagona savol bo'lib qolmoqda. So'nggi epidemiologik tadqiqotlar estrogenli o'rinbosar terapiya 10 yildan kam muddat ichida olib borilgan bo'lsa sut bezi saratonining rivojlanish xavfi yo'qligidan dalolat bermoqda, biroq O'GT 10 yildan ko'proq davom ettiriladigan bo'lsa mazkur xavf ortib ketishi mumkin. Sut bezi saratonining rivojlanish xavfi ayollarning Yoshi o'tishi bilan 7 % ga ortadi, estrogenli yoki kombinirlangan (estrogen/gestagen) O'GT 10 yildan ko'proq davom ettiriladigan bo'lsa mazkur xavf 9 % gacha ortadi. Sut bezi saratonidan operatsiya qilingan ayollarda o'tkazilgan estrogenli O'GT tajribalarining ma'lumotlariga ko'ra O'GT onkologik kasalliklarning retsedivlariga olib kelmaydi. Shuning uchun barcha intakt bachadonli ayollarda O'GT ni o'tkazishda endometriyni estrogenning yuqorida ko'rsatilgan effektlaridan himoya qilish uchun estrogenlarni gestagenlar bilan birgalikda qo'llash kerak. Postmenopauzal davrda estrogenli monoterapiyaning

o'tkazilishini endometriy rakining rivojlanishi bilan bog'lashmoqda. Ularni progesteronlar bilan kombinatsiyada qo'llash mazkur xavfni bartaraf etadi.

Gestagenlar sifatida progesteron bilan bir qatorda progesteron unumlari : 20- α -va 20- β -digidrosteron, 17- α -gidroksiprogesteron, shuningdek 19-nortestosteron unumlari ham qo'llanilmoqda.

Gidroksiprogesteron (C_{21} -gestagen) unumlariga xlormadinon atsetat, siproteron atsetat, medroksiprogesteron atsetat, gidrogesteron va boshqalar kirsa, 19-nortestosteron unumlariga noretisteron atsetat, norgestrel, levonorgestrel, norgestimat va boshqalar kiradi.

O'GT ni davriy rejimda o'tkazishda gestagenlardan foydalanish muddati 10 kundan kam bo'lmasligi kerak. Doimiy rejimdagi kombinirlangan estrogen/gestagen terapiya ko'proq postmenopauzadagi ayollar uchun qo'llaniladi, menopauza oldi davrida qon ketishining xavfi yuqori bo'lganligi sababli tavsiya etilmaydi. Klinik kuzatuvlarga binoan gestagenlarni qo'shish nafaqat endometriyni estrogenning giperplastik ta'sirlaridan saqlaydi, balki endometriyda avvalroq rivojlangan oddiy giperplaziyaga ham ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Gestagenlarning dozasi hamda turi shunday tanlab olinishi kerakki, ular bir tomondan endometriyning proliferatsiyasiga to'sqinlik qilishi, boshqa tomondan esa iloji boricha kamroq gestagenlarga bog'liq nojo'ya ta'sirlarni yuzaga keltirishi kerak. Bundan tashqari ba'zi gestagenlarga xos bo'lgan qo'shimcha ta'sirlar (effektlar) dan to'g'ri foydalanish kerak. Jumladan, siproteron atsetat uchun yaqqol antiandrogen effekt xos. Shu sababli siproteron atsetat "Klimen" preparati tarkibiga kiritilgan bo'lib, bu preparat yordamida klimakterik davrdagi ayollarda androgenga bog'liq bo'lgan teridagi patologik o'zgarishlar (akne, girsutizm) ni davolash mumkin. Shuningdek gestagenlarni tanlashda estrogenlar tomonidan indutsirlanuvchi lipidlar almashinuvidagi ijobiy o'zgarishlarga gestagenlarning bir xilda bo'lmagan ta'sirini ham inobatga olish kerak. Estradiol triglitserid fraksiyalari hamda zichligi yuqori lipoproteinlar (ZYuLP) miqdorini oshirsa, 19-norsteroid unumlari qarama-qarshi ta'sirni yuzaga keltiradi. Biroq bu

effekt gestagen dozasi bog'liq. Misol uchun, levonorgestrelning 0,150 mg/sutka dozasi saqlovchi kombinirlangan preparat (Klimonorm) ni 2 yil mobaynida qabul qilish natijasida lipidlar almashinuvida hech qanday sezilarli, statistik ahamiyatga ega bo'lgan o'zgarishlar kuzatilmaydi.

Gestagenlarning ba'zi turlari, ayniqsa 19-nortestosteron unumlari kabi yaqqol androgen xususiyatga ega bo'lganlari qon plazmasidagi lipid fraksiyalariga salbiy ta'sir ko'rsatishi haqida ma'lumotlar bor. Noretisteron estrogenlarning ZYuLP-xolesterin konsentratsiyasiga bo'lgan ijobiy ta'siriga to'sqinlik qiladi, bundan tashqari ZPLP lar miqdorini oshirishi hisobiga yurak-qon tomir patologiyalari rivojlanish xavfini ham oshirishi mumkin.

Shuning uchun O'GT da lipidlar almashinuviga ijobiy ta'sir ko'rsatish uchun siproteron atsetat (Klimen preparati tarkibiga kiradi) ga o'xshagan gestagenlarni qo'llash kerak, chunki u estrogenlarning zardob lipoproteinlariga nisbatan aktivligiga ta'sir ko'rsatmaydi. Klimen preparatini qabul qilish zardob tarkibida ZYuLP ($p < 0,05$) lar miqdorini oshiradi hamda boshqa lipoproteinlarga ta'sir ko'rsatmaydi.

Klimen o'rinbosar gormonal terapiya va profilaktik qo'llash samaradorligini oshirish maqsadida preparatlarga qo'yiladigan maksimal darajadagi xavfsizlik talablariga binoan ishlab chiqilgan. Tarkibidagi gormonlarning optimal nisbati bilan ajralib turuvchi ushbu preparat lipidlar almashinuviga ijobiy ta'sir ko'rsatibgina qolmay, balki klimakterik simptomlarning tezda kamayishiga va osteoporoz profilaktikasida yordam beradi, siydik-tanosil a'zolari kasalliklari va teridagi atrofik o'zgarishlarda ham samarador hisoblanadi.

Klimen preparatining eng muhim o'ziga xos tomoni shundaki, u o'z tarkibida noyob antiandrogen xususiyatlarga ega bo'lgan progestageni saqlaydi. Siproteron atsetat progestageni – bir necha yildan beri erkaklarda prostata bezining turli kasalliklarini davolashda (Androkur preparati) qo'llanilishiga qaramasdan o'rinbosar gormonal terapiyaning yangi komponentidir. Shuningdek u peroral kontrasepsiya vositalari hamda ayollardagi

akne va girsutizm kasalliklarini davolashda qo'llaniladigan vositalar (Diane-35 preparati) orasida muhim o'rin egallaydi. Shunday qilib siproteron atsetatni qo'llashda (shu jumladan yuqori dozalarda) keng va 20 yildan ziyodroq tajriba mavjud.

Siproteron atsetat – klimakterik kasalliklarda qo'llaniluvchi yaqqol progestagen va antiandrogen xususiyatlarga ega bo'lgan yagona progestagen hisoblanadi. O'rinbosar terapiyaning barcha variantlari orasidan estradiol valerat va siproteron atsetatning kombinatsiyasi lipid almashinuviga eng ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Endometriyning Klimenga reaksiyasi 28 bemorlarda 3,4,5 va 6 sikl mobaynida olingan 50 ta biopsiya ma'lumotlariga binoan tahlil qilingan. 16 ta bemorning 12-siklida qo'shimcha biopsiya olingan. Sikl so'ngida olingan barcha biopsiyalarda endometriyga siproteron atsetatning (estrogen tomonidan initsiatsiyalangan) progestagen ta'siri hisobiga ijobiy sekretor dinamika kuzatilgan.

Natijada siproteron atsetat Klimen preparatining komponenti sifatida 1 mg miqdorda yaqqol progestagen ta'sirga ega. Xulosa qilib aytganda, monoterapiyadan farqli ravishda Klimen preparati endometriy giperplaziyasi va karsinoma rivojlanish xavfini kamaytiradi.

Tana vaznining ortishi ko'pgina ayollarda o'ziga xos xavotirni uyg'otadi. Klimen preparatini qabul qilish fonida 70 % dan ko'proq ayollarda tana vazni stabil holatda saqlanib turadi. Tana vaznining 2 kg va undan ko'proqqa ortishi 585 kishidan iborat guruhning faqatgina 20 % ida kuzatilgan.

Klimen bilan davolashdan oldin va keyin olingan laboratoriya tahlillarida aniqlanadigan moddalarning (glyukoza, insulin, triglitseridlar, zichligi yurori lipoproteinlar, zichligi past lipoproteinlar, umumiy xolesterin, antitrombin-III, ishqoriy fosfataza, bilirubin, aspartataminotransferaza, laktatdehidrogenaza, follikulostimullovchi gormon, lyuteinlovchi gormon, jinsiy gormonlarni bog'lovchi globulin) ko'pchiligida hech qanday o'zgarishlar aniqlanmagan. Istisno tariqasida jinsiy gormonlarni bog'lovchi globulin miqdorining ortishi

hamda avvalroq ta'kidlab o'tilgan lipidlar ko'rsatkichining ijobiy o'zgarishlari hisoblanadi. Estrogen, siproteron hisobiga yuzaga keladigan bu o'zgarishlar jigardagi moddalar almashinuvi jarayonlariga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi.

Estradiol valerat Klimen preparatining komponenti sifatida postmenopauzal davrda teri holatini yaxshilaydi – teridagi namlik miqdorini ko'paytiradi, terida kollagen miqdorini va qalinligini me'yorga keltirish hisobiga epidermis qalinligini oshiradi. O'rinbosar gormonal terapiya kursini o'tkazgan ayollar terisidagi kollagen miqdori mazkur terapiyani o'tkazmagan shu yoshdagi ayollarga nisbatan sezilarli darajada yuqori ekanligi tasdiqlangan. Shu bilan birga ovariektomiyadan so'ng estradiol valeratni qabul qilgan ayollarda epidermis qavati qalinlashganligi aniqlangan.

Klimenning organizmga ta'siri haqidagi ma'lumotlar umumiy qabul qilish kurslari 1172 tani tashkil etgan 585 bemordan iborat guruh ustida olib borilgan kuzatuvlar natijasida aniqlangan. Sut bezidagi noxush tuyg'u va boshqalarga bo'lgan shikoyatlar terapiya boshidagidan kamroq miqdordagi preparatni davomli qabul qilish natijasida kamayga.

Shu tarzda, Klimen tarkibidagi estradiol valerat va siproteron atsetatlarning kombinatsiyasi quyidagilarni ta'minlaydi:

- 1) klimakterik simptomlarning kamayishi;
- 2) postmenopauzal osteoporoz profilaktikasi;
- 3) estrogenning aterogen indeksga ijobiy ta'siri (progestagen tomonidan bloklanmaydi);
- 4) gestagenning antiandrogen xususiyati hisobiga teridagi o'zgarishlarga ijobiy ta'siri;
- 5) Klimenni qabul qilish fonida endometriy giperplaziyasining kuzatilmasligi.

Klimen ayollarning postmenopauza davridagi aterosklerotik o'zgarishlar va teridagi androgenga bog'liq bo'lgan kasalliklarini davolashda va ularning profilaktikasida eng maqbul preparat hisoblansa, endometriydagi giperplastik jarayonlarni ingibirlashda ancha yuqori gestagen faollikka ega bo'lgan 19-

norsteroidlar hosilalari – norgestrel (Sikloproginova preparati), levonorgestrel (Klimonorm preparati), noretisteron atsetat (Primolyut Nor preparati) kabi dori vositalarini qo'llash mumkin.

Hozirda mavjud ma'lumotlarga qaraganda, Klimonorm preparati tarkibidagi C₁₉-hosila levonorgestrel kam miqdorda (150 mkg/sut) qo'llanilsa estradiolning lipidlar almashinuvidagi ijobiy ta'siriga to'sqinlik qilmas ekan. Boshqa bir gestagen – antiandrogen xususiyatga ega bo'lgan siproteron atsetat aksincha estrogenlar tomonidan indutsirlanuvchi qonning lipid spektridagi ijobiy o'zgarishlarni kuchaytiradi (Klimen preparati).

So'ngi yillargacha ayollarning steroid jinsiy gormonal preparatlarini tayinlashda asosan qondagi estrogen va gestagenlar miqdori inobatga olinib kelingan, ammo steroidlar biologik aktivligining namoyon bo'lishi ularning retsptor tizimlarining funksional faolligiga bog'liq. Retseptorlar tizimining funksional faolligi esa o'z navbatida individual xususiyatlarga bog'liq. Birinchidan, hayot davomida retseptorlar genlarida mutatsiyalar yuzaga kelishi mumkin, ikkinchidan esa, estrogen retseptorlarining genetik belgilangan polimorfizmi mavjud. 55 yoshdan 80 yoshgacha bo'lgan 900 ta ayolning estrogen retseptorlari turli xil genotiplari (**PP**, **Pp**, **pp**) xususiyatlarini solishtirishdan olingan ma'lumotlarga binoan, **pp** genotipli ayollarda menopauza **PP** genotipli ayollarga qaraganda 1,1 yil keyinroq boshlanar ekan. Shu bilan birga **PP** genotipli ayollarda jarrohlik menopauzasi xafvi **pp** genotipli ayollardagiga nisbatan 2,4 martta yuqoriroq edi. Natijada, tabiiy yoki jarrohlik (fibroidlar yoki mennoragiya natijasidagi gisterektomiya hisobiga yuzaga keluvchi) menopauzalarning boshlanish vaqti estrogen retseptorlari genlarining variabelligiga bog'liq. Shuni ta'kidlab o'tish joizki, estrogen retseptorlari genlarining polimorfizmi qator jinsga bog'liq somatik kasalliklarning rivojlanishiga ham ta'sir ko'rsatadi. Jumladan PpXx genotipining Pvu II va Xba I genotiplari bilan kombinatsiyasi osteoartrit yuzaga kelish xavfini 1,86 marttga oshiradi. Kelajakda bu yo'nalishdagi izlanishlar qanday qilib genotip xarakteri ayollardagi estrogenga bog'liq siydik-tanosil

a'zolari va tayanch-harakat apparatining kasalliklari rivojlanishidagi moyillikni belgilaydi degan savollarga javob topishi kerak.

Altsgeymer va osteoporoz kasalliklarini profilaktikasi va davolashda ushbu terapiyaning asosli ekanligi isbotlangan. Estrogenlarning kardioprotektiv ta'siri va ularning yurak-qon tomir kasallilaridan yuzaga keladigan o'lim ko'rsatkichini pasaytirish xususiyatining mavjudligi haqidagi ko'plab ma'lumolarga qaramasdan, estrogenlarning miokard infarktining ikkilamchi profilaktikasida qo'llanilishi va progestagenlarning yurak-qon tomir tizimiga ta'siri haqida ko'p munozaralar mavjud. Gormonal terapiya bilan sut bezi saratoning rivojlanish xavfi o'rtasidagi bog'liqlik masalasi muhim bo'lib qolmoqda (xavf yuqori bo'lmasada, bog'liqlik borligi haqida tadqiqotlar mavjud). Progestagenlar estrogenlarning sut bezidagi proliferativ ta'sirini modifikatsiyalay olishi tufayli, sut bezlarida gormonlarga bog'liq o'sma kasallilari rivojlanish xavfini kamaytirish maqsadida progestin va estrodiolarning birgalikdagi ta'sir mexanizmlarini o'rganish kerak.

Kelajakda estrogen va gestagenlar yordamidagi klassik o'rinbosar gormonal terapiyaga qo'shimcha sifatida o'zida estrogen va antiestrogen xususiyatlarni mujassamlashtirgan, raloksifenga o'xshash "estrogen retseptorlari selektiv modulyatorlari" ning qo'llanilishi istiqbolli bo'lishi mumkin. estrogendan farqli ravishda raloksifen sut bezi va bachadon to'qimasini stimullamaydi, biroq osteoporozning oldini olib, qon zardobi tarkibidagi xolesterin miqdorini kamaytiradi.

Shunday qilib, ayollarda tuxumdon faoliyati susayib boradigan davrda o'tkaziladigan O'GT mukammallashtirilib bormoqda, yangi preparatlar hamda estrogen va gestagen retseptor apparatlarining faoliyati va bog'liqligi haqida olinadigan yangi ma'lumotlarga asoslanib terapevt va ginekologlar ayollar jinsiy steroid gormonlari yetishmovchiligi bor ayol bemorlarni davolashdagi farmakoterapiyani ancha samarali o'tkazishlari mumkin.

Bizning nazarimizda, estrogenlarni davomli va bir marotaba yuborganda yuzaga keladigan kardiotrop ta'sirlarni farqlay olish katta ahamiyatga ega. Agar

estradiolni bir marotaba yuborganda qisman depolyarizatsiyalangan hujayralarning L-tipdagi kalsiy kanallari bloklanishi va manfiy xronotrop effektning yuzaga kelishi kuzatilsa, estragenlarni davomli yuborish natijasida esa turli xil membrana oqsillari, jumladan, kaliy kanallarini hosil qiluvchi oqsillarning transkripsiyasida o'zgarishlar yuzaga keladi.

Estradiol qon ivish tizimiga ta'sir etadi – fibrinogen (prokoagulyant), antitrombin-III va protein-S (antikoagulyant faktor) miqdorini kamaytiradi. Umuman olganda sezilarli o'zgarishlar kuzatilmaydi. Sintetik estrogenlar ancha agressivroq: II, VII, IX, X qon ivish faktorlari va plazminogen sintezining stimullanishi hamda qondagi antitrombin-III miqdorining kamayishi hisobiga qon ivish xususiyatlari ortib ketishi mumkin (tromb hosil bo'lish xavfi ham bor!); qonda ZPLP lar miqdorining kamayishi hamda ZYuLP lar va triglitseridlar miqdorining ortishi; to'gridan-to'g'ri vazodilatatsiya; umumiy antiaterogen ta'sir.

Estrogenlar ta'sirida suyuqlikning qon tomirlardan hujayralararo bo'shliqqa o'tish tezligining ortishi, organizmda natriy va suvning kompensator ushlanib qolishi bilan birgalikdagi plazma hajmining kamayishi kuzatiladi (katta dozalarda estrogenlar shishlar keltirib chiqarishi mumkin va shuning uchun yurak, buyrak kasallilarida, epilepsiya, migrenlarda ehtiyotkorlik bilan tavsiya etilishi kerak).

Dozasi, yuborilish yo'li va qabul qilish rejimidan qat'iy nazar progesteron gemostaz tizimiga ta'sir etmaydi. Sintetik gestagenlar fibrinoliz va koagulyatsiya tizimiga kuchsiz yoki umuman ta'sir qilmasligi sababli ularni xatto tromboz xavfi yuqori bo'lgan ayollarda kontraseptiv vosita sifatida qo'llash imkonini beradi. Progesteron aterogen xususiyatlarni namoyon qilib trombotsitlarning agregatsiyasiga modulyatsiyalovchi ta'sir ko'rsatadi, levonorgestrelni doimo qabul qilib yuriw esa koagulyatsiya kuchaymasdan trombotsitlar aktivlanishiga olib keladi.

Progestagenlarning uglevod almashinuvi va qondagi lipidlar tarkibiga ta'siri ularning androgen faolligi va qabul qilinadigan miqdoriga bog'liq (nojo'ya ta'sirlariga qarang).

Lipidlar almashinuviga gestagenlarning ta'sir etish xarakteri ulardagi androgen xususiyatlarning mavjudligiga bog'liq bo'lib, estrogenlar bilan birgalikda ular estrogenlarning lipolitik ta'sirini kamaytirishi yoki umuman ta'sir etmasligi mumkin (9.3 jadval).

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlarning ko'rsatishicha, aynan gestagen preparatning yakuniy metabolik ta'sirini belgilab berar ekan. Ma'lumki, androgen xususiyatlarga ega bo'lgan gestagenlar (ayniqsa yuqori dozalarda) lipid va uglevod almashinuviga hamda qator holatlarda endoteliy funksiyasiga ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin, buning oqibatida estradiolning ijobiy ta'sirlari kamayadi. Shuning uchun ayni vaqtda estradiol ta'sirlariga to'sqinlik qilmaydigan gestagenlarga alohida e'tibor berilmoqda. Bu ayniqsa postmenopauza davrida qabul qilinadigan monofazali estrogen-gestogen preparatlari uchun muhim, negaki bunday hollarda qabul qilinadigan gestagenning davomiyligi va dozasi siklik rejimdagidan yuqoriroqdir. So'nggi vaqtlarda "**Anjelik**" preparati tarkibiga kiruvchi **drospirenon** borgan sari mashxur bo'lib bormoqda, chunki u arterial qon bosimi va tana vaznini kamaytirish hamda kayfiyatni ko'tarish xususiyatiga ega. O'GT da eng ko'p qo'llaniladigan kombinirlangan gormonal preparatlar 9.4 jadvalida keltirilgan.

Terapiya maqbulligining ortishi uning maksimal ta'sir etishining muhim sharoiti hisoblanadi. Estrogen dozasini kamaytirish (aniqrog'i, minimal ta'sir dozasini tanlay olish) va O'GT ning progestagen komponentini mukammallashtirish terapiya xavfsizligini va bemorlarning preparatni ko'tara olish qobiliyatini yaxshilaydi.

Shu sababli klimakterik buzilishlar terapiyasida qo'llanilayotgan, har bir tabletkasida 1 mg estradiol (gemigidrat ko'rinishida) va 2 mg drospirenon saqllovchi, yangi kichik dozali preparat – Anjelik katta qiziqish uyg'atmoqda. Postmenopauzada estrogenning kichik dozasi (1 mg 17- β -estradiol) yetarli

ekanligi va barcha kerakli ta'sirlarni yuzaga keltira olishi isbotlangan: vazomotor simptomlarni yo'qotadi, lipid almashinuviga ijobiy ta'sir etadi, suyak massasining kamayishiga to'sqinlik qiladi va bemorlar tomonidan yaxshi qabul qilinadi. Ma'lumki, estradiolni standart terapevtik dozada – 2 mg/sut – qo'llash organizmda suyuqlik ushlanib qolishiga va u bilan bog'liq nojo'ya ta'sirlarga olib kelishi mumkin. Ma'lumotlarga qaraganda, terapiyani almashtirgan yoki undan voz kechgan 54-62% ayollarning bunday qaror qabul qilishiga tana vazning ortishi, sut bezlarining dag'allashuvi va shishlar – organizmda suyuqlikning ushlanib qolishi bilan bog'liq simptomlar asosiy sabab bo'lgan. Organizmda suyuqlikning ushlanib qolishi enteral qabul qilinadigan estrogenlarning jigarda angiotenzinogen ishlab chiqarilishini stimullashi

Jadval 9.2

Gestagenlarni estradiol (2 mg) bilan qo'shib berganda lipidlar almashinuviga ta'siri, postmenopauza davridagi ayollarda 3 ta sikl olib borilgan (C. Lauritzen bo'yicha, 2000)

Gestagen (doza, mg)	Xolesterin ZYuLP	Xolesteri n ZYuLP	Xolesteri n ZYuLP	Xolesteri n ZPLP	Apolipoprotein A ₁	Apolipoprotein A ₂	Lipoprotein (a)	Uchatsil-glitsridlar
Progesteron (200)	0	0	0	0	↑)	0	(↓	↑)
Didrogesteron (10)	0	0	0	0	↑)	0	(↓	↑)
Elormadinon atsetat (2)	→ ↓	↑	↓	→ ↓	→			→
Siproteron atsetat (1)	↓	→	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Medroksiprogesteron atsetat (10)	↓	↓↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑↑
Noretisteron (1)	↓↓	↓↓ ↓	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	↓
Levonorgestrel (>0,15)	↓↓	↓↓	↓	↑	↓↓	↑	↓	↑
Gestoden (0,075)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Dezogestrel (2)	↓	↓	↓	→	↓	↑	↓	

Norgestimat (0,25)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Dienogest (2)	→	→	→	→	↓	↑	↓	→

0 — Ta'siri yo'q; chapga yo'nalgan strelka — aniq bir o'zgarish yo'q; yuqoriga yo'nalgan strelka — biroz ortish; 2 ta yuqoriga yo'nalgan strelka — kuchli ortish

; pastga yo'nalgan strelka — kuchsiz pasayish; 2 ta pastga yo'nalgan strelka — kuchli pasayish; 3 ta pastga yo'nalgan strelka — juda kuchli pasayish. ZYuLP – zichligi yuqori lipoproteinlar; ZPLP – zichligi past lipoproteinlar. bilan bog'liq, bu o'z navbatida renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faollashuvi hamda buyrak kanalchalrida natriy va suv reabsorbsiyasining ortishiga olib keladi. Tabiiy progesteron buyrak kanalchalaridagi aldosteron retseptorlarini bloklash va shu tufayli suyuqlikning organizmda ushlanib qolishiga to'sqinlik qilish xususiyatiga ega.

Jadval 9.3

Klimakterik buzilishlarni davolashda va osteoporozning oldini olishda qo'llaniladiga gormonal preparatlar

Rossiyada preparatning savdo nomi	Patentga olinmagan xalqaro nomi	ADK* tizimi bo'yicha farmakologik guruhi	Umumiy tavsifi
Pre- va perimenopauzada qo'llaniladigan preparatlar			
Klimonorm	Levonorgestrel va estradiol valerat	Progestagen va estrogen	Zamonaviy ikki fazali preparat. Gormonlarning
Klimen	Siproteron atsetat va estradiol valerat	Antiandrogen faollikka ega bo'lgan gestagen va	Antiandrogen faollikka ega bo'lgan zamonaviy ikki

Jadval 9.3 (davomi)

Rossiyada preparatning savdo nomi	Patentga olinmagan xalqaro nomi	ADK tizimi bo'yicha farmakologik guruhi	Umumiy tavsifi
Pre- va perimenopauzada qo'llaniladigan preparatlar			

Siklo-Proginova	Norgestrel va estradiol valerat	Progestagen va estrogen	An'anaviy ikki fazali preparat. Gestagen kuchsiz androgen faollikka ega
Tirsekvens	Noretisteron va estradiol	Progestagen va estrogen	An'anaviy uch fazali preparat. Gestagen kuchsiz androgen faollikka ega
Divina	Medroksiprogesteron atsetat va estradiol valerat	Progestagen va estrogen	An'anaviy ikki fazali preparat. Gestagen kuchsiz androgen faollikka ega
Femoston	Didrogesteron va estradiol	Progestagen va estrogen	Zamonaviy ikki fazali preparat. Gestagen metabolik neytral
Postmenopauza davrida qo'llaniladiga preparatlar			
Anjelik	Drospirenon va estradiol gemigidrat	Progestagen va estrogen	
Klimodien	Dienogest va estradiol valerat	Progestagen va estrogen	Zamonaviy monofazali preparat. Dienogest – antiandrogen faollikka ega
Indivina	Medroksiprogesteron va estradiol	Progestagen va estrogen	An'anaviy monofazali preparat. Gestagen kuchsiz androgen faollikka ega
Femoston 1/5	Didrogesteron va estradiol	Progestagen va estrogen	Zamonaviy monofazali preparat. Gestagen metabolik neytral
Kliogest	Noretisteron atsetat + estradiol valerat	Estrogen-gestogen preparat	Zamonaviy monofazali preparat. Gestagen kuchsiz androgen faollikka ega
Livial	Tibolon	Androgen faollikka ega progestagen	Androgen, gestogen va kuchsiz estrogen faollikka ega preparat

*ADK — dori vositalarining Xalqaro anatomik-davolash-kimyoviy tavsiflash tizim bo'yicha klassifikatsiyasi («Anatomical Therapeutic Chemical classification Index with Defined Daily Doses», WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology in Oslo, 2004). JSST tomonidan shlab chiqilgan,

RF ning Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan qabul qilingan ("Dori vositalarining davlat reestori", M3 RF, Moskva, 2004).

Biroq menopauza davrida progesteron bu ta'sirni yuzaga chiqarishga yetmaydigan minimal miqdorda ishlab chiqariladi va estradiolni enteral qabul qilish ko'p hollarda natriy va suvning organizmda ushlanib qolishiga olib keladi. Estradiol dozasini 1mg/sutka gacha kamaytirish bu nojo'ya ta'sirni kamaytirishga imkon berib, estradiolning menopauza simptomlari va osteoporoz profilaktikasiga tegishli terapevtik ta'siriga to'sqinlik qilmaydi. Ikkita boshqarilayotgan platsebo tadqiqotlarda platseboni qabul qilgan ayollarga nisbatan Anjelik preparatini o'zlari bilmagan holda qabul qilgan ayollarning ko'pchiligida simptomlarning yaqqol pasayishi kuzatilgan (90% ga qarshi 45%, $p \leq 0,001$). Ushbu tajribada shuningdek gipergidroz, uyqusizlik, depressiya, nevroz va urogenital o'zgarishlar kabi simptomlardagi statistik jihatdan ahamiyatga ega bo'lgan farqlar aniqlangan.

Anjelik preparatining eng muhim afzalligi bemorlarning bu preparatni yaxshi ko'tara olishi va nojo'ya ta'sirlar chastotasining pastligi bo'lib, bu xususiyatlar nafaqat estrogen miqdorining kamligi, balki Ajelik tarkibidagi progestagen komponent – drospirenonning o'ziga xos xususiyatalriga ham bog'liq. Drospirenon sintetik progestagenlar (spiro-lakton unumlari) ning yangi sinf vakili hisoblanib, yaqqol progestagen ta'sirdan tashqari antiandrogen va antimineralokortikoid ta'sirlarga ham ega. Farmakologik profil bo'yicha drospirenon tabiiy progesteronga yaqin, biroq drospirenonning antialdosteron ta'siri ancha yuqori bo'lib, klinik jihatdan ahamiyatga ega. Drospirenon estrogen, androgen, glyukokortikoid faollikka ega emas, antiandrogen xususiyatlari esa uning ijobiy metabolik va klinik ta'sirlarini ta'minlaydi. Ushbu progestagen metabolik jihatdan neytral, glyukozaga nisbatan tolerantlikka va insulin rezistentlikka ta'sir etmaydi, estrogenlarning qondagi lipidlar tarkibiga bo'lgan ijobiy ta'siriga to'sqinlik qilmaydi. Aldosteron retseptorlarini bloklay olish qobiliyati drospirenonni qolgan barcha sintetik gestagenlardan ajratib

turuvchi o'ziga xos xususiyati hisoblanadi (jadval 9.5). Shu xususiyati tufayli drospirenon organizmda natriy va suvning ushlanib qolishiga (bu ta'sirni estrogen yuzaga keltiradi) to'sqinlik qiladi hamda mastodiniya, shishlar va tana vaznining ortish chastotalarini kamaytiradi. Bemor ayollar Anjelik preparatini yaxshi ko'tara oladi; faqatgina 2% hollarda terapiyadan voz kechish sababi bo'lib mastodiniya hamda 1% dan kam hollarda bosh og'rig'i hisoblangan. Organizmda suyuqlikning ushlanib qolmasligi tana vazni uchun ijobiy ta'sir ko'rsatadi: Anjelik preparatini qabul qilish tana vaznining 1-1,5 kg ga kamayishi bilan kechadi, bu esa ayollar tomonidan doimo ijobiy o'zgarish sifatida qabul qilinadi.

Drospirenonning o'ziga xos farmakologik profili – antiandrogen va antialdosteron xususiyatlarning mavjudligi – yurak-qon tomir tizimiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Drospirenon estradiolning qon lipidlariga bo'lgan ta'siriga to'sqinlik qilmaydi va shu bilan birga estradiol tomonidan yuzaga keltiriladigan uchglitseridlar miqdori ortishini biroz kamaytiradi. Shu sababli Anjelik preparatini qabul qilish uchglitseridlar miqdorini deyarli o'zgartirmay ZPLP lar miqdori kamayishiga olib keladi. Anjelik preparatining yurak va qon tomirlarini himoya qilish xususiyati drospirenonning antialdosteron ta'siri bilan ham bog'liq. Yuqorida ta'kidlanganidek, estrogenlar renin-angiotenzin-aldosterin tizimini faollashtaradi va bu ham aylanayotgan qon hajmining ortishi, ham angiotenzin tomonidan yuzaga keladigan tomirlar spazmi hisobiga arterial qon bosimini oshirishi mumkin. Ma'lumki, aldosteron yurak-qon tomir kasalliklari patogenezida ishtirok etadi, negaki u qon tomirlari devorida kollagen sintezini hamda silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasini stimullaydi, bu esa o'z navbatida qon tomirlarida tuzilish jihatdan qaytmas jarayonlar boshlanishiga va AG (arterial gipertenziya) rivojlanishiga qulay sharoit yaratadi. Yurak devorida ham yuz beradigan bunday struktura o'zgarishlari miokardning qattiqlashuvi va undagi diastolik disfunksiyaning yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Mana shu sabablar arterial gipertenziyasi bor ayollarda estrogen saqlovchi dori vositalarini qo'llash imkoniyatlarini cheklaydi. Drospirenonning antialdosteron ta'siri

tufayli Anjelik preparati arterial qon bosimining normada bo'lishini, biroz sistolik gipertenziyasi bor ayollarda esa xatto AB ning 5-10 mm sim.ust. ga tushishini ham ta'minlaydi. Shuni aytib o'tish kerakki, Anjelik preparati arterial gipertenziyani davolash vositasi hisoblanmaydi, arterial gipertenziyasi bor ayollarda bu preparat an'anviy gipotenziv preparatlar bilan birgalikda qo'shib beriladigan bo'lsa, ehtiyotkorlik bilan tavsiya etilishi kerak (ayniqsa muolajaning dastlabki bosqichida).

Yuqorida aytib o'tilganlardan xulosa qiladigan bo'lsak, Anjelik preparatining asosiy afzalligi bu uning tarkibida antimineralokortikoid faollikka ega bo'lgan progestagen va kam miqdorda estradiolning mavjudligidir, bular o'z navbatida preparatning bemorlar yaxshi ko'tara olishini, maqbulligini va qo'shimcha davolovchi ta'sirlarini ta'minlaydi. Anjelikning muhim ta'sirlaridan biri bo'lib uning qo'shimcha terapevtik xususiyatlari, jumladan, arterial qon bosimini normalizatsiyalash va stabilizatsiyalash hisoblanadi.

Shunday qilib, Anjelik – o'ziga xos progestagenga ega bo'lgan kichik dozali preparat – postmenopauza davridagi o'zgarishlarni davolashdagi optimal preparat bo'lib, yuqori hayot sifatini va salomatlikni ta'minlaydi. Umuman olganda, preparat kichik dozali gormonal terapiyadan kutiladigan standart ta'sirlardan yuqoriroq natijani ko'rsatadi, “gormonlar o'rnini bosish” da qo'llaniladigan an'anaviy preparatlardan farqli o'laroq ijobiy qo'shimcha terapevtik ta'sirlarni ham namoyon qiladi.

Har bir bemordagi klimakterik sindromning farmakoterapiya turini tanlashda quyidagi omillarni inobatga olish kerak: yuborilish yo'li, dozasi, gestagen qo'shish kerak yoki kerak emasligi, gestagen tipi, O'GT rejimi.

Oral yo'l bilan qabul qilinadigan O'GT preparatlarni terisida atrofik o'zgarishlari bo'lgan, giperxolisterinemiya bor ayollar, shuningdek, tamaki chakuvchi va yo'g'on ichak saratoni rivojlanishining yuqori xavfi bo'lgan ayollar qabul qilgani ma'qulroq.

Transdermal estrogenlarni me'da-ichak traktida, o't pufagida kasallilari bor, qandli diabet, giperuchglitseridemiya bo'lgan ayollar, shuningdek, o't pufagi olib tashlangan (xolesistektomiya) ayollar qabul qilgani maqsadga muvofiq.

Estrogenlarning kichik dozasi bachadon miomasi bo'lgan ayollar, shuningdek, qari yoshli ayollarga buyuriladi. Estrogenlarning standart dozasi klimakterik simptomlarni yo'qota olmagan hollardagina, estrogenlar yuqori dozada qo'llanilishi mumkin. Gestagenlarning kichik dozasi yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan ayollarda, yuqori dozasi esa – giperuchglitseridemiya bor va endometriy saratoni rivojlanishining yuqori xavfi bo'lgan ayollarda, shuningdek, gestagenlarning kichik dozasi qo'llashda yuzaga keladigan hayzlar orasida bo'ladigan qon ketishlarida qo'llaniladi.

Estrogenli monoterapiya bachadoni olib tashlangan ayollarda, shuningdek, yurak qon tomirlari yoki Altsgeymer kasalligi bilan og'rigan qari yoshli ayollarda qo'llaniladi.

Estrogen-gestagenli kombinirlangan terapiya bachadoni olib tashlanmagan ayollarga, shuningdek, bachadoni olib tashlanib, anamnezida giperuchglitseridemiya yoki endometriozi bor ayollarga tavsiya qilinadi.

Antiandrogen faollikka ega gestagenlarni androgenlarga bog'liq teri kasalliklari bo'lgan, shuningdek, insulinga rezistentligi oshgan va giperxolesterinemiyasi bor ayollar qabul qilganlari ma'qul. Androgen faollikka ega gestagenlar qabul qilish nerv-psixik buzilishlari yoki osteopeniyasi bor ayollar uchun foydali.

O'GT rejimini tanlash klimakterik sindromning namoyon bo'lish darajasi va davriga bog'liq. Perimenopauzada gestagenlarni siklik rejimda yoki ikki fazali kombinirlangan preparatlarni qo'llagan ma'qul. Erta menopauzada (menopauzadan 13-60 oydan so'ng) ikki fazali kombinirlangan preparatlarni qo'llash maqsadga muvofiq, ancha kechki menopauzada esa (menopauzadan 61-120 oydan so'ng) – har bir ayolning individual xususiyatlaridan kelib chiqqan holda, estrogen va gestagen kombinatsiyasini yoki ikki fazali preparatlarni doimiy qo'llash kerak.

Hayzlar orasida qon ketish holatlari bo'lsa, ikki fazali preparatlarni qo'llash bilan birga endometriyning holatini diqqat bilan kuzatib borish kerak. Monofazali kombinirlangan terapiyani doimiy qo'llash natijasida qon ketishi yuz bersa, yoki gestagen dozasini oshirish, yoki siklik O'GT rejimini qo'llash tavsiya etiladi.

Shunday qilib hozirgi kunda O'GT da qo'llaniladigan preparatlar orasidan tanlash imkoniyati ancha yuqori, ayollarning yoshi hamda u yoki bu klimakterik simptomlarning namoyon bo'lish darajasiga qarab O'GT ni o'tkazishda yuzaga keladigan o'zgarishlar ham yaxshilab o'rganilgan, bular o'z navbatida har bir ayolning individual xususiyatlaridan kelib chiqqan holda ularning hayot sifati va umr ko'rish darajasini oshirish maqsadida O'GT ni keng ko'lamda qo'llash imkoniyatini beradi.

So'nggi paytlarda endogen jinsiy gormonlari ishlab chiqarilishi kamaygan ayollarda yurak ishemik kasalligini davolash va uning profilaktikasida estrogenli O'GT ni qo'llash haqidagi farmakologik asoslar yildan yilga ko'payib bormoqda. Biroq u yoki bu estrogenli preparatlarni ushbu maqsadda qo'llashning foydali bo'lishi faqatgina peri- va erta postmenopauza davrlariga tegishli ekanligi ilmiy jihatdan isbotlangan.

Ayollarning jinsiy steroid gormonlari, birinchi navbatda estrogenlar, yurak-qon tomir tizimiga turlicha ta'sir etish qobiliyatiga ega. Bu xususiyatlar asosan qon tomirlar endoteliysi va silliq mushak hujayralarida joylashgan retseptorlarga to'g'rida-to'g'ri ta'sir etish bilan bog'liq, ammo koagulyatsiya va jigardagi yallig'lanish omillari sinteziga, hujayralarning insulinga va neyronal boshqaruvga nisbatan sezgirligiga ta'sir etishda estrogenlar ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. Jinsiy steroid gormonlar ta'sirining barcha o'ziga xos tomonlarini mukammal o'rganish u yoki bu tipdagi gormon yetishmovchiliklarining turli ko'rinishlarini davolashda to'g'ri sxemani tanlash va kerakli doza va yuborish usulini asoslab berishda qo'l kelishi mumkin.

Gestagenlarning farmakologik xususiyatlari. 1929-yilda progesteron – ayol organizmidagi reproduktiv funksiyani ta'minlovchi asosiy gormon – kashf qilingandan so'ng, uning ko'plab analoglari sintezlangan va ularning bachadon, tuxumdon va sut bezlariga hamda boshqa a'zo va tizimlarga ta'siri o'rganilgan. Gestagenlar (progestinlar) ta'sir mexanizmlarini o'rganish jarayonida ularning tuxum hujayraning yetilishi va chiqishiga, urug'langan tuxum hujayraning implantatsiyasiga, homilani ta'minlash va saqlashga, sut bezlarining lobulyar-alveolyar apparati rivojlanishiga, bosh miya tomonidan gonodokrinin sintezi hamda jisiiy faoliyatga ta'sirlari haqida ma'lumotlar olingan. Olingan ma'lumotlarga asoslangan holda nafaqat endogen progesteron yetishmovchiligidagi

o'rinbosar gormonal terapiya uchun, balki menstrual sikl buzilishlari, dismenoriya, menorragiya, gormonlarga bog'liq o'sma jarayonlari, shuningdek kutilmaydigan homiladorlikning oldini olishda qo'llaniladigan turli gestagen preparatlar ishlab chiqilgan. Mavjud gestagenlar to'g'risida olib borilgan chuqur izlanishlar har bir preparatning keng spektrdagi farmakologik xususiyatlari haqida ma'lumot olishga, nafaqat reproduktiv tizim a'zolari, balki boshqa to'qima va a'zolarining, jumladan suyak, yurak-qon tomir va immun tizimlarining funksional faolligidagi o'zgarishlarga sabab bo'luvchi ular retseptorlarining geterogenligi haqidagi ma'lumotlarni aniqlashga imkon berdi. Ushbu ma'lumotlarni tahlil qilish va umumlashtirish mavjud gestagen preparatlarni to'g'ri va asoslangan holda tanlash (birinchi navbatda, gormonal kontrasepsiya hamda yoshga bog'liq yoki jarrohlik menopauzasida O'GT ni qo'llash uchun preparatlarni tanlashda), ayollarning individual xususiyatlaridan kelib chiqqan holda endometriozi va gormonlarga bog'liq o'sma jarayonlarini davolash uchun zarur.

Gestagenlarning nomenklaturasi va klassifikatsiyasi. 1996-yilda Germaniyada bo'lib o'tgan gestagen klubining birinchi yevropa yig'ilishida gestagenlarning nomenklaturasi va klassifikatsiyasi qabul qilindi, ularni

davolash maqsadida qo'llanilishidagi asosiy ko'rsatmalar belgilandi, shuningdek ularning ta'rifi taklif etildi. Ushbu ta'rifga ko'ra gestagenlar (progestinlar) ga progesteron kabi estrogen ta'siri ostida bo'lgan endometriyni sekretor holatga transformatsiya qila oladigan (Klauberg testi) moddalar kiradi. Mana shu ta'rifga mos keladigan barcha kimyoviy birikmalar steroid tuzilishiga ega. Ular endometriyga ta'sir etishi bo'yicha bir biriga o'xshaydi, biroq boshqa nishon a'zolari va turli xil metabolik jarayonlarga ta'siri bo'yichi bir-biridan farq qiladi.

Kimyoviy tuzilishi va biologik ta'siridagi farqlariga asoslangan holda barcha gestagenlar quyidagi guruhlariga bo'lingan:

Pregnan unumlari:

- 1) progesterone va uning hosilalari – medrogeston;
- 2) retroprogestinlar – didrogesteron;
- 3) 17- α -gidroksiprogesteron unumlari – gidroksiprogesteron kaproat, medroksiprogesteron 17-atsetat,

ingestrol atsetat, xlormadinon atsetat, siproteron atsetat, demegeston, promegeston, trimegeston, gesteneron kaproat, nomegestrol atsetat.

Androstan va estran unumlari:

- testosteron unumlari – etisteron;
- 19-nortestosteron unumlari – noretisteron (yoki noretinodron), noretestronning asosiy pro dori –

noretisteron atsetat, linesteronol, etinodiol diatsetat, noretinodrel, tibolon, kvingestranol atsetat;

- norprogestren unumlari – levonorgestrel, gestoden, dezogestrel, norgestimat;
- 17- α -gidroksinorprogesteron unumlari – dienogest, norgestriron, gestrinon.

Keyingi yillarda gestagen faollikka ega bo'lgan yangi steroidlar olingan bo'lib, ularning bir qismi doklinik

va klinik tekshiruvlardan o'tmoqda, ba'zilar esa davolash muolajalarida qo'llanilmoqda. Jumladan, gestagenlarning yana bir guruhi paydo bo'ldi.

Spironalakton unumlari: drospirenon.

Rossiyada ishlab chiqilgan yangi o'ziga xos **metsigeston** va **butagest** kabi gestagenlarni ularning kimyoviy tuzilishiga mos ravishda tegishli sikkloheksanprogesteron va progesteron unumlariga kiritish kerak.

Gestagenlar ta'siriga sezgir bo'lgan nishon a'zolari va metabolik sistemalariga quyidagilar kiradi: endometriy, jigar, sut bezlari, suyaklar, bosh miya, immun tizim, yurak-qon tomir tizimi, lipidlar almashinuvi, uglevodlar almashinuvi, oqsillar almashinuvi, shu jumladan gemostaz va fibrinoliz tizimlarining komponentlari, suv va elektrolitlar almashinuvi.

Gestagenlar ta'sirining molekular mexanizmlari. O'zining spetsifik (o'ziga xos) gestagen faolligini namoyon qilish uchun barcha gestagenlar gestagen retseptorlari bilan ta'sirlashishi kerak. Buning uchun gestagen tarkibida C₃-ketoguruh hamda A halqadagi C₄ va C₅ uglerod atomlari orasida qo'shbog' bo'lishi shart. Gestagenlar uchun nishon to'qimalaridagi hujayralarning plazmatik membranasi va hujayra ichida (sitozol/yadro) o'ziga xos bog'lanish uchastkalari bo'lib, ular tez (millisekundlar) va sekin (bir soat atrofida) boshlanadigan spetsifik biologik ta'sirlarning yuzaga kelishini ta'minlaydi. Barcha gestagenlar nishon to'qimalaridagi estrogen retseptorlarining daun-regulyatsiyasini yuzaga keltiradi va estradiol metabolizmini stimullaydi.

Progesteronga tegishli bo'lgan hujayra ichi retseptorlarining 2 ta izoformasi aniqlangan. Odamda A-retseptorlar (933 aminokislota qoldig'idan tashkil topgan) B-retseptorlardan 164 aminokislota qoldig'idan iborat N-oxirli qismining yo'qligi bilan farq qiladi. A va B retseptorlari ekvimolyar nisbatda bo'lsa, ular dimerizatsiyaga uchrab A/A, B/B gomodimerlari va A/B geterodimerlarini hosil qilishi mumkin. B-retseptorlarning vazifasi progesteron tomonidan stimullanuvchi spetsifik genlarni faollashtirish. A-retseptorlar B-retseptorlarning faolligini ingibirlashi, shu bilan birga nafaqat progesteronning B-retseptorlarini, balki steroid gormonlarining boshqa sinf vakillari, jumladan estrogen retseptorlarini ham ingibirlashi mumkin. Nishon to'qimalaridagi A- va

B- retseptorlarining nisbati progesteron ta'sir qilganda yuzaga keladigan javob reaksiyasining xarakterini belgilaydi. Ma'lumki, menstruatsiya siklida progesteron retseptorlari izoformasining ekspressiyasi o'zgaradi. Gestagen retseptorlarining geterogenligi ham bitta bemorda, ham turli xil bemorlarda kuzatiladigan gestagen ta'sirining turlicha bo'lishini tushuntirib beradi.

Bundan tashqari, gestagenlar u yoki bu darajada boshqa steroid gormonlarining retseptorlari (androgen, glyukokortikoid, mineralokortikoid va qator hollarda estrogen retseptorlari) bilan yoki boshqa fiziologik faol moddalarning retseptorlari (masalan, $GAMK_A$ - va glitsin retseptorlari) bilan ta'sirlashib, har bir holatda o'ziga xos farmakologik faollik profilini yuzaga keltirishi mumkin.

Gestagenlarni qo'llashdagi ko'rsatmalar.

Sariq tana yetishmovchiligini kompensatsiya qilishda. Gestagenlarni davolash maqsadida qo'llash uchun qator ko'rsatmalar mavjud. Gestagenlarni qo'llashdagi birlamchi ko'rsatma – sariq tana yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladiga endogen progesteron yetishmovchiligini to'ldirish, bu holat ayol hayotining 2 ta asosiy fazasi davrida, ya'ni umrining yarmidan oldin yoki keyin yuz berishi mumkin.

1. Birinchi faza menarxedan keyingi o'smirlik davridan 35-40 yoshgacha bo'lgan, estrogen

gormoni dominantlik qiladigan davrni o'z ichiga oladi. Progesteronga nisbatan estrogen miqdorining biroz ortishida menstrual siklning buzilishi, predmenstrual sindrom (to'lib ketish xissi va mastodiniyani o'z ichiga oladi), mioma va mastopatiyalarning yuzaga kelishi kuzatiladi. Ushbu holatlarning barchasida gestagenlar siklining ikkinchi yarmida 10-14 kun davomida har kuni yuqorida sanab o'tilgan simptomlar yo'qolgunicha buyiriladi. Agarda shifokor amenoreyani aniqlaydigan bo'lsa, progestin testi – ushbu patologiya kelib chiqish sababini aniqlashning eng qulay usuli. Polikistoz tuxumdonlar simptomi mavjud ayollarga androgen faollikka ega bo'lmagan gestaegnlr buyuriladi.

2. Hayotning 45-48 yoshdan keyin boshlanuvchi ikkinchi fazasida sariq tana yetishmovchiligi

odatda gipoestrogenemiya bilan birga kechadi. Shu sababli har bir siklning 20-21 kuni davomida tabiiy estrogen bilan birgalikda anrigonodotrop ta'sirni yuzaga chiqarishga yetarli bo'lgan gestagen dozasini qabul qilish kerak, negaki etinilestradiol yurak-qon tomir tizimiga nojo'ya ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Endometriyni himoya qilish. Intakt bachadonli ayollarga o'rinbosar gormonal terapiyani o'tkazishda 21 kun davomida estrogenlarni qabul qilganda yuzaga keladigan endometriy giperplaziyasining oldini olish uchun adekvat dozadagi gestagenlarni har bir siklning 10 kuni davomida qabul qilish kerak. Agar estrogen 28 kun davomida qabul qilinadigan bo'lsa, gestagenlarni qabul qilish davomiyligi 14 kungacha uzaytiriladi. Postmenopauza davrida estrogen-gestagen kombinatsiyasi doimo uzilishlarsiz qabul qilinishi kerak. Shu maqsadda odatda levonorgestrel (125 mkg), dienogest (2 mg), medroksiprogesteron (5 mg), siproteron atsetat (1 mg), dirogesteron (10-20 mg) yoki noretisteron atsetat (1 mg) qo'llaniladi. Endometriy giperplaziyasi darajasi yuqori bo'lgan qari bemorlarda giperplaziyani to'xtatish uchun gestagenlarning ancha yuqori dozalari talab etiladi.

Endometriozni davolash. Gestagenlar endometriozi simptomlarini davolash va uning qaytalanmasiligidan oldini olishda juda samaralidir. Bu maqsadda odatda uzoq vaqt mobaynida androgen faollikka ega bo'lmagan gestagenlar (medroksiprogesteron atsetat, didrogesteron) qo'llaniladi.

9.4.5. Gestagenlarning ekstragenital ta'sirlari

Jigar va metabolizm.

"Gibrid" progestin - norregreganlar: promegeston (R5020), nomegestrol asetat, trimestone va androstan lotin - drospirenonni taqdim etish. Ushbu progestinlar tabiiy progesteronning xususiyatlarini zamonaviy 19-norprogestinlar bilan birlashtiradi. Gibrid progestinlarning umumiy tuzilish

xususiyati 17-a-etinil guruhining yo'qligi [1, 6]. Ushbu progestin guruhidagi birinchi aralash dienogest (17-a-siyanometil-17- / 3-hidroksi-4,9-estradien-3-bir, STS 5579 kodi) [19].

Progestogenni tanlash, uning dozasi va foydalanish uslubi endometriyani samarali himoya qilish, shuningdek, metabolik jarayonlarga to'g'ri yo'nalishda o'z ta'sirini kuchaytirish, shuningdek, osteoporozning oldini olish va davolashda, ateroskleroz rivojlanishining oldini olishga yordam beradi, Altsgeymer kasalligi va shilliq pardalar va teridagi atrofik o'zgarishlarda ham yordam beradi.

Xususan, bu qiziqish jihatdan uning o'ziga xosligi yolg'on aslida, bir molekula ichida og'zaki qabul qilinganidan keyin 19-norprogestinov (yuqori Biyo ijobiy xususiyatlarini birlashtirish imkoniga ega ekanini, qisqa achitqi yarim hayot, endometriyumun o'zgarishlarni olib qobiliyatini bildirdi yangi gibrid progestogen dienogest, deb, ishonchli yumurtlamayi to'sqinlik qilmoq va yaxshi nazorat qilish davr) va progesteron hosilalari (o'rtacha antigonadotropnym harakat, antiandrojen faoliyat). Bundan tashqari, dienogest faqat bunday progesteron retseptorlari uchun se'icilik, ulash globulin jinsiy steroidlar (GSM) bilan o'zaro yo'qligi kabi xususiyatlarini va metabolismm turli parametrlarini haqida deyarli hech qanday ta'siri bor. boshqa zamonaviy jestajenlerinkine jadvalda keltirilgan ma'lumotlar bo'lib xizmat qilishi mumkin bo'lgan dienogest bu noyob xususiyatlari tasdiqlash nisbatan. 9.7-9.9.

Har xil gestagenlarning bachadon va yumurtalıklara ta'sir qilishi, ovulyatsiya inhibe qilgan, hayz muddatini o'zgartiradigan endometriumun (TD) konversiyasini o'zgartiradigan dozada aks ettirilgan, jadvalda keltirilgan. 9.7.

Jadval 9.6

Endometrium (TD), ovulyatsiya inhibatsiyasi (DIO) va hayz (DSM) ning almashinuvi mavjud bo'lgan gestagens dozalari,

Gestogen	ТД,	ДИО,	ДСМ, мг
Progesteron (mikrolashtirilgan)	2000	> 10	300-400

Noretisteron	120	0,4	15
Norentinodrel	50	0,5	7
Levonorgestral	4	0,05	0,25
Xlormadinon asetat	20	1,7	4
Medroksiprogesteron	50	20	15-20
Didrogesteron	150	—	15
tsiproteron asetat	20	1	4
Dezogestrel	2	0,06	0,15
Gestoden	2-3	0,03	0,075
Norgestimat	8	0,2	0,5
Dienogest	6	1	2

Dienogestning endometriumda juda kuchli progestogen ta'siriga ega ekstrogenik, anti-estrogenik va androgenik xususiyatlardan mahrum bo'lishiga qo'shimcha ravishda. Antigonadotrop ta'sir, ya'ni FSH va LH sekresyonunun bostirilishi beparvo bo'ladi. Fuse 17- / 3-estradiol vulyatornogo tuxumdon cho'qqisi bostirilishini - asosan periferik ta'siri kuniga dienogest faqat 1 mg, foydalanish paytida muntazam menstrual tsikli bilan ayollar orzu ta'sir erishiladi antiovulyatorny yilda. Bu esa, hipofiz beziga ta'sir qilishning ijobiy ta'sirini oldini oladi va shuning uchun FSH va LHning ovulyatsiya piktogrammlari ko'rinmaydi yoki kechiktiriladi [21].

yumurtlamayi oldini olish uchun, zarur doza nisbati asosida (kuniga mg) va endometriyumun to'liq o'zgarishlarni keltirib doza (deb atalmish Kaufman sinovlaridan belgilangan, tsikl boshiga mg), biz bor progestinlerin quyidagi soni: noretinodron atsetat, levonorgestrel, koeffitsient 1 gestodene ; desogestrel va omili 3 norgestmat; cyproterone atsetat, 5-7 nisbatda bilan chlormadinone atsetat; deb dienogest oqibati Shunday qilib, dienogest eksponatlar tabiiy progesteron yaqin endometriyumun, ijobiy ta'sir ma'no, periferik ta'siri ustunlik 17. eng yuqori koeffitsienti hisoblanadi.

Ushbu gestagenslarning farmakologik ta'siri ularning nafaqat estrogenlar tomonidan ta'sirlangan gestagen retseptorlari bilan, balki boshqa steroid gormonlarining retseptorlari bilan ham bog'liqligi bilan bog'liq.

Bu qabul qiluvchi (jadval. 9.8) o'zi uchun gormon qarindoshlik faollashtirish yoki r buni inhiye mumkin Ukol reseptörü bilan kompleks shakllanishi natijasida, imkonsiz iqtisodiyot ta'sir tabiatini hukm qiladi, deb. E. bir agonist yoki antagonist bo'ling qayd etiladi. Bundan tashqari, ularda steroid qisman agonist yoki antagonist bo'lib xizmat qilishi mumkin. Shuning uchun, ma'lum bir retseptor uchun alohida gormon afinitesinde faqat ma'lumotlarni ega, biz uning ning Vivo jonli biologik faoliyati tabiati haqida gapirish mumkin emas. Ularni faqatgina maxsus testlar orqali butun organizmga qaratish mumkin.

Jadval 9.7

Turli sinflardagi steroid gormonlarining sitosolik retseptorlari uchun gestagenslarning yaqinligi (nisbiy qiymatlar)

Gestagen	Gestogen retseptorl	Androgen retseptorl	Esteogen retseptorl	Glyukoko rtikoid	Mineraloko rtikoid
Progesteron	50	0	0	10	100
Xlormadion	67	3	0	8	0
Tsiproteron	90	6	0	6	8
Medroksiprog esteron asetat	115	5	0	29	160
Noretisteron	29	5	1	0	0
Gestoden	90	85	0	27	290
Levonorgestre	150	45	0	2	70
3-	150	20	0	14	0
Norgestimat	15	0	0	1	0
Diyenogest	5	10	0	1	0

Bu natijalar progestogen bir ta'siri faqat mavjudligini aks ettiradi, lekin tegishli retseptor bilan gormonning hamkorlikning tabiatan nafaqat belgilanadi qiymatini, lekin bunday biologik, metabolism va qon transport tizimi sifatida o'z Farmakokinetikasi hukm qilish uchun ruxsat bermaydi. progestinlerin ostorogenga bilan HRT birgalikda qo'llaniladi, chunki har ikkala progestin va estrogen qismlarining bir-biriga faoliyatini ta'sir Bundan tashqari, u, jami dori

ta'sirini baholash uchun muhim ahamiyatga ega. Bu lipid almashinuvinig (jadval. 9,9) bo'yicha estrogeni ijobiy ta'sir qarshi mumkin, chunki HRT alohida ahamiyat kasb uchun, progestogen qisman androgenik ta'siri borligi. Bu faqat ochiq-oydin, simptomatik antiandrogenik xususiyatlarga ega bo'lgan 19-nortestosterone hosila, chunki, alohida e'tiborga loyiq dienogest antiandrogenik xususiyatlarga.

Jadval 9.8

Har xil gestagenslarning farmakologik ta'siri

Гестаген	Гестаген	Эстроген	Антиэстр	Андроген	Антиандр
Прогестерон	+	-	+	+	+/-
Хлормадинона	+	-	+	-	+
Ципротерона	+	-	+	-	+
Дидрогестерон	+	-	+	-	-
Медроксипрог	+	-	+	(+)	+
Норэтистерона	+	+	+	+	-
Левоноргестре	+	+	+	+	-
Дезогестрел	+	-	+	+	-
Гестоден	+	-	+	+	-
Норгестимат	+	-	+	+	-
Диеногест	+	-	-	-	+

HRTni amalga oshirayotganda, estrogenlarning yurak-qon tomir tizimiga ijobiy ta'sir qilishi kerak, bu esa ayollarning yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim darajasini pasayishiga olib keladi. Shuning uchun, HRTning yurak-qon tomir tizimiga ta'siri bo'yicha gestagenslarning turi va dozasi aniqlash uchun tadqiqotlar muhimdir, chunki gestagenlar o'rtasidagi farqlar mavjudligi to'g'risida ma'lumotlar mavjud

bu borada. Progesteron, medroksiprogesteron asetat, gestoden va 3-keto-desogestrel aortaning silliq mushak hujayralarida trombositlar retseptorlari ifodasini oshiradi va levonogastrale, norgestim, noretinodren va etinil estradiol unga ta'sir qilmaydi.

Ayni paytda, progestogens hissi o'zgartirish qobiliyati postmenopozal ayollarda yog 'tarqalish ta'sir qiladi. Bu faqat estrogenlerin (gynoid) ayollarda yog 'taqsimlash tabiatini aniqlash kiriting bo'lishi uchun ishlatiladi va estrogen etishmasligi taqdirda, u erkak (android) kiriting shakllantirish boshlanadi. Biroq, androgenik yoki antiandrogenik faoliyati bilan progestogens paydo keyin antiandrogenik xususiyatlarga ega progestinlerin sezilarli lipid almashinuvining haqida estrogenni ta'sir oshirish, deb isbotlangan. Bu tarkibi Klimodien tayyorlashda dienogest foydalanish (dienogest 2 mg va estradiol valerate 2 mg, uzluksiz qabul) ayol turi salomatligini yaxshilash, balki nazokat saqlab qolish uchun emas, balki faqat yog 'taqsimlash shakllantirish uchun imkon beradi, deb chiqdi. progesteron va 19-nortestosterone lotin foydali ta'sir birlashtirgan progestogen sifatida dienogest noyob xususiyatlari, hisobga olib, u duchor etildi chuqur mutajenite va saraton o'z etishmasligi, lipid va uglevodlar haqida hech qanday salbiy ta'sir ko'rsatdi, va ajoyib bir vaqtning o'zida klinik oldin va klinik tadqiqotlar bag'rikenglik, uchun tropism va estradiol valerate bilan birga endometriyumun qobiliyati samarali klimakterik alomatlar hibsga va suyak erishidan qarshi himoya .

Og'iz orqali qabul qilinganidan keyin dienogest tez va deyarli to'liq emilimga uchrashi aniqlangan. Og'izdan foydalangandan keyin mutlaq bioavailability 90%. Bu jigar mikrosomalari bilan inkubatsiya qilish jarayonida yuqori metabolik muvozanat bilan tasdiqlangan [15].

Plazmadagi maksimal kontsentratsiyaga taxminan 1-2 soatdan keyin erishiladi [21]. Dienogest GSH va transkortinni bog'lamaydi. Shunday qilib, u testosteron va kortizolni ulanish joylaridan maxsus transport oqsillariga almashtirmaydi. Plazmadagi dienogestning muhim qismi (10%) erkin, bog'lanmagan holatda, qolgan qismi (90%) o'ziga xos bo'lmagan, nisbatan zaif sarum albuminga bog'langan [9]. Bu turdagi biotransport dienogest unga tez-tez va samarali maqsadli to'qimalarning retseptorlari bilan ta'sir o'tkazish imkonini beradi, ular endometriumda eng ko'p.

Odamlarda biyodönüşüm dienogest hech yanada mahsulotlarini nozil roksilirovannogo / 3-hidroksi bileşiginin - aromatik uchun metaboliti shakllanishi va 11 Magar. 6 kun davomida dienogest 86% butunlay siydik va najas bilan chiqariladi doza. Siydik ajratish darajasi va axlat tana og'irligi [21] kg boshiga 0,1 mg kursi og'iz keyin bemor OS boshiga qabul 101,3 mg dienogest keyin 6,7 va 3,2 edi. 6,5 12 soat dan plazma tizmalariga yarim hayot, t. E. Boshqa progestinlerin [20] uchun nisbatan qisqa. uning yig'ish juda kichik va nazorat qilinadi, chunki Shunga ko'ra, 1-dan 8 mg dan bir kunlik janoblari dienogest ma'lum afzalliklarga ega.

Boshqa 19-norprogestinlardan va etinilestradioldan farqli o'laroq, insonning jigar mikrosomalari yordamida in vitro tadqiqotlarda dienogest dihidropiridin oksidlanish tezligi hisoblab chiqarilgan mikrozomal sitokrom P4503 A ning faoliyatini to'xtatolmadi [1]. Boshqa sitokrom P450 izoenzimalarining faoliyati ham dienogest bilan bostirilgandir. Diogenlarning sitokrom P450 faolligiga ta'siri yo'qligi kafein va metamizole metabolizmiga ta'sirini o'rganishda odamlarga in vivo tadqiqotlarda tasdiqlangan [21].

Endometriozi modeli davolash uchun dienogest mumkin foydalanishni baholash uchun endometriotic IMPLANTS overektomi ortidan jarrohlik Autotransplantatsiya ishlatilgan. Shunday qilib dienogest implantlardan keltirib chiqaradigan kasalliklar bir takomillashtirish beri, oldini olish va eksperimental kemiruvchilar va quyonlar, endometriozi indüklenmektedir davolash uchun ham eng samarali bo'ldi hujayra ichidagi metabolizm va immunitet parametrlari [12]. Shuning uchun, endometriozi bo'lgan bemorlarda dienogest klinik harakat uning mexanizmi faqat progestogens balki [13] xos anti-proliferativ bo'lishi mumkin emas, deb hisobga olindi. olingan klinik natijalar dienogest endometriotic geterotopiyalar belgilari bu kasallikning xarakterli klinik rasm kuchayib kamaytirish uchun foydalanish mumkin, deb ko'rsatadi [17].

3 ta klinik tadqiqotda endometriozi 267 nafar bemorni davolashdan keyin 2 oylik dienogestning 6 oy davomida kiritilishi dismenore va pelvis og'rig'ining og'irligini kamaytirish, shuningdek, endometrioid heterotoplarni kamaytirish

yoki to'liq yo'qotish, shuningdek, danazol, gonadotropinni chiqaruvchi gormon (Gn-RG) va boshqa progestinlarning analoglari. Boshqa dori-darmonlardan farqli o'laroq, dienogeston yaxshi tolerabilitivlik va kamroq yon ta'sir ko'rsatdi [17].

Dienogestning yagona salbiy ta'siri ayrim bemorlarda tartibsizlik qonli oqim bo'lib, bu esa ularning ko'p tashvishlariga olib kelmadi.

Ma'lumki, Gn-RG (gonototropin-relizing gormoni) suyak to'qimasining mineral tarkibining yo'qotilishiga olib keladi. Bu uning nojo'ya ta'siri hisoblanadi. Shu sababli kemiruvchilarning suyak to'qimasida dienogest, buserelin va ularning kombinatsiyasi – dienogest+buserelinlarni sinab ko'rildi. Bunda buserelin son suyagi distal qismining mineral tarkibini sezilardi darajada kamaytirdi, dienogest o'zi yoki uning buserelin bilan kombinatsiyasi suyakning mineral tarkibiga deyarli ta'sir ko'rsatmadi [10].

Endometrioz II–IV bosqichidagi 140 bemorda olib borilgan tadqiqotlar natijasida ma'lum bo'ldiki, ularda dienogestni 4 oy davomida kuniga 1 mg dan qabul qilganlarda yoki Gn-RGning agonisti triptorelinni (3.75 mg, 4 haftada 1 marta) qabul qilganlarda bir xil terapevtik effekt aniqlandi, ammo dienogestni bemorlar yaxshi qabul qilishdi, chunki Gn-RGning agonistlari isitma chaqiradi [21]. Leproid atsetat bilan davolash mobaynida 67.8% bemorlar shunday shikoyat bilan murojat qilishgan.

Danazol bilan davolash mobaynida androgenning nojo'ya ta'sirlari aniqlandi, bular husunbuzarlar(54% hollarda), teri va sochlarning yog'liligi ortishi(48% holatda). Nojo'ya ta'sirining kamligi bilan dienogest gestrinon bilan tenglashtiriladi [21]. Biroq dienogestni qabul qilish mobaynida husunbuzari bor ayollarning 10% ida husunbuzarlarning chiqishi kamayganligi kuzatildi. Bu ishlarning natijalari shuni ko'rsatadiki, endometriozni davolashda dienogest boshqa preparatlarning yaxshigina o'rinbosari bo'la oladi.

Aytib o'tish lozimki, endometriozni davolashda qo'llaniladigan progestinlarning ko'pchiligi kombinirlangan peroral kontratseptivlar (KPK) yoki ZGT uchun preparatlar tarkibidagidan ko'ra yuqori dozalarda bo'lishi kerak

[22]. Bu noretisteron atsetat, didrogesteron va medroksiprogesteron atsetatlarga tegishli

Dienogest endometriozni davolashda kichik dozada (2 mg/sutka) qo'llanilgan birinchi progestin bo'lib, bu endometriyning dienogestga moyilligi yuqori ekanligini ko'rsatadi. Uning dozasini 10 mgdan kuniga 2 martagacha oshirish uning ta'sirini susaytirmagan bo'lsada, klinik ta'sirini ham oshirmadi. Dienogestni qabul qilganda uning nojo'ya ta'sirlari juda kam kuzatiladi. Aksincha, standartlashtirilgan so'rovnoma ma'lumotlariga ko'ra, uni qabul qilgan bemorlar o'zlarini sezilarli darajada yaxshi his qilishgan [21].

Dienogestning yaxshi tomonlari shundaki, gormonal terapiyada ayollarda postmenstrual pauza davrida endometriyning dienogestga moyilligi ortadi [2], antiproliferativ ta'sir ko'rsatadi [11], hamda antiestrogen ta'siri yo'q, shuning uchun estrogenlarning tomirlarni kengaytiruvchi ta'siriga to'sqinlik qilmaydi [18].

ZGT da foydalaniladigan progestin preparatlar ichida dienogest preparati o'zining noyob tarkibiga ko'ra tanlov preparati hisoblanadi. Uzluksiz ZGT kombinirlangan rejimda Klimodien preparat tarkibida dienogest 2 mg estradiol valerat kombinatsiyasida qabul qilingan va bu o'zining isbotini bir qancha klinik ishlarda topgan. Shuni ta'kidlab aytish kerakki, endometriyning ishonchli himoyasi uchun dienogestning 2 mg dozasi optimal hisoblanadi. 0,5 yoki 1 mg dozada yetarli emas, 3 yoki 4 mg dozada u xuddi 2 mg ga teng bo'ladi.

Dienogest + estradiol valerat kombinatsiyasi Kuperman indeksining 12 sikl terapiyada 17,9dan 3,8gacha pasayishiga olib kelishi 1500 ayollarda uchinchi klinik fazada o'tkazilgan tekshiruvlarda aniqlangan.

Klinik tekshiruvlarda endometriyga nisbatan dienogestning uterotrop effekti va Klimodiennning xavfsizligi namoyish qilingan. Uning 12 oy ishlatilgandan keyin 87,8% bemorda endometriy atrofiyasi aniqlangan. Endometriy tekshirilganda bitta ham holatda uning giperplaziyasi aniqlanmagan. ZGTning komplamentnostni ko'tarish uchun uzluksiz kombinirlangan terapiya rejimi tavsiya qilingan ediki, bunday rejim menstruatsiyaga o'xshash reaksiyaning yo'qligini taxmin qiladi.

Bunga nisbatan Klimodien o'zining ajoyib xususiyatini ko'rsatdi, deyarli 78 % ayollarda 6 oydan so'ng, 85% ayollarda esa 12 oydan so'ng keskin qon ketishlar bo'lmagan. Klimodien o'zining xususiyati bilan bachadondan qon ketishga ta'siri bo'yicha Kliogest bilan o'xshash, lekin modda almashinuviga ta'siri bo'yicha undan farq qiladi. ZGTning yurak qon tomir sistemasiga nisbatan himoya ta'siri tabiiy estrogenlarning lipid profiliga qisman ta'siri bilan tushuntiriladi. Kombinirlangan preparatlarda progestogen komponenti estrogenning bu effektini kamaytirishi mumkin emas. Dienogest xuddi shunday ta'sir qiladi, lekin atsetat noretisteron emas. Klinik tekshiruvlarda Klimodien umumiy va LPNP xolesterin miqdorini yetarli darajada kamaytirgan, o'z navbatida LPVP xolesterin miqdorining ko'payishi yurak-qon tomir tizimi uchun yaxshi o'zgarish bo'lgan. Bir vaqtning o'zida Kliogest LPVP xolesterin miqdorini kamaytirgan.

ZGT ning boshqa himoya mexanizmi: estrogenlarning qon tomir devorlariga to'g'ri ta'siri bilan belgilanadi. Estradiol kalsiy antagonistlariga o'xshab tomirlarni kengaytirish xususiyatiga ega ekanligi isbotlangan. Insonning izolyatsiya qilingan tomirlar hujayralarida dienogest noretisteron atsetatdan farqli estrogenlarning bu ta'siriga qarshilik qilmagan. Urg'ochi maymunlarda o'tkazilgan eksperimental tekshiruvlarda dienogest medroksiprogesteron atsetatga nisbatan solishtirilganda koagulyatsiya va trombotsitlarning agregatsiyasiga kam ta'sir ko'rsatgan. Klimodiennning klinik sharoitlarda qabul qilinishida vazodilyatatsiya markerlari miqdori peshobda ko'payishi aniqlangan, "toza" estradiol bilan solishtirilganda hech qanday farq aniqlanmagan.

In vivo tajribasi o'z ichiga olgan klinik tekshiruvlar natijasida dienogestning sut bezlarining saraton bezlariga antiproliferativ ta'siridan dalolat beradi; hozirgi davrda u klinik tekshiruvlar bilan isbotlanadi. Boshqa gestagenlarga xos bo'lmagan insulinga o'xshash faktor miqdorini kamaytirish xususiyati dienogestga xos.

Yaqinda tugatilgan klinik tekshiruvlar natijasida klimodiennning boshqa yaxshi effektlari aniqlandi. Uyqisizlikdan azob chekayotgan postmenopauzadagi

bemorlarda klimodien uyqu sifatini va umumiy psixologik holatini yaxshilashda va e'tiborini jamlashni yaxshilashda namoyon qiladi. Klimaksni davolashda estradiol valeratnind dienogest (klimodien) bilan kombinatsiyasi juda ham tasirli boldi deb hulosa qilish mumkin. Dienogest "gibridli" progestinlardan biri bolib ozida progesteronlar hosilalarining farmakologik xususiyatlarini birlashtirgan. 17- α etinil grupp saqllovchi 19 norprogestin hisoblanadi. ZGT ni uzluksiz olib borilishida dienogestni klimodien tarkibida qabul qilish yang imkoniyatlarga olib boradi. Ayollar post menopauza davrida nafaqat klimakterik nohushliklarni bartaraf qiladi, balki osteoporoz va qon tomir kasalliklari profilaktikasi va davolashni taminlab beradi. Ular ayollik hususiyatlarini saqlab beruvchi (soch, terini xolatini yaxshilanishi, yoglarning ayollar tipi boyicha bolinishi) preparatlarini qabul qilishi mumkin.

Tibbiyotning boshqa sohalarida gestogenlar gormonal kontraseptivlar tarkibida ishlatiladi. Bunday preparatlarning 40 yil avval paydo bo'lishi insoniyat tarixida juda katta o'zgarishlarga, shu jumladan ayollar sog'lig'iga, tug'ilish ko'rsatkichi, oilani rejalashtirish va boshqalarga yaxshi ta'sir qiladi. Istalmagan homiladorlikdan saqlanishda keng va juda yaxshi qo'llanilayotgan gormonal preparatlarni ta'sir mexanizmini o'rganish va yangi preparatlarni sintez yo'li bilan ishlab chiqish ma'lum gestogen va estrogenlarning kombinatsiyasini ishlab chiqishda tekshiruvlar olib borilmoqda.

Birinchi gormonal kontraseptivlar ustida ishlar 1957- yilda boshlangan bo'lib, u homiladorlik davrida ovulyatsiya so'nishi va bu ta'sir progestron bilan bog'liqligiga asoslangan. 1952- yil insonlarda ishlatilishi mumkin bo'lgan sintetik gestogenlar olingan bo'lib, elliginchi yillar oxirida bu preparatlarning ovulyatsiyani so'ndirib homiladorlikni oldini olishga asoslangan klinik tadqiqotlari boshlangan.

Shu narsa ma'lum bo'ldiki, gestogenlarga o'xshab estrogenlar ham alohida follikulni stimullovchi gormon (FSG) va lyutenlovchi gormon (LG) sekretsiasini ingibirlashi mumkin va shu bilan birga ovulyatsiyani so'ndirishi mumkin. Lekin gestogen va estrogenni bitta tabletkada birga ishlatilishi ularning

gonodotropga qarshi ta'sirini kuchaytiradi va ko'pchilik hollarda kombinirlangan preparatlarning ishlatilishi maqsadga muvofiq bo'ladi.

Gipofizar gormonlarning ingibirlangan sekretsiyasi shartli ravishda gestagen va estrogenning gipotalamusga ta'siri bilan namoyon bo'ladi, rilizing- faktor gonadotropin (RGG) sekretsiyasi kamayishi bilan kuzatiladi.

Gormonal kontrasepsiyaning kombinirlangan turini bir marta qabul qilganda qonda FSG va LG miqdori kamayadi, lekin ovulyatsiyani so'ndirilishi uchun kontratseptiv preparatni 7 kun davomida qabul qilish kerak. 28 kunlik menstrual siklni imitirlash uchun gormonal kontratsepsiyani 7 kunlik tanaffus bilan 21 kun ichida qabul qilish kerak. Bu vaqtda follikulalarni rivojlanishi kuzatiladi. Kontrasepsiyani qabul qilishni tugatish bilanoq ertasi kundan boshlab FSG va LG sekretsiyasini tiklanadi va bu paytta preparat bir marta qabul qilinmasa homilador bo'lish xavfi ortadi. Istalgan vaqtda kontratseptiv vositani qabul qilishni to'xtatib homilador bo'lishni tiklash mumkin. Zamonaviy kombinirlangan gormonal kontraseptiv vositalar ovulyatsiyani ingibirlash bilan birga boshqa effektlarni ya'ni homiladorlikning oldini oladi. Ularga endometriyni ta'sirini va bachadon bo'ynidagi shilliqning yopishqoqligini oshirishi kiradi. Barcha zamonaviy gormonal kontraseptiv vositalarni gestagen va kombinirlangan gestagen-estrogen preparatlarga ajratish mumkin.

Faqat gestagen saqlovchi preparatlar kombinirlangan preparatlarga nisbatan ovulyatsiyani kamroq darajada kamaytiradi (taxminan 40% gestagen kontraseptiv vositalarni qabul qiluvchi ayollarda ovulyatsiya kuzatiladi). Shuning uchun toza gestogen preparatlarning kontraseptiv ta'sirida servikal shilliq yopishqoqligining ortishi bachadonga spermatazoidlarni tushishini qiyinlashtiradi. Xattoki spermatozoidlar bachadonga tushgan taqdirda ham ularning harakatchanligi kamayadi, tuxum hujayraning urug'lanishi nolga yaqin bo'ladi. Bundan tashqari gestogenlar endometriy bezlarining diametri, sonini va qalinligini hamda implantatsiya bo'lish ehtimolini kamaytiradi.

Og'iz orqali qabul qilinadigan gestogen kontraseptivlar (misol uchun, Mikrolyut preparati) ko'pincha emizikli ayollarga va estrogen preparatlarni qabul qilish

mumkin bo'lmagan ayollarga tavsiya etiladi. Buning asosiy sababi shundaki, uni qabul qilganda ona suti bilan ajraladigan gormon konsentratsiyasi judayam kam va go'dakka ta'sir qilmaydi. Ko'krak suti bilan emizilganda tuxumdonlar funksiyasining so'nishi va amenoreya kuzatiladi va ovulyatsiya bo'lish ehtimoli kamayadi va servikal shilimshiqning yopishqoqligining oshishi bachadonga spermalarning tushishini oldini oladi. Ularning barchasi laktatsiya davrida gestogen preparatlarning kontraseptiv effektining yuqoriligini ko'rsatadi.

Oxirgi yillarda parenteral yuboriladigan gestogen kontraseptiv vositalar juda ko'p tarqalgan: inyeksion, implantatsion va bachadon ichi vositasi. Gestogen parenteral kontraseptiv vositalar og'iz orqali kombinirlangan gormonal vositalarni qabul qila olmaydigan yoki har kuni ularni qabul qilinishini nazorat qila olmaydigan ayollarga ko'rsatilgan. Parenteral kontraseptiv vositalarning og'iz orqali qabul qilinadigan gormonal kontraseptiv vositalarga nisbatan ijobiy tomoni kamroq dozalarda qabul qilinadi. Bunda ularning jigar orqali o'tganda qisman metabolizmga uchrashi kuzatilmaydi. Ko'pgina davlatlarda implantatsion preparat Norplant o'zini ishonchli 5 yilga yetadigan kontraseptiv vosita sifatida tavsiya etilgan (6 kapsula, har biri 36 mg levonorgestrel saqlaydi).

Biroq Mirena bachadon ichi sistemasida gestagen preparatlar orasida prinsipial ravishda yangi yutuq bo'lishi kerak, qaysiki konteynerni o'z ichiga oladigan gestogen levonorgestrel (52mg) bilan, asta-sekin undan ajralib, gormon bachadonda mahaliy ta'sir ko'rsatadi. Mirena o'zida bachadon spirali va gormonal kontraseptiv afzalliklarni o'z ichiga oladi, aniq afzalliklari; peroral kontraseptiv bilan taqqoslasa kamroq doza gormon talab qiladi (gestogen peroral preparat Mikrolyutning eng kam dozalangan kunlik dozasi 30 mkg ni tashkil etadi, Mirenadan foydalanganda 5 yilda 20 mkg levonorgestrel ajraladi) ; Mirena endometriyda yallig'lanish reaksiyasini chaqirmaydi va menstrual qon ketish intensivligini va dismenore chastotasini sezilarli kamaytiradi. Mirena ayniqsa kontrasepsi uchun foydalanilayotgan moddalarda gormon dozasi kamaytirishga harakat qilayotgan tug'adigan yoshdagi va kech reproduktiv

yoshdagi ayollar orasida ommalashmoqda. Hozirgi vaqtda dunyoda 1,5 mln ayol bu metodda kontrasepsini muvaffaqiyatli qo'llamoqda. Bunda boshqa gestagen medroksiprogeston atsetatdan (Depo-Provera) farqli ravishda levonorgestrel muhim bo'lib, belgilangan preparatlar tarkibiga kiradi, osteoporoزدan ayollarni himoya qiladi.

Hozirgi vaqtda ko'pgina ayollar uchun kontrasepsini peroral gormonal moddalar bilan kombinirlab qabul qilish ko'proq ishonchli, qulay (menstrual siklni yaxshi kontrol qiladi) va hammabop.

Estrogen komponenti sifatida barcha zamonaviy KPK da etinilestradiol foydalaniladi, gestogen komponentining kimyoviy strukturasi turlicha. Tabiatan gestagen ovulyatsiyaning kuchli ingibitori, bachadon bo'ynining shilliq yopishqoqligini oshiradi (bu effekt istalmagan homiladorlikdan himoya qilish uchun xizmat qiladi), va qo'shimcha effektlari: menstrual siklni nazorat qilish, lipid, uglevod, oqsil, androgen va boshqalar almashinuvining o'zgarishi, preparatning individual xarakteristikasini belgilaydi va har bir aniq hodisada yuqori tanlov imkoniyatini beradi.

Farqlardan tashqari, barcha gestagenlarga estrogen retseptorlarini sonini kamayishi va estrogen metabolizmi stimulyatsiyasini ifoda etadigan umumiy tarkib xosdir. Didrogesterondan tashqari barcha gestagenlar dozasi ga aloqador holda tana haroratini oshiradi. Biologik aktivlik realizatsiyasi sitozol va yadrodagi gistogen retseptorlariga bog'liq (effekt taxminan 1 soatda rivojlanadi), shuningdek membrananing gestagen retseptorlari bilan o'zaro ta'siriga ham bog'liq (effekty tez rivojlanadi).

Zamonaviy gestagenlar orasida uchinchi avlod ko'proq kuchli va gestoden o'zining spetsifik farmakologik faoliyatini namoyon qiladi; uning yaratilishi gestogen komponenti dozasi ni eng kam miqdorga kamaytirish imkoniyatini berdi [1, 5, 11]. Gestoden 75 mkg dozada etinilestradiol (30 yoki 20 mkg) bilan birikmasi monofazali Femoden va Logest preparatlari tarkibiga kiradi. Shuningdek gestoden uch fazali preparat Milvane va original bir fazali

kombinirlangan kontratseptiv Mirelle (har 24 tabletka 60 mkg gestoden va 15 mkg etinilestradiol tutadi) tarkibiga kiradi.

Gestoden saqlovchi preparatlarning xavfsizligi va yuqori effektivligi ko'pgina klinik tadqiqotlarda isbotlangan [16,23,24,26]. Logesta yaratilishining farmakologik asosida ko'ngillilarda juda kam dozali kombinirlangan oral kontraseptivani- gestodenning kundalik qabul qilinishi ovulyatsiyani so'ndirishda yetarli ya'ni boshqa zamonaviy gormonal kontraseptiv vositalardagi gestogenlar; dezogestrel (0,06 mg/kun), norgestimat (0,02 mg/kun), levonorgestrel (0,05 mg/kun) va noretisteron atsetat (0,5 mg/kun) bilan solishtirganda juda kam- 0,03 mg/kun miqdor hisoblanadi [25]. Shuni ta'kidlash kerakki aynan shu ma'lumotlar ko'rsatilgan gestagenlarning haqiqiy aktivligini aks ettiradi, ular butun organizmdan olingan, tajribalarda in vitro emas. Biroq bir qancha maqolalarda solishtirganda gestagen aynan in vitro foydalaniladi, tajriba hayvonlarining to'qimasidan olinadi, odamdan emas. Bu ma'lumotlar shu yoki boshqa kontratseptiv vositalarni tanlashni asoslashda qo'llaniladi, faqatgina KPK kontratseptiv effektivligi va ta'sir qilish nuqtai nazaridan emas, balki qo'shimcha davolash effektlari mavjudligida ham (androgenga bog'liq kasalliklar terapiyasida, endometriyning yomon tabiatli va yallig'lanish kasalliklaridan saqlash va boshqalar). Gormonal kontratseptivada ishlatiladigan zamonaviy gestogenlarni qiyosiy o'rganishda farmako-biokimyoviy natijalarga e'tibor qaratishni maqsadga muvofiq deb hisoblaymiz . Uchinchi avlod gestagenlari- gestoden va dezogestrel katta ahamiyatga ega. Zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, istalgan dori vositalarining farmakodinamika, farmakokinetika, biologik aktivlik realizatsiyasini faqatgina retseptorlarining o'xshashligi belgilamaydi, yana ichki faollik (farmakologik reaksiya chaqirish qobiliyati), shuningdek yetarli biologik kirishi (kirgan joyidan ta'sir etish doirasiga erishish qobiliyati (retseptor) (gormonal kombinirlangan kontratseptivlar – me'da ichak trakti holatida) [22].

Gestoden qanchalik o'z-o'zidan aktiv va deyarli 100% biyoslikka ega , dezogestrel esa o'zining aktivligini faqat metabolit ko'rinishida ko'rsatadi- 3

keto-dezogestrel va 60% biomaslikka ega, odatda qiyosiy tajribalarda 3 keto-dezogestrel va gestoden foydalaniladi. Gestoden, 3-Dezogestrel va progesteronning retseptotrop aktivligi haqidagi ishda 3H-R1881(metiluchenolon), 3H-aldosteron, 3H-progesteron va 3H-estradiol va 3H-deksametazon bilan raqobatlashish qobiliyati kastrirlangan kalamusharning prostata bezida androgen retseptorlar bilan aloqasida, mineralkortikoid retseptor hujayralari COS-1 (inson retseptorini tutuvchi), progesteron retseptorlari yetilgan quyon bachadonida, estrogen retseptorlari tuxumdon ektamiyasi qilingan kalamushlarda va urg'ochi kalamush timusining glukokortikoid retseptorlarida mulohaza qilindi. Olingan natijalar 9.11 jadvalda ko'rsatilgan.

Jadval 9.11

Gestoden, 3 keto-dezogestrel, progesteronni steroid gormonlarning sitozol retseptoriga nisbiy o'xshashligi (% da)

Progestinlar	Progesteron Retseptorlar	Androgen retseptor	Gyukokortikoid retseptor
Gestoden	125	33	56
3keto-dezogestrel	125	16	40
Progesteron	100	2	11

Ko'rinib turibdiki, gestoden va 3 keto-dezogestrel progesteronga nisbatan progesteron retseptorlarga ko'proq yuqori o'xshashlikka ega. 19-nortestosteronning ikkala hosilasi prostataning androgen retseptorlariga va timusning glukokortikoid retseptorlariga o'xshashlikni namoyon qildi. Progesteron bu borada pastroq aktivlikda bo'ldi. Gestoden va 3-keto-dezogesterl mineralkortikoid retseptorlarga tropik munosabatida farq qiladi, bu borada gestogen progesterone bilan o'xshashlikni namoyon qiladi. Birorta ham sinovdagi birikma estrogen retseptorlar bilan o'xshash emas. Agar faqat shu ko'rsatmalarga qarab u yoki bu preparatning afzalliklari haqida xulosa qilinsa,

androgenlikning indeksi hisoblansa bundan noto'g'ri xulosa qilish mumkin, bu 3,18 ishlarda ko'rsatilgan. Lekin ko'rsatib o'tilgandek bog'lanish fakti retseptorlarning aktivlanishi yoki ingibirlanishi haqida xulosa bermaydi. Shuning uchun U. Fuhrmann va boshqalar (1995) o'rganilayotgan gormonlarning androgen, glikokortikoid, mineralkortikoidlarning retseptorlarini aktivlashtirish qobiliyatini aniqlashga yo'naltirilga qo'shimcha tadqiqot olib borishdi. Kalamushlarning androgen retseptorlarining CV-1 hujayralarida R1881 (androgen retseptorlarning antagonisti) ularni kuchaytiradi, progesteron ularning funksional aktivligiga ta'sir qilmaydi. 3-keto-dezogestrel gestogenga nisbatan androgen retseptorlarni 10^{-6} va 10^{-5} M konsentratsiyada ko'proq kuchaytiradi (bu ko'rsatkichlar steroidlarning androgen aktivligini ko'rsatadi). Gestogenlarning androgen aktivligini baholaganda, sichqonlarning butun organizmida dezogestrel va gestogen orasida buyrakdagi beta-glyukuronidaza fermentining androgenga bog'liq aktivligini stimullovchi qobiliyatida farq topilmadi . Dezogestrel va gestoden androgenga o'xshash aktivlikka ega bo'lsa ham, etinilestradiol bilan kombinatsiyasi globulin sintezi induksiyasida antiandrogen ta'sir bilan xarakterlanadi.

Yuqorida ko'rsatilgan faktlar shuni isbot qiladiki, gestogenlarning androgen tarkibi kombinirlangan preparat- gestogen va estrogenning androgen aktivligi haqida to'liq ma'lumot bermaydi. Agar dezogestrel va gestoden saqlovchi KPK ni giperandrogeniyni davolashda effektivligi solishtirilsa, shuni yoddan chiqarmaslik kerakki, ularni qo'llashda akne, girsutizm, androgenetik alopetiya yoki seboreyada qo'llash mumkin emas, lekin siproteron atseton saqlovchi kombinirlangan preparat Diane-35 da bunday ko'rsatmalar bor. Bu noyob gestogen bir vaqtning o'zida androgen retseptorlarini bloklashda antiandrogen va alfa reduktaza aktivlikka ega va testesteronni yanada aktiv digidrottestesteronga aylanishini katalizlaydi. Etinilestradiolning siproteron atsetat bilan birikmasi boshqa kombinirlangan kontraseptivlar singari jinsiy steroidlarni bog'lovchi globulin ko'rsatkichini ko'taradi va gipofizning gonadotropin ishlab chiqarishini ingibirlaydi, bu umumiy va erkin androgenlar

konsentratsiyasini kamayishiga olib keladi. Juda ko'p randomizirlangan qiyosiy klinik tadqiqotlarda Diane-35 ning boshqa KPK va dezogestrel tarkibli preparatlarga nisbatan yuqori androgen aktivligi isbotlangan [14]. Shuning uchun MZ RF da qabul qilingan ko'rsatmaga qarama-qarshi Diane-35 dan tashqari Rossiyada ruxsat etilgan KPK preparatlaridan barchasi akne, seboreydan aziyat chekayotgan ayollarda qo'llanilishi mumkin. Biz e'tiborimizni ba'zi vaziyatlarda nashrlarda paydo bo'ladigan materiallarga qaratamizki, ularda dezogesterel saqlovchi preparatlar va ba'zi KPK lar akne va seboreyadan aziyat chekuvchi balog'at yoshdagi va yosh ayollarga tanlov preparat sifatida tavsiya etiladi [3].

Zamonaviy gestogenlarning tarkibini ko'rib chiqib shuni ta'kidlab o'tish kerakki, gestoden va 3-keto-dezogestrel odam glukokortikoid retseptorlarini bir xilda aktivlaydi; ularning bu ta'siri deksametazondan kuchsizroq, progesterondan kuchliroq. 3-keto-dezogestrel va gestodenning sezilarli o'xshashligiga qaramasdan, ularning in vivo glukokortikoid aktivligi kalamushlardagi timus involyutsiyasiga qarab aniqlanadi va juda ham kam (3000 marta deksametazondan kuchsizroq). Gestoden progesteronga o'xshab COS-1 hujayralaridagi transkripsiyalarni aldesteron induksiyasi ingibirlaydi, 3-keto-dezogestrel bu borada faol emas [15]. Gestodenning o'zi mineralokortikoid retseptorlarni faollamaydi. 3-keto-dezogestrel va gestodenning yaqinligida inson gestogen retseptorlariga, quyon va kemiruvchilarda turlarning xilma-xilligi uchraydi. Keltirilgan ma'lumotlar shuni tasdiqlaydiki, 19-nortesteronning xosilasi bo'lgan gestogen va progesteron o'rtasida farmakologik tarkib jihatdan katta o'xshashlik bor. Gestogen tarkibli preparatlar dezogesterel saqlovchi kontraseptivalarga taqqoslanganda, gestodenda mineralokortikoidga qarshi ta'sir bo'lishini sut bezlaridagi taranglik, bosh og'rig'i kabi juda ham kam quyidagi noxush ta'sirlar bilan izohlanadi.

Estrogen va gestogendan birgalikda foydalanganda, ularning bir-birini retseptorlariga ta'siri kuzatiladi. Shuning uchun estrogen va gestogen komponentlarining tarkibini alohida ko'rish ularning kombinatsiyasining

farmakologik aktivligini izohlay olmaydi. Gestoden endometriy hujayralarida estrogen qarshi ta'sirga ega, shu bilan birga estrogenlarning istalmagan metabolik ta'sirini neytrallaydi. Turli xil gestagenlarning (noretisteron, noretynodrel, norgestrel, levonorgestrel, dezogestrel, gestoden) solishtirma tadqiqotlarida ularning COS-7 hujayra kulturalarida alfa va betta estrogen retseptor aktivligini o'zgarishi aniqlangan. Bunda noretisteron, noretinodrel, dezogestrel alfa estrogen retseptorlarni, norgestrel, levonorgestrel, noretinodrel va noretisteron beta estrogen retseptor aktivligini stimullaydi [10]. Bu hujayralarda estrogen retseptorlarning faolligiga ta'sir qilmaydigan yagona gestogen bu-gestodendir. Estrogen retseptorlarini stimulyatsiya qilish ko'krak bezi saratoni rivojlanishida asosiy omil bo'lib hisoblanadi, bu o'rganilgan gestogenlar orasidagi gestodenning nishon hujayralar proliferatsiyasiga ta'sirini xavfsizligidan dalolat beradi. Bunga isbot sifatida, inson sut bezi o'sma hujayralarining o'sishini gestoden dozaga bog'liq holda ingibirlashini keltirish mumkin [5].

Dezogestrel va norgestimatdan farqli ravishda gestodenni aktiv metabolitga aylantirish shart emas, gestodenning noyob tarkibi uning 100% biologik moslikka egaligida [4]. O'zining farmakologik xususiyatlariga asoslanib, gestodenning qondagi ko'zlangan miqdori ta'minlanadi va dozani oshirib yuborish xavfi kamayadi yoki aksincha past yoki yuqori tezlikdagi metabolizmli ayollarda bu preparatning yetarli dozada bo'lmasligi xavfi kamayadi. Qondagi preparatning stabil miqdori menstrual siklni yaxshi nazorat qilishida gestodenning yuqori biologik mosligi muhim hisoblanadi. O'tkazilgan klinik tadqiqotlar haqiqatan shuni ko'rsatdiki, gestodenning etinilestradiol bilan birikmasi dezogestrel va norgestimat saqllovchi preparatlarga (Femoden va Logest tarkibida 75 mkg gestoden, Marvelon va Mersilon – 150 mkg dezogestrel, Silest- 225 mkg norgestimat saqlaydi) taqqoslanganda 2-3 marta kam dozada ham menstrual siklni nazoratini ta'minlaydi va kamroq noxush ta'sirlarni chaqiradi; bosh og'rig'i, menorragiya, chanqash, ko'ngil aynish, qusish va boshqalar [11].

Tuxumdonlar faolligini o'rganish qon zardobidagi estradiol, progesteron, LG, FSG miqdorining o'lchash orqali, follikula o'lchami esa sonografiya orqali amalga oshirildi. Ko'p ayollarda tuxumdonlarning funksional aktivligi qayd etilmadi, buturli guruh yoshidagi ayollarni homiladorlikdan ishonchli va samarali himoya qilishini tasdiqlaydi.

Asosiy vazifa follikula rivojlanishida Logesta qabul qilish rejimi buzilgandagi ta'sirni o'rganishga qaratilgan. Natijalar ko'rsatdiki, draje qabul qilish follikulalar rivojlanishini kuchaytiradi, 20 mkg etinilestradiol qabul qilishni bir fazali preparat 30 mkg estradiol bilan yoki to'rt fazali 30-40 mkg etinilestradiol bilan qabul qilishga solishtirsak, ovulyatsiya sodir bo'lmaydi [9]-.

Shuni ta'kidlab o'tish kerakki, etinilestradiolning gestoden bilan kombinatsiyadagi dozasini 20 mkg gacha kamaytirish kombinirlangan gormonal vositalarning kontraseptiv ta'sir ishonchliligini kamaytirmaydi[11]. Bu klinik fakt, faqat boshqa gestogenlarni saqllovchi og'iz orqali qabul qilinadigan kontraseptivalarga o'tkazish mumkin emas.

Ayollarning og'iz orqali kontraseptiv vositalarni qabul qilish rejimiga rioya qilishi uchun va keying uning qabul qilinishida rad etish sonining kamayishi preparatning menstrual siklni yaxshi nazorat qilishni ta'minlash, past chastotali menstrual orasidagi qon ketishda ahamiyatli[12]. -Ko'p sonli klinik tadqiqotlarda 20 mkg etinilestradiolni 75 mkg gestoden bilan kombinatsiyasi tayinlanganda menstrual siklni yaxshi nazorat qilishini ko'rsatdi. Bundan tashqari bu dismenoreya namoyon bo'lishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Birlamchi dismenoreyada simptomlar tarqaladi va postpubertat davrda 50% ayollarda, aynan o'smirlarda kuzatiladi. Logestani qabul qilish dismenoreyani ifodalanishiga va chastotasiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi belgilab qo'yilgan. Tadqiqot bu preparatni 3 yil davomida qabul qilgan 670 ayolni o'z ichiga olgan, dismenoreya simptomlari 62 ayolda kuzatildi, ulardan 59 tasida (95%) uning namoyon bo'lishi yo'qoldi, 1 ta ayolning o'nglanayotgani belgilandi va 2 ta ayolda o'zgarish kuzatilmadi. Tadqiqot davomida faqat 8 ta ayolda dismenoreya simptomlari namoyon bo'ldi (1,2%) [12].

Logest va Mersilon qabul qiluvchi 2 guruh ayollarda 1 yil davomida o'tkazilgan tadqiqotlarda o'xshash natijalar olingan. Faqatgina qiyosiy analiz kontraseptiv vositani qabul qilayotgan guruh ayollarida dismenoreya rivojlanishida sezilarli farqni aniqladi. Bu vaqtda faqatgina 5,5% ayollarda gestoden saqlovchi preparat qabul qilish fonida dismenoreya simptomlari paydo bo'ldi, dezogestrel qabul qiluvchilarda bu kattalik 15,1 % ni tashkil etdi ($p=0,001$). Gestoden tarkibli preparat qabul qiluvchi ayollar o'rtasida dismenoreya chastotasi 24,3 % dan (davolanish boshlanishidan oldidan) 14,2% ga kamaydi, shu vaqtda dezogestrel saqlovchi preparat qabul qilayotgan ayollarda bu ko'rsatkich 20,1 % dan 21,5% ga oshdi.

479 ayolni 1 yilda kuzatuvlaridan shu marsa ma'lum bo'ldiki, bu ayollarda "surkaluvchi" qon ketishi va ko'p qon ketishi ikkita preparatni birga foydalanganda ya'ni progestogen sifatida 20 mkg estradiol saqlovchi- 75 mkg gestoden yoki 150 mkg dezogestrel qabul qilganda kuzatiladi. 3 yillik kuzatuvlarga asosan menstruatsiya oralig'idagi qon ajralmalari soni davolanishning birinchi uch siklida kamaygan. Umumiy qilib olganda bu ma'lumotlar gestodendan foydalanish menstruatsiya siklini yaxshi nazorat qilishidan dalolat beradi. Preparatlarni uchinchi siklda qabul qilinishida "surkaluvchan" qon ketish gestoden qabul qiladigan ayollar guruhida 11,3 % gacha kamaygan (dezogestrel qabul qilgan guruhda (20/150) – 13,4 % gacha), ko'p qon ketish 1,5% va 3,8% gacha kamaygan [9]. Qiyosiy tadqiqotda 2419 ayol (41 yoshdan kichik) 13 siklda monofazali gestoden (30 mkg etinilestradiol/ 75 mkg gestoden), uch fazali gestoden (30 mkg etinilestradiol/ 50 mkg gestoden 6 kun ichida; 40 mkg etinilestradiol/ 70 mkg gestoden 5 kun ichida va 30 mkg etinilestradiol/ 100 mkg gestoden 10 kun ichida) yoki monofazali dezogestrel (20 mkg etinilestradiol/ 150 mkg dezogestrel) ni qabul qilgan va bunda menstruatsiya orasida ko'p qon ketish yoki surkaluvchi qon ketishda dezogestrel preparatlarni qabul qilish gestoden saqlovchi preparatlarni qabul qilishga nisbatan 2 marta ko'p kuzatilgan. Noxush ta'sirlar (bosh og'rig'i, ko'ngil aynashi, sut bezi va oshqozondagi og'riq) barcha holatlarda ham taxminan bir

xil 14,2 % dan 3,5 % gacha uchragan, metrorragiya esa dezogestrel preparat qabul qiladigan ayollarda gestoden saqlovchi vositalarni qabul qiladigan ayollardan ko'proq uchraydi [4].

Umumiy qilib aytganda, in vivo va in vitro ma'lumotlari shuni o'z ichiga oladiki gestoden hozirgi vaqtda eng kuchli va eng ko'p ishlatiladigan gestogenlardan bo'lib, o'zining farmakologik xususiyati bilan tabiiy gestogen progesteronga yaqin va dezogesterel bilan solishtirilganda ko'proq ustunlikka ega, bu gestodenning biologik mosligini o'z ichiga oladi.

Oxirgi yillardagi (1996-1998) obyektiv analiz natijalari shuni ko'rsatdiki, gestoden saqlovchi preparatlar faqatgina tromboemboliya xavfini oshirmay qolmay, miokard infarkt singari yurak qon tomir kasalliklarini rivojlanishdan ham himoya qiladi. Femoden va Logest jinsiy steroidlar va glukokortikoidlar bilan bog'lanuvchi qondagi oqsil miqdorini oshiradi, ayollardagi akne va girsutizm kabi androgenga bog'liq kasalliklarning davolanish ta'sirining paydo bo'lish sababi bo'ladigan androgenning qondagi erkin miqdorini oshiradi.

Gormon o'rnini bosuvchi terapiya, gormonal kontrasepsiyada, endometrioz va gormonga bog'liq saratonni davolash uchun progesteron va uning analoglarining spetsifik aktivligi zamonaviy gestagen preparatlar yaratilishiga olib keldi, Biroq, bir necha o'nlab turli gestagenlar mavjudligiga qaramay, har bir ayol uchun uning individual xususiyatlariga xos adekvat kriteriyasi ishlab chiqilmagan. Optimal farmakodinamika bilan gormonal kontratseptivlarni yaratish konsepsiyasi.

Gormonal kontratseptivlarni yaratish o'tgan asrning ikkinchi yarmida insoniyatning ijtimoiy rivojlanishida davriy voqea bo'ldi, tugilish darajasini tartibga solishning eng maqbul yo'lini ta'minlashga imkon yaratdi. Ayol reproduktiv salomatlikni saqlagan holda bolaning tug'ilishi uchun eng maqbul vaqtni tanlash huquqiga ega bo'ldi, oilaviy munosabatlarni uyg'unlashtirishga imkoni yaratildi.

KPKning ishlash prinsipi ayol jinsiy gormonlari - estrogen va gestagen - ovulyatsiyani bostirish, shilliqning servikal viskozligini oshirish va

endometriyaning ovositga nisbatan sezgirligini kamaytirish, o'xshash gormonal fonni xomiladorlik holati bilan almashtirish, ya'ni eng yuqori fiziologik boshqaruvga asoslangan. Kontraseptiv effektga ega bolgan steroid birikmalar izlanayotganda uning ta'minlanishi uchun ayol tanasida ishlab chiqariladigan estradiol va progesteronning kam ishlatilishi aniqlandi, chunki ogiz orqali qabul qilinganda biologic samarasi past va organizmdan chiqib ketish davri juda tez.

Lekin tibbiy kimyoda erishilgan yutuqlar bu muammoni hal qildi, ya'ni, farmakokinetik xususiyatlari yaxshilangan endogen garmonlarning analoglari yaratilishi orqali. Eng avvalo bu 1938-yilda etinilestradiol va etiniltestosteronning - birinchi ogiz orqali qabul qilish uchun mos bolgan estrogen va gestogen aktiv steroidlarning kashfiyotiga turtki boldi. Shundan buyon etinilestradiol amalda barcha kombinatsiyalangan gormonal kontraseptivlarning tarkibiga kiruvchi yagona esterogen bolib qolmoqda (kamdan kam hollarda mestranol ishlatiladi). Endogen estradioldan farqli olaroq etinilestradiol ogiz orqali qabul qilinganda yetarlicha yaxshi biologik samaraga (40% ga yaqin) ega va jigardagi metabolizmga chidamli. Agar estradiolning jigardagi oqsil va lipoproteinlarning sintezini keltirib chiqaradigan qobiliyati unga ta'sir qilish yo'liga bog'liq bo'lsa, u holda gepatotropik etinilestradiolning ta'siri og'iz orqali qabul qilingandagi singari parenteral yol uchun ham bir xildir.

Gormonal kontratsepsiya rivojlanish jarayonida etinilest-radiolning dozasi aniqlandi va hozir barcha KPKlarni tarkibiga qarab yuqori dozali (50 mkg), o'rta dozali(30-35 mkg) va past dozali(20-15 mkg)ga bo'lish mumkin. Yuqori dozali preparatlar faqat davolash maqsadida tavsiya etiladi, orta va past dozali GKlar orasidagi tanlov ayolning individual xususiyatlari va preparatning gestogen komponentiga bog'liq.

Gormonal kontrasepsiyaning so'ngi o'n yillikdagi eng muhim muvaffaqiyati gestagenning mukammallashuvi bilan bog'liq. Ushbu sohada ikkinchi avlod gestageni ya'ni 19-nortesteronning analogi – noretisteronning sintezi muhim ahamiyatga ega boldi. Noretisteronni etisteron bilan solishtirganda afzalliklari uning yuqori gestagen aktivligi va androgen

ta'sirining kamligi hisoblanadi. Songra nortestosteronning boshqa turlari paydo bo'ldi: levonorgestrel, dezogestrel, gestoden, dienogest, shuningdek, progesteronning ham: siproteron asetat, xlormadinon asetat va boshqalar. Yangi steroidlarning gestogen aktivlikda sintez qilish bilan parallel ravishda ularning qo'shimcha farmakologik xususiyatlarini organish boshlandi.

Gestogenning asosiy gestogenlik faoliyatidan tashqari uning qoshimcha gormonal ta'sirlari bo'lishi mumkin: androgen, antiandrogen, estrogen, antiestrogen, glyukokortikoid, antiglyukokortikoid, mineralokortikoid yoki antimineralokortikoid.

Estradiol kontraseptiv vositalarining gestogen komponentining umumiy metabolic va klinik ta'sirlarini aniqlanishi alohida preparatlarning har xil tarkiblarida hal qiluvchi rolni oynashi ko'rsatildi. Shuning uchun konsepsiya tashkil topti, shunga ko'ra o'zining farmakologik aktivlik spektri boyicha endogen progesteronning xususiyatiga maksimal darajada yaqin steroid molekulasini sintezlagan maqsadga muvofiq, shu bilan birga undan faqat biologic samarasi va ogiz orqali kiritilishida bioparchalanishga chidamliligi bilan ajralib turishi kerak.

Progesteron gestogen retseptorlarni aganisti lekin bir vaqtning o'zida mineralokortikoid retseptorining antagonisti ekanligini, bog'lovchi domenning 12-qismida beqarorlashtiruvchi ta'sirga sabab bo'lishini e'tiborga olish muhim.

Progesteron aldosteron aktivligini pasaytiradi, natriy almashinuvini va qon bosimini boshqaruvchi xususiyatini namoyon qiladi. Progesteronning bu ta'siri ayniqsa homiladorlik paytida, angiotsinogen darajasi estradiolning jigarda sinteziga ta'sir etuvchi ta'siridan kelib chiqqan holda juda yuqori bolganida seziladi. Progesteronning aynan shu ta'siri tufayli ayollarda menopauzaning boshlanishidan oldin qon bosimining yuqori qiymatlari kamroq namoyon boladi va tegishli yoshdagi erkaklarga nisbatan kardiovaskular kasalliklarning rivojlanish xavfi kamayadi. Spontan gipertenziya bolgan erkak sichqonlarning arterial bosimi NaCl ning darajasiga bog'liq, ammo urgochi kalamushlarda tuxumdonlar ishlab turgan paytda bunday qaramlik yoq. Bu ma'lumotlar,

shuningdek, tiozid diuretiklar va spironoloktonlar yordamida esterogenlarning arterial qon bosimini tushirish ehtimolligi rennin-angiotenzin-aldosteron tizimi(RAAT)ga ta'sir korsatuvchi endogen progesteronning analogi hisoblangan sintetik gestogenlarning qidirilishiga asosiy e'tiborni qaratdi. RAATning tarkibiy qismi – 11- β -gidroksilaza, aldosteronsintaza va aldosteron retseptorlari qon tomirlarining barcha qismlarida mavjud. Aldosteron parasimpatik sistemani ingibirlab, simpatik sistemani aktivlashtiradi, yalliglanish va proliferativ reaksiyalarni chaqiradi, tomirlarda patologik ozgarishlarning rivojlanishiga olib keladi. Bu ozgarishlar aldosteron spironolokton antagonisti, shuningdek, progesterone yordamida hayvonlarning eksperimental modellarida va bemor odamlardagi tajribalarda korsatilgan

Insonlarda mineralokortikoid retseptorlarning kop qismining ekspressiyasi miyaning temporal (chakka) va peshona qismida, gipokampusda aniqlangan: u jinsiy yetilish davrida erkaklarga nisbatan ayollarda koproq ortadi. Ma'lumotlarga kora mineralokortikoid retseptorlar stress vaqtida adaptatsiyada, xotirada, organish jarayonida, kayfiyatning shakllanishida ishtirok etadi.

Miyadagi bo'sh mineralokortikoid retseptorlar sirkulyatsiyani amalga oshiruvchi glyukokortikoidlar (kortizol va kortikosteron) bilan yaqinlikka ega va ular tomonidan faollashtirilgan, chunki miyada 11- β -gidroksisteroiddegidrogenaza shaklidagi to'siq yoqdir. Qondagi glukokortikoidlarning konsentratsiyasi aldosteron va boshqa mineralokortikoidlarning miqdorini sezilarli darajada oshiradi. Aniqlanishicha miyadagi mineralokortikoid retseptorlarning glukokortikoidlar bilan birga ta'siri muhim fiziologik ahamiyatga ega. Miyaning mineralokortikoid retseptorlarining antimineralokortikoid(spironoloktonom), shuningdek, progesterone ta'sirida blopklanishi gipofiz-buyrakusti bezi sistemasiga deksometazon va endogen glukokortikoidlarning ingibitorlik xususiyatini pasaytirishi mumkin. Bu ma'lumotlarning barchasi sintetik antimineralokortikoid xususiyatga ega bo'lgan gestogenning yaratilishi lozimligini tasdiqladi va olimlarning harakatlari omadli yakunlandi – spironolakton analoglari asosida drospirenon nomli boglanishga ega bolgan

analog aniqlandi. U birinchi marta mifepriston nomi bilan mashhur bo'lgan RU-486 – (gestogen retseptorning antogonisti)ning aniqlanishidan oldin aldosteronning antogonistlarini aniqlash programmasini realizatsiya qilish davomida sintezlangan edi va keyinchalik 1978-yilda kopgina boshqa boglanishlar asosida sinovdan o'tkazildi. Drospirenonda antigestagen aktivlik yoqligiga qaramay, unda progestogen va antimineralokortikoidlik xususiyatlarining ideal boglanishi aniqlangan.

Drospirenon bir vaqtning o'zida insonning progesterone va aldosteron retseptorlari boglangan uchastkalari bilan toldirilgan. Ko'rsatilgan natijalardan 9.12 jadvalga binoan, drospirenon gestagen retseptorlar uchun progesterone bilan solishtirganda mo'tadil yaqinlikka ega va progesteronga nisbatan 2 marta ko'proq bolgan mineralokortikoid retseptorlar bilan ham kuchli yaqinlikka ega. Oxirida drospirenonning androgen retseptorlar bilan ham yuqori yaqinlikka egaligi namoyon bo'lgan(9.12 jadval).

Keltirilgan natijalarga asosanib, faqat drospirenonning bu yoki boshqa retseptorlarga yaqinligini baholash mumkin, ammo ular yoki rag'batlantiruvchi, yoki ta'qiqlovchi bolishi mumkin bo'lgan ta'sir yo'nalishini ko'rsatmaydi. Barcha zaruriy tajribalar natijalari drospirenonda progestogen aktivligi mavjudligini isbotlaydi. Bu ham kalamushlarda teri ostiga ineksiya qilingandan so'ng antiovlutsion aktivlikka ega, bu tuxumdonda bevosita gestagen ta'sirining natijasi bo'lishi mumkin va gonadotropinlarning sekretsiasini ta'qiqlash orqali vositachilik qilishi mumkin. Antimineralokortikoid samaradorligi qiymati adrenalektomirlangan kalamushlarda diurez bilan aniqlanadi, drospirenon hatto progesterone va spironolaktonni ham oshiradi.

Jadval 9.12

Drospirenonning boshqa gestagenlar bilan taqqoslaganda odam bachadonining progesteron va estradiol retseptorlariga, kalamushlarning glyukortikoid, mineralokortikoid va prostatasining androgen retseptorlariga nisbiy mosligi

O'rganilayotgan Steroid	Nisbiy moslik, %				
	Progesteron	Glyukokortikoi	Mineralokortikoi	Androge	Estrogen

	n retseptori (³ H- R5020)	d retseptori (³ H- deksametazon)	d retseptori (³ H-aldosteron)	n retseptori (³ H- R1881)	retseptor i (³ H- estradiol)
Progesteron	30	12	100	<0,1	<0,1
3- ketodezogestre l	180	10	<0,1	20	<0,1
Levonorgestrel	250	2,1	75	45	<0,1
Drospirenon	20	5	230	65	<0,1

Adrenalektomirlangan kalamushlarda progesterone, gestoden, spironolakton, drospirenonning teri ostiga yuboriladigan antimineralokortikoid dozasi 2, 4, 1 va 1 dan kichik mg/hayvon ga to'g'ri keladi. Siproteron asetat, noretisteron, 3-ketodezogestrel va levonorgestrelning yuqori dozasi (8mg/hayvon) ham bu munosabatda aktivmas hisoblanadi. Drospirenonning anti-androgen xususiyati borligi juda ham qulay(drospirenon kalamushlarda turli eksperimental modellarda endogen va ekzogen androgenlar ta'sirini ta'qiqlaydi,shu jumladan Harschbergerer testida).

Drospirenonning antimineralokortikoid ta'sirini isbotlovchi dalillar uning qobiliyatlari haqidagi ma'lumotlardan olingan, shuningdek, spironolakton va progesterone ishlab chiqarishi, spontan gipertenziyaga ega erkak kalamushlarda Vistar chizigi bo'yicha sistolik va diastolic qon bosimining tushirishi Drospirenonning antimineralokortikoid ta'siri haqida ma'lumot ma'lumotlar spironolakton va progesteron kabi qobiliyatlari, kalamushlarda sistolik va diastolik arterial bosimni kamaytirish Wistar chizig'ining erkaklari spontan gipertenziya bilan. Bu ta'sir qon plazmasidagi natriy darajasining kamayishi bilan bordi. Bu vaqtda levonorgestrel va siproteron asetat kabi gestagenlar ayni munosabatda aktiv emas edi. Kalamushlarda drospirenonning teri ostiga yuborilishi (3mg/kun) xomiladorlikning 10 dan 20 kunigacha qon bosimining

dastlabki kotarilishi NG-nitro-L-argininmetil efir (50 mg/kun, teri ostiga) ta'siri ostida qisman toxtatildi va keyin butunlay normallashtirildi.

Drospirenonning preklinik tadqiqotlari haqidagi ma'lumotlar odamlarda otkazilgan tadqiqotlardan so'ng to'laligicha tasdiqlandi. Drospirenon/etinilestradiolning har xil kombinatsiyalarini organish ko'rsatdiki, tuxumdonning vazifasini samarali bostirish mos ravishda 3.0mg/30mg dozasi kuzatiladi. Drospirenon va etinilestradiolning aynan shunday birikmasi Yarinning yangi gormonal kontraseptivlar qatoriga kiradi. Ushbu preparatning klinik tadqiqotlarini amalga oshirishda uning peroral kontraseptivlar bilan qanday kombinatsiya hosil qilishi, nafaqat kutilmagan homiladorlikdan saqlanish, balki yaxshi muhosaba qilish, imkon qadar kamroq yon ta'sir va noqulayliklar keltirib chiqarishi hisobga olingan.

Klinik tajriba shuni ko'rsatadiki, ogiz kontraseptivlaridan qoniqmagan ayollarning ko'pchiligi birinchi navbatda intermenstrual qon ketishi va tana vaznining ortishi sababli ushbu preparatlardan voz kechadi. Umumiy chastotada ma'lum hissa preparatlarni qabul qilishdan voz kechish bir qancha ko'ngil aynishi, sut bezlarining qattiqlashuvi, kayfiyatning ozgarishi, teri kasalliklarini rivojlanishi va bosh og'rig'i kabi yon ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin. Yarin preparatlari ovulyatsiyani samarali bostiradi va qoshimcha kontraseptiv himoya beradi

Bu preparatlarni quyidagi faktorlar sababli qabul qilishdan bosh tortish mumkin: ko'ngil aynishi, sut bezlarining dag'allashishi, kayfiyat o'zgarishi, teri kasalliklarining kuchyishi va bosh og'rig'i. Yarina preparatining ovulyatsiyani samarali pasaytirishi va qoshimcha kontroseptiv himoyani taminlashi tasdiqlangan. Chunki endometriyaning urug'lantirilgan tuxum hujayraning implantatsiyasiga tasirchanligi pasayadi.

Natijalar shuni ko'rsatadiki, Yarina preparati istalmagan homiladan saqlanishni hohlagan yosh va sog'lam ayollar uchun samarali. (9.13 Jadval)

Jadval 9.13

Yarina preparatining kontraseptiv effektivligini etinilestradiol (EE, 30mkg) va dezogestrel (DZG, 150 mkg) kombinatsiyasi bo'yicha taqqoslanishi

Mualliflar	Sinalgan preparatlar (ayollar soni)	Mualliflar	Sinalgan preparatlar (ayollar soni)	Mualliflar
Foidart va b.	Yarina (442)	3 (0,7)	0,41 (9563)	0,0 (9490)
	Kombinirlangan peroral kontraseptivlar: 30 mkg EE + 150 mkg DZG (445)	3 (0,7)	0,41 (9498)	0,0 (9422)
Huber va b.	Yarina (1657)	10 (0,6)"	0,7 (18699)	0,07 (18418)
	Kombinirlangan peroral kontraseptivlar: 30 mkg EE + 150 mkg DZG (412)	1 (0,2)	0,28 (4719)	0,28 (4865)
Parsey va Pong	Ярина (326)	1 (0,3)	0,41 (3201)	0,0 (3192)

a) Perla Indeksi – bir yil mobaynida ushbu kontratsepsiya usulini qollagan 100 ta ayolning umumiy istalmagan homiladorlik holati (homiladorlik sonini 1300 soniga ko'pytirib, sikllar soniga bo'linadi. Bu siklda 19tadan ortiq tabletka qabul qilingan).© Sozlangan Perla Indeksi boshqa faktorlar sababli sodir bo'lgan homiladorlik holatlarini chiqarib tashlash orqali hosil qilingan (misol uchun, qo'llovchining hatolari – preparat qabul qilishda rejimga rioya qilmaslik.

b) Usulning hatoligi (kontratsepsiya usulining samarasizligi) bitta homiladorlik holatiga olib keldi.

Ikkita tasodifiy qiyosiy tadqiqotlar natijalaridan kelib chiqqan holda, Yarina preparatining kontratseptiv samaradorligi 30 mkg etinilestradiola va 150 mkg dezokestreladan iborat estrodiol og'zaki kontratsepsiya vositalariga o'xshashdir. Yarina preparati menstruatsia siklini nazoratini taminlab, kamdan-kam holatlarda qon ketishi va amenoreyaga sabab bo'ldi. Bu borada preparat tarkibida 30 mkg etinilestradiol bo'lgan boshqa kontratseptiv vositalarga o'hshaydi. Sog'lom ayollarda drospineronning antiminiralokortikoid tasirini

klirik kuzatilishini o'rganish paytida, arterial bosim va tana og'irligi muntazam ravishda o'lchab borilgan. Dospirenon 3 gr li dozasi 15, 20 yoki 30 mkg li etinilestradiola bilan birga qon bosimida klinik jihatdan sezilarli o'zgarishlarga olib kelmadi. Yarina preparatini tarkibida drospirenon bo'lgan vositalar bilan qabul qilgan ayollarda vazn pasayishi va buning oqibatida suv ushlanib qolishining kamayishi kuzatilgan. Tarkibida 30 mkg etinilestradiol bo'lgan kontratseptivlarni qabul qilgan ayollarda suz ushlanib qolish holati ko'payib, vazn ortishiga olib keldi. 15-30 mkg etinilestradiol va 3 mg drospirenon yoki 30 mkg etinilestradiol/150 mkg levonorgestrel ni birga qabul qilgan ayollar sivorotkasida natriy, kreatinin va kaliy konsentratsiyasi o'zgarmagan.[26] Lekin, drospirenonning antiminiralokortikoid aktivligi sababli risk guruhidagi ayollarda giperkalimiya sodir bo'lish ihtimoli yuqori. Giperkalimiyaga moyil kasalliklarga (buyrak hastaligi, jigar funksiyasi buzulishi va buyrak bezlari hastaligi) ega ayollar Yarin preparatini ehtiyotkorlik bilan qabul qilishlari kerak.

Yarina preparatining boshqa klinik afzalligi menstruatsiya oldi sindromining (PMS) belgilarini kamaytiradi – davriy ravishda paydo bo'ladigan psixologik, xatti-harakatlar va jismoniy tuzulishda ko'rinadigan simptomlar. Buning qatoriga. Ovulyatsiya paytida boshlanib menstruatsiyadan bir-necha kun kegin tugaydigan sut bezlarining dag'allashishi. Bunga sabab – organizmda suv ushlanib qolishi. Drospirenonning noyob antiminiralokortikoid xususiyatlari sababli, Yarin preparati PMS ga boshqa kontratseptivlardan ko'ra samaraliroq tasir o'tkazadi. Yarin preparati istemol qilish muddati davomida menstruatsia simptomlari kamayishi isbotlangan. Tadqiqotda 322 ayol 23 punktli so'rovnomanini to'ldirganlar, 6 sikl davomida simptomlarni 0-5gacha baxolaganlar. Menstruatsiya va menstruatsiya oldi davrlarda salbiy hislar va suv ushlanib qolishi bilan bog'liq simptomlar kamayishi ko'rsatilgan. O'zgarishlar Yarina preparatini birinchi marta istemol qilgan ayollar ham, boshqa kombinatsiyalangan peroral kontratseptivlar o'rniga istemol qilgan ayollarda ham kuzatilgan. Undan tashqari, 6-siklning menstruatsia va menstruatsia oldi fazalarida ishtaha ochilishining pasayishi kuzatilgan. 3-faza davomida

preparatning umumiy psixologik farovonlikga sezilarli ijobiy klinik tasiri kuzatilgan va butun tekshiruv paytida davom etgan. Bundan tashqari, Yarina preparatinin istemol qilish davrida menstruatsia sikli bilan bog'liq somatic simptomlarning chastotasi va og'riqlili kamayishi kuzatilgan (qorni osti og'riqlari, sut bezlarining dag'allashishi). Ekspertlarning fikriga ko'ra, Yarina preparati 80% ayollarning so'lig'ini yaxshiladi va 75% ayollar preparat natijasidan mamnunlar.

Ikkita tasodifiy qiyosiy tadqiqotlar davomida Yarina preparatining tana vazni, teri holati, menstruatsia oldi simptomlari, umumiy sog'liqg tasirini o'rganilgan. Yarina preparatinini istemol qilgan ayollar (180ta) o'zligini yahshiroq his qilganlarini aytishdi. Bu mestruatsiadan oldin va menstruatsia davrida umumiy sog'liq, tana vazni o'zgarishi, teri va soch holati bilan bog'liq. Ayollarning fikriga ko'ra, Yarina preparati psihologik va jismoniy holatning farovonligiga tasir qiladi.

Tadqiqotlarda Yarina preparatining 21 kunlik qabul qilingandagi ta'siri bilan (1221 ayolda), uzoq muddat qabul qilingandagi ta'siri (63-126 kun tanafussiz foydalanilgan, 175 ayol) solishtirilgan. 6 oy dan so'ng preparatni odatiy va uzilishlarsiz qabul qilgan ayollarda menstruatsiya oldi simptomlar sut bezidagi taranglik, qorinning pastki qismida og'riq va shish kamayishi kuzatildi. Tanafussiz sxema bo'yicha preparatni qabul qilgan ayollarda (85%) odatiy sxema bo'yicha qabul qilgan ayollarga nisbatan (66%) o'zini yaxshi his qilish ko'proq kuzatildi. Tanafussiz bu preparatni qabul qilgan ayollar odatiy sxema bo'yicha qabul qilgan ayollarga nisbatan boshqa ayollarga ham shu sxemani tavsiya etishga tayyor edi.

Turli klinik tadqiqotlarga ko'ra Yarina preparati PMS ni davolashda, disforeyada, menstruatsiya oldi simptomlarni yengillashtirishda yaxshi samara berishi aniqlangan. Shuni ta'kidlab o'tish kerakki, preparatning insonni o'zini his qilishiga bo'lgan yaxshi ta'siri ayollarning Yarina preparatiga nisbatan terapiya rejimiga rioya qilishlari va ularning bu preparatga bo'lgan munosabatlarida ijobiy natijani ko'rsatdi.

Yarinaning bu ijobiy sifati avval mavjud bo'lgan gormonal kontraseptivlardan alohida ajratib turadi. Yarina antiandrogen aktivlikka ham ega, husunbuzar va seboreyani namoyon bo'lishini esa kamaytiradi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Yarinada drospirenonning antiandrogenlik sifati husunbuzarlarga va yosh ayollardagi o'rta darajali og'irlikka ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Antiandrogen faoliyati erkin (bog'lanmagan) testesteronning miqdorini kamaytirishga va jinsiy steroidlar bilan bog'lanadigan globulin miqdorini oshirishga xizmat ko'rsatadi. Yarina preparati bilan davolanayotgan ayollarda testesteron miqdori 28% ga pasaydi, 30 mkg etinilestradiol va 2 mg siproteron atsetat saqlovchi kombinirlangan peroral kontraseptivani qabul qilgan ayollarda esa 15%, ikkala preparat androstendionning miqdorini 25% ga kamaytirdi.

Yarina preparatini qabul qilish ayollarda husunbuzar va seboreyadan teri holatini yaxshilaydi. Yengil husunbuzar va o'rta darajadagi og'irlik bilan ishtirok etgan 82 ayoldan iborat tadqiqotda shu narsa ma'lum bo'ldiki, Yarina preparati va 30 mkg etinilestradiol va 2 mg siproteron atsetat saqlovchi kombinirlangan peroral kontraseptiva 9 oylik davolanishdan so'ng yallig'lanish bo'lmagan teri elementlari o'rtacha sonini kamaytirdi. Bu ikki preparat terining yog'lanishini va labning yuqorisida va iyakda tuk o'sishini kamaytiradi.

Boshqa randomizirlangan 6 sikl davom etgan tadqiqotda ayollardagi papulopustuloz husunbuzar Yarina preparati 3 fazali 35 mkg etinilestradiol va 180/215/250 mkg norgestimat saqlovchi kombinirlangan peroral kontraseptiva bilan solishtirildi. Tahlil ta'siri 530 va 543 ayol guruhlarida o'tkazildi. Yarina preparatini qabul qilgan ayollarda 3 fazali kontraseptivani qabul qilgan ayollarga nisbatan yuzdagi husunbuzarni davolash samarali bo'lgan.

Yarina preparati tarkibiga kiruvchi drospirenon- yuqori ta'sirli kontraseptiva, ishonchli kontraseptivaga ega bo'lishni istovchi va pred menstrual sindrom, disforeyani o'tkazayotgan ayollar uchun ideal kontraseptivadir. Drospirenon- noyob gestagen, progestinlar orasida yagona spironolakton hosilasi. Terapevtik dozasiidagi molekulasida progesteronli, antimineralokortikoidli, antiandrogenli

ta'siri mavjud. Drospirenonning yaratilishi gormonal kontrasepsiyani yaxshilashda innovatsion yutuq bo'ldi.

3 mg dozadagi Yarina preparatidagi drospirenon 20-25 mg spironolakton bilan o'xshash antimineralokortikoid aktivlikka ega. Drospirenon natriy va suvni ushlanib qolishiga qarshi ta'sir ko'rsatadi, estrogenga bog'liq boshqa kontraseptiv preparatlarni qabul qilganda kuzatiladigan tana vaznini ortishi, sut bezining taranglashishi kabi noxush ta'sirlarni rivojlanishiga yo'l qo'ymaydi. Shuni ta'kidlab o'tish kerakki, natriyni yo'qotilishi klinik muhim bo'lgan kaliyni miqdorini ortishiga olib kelmaydi. Yarina menstrual siklni yaxshi nazorat qiladi, menstruatsiya orasida kam hollarda qon ketishi va amenoreya kuzatiladi.

Yarina preparati- yaxshi kontraseptiv vosita. Uning ko'pchilik noxush ta'sirlari yengil va tez o'tuvchi bo'ladi hamda uni yo'qotishni talab qilmaydi. Bundan tashqari Yarina preparati arterial bosimga va uglevod metabolizmiga ta'sir ko'rsatmaydi. U suvni ushlanib qolishi bilan bog'liq bo'lgan tana massasining ortishiga to'sqinlik qiladi. Yarinani qabul qilayotgan ayollar faqatgina ishonchli kontraseptivaga emas, balki boshqa hayot sifatining ortishiga bog'liq bo'lgan qo'shimcha ijobiy ta'sirlarga ega bo'lishlariga, predmenstrual simptom og'irliklarini kamayishiga, akne va seboreya paydo bo'lish xavfi kamayishiga, shuningdek o'zini yaxshi his qilishga ham ishonch hosil qilishi mumkin.

10 BOB. ANTIGORMONLARNING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI

Antigormonlar – bu endogen va ekzogen modda bo'lib, gormonlarning biologik aktivligini tanlab bloklaydi. Ko'pincha antigormonlar gormonlarning struktur analoglari bo'ladi; o'zining mustaqil gormonal aktivligiga ega bo'lmay, uning sintezini, sekretsiasini yoki periferik ta'sirini bloklaydi. Antigormonlar steroid gormonning ligand-bog'lovchi qismi bilan ta'sirlashib, retseptorni raqobatkorona ingibirlaydi. Shuningdek, antigormonlar ayrim holatlarda agonistik aktivlikni namoyon qiladi, ayniqsa ayrim bir tasodifiy holatlarda mutant retseptor bilan bog'langanda. Antigormonlarning steroid sinflari bilan bunday aralash ta'sirini kuzatish, yanada samarali va ishonchli antigormon guruhlarini olish uchun kerak. Steroid retseptorlarning ligand-bog'lovchi kristalloid qismini rasshifrovcha qilish va steroid retseptorlarning noligand aktivlanishini identifikatsiyasi ko'p ma'lumot berdi. Bu ko'pgina yangi hosildor bo'lgan antigormonlarni aniqlashda ishlatilishi mumkin.

Steroid gormonlar o'zida lipofil molekula tutib, biologik jarayonlarga da ahamiyatga ega. Bu stress jarayonlarida reproduksiya kontroldan boshlab to stress jarayonigacha bo'lgan. Tartibli ishlab chiqarolmagan steroid gormonlar biologik reaksiyani o'zgartirishi mumkin. Ayrim bir holatlarda reaksiyani o'zgarishi sog'liqda jiddiy o'zgarishlarga olib kelishi mumkin. Shu sabab tufayli ayrim miqdordagi antigormonlar qayta ishlanishga uchrab, bu holat esa steroid gormonlarni ko'p miqdorda ishlanishi yoki giperaktivligida ta'sirni ingibirlaydi.

Nishon to'qimalarda steroid gormonlar birinchi galda retseptorlar bilan ta'sirlashadi. Gormon yo'qligida bu retseptor noaktiv holatda oqsil kompleksi bilan bog'lanadi. Steroid gormonlar shaperon oqsillarni o'rnini olib retseptorlar bilan ta'sirlashadi. retseptor konformatsiyasini o'zgarishi fermentativ retseptorlar kaskadini ishga tushiradi. Sitozol retseptorlari bilan bog'lanish gormonal signalning hujayraning biokimyoviy javob transformatsiyasiya olib keladi, bu yadro apparatining funksiyasining o'zgarishi bilan yuzaga chiqadi ya'ni ba'zi genlarning transkripsiyasiga ta'sir qilib, mos ravishda bu genlar

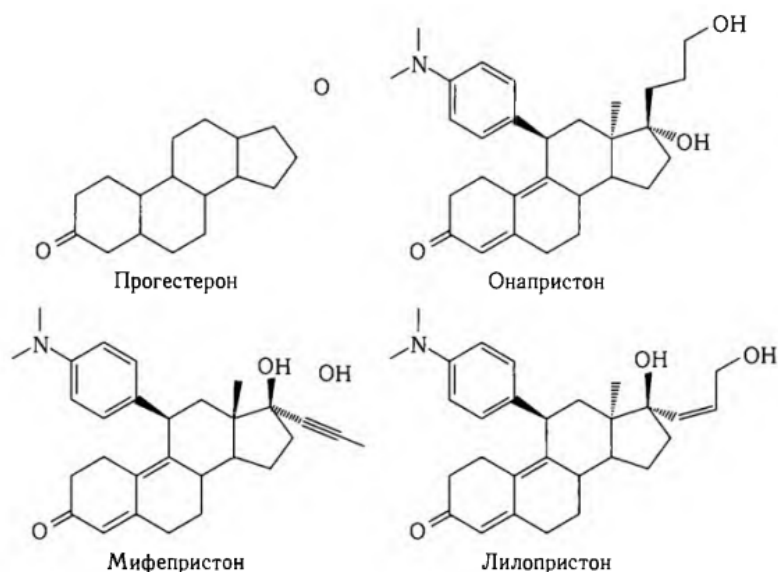
bilan kodlanuvchi oqsillar sintezi tezligini o'zgartiradi. [1-4]. Steroid gormonlarning gen ekspressiyasiga ta'siri retseptorlar bilan bog'lanuvchi lekin teskari effektga ega antigormonlar tomonidan neytralizatsiyalanadi.

Antigormonlar ham steroid ham nosteroid tabiatli bo'lishi mumkin. Steroid va nosteroid gormonlar steroid gormonlar retseptorlarining raqobatli ingibitorlari hisoblanadi. ular tabiiy ligandlar bog'lanuvchi retseptorlar bilan bog'lanadi. Ko'pgina holatlarda ular nospetsifik bo'lib (1tadan ortiq retseptor bilan ta'sirlashadi), qo'llanilganda ko'pgina nojo'ya effektlar chaqiradi.

10.1. Antiprogestinlar

Ayollar jinsiy a'zolari reproduksiyasi va funksiyasi progesteron bilan boshqariladi. Shu sababli antiprogestinlar o'rganilishi ayollar reproduksiyasini ko'plab yaxshilash imkoni bo'ldi. Philibert, Deraedt va Teutsch 1981-yilda birinchilardan bo'lib, antiprogestin proyeksi Ru 38486, shuningdek, mashhur RU 486 yoki mefipristonni aniqlashdi (rasm 1). Shu vaqtdan boshlab, ko'plab farmosevtik kompaniyalar jumladan Shering, Roussel-Uclaf va Organon ko'plab 15 β arilurgidon steroid tarkibli antiprogestinlar yaratishdi . Antiprogestinlarning klinik imkoniyatlari RU 486 misolida ko'rildi. Keyinchalik onapriston va lilopriston farmakologik xususiyatlari o'rganildi. Antiprogestinlarni eng keng klinik qo'llanilishi erta muddatda homila rivojlanishini to'xtatishdir. Normal holatda progesteron ta'sirida servikal kanal yopiq holatda bo'ladi. Mifipriston progesteron aktivligini bloklaydi. Bu o'z navbatida bachadon bo'ynini relaksatsiya qilib, servikal kanal ochilishiga sabab bo'ladi. Bundan xirurgik yo'l bilan bachadon homiladan tozalanadi. Homiladorlik katta muddatida mifipriston progesteron aktivligini to'xtatish bilan birga prostaglandinlarni faollashtiradi. Bu medikamentoz abortda kam miqdorda prostaglandinlar ishlatilishiga sabab bo'ldi. Antiprogestinlarni kontraseptiv xususiyatlari ham ko'rsatilgan. Ovulyatsiyani bloklash, endometriyni chuqur shikastlash, urug'langan tuxum hujayrani bachadonga implantatsiyasini bloklaydi. Antiprogestinlar endometriyga antiproliferativ ta'sir ko'rsatadi. Bu holat o'sma kasalliklarida,

endometriozda, siydik-tanosil leykomiomalarida, o'pka raki va meningiomada ishlatiladi. Antiprogestinlarni yuqorida ko'rsatilgan terapevtik xossalari ularni klinikada keng qo'llanishga sabab bo'ldi.



Hamma zamonaviy antiprogestinlar progesteron retseptorlarining ligand-bog'lovchi domeni bilan bog'lanib, konkurent bog'langan progesteronni ingibirlaydi. Antiprogestinlarni aktivligi molekulyar mexanizmini tushuntirilganda klinik amaliyotda e'tibor berish kerak bo'lgan holatdir. Inson progesteron retseptorlari ikkita izoformada eksperssiyalanadi

- B forma (hPR-B) molekulyar massasi 10 000 bo'lib, 933 ta aminokislotadan iborat.
- A forma (hPR-A) 164 ta aminokislotadan iborat.

B formani N-uchi oxirgi molekulyar massasi 117 000 bo'lganlar bilan mos keladi. Bu ikkita izoforma har xil promotorlar trasnkripsiyasidan yoki transkripsiyani mRNK bilan turli induksiyasidan hosil bo'ladi. Transkripsiyada hPR-B asosiy gormon indutsibil faktor bo'lib uning aktivligi antiprogestinlar bilan bloklanadi. hPR-B nisbatan hPR-A transkripsion aktivligi va hujayra spetsifikligi ancha yuqori. Hujayra liniyalarida hPR-A transkripsion effekt bo'lmaganda bu izoformani transdominant repressiya funksiyasi borligi bilan hPR-B aktivligiga ta'sir qiladi. Bu jarayonga progesteron hamda antiprogestinlar borligi ahamiyatga ega emas.

Hozirgi kungacha kompleks progesteron retseptor antiprogesteron bilan funksional aktiv emas. Balki progesteron retseptorlar konformatsiyasi agonist va antagonistlari bilan bog'langanda turlicha o'zgaradi. Bunday o'zgarishlar aktivlik va monoklonal antitelalar cheklovi bilan nomoyon bo'ladi. Agonist bilan bog'lanish kompakt struktura hosil bo'lishi bilan birga gestagen retseptorini ligand-bog'lovchi qismi hazm sistemasini protezlariga chidamliligini oshiradi. Shuningdek, bu holat antitelalar tanilishiga sabab bo'ladi. Agonist bilan bog'lanish chidamli bo'lmagan struktura hosil qilib, bunda uzunligi 30 kDa uchastka hosil bo'ladi. Bu antitelalar bilan topiladi.

Progesteron retseptorlarga agonist va antagonistlar bog'lanishi bilan turli konformatsiyasi – ularni ligand bog'lovchi progesteron retseptor domeni bilan bog'lanish turli mutatsiya analizlarida ko'rsatilgan.

Har xil ligandalar progesteron retseptorlarda shakllangan konformatsiyalar ta'sirida agonist yoki antagonistlar guruhini hosil qiladi. Yaqinda Wagner va boshqalar RU 486 ni 16-o'rindoshini analiz qilganlarida yangi antiprogestinni aniqlab, konformatsiya o'zgarishini indutsirlashni aniqlashdi. Retseptor strukturasidagi bu o'zgarishlar aralash agonist antagonist aktivlik chaqirilishi hujayra kultura eksperimentida aniqlandi. Konformatsiyadagi farq agonist/antagonist bog'langan zahoti boshlanib, ikkala tip liganda retseptor aktivatsiyasini birinchi ikkita etapida kechishiga sabab bo'ladi. Bunda oqsil strukturasida dissotsiatsiyasi va retseptor demirilizatsiyasi kuzatiladi. Biroq hali aniq bo'lmagan progestinlar keyingi bosqich retseptorlarini transkripsiya aktivligini bloklaydi. Jumladan, retseptor va DNK assotsiatsiyasi yoki DNK bilan bog'lanishni qaysidir etapidir.

Ta'sir mexanizmi bo'yicha ikki tur antiprogestinlar bor. 1-tur antiprogestinlar (13α -metil-19-norsteroidlar) ZK98299 (anapriston) bo'lin, progesteron retseptori DNK bilan assotsiatsiyasini oldini oladi. 2-tip antagonist (13β -metil-19norsteroidlar) RU 986 va ZK98743 nomoyon qilib, eksperimentda in vitro retseptor promotorni DNK bilan mustahkam bog'lanishini chaqiradi.

1-tip antagonistlar progesteron retseptorni stimullashi transaktivatsiyaga to'sqinlik qilib, progesteron javobgar elementlar bilan bog'lanadi. Bu vaqtni o'zida 2-tip antagonistlar DNK bilan bog'lanishni keyingi bosqichida ta'sir qiladi. Progesteron retseptor funksiyasida uni 3 bosqichda fosforlanishi ahamiyatga ega. 1-bosqich asosiy bo'lib, bunda fosforlanish sodir bo'lib, progesteronga yuqori javob bo'ladi. 2-bosqich uzoqligi 10 minutdan oshmagan progesteron qaram fosforlanish. 3-bosqich DNK qaram fosforlanish. Retseptorni progesteron javobgar element bilan bog'lanishidan sodir bo'ladi. 2-turdagi antagonist RU 486 1 va 2-turdagi fosforlanishni stimullaydi. 1-turdagi antagonist ZK98299 borligida uchastol retseptorida ahamiyatli DNK va gormon bog'lovchi fosforlanish sodir bo'ladi. Shunday qilib, ZK98299 ni antogonostik aktivligi progesteron retseptorini kritik uchastkalarida fosforlanish yuzaga kelmazligidir. Antiprogestinlar klassifikatsiyasida yana progesteron retseptorini antigormon va proteinkinaza A aktivligiga javobiga ham bog'liq. II tipdagi antiprogestinlar Ru-486 kabi protinkinaza aktivatorlari ishtirokida agonist kabi ta'sir qiladi. Masalan, sAMF ishtirokida I tipdagi antiprogestinlar ZK 98299 bunday agonist bo'la olmaydi. Ru-486 agonistik xususiyati orqali postmenopauzal ayollar bachadoni endometriysida proliferativ effekt kuzatiladi. Yuqorida ko'rsatilganidan, kamida 2 tip antiprogestinlar borligi birinchi tipdagi antagonistlar ikkinchi tipdagiga nisbatan ancha zaifligi ma'lum.

Antiprogestinlarda – o'sma hujayralarda proliferativ jarayonni bloklashi ko'krak saratonida, siydik-tanosil metamiomasida, endometriyda hujayra proliferatsiyasini bloklashi tufayli keng qo'llaniladi. Antiprogestinlar antiproliferativ ta'siri faqat progesteron antagonistlida namoyon bo'lmaydi. Masalan, ZK 98299 hayvonlarda ko'krak bezi karsinomasida, tuxumdon olib tashlanganda, qon zardobida progesteron miqdori juda kam aniqlanganda ham namoyon bo'ladi. Antiprogestinlari antiproliferativ effekti ko'krak bezi saratoni hujayralarida in vitro yoki kemiruvchilar sut bezlari saratonida in vivo. Keng o'rganilgan ko'krak bezi saratoni hujayralarida antiprogestinlar hujayrada hujayra siklini bloklab G₁ fazada to'xtaydi. Kemiruvchilar sut

bezlari saraton hujayralarda in vivo antiprogesterinlar apoptozi indutsiraydi. Yuqorida izohlangan ta'sir mexanizmlarni tushuntirish uchun hujayra siklini hujayra regulyatorida siklin, siklen qaram kinazalar va ularni ingibitorlarida ko'rish mumkin. Sazerlend guruh olimlari ko'krak bezi saratoni hujayralarida in vitro tadqiqot o'tkazishganda Ru-486 bilan hujayra obrabotka qilinganda hujayrada siklin D₃ va siklin E miqdori kamayadi va siklin qaram kinaza pH miqdori oshishi kuzatiladi. Bu vaqtda Heikinheimo va boshqalar ma'lumotlarda Ru 486 qo'llaganda endometriyda p21 va RNK ekspressiyasida o'zgarish sodir bo'lmagan.

Mifepristonni akusherstvada va ginekologiyada qo'llanilishi. Mifepriston Ru 486 peroral qabul qilinadigan sintetik steroid preparatdir. Noretindron hosilasi bo'lib, progesteron va glyukokortikoid retseptorlariga yuqori sezuvchan. Preparat homiladorlik erta muddatlarida rivojlanishdan to'xtatishni ishlab chiqilgan. Mifepriston progesteron va glyukokortikoidlar agonisti bo'lishi bilan bir qatorda boshqa ta'sirga ham ega. 1983-1987 y. mifepriston homiladorlikdan to'xtatish uchun keng qo'llanilganda uning samarali 63,3 da 89,4% yetgan. Bir martalik qabul qilingan dozasi 500 mg, qayta qabul qilingan doza bir martalik qabul dozasi farq qilmaydi. Keyinchalik tadqiqotlarda protokol bo'yicha 200, 400, 600 va 800 ml qabul qilinganda effekt kengroq 600 ml doza effektivli aniqlaydi. Homila samarasiz natijalarea 200 ml doza qabul qilinganda 41 kunlik homiladorlik 26,7 % 600 mg doza qabul qilinganda 8,7% samarasiz natija kuzatiladi. Shunday qilib, 600 mg 1 martalik doza qabul qilinganda samarali natija 76,3 % dan 87% kuzatiladi. Bigdeman va Svon mifepristol qabul qilingandan so'ng 36-46 soat o'tgach, prostaglandinlar qo'llanilishi natijani ancha yaxshilaydi. Prostaglandinlar miometriy qisqarishini stimullaydi. Antiprogesterinlar prostaglandin degidrogenaza fermentini ingibirlab, aktin PGE-2 va PGF2 ga ingibirlash yo'li bilan miometriyda prostaglandinlar miqdorini oshiradi. Shuningdek antiprogesterinlar miometriyni ekzogen prostaglandinlarga sezuvchanligini oshiradi. Shunday qilib, mifepriston qabul qilingandan keyin 36-38 soat o'tgach prostaglandinlar qo'llanilishi natijasini samarali yaxshilaydi.

Hozirgi vaqtda homilani rivojlanishidan bunday fordalanish, Fransiyada, Shvetsiyada, Buyuk Britaniya va boshqa mamlakatlarda keng qo'llaniladi. Birinchi marta mifepriston bilan sintetik analog PGE2 sulproston inyeksiya holatda qo'llaniladi. Biroq bu holatda yurak-qon tomir sistemasida nojo'ya ta'sirlar qo'llaniladi (38-yoshli chekuvchi ayol o'tkir miokard infarktdan vafot etdi). Hozirda preparat analogi mizoprostol (peroral yoki qinga) yoki gemiprost (qinga) 98% samara 49 kunlik amenoreyada 600 mg mifepriston va 400 mg mizoprostol qo'llanilsa yoki 63 kun aminoreya gemiprost 1 mg dozada qinga qo'yilganda kuzatiladi. 400 000 dan ortiq shu ikki xil preparat kombinatsiyasi qo'llanilganda yurak-qon tomir sistemasi tomonidan nojo'ya ta'sir kuzatiladi. Antiprogestinlar akusher ginekologiyada ko'plab boshqa ko'rsatmalarda qo'llaniladi. Bachadon qisqarishi kuchaytirishi bilan antiprogestinlar bachadon mushaklarini bo'shashtirib, bachadon bo'ynini kengaytiradi. Antiprogestinlar endogen prostaglandinlarni stimulyatsiya qimasdan yallig'lanish mediatori bilvosita aktivlash xemotaksis agentlari sitokinlar ega. (masalan interleykin-8 va interleykin-1) ko'rsatilgan progesteron odam xoriodeltsedual hujayralarida in vitro interleykin-8 chiqishini tormazlaydi, mifepriston stimullaydi.

Antiprogestinlarni bachadon bo'yniga ta'siri tufayli ayollarda birinchi trimestr va vakuum aspiratsiya jarrohlik amaliyotida qo'llaniladi. Xirurgik abortdan 48 soat oldin mifepriston ham qo'llanilishi ancha samarali bo'lib, prostaglandinlarga nisbatan kam nojo'ya ta'sirga ega.

Hujayra rivojlanishi ma'lum bir ketma-ketlikda va kombinatsiada o'sish omillarining sinergik harakati bilan sodir bo'ladi.

Nolvadeksning o'sma omillari ta'siri ostida rivojlanayotgan hujayralarda ta'siri estrogen retseptorlari orqali sodir bo'lishi tavsiya qilinadi.

Yaqinda estrogen retseptorlari mavjud bo'lmagan kameralarda shunga o'xshash ta'sir ko'rsatildi. *In Vivo* jonli nolvadeksning yangi mexanizmining dalillari topildi [25]. Nolvadeksning mavjudligiga javoban estrogen retseptorlari vositasida qo'llanadigan tartibga solish vositasi bo'lmagan xomilalik fibroblastlarning madaniyatlarida, inhibitiv o'sish omili / 3 ishlab chiqarish 30

barobar oshiriladi [26]. Ushbu ma'lumotlar nolvadeksning retseptor-pozitiv va retseptor- salbiy hujayralardagi ta'sirini ko'rsatadi.

Nolvadeks ta'siri ostida inson ko'krak saratoni hujayralaridan ayrimlari nonspesifik sitotoksik mexanizm bilan yo'q bo'lib ketishi ko'rsatilgan. Bunga olib kelishi mumkin bo'lgan ayrim biokimyoviy modellar aniqlandi. Masalan, membrana retseptorlari uchun o'sish omillarini bog'lash membrana fosfolipidlarining metabolizmining faollashishiga olib keladi. Bu ikkinchi darajali xabarchi - diatsilgliserol va inositol-1,4,5-trifosfat ishlab chiqarishni kuchaytiradi, bu protein kinaz S (PKC) ni faollashtiradi va hujayradagi kaltsiy konsentratsiyasini oshiradi. Protein kinaz S va hujayra ichidagi kaltsiy hujayra replikatsiyasini tezlashtirishda bir-biridan mustaqil ravishda yoki sinergik harakat qilishlari mumkin. *yilda* mikromolar konsentratsiyalarda *vitro* Nolvadeks deb PKC va calmodulin ingibirleydi hujayra o'sishi inhibitsiyonu uchun to'g'ridan-to'g'ri ivodit *yilda Vivo jonli*.

Tabiiy qotillarning faolligini oshirib, nolvadeksning biologik javob almashtirgich ta'siri haqida dalillar mavjud [27]. Bir oylik davolanishdan so'ng, qotil hujayralarining faoliyati ikki barobar ko'payadi va preparat orqaga surilganda, faoliyat jadal ravishda deyarli boshlang'ich darajaga kamayadi.

Tabiiy immunologik mudofaa mexanizmlari bo'yicha nolvadeksning ta'siri, estrogen retseptorlari holatidan qat'iy nazar, qayta tiklanmaydigan va umuman tirik qolishning muhim ahamiyatga ega. Ehtimol, bu ogohlantiruvchi ta'sir sitotoksik kemoterapinin immunosupressiv ta'sirini qisman netralize qilishi mumkin.

Shunday qilib, ko'p yillar davomida to'plangan ma'lumotlar nolvadeks (tamoksifen) ta'sirining mexanizmini sezilarli darajada kengaytiradi. Chuvalchangdagi estrogen retseptorlarini blokirovka qilish va shuning uchun o'simtani o'sishini to'xtatish haqidagi dastlabki fikrdan biz hujayradagi estrogen retseptorlari borligida va ularning yo'qligida o'sish omillari va ularning o'simta hujayralari bilan o'zaro ta'siri konsepsiyasiga keladi.

Antiprogestinlar o'zining bachadon bo'yniga ta'sir qila olish qobiliyati bilan birinchi uchoylik davrdagi ayollarni vakuum aspiratsiyaga tayyorlashda qo'llaniladi. Xirurgik abortdan 48soat oldin buyuriladigan mifepriston huddi prostaglandinlar kabi effektiv, lekin nojo'ya ta'siri kamroq.

Mifepriston bilan bachadon bo'ynining rezistentligining susaytirilishi xirurgik aralashuv paytida mexanik dilyatatsiyani va qisqarishni osonlashtiradi. Mifepriston dozasi va xirurgik aralashuv davomiyligi orasida ishonchli bo'g'liqlik aniqlangan. 600mg mifepriston qabul qilgan guruhda placebo qabul qilgan guruhdagiga qaraganda aralashuv vaqti 4daqiqaga kam bo'lgan. Prostaglandinlar analoglari va bachadon bo'ynini mexanik kengaytirishdan mifepristonning afzalligi uning qo'llanilishi oddiyligi (vakuum aspiratsiyasidan oldin monitoring yoki gospitalizatsiya qilishda ehtiyoj yo'q) va xavfsizligi hisoblanadi: qorindagi og'riqlar o'rtacha intensivlikda, gemodinamika buzilmaydi. Nojo'ya ta'sirlariga keladigan bo'lsak, klinik kuzatuvlar vaqtida mifepriston qo'llanilganidan so'ng va xirurgik aralashuvgacha og'ir qon ketish holatlari uchramagan. Operatsiya vaqtida va undan so'ng qon yo'qotish mifepriston qo'llanilganda ham, usiz ham bir xilda bo'ldi.

Mifepristonning tug'ruqni uyg'otishda qo'llanilish qobiliyati hali ham o'rganilmoqda. Ushbu yo'nalishda uning dozirovkasi haqida aniq xulosalar yo'q. E'tiborni ko'proq mifepriston qo'llanilganda placebo guruhidan farqli o'laroq yangi tug'ilgan bolalarda distress-sindromi rivojlanish chastotasining yuqoriligiga qaratgan holda preparatning qo'llanilishida xavfsizligi to'g'risida ko'proq ma'lumotlar olish zarur.

Kontraseptiv ta'siri. Shoshilinch postkoital kontrasepsiya vositasi sifatida mifepristonni 600mg dozada foydalanilganda yuqori dozada qo'llanilgan estrogenlar va progestinlardan olingandagidek natija olinadi. Uning organ-mishenlarga kontraseptiv ta'sir mexanizmi buyurilish vaqti va dozasi bog'liq bo'ladi. Mestrual siklning follikulyar fazasida RU486 ning yuqori dozalarda buyurilishi estradiol sintezini, follikulaning yetilishini, ovulyatsiyani susaytiradi, lyuteinlovchi gormonning (LG) pik holati kuzatilmaydi. Mifepriston ta'siriga

gipotalamus va gipofizga qaraganda endometriy sezgirroq bo'lganligi sababli bu preparatni pastroq dozada qo'llanilishi gormonlar sintezi, folliklogenez va ovulyatsiyaning o'zgarishsiz endometriyning selektiv o'zgarishiga olib keladi. Mifepristonning huddi shunday ta'siri uning ovulyatsiyadan keyingi dastlabki lyuteinlovchi fazada qo'llanilganida ham kuzatiladi. Preparatni lyuteinlovchi fazaning o'rtalarida buyurilsa bu bachadan qisqaruvchanligini oshishi va prostaglandinlar ajralishi oqibatida qon ketishi indutsirlanishiga, leykotsitlar va sitokinlarning endometriyga migratsiyasi bilan davom etuvchi kapillyarlar o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi, bu esa, endometriyning nekrozi va ajralishiga olib keladi.

Mifepristonning ta'sir qilish mexanizmidan kelib chiqqan holda uning kontrasepsiya maqsadida qo'llanilish sxemalari taklif qilingan:

- 1) kuniga 0,5mg yoki haftasiga 2,5mg;
- 2) oylik siklda 1-dan 15-kungacha 10mg, keyinchalik – 5mg 16-dan 28-kungacha nomegestrol atsetat;
- 3) LG pik holatidan 1kundan so'ng darhol 200mg;
- 4) jinsiy aktdan so'ng 72soat ichida darhol 600mg;

Ko'pchilik olimlarning fikriga ko'ra RU486ni "oylik pillula" va shoshilinch postkoital kontrasepsiya sifatida qo'llash ancha perspektiv sanaladi. RU486ni 18 ayollarga LG pik holatidan 1kundan so'ng, Bygeman va b. 20mg dozada 80kun davomida qo'llanilganda faqatgina bitta homiladorlik kuzatilgan. RU486ning yuqori shoshilinch kontraseptiv effektivligidan Webb va boshqa izlanishlar dalolat beradi. Ular RU486 qo'llanilish effektivligini an'anaviy Yuspe rejimi (estrogen va gestagenning yuqori dozalari kombinatsiyasi) yoki 600mg danazolning 12soatdan so'ng 2marta qo'llanilishi bilan solishtirishgan. Homilarlik chastotasi mos ravishda 0,4, 1,3 va 3,5%ni tashkil qildi. Bundan tashqari, RU486 qo'llanilganda kamroq nojo'ya ta'sirlar kuzatiladi. RU486 qo'llanilganda yuzaga chiqadigan yagona noqulaylik bu menstrual qon ketishning ushlanib qolishi bo'lib, bunda ayolda homilador bo'lganlikdan xavfsirash

kuzatiladi. Ushbu noqulaylik uy sharoitida homiladorlik test o'tkazish yo'li bilan kompensatsiyalanadi.

Mifepristonning eng ustun tomoni uning peroral kontraseptiva qo'llash man etilgan ayollarga buyurish mumkinligidadir. Bunday bemorlarga kiradi: endometrioza, bachadon miomasi bilan og'rigan, gormon-tobe o'smalar davolanishidan keyin va b.

Mifepristonning antiproliferativ effekti. Antiprogestinlar meningioma kabi steroid gormonlarga retseptori bor o'smalarni davolash uchun taklif etilgan. Antiprogestinlar meningioma hujayralarini kulturada o'sishini sekinlashtiradi va sichqonlarga o'tkazilgan inson meningiomasini hajmini kichraytiradi. Плотный izlanishlarida neoperabel meningiomali bemorlar kuniga 200mg mifepriston qabul qilishdi, ularda kompyuter va magnit tomografiya ma'lumotlariga ko'ra, o'sma hajmining kichiklashganligi aniqlandi. endometrioza bilan og'rigan bemorlar orasida o'tkazilgan klinik izlanishlarda esa, mifepriston 6 oy davomida kuniga 50mg dozada buyurilganda chanoq sohasida og'riqlar va laporoskopiya ma'lumotlariga ko'ra kasallikning ko'rinish bosqichi kamayganligi kuzatilgan.

Mifepriston leyomiomali bemorlarga ham qo'llanilgan. 3 oylik izlanishlarda, preparatning kuniga 25 va 50mgdan qo'llanilganda leyomioma hajmining ishonarli kamayishi kuzatilgan.

Hayvonlarda o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, antipregistinlar glioma, tuxumdon o'smalari, prostata va endometriy raki kabi boshqa o'sma kasallilarida ham qo'llanilishi mumkunligini ko'rsatdi.

Antiglyukokortikoid ta'siri. Mifepriston glukokortikoid retseptorlari bilan bo'glanadi va Kushing sindromida muhim sanaluvchi antiglyukokortikoid ta'sir ko'rsatadi. Antiglyukokortikoid effektini yuzaga chiqishi uchun antiprogestin ta'siriga qaraganda kattaroq doza kerak bo'ladi. Hardoim buyrakusti bezi karsinomasi va adrenokortikotrop gormonning ektopik produksiyasi natijasida rivojlanuvchi Kushing sindromini davolashda mifepristonning yuqori dozalari - 5dan 22mg/kg/kun qo'llanilgan. Natijada bemor fenotipi normallashti,

depressiya yo`qoldi, arterial bosim pasaydi, glyukokortikoidlar ortiqchaligi natijasida o`zgargan uglevod metabolizmi, shu bilan birga jinsiy va tireoid gormanlar metabolizmi normallashti. Biroq mifepriston gipotalamo-gipofizobuyrakuasti bezi sistemasi intakt holatda bo`lgan Kushing sindromida qo`llanila olmaydi. Bu sharoitda mifepriston orqali chaqirilgan adrenokortikotrop gormonning va kortizolning yuqori sekretsiyasi glyukokortikoid retseptorlarining blokadasidan ustun chiqishi mumkin.

Mifepriston Kushing sindromili bemorni operatsiyaga tayyorlashda qo`llanilishi mumkin. Bundan tashqari, shu sohada qo`llaniluvchi boshqa preparatlar bilan taqqoslanganda, uning nojo`ya ta`sirlari ancha kam sanaladi.

10.2. Antiestrogenlar

Sut bezi rakini (SBR) davolashning o`smaga qarshi dori moddalar ta`sirini tashkil qiluvchi muvaffaqiyatlaridan biri endokrin terapiyasining erishgan yutuqlaridir. Sutbezi raki ayollarda uchraydigan xavfli o`smalar orasida birinchi o`rinda turadi va ularning 40-55 yoshlardagi o`limining asosiy sababi hisoblanadi [19]. Sut bezi o`smalari oldin ham bo`lgan va hozirda ham onkologlarning katta muammosi bo`lib qolmoqda. Olimlar va shifokorlar yangi davolash metodlari, yangi yondoshuv, yangi preparatlar yoramida kasallikka ta`sir qilishning optimal yo`llarini topishga harakat qilishmoqda. Izlanishlar hali ham davom etmoqda. Asosiy muammo bo`lib keyinchalik unga qarshi kurashishning oson yo`llarini aniqlash uchun u yoki bu potologiyaning sababini topish hisoblanadi. Ushbu holatda SBRni davolashda uning rivojlanish sababi gormonal buzlishlar bo`lganligi uchun endokrin terapiya yordam beradi.

100 yil oldin ko`rsatilganki, ba`zi bemorlar populyatsiyasida SBR gormontobe hisoblanadi. Birinchi marta ushbu fenomen shotlandiyalik olim-shifokor George Beatson tomonidan aniqlangan bo`lib, u buni sut bezi raki bilan og`rigan, ovariektomiyalangan yosh ayollarda qo`llagan.

SBR rivojlanishida ko`plab faktorlar rol o`ynaydi – irsiy, metabolik va ekologik. Agarda xavfli o`sma rivojlanish modelini tasavvur qiladigan bo`lsak, irsiy genetik faktorlar (masalan, bitta yoki ko`plab onkogen retsessiy bilan

irsiylanish) tashqi faktorlar (masalan, dieta) bilan birgalikda malignizatsiyalangan hujayra klonining hosil bo'lishiga olib keladi. Ularning boshqaruvsiz o'sishi, invaziya va metastazlanishi esa, noonkogem faktorlar (masalan, estrogenlar) ta'siri natijasi bo'lishi mumkin. Taklif qilinisi, rakning rivojlanish modeliga o'zgargan hujayralarning tug'ma boshqariluvchi susaytiruvchi jarayonlar ham kiritilishi kerak. O'smaning erta bosqichlarida aniqlash juda effektiv sanaladi, chunki davolashni tanlash shunga bo'g'liqdir [20].

SBR o'smaga qarshi dori terapiyasiga eng sezgir sanaladi. U ikki xil ko'rinishda bo'ladi – kimyoterapiya va gormonoterapiya. Birlamchi SBR bo'lgan bemoralarda kimyo- va gormonoterapiyalar retsidivlar, metastazlar rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va hayot davomiyligini oshiradi. Dissemirlangan jarayonli bemorlarda u hayot sifatini yaxshilaydi, chunki o'sma massasining kamayishi klinik simptomlar yuzaga chiqishini ham kamaytiradi.

Sut bezining normal hujayralari va ularning xavfli egizaklari fiziologik konsentratsiyalardagi steroid gormonlar, ayniqsa estrogenlar, progesteron va androgenlar ta'siriga juda sezgirdir. Ularning ta'siri nafaqat steroid gormon retseptorlari orqali, balki autokrin va parakrin mexanizmlar orqali ham yuzaga chiqadi.

Rak hujayralarining qanchadir qismi estrogen va gestagen retseptorlarining proteinlarini o'zida saqlab qoladi va mos ravishda ularning hujayraviy o'sishi va rivojlanishi gormonal ta'sirga bo'g'liq bo'ladi [21]. Gormonal retseptorlarini tutmagan hujayralar ham yuqorida keltirib o'tilgan o'sish faktori orqali oz bo'lsada gormonal ta'sirga bo'ysunadi.

Tipik bo'lmagan antiestrogenlar va sof antiestrogenlar. Barcha antiestrogenlar estrogen retseptorlari (ER) bilan estradiol bog'lanishning raqobatli ingibitorlari hisoblanadi. Yetarli darajadagi yuqori konsentratsiyalarda ular transkripsion funksiyani aktivlashishida oraliq bosqich sanaluvchi barcha ERLarni bloklaydi. Biroq tamoksifen – asosan SBRni davolashda qo'llaniluvchi antiestrogen bu ishni to'liq bajarmaydi. Tamoksifen estrogenning tipik

bo'lmagan antogonisti bo'lib, sut bezi hujayralarida u ER ni to'liq bloklaydi, endometriy hujayralarida esa bu aktivlashish estrogen ta'siridagidek bo'lmasa ham ERni aktivlashtiradi [29]. Tamoksifen bilan davolashning befoyda kechishi barcha SBR bilan og'rigan ER-musbat bemorlarning taxminan 40% bemorlarga xos.

1988yilda Wakeling va Bowler antiestrogenlarning yangi sinfini tavsiflab berishdi. Bu sinf preparatlarga quyidagilar kiradi: ZM182780 (avvalgi nomi ICI182780), RU58668 va ZK164015. Ko'pgina sistemalarda yuqorida keltirilgan preparatlar ERga bog'liq effektlarni to'liq blokladi va shuning uchun ular sof antiestrogenlar guruhiga kiritildi. Bu moddalar ERni bloklash yo'li tamoksifen kabi tipik bo'lmagan antiestrogenlarning ta'sir yo'lidan farq qiladi [2].

Sof antiestrogenlarning ta'sir mexanizmi. ER bilan bo'lganuvchi gormon promotor qismlarda estrogen-sezuvchan elementlar (ESE) bilan ta'sirlashadi va ularning ekspressiyasini aktivlashtiradi. ERning faollashuvi birgalikda antogonistlar kabi ta'sir qiluvchi ikkita transaktivatsion faktorni (AF1 va AF2) ajratadi. Tamoksifen ERning AF2 funksiyasini bloklaydi, ammo AF1ni faollashtiradi. Sof antiestrogenlar esa ikkala faktorni ham bloklaydi, ESE boshqaruvi ostida bo'lgan genlar transaktivatsiyasini to'xtatadi. AF1 orqali chaqiriluvchi turli effektlarni tamoksifendagi singari antogonizm va tipik bo'lmagan agonizm orasida turuvchi javoblar farqi bilan tushuntirish mumkin.

Hujayra kulturalari modellarida va hayvonlarda o'tkazilgan eksperimentlarning ma'lum miqdori shuni ko'rsatdiki, ERLar o'sish faktorlari – transduksiyaning signal vositalari orqali faollashishi mumkin. ERning estradio-indutsirlangan faolligi o'sish faktorlari qo'shilganda oshadi va bu ERning ligandsiz ham faollashishi mumkinligini isboti bo'lib xizmat qiladi. Epidermal o'sish faktori va insulinsimon o'sish faktori-1 kabi o'sish faktorlarining stimullovchi effekti AF1 faktorining funksiyasini faollashtiradi. Shunday qilib AF1ni bloklamaydigan tamoksifen kabi antiestrogenlar ushbu o'sish faktorlari effektlarini bloklashda noeffektiv sanaladi. Ulardan farqli o'laroq ko'pgina o'sish faktorlari ER

faollashuvining vositachilari bo'lib, sof antiestrogenlar bilan to'lib bloklanishlari mumkin. Quyida keltirilganidek, ushbu fakt tipik bo'lmagan va sof antiestrogenlarning yaqqol farqlarini ko'rsatib beradi.

ERga bog'liq effektlarni yo'qotish uchun qo'llanilgan sof antiestrogenlarning molekulyar mexanizmini tushuntirish uchun quyidagi taxminlar berilgan. Birinchidan, sof antiestrogenlar bilan bog'langan ER ESE bilan bog'lanish qobiliyatiga ega, ammo AF1 va AF2 faktorlari funksiyalarini to'liq bloklaydi. Ikkinchidan, sof antiestrogenlar retseptornin ESE bilan ta'sirlashuvini susaytira oladi. Bu g'oya Fawell va boshqalar tomonidan taklif qilingan va haligacha isbotlanmagan. Uchinchidan, sof antiestrogenlar ERning destabilizatsiyasini chaqirishi mumkin. ERning bunday effekti ba'zi to'qimalar uchun shu qatorda SBR hujayralari uchun ham tavsiflangan. Destabilizatsiyalash effekti faqat sof antiestrogenlar uchun xas bo'lib, estrogenlar zaxirasi kamayganda kuzatilmaydi. Tipik bo'lmagan antiestrogenlarning qo'llnilishi ER darajasini oshirishi mumkin [29].

Sof antiestrogen bilan bog'lanuvchi yadroviy ER yadrodan sitoplazmaga infundirlanadi va konformatsion o'zgarishlarga uchraydi. Ushbu konformatsion o'zgarishlar retseptorning yadroga o'tishini to'xtatib qo'yadi. Natijada sitoplazmatik ERlar proteazalar ta'sirida degradatsiyalanadi [2].

ERlar boshqa yo'l bilan ham faoliyat olib borishi mumkinligi ma'lumdir. Ularning klassik uslubda ESEning transkripsion aktivatorlari sifatida ta'sir qilish qobiliyatiga qo'shimcha ravishda IL-6 genlar ekspressiyasini to'xtatuvchi transkripsion faktorlar NF- κ B va C/EBP β bilan to'g'ridan to'g'ri bog'lanishi mumkin. Bunday ER vositasidagi translyatsiya shu qatorda tamoksifen kabi antiestrogenlar bilan indutsirlanadi, ammo RU58668 kabi sof antiestrogenlar bilan bunday bo'lmaydi.

ER vositasidagi transkripsion regulatsiyasiga yana bir misol ekspressiyaning β 3 o'sish faktori bilan noklassik tarzda aktivatsiyasi hisoblanadi. Yuqori ER ekspressiyasiga ega bo'lgan to'qimalarda raloksifen, tamoksifen va ZM164384 antiestrogenlari β 3 o'sish faktori transformatsiyasida estrogen faollik

ko'rsatadilar. Bu natijalar shuni ko'rsatdiki, ZM164384 sof antiestrogeni darhol ESEga tobe bo'lmagan ER faolligini chaqirishi mumkin. ZN164384 mavjudligida ERning yetarli bo'lmagan destabilizatsiyasi ushbu fenomenning isboti sifatida keltirilgan [2].

Sof antiestrogenlar yuqori aktivlikka ega va o'suvchi o'smaga agonistik faollik ko'rsatmaydi. Ular o'sayotgan tamoksifenturg'un rakning o'sishini bloklab sof antiestrogenlarning tamoksifendan ustunligini isbotlaydilar [29]. Dastlabki klinik tajribalar shuni ko'rsatdiki, sof antiestrogenlar tamoksifenga turg'un bo'lgan bemorlar raki remissiyasini indutsiray oladilar.

Tamoksifenning ta'sir mexanizmi. 20yilcha avval klinik amaliyatda tamoksifen - antiestrogen qatori preparatlarining paydo bo'lishi menopauzada SBR bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini yaxshilash bilan birga ular hayotini anchagina uzaytirishga yordam berdi.

Tamoksifen o'sma hujayralariga estrogen va gestagen retseptorlari orqali ta'sir qiladi, shu bilan birga o'sish faktorlari faolligiga ham ta'sir qilishi mumkin:

- Stromal fibroblastlarning bette-o'sish faktorini o'smaga ingibirlovchi ta'sirini kuchaytiruvchi parakrin bezlari produksiyasini stimullab;
- O'sma o'sishini stimullovchi transformatsiyalangan alfa o'sish faktorining produksiyasini pasaytirib;
- O'sma hujayralarining o'sishini kuchaytiruvchi insulinsimon o'sish faktori (IO`F-1) sintezini bo`gib;
- Angiogenezni ingibirlab va apoptozni tezlashtirib;

Shunday qilib xulosa qilish mumkinki, estrogen retseptorlarini saqlamaydigan o'smalarda preparatning o'smaga qarshi effekti uning o'sish faktoriga ta'sir qilishi hisobiga amalga oshadi [22]. O'smada estrogen retseptorlari borligiga ishora qiluvchi faktlar asosida SBR hujayralarining endokrin terapiyaya javob berishini prognozlash teoriyasi qurilgan. O'smada estrogen retseptorlari bo'lmagan bemorlarda muvaffaqiyatga erishish foiza taxminan 10%ni tashkil qiladi [23].

Tamoksifen biologik javob modifikatoriga ta'sir qilishi va tabiiy killarlar faolligini oshirishi haqida ma'lumotlar mavjud. Ushbu stimullovchi ta'sir sitotoksik kimyoterapiyaning immunodepressiv effektlarini neytralizatsiya qilishi mumkun.

Nolvadeks (tamoksifen saqlovchi preparatning sotuvdagi nomi) ER bilan bo'glanishii hisobiga estradiolga normal hujayraviy javobni o'zgartiradi [24]. Estradiol-retseptor kompleksi hosil bo'lishi hisobiga, tabiiyki, hujayra bo'linishga signal olmaydi.

O'sish faktorlari bo'linish sikliga kirga hujayralarga ta'sir qiladi. Ularning Go dan hujayra siklining keyingi fazasiga o'tishi uchun trombotsitar o'sish faktori va fibroblastlar o'sish faktori mavjud bo'lishi zarur. Kompetent hujayraning G1 fazasi orqali harakatlanishi progressiya faktorlari ta'siri ostida kechadi : insulinsimon va epidermal, transformatsiyalanuvchi o'sish faktorlari. Ma'lumki, hujayralarning rivojlanishi o'sish faktorlarining ma'lum ketma-ketligi va yig'indisi ostida kechadi.

Tamoksifenning farmakokinetikasi.

Nolvadeks etiketli naycha yordamida hayvonot va inson tadqiqotlarida yutishdan so'ng u yaxshi qabul qilingani va metabollashtirilganligi aniqlandi . Preparat asosan konyug holda va noma'lum metabolitlar shaklida najas bilan chiqariladi va uning kichik bir qismi o'zgarmagan holda chiqariladi.

Nolvadeksning yarim umri taxminan 7 kun. Preparatning doimiy konsentratsiyasi - taxminan 300 mg / ml - kuniga 40 mg dozada taxminan 4 haftadan so'ng amalga oshiriladi. Sarumning konsentratsiyasi dozaga bog'liq. Nolvadexaning asosiy aylanadigan metaboliti doimiy konsentratsiyali bosqichda M-desmetiltamoksifen; uning dozasining taxminan 50% ni tashkil etadi. Nolvadeks va uning metabolitlarining o'simta konsentratsiyasi sarum konsentratsiyasi bilan mutanosibdir [28]. Preparatning farmakokinetik xususiyatlari kuniga bir marta qo'llashning juda qulay usulini tasdiqlashga imkon berdi

10.3. Antiandrogenlar

Antiandrogenlar - adrenalin gormonlarining faoliyatini to'xtatuvchi dorilar - asosan, androgenga bog'liq o'smalarni davolash uchun klinik tibbiyot uchun zarur, ularning orasida eng ko'p tarqalgan prostata saratoni (PSa) mavjud. PSa gormonga bog'liq bo'lgan o'simta bo'lib, u birinchi navbatda testosteronga ta'sir qiladi. Prostata hujayralarida testosteron funktsional faol varogen-digidrotestosteron (DGT) ga aylantiriladi. prostata saratoni uchun saraton davolash ta'sir mexanizmlarini tushunish uchun, u endokrin tizimi insondagi gormonlar hamkorligini tushunish muhim ahamiyatga ega.

Sinovlar testosteron shaklidagi barcha androgenlarning 95 foizini ishlab chiqaradi. Ushbu testlarda, Leydig xujayralari tomonidan gipotalamusning lyuteinlash gormoni chiqaradigan gormonini chiqarib yuborishga javoban adenogipofiz tomonidan yuborilgan lyuteinizatsiyalovchi gormon (LG) bilan stimulyatsiyaga javoban ishlab chiqariladi. Gormonlarning nisbati gipotalamus-pituiter-moyak sistemasining holati bilan belgilanadi.

Salbiy mexanizmi, testosteron darajasining pasayishi bilan birga, gipotalamusning LGRG ni chiqarib tashlashidir, bu esa LG ogohlantiradi va oxirida testosteron sekresyonu ortadi. Fikrlash mexanizmi testosteron kontsentratsiyasini oshirishga olib keladi, LGRGning gipotalamus bilan yo'qolishi esa kamayadi.

Bunda adrenal bezlar ikkinchi manbadir, bu esa barcha androgenlarning taxminan 5 foizini tashkil qiladi. Adrenokortikotropik gormon (AKTG) ning rag'batlantiruvchi ta'siri ostida adrenal bezlar periferik to'qimalarda va prostata bezida testosteronga aylantirilgan androgen - androstenedion va dehidroepiandrosteronlarni ajratib oladi.

Qonda aylanib yuradigan testosteronning katta qismi jinsiy gormonlar (SHBG) va albuminga bog'langan globulin bilan bog'liq. Sirkalangan testosteronning kichik qismi (2-3%) bog'liq emas va prostata bezi to'qimalariga kiradigan testosteronning funktsional faol shakli deb hisoblanadi. Bepul testosteron prostata bezining hujayra devori membranasini kesib o'tib, sitozolda

metabolik o'zgarishga uchraydi. Steroid-5-a-reduktaza fermenti testosteronni 5-a-degidrotestosteronga (DGT) kamaytirishni katalizlaydi [1].

Intra-hujayrali DGT - bu gormon, bu testosteronga nisbatan 2,5 barobar yuqori, androgen ta'sirida. Hujayra yadrosi ichidagi retseptorga bog'lanadi, kerakli ulanish joyini kromatin bilan topadi va hujayra funktsiyalarini faollashtiradi [1]. Kastratsiya (orchidektomiya yoki GnRH analoglaridan foydalanish) serumda testosteron darajasining 95% ga kamayganiga qaramasdan, prostata bezi to'qimalarida DHT darajasi ancha past bo'ladi. Kastratsiyadan keyin prostata saratoni hujayralarida androgenlarning konsentratsiyasi normal hujayralarga nisbatan 30-40% yuqori.

Ta Kim, ikki androgen manbalari bor erkaklar: moyak va buyrak usti bezlari. Adrenal androgenning jarrohlik yoki dori-darmon kastratsiya natijasida testosteron konsentratsiyasining pasayishi natijasida prostata saratoni rivojlanishiga dalil bor. Bachadon bezida testosteron to'g'ridan-to'g'ri sintez paytida hosil bo'ladi. Bundan tashqari, testosteron boshqa adrenal gormonlardagi periferik to'qimalarda, androstenedion va dehidroepiandrosteron va ularning sulfatlari hosil bo'ladi. Adrenal hujayralar bilan testosteron prostata bezining hujayralarida DHTga aylanadi va shuning uchun prostata saratoni rivojlanishini rag'batlantiradi. Prostatik saraton kasalligi bilan o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlar va tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatmoqdaki, adrenal androgenning kastratsiya (jarrohlik yoki dori-darmon) bilan birgalikda kastratsiya bilan solishtiriladigan bo'lsak, davolanish va davolanishga javob darajasi yaxshilanadi [31].

Bugungi kunda ushbu malign shish - erkaklardagi saraton kasalligidan o'limning ikkinchi sababi. Organ cheklangan o'smalarni jarrohlik bilan muvaffaqiyatli davolash mumkin bo'lsa ham, progressiv yoki metastatik prostata karsinomini faqat glyutenali davolash bilan davolash mumkin. Ushbu terapiya 1941 yildan boshlab qonda testosteronning moyaklar va adrenal korteksdagi sintezini bostirish yo'li bilan prostata saratoni bilan og'rigan bemorlarga yordamni

kamaytiradigan ma'lumotlarga asoslangan. Hozirgi vaqtda androgen blokadasining quyidagi imkoniyatlari va usullari mavjud:

- ikki tomonlama orkidektomiya,
- estrogen terapiyasi,
- "Sof" antiandrogenlar,
- ikki tomonlama harakatga qarshi antropogenlar,
- agonistlar (analoglar) LHRH,
- orkidektomiya + antiandrojenler,
- antiandrogenlar + estrogenlar,
- agonistlar (analoglar) LHRH + antiandrogenlar.

Prostatit saratoni uchun ideal terapiya prostata bezining hujayrali darajasida androgenlarning ta'sirini blokirovka qilishni o'z ichiga oladi, bu esa raqobatdagi inhibitsiyonda dihidrotestosteronning yadroviy retseptorlari bilan bog'lanishini kamaytirish yoki sitoplazmik androgen retseptorlari konsentratsiyasining pasayishini kamaytirish orqali amalga oshiriladi. Orkidektomiya asosiy biologik faol varogen, testosteronning qonini kamaytirishning samarali usuli hisoblanadi, ammo adrenal androgenlarni ishlab chiqarishga ta'sir qilmaydi.

Ma'lumki, odatda prostata saratoni tashxisi qo'yilganida radikal operatsiya qilish mumkin emas (80-90%) va davolash palliativdir. Odatda, prostata saratoni androgenga bog'liq jarayon bo'lib, endokrin terapiya natijasida ushbu kasallikka chalingan bemorlarning taxminan 70 foizi ularning ahvoli va hayot sifatini yaxshilashga ega. Shuning uchun bunday davolashning umumiy printsiplari prostata bezining o'sma hujayralarini androgenik stimulyatsiyasiga qarshi turishdir. Bunga erishish uchun orrogen (orkidektomiya jarrohligi) ni ishlab chiqaruvchi testlarni olib tashlash, shuningdek, androgen ishlab chiqarishni blokirovka qiluvchi va / yoki maqsad hujayralardagi retseptorlari bilan androgenlarning o'zaro ta'sirini bartaraf etuvchi dorilarni qo'llash orqali erishish mumkin. Ushbu dorilarga estrogenlar, sof antiandrogenlar, juftlik bilan ishlaydigan antiandrogenlar, LHRH agonistlari, gestagens, steroid biosintez inhibitörleri va ularning kombinasyonlari kiradi: LHRH agonistlari +

antiandrogenlar, LHRH agonistlari + steroid sintez inhibitörleri, orkidektomiya - I - antiandrogenlar, antiandrogenlar - I- estrogenlar.

Tanadagi barcha androgenlarning taxminan 90% moyaklar (LHRH-LH tizimi tomonidan nazorat qilinadi) va buyrak usti bezlarida taxminan 10% (ACTH tomonidan nazorat qilinadi) ishlab chiqariladi.

Orchidektomiya natijasida organizmdagi barcha androgenlarning 90% dan ortig'i yo'qoladi va LH darajasi oshadi. Bunday operatsiyaning salbiy oqibatlari psixologik stress va postmenopozal ayollarda yuzaga keladigan issiq tirnoqlarning ko'rinishini o'z ichiga oladi.

Esterogenlarning ta'siri LHRH sekretsiasini tartibga soluvchi CNS retseptorlari bilan o'zaro bog'liqlikdan kelib chiqadi. Shu bilan birga, LH sekretsiasini kamayadi va testosteron darajalari kastratsiyadan keyin kuzatiladigan darajaga tushadi. Adrenal bezlar tomonidan androgen rivojlanishi davom etmoqda. Estrogen preparatlari ko'p yillardan buyon klassik prostata saratoni sifatida tasniflangan bo'lsa-da, ular bir nechta yoqimsiz yon ta'sirga ega. Og'riqli jinekomastiya, ko'ngil aynishi va qusishish tez-tez ishlatilganda ro'y beradi. Bundan tashqari, estrogenlar chuqur tomir tromboziga sabab bo'lishi mumkin. Shuning uchun, hozirgi vaqtda estrogen preparatlari shunga o'xshash terapevtik samaradorlikka ega bo'lgan boshqa vositachilarga yo'l bermoqda, ammo kamroq aniq yon ta'sirga ega.

Androgenlarni ishlab chiqarishda gestagenlarning ta'sir mexanizmi estrogenlar bilan o'xshash. Gestagens ularning markaziy harakati tufayli buyrak ustidagi bezlarda androgenlarning biosinteziga ta'sir qilmasdan LH salgılanmasını va testosteron ishlab chiqarishni inhibe qiladi. Gestagenlarni qabul qilish, estrogenlarni qabul qilishdan ko'ra yaxshi muhosaba qilinadi, ammo ularning terapevtik samaralari dietilstilbestrol yoki siproteron asetat bilan solishtirganda past bo'ladi.

Barcha antiandrogenlar maqsad organlarda androgenlarning ta'sirini intsidentlar bilan bog'lash uchun ular bilan raqobatlashadi. Antiandrogen retseptorlari majmuasi kromatinga maxsus bog'lana olmaydi va hujayradagi o'ziga xos

androgenga bog'liq proteinlarning sintezini boshlamaydi. Antiandrogenlar orasida toza yoki haqiqiy antiandrojenik ta'sirga ega moddalar (androgen retseptorini blokirovka qilish qobiliyati bor) va ikki tomonlama harakatlarga ega bo'lgan moddalar (shuningdek, androgen retseptorlari, progestagen va antigonadotropik faoliyatni blokirovka qilish qobiliyatiga ega) mavjud.

Sof antiandrojenler. Ushbu moddalar (flutamid, bicalutamide) prostata va hipotalamusda androgen retseptorlarini bloklaydi. Shu sababli, hipotalamus-gipofiz sindromining o'qi Leydig xujayralari hiperplazisini stimulyatsiya qiladi. Eraklarda qonda testosteron va estradiol darajasining ortishi kuzatiladi. Estradiol testosterondan aromatizatsiya orqali hosil bo'ladi va jinekastiyaga olib keladi. Toza antiandrogenlar raqobat mexanizmi orqali androgen retseptorlarini inhibe qilganligi sababli, endogen testosteron darajasining ortishi o'z vaqtida antiandrogen ta'sirini to'liq yoki qisman kamaytirishi mumkin. Shunday qilib, toza anti-androgen yordamida prostata bezining endogen androgenlarning trofik ta'sirini to'liq neytralizatsiya qilish mumkin emas.

Antiviruslar ikki tomonlama ishlaydi. Bu dorilar anti-androgen xususiyatlariga qo'shimcha ravishda antigonadotrop ta'sirga ega. Bunday dori T ipichny vakili - cyproterone atsetat (CPA). Sof anti-androgenlarga nisbatan EHM butunlay boshqacha gormonal o'zgarishlarga olib keladi.

EBMning o'ziga xosligi - bir moddaning androgen faolligini bartaraf etishning ikkita asosiy printsipiga ta'sir qilish qobiliyatining bir vaqtning o'zida mavjudligi : qonda androgenlarning kontsentratsiyasining pasayishi va prostata retseptorlari darajasida androgenlarning ta'sirini inhibe qilish.

Esterni davolashda EPA kabi, androgenlarning sintezini to'liq bostirmaydi, ammo estrogenlardan farqli o'laroq, CPA hujayra darajasida antiandrojenik ta'sirga ega bo'lib, oxir-oqibatda androgen ta'sirini bostirishni ta'minlaydi. Ko'p sonli farmakologik tadqiqotlar CPA ta'sirlarinirentgenologik kastratsiya bilan solishtirish mumkinligini ko'rsatdi. Xususan, bu kalamushlarda, sichqonlar va itlarda prostata massasi uchun to'g'ri keladi. It tajribalarida EBM proliferativ

faollikdagi (DNK darajasini aniqlash) va sekretsia samaradorligini (prostata kislotasi fosfataz, aminopeptidaza va sink darajalarining pasayishi), shuningdek orkidektomiyani bir xil darajada kamaytirishi aniqlandi. CPA ning piyodalarga-androgen ta'siriga barcha androgenga bog'liq organlarda, masalan, testosteroidlarda spermatogenezning inhibitsiyonida namoyon bo'ladi. Bir yil mobaynida EKA kiritilgandan so'ng, tuprik moyaklaridagi tubulyar hujayralar atrofida atrof-muhit atrofida va meiozning to'liq yo'q bo'lib ketishi kuzatiladi. O'tkazilgan eksperimentlar shuni ko'rsatdiki, odamlarda, androgenga bog'liq organlarning inhibitsiyasi kastratsiya bilan taqqoslanadigan CPA dozu 200 mg / kun (og'iz).

CPA klinik tajribasi (100 mg) bo'yicha birinchi hisobot 1966 yilda chop etilgan. Metastaz va bel og'rig'i bilan og'rikan bemorlarda Androkur bilan davolanish og'riq va kilogrammning yo'qolishiga olib keldi. Smit va boshqalar (1973) prostata saratoni bilan kasallangan bemorlarda Androkurning aniq terapevtik ta'siri 28 kishidan 18tasida aniqlandi. Shuni ta'kidlash joizki, ushbu 18 bemorning 6tasida dietilstilbestrol bilan avvalgi davolash samarasiz edi. Taxminan 12 yil mobaynida 500 bemorda EBMdan foydalanish bo'yicha katta ochiq tekshiruv natijasida, omon qolish darajasi 64,4% ni tashkil etdi. E'tiborli tomoni shundaki, CPA terapiyasiga sezgir bo'lmagan bemorlarda keyingi orkeytomiyaga sezgir bo'lmagan.

12 ta klinik markazda EPA (mushak ichiga haftasiga 300 mg) va estradiol undesial (mushak ichiga oyiga 100 mg) ta'sirini taqqoslaydigan 12 ta klinik markazda endokrin terapiyani shunga o'xshash samaradorligi ikki guruh bemorlarida ko'rsatildi, ammo EBM darajasi sezilarli darajada kam yon ta'sirga sabab bo'ldi ayniqsa, yurak-qon tomir kasalliklari va, kutilganidek, jinekomastiya hollari.

Evropa saraton tekshiruvi va terapiyasi tashkiloti rahbarligida III-IV prostata saratoni bo'lgan 210 bemorda CPA, diethylstilbestrol va medroksiprogestone asetatning samaradorligini qiyosiy o'rganish amalga oshirildi. Olingan natijalarga ko'ra, EBM kasallikning prognoziga va omon qolishiga qarshi

diastestestrol bilan o'xshash terapevtik ta'sirga ega. Shu bilan birga, medroksiprogesteron asetatning samaradorligi ancha past edi. Ushbu bemorlarda jinekomastiya holatlarini solishtirganda dietilstilbestrolni davolashda eng kattasi ekanligini va EBM yoki medrosoprogesteron asetat bilan davolash qilingan bemorlarda kamdan-kam hollarda ko'rish mumkinligini ko'rsatdi. Dietilstilbestrolning ayniqsa jiddiy yon ta'siri kardiovaskulyar sistemaga ta'sir qildi: arterial hipertansiyon, Tromboemboli yoki miyokard enfarktüsü EPA, medroksiprogesteron asetat va dietilstilbestrol bilan davolash qilingan bemorlarga navbati bilan 9,6%, 18,3% va 34,3%. Kardiovaskulyar sistemada estrogen va EKA ta'siridagi bu farqning sababi, estrogenlarning antitrombin III darajasini (intravaskulyar pıhtılaşmayı inhibe qiladi), fibrinolitik aktiviteyi tushirishi va EPA'nın aksincha tarzda harakat qilishiga bog'liq.

Gonadotropik gormonlar (LHRH-agonistlar) chiqaradigan gormonning o'xshashlari.

Bu dori davolash samaradorlik tufayli gipofiz LHRH agonistinin uzoq vaqt rag'batlantirish davomida E. Hipofiz hujayralari beparvo bo'lib m., ularning yo'q bo'lib ketish havfi (pastga-tartibga solish), uchun hujayra yuzasi retseptorlari iborat ekanligiga bo'ladi. Biroq, bunday desensetizatsiya marta emas sodir bo'ladi, lekin ba'zi vaqt (2 hafta) talab qiladi. Bundan tashqari, dastlab pitüiter kuni LHRH-agonistler ogohlantiruvchi kuchiga, gonadotropinlerin oshdi ishlab chiqarish sodir va natijasida, qondagi testosteron darajada oshirish. So'ngra testosteron darajasi (saqlab buyrak usti bezlari androgen ishlab chiqarish) iğdiş da sodir bo'lgan darajaga tushadi.

Shuning uchun LGRG-agonistlari bilan davolashni boshlaganda dastlab androgenlarning o'smaga stimullovchi ta'siri oshadi va bemorda kasallik jadallashishi kuzatiladi, bunda 10 – 30 % bemorlarda o'sma metastaz bergan sohalarda og'riq bo'ladi. LGRG-agonistlari orxidektomiya va antiandrogenlar kabi, bilvosita gipotalamus mexanizmlari orqali haroratning oshishiga olib keladi. Normada jinsiy steroid gormonlar gipotalamus retseptorlari bilan

ta'sirlashib opioid peptidlarning ajralishiga olib keladi. Ular noradrenalinga sezgir neyronlarni ingibirlab qo'yadi. Noradrenalin esa LGRG ajralishini stimullashdan tashqari termoregulyatsiya markazini ham stimullaydi. Shuning uchun jinsiy gormonlar miqdori kamayganida (kastratsiya oqibatida, LGRG-agonistlari ta'sirida) yoki androgenlarning antogonistlari bilan tez-tez davolanganida androgenlarning gipotalamusdagi opioidlarga stimullovi ta'siri yo'qoladi. Buning oqibatida ko'p miqdorda noradrenalin ajraladi va termoregulyatsiya markazining funksiyasini buzadi.

Antiandrogenlarning klinik qo'llanilishi. LIIAning afzaligi shundaki, u gestagen aktiv markazga ega bo'lganligi uchun haroratning ko'tarilishiga olib kelmaydi (arxidektomiya yoki LGRG-agonistlari bilan davolanishdan so'ng ham). Aynan shuning uchun ham u boshqa barcha turdagi endokrin terapiyalardan ustundir, shu jumladan toza antiandrogenlar, androgenga bog'liq prostataning olib tashlab bo'lmaydigan raki ham.

Hozirgi vaqtda og'ir asoratlarga olib keluchi prostate bezi rakini davolash uchun steroidlar biosintezining ingibitorlarini (aninoglyutetimid, ketokonazol) keng miqiyosda qabul qilishning yechimitopilmagan.

Arxidektomiya va LGRG-agonistlari bilan davolashning o'zi androgenlar sintezlanishini butunlay to'xtata olmaydi (bu jarayon buyrak usti bezlarida davom etaveradi), bunda davolashni antiandrogenlar yoki estrogenlar bilan birga olib borish samarli bo'ladi.

Arxidektomiyadan so'ng bemorda buyrakusti bezida ishlab chiqariladigan androgenlarni ingibirlovchi antiandrogenlarning dozasi arxidektomiya bo'lmagan bemorlarga qaraganda anchagina kam bo'ladi. Androgenlar ta'sirini bloklash uchun LIIA kabi toza antiandrogenlarni qo'llash mumkin. Biroq arxidektomiyadan so'ng LIIAni qo'llash o'rinliroq, chunki u bir vaqtning o'zida orxidektomiyada o'z o'rniga ega bo'lgan isitma ko'tarilishini kamaytiradi.

Buyrakusti bezi androgenlarining effekti estrogenlar tomonidan susymasligi sababli ularni arxidektomiyada qo'llanilishi davo ahamiyatiga ega emas.

LGRG retseptorlariga daun regulyatsiya ta'siridan keyin anti androgenlarning qo'llanilishi orxidektomiyali bemorlarda uning qo'llanilishidek analogik sxema bo'yich ketadi. LIIIA sof antiandrogenlar bilan taqqoslanganda ulardan ustunlik qiladi. LGRG qo'llanilishining dastlabki davrlarida testosterone sintezlanishini to'xtatish uchun aynan LIIIA ni qo'llash lozim.

Mavjud ma'lumotlar shundan darak beradiki, estrogen preparatlari o'zlarining jiddiy nojo'ya ta'siri (birinchi navbatda YQS tomonidan) borligi tufayli prostate bezining rakini davolashda qo'llanilmaydi.

Antiandrogenlarning ikki tomonlama ta'sirining afzalligi. Faqatgina LIIIA tipidagi ikki tomonlama ta'sir ko'rsatuvchi antiandrogenlargina bemorlarni orxidektomiyasiz davolashda qo'llash mumkin. Kastratsiyadan so'ng ikkala tipdagi antiandrogenlarni qo'llash mumkin.

SPA sof antiandrogenlar bilan taqqoslanganda davolashning boshlang'ich fazasida LGRG antagonistlari bilan kombinirlangan terapiyada ustunlikka ega. Chunki u testoteron miqdori oshishini ingibirlaydi. Antiandrogenning ikkala tipi ham bir xil darajada gipofiz retseptorlarining daun regulyatsiyasidan keyin LGRG antagonistlari bilan kombinatsiyasida buyuriladi.

Isitma ko'tarilishlari LGRG antagonistlari bilan monoterapiyada yoki LGRG antagonistlari va sof antiandrogenlar bilan kombinatsiyalangan terapiyada, shu bilan birga orxidektomiyada kuzatiladi, ammo SPA bilan monoterapiya o'tkazilganda bu holat kuzatilmaydi. Bundan tashqari SPA bemorlarni LGRG antagonistlari bilan davolashda yoki orxidektomiyadan so'ng kuzatiladigan isitma ko'tarilishlarini ingibirlaydi.

Siproteron atsetatning farmakokinetikasi. Siproteron atsetatni peroral yuborilganda qonga butunlay so'riladi va jigar orqali birinchi marta o'tkanda deyarli metabolizmga uchramaydi: uning absolyut bio ta'sir qobiliyati 88% (umumiy dozadan). Siproteron atsetatning uning 50 mg dozadagi peroral kiritilgandan keyin qondagi maksimal konsentratsiyasi 140ng/ml , 3-4 soatdan keyin kuzatiladi. Bundan so'ng 24-120 soat davomida SPA ning qondagi

konsentratsiyasi kamayishi kuzatiladi, eliminatsiyaning oxirgi bosqichida $t_{1/2}$ davri bilan birga $43,9 \pm 12,8$ soat. SPA ning umumiy klirens eliminatsiyasi $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg. SPA ning asosiy metabolizm yo'llari – gidroksillanish va konyugatlar hosil bo'lishi. Odam plazmasidagi SPA ning asosiy metabolite 15 beta gidroksi hosila. SPA qon plazmasida asosan zardob albumin bilan bog'lanadi va taxminan 3,5-4 % erkin holatda bo'ladi. SPA ning jinsiy gormonlar bog'lanuvchi globulin bilan sezilarli ta'siri aniqlanmagan. Taxminan metabolitining 30% i peshob bilan va 70% i o't tarkibida ajraladi. SPA eliminatsiyasi xarakteri uzoqligi bilan uning har kuni qabul qilinishida preparatning 3 ga teng bo'lgan faktor akkumulyatsiyasini kutish mumkin. SPA ning doimiy eliminatsiya miqdori davoning 8-10 kuniga kelib o'rnatiladi. SPA farmakokinetikasining bunday xarakteri ta'sir qilayotgan vositalarning nishon organlarda doimiy konsentratsiya hosil bo'lishini ta'minlaydi. Siproteron atsetatning dozaga bog'liq ta'sirini o'rganish shuni tavsiya qilishga olib keldiki, uni 50 mg bir kunda ikki marta (orxidektomiyada) va uning dozasini 100 mg dan bir kunda 3 marta qabul qilishgacha oshirish mumkin (orxidektomiyasiz).

SPA ning prolongirovanlangan ta'sirli dori formasini mushak ostiga yuborilganda (Androkur-Depo) SPA ning sekin ajralishi kuzatiladi va uning zardobdagi maksimal konsentratsiyasiga (180 ± 54 ng/ml) 2-3 kundan so'ng erishiladi. Keyin zardobdagi SPA ning konsentratsiyasi $t_{1/2} = 4 \pm 1,1$ kundan keyin pasayadi. SPA ning zardobdagi umumiy klirensi bunda $2,8 \pm 1,4$ ml/min/kg ga teng. SPA ni har 7 kunda qayta yuborilganda uning oxirgi eliminatsiya fazasining uzoqligi sababli SPA ning akkumulyatsiyasini kutish mumkin. Zaxiradan ajralib chiqqan va SPA ning eliminatsiyasi orasidagi tenglikni 5 haftadan so'ng kuzatish mumkin. SPA metabolizmi xarakteri peroral va mushak ostiga yuborilganda ham bir xil.

SPA ning turli yo'l bilan yuborilganda uning farmakokinetik parametrlarini hisobga olib shuni xulosa qilish mumkinki, depolangan formani muskul orasiga kiritilishida faol vositaning qondagi bir xil miqdoriga erishish SPA ni umumiy dozasida bo'lishi mumkin, bu doza peroral yuborilganga qaraganda 2 barobar

kamroq bo'lishi kerak. Shuning uchun SPA katta dozalarda jigarga noxush ta'sir etganligi uchun uni deponirlangan formada qabul qilish afzalroq.

Hozirgi vaqtda prostata rakining neoperabel formasini davolash uchun turli xil endokrin terapiya usullari va orxidektomiya operatsiyalari mavjud. Shuni belgilab o'tish kerakki, terapiya turini tanlash bemorning individual xususiyatlariga bog'liq, lekin umumiy prinsiplar ham mavjud. Agar maqsadga muvofiq ravishda monoterapiya o'tkazilsa, SPA saqllovchi Androkur yoki Androkur-Depo preparatlaridan foydalangan afzal, ikki xil faoliyati tufayli endrogen androgenlarni bloklashga va urug'donda androgen ishlab chiqarilishining kamayishiga erishish mumkin. Bizning qarashimiz bo'yicha SPA ni sof anti androgenlar (flutamid, nilutamid, bikalutamid) bilan alishtirish faqatgina individual sezuvchanlik yo'qligi holatidagina o'zini oqlashi mumkin. Haqiqiy antiandrogenlar SPA ga nisbatan kechroq sintezlanadi; ular nosteroid strukturaga ega va SPA ga solishtirilganda nogormonal tabiatligida afzalliklarga egaligi haqida fikrlar mavjud. Faqat haqiqiy antiandrogenlar kabi faoliyat ko'rsatayotganda, ular androgen retseptorlarini faqat periferiyada emas balki MNS da ham bloklaydi. Bir qator gormonlarni yuqori darajaga keltiruvchi nosteroid antiandrogenga tegishli so'nggi preparatlardan biri – bikulatamid bo'lib ,LG darajasini 100% dan ham, umumiy va erkin testosteronni miqdori tegishli ravishda 59 % va 51 %, estradiolni esa 65 % ga oshiradi. Bu ma'lumotlar shundan guvohlik beradiki, nosteroid antiandrogenlar endokrin sistemada muhim ta'sirga ega bo'lib, testosteron miqdorining ortishi androgenga bog'liq o'sma jarayoni uchun salbiy. Bu faqatgina jinsiy faollikni saqlab qolishda ijobiydir. Steroid preparat SPA bir vaqtning o'zida ikkita faoliyat olib boradi, LG sekretsiasini ingibirlab, testosterone ishlab chiqarilishini kamaytiradi, androgenga bog'liq o'sma o'sishini bostiradi.

Agonist LGRG va antiandrogen SPA ni haqiqiy antiandrogen bilan taqqoslash bo'yicha o'tkazilgan kombinirlangan terapiya afzallikka ega bo'lib, o'sma jarayonini va harorat ko'tarilishini bostiradi.

SPA Androkur va Androkur- Depo davolash formalarida, monoterapiya yoki neoperebal androgenga bog'liq prostata raki kombinirlangan terapiyasida antiandrogenlar orasida tanlov preparati bo'lib qolmoqda.

10.4 XULOSA

Antigormonlarni qo'llashni yana bir ko'rsatmasi- onkologik kasalliklarni davolash. Onkologik kasalliklarda o'lim juda yuqori. Diagnostikaning yaxshi rivojlanishi munosabati bilan o'smani erta bosqichlarda aniqlashda aniqlash bilan uni xirurgik davolash emas, medikamentoz davolash mumkin bo'lmoqda. Psixologik jihatdan xirurgik davoni bemorlar medikamentoz davoga nisbatan og'irroq o'tkazadilar. Shuning uchun antigormonlarni ta'sir doirasini va ularni ishlab chiqarishni o'rganish zamonaviy tibbiyotda muhim ro'l o'ynaydi.

Lekin o'smadan butunlay davolanishga olib kelmaydi. Ular odatda uzoq remissiyani ta'lab qiladi. Shuning uchun bemorlar uzoq vaqt mobaynida preparatlarni juda katta dozada qabul qilishlari talab qilinadi. Keyinchalik antigormonlarni yanada takomillashtirish uchun olib borilayotgan ishlar antigormonlarning yomon sifatli o'sma hujayralar ta'siriga aniq ishlab chiqarishni ta'minlashi kerak, chunki bu bilan sog'lom organ va to'qimalarga noxush ta'sir kamayadi. Bu bilan uning iqtisodiy jihatini ham unutmaslik kerak. Bu preparatlarni uzoq vaqt balki umrining oxirigacha qabul qilish talab qilinishi mumkin, bu katta iqtisodiy xarajatga olib keladi, shuning uchun dorilarning tannarxini pasaytirish dorilarni qabul qilishda qulaylik tug'diradi.

Hozirgi vaqtda jinsiy gormonlarni kombinirlangan blokadasida qo'llash perspektiv bo'lib hisoblanmoqda. Antigormonning (masalan, tomoksifenning ko'krak bezi saratonini davolashda yoki siproteron atsetatni RPJ ni davolashda) LGning rilizing omil agonistlari bilan kombinatsiyasi ishlatiladi. Bunga misol bo'lib agonist bo'lib zoladeks hisoblanadi. Har oyda mushak osti yoki teri ostiga yuborish ximik kastratsiyasini ishonchli bo'lishiga kafolat bo'ladi. LGRG ning qabul qilinishi esa qonda gormonlar miqdorining postkastratsion darajagacha kamaytiradi. LGRG ning antigormonlar bilan birgalikda qabul qilinishi esa

kastratsiyaga xos bo'lgan juda past fiziologik va biologik noxush ta'sirlarga olib keladi.

Antigormonlarning organizm bilan o'zaro ta'sir mexanizmini o'rganish yaqin vaqtlar ichida bu preparatni yanada takomillashtirishga olib keladi va bu onkologik bemorlarning sog'lig'ini va hayot sifatini yaxshilashga olib keladi

Nazorat savollari

1. Jinsiy gormonal preparatlarning tasnifini ko'rsatingg`
2. Ayollar jinsiy gormonal preparatlarning tasnifini ko'rsatingg`
3. Estrogen gormonlarining organizmga ta'sirig`
4. Gestagen gormonlarining organizmga ta'sirig`
5. Estrogen preparatlarning ta'sir mexanizmini ko'rsatingg`
6. Gestagen preparatlarning ta'sir mexanizmini ko'rsatingg`
7. Estrogenlarning qo'llanishi uchun ko'rsatmalarg`
8. Gestagenlarning qo'llanishi uchun ko'rsatmalarg`
9. Ayollar gormonal kontratseptiv preparatlarning tasnifini ko'rsatingg`
10. Estrogen- gestagen kontratseptiv preparatlarning ta'sir mexanizmini ko'rsatingg`
11. Gestagen kontratseptiv preparatlarning ta'sir mexanizmini ko'rsatingg`
12. Estrogen- gestagen kontratseptiv preparatlarning asosiy effektlari ko'rsatingg`
13. Gestagen kontratseptiv preparatlarning asosiy effektlari ko'rsatingg`
14. Antigormonlarni turlarini ko'rsatingg`
15. Antigormonlarning qo'llanishi uchun ko'rsatmalarg`

11-BOB.

O'SMALARGA QARSHI VOSITALARNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYASI

O'smalarga qarshi yangi vositalarni yaratish ishlari o'smalarga nisbatan maksimal ingibirlovchi ta'sirga ega bo'lgani holda organizm normal hujayra va to'qimalariga eng kam darajada ta'sir etmog'i lozim. O'smalarga qarshi dori vositalarini qidirish va ayniqsa sitostatiklarni yaratish empirik olib boriladi. SHu munosabat bilan mavjud vositalar etarlicha spetsifik ta'sirga ega bo'lmagani holda organizmdagi normal hujayralarga ham birinchi galda tezkor proliferatsiyalanuvchi xujayralarga sitostatik ta'sir etadi. Klinik amaliyotga antigormonlar (antiesterogenlar, antiandrogenlar, aromatazalar ingibitorlari, gonadotrop rilizing gormon analoglari) ning kiritilishi gormonga bog'liq o'sma xujayralarining birmuncha samarali va kamzaharli davolash usullari mavjudligini ko'rsatdi.

Onkologik kasalliklarni davolashda ishlatiladigan dori vositalarining molekulyar farmakologiyasi

Zamonaviy kimyoterapiya turli xil kimyoviy guruxlarga mansub o'smaga qarshi dori vositalarini birgalikda (bir vaqtda yoki ketma-ket) qo'llashga asoslangan. Tegishli ko'rsatmalar bo'lgan taqdirda kimyoterapiya nur bilan davolash hamda xirurgik usullar bilan birga olib boriladi. Zamonaviy o'smaga qarshi vositalar faqatgina kasallikning remissiyasini ta'minlab beradi. O'sma hujayralari kimyoterapiya preparatlariga chidamlilikga ega bo'lib qolishi mumkin, qolaversa bu preparatlar o'sma hujayralariga nisbatan kam spetsifiklikka ega bo'lib, juda ko'plab nojo'ya ta'sirlarga ega. O'smaga qarshi vositalarga qarshi ko'rsatmalar bo'lib qon yaratilishining buzilishi, o'tkir infeksiyalar, jigar va buyrak faoliyati buzilishlari, hamda b. bo'lishi mumkin.

O'sma ximioterapiyasining samaradorligini oshirish turli yo'nalishlarda olib borilmoqda. Ulardan eng muhimlari quyidagilar:

- monoximioterapiya uchun yangi, o'sma hujayralariga yanada tanlab ta'sir etuvchi preparatlarni yaratish;
- ikki va undan ortiq preparatlar bilan kombinirlangan davo sxemalarini ishlab chiqish (poliximioterapiya);
- preparatlarni qo'llash usullarini optimallashtirish (dozalash, qo'llash rejimini takomillashtirish);
- ximioterapiyani o'smalarni davolashda kompleks va kombinirlangan davolash bosqichi va bo'g'ini sifatida takomillashtirish;
- boshqa dori vositalarini o'smaga qarshi preparatlarining nojo'ya ta'sirini kamaytiruvchi vositalar sifatida ishlatish sxemalarini ishlab chiqish va b.

Mavjud dori vositalarining ta'sir mexanizmlarini, farmakokinetikasi va farmakodinamikasini o'rganishga katta e'tibor qaratilmoqda. SHu asosda olingan ma'lumotlar mavjud preparatlarni ratsional qo'llash va yanada samaraliroq o'smaga qarshi vositalar olish olish uchun qo'llaniladi. Bu borada harakatlar ayniqsa o'sma hujayralarining sitostatiklarga tabiiy va orttirilgan chidamliligini engib o'tishga qaratilyapti. Molekulyar biologiyaning yutuqlari, apoptoz haqidagi ta'limot, hujayra sikli nazoratida onkogenlar va onkogen supressorlari rolining o'rganilishi saratonning gen terapiyasini istiqbollarini ochib beradi. Klinik amaliyotga birinchi marta gen injeneriyasi usulida olingan o'smaga qarshi ta'sirli monoklonal antitelolar kirib keldi.

11.1.Yomon sifatli o'smalarning ximioterapiyasi haqida umumiy ma'lumotlar:

Klinik amaliyotga juda ko'plab o'smaga qarshi vositalar kirib keldi va oxirgi vaqtlarda bir qancha o'smalarni davolashda ma'lum muvaffaqiyatlarga erishildi. SHu bilan birga barcha o'sma kasalliklarida samarali universal vosita yo'q. Odatda u yoki bu sitostatikning yoki gormonal vositaning ta'sir spektri bir yoki bir nechta o'sma yoki uning morfologik varianti bilan cheklanib qoladi.

O'smalarning ximioterapiyasida amaliy ahamiyatga ega asosiy tamoyillar quyidagilar:

- preparatni uning o'smaga qarshi spektriga mos holda tanlash;
- preparatni qo'llash usullarini va rejimini hamda nojo'ya ta'sirlarsiz davo samarasini beruvchi optimal dozalarini tanlash;
- ximioterapiyaning og'ir asoratlaridan kochish uchun dozalarni qabul rejimi korreksiyalash;
- o'smaga qarshi vositalarni tashhis faqat gistologik usul orqali tasdiqlangachgina qo'llash maqsadga muvofiq; ximioterapiya samaradorligi ob'ektiv ko'rsatkichlar – o'smaning antiblastom vosita bilan reaksiyasiga asoslangan holda baholanishi lozim; ximioterapiyani antiblastom vositasining ehtimoliy nojo'ya ta'sirlarini aniqlash va davolash uchun sharoit bo'lmaganda qo'llamagan ma'qul. Odatda antiblastom vositaning bir martalik va kurs dozalari miqdori hamda terapevtik samarasi orasida to'g'ri bog'lanish bor. Biroq preparat dozasining oshirilishi uning toksik samaralari tufayli cheklangan. Dozalar ko'pincha tana yuzasiga nisbatan hisoblanadi.

Yuqori terapevtik samara olish uchun quyidagilarni: yuborishlar soni, yuborishlar orasidagi oraliq, davo kursining davomiyligi va kurslar orasidagi intervalni hisobga olgan holda optimal rejimda yuborish lozim.

Tez o'suvchi o'smalar sekin o'suvchilariga nisbatan ximioterapiyaga sezgirroq bo'ladi. Birlamchi o'smalar metastatik o'choqdagilarga nisbatan ximioterapiyaga sezgirroq bo'ladi. Hatto u yoki bu o'smaning turli xil morfologik variantlari ximiopreparatlarga turlicha sezgirlik namoyon qiladi. Ximioterapiya samaradorligi davolash boshlanayotgandagi o'sma massasiga (hujayralar soniga) teskari proporsionaldir.

Ilgarigi ximioterapiya yoki nur terapiyasi o'sma hujayralarining navbatdagi ximioterapiya kursiga nisbatan sezgirligini sezilarli kuchaytirishi yoki susaytirishi mumkin. Bundan tashqari ximioterapiya samaradorligiga yosh, jins, immun status, organizmning umumiy holati ham ta'sir etadi.

Organizmning umumiy holati muhim prognostik faktordir va ximioterapiya imkoniyatlarini baholashga imkon beradi. Juda katta o'sma

massasiga ega terminal holatdagi, hayotiy zarur organlar funksiyalarining sezilarli buzilishi bo'lgan organizmga ximioterapiya foydadan ko'proq zarar keltiradi va shuning uchun bu holda ximioterapiya qarshi ko'rsatmadir. Bu qoidadan hayotiy muhim organlarning ximiopreparatga yuqori sezgir bo'lgani holda organni mexanik bosib qolishi istisnodir.

O'smaga qarshi preparatlar qo'llanilish usuliga ko'ra ximioterapiya sistemali, regionar va lokal ximioterapiyaga bo'linadi. Sistemali ximioterapiyaga misol qilib dori vositasini rezorbtiv o'smaga qarshi samarasini hisobga olib ichga, teri ostiga, vena ichiga, mushak ichiga va rektal qo'llash kiradi.

Regionar ximioterapiya deganda antiblastom vositaning boshqa organlarga ta'sirini minimalga tushirgan holda dorini bevosita o'sma xujayralari oziqlanadigan tomirga junatish tushuniladi.

Lokal ximioterapiyada sitostatik vosita tegishli dori shakllari (mazlar, eritmalar) holida yuza o'sma o'choqlariga surtiladi, seroz bo'shliqlardagi ekssudatlarga (assit, plevrit) yoki orqa miya kanaliga (intratekal), bo'shliqli a'zoning ichiga va b. junatiladi.

1. holda boshqa siklga kiradi. Hujayra mitozning S fazasida bo'lsa ushbu faza uchun spetsifik bo'lgan sitarabin qo'llaniladi. Nitrozilmochevina unumlari bilan kombinatsiyalarning samaradorligini aynan sitokinetik prinsip bilan tushuntirish mumkin. Bu guruh preparatlari mitozning G₀ (tinch fazasi)dagi hujayralarga ta'sir etadi. Sitokinetik prinsip yana shunisi bilan ahamiyatliki kombinirlangan ximioterapiyaning ratsional sxemalarini o'sma hujayrasi tarkibi geterogenligi bilan bog'liq bo'lgan terapevtik rejimni muofiqlashtirish uchun qo'llaniladi.

- ad'yuvant ximioterapiya;
- nead'yuvant ximioterapiya.

Kombinirlangan ximioterapiya monoximioterapiyaga nisbatan ancha samaralidir, bunda 2-3 yoki undan ko'p sitostatiklarni bir vaqtda yoki turli ketma-ketlikda, gormonal preparatlar bilan birgalikda qo'llash davolash

samaradorligini bir necha marta oshirishga imkon beradi. Juda ko'plab kombinatsiyalar ma'lum, ularning tarkibiga 2-4 va undan ko'p preparatlar kiradi. Bular asosan "sitostatik+sitostatik" tipdagi kombinatsiyalardir. Poliximioterapiyaning monoximioterapiyadan ustunligini ko'rsatuvchi va yangi samaraliroq kombinatsiyalar yaratish imkonini beruvchi bir qancha prinsiplar va yondashuvlar mavjud.

2. Kombinirlangan ximioterapiya uchun odatda o'smaga qarshi faolligi bo'yicha yaqin ammo ta'sir mexanizimi (molekulyar, hujayra yoki organizm darajasida) bo'yicha farqlanuvchi preparatlar tanlanadi.

3. Toksikologik prinsipdan kelib chiqib kombinatsiyaga monoterapiyada tegishli o'sma uchun faol biroq turli toksik darajalar namoyon qiluvchi vositalar kiritiladi.

4. Sitostatiklarning toksikligini kamaytirish maqsadida kombinatsiyaga o'smaga qarshi ta'siri yo'q, sitostatiklarning nojo'ya ta'sirini kamaytiruvchi boshqa dori vositalari kiritiladi. Bunday kombinatsiyalarning tipik misoli sifatida «sitostatik+antidot» ni ko'rsatish mumkin, bunda molgramustin yoki kalsiy folinatni metotreksat bilan birga qo'llash normal to'qima hujayralarini metotreksatning yuqori dozalarining nojo'ya ta'siridan saqlaydi.

5. Ximioterapiyada muhim yo'nalishlardan biri antimetabolik preparatlar ta'sirini biokimyoviy modifikatsiyalashdir. Bunday kombinatsiyalarga "antimetabolit+uning biokimyoviy ta'sirining modifikatori" yoki pirimidinning ftorsaqlovchi hosilasi ftoruratsilni molgramustin bilan kombinatsiyasini misol qilib keltirish mumkin.

6. Sitokinetik prinsip shundan iboratki, bunda hujayra sikli unga tormozlovchi ta'sirli biror preparat masalan vinkristin bilan sinxronlashtiriladi. Preparat ta'sirida o'lmagan hujayralar sinxron

Ximioterapiyaning quyidagi turlari farqlanadi:

- bitta sitostatik qo'llaniluvchi monoximioterapiya;

- kombinirlangan ximioterapiya yoki poliximioterapiya bunda bir qancha sitostatiklar yoki bo'lmasa sitostatik va gormonal preparatlar birgalikda qo'llaniladi;

- Gemoblastozlarda va solid o'smalarning tarqalgan shakillarida ximioterapiya asosiy davolash usuli hisoblanadi; shuningdek ximioterapiya solid yomon sifatli o'smalarni davolashda shunchaki kompleks davoning bir qismi bo'lishi mumkin, masalan postoperatsion (ad'yuvant) terapiya sifatida.
- Ximioterapiya to'liq tuzalishga olib keluvchi o'sma kasalliklari soni ko'p emas. Zamonaviy ximioterapiya imkoniyatlari haqida 11.1 jadval umumiy ma'lumot beradi.
- Solid yomon sifatli o'smalarning va gemoblastozlarning zamonaviy ximioterapiya usullariga sezgirligi

Ximioterapiya bilan davolanib ketish mumkin	Ximioterapiya yuqori chasotada regressiya beradi va umrni uzaytiradi, tuzalib ketish 10% dan kam	O'sma regressiyasi 20-50% bemorlarda kuzatiladi, umrni uzaytirish imkoniyati kam	Ximioterapiyaga kam sezgir o'smalar
Xorikarsinoma matki Bachadon xoriokarsinomasi	Острые лейкозы O'tkir leykozlar	Rak jeludka i tolstoy kishki Me'da va yo'g'on ichak saratoni	Rak piñcevoda Qizilo'ngach saratoni
Berkitt o'smasi	Mielom kasalligi	O'pkaning mayda hujayrali saratoni	Jigar saratoni
Bolalardagi o'tkir limfoblast leykoz	Eritemiya	Bolalardagi neyroblastoma	Me'da osti bezi saratoni
Moyakni yomon	YUing sarkomasi	Melanoma	Qalqonsimon bezi

sifatli o'smalari			saratoni
Limfogranulematoz	Prostata bezi saratoni	Kukrak saratoni*	Buyrak saratoni
	Tuxumdon saratoni	Boshning va bo'yinning yassi hujayrali saratoni	Bachadon buyni saratoni
	O'pkaning mayda xujayrali saratoni	Xalqum saratoni	Qin saratoni
	Bachadon tanasi saratoni	YUmshoq to'qimalarning sarkomasi	
	Siydik qopi saratoni	Osteogen sarkoma*	
	Vilms o'smasi	Glioblastoma	
	Bolalarda embrional rabdomiosarkoma	Kortikosteroma	
	Limfosarkoma		
	Retinoblastoma		

- mahalliy (operabel) shakllarida ad'yuvant va nead'yuvant ximioterapiya usullari qo'llanilganda tuzalib ketish mumkin
- Boshqa kasalliklardagi singari, o'sma kasalliklarida ham davolash samaradorligi bemorlarning umr davomiyligi bilan aniqlanadi. SHu bilan birga, bevosita davolash samarasini baholash uchun ob'ektiv va sub'ektiv kriteriyalar ishlab chiqilgan.
- Solid o'smalarni davolashdagi effektivlikning ob'ektiv kriteriylariga o'smalarning va metastazlarning 2 ta eng katta perpendikulyar o'lchamlarining kichrayishi. Ikkita o'lchamni aniklashning imkoni bulmasa bitta o'lcham aniklanadi.

Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ekspertlar qo'mitasi taklifiga binoan solid o'smalarda samaradorlikni 4 darajasi qabul qilingan.

1. To'liq regressiya – barcha zararlanishlarni yo'q bo'lib ketishi;
2. Qisman regressiya – boshqa o'choqlar o'smagani holda asosiy o'sma o'lchamlarining 50% yoki undan ortiq kichrayishi;
3. Stabilizatsiya – yangi metastatik o'choqlar aniqlanmagani holda asosiy o'sma o'lchamlarining 50% gacha kichrayishi;
4. Progressiya – bir va bir nechta o'sma o'choqlarining 25% yoki undan ortiq kattalashuvi.

Minimal davo samarasining davomiyligi kamida 4 hafta bo'lishi kerak.

Suyaklarga metastazlar aniqlanganda samaradorlikning alohida kriteriylari ishlatiladi:

- to'liq regressiya – rentgenogrammalarda va skanogrammalarda zararlanishning barcha belgilari yo'qolishi;
- qisman regressiya – osteolitik metastazlarning qisman kamayishi, ularning rekalsifikatsiyasi yoki osteoblast zararlanishlar zichligining kamayishi;
- stabilizatsiya – davolash boshlangandan 8 hafta davomida o'zgarishlar yo'qligi;
- progressiya – mavjud o'smalarning kattalashuvi yoki yangilarining paydo bo'lishi.

Gemoblastozlarda samaradorlikning kriteriyasi sifatida periferik qonning va suyak ko'migi kartinasining normallasuvi olinadi.

Remissiyaning davomiyligi uni qayd qilingandan to kasallik belgilari kuchayishigacha bo'lgan muddat olinadi. Ob'ektiv effektni baholashda shuningdek bioximik va boshqa loabarator ko'rsatkichlar ham hisobga olinadi. SHuningdek, samaradorlikni baholashda o'smalarning biokimyoviy va immunologik markerlari: xoriokarsinomada xorionik gonodotropin, moyakning va jigarning germinogen noseminomalarida α – fetoprotein, mieloma kasalligida patologik globulin baholanadi. Preparatning o'smaga qarshi ta'sirini ob'ektiv

baholash davolash samarasizligida ximioterapiyani o‘z vaqtida o‘zgartirish yoki to‘xtatishga imkon beradi.

Og‘riq sindromini, ishtahani va organlar funksiyasini xarakterlash uchun quyidagi shkala taklif etilgan:

Sub’ektiv samara umumiy holatning yaxshilanishi, og‘riqlarning kamayishi yoki yo‘qolishi va tana massasining o‘zgarishlariga qarab baholanadi.

Bemor statusi davolanishgacha, davolash jarayonida va davolash tugagandan keyin JSST taklif qilgan 5 bosqichli tizimda baholanadi:

- 0) to‘liq faol, kasallikgacha qilgan hamma ishlarini cheklanishlarsiz qila oladi;
- 1) fizik yoki zo‘riqishli ishlarni bajarayotganda qiyinchiliklar sezadi; engil va o‘trib ishlovchi ishlarni bajaradi;
- 2) o‘z-o‘ziga xizmat qila oladi, lekin ish bajara olmaydi; kun buyi yotoqda yotmaydi;
- 3) o‘z-o‘ziga qisman xizmat qiladi; 50% yotgan xolatda utkazadi;
- 4) to‘liq nogironlik; o‘z-o‘ziga xizmat qila olmaydi, to‘liq yotoq rejimida.

Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ekspertlar qo‘mitasi taklifiga binoan solid o‘smalarda samaradorlikni 4 darajasi qabul qilingan.

5. To‘liq regressiya – barcha zararlanishlarni yo‘q bo‘lib ketishi;
6. Qisman regressiya – boshqa o‘choqlar o‘smagani holda asosiy o‘sma o‘lchamlarining 50% yoki undan ortiq kichrayishi;
7. Stabilizatsiya – yangi metastatik o‘choqlar aniqlanmagani holda asosiy o‘sma o‘lchamlarining 50% gacha kichrayishi;
8. Progressiya – bir va bir nechta o‘sma o‘choqlarining 25% yoki undan ortiq kattalashuvi.

Minimal davo samarasining davomiyligi kamida 4 hafta bo‘lishi kerak.

Suyaklarga metastazlar aniqlanganda samaradorlikning alohida kriteriylari ishlatiladi:

- to'liq regressiya – rentgenogrammalarda va skanogrammalarda zararlanishning barcha belgilari yo'qolishi;

- qisman regressiya – osteolitik metastazlarning qisman kamayishi, ularning rekalsifikatsiyasi yoki osteoblast zararlanishlar zichligining kamayishi;

- stabilizatsiya – davolash boshlangandan 8 hafta davomida o'zgarishlar yo'qligi;

- progressiya – mavjud o'smalarning kattalashuvi yoki yangilarining paydo bo'lishi.

Gemoblastozlarda samaradorlikning kriteriyasi sifatida periferik qonning va suyak ko'migi kartinasining normallashuvi olinadi.

Remissiyaning davomiyligi uni qayd qilingandan to kasallik belgilari kuchayishigacha bo'lgan muddat olinadi. Ob'ektiv effektini baholashda shuningdek bioximik va boshqa loyabator ko'rsatkichlar ham hisobga olinadi. SHuningdek, samaradorlikni baholashda o'smalarning biokimyoviy va immunologik markerlari: xoriokarsinomada xorionik gonodotropin, moyakning va jigarning germinogen noseminomalarida α – fetoprotein, mieloma kasalligida patologik globulin baholanadi. Preparatning o'smaga qarshi ta'sirini ob'ektiv baholash davolash samarasizligida ximioterapiyani o'z vaqtida o'zgartirish yoki to'xtatishga imkon beradi.

Sub'ektiv samara umumiy holatning yaxshilanishi, og'riqlarning kamayishi yoki yo'qolishi va tana massasining o'zgarishlariga qarab baholanadi.

Bemor statusi davolanishgacha, davolash jarayonida va davolash tugagandan keyin JSST taklif qilgan 5 bosqichli tizimda baholanadi:

5) to'liq faol, kasallikgacha qilgan hamma ishlarini cheklanishlarsiz qila oladi;

6) fizik yoki zo'riqishli ishlarni bajarayotganda qiyinchiliklar sezadi; engil va o'trib ishlovchi ishlarni bajaradi;

7) o'z-o'ziga hizmat qila oladi, lekin ish bajara olmaydi; kun buyi yotoqda yotmaydi;

8) o'z-o'ziga qisman xizmat qiladi; 50% yotgan xolatda utkazadi;

9) to'liq nogironlik; o'z-o'ziga xizmat qila olmaydi, to'liq yotoq rejimida.

Dlya xarakteristiki bolevogo sindroma, appetita i funkzii organov rekomenduetsya sleduyushchaya shkala:

- 0) Net simptomov;
- 1) Umerennyye simptomy;
- 2) Sredney vyrajennosti;
- 3) Tyazhelye;
- 4) Osobenko tyazhelye, ugrozayushchie jizni;

V poslednee vremya osoboe znachenie pridayotsya kachestvu jizni bolnykh (Qualityoflife–QL) v protsesse ximioterapii. Dlya otsenki kachestva jizni polzuyutsya spetsialnymi anketami, kotorye zapolnyayutsya bolnymi povtorno v protsesse lecheniya.

Og'riq sindromini, ishtahani va organlar funksiyasini xarakterlash uchun quyidagi shkala taklif etilgan:

- 0) Simptomlar yo'q;
- 1) Simptomlar biroz rivojlangan;
- 2) Simptomlar o'rtacha rivojlangan;
- 3) Simptomlar og'ir darajada rivojlangan;
- 4) Simptomlar juda og'ir, hayotga xavf soluvchi darajada.

Oxirgi vaqtlarda ximioterapiya vaqtida bemorlarning hayot sifati ko'rsatkichiga ko'proq urg'u berilyaapti. Buning uchun bemorga davolanish vaqtida to'ldirish uchun mahsus anketalar berib boriladi, olingan ma'lumotlar asosida xulosa qilinadi.

11.2. O'smaga qarshi vositalarning klinik-farmakologik xarakteristikasi

O'smaga qarshi vositalar o'sma hujayralariga sitotoksik (o'sma hujayralarini o'ldiruvchi) yoki sitostatik (o'sma hujayralari ko'payishini to'xtatuvchi) ta'sir etadi. Kelib chiqishiga ko'ra sintetik va tabiiy birikmalarga bo'linadi.

Sintetik sitostatiklarga o‘zaro ta’sir mexanizmi bilan farqlanuvchi alkillovchi agentlar va antimetabolitlar kiradi.

Tabiiy kelib chiqishga ega vositalarga antibiotiklar, o‘simliklardan olingan moddalar alkaloidlar, fermentlar va gormonlar kiradi.

Ta’kidlash joizki bunday bo‘linish shartlidir. Jumladan, masalan, gormonlarga mansub ba’zi preparatlar aslida ularning sintetik analoglaridir; ba’zi antibiotiklarning ta’sir mexanizmi alkillovchi agentlar ta’sir mexanizmiga o‘xshashdir.

O‘smalarga qarshi ta’sirni immunomodulyatorlar guruhi vakillari va biologik reaksiyalarning modulyatorlari ham namoyon qiladi, ularning bu xususiyatlariga alohida bir bo‘lim bag‘ishlanadi. 11.2. jadvalda ta’sir mexanizimiga qarab bo‘lingan zamonaviy o‘smaga qarshi vositalar keltirilgan.

Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ekspertlar qo‘mitasi taklifiga binoan solid o‘smalarda samaradorlikni 4 darajasi qabul qilingan.

9. To‘liq regressiya – barcha zararlanishlarni yo‘q bo‘lib ketishi;
10. Qisman regressiya – boshqa o‘choqlar o‘smagani holda asosiy o‘sma o‘lchamlarining 50% yoki undan ortiq kichrayishi;
11. Stabilizatsiya – yangi metastatik o‘choqlar aniqlanmagani holda asosiy o‘sma o‘lchamlarining 50% gacha kichrayishi;
12. Progressiya – bir va bir nechta o‘sma o‘choqlarining 25% yoki undan ortiq kattalashuvi.

Minimal davo samarasining davomiyligi kamida 4 hafta bo‘lishi kerak.

Suyaklarga metastazlar aniqlanganda samaradorlikning alohida kriteriylari ishlatiladi:

- to‘liq regressiya – rentgenogrammalarda va skanogrammalarda zararlanishning barcha belgilari yo‘qolishi;
- qisman regressiya – osteolitik metastazlarning qisman kamayishi, ularning rekalsifikatsiyasi yoki osteoblast zararlanishlar zichligining kamayishi;

- stabilizatsiya – davolash boshlangandan 8 hafta davomida o'zgarishlar yo'qligi;

- progressiya – mavjud o'smalarning kattalashuvi yoki yangilarining paydo bo'lishi.

Gemoblastozlarda samaradorlikning kriteriyasi sifatida periferik qonning va suyak ko'migi kartinasining normallasuvi olinadi. Remissiyaning davomiyligi uni qayd qilingandan to kasallik belgilari kuchayishigacha bo'lgan muddat olinadi. Ob'ektiv effektini baholashda shuningdek bioximik va boshqa lobarator ko'rsatkichlar ham hisobga olinadi. SHuningdek, samaradorlikni baholashda o'smalarning biokimyoviy va immunologik markerlari: xoriokarsinomada xorionik gonodotropin, moyakning va jigarning germinogen noseminomalarida α – fetoprotein, mieloma kasalligida patologik globulin baholanadi. Preparatning o'smaga qarshi ta'sirini ob'ektiv baholash davolash samarasizligida ximioterapiyani o'z vaqtida o'zgartirish yoki to'xtatishga imkon beradi. Sub'ektiv samara umumiy holatning yaxshilanishi, og'riqlarning kamayishi yoki yo'qolishi va tana massasining o'zgarishlariga qarab baholanadi.

Bemor statusi davolanishgacha, davolash jarayonida va davolash tugagandan keyin JSST taklif qilgan 5 bosqichli tizimda baholanadi:

10) to'liq faol, kasallikgacha qilgan hamma ishlarini cheklanishlarsiz qila oladi;

11) fizik yoki zo'riqishli ishlarni bajarayotganda qiyinchiliklar sezadi; engil va o'trib ishlovchi ishlarni bajaradi;

12) o'z-o'ziga xizmat qila oladi, lekin ish bajara olmaydi; kun buyi yotoqda yotmaydi;

13) o'z-o'ziga qisman xizmat qiladi; 50% yotgan xolatda utkazadi;

14) to'liq nogironlik; o'z-o'ziga xizmat qila olmaydi, to'liq yotoq rejimida.

Dlya xarakteristiki bolevogo sindroma, appetita i funktsii organov rekomenduetsya sleduyushaya shkala:

- 5) Net simptomov;
- 6) Umerennyye simptomy;
- 7) Sredney vyrajennosti;
- 8) Tyajyolye;
- 9) Osobenno tyajelye, ugrojayushchie jizni;

V poslednee vremya osoboe znachenie pridayotsya kachestvu jizni bolnyx (Qualityoflife–QL) v protsesse ximioterapii. Dlya otsenki kachestva jizni polzuyutsya spetsialnymi anketami, kotorye zapolnyaayutsya bolnymi povtorno v protsesse lecheniya.

Og‘riq sindromini, ishtahani va organlar funksiyasini xarakterlash uchun quyidagi shkala taklif etilgan:

- 5) Simptomlar yo‘q;
- 6) Simptomlar biroz rivojlangan;
- 7) Simptomlar o‘rtacha rivojlangan;
- 8) Simptomlar og‘ir darajada rivojlangan;
- 9) Simptomlar juda og‘ir, hayotga xavf soluvchi darajada.

Oxirgi vaqtlarda ximioterapiya vaqtida bemorlarning hayot sifati ko‘rsatkichiga ko‘proq urg‘u berilyaapti. Buning uchun bemorga davolanish vaqtida to‘ldirish uchun mahsus anketalar berib boriladi, olingan ma’lumotlar asosida xulosa qilinadi.

11.2. O‘smaga qarshi vositalarning klinik-farmakologik xarakteristikasi

O‘smaga qarshi vositalar o‘sma hujayralariga sitotoksik (o‘sma hujayralarini o‘ldiruvchi) yoki sitostatik (o‘sma hujayralari ko‘payishini to‘xtatuvchi) ta’sir etadi. Kelib chiqishiga ko‘ra sintetik va tabiiy birikmalarga bo‘linadi.

Sintetik sitostatiklarga o‘zaro ta’sir mexanizmi bilan farqlanuvchi alkillovchi agentlar va antimetabolitlar kiradi.

Tabiiy kelib chiqishga ega vositalarga antibiotiklar, o‘simliklardan olingan moddalar alkaloidlar, fermentlar va gormonlar kiradi.

Ta'kidlash joizki bunday bo'linish shartlidir. Jumladan, masalan, gormonlarga mansub ba'zi preparatlar aslida ularning sintetik

analoglaridir; ba'zi antibiotiklarning ta'sir mexanizmi alkillovchi agentlar ta'sir mexanizmiga o'xshashdir.

O'smalarga qarshi ta'sirni immunomodulyatorlar guruhi vakillari va biologik reaksiyalarning modulyatorlari ham namoyon qiladi, ularning bu xususiyatlariga alohida bir bqlim bag'ishlanadi. 11.2. jadvalda ta'sir mexanizimiga qarab bo'lingan zamonaviy o'smaga qarshi vositalar keltirilgan.

11.2 jadval

Asosiy o'smaga qarshi vositalar

Alkillovchi agentlar (DNK bilan kovalent bog'lar hosil qiluvchi)	
Xloretilaminlar	Xlorambutsil, Melfalan, Siklofosfamid, Ifosfamid
Disulfon kislota efirlari	Busulfan
Nitrozomochevina unumlari	Karmustin, Lomustin, Arabinoprianozilmetil nitrozomochevina
Metillovchi agentlar	Dakarbazin
Platinaning kompleks birikmalari	Sisplatin, Karboplatin
Antimetobolitlar	
Foliy kislota antagonistlari (antifolatlar)	Metotreksat Metotreksat
Pirimidin antagonistlari	Ftoruratsil, Sitarabin
Purin antagonistlari	Merkaptopurin, Tioguanin, Fludarabin
O'smaga qarshi antibiotiklar va ularga yaqin preparatlar	

Aktinomitsinlar	Daktinomitsin
Antratsiklinlar	Doksorubitsin, Epirubitsin, Idarubitsin
Antratsendionlar	Mitoksantron
Fleomitsinlar	Bleomitsin
Boshqa guruh antibiotiklari	Mitomitsin
O'simlik kelib chiqishiga ega preparatlar – mitoz ingibitorlari	
Vinkaalkoloidlar	Vinblastin, Vinkristin, Vinorelbin
Taksanlar	Paklitaksel, Dotsetaksel
O'simlik kelib chiqishiga ega preparatlar – DNK topoizomeraza ingibitorlari	
Topoizomeraza I ingibitorlari	Irinotekan, Topotekan
Topoizomeraza II ingibitorlari	Etapozid
Ferment preparatlar	
	Asparaginaza
Gormonlar va antigormonlar	
Gestagenlar	Medroksiprogesteron atsetat
Antiestrogenlar	Tamoksifen, Toremifen
Antiandrogenlar	Flyutamid, Siproteron atsetat
Gonadotrop-rilizing gormon analoglari	Gozerelin, Leyprorelin
Aromataza ingibitorlari	Anastrozol, Letrozol, Eksemestan
Gormon tabiatli sitostatiklar	
	Estramustin
Boshqa sitostatik vositalar	
Monoklonal antitelolar	Rituksimab, Trastuzumab
Differensirlovchi agentlar	Tretinoin

Ekzogen kelib chiqishga ega immunomodulyatorlar	BSJ vaktsinasi
Tirozinkinaza ingibitorlari	Imatinib

Ko'pchilik alkillovchi vositalar me'da ichak traktidan yaxshi so'riladi, birok kuchli mahalliy ta'sirlantruvchi samarasi tufayli ko'pchiligi vena ichiga yuboriladi. Gematoensefalik barer orqali alkillovchi agentlardan nitrozomochevina va prokarbazin o'tadi. Sutka davomida preparatlar metabolizmga uchraydi va organizmdan chiqariladi.

Ushbu preparatlarning biologik ta'siri shundan iboratki molekulasidagi faol alkil guruh xisobiga organizmdagi juda ko'plab biologik moddalardagi vodorod atomi o'rniga alkil guruhini beradi. Xosil bo'lgan birikma endi boshqa ta'sirli biologik birikmaga aylanadi. Alkillanishga deyarli barcha organik birikmalar jumladan makromolekulalar ham uchraydi, ammo bari-bir asosiy natijani DNK bilan ta'sirlanish beradi. Natijada DNK replikatsiyasi buziladi mutatsiya va hujayra o'limi kelib chiqadi. SHuning uchun alkillovchi preparatlar nafaqat o'smaga qarshi balki mutagen va teratogen ta'sirlarga ham egadir.

Ular DNK, RNK, va oqsillar bilan ta'sirlashgani uchun fazaspetsifiklik namoyon qilmaydi va ulardan bir qanchasining ta'siri hujayra sikliga bog'liq emas.

Alkillovchi gurux tutgan turli tuman birikmalarning xususiyatlarini o'zgartirish mumkin bo'ladi, bu esa yangi biroz mukammalroq molekulalar sintezlashga yordam beradi.

11.3. Alkillovi ta'sirli birikmalar

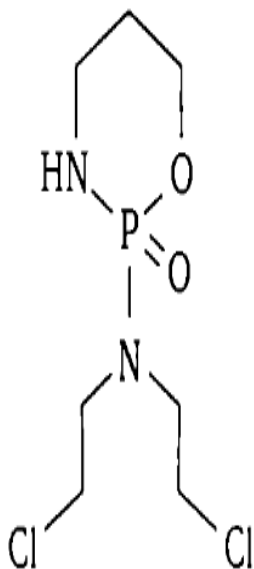
Alkillovchi ta'sirli preparatlar o'smaga qarshi vositalarning eng katta guruxini xosil qilib bu guruhga xloretilamin, epoksid, etilenimin guruhlarini yoki metilsulfon kislota qoldiqini tutadi. Alkillovchi agentlarga nitrozomochevina va platinaning kompleks birikmalari ham kiradi.

Alkillovchi birikmalar asosan o'xshash nojo'ya ta'sirlar namoyon qiladi:

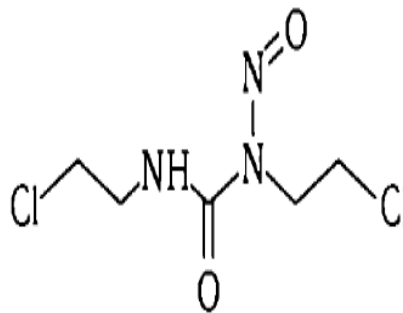
- me'da ichak traktiga (ko'ngil aynish va qusish);

- fon yaratilishiga (leykopeniya va trombositopeniya);
- kamdam kam neyrotoksiklik (paresteziya);
- ushbu guruhning barcha preparatlari u yoki bu darajada immunodepressiv ta'sir qiladi.

Xloretilaminlar va etileniminlar. Ushbu guruh preparatlari onkolog-ximioterapevtlar arsenaliga birinchilardan kirgan bo'lib haligacha o'z ahamiyatini yo'qotmagan. Siklofosfamid va ifosfamid onkologik kasalliklarni davolashda asosiy preparatlar sirasiga kiradi. Xloretilaminlar va etileniminlar gemoblastozlarda yaxshi samara beradi, kolaversa kukrak bezi saratonida, tuxumdonlar, moyaklar saratonida, o'pkaning mayda hujayrali saratonida va saratonning boshqa shakllarida qo'llaniladi.



Rasm 11.1. Stiklofosfamidning kimyoviy to'zilihi

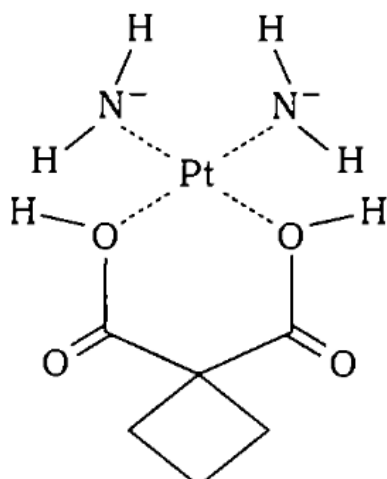


Rasm 11.2. Karmustinidning kimyoviy to'zilihi

Nitrozomochevina unumlari (11.2 rasm) boshqa alkillovchi agentlardan farqi shundaki ushbu guruxning bittasiga rivojlangan chidamlilik boshqasiga nisbatan namoyon bo'lmaydi ya'ni kesishma chidamlilik rivojlanmaydi. Qolaversa lipofillik va kech namoyon bo'luvchi mielosupressiv ta'sirga ega(6-8

xaftalarda). Nitrozomochevina unumlari MNS ning o'smalarida shuningdek bir qator solid o'smalar va gemoblastozlarda ishlatiladi.

11.3.3. Platinaning kompleks birikmalari (11.3 rasm) DNKning ichki va iplararo bog'lariga bog'lanib DNK sintezini va butunligini buzadi, shuningdek hujayra membranasiga birikib uni ishdan chiqaradi. Bu guruh preparatlari keng ta'sir doirali o'smaga qarshi faollikka ega bo'lib moyaklar, tuxumdonlar saratonida qo'llaniladi, shuningdek o'pka saratonida va bir qancha solid o'smalarda kombinirlangan ximioterapiyada ishlatiladi. Ushbu guruh preparatlarining nojo'ya ta'sirlariga ko'ngil aynish va qusish, mielopoezni susayishi, nefro- va neyrotoksiklik xos. Karboplatin sisplatinga nisbatan kamroq nefrotoksiklik va ko'proq gemotoksiklik namoyon qiladi.



Rasm 11.3. Karboplatinning kimyoviy to'zilishi

11.4. Antimetabolitlar

Guruh preparatlarining o'smalarga qarshi faolligi ularning nuklein kislotalar sintezida ishtrok etuvchi metabolitlarga struktur va funksional o'xshashligi bilan bog'liq. O'sma hujayralarining almashinuviga qo'shilib ketishi natijasida yo nuklein kislotalar sintezida ishtrok etuvchi fermentlarni funksiyasini bloklaydi, yo nuklein kislotalar strukturasiga kirib ketadi va uning kodini buzadi. SHuning uchun, antimetabolitlarning ta'sir nuqtasi DNK sintezidir, ular ayniqsa tezkor o'suvchi hujayralarga nisbatan faoldir va ko'p qismi fazospetsifik preparatlardir.

11.4.1. Foliy kislotasining antogonistlari. Bu guruh preparatlari, jumladan metotreksat digidrofolatreduktaza fermentini ingibirlab u bilan mustahkam birikma xosil qiladi va tetragidrofoliy kislota va foliy kislota boshqa unumlari hosil bo'lishini bloklaydi. Tetragidrofoliy kislota purin, timidin kislota, metionin, serin va gistidin sintezida ishtrok etadi.

Metotreksat kichik dozalarda me'da ichak traktida yaxshi suriladi, katta dozalari esa sekin va noto'liq so'riladi. U gematoensefalik barerdan deyarli o'tmaydi, shuning uchun ko'rsatmalarda (neyroleykemiya) uni intralyumbal yuboriladi. Metotreksatning nojo'ya ta'siri me'da ichak trakti shilliq qavati va buyraklarning funksiyalari buzilishida namoyon bo'ladi. SHuningdek alopetsiya, suyak ko'migi funksiyasining bosilishi (leykopeniya, trombositopeniya) va ba'zida jigar funksiyasining buzilishi kuzatiladi.

Metotreksatning juda yuqori dozalarini uning antidoti leykovorin (kalsiy folinat) bilan birga qo'llanilishi kerak, leykovorin tetragidrofoliy kislota aylanib organizm normal hujayralarini ximoya qiladi. Metotreksat bosh va bo'yin, sut bezi saratonida, trofoblast kasalligida, osteogen sarkomada, o'tkir limfoleykozlarda, limfomalarda qo'llaniladi.

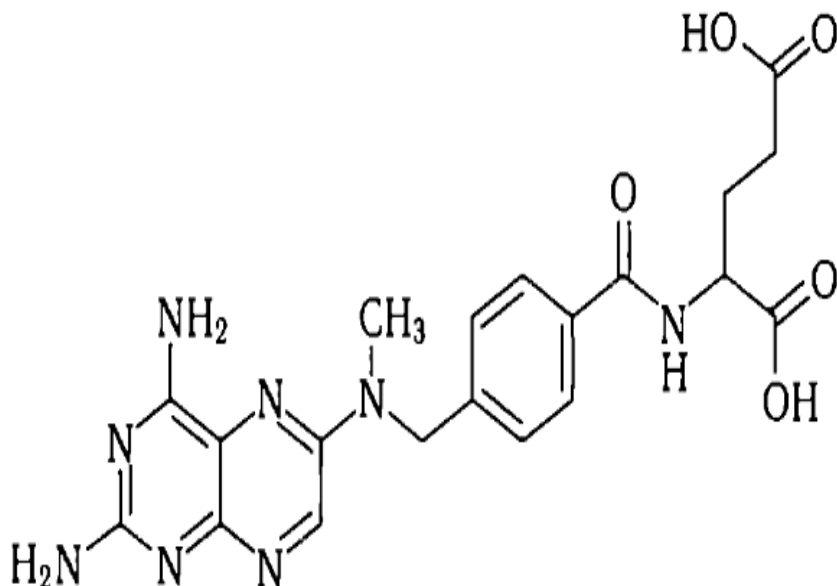
Boshqa antimetabolitlar – purin va pirimidin analoglarining xarakterli belgisi shundan iboratki fermentlar ta'sirida "letal sintez" yo'lini bosib o'tib biologik faol nukleotidlarga aylanadi va DNK sintezini olib boruvchi fermentlar ishini to'xtatadi.

Pirimidin analoglari (11.5 rasm)

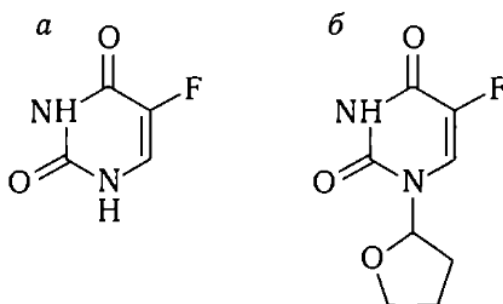
Nuklein kislotalar sintezi uchun zarur fermentlarni ingibirlaydi, va DNK hamda RNK strukturasiga qo'shilishi mumkin. Pirimidin analogi ftoruratsil organizmga yuborilgandan keyin jigarda parchalanadi va qisman (20%) buyraklar orqali chiqariladi. Venaga yuborilgandan keyin ftoruratsil konsentratsiyasi plazmada 10-20 minutdan keyin 2 marta kamayadi, 2 soatdan keyin esa preparat deyarli aniqlanmaydi.

Ftoruratsildan farqli o'laroq ftorafur sekin-asta ftoruratsil ajratadi, shundan kelib chiqib ftoruratsil konsentratsiyasi 5 soatda 2 baravar kamayadi,

biroq 24 soatdan keyin preparat qayta aniqlanadi. Ftorafur jigarda parchalanadi va qisman (25%) o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi. Ftorafur ftoruratsilga nisbatan lipidlarda yaxshi eriydi shuning uchun gematoensefalik barer orqali oson o'tadi va yuborilgandan 1 soat keyin miya moddasida, taloqda,



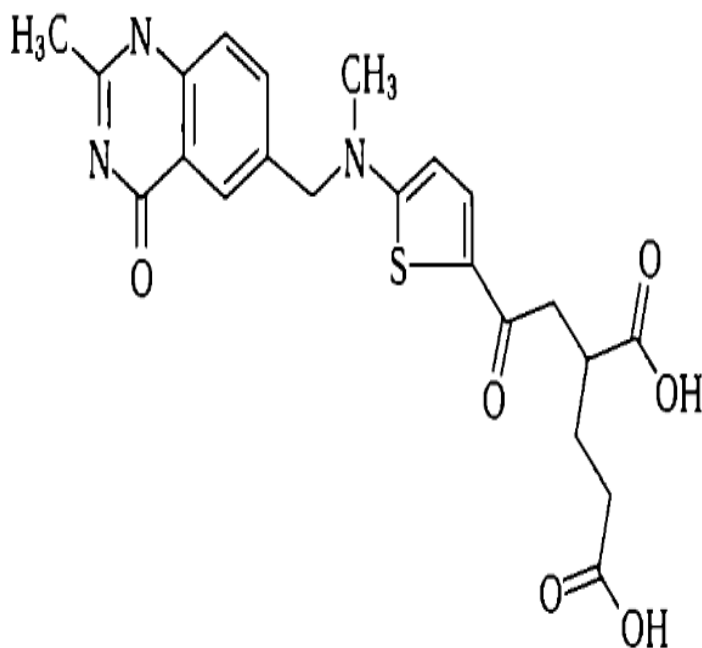
Rasm 11.4. Metotreksatning kimyoviy to'zilishi



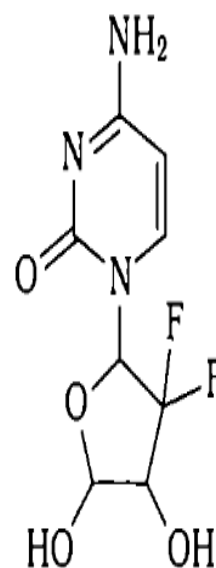
Rasm 11.5. Ftorurastil (a) va . Ftorafu ning kimyoviy to'zilishi

ingichka ichakda, buyraklar va jigarda bir xil konsentratsiyada to'planadi. Ftorafur me'da ichak traktida yaxshi so'riladi, shuning uchun uni enteral qo'llash mumkin. Ftoruratsil me'da ichak trakti usmalarida, ko'krak bezi saratonida qo'llaniladi, va boshqa solid o'smalarda kombinirlangan davo sifatida ishlatiladi. Ftorafur ham xuddi shu ko'rsatmalar bo'yicha va qo'shimcha miya o'smalarida ham qo'llaniladi.

Oxirgi yillarda UFT preparati qo‘llanila boshlandi, u kombinirlangan preparat bo‘lib tarkibida 1:4 molyar nisbatda ftorafur va uratsil saqlaydi. Ftoruratsil va ftorafurning asosiy nojo‘ya ta’siri me‘da ichak traktiga va qon yaratilishiga bo‘lib, ba’zi hollarda neyrotoksik ta’sir xam namoyon qiladi. Raltitreksid (11.6 rasm) xinazolin unumiga mansub bo‘lib, tetragidrofolat kofaktorining analogidir. U esa timidilatsintetazaning to‘g‘ridan to‘g‘ri ingibitori bo‘lib, ingibitsiya hususiyati poliglutamatsiya jarayonidan keyin uning metabolitlari tomonidan amalga oshiriladi. Na raltitreksid na uning metabolitlarini nuklein kislotalarga inkorporatsiya (o‘ushilib ketish)si kuzatilmaydi. Preparat 5-ftoruratsilga chidamli kolorektal saratonda faoldir, shuningdek ko‘krak bezi saratonida xam ishlatiladi.



Rasm 11.6. Raltetrixid ning kimyoviy to‘zilishi



Rasm 11.7 Gemsitabin ning kimyoviy to‘zilishi

Dezoksitsitidin analoglari orasida (11.7 rasm) onkologiyada amaliy qo‘llaniladigani sitarabindir. Ushbu guruhning yangi vakili gemsitabin 2,2-diflordezoksitsitididir. Metabolizm jarayonida u uch bosqichli fofsorlanishga uchraydi. Uning asosiy metaboliti – gemsitabin trifosfat bo‘lib DNKning oxirgi bo‘limlariga birikadi, DNK-polimerazani faolligini bostirib DNKni replikatsiyasi va qaytarilishini buzadi. Gemsitabinning boshqa metabolitlari

replikatsiyaning boshqa jarayonlariga ham sitotoksik ta'sir etadi (o'z-o'zini ta'sirini kuchaytrish fenomeni).

Gemsitabin bir qancha solid (o'pka saratoni, me'da osti bezi saratoni, siydik kopi saratoni) o'smalarga nisbatan faolligi bilan klinitsistlarning etiborini jalb etadi.

Fludarabin pirimidin antogonisti bo'lib, vidarabinning nukleotid analogidir. Adenozindezaminazaga chidamli. Bir qancha metabolik o'zgarishlardan keyin RNK-reduktazani, DNK-polimerazani, DNK-praymazani va DNK-ligazani ingibirlaydi bu esa DNK sintezini buzilishiga olib keladi. RNK-polimeraza II ni qisman ingibirlab oqsil sintezini to'xtatadi.

Fludarabin vena ichiga tomchilab 25mg/m²/sut qo'llaniladi, yoki peroral 40 mg/m²/sut 5 sutka davomida har 28 kunda takrorlanadi. Davolash maksimal samaraga erishilgunicha davom ettiladi (odatda 6 sikl).

Qo'llashga ko'rsatmalar – surunkali β -xujayrali limfoleykoz, kamroq darajada xavfli Nexodjkin limfomasi. Qarshi ko'rsatmalar – preparatga allergiya, buyrak etishmovchiligi (kreatinin klirensi <30 ml/min), homiladorlik, kukrak bilan emizish.

Nojo'ya ta'sirlaridan: mielosupressiya, dispeptik buzilishlar, neyropatiya, tez-tez siyish, infeksiyon asoratlar, xansirash, yo'tal, shishlar, o'sma lizisi sindromi, allergik reaksiyalar va b.

11.4. Purin analoglari

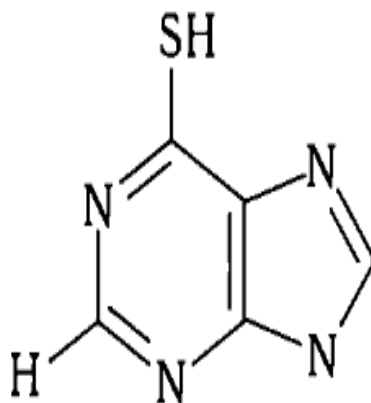
Purin antogonistlari (11.8 rasm)

Purin almashinuviga ta'sir etib DNK va RNK sintezini buzadi. Merkaptopurin va 6-tioguanin purin analoglari xisoblanadi va tabiiy shakllari (gipoksantin, guanin) dan kislorod atomining oltingugurt atomiga almashingani bilan farqlanadi. Organizmda 6-tiourat kislotalagacha aylanadi.

Ushbu preparatlar leykozlar va noxodjkin limfomalarini davolashda qo'llaniladi, ularning asosiy nojo'ya ta'siri bu – suyak ko'migida qon hujayralari

hosil bo'lishini bostirish va me'da ichak traktida hamda og'iz bo'shlig'i epiteliysining regeneratsiyasini buzilishidir.

Bu guruhning yangi preparatlari pentostatin, kladribin, fludarabin ham gemoblastozlarda o'zining yuqori antiblastom faolligini namoyon etgan.



Rasm 11.8. Merkoptopurinning kimyoviy to'zilishi

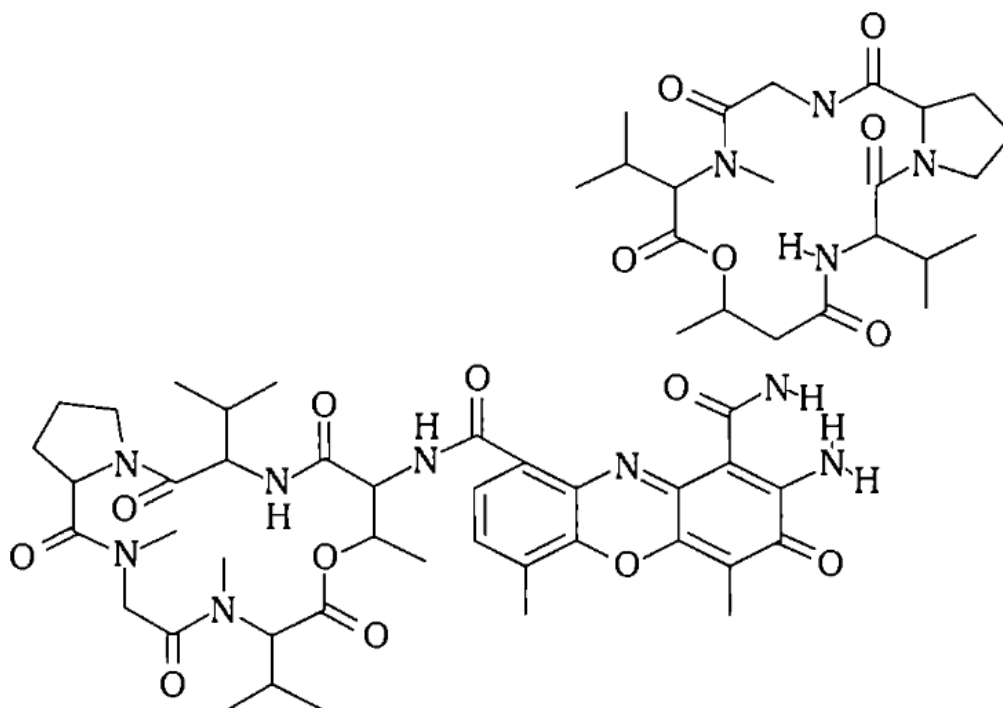
11.5. Tabiiy kelib chiqishga ega antiblastom vositalar

Tabiiy kelib chiqishga ega o'smaga qarshi vositalarga antibiotiklar, o'simliklardan olingan boshqa vositalar (masalan: alkaloidlar), fermentlar kiradi.

O'smaga qarshi antibiotiklar. Bu guruh preparatlari DNK – matritsa darajasida ta'sir etib nuklein kislotalar sintezini buzadi. Daktinomitsin (aktinomitsin *Str. Parvullis*ning hayot faoliyati mahsulidir), doksorubitsin (*Streptomyces peucetius* var *caesius* zamburug'idan olinadigan antratsiklin guruhi antibiotiki) antibiotiklari DNK bilan komplekslar hosil qilib fermentlarning DNK – matritsa bo'ylab harakatlanishini buzadi bu esa yakuniy molekulani shakllanishiga yo'l qo'ymaydi. Bleomitsin (*Str. Verticillus* zamburug'idan olinadi) DNK molekulasida "kertik"lar hosil qiladi, mitomitsin aklillovchi vositalarga o'xshab DNK bilan bog'lanadi va strukturasining buzilishiga olib keladi.

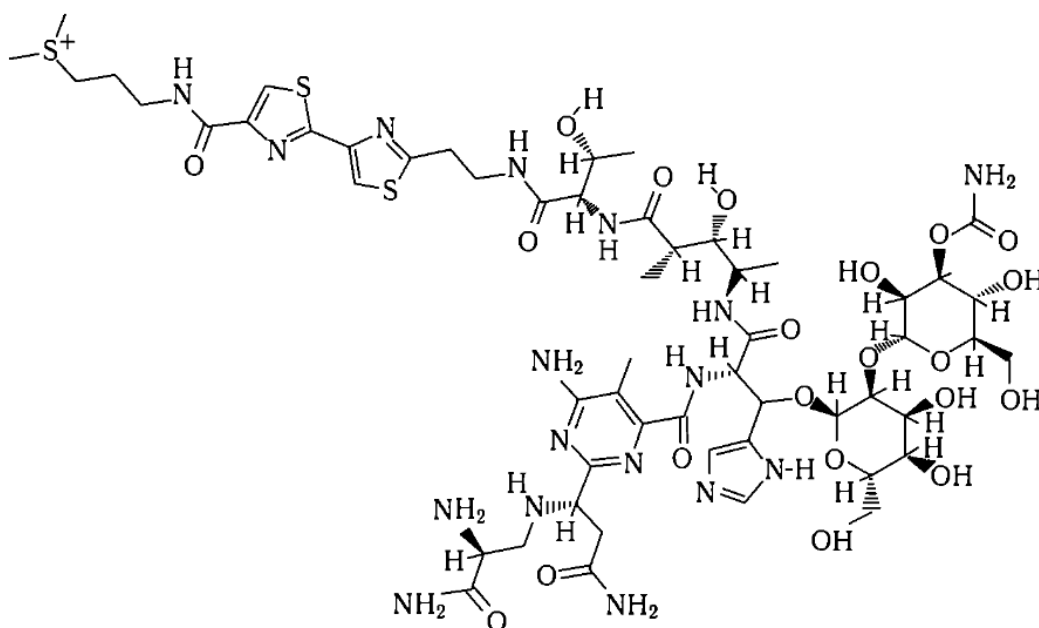
Aktinomitsinlardan (11.9 rasm) amaliy ahamiyatga ega bo'lgani bu aktinomitsin D (daktinomitsin)dir. Daktinomitsin venaga yuborilgandan bir necha daqiqadan keyin umumiy qon oqimidan chiqib ketadi va jigar, buyraklar,

taloqda, soʻlak bezlarida yigʻiladi shuningdek kam miqdorda urugʻdonlarga va bosh miyaga oʻtadi. Daktinomitsin xoriokarsinomada, Vilms oʻsmasida va boshqa oʻsma kasalliklarida kombinirlangan ximioterapiya tarkibida ishlatiladi. Nojoʻya taʼsirlaridan birinchi navbatda meʼda ichak trakti, ogʻiz boʻshligʻi epiteliysiga va qon yaratilishiga antiproliferativ taʼsirini aytish mumkin.



Rasm 11.9. Daktinomistin ning kimyoviy toʻzilishi

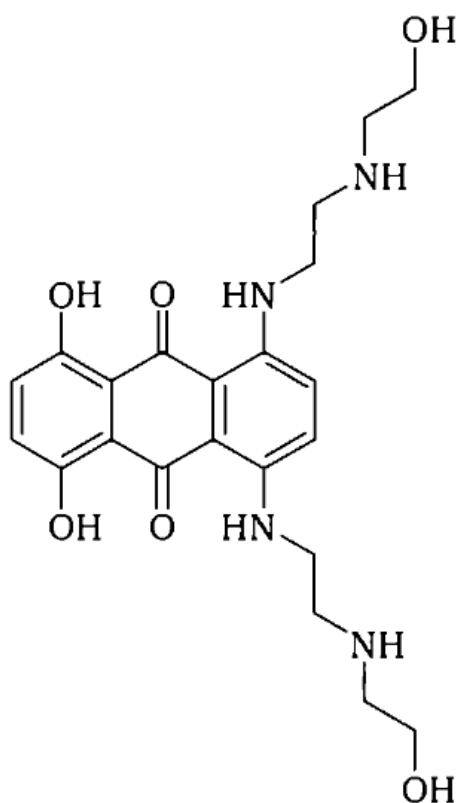
Klinik amaliyotda antratsiklin qatori antibiotiklari eng keng qoʻllaniladi(11.10. rasm). Ularning taʼsir mexanizmi DNK iplari orasiga interkalyasiyasi va kovalent bogʻlanishi, topoizomeraza II bloklanishi, erkin radikallar hosil boʻlishiga olib borishi bilan bogʻliq.



Rasm 11.10. Doksorubistin kimyoviy to'zilishi

Antratsiklin qatori antibiotiklari qon oqimidan tez chiqib ketadi, ammo organizmdan nisbatan sekin 2 sutka davomida peshob (20%) va najas massasi bilan (10%) chiqib ketadi. Ushbu guruh preparatlaridan – doksorubitsin (shuningdek adriamitsin, karminomitsin, farmarubitsin, epirubitsin) gemoblastozlarda va solid o'smalarda qo'llaniladi. Aynan doksorubitsin keng ta'sir spektri sababli eng keng ko'llanilishga ega bo'lib ko'krak bezi saratonida, o'pka mayda hujayrali saratonida, osteogen sarkomalarda, yumshoq to'qima sarkomalarida va gemoblastozlarda samaralidir. Sitostatiklarga xos umumiy xususiyatlar (kungil aynish, kusish, ko'mikda qon hujayralari xosil bulishini kamayishi)dan farqli kardiotoxik ta'sirga ega. Epirubitsin doksorubitsinga nisbatan kamroq kardiotoxikdir.

Antratsiklin guruhiga shuningdek o'tkir leykozlarda faol bo'lgan idarubitsin (11.11) ham kiradi.



Rasm 11.11. Mitoksantironning kimyoviy tuzilishi

Antratsiklinlarga yaqin preparatlarga antratsendionlar va antrapirozolonlar guruhi kiradi. Ulardan klinik amaliyotda mitoksantron qoʻllaniladi, u sut bezi saratonida doksorubitsin bilan deyarli bir hil samaradorlikka ega boʻlgani holda undan ancha kam zaharli. Mitoksantron DNK asoslari juftlari orasiga kirib olib RNK sintezini va mitozni ingibirlaydi (asosan S-fazaning kech bosqichlarida) va proliferatsiyalanuvchi hujayralarga taʼsir qiladi. Preparatning eng yuqori konsentratsiyalari qalqonsimon bezida, oʻpkalarda, jigarda, yurakda va eritrotsitlarda yigʻiladi. Jinsiy bezlar faoliyatini (uzoq qoʻllanilganda) dozaga bogʻliq holda va qaytmas bostirib amenoreya va azospermiya chaqiradi. Bundan tashqari uzoq vaqt qoʻllash ikkilamchi yomon sifatli oʻsmalar rivojlanishiga olib keladi (kechikkan samara). Gepatobilliar (venaga yuborilgandan 5 kun keyin 25% najasda aniqlanadi) va peshob ajratish tizimlari orqali ajratiladi. Buyraklar orqali ajratilish miqdori cheklangan: faqat 6-11% preparatgina venaga yuborilgandan 5 kun keyin peshobda aniqlanadi (65% - oʻzgarmagan preparat, 35 % - ikkita nafaol metabolit holida). Preparatning katta miqdori toʻqimalarda

bog‘lanadi va sekin-asta ajraladi, ya’ni kumulyativ xossalar namoyon qiladi. Mitoksantron gemodializda yoki peritoneal dializda deyarli ajralmaydi.

Fleomitsinlar guruhi antibiotiklariga bleomitsin kiradi. Bleomitsin to‘qimalarda fermentli inaktivatsiyaga uchraydi, bunda inaktivatsiyalovchi ferment faolligi terida va o‘pkalarda boshqa organlardagiga nisbatan kamroq. Bleomitsin turli lokalizatsiyadagi yassi hujayrali saratonlarda va limfogranullematozda faoldir; u moyaklar usmalarida va qon yaratilishiga nojo‘ya ta’siri kamligi uchun gemoblastozlar kombinirlangan ximioterapiyasida qo‘llaniladi. Bleomitsin nuklein kislotalar (asosan DNK) va oqsil sintezini bostiradi. DNK bilan ta’sir uning molekulasiining “qo‘zg‘alishi” va keyinchalik bitta yoki ikkita DNK ipining parchalanishi hamda erkin radikallar hosil bo‘lishi bilan kechadi. DNK fragmentatsiyasi ehtimol DNK-bleomitsin- Fe (II) kompleksining oksidlanishi bilan bog‘liq bo‘ladi va xromosoma abberatsiyalariga olib keladi. Mitotik sikldagi va undan tashqaridagi hujayralarda faollik namoyon qiladi, biroq mitozning G2 fazasida eng yuqori faollik namoyon qiladi. Gipertermiya, dermatitlar, stomatitlar, alopetsiya kabi nojuyta ta’sirlar ko‘rsatadi, ba’zida eng og‘ir asorat xarorat oshishisiz pulmonit rivojlanishi mumkin, pulmonit ko‘pincha upka to‘qimasi fibroziga olib keladi.

O‘simlik kelib chiqishiga ega o‘smaga qarshi vositalar. O‘simliklardan olinadigan o‘smaga qarshi vositalardan eng ko‘p qiziqish vinkaalkaloidlarga (vinblastin, vinkristin va vinorelbin) bildiriladi. Ular pushti bo‘rigul (*Vincarosea*) va pushti kataranta (*Catharantusroseus*) kabi o‘simliklarda uchraydi. Taksanlar (paklitaksel) tinch okeanida uchrovchi tiss o‘simligi *Taxusbrevifoliadan*, dotsetaksel evropa tissi *Taxusbaccata* dan olingan bakkatin alkaloidini qayta ishlab olingan, kamptotetsinlar (irinotekan, topotekan) birinchi marta *Camptothecaacuminata* o‘simligidan olignan, podofillotoksinlar (etopozid va tenipozid) *Podofillumpeltatum* o‘simligidan olinuvchi podofillotoksinlarning sintetik unumlaridir.

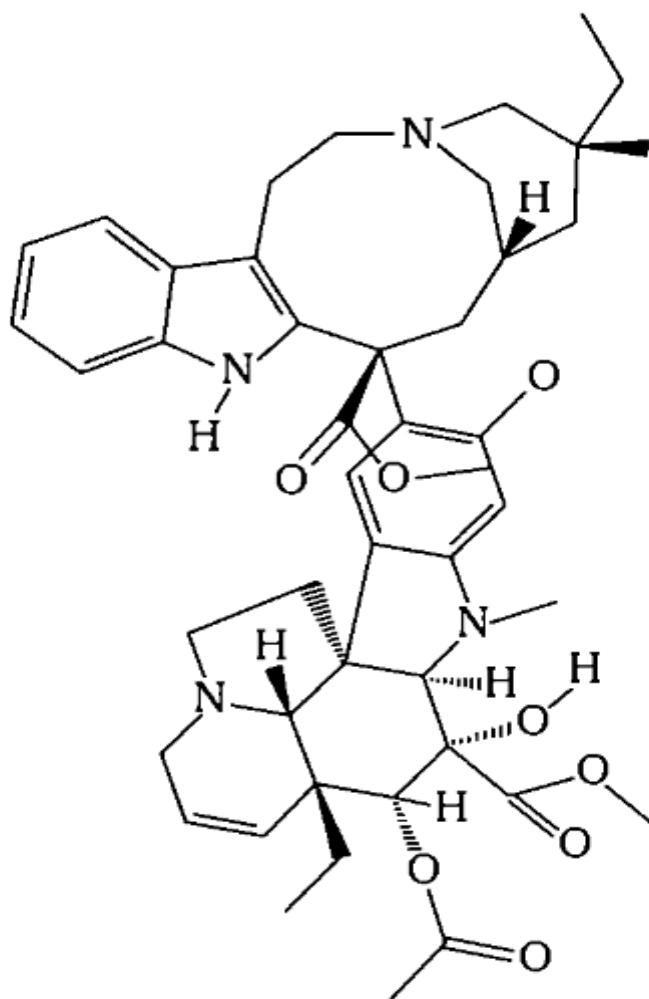
Ta’sir mexanizimiga ko‘ra ular bo‘linadi:

- Ta'sir nuktasi hujayira mitotik apparatning mikrotrubkalari bo'lgan vinaalkaloidlar va taksanlar;
- DNK topoizomeraza I ingibitorlari kamptotetsinlar va topoizomeraza I I ingibitorlari (podofillotoksinlar).

Vinkaalkaloidlar (11.12. rasm) kimyoviy tuzilishida, ta'sir mexanizimida uncha farqlanmagani holda asosan o'smaga qarshi va nojo'ya ta'sirlari bilan farqlanadi.

Bu preparatlar ta'sir mexanizmi mitotik dukning mikrotrubkalari va limfotsitlarning yuza antigenlari oqsili – tubulinning denaturatsiyasiga olib kelishi bilan bog'liq. Vinkaalkaloidlarning tubulin bilan ta'sirlashishi uning depolyarizatsiyasini chaqiradi bu esa mitozning to'xtashiga va limfotsitlarning funksional faoliyatining buzilishiga olib keladi.

Bu alkaloidlar masalan: vinkristin turli hil nojo'ya ta'sirlar ko'rsatadi: qon hosil bo'lishini bostirishi, neyrotoksiklik (paraesteziyalar, nevrologik og'riqlar, ataksiya, arefleksiya, ichak parezi). Vinkaalkaloidlarga shuningdek vindezin va vinorelbin (navelbin) kabi preparatlar ham kiradi. Bu preparatlar turli xil solid o'smalarda: vindezin o'pka saratonida, vinorelbin sut



Rasm 11.12. Vinblastinning kimyoviy to'zilihi

bezi saratonida va o'pka saratonida antiblastom ta'sir qiladi.

Vinblastin limfogranulematozda, limfosarkomalarda, moyaklar saratonida, bachadon xoriokarsinomasida, neyroblastomada qo'llaniladi. Vinblastin hujayra sikli metafazasida hujayraning mitotik bo'linishini qaytar bloklaydi. Ta'sir mexanizmi aminokislotalar metabolizmiga aralashuvi bilan bog'liq, jumladan, glutamin kislotaning Krebs sikliga qo'shilishi darajasida shu jarayonni buzadi va natijada mochevinaga aylanishi to'xtab qoladi. Preparat o'sma hujayrasida RNK-polimeraza fermentini to'xtatishi natijasida DNK va RNK sintezini selektiv bloklaydi.

Vinkristin gemoblastozlar, sut bezi, o'pka saratonida va boshqa yomon sifatli o'smalar kombinirlangan ximioterapiyasida ishlatiladi.

Bu alkaloidlar masalan: vinkristin turli hil nojo'ya ta'sirlar ko'rsatadi: qon hosil bo'lishini bostirishi, neyrotoksiklik (paraesteziyalar, nevrologik og'riqlar, ataksiya, arefleksiya, ichak parezi). Vinkaalkaloidlarga shuningdek vindezin va vinorelbin (navelbin) kabi preparatlar ham kiradi. Bu preparatlar turli xil solid o'smalarda: vindezin o'pka saratonida, vinorelbin sut bezi saratonida va o'pka saratonida antiblastom ta'sir qiladi.

Paklitaksel va dotsetaksel o'xshash tuzilish va umumiy ta'sir mexanizmga ega bo'lgani bilan bir qator klinik ko'rsatkichlar bilan farqlanadi. Ikkala preparat ham sut bezi, tuxumdonlar saratonida va bosh hamda bo'yinning epitelial shuningdek o'pkaning yirik hujayrali saratonida yaqqol ifodalangan o'smaga karshi ta'sir ko'rsatadi. Taksanlarning yakuniy klinik bahosi keyingi klinik tekshirishlarning predmetini tashkil etadi.

Taksanlar vinkaalkaloidlar kabi antimitogenlar xisoblanadi, lekin ularning hujayra mikrotrubka apparatiga ta'siri boshqacharoqdir. Taksanlar hujayraning tubulin oqsilini polimerizatsiyasini chaqiradi va depolimerizatsiyasiga qarshilik qiladi, bunda muvozanat defektlilik mikrotrubkalar tomonga siljiydi, barcha hujayra sikli davomida mikrotrubkalarining tutamlar holida anomal joylashishiga va mitoz davomida yulduzsimon kuyulishiga olib keladi bu esa bo'linayotgan hujayrada hujayra duki shakllanishini buzadi va hujayrani mitozning G₂- va M-fazalarida to'xtab qolishiga olib keladi. Hujayra bo'linish jarayoni bloklanadi va uning sitoskeleti buziladi, bu xarakatchanlikning, hujayra ichi transporti va transmembran signallar uzatilishi buzilishiga olib keladi.

Hozirda mikrotrubochkalarini stabillashtiruvchi Patupilon preparati (11.13. rasm) klinik sinovlardan o'tyapti. Tadqiqotlar ko'rsatishicha patupilon paklitakselga qaraganda mitozni kuchliroq bloklaydi va apoptozni samaraliroq faollashtiradi. Bundan tashqari u paklitakselga va boshqa ximioterapevtik preparatlarga chidamli o'smalarga ta'sir etadi. 1970- yillarda ochilgan DNK replikatsiyasi va transkripsiyasini nazorat qiluvchi topoizomeraza I va II fermentlari o'smaga qarshi vositalarning yangi nishoniga aylandi. Topoizomeraza I ingibitorlari (11.14 rasm) kapmtotetsin, irinotekan va

topotekan hosilalaridir. Ushbu preparatlardan birinchisi kolorektal saratonda samarali, ikkinchisi ptalina preparatlariga rezistent tuxumdonlar saratonida samaralidir. Irinotekan - topoizomeraza I ning spetsifik ingibitoridir, asosan hujayra siklining S-fazasiga ta'sir etadi. Organizmda faol SN-38 metabolit hosil qilib metabollanadi, u faolligi bo'yicha irinotekandan kuchlidir. Irinotekan va uning metaboliti SN-38 topoizomerazy I ning DNK bilan kompleksini stabillashtiradi, replikatsiyaga qarshilik qiladi. Antixolinesteraz faollik namoyon qiladi. Topotekan topoizomeraza I ingibirlaydi, topoizomeraza –DNK kompleksi bilan bog'lanadi va respiralizatsiyaga to'sqinlik qiladi.

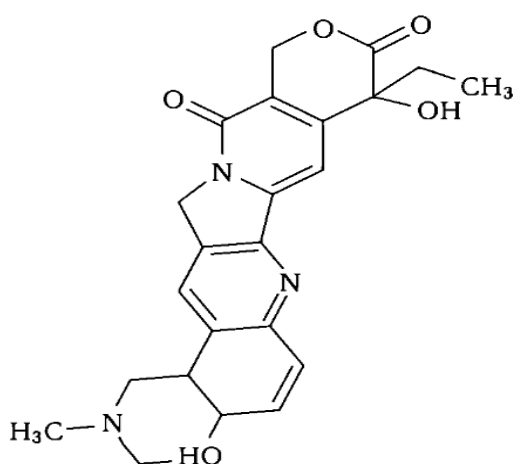


Рис. 11.14. Химическая структура топотекана

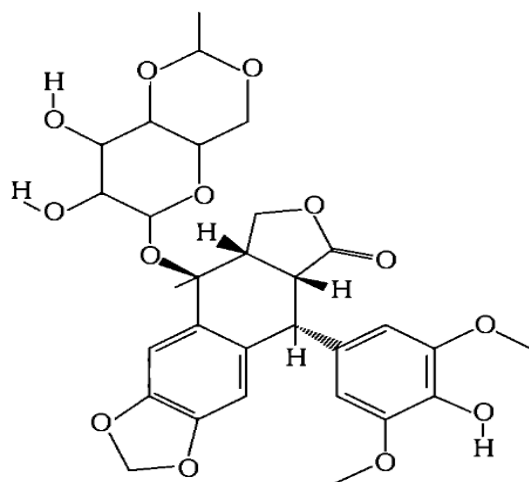


Рис. 11.15. Химическая структура этопозида

Topoizomeraza II ingibitorlariga (11.15 rasm) podofillotoksinlar unumlari tenipozid va etopozid kiradi. Ularga hujayrani G_2 fazasida bloklash xos ya'ni ularni mitozga kirishini to'xtatadi. Etopozid ichga qabul qilganda yaxshi so'riladi, ikkala preparat ham asosan peshob bilan ajraladi. Etopozid fazospetsifik sitotoksik ta'sir qiladi (hujayraning kechki S- hamda G_2 -fazalariga ta'sir etadi). Hujayraga ta'siri dozaga bog'liqdir. YUqori konsentratsiyalarda mitoz stadiyasiga kirayotgan hujayraning lizisini chaqiradi. Past konsentratsiyalarda preparat hujayraning mitoz fazasiga kirishini bloklaydi. Etopozidning eng ahamiyatli makromolekulyar samarasi bu DNK ga ta'siridir, bunda u topoizomeraza II ni fazoviy strukturasini o'zgartirib faolligini bostiradi va DNK ning replikatsiya jarayonini buzadi, hujayra siklini va proliferatsiyani

to'xtatadi. Etopozid nukleotidlar transportini buzadi, bu bilan DNK ning sinteziga va qaytarilishiga qarshilik qiladi.

Etopozid o'pka saratonida, noxodjkin limfomalarida, o'tkir mieloleykozda, moyaklar usmalarida qo'llaniladi. Asosiy nojo'ya ta'sirlari: gematotoksiklik, gastrointestinal buzilishlar, alopetsiya, periferik neyropatiyalar.

Ferment preparatlari

O'sma hujayralariga ta'sir etuvchi ferment preparatlarini qidirish leykozlarda qo'llaniluvchi yangi preparatlar avlodidan asparaginazani yaratilishiga olib keldi. Ba'zi o'smalar hujayrasi asparaginni sintezlamaydi va asosan qonda va limfadagi asparagindan foydalanadi. Asparaginaza asparagin gidrolizini katalizlaydi bu esa birinchi navbatda tezkor ko'payuvchi leykoz hujayralarda oqsillar biosintezi buzilishiga olib keladi. Preparat sezilarli miqdorda suyak ko'migida va periferik qonda o'sma xujayralarini kamaytiradi. SHuningdek ba'zi normal xujayralar (limfotsitlar) ham asparaginni sintezlay olmaydi.

Asparaginni venaga yuborilgandan so'ng konsentratsiyasi o'rtacha 18 soatdan keyin kamaya boradi. Har kungi qo'llanilganda konda asparaginazani doimiy konsentratsiyasini saqlash mumkin. In'ksiyani to'xtatgandan keyin ham 10 kun davomida organizmda fermentning sezilarli faolligi aniqlanadi. Peroral qo'llanilganda preparat faolligini yo'qotadi.

11.6. Gormonlar va gormon antagonistlari.

Klinik amaliyotda qo'llaniladigan o'smaga qarshi faollikka ega gormonlar va antigormonlarga steroid gormonlar va ularning sintetik unumlari, shuningdek nosteroid tuzilishli ammo steroid va steroid-antagonistik ta'sirli birikmalar, gipofizning lyuteinlovchi gormonining rilizing gormonlari kiradi. Bu guruh preparatlarining ta'sir mexanizmi murakkab va organizmda gormonlar muvozanatini o'zgartirish xususiyati va bevosita o'sma hujayrasiga ta'siri bilan bog'liq. O'sma hujayrasida gormonlar uchun spetsifik retseptorlarning borligi ularning gormonlarga sezgirligining asosida yotadi. Antigormonlarning ta'sir

mexanizimi asosida esa ularning hujayra darajasida retseptorlar uchun gormonlar bilan bevosita konkurensiyasi yotadi.

Gormonga bog‘liq hujayralarning gormonal terapiyasining vazifasi esa gipofizar va to‘qima gormonlari produksiyasini bosish orqali o‘sma hujayralari o‘shishini bevosita to‘xtatish yoki uni amalga oshiruvchi ma’lumotlar uzatishni bloklashdan iboratdir.

Steroid gormonlar retseptorlarning oqsil molekulalari bilan komplekslar hosil qiladi, yadroga o‘tadi, xromatin bilan bog‘lanadi va nishon-hujayrada nuklein kislotalar sintezini buzadi; ma’lum dozalarda ular sut bezida (antiesterogenlar), prostata bezida (antiandrogenlar), endometriyda (gestagenlar) proliferativ jarayonlarni bosadi.

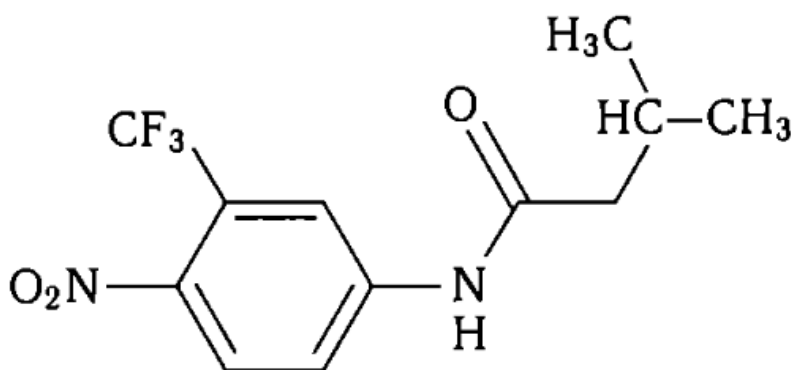
Progestinlar (gestagenlar) ta’sir mexanizimini (11.16 rasm) ularning hujayralar retseptorlari darajasida ta’sir qilib uning differensirovkasiga ta’siri bilan bog‘laydilar. Endometriy va sut bezi saratonida qo‘llaniladi.

O‘shishning autokrin va parakrin omillarining stimulyasiyasi yoki ingibitsiyasi ehtimoli ham istisno etilmaydi. Gormonoterapiya samarasi gipotalamusga va u ishlab chiqaruvchi gormonlarga (gipofiz gormonlari produksiyasini nazorat qiluvchi) bilvosita ta’sir etib ham yuzaga chiqishi mumkin. SHunday qilib gormonoterapiya nishoni bo‘lib gormonal ta’sirga bevosita yoki bilvosita javob beruvchi o‘sma hujayrasi xisoblanadi.

Androgenlarga (11.17 rasm) steroid va nosteroid tuzilishli endogen androgenlar fiziologik faolligini bosuvchi bir qator birikmalar kiradi. Ularning ta’siri nishon a’zolarida androgen retseptorlarni konkurentli bloklashi bilan bog‘liqdir, androgenlar sekretsiyasi va biosinteziga ta’sir etmaydi. Androgen ta’sir u yoki bu darajada bir qator endogen steroid birikmalar progestinlar, esterogenlar va ularning sintetik hosilalariga, shuningdek androgenlarning bir qator hosilalariga xosdir. Steroid antiandrogenlardan eng mashxuri siproteorondir. 1970-yillarda nosteroid birikma karboksianilid hosilalari (flutamid)ning yuqori antiandrogen ta’siri aniqlandi. Ular asosan prostata bezi saratonida qo‘llaniladi.

Antiandrogenlar orasida faqat androgen retseptorlarini bloklovchi (haqiqiy antiandrogenlar) – bikalutamid, flutamid; shuningdek antiandrogen ta'sirli va gonodotrop faollikli (aralash ta'sirli) antiandrogenlar farqlanadi.

Flutamid va bikalutamid (11.18 rasm) androgenlarni hujayra retseptorlari bilan bog'lanishini bloklaydi, oqibatda androgenlarning androgenga sezgir organlarda (jumladan prostata bezida) fiziologik ta'sirini yuqotadi va o'sma o'sishiga to'sqinlik qiladi. Flutamidni qabul qilgandan keyin plazmada testosteron va estradiol miqdori ortishi kuzatiladi.



Rasm 11.18 Flutamidning kimyoviy to'zili

Siproteron ko'proq ifodalagan androgen ta'sirga, chunki digidrottestesteron ta'sirini retseptorlar darajasida bloklashi bilan birga gonodotropin ajratilishini va o'z-o'zidan androgenlar sintezini

to'xtatadi. Qonda testosteron bilan bir vaqtda LG va FSG miqdori ham kamayadi.

Antiandrogen ta'sirning mahsus shaklini 5- α -reduktazani ingibitorlovchi (11.19 rasm) birikmalar namoyon qiladi. 5- α -reduktaza – prostata bezining mahsus fermenti bo'lib testosteronning ancha faolroq shakli – digidrottestesteronga aylanishiga imkon beradi. 5- α -reduktazaning ingibitorlaridan biri prostata bezi havfsiz giperplaziyasida qo'llaniluvchi finasteriddir.

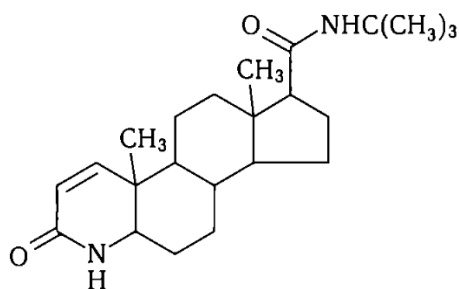


Рис. 11.19. Химическая структура финастерада

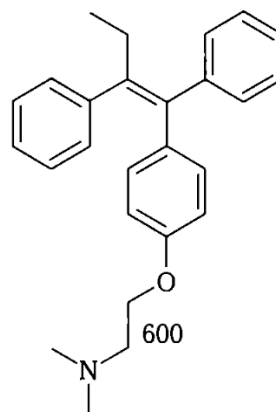


Рис. 11.20. Химическая структура тамоксифена

Odatda antiandrogenlar LHRH (leuteinizing hormone releasing hormone) agonistlari bilan birgalikda qo'llaniladi. LHRH agonistlarini qo'llaganda nojo'ya ta'sirlar rivojlanadi ularni esa antiandrogenlar bilan nazorat qilish mumkin. Ushbu ikki guruh preparatlarini kombinatsiyada qo'llash prostata bezi saratoni bilan kasallangan bemorlarning hayot davomiyligi oshirishga imkon berdi.

Antiestrogenlar (11.20 rasm) esterogen retseptorlarini bloklaydi. Retseptor-gormon kompleksi genning hujayra o'sishini rag'batlantiruvchi promotor uchastkasini nazorat qiladi. Guruhning tamoksifen va toremifen (fareston) preparatlari sut bezi saratonida birinchi qator preparatlaridir. Toremifen esterogen retseptorlari bilan konkurent bog'lanadi va esterogen-retseptor kompleksi xosil bo'lishiga to'sqinlik qiladi va bu bilan esterogenlar tomonidan stimulyasiyalanuvchi DNK sintezi va hujayra bo'linishini bostiradi. Tamoksifen sut bezi saratonini davolashda (ayniqsa menopauzadagi ayollarda) etalon preparat hisoblanadi. Tamoksifenni klinik amaliyotda 1973 yildan buyon ishlatiladi. Hozirgi kunda tamoksifen ad'yuvant terapiya uchun ham disseminirlangan jarayonlari bor bemorlarni davolash uchun ham ishlatiladi. Tamoksifen kasallikning barcha stadiyalarida samarali bo'lib terapevtik dozalarda yaxshi o'zlashtiriladi. Tamoksifen asosiy ko'rsatma (sut bezi saratoni) dan tashqari erkaklarda ko'krak bezi saratonida, endometriy, prostata bezi saratonlarida, gipofiz va b. o'smalarda qo'llaniladi.

Aromataza ingibitorlari (11.21 rasm) onkologik amaliyotda 1970-1980 yillarda qo'llanida boshlandi. Aromataza – sitoxrom R450 ga bog'liq ferment bo'lib, buyrak usti bezlari po'stloq qismida hosil bo'ladigan androgenlarni esterogenlarga o'tkazuvchi ferment.

Aromataza turli organ va to'qimalarda tuxumdonlarda, yog' to'qimasida, skelek mushaklarida, jigarda hamda sut bezi saratoni to'qimasida mavjuddir. Ayollarda premenopauzada esterogenlar asosan tuxumdonlardan tashqarida hosil bo'ladi. Aromatazani ingibirlash ayollarda premenopauzada ham postmenopauzada ham esterogenlarning hosil bo'lishini kamayishiga olib keladi.

Shuningdek premenopauzada organizmda esterogenlarning biosintezining kamayishi qaytar bog'lanish mexanizimi hisobiga gipofizda gonodotropinlar sintezining kuchayishiga olib keladi ular esa androstendion sintezini kuchaytradi esterogenlar miqdori qaytadan oshadi. SHu sababli aromataza ingibitorlari menopauzadagi ayollarda samarasizdir. Postmenopauzada tuxumdonlar va gipotalamus-gipofiz-buyrak usti bezlari funksional aloqasini to'xtatgandan keyin aromataza ingibitorlari organizmda (periferik to'qimalarda, sut bezida) esterogenlarning sintezini sezilarli bosadi.

Asosiy va deyarli yagona birinchi avlod aromataza ingibitori, aromatazaning noselektiv ingibitori – aminoglutetimid. Aminoglutetimid steroidogenez (buyrak usti bezlaridan glyukokortikoidlar sekretsiasini ham)dagi bir qator fermentlar faolligini bostirgani uchun, uni ko'llaganda buyrak usti bezlari holatini (uning gipofunksiasini chaqirishi mumkin) tekshirib turish kerak.

YAngi, yuqori selektiv, yaxshi o'zlashtiriluvchi va qulay dozalash rejimiga ega aromataza ingibitorlarini izlash preparatlarning ikkinchi va uchinchi avlodini paydo bo'lishiga olib keldi. Bugungi kunda yangi nosteroid (letrozol, anastrozol va b.) va steroid (ekzemestan) aromatazaning faol markazi bilan qaytmas bog'lanuvchi aromataza ingibitorlari paydo bo'ldi.



Рис. 11.21. Мишени действия ингибиторов ароматазы

Aromataza ingibitorlarini qo'llashga asosiy ko'rsatmalar postmenopauzadagi ayollarda shuningdek antiesterogenlarga rezistent sut bezi saratonidir.

Gipofizning lyuteinizirlovchi gormonining rilizing gormoni (11.22 rasm) gipofizning lyuteinizirlovchi va follikulstimullovchi gormonlari sekretsiyasini bostiradi, bu bilan gonadalar tomonidan testosteron yo esterogen hosil bo'lishi bosadi.

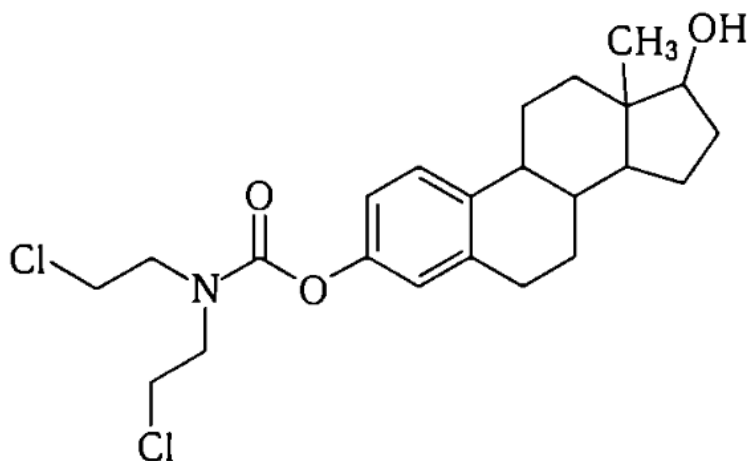


Рис. 11.22. Химическая структура эстрамустина

Davomli sistemik qo'llanilganda (yoki depo-forma) bu preparatlar stimullovchi samara beradi (ayollarda esterogenlar va erkaklarda testosteronning qondagi miqdori biroz oshadi), keyinchalik (taxminan 3 haftalardan keyin) LG va FSG sekretsiasini bosadi, androgenlarning testikulyar sintezini pasaytiradi va tegishli jinsiy gormonlarning qondagi miqdori turli darajada kamayishidan to umuman yo'qolishigacha boradi. Preparat samarasi qaytardir qabul qilish to'xtatilganda testosteron va esterogenlarning qondagi miqdori oshadi.

LGRG analoglari prostata bezi, sut bezi saratonida, endometriozda, bachadon fibrozida qo'llaniladi.

Qayd etish joizki steroid gormonlar (esterogenlar va androgenlar)ni sut bezi va prostata bezi saratonida qo'llash bugungi kunda antigormonlar, aromataza ingibitorlari va gipofizning lyuteinlovchi gormonining rilizing gormoni agonistlariga almashtirildi. Bu preparatlar yaqqol ifodalangan feminizatsiya yoki virilizatsiya chaqirmagani holda, samaradorlikda gormonal preparatlardan qolishmaydi.

Yana bir mahsus guruh preparatlari borki ular ham sitotoksik va gormonal ta'sir qiladi. Bular gormonotsitostatiklar deyilib bu guruhga estramustin (estratsit) kiradi. Estramustin prostata bezi saratonini davolashda qo'llaniladi. Hujayra yadrosiga kirib u mitotik bo'linish jarayonlarini tanlab to'xtatadi; bundan tashqari gipofizning oldingi bo'lagiga ta'sir qilib gonodotrop gormonlarning ishlab chiqarilishini kamaytiradi bu o'z navbatida testosteronning qondagi miqdorini kamaytiradi.

11.7. Biologik reaksiyalarning modifikatorlari va o'smalarning immunoterapiyasi

Biologik reaksiyalarning modifikatorlari (BRM) organizmning o'sma hujayralariga reaksiyasini o'zgartiruvchi va bu bilan ijobiy terapevtik samara beruvchi preparatlardir. Bu ta'sir quydagi omillar bilan aniqlanishi mumkin.

1. tabiiy kelib chiqishdagi agentlarni yoki ularning hosilalarini effektorlar yoki mediatorlar sifatida qo'llash orqali immun himoyani oshirish;

2. effektor mexanizmlarni tiklash yoki oshirish orqali, yoki organizmning o'smaga qarshi reaksiyasini susaytuvchi komponentlarini bosish orqali o'smaga qarshi immunitetni oshirish;
3. o'sma hujayralari yoki o'sma antigenlarini modifikatsiya qilish yo'li bilan organizmning o'smaga qarshi individual immun reaksiyasini oshirish;
4. o'sma hujayralarining transformatsiyasini pasaytirish yoki differensirovkasini kuchaytirish;
5. normal hujayraning ximioterapiya davomida sitostatiklarning zararlovchi ta'siriga chidamliligini oshirish;
6. metastazlanish va neoangiogenezni to'xtatish orqali organizm-o'sma o'zaro ta'sir aspektlarini modifikatsiyalash.

Biologik reaksiyalarning modifikatorlari orasida eng ko'p o'rganilganlari va ishlatiladiganlari immunomodulyatorlardir. Immunomodulyatorlarga sitokinlar (interleykinlar, interferonlar, koloniyastimullovchi omillar) kiradi.

Biologik reaksiyalarning modifikatorlari keng ma'noda tabiiy va sintetik kelib chiqishdagi, organizmga ta'sir qilib bilvosita o'smaga qarshi faollik namoyon qiluvchi vositalardir. Oxirgi yillardagi o'tkazilgan tajribalar o'smaga qarshi immunitet mexanizmlarini tushinishga, jumladan sitokinlarning ahamiyatini baholashga imkon berdi.

Sitokinlar – peptid tuzilishli biologik faol moddalar bo'lib, immun tizim hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va shu tizim hayot faoliyati mahsuli bo'lib uning asosiy regulyatoriya hisoblanadi. Xozirgi kunda o'zining funksional xususiyatlaridan kelib chiqib sitokinlar guruhlariga bo'linadi.

Koloniya stimullovchi omillar (KSO) - bular polipotent o'zak hujayralardan tortib to etuk differensirlashgan qon hujayralarigacha etkazuvchi, ularning funksiyalariga ta'sir etuvchi sitokinlardir.

Guruh preparatlari 1983-85 yillarda ochilgan bo'lib, ularning tuzilishi, funksiyasi uzluksiz o'rganilyapti, maqsad ularni klinik qo'llashni samaradorligini aniqlash va etarli miqdorda olishdir.

Ettita gemopoetik omil etarlicha o'rganilgan:

- Granulotsitar koloniya stimullovi omil – neytrofillar etilishini stimullaydi;

- Granulotsitar-makrofagal koloniya stimullovi omil KSF (GM-KSF) – granulotsitlar va makrofaglar etilishini stimullaydi;

- Makrofagal koloniya stimullovi omil KSF (M-KSF) – monotsitlar etilishini stimullaydi;

- Interleukin-3 (IL-3) va interleukin-11 (IL-11) oq qon, qizil qon tanachalari va megakariotsitlar etilishiga ta'sir etadi;

- Eritropoetin (EPO) - eritrotsitlar va megakariotsitlar o'tmishdoshlariga ta'sir etadi;

- Trombopoetin megakariotsitlar rivojlanishini stimullaydi.

Ayni vaqtda GM-KSF va G-KSF trombositopeniyani oldini ololmaydi. SHuning uchun trombositopeniyada samarali IL-3 va trombopoetinni klinik o'rganish muhim xisoblanyapti. Rossiyada eritropoetin preparatlari ishlatiladi (eritropoetin- α va eritropoetin- β).

Ushbu guruh preparatlarini qo'llash hayot uchun xavfli infeksion asoratlarning oldini olish uchun imkon beradi. Bu neytropeniyali bemorlarda juda ahamiyatlidir.

Ulardan ikkitasi GM-KSF (leykomaks nomi bilan chiqariladi) va G-KSF noglikozirlangan (neypogen yoki filgrastim) va glikozirlangan (granotsit yoki lenograstim) shakllarda chiqariladi. Ular klinika neytropeniya bilan kurashishda qo'llaniladi, shuningdek mielosupressiyani oldini olishda ishlatiladi.

Molgramostim – rekombinant odam granulotsitar – makrofagal koloniya stimullovi omili, suvda eruvchi, glikozirlanmagan, 100 o'rinda izoleysin tutuvchi oqsil. Granulotsitlar va monotsit/makrofaglar proliferatsiyasi va aktivatsiyasini rag'batlantiradi.

Mielosupressiv o'smaga qarshi ximioterapiya olayotgan bemorlarda neytropeniya darajasini va infeksion asoratlarni havfini kamaytirish uchun

qo'llaniladi, shuningdek boshqa suyak ko'migi etishmasligi xolatlari (mielodisplastik sindromlar, aplastik anemiyada) da, autologik yoki singen suyak ko'migini ko'chirib o'tkazganda mieloid qon yaratilishini tezroq tiklash uchun, VICH – infeksiyalardagi leykopeniyalarda qo'llaniladi.

Eng ko'p kuzatiluvchi nojo'ya ta'sirlariga – tana xaroratini oshishi, ko'ngil aynish, hansirash, ich ketishi, terida turli xil toshmalar toshishi, tutqanoq xuruji, kusish, charchoq xissi, anoreksiya, mushak-skelet og'riqlari va astenik xolatlar.

Lenograstim – yuqori darajada tozalangan rekombinant protein, qonning neytrofil qatori hujayralarini proliferatsiyasi, differensirovkasi va faolligini nazorat qiladi. Periferik qondagi neytrofillar miqdorini oshiradi va ularning fagotsitozlovchi va migratsiyalovchi qobiliyatini oshiradi. Nomioid yomon sifatli o'smalarda mielosuppressiv sitostatik terapiya olayotgan bemorlarda neytropeniya profilaktikasi, hamda tug'ma va orttirilgan suyak ko'migi aplaziyasida va VICH – infeksiyalarda qo'llaniladi. Ximioterapiyada granotsit davo kursi tugagach bir sutkadan keyin boshlanadi va xar kuni teri ostiga periferik qonda neytrofillar miqdori stabil darajaga etgunicha qo'llaniladi. Suyak ko'migi transplantatsiyasida xar kuni periferik qonda neytrofillar miqdori normallashtirguncha venaga 30 min. davomida kiritiladi. Nojo'ya ta'sirlari – mushak va suyaklarda og'riqlarga, leykotsitoz, trombositopeniya, in'eksiya joyida og'riqlarga.

Amerika onkologlar jamiyati lenograstim va molgrastimni qo'llanilishiga ko'rsatmalar sifatida tasdiqlagan:

1. Ximioterapiyaning 1 – sikli o'tkazilgandan keyin neytropeniyaning kamaytirish uchun (agar ushu asorat rivojlanish havfi 40% yoki undan yuqori bo'lsa);
2. Ximioterapiyaning qayta siklini o'tkazganda, oldingi sikl febril neytropeniya bilan asoratlangan bo'lsa, qayta ximioterapiyada sitostatik miqdorini kamaytirish maqbul bo'lmasa;

3. YUqori dozadagi ximioterapiyada periferik qondagi yoki suyak ko'migi autotransplantatsiyasida o'zak hujayralarni himoyalash uchun;

4. Uzoq davom etgan antibiotiklar va zambrug'larga qarshi preparatlar qo'llanilgandagi febril neytropeniyada.

Epoetin – rekombinant odan eritropoetini, o'zak hujayralardan eritrotsitlar xosil bo'lishini stimullaydi. Onkologik praktikada asosan nomieloid yomon sifatli o'smalarda platina preparatlarini qo'llagandan keyingi, VICH-infeksiyali zidovudin oluvchi bemorlardagi anemiyalarda qo'llanadi.

Epoetin- α va epoetin- β shaklida qo'llaniladi.

11.8. O'smaga qarshi faollikka ega monoklonal antitelolar

Hozirgi kunda o'sma antigenlari bilan assotsirlangan antitelolar ishlatilyapti. O'sma bilan bog'langan antigenlarga antitelolar ta'sir

qilib o'sma hujayrasini zararlashi mumkin, shuningdek immunokinlar va radioizotoplarni tashuvchi sifatida ishlatilishi mumkin.

O'sma hujayralaridagi bir qancha antigenlar o'rganilgan bo'lib diagnostik va terapevtik maqsaddagi ishlatilayotgan antitelolar uchun nishon bo'lishi mumkin. Ushbu maqsadda tajribada qo'llanilgan birinchi antitelo kalamush antitelolari bo'lgan, ular esa klinikada ishlatishni iloji bo'lmadi.

Inson antitelosini gen injineriyasi usuli bilan olinishi uni klinik qo'llash uchun yaroqli qildi.monoklonal terapiyaning yuqori darajada samaradorligi antitelolarning ta'sir mexanizimi bilan bog'liq. Antitelolarning sitotoksik ta'sirining mexanizimi o'z ichiga komplement tizimining faollashuvini, hujayraga bog'liq sitotoksiklikning induksiyasi, apoptoz induksiyasi, retseptorlar blokadasini va hujayra ichi signallari uzatilishining to'xtatilishi, idiotti-antiidiotip javobining induksiyasi kabilarni oladi.

Alemtzumab – gen – injeneriyasi usuli bilan olingan, odam IgG1 κ -monoklonal antitelosi; CD52 antigeni bilan ta'sirlashib limfotsitlar lizisini chaqiradi, bu antigen barcha V- i T-limfotsitlarda, monotsitlarda, timotsitlarda

va makrofaglarda ekspressiyalanadi. O‘zak hujayralar va hujayra o‘tmishdoshlarini zararlamaydi; ko‘rsatmalar – surunkali limfoleykoz.

Rituksimab – maymunlardan olingan antitelo, CD20 B-hujayralar bilan ta’sirlashadi; bu preparat klinik amalyotda V-hujayrali ximioterapevtik preparatlarga chidamli noxodjkin limfomalarini davolashda ishlatiladi. Rituksimab ta’sir mexanizimi antiteloga bog‘liq hujayra va komplementli sitotoksiklik bilan bog‘liq bo‘lib limfoma hujayralarida va normal CD20⁺ limfotsitlarda apoptoz chaqiradi. Sirkulyasiyadagi limfomali va normal V-limfotsitov CD20⁺ lar miqdori kamayadi. V-limfotsitovlarning past darajasi 3-6 oy davomida saqlanib qoladi. Bunda infeksiyon asoratlarning xavfi oshishi kuzatilmaydi. Bu katta extimol bilan immunoglobulinlarnig qondagi miqdori o‘zgarmasligi bilan bog‘lik. Rituksimab CD20-musbat V-hujayrali noxodjkin limfomalarini davolashda yuqori mustaqil (ximioterapiyasiz) faollikka ega.

Follikulyar limfomalarda samara 70-75%, mantiya zonasi limfomalarda 35-40%. Bunda to‘liq tuzalish 10-40% orasida. Rituksimabning kam zaharliligini etiborga olib umumiy ahvoli og‘ir bemorlarda o‘zini qo‘llaniladi. Boshqa hollarda eng ratsional metod rituksimab va ximioterapiyani birgalikda qo‘llashdir. Immuno- va ximioterapiyaning ratsionalligi o‘rganilayapti.

Rituksimabni buyurishga kursatmalar CD20⁺li yuqori va past differensirlangan noxodjkin limfomalari.

Rituksimab ximioterapiya bilan birgalikda (og‘ir bemorlarda) yoki ximioterapiyadan keyingi remissiyani tutib turish uchun ishlatiladi. Rituksimabning sezilarli mustaqil samaradorligiga qaramasdan uning limfomalarning ba’zi agressiv formalari bilan kasallangan bemorlarda samarasi kamroqdir.

Retsidivlanuvchi limfomali bemorlarning yarmi va retsidivlanuvchi agressiv limfomali bemorlarning 67% i rituksimabni ko‘llaganda remissiyaga erishmaydi. Anti-CD20 antitelolari asosida yangi radioimmunotoksinlardan foydalanish imkoniyatlari ochilyapti. Radioaktiv izotoplar bilan nishonlangan

anti-CD20 antigeniga monoklonal antitelolar asosidagi ikki preparatga noxodjikin limfomalarida qo'llashga ruhsat berildi.

Ibritumomab (zevalin) Mabteri bilan radioaktiv ittriy-90 izotopi bilan kon'yugatdir. Zevalinga ko'rsatmalar bo'lib retsidivlanuvchi va refrakter kamroq xavfli noxodjikin limfomalaridir.

CD20⁺ noxodjikin limfomalarini davolashda beksar birinchi qator preparatidir. Bugungi kunda beksarning yuqori darajada samaraliligiga qaramay uni ishlatish etika jixatidan so'roq ostida turibdi. Sababi remissiyaning davomiyligi jihatidan boshqa noizotop preparatlardan ustunlikka ega emasligi, infeksiya va gemorragik asoratlar, trombositopeniya 4 darajasi kabi nojo'ya ta'sirlar.

Yaqindagina gerseptin (trastuzumab) – maymun monoklonal antitelosi ishlab chiqildi, uning nishoni HER-2/neu onkogenining retseptoridir, bu gen sut bezining saratonida giperekspressiyaga uchraydi.

Gerseptin HER-2/neu li o'smalarda ximioterapiya bilan kombinatsiyada samarani ancha oshiradi.

11.9. Retinoidlar

Hujayra differentsiatsiyasini kuchaytiradigan xususiyatlarga ega dorilarga retinoidlar mansub (11.23-rasm). Tretinoin (barcha Trans retinoik kislota) tabaqalanish jarayonlarini rag'batlantiradi va yadroga retin kislota retseptorlari bog'lanishiga asoslangan proliferatsiyani tormozlaydi.

Leykemik klondan kelib chiqadigan primitiv promielotsitlarning dastlabki etilishini va ularning normal poliklonal gemopoetik hujayralar tomonidan suyak iligi va periferik qonda almashinishini faollashtiradi, ya'ni remissiyaga olib keladi. Remissiyaning davomiyligi o'rtacha 2-4 oyni tashkil qiladi. O'tkir promielotsitar leykozni davolashda ishlatiladi.

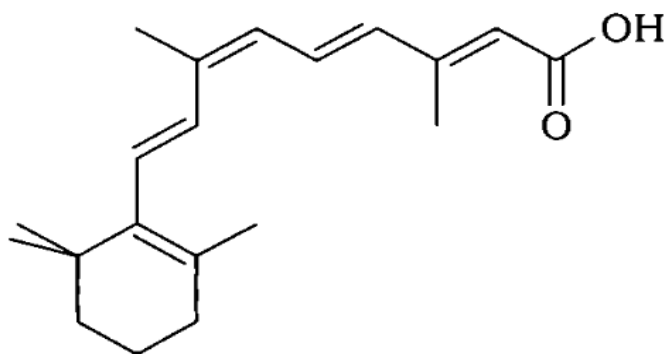


Рис. 11.23. Химическая структура третиноина

11.10. Angiogenez ingibitorlari

Angiogenez ingibitorlari guruhining preparatlari, o'simtaning yangi tomirlari shakllanishiga to'sqinlik qilish qobiliyatlari tufayli potensial o'smaga qarshi dori vositalariga kiradi.

Angiogenez – o'simta paydo bo'lishining zarur bosqichi bo'lib, u atrofdagi to'qimalarni zararlashiga yordam beradi. O'sib boruvchi o'smaning hujayralarini oziqlantirish uchun yangi tomirlar kerak, ular shuningdek metastazning usullaridan biri hisoblanadi. O'simtadagi yangi qon tomirlarining paydo bo'lishi to'xtatilsa va yo'qotilsa, u keyinchalik o'sish va tarqalishga qodir bo'lmaydi, deb hisoblashadi. SHunday qilib, angiogenez ingibitorlaridan foydalanish, bizga o'simta hajmini cheklash yoki hatto hajmining kamayishiga sabab bo'ladi va shuningdek, gematogen yo'l orqali o'simta metastazining oldini oladi. Hozirgi kunda chet elda angiogenez ingibitori sifatida allaqachon neksavar ishlatilmoqda.

11.11. O'smalarni davolash uchun boshqa preparatlar

O'smalarni davolash uchun boshqa preparatlar (11.24 rasm). O'smalarni davolash uchun, odatda «ximioterapiya» sifatida qabul qilinmaydigan qator preparatlardan foydalaniladi.

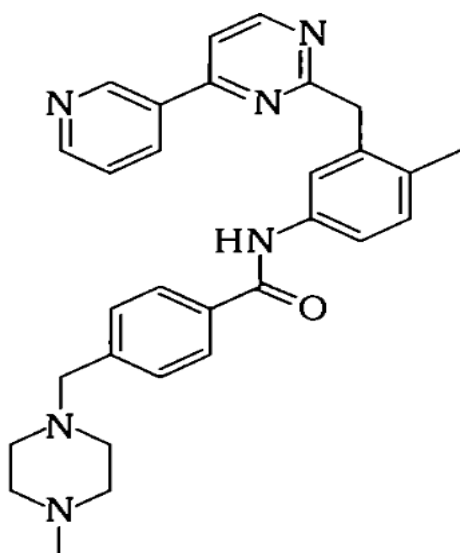


Рис. 11.24. Химическая структура иматиниба

Selektivlik namoyon qilmaydi; *in vitro* sharoitda trombotsitar o'sish omili va va ildiz hujayra omili tirozinkinaza retseptorlarini ingibirlaydi. Bundan tashqari, imatinib oshqozon-ichak o'smalarida ifodalangan KITiPDGF kinaz retseptorlarining mutant shakllarining blokatori hisoblanadi. SHunday qilib, imatinib surunkali mieloleykoz va qator oshqozon-ichak o'smalarini davolash uchun ishlatiladi.

Tadqiqotchilar o'simta hujayralarida kechadigan jarayonlar haqida yangi ma'lumotlar olishmoqda, ular standart ximioterapevtik vositalarga nisbatan o'simta hujayralariga ko'proq tanlab ta'sir qiluvchi dorilar ustida ishlashmoqda. Ularning aksariyati muayyan genlardagi mutatsiyaga uchragan hujayralarga yoki ushbu genlarning juda ko'p nusxasini ifodalovchi hujayralarga ta'sir qiladi.

Hozirgi kunda ushbu dorilarning bir nechitasi mavjud. Ularga sorafenib, imatinib, gefitinib va erlotinib mansub.

Sorafenib kinaz guruhidagi fermentlarning ingibitori. O'simta hujayralarining ko'payishini oldini olish o'simta to'qimasida angiogeneznining pasayishi bilan birga kechadi; ko'rsatma – metastatik buyrak-hujayrali karsinoma va gepatatsellyulyar karsinoma.

Surunkali mieloleykozda Filadelfiya xromosomalari tomonidan ishlab chiqarilgan, g'ayritabiiy ferment - imatinib proteintirozinkinaza (Bcr-Abl tirozinkinaza) ingibitori saratonga qarshi xususiyatlarga ega. Bu, BCR-ABL-

ijobiy o'simta hujayralarining proliferatsiyasini buzib, ularning apoptozini rag'batlantiradi.

Kimyoterapiya uchun ishlatiladigan ba'zi preparatlar ta'siri faol ko'payadigan hujayralarni yo'q qilishga asoslangan bo'lsa, boshqa bir dorilar ta'siri o'simta hujayralarini normal hujayralardan ajratish xususiyatiga asoslangan. Odatda, bu dorilar an'anaviy ximioterapiyaga nisbatan kamroq jiddiy nojo'ya ta'sirlarga sabab bo'ladi.

Gefitinib (11,25-rasm) – ekspressiyasi juda ko‘plab organ o‘smalarida kuzatiladigan epidermal o‘sish faktori (EGFR) tirozinkinaza retseptorlarining selektiv ingibitori hisoblanadi; dori turli inson o‘simta hujayra bosqichlari, metastazlanishi va angiogenezi, shuningdek o‘simta hujayralarining apoptozini kuchaytiradi, ximioterapevtik preparatlar, nur va gormonal terapiyaning o‘smaga qarshi faolligini oshiradi.

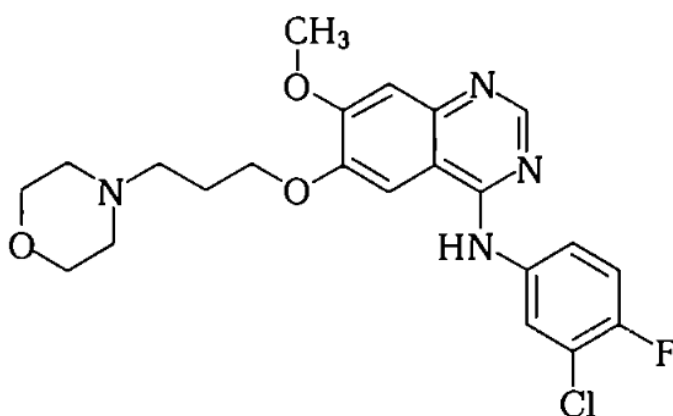


Рис. 11.25. Химическая структура гефитиниба

Iressa, platina va docetaxel unumlari saqlovchi ximioterapiyaga chidamli mahalliy tarqalgan yoki metastatik yirik hujayrali o'pka saratonini davolash uchun ishlatiladi. Erlotinib (Tarseva) Gefitinib strukturasi va klinik faoliyat spektriga o'xshash preparat hisoblanadi.

11.12. Buyrak va jigar saratonida target terapiyadan foydalanish istiqbollari

Xavfli o'simtalar orasida kasallanish darajasi bo'yicha buyrak saratoni 10-o'rinda bo'lsada, o'sish darajasi bo'yicha faqat prostata saratonidan keyin turadi. [1].

Bugungi kungacha buyrak hujayralari karsinomasi uchun eng samarali davolanish usuli jarrohlik bo'ldi [2]. Biroq, kasallikning tarqagan shakllarida undan foydalanish cheklangan ko'rsatmalarga ega, odatda, palliativ nefrektomiya [3, 4] va turli lokalizatsiyalarda yirik metastazlarni olibtashlash bilan chegaralanadi [5].

Buyrak saratoni ximioterapiyasining murakkablik darajasi o'simta hujayralarida sitostatiklarni hujayradan ajratuvchi R-170 membrana glikoproteinini kodlaydigan dori vositalariga ko'plamchi barqarorlik genining (DVKBG-1) ekspressiyasi bilan aniqlanadi. An'anaviy sitostatiklardan foydalanganda dori bilan davolash uchun o'rtacha ob'ektiv javobga erishish chastotasi 0% dan 6,4% gacha bo'ladi [6-8].

Biroz yaxshiroq natijalar, ba'zan interferon-2- α (IFN- α) va interleykin-2 (IL-2) bilan immunoterapiyadan foydalanganda erishilgan. Interferon- α terapiyasiga ob'ektiv javob 2% to'liq ta'sir chastotasida 10-20% holatlarda aniqlangan va [9].

2002 yilda Motzleri va boshq., interferon- α bilan davolangan 463 nafar bemorlarning davolash natijalarini tahlil qilib, somatik holat sifatida tasniflangan (Karnovsky shkalasi bo'yicha <80% miqyosda), laktat dehidrogenazaning yuqori darajasi (me'yordan 1,5 marta yuqori) giperkalsiemiya (kalsiy konsentratsiyasi >10 mg/dl), anemiya (gemoglobin <13 g/dl) va boshlang'ich tashxis vaqtidan boshlab tizimli davolash boshlanishigacha (<1 yil) omillar prognozini aniqlashgan. Olingan natijalar asosida guruhlarini yomon (xavf omili 3 dan ortiq, umr davomiyligi 6 oy), o'rtacha (xavf omili 1-2, umr davomiligi 14 oy) va qulay prognozlarga ajratuvchi MSKCC (MemorialSloan-KetteringCancerCenter) bashorat modeli ishlab chiqilgan,

Sitokinlar bilan davolash yaxshi prognoz guruhida yuqori samarali (xavf omillari 0, umr davomiyligi medianasi 30 oy), o'rtacha prognozli bemorlar guruhida kam samarali va yomon prognoz bo'lgan bemorlar guruhida samarasiz ekanligini ko'rsatdi: somatik holat (Karnovsky shkalasi bo'yicha <80%) laktat dehidrogenaza, darajasi yuqori (me'yorga nisbatan LDG>1,5 barobar),

giperkalsiemiya (tuzatilgan kalsiy konsentratsiyasi >10 mg/dl), anemiya (gemoglobin <13 g/dl), va boshlang'ich tashxisdan davolash tizimli davolash boshlangunicha vaqt <1 yil oldin [10].

Interleykin-2 bilan 600 000-720 000 XB / kg dozada, har 8 soatda vena ichiga 15 minutlik infuziya ko'rinishida 5 kun mobaynida davolash umumiy samaradorligi (o'xshash davrlar 5-9 kun oradan keyin takrorlanganda, kurslar o'rtasidagi interval - 1,5-2,5 oy) 15% ni, to'liq va qisman remissiyalar chastotasi mos ravishda, 7% va 8% ni tashkil etgan [11].

IFN va IL-2 kombinatsiyasi bilan, shuningdek sitokinlar va sitostatik dorilardan birga foydalanish natijasida e'tiborga loyiq muvaffaqiyatga erishilmagan [12, 13].

Shu sababli, zamonaviy onkologiya mahalliy darajada rivojlangan va tarqalgan renal-hujayrali karsinomalarni davolash uchun tubdan yangi farmakologik vositalarga muhtoj.

Bunday dori vositalariga o'simta hujayralarining patologik proliferatsiyasini aniqlovchi, signal yo'llarini (S-Raf, VEGF-R, PDGF-R, c-kiti Fit-3) susaytirish orqali angiogenezga ta'sir ko'rsatuvchi, target davolash uchun mo'ljallangan Neksavar (sorafenib) dori vositasini kiritish mumkin.

Ras-Raf-MEK-ERK signalizatsiyasining faollashuvi hujayra o'sishi va tarqalishi jarayonlarida muhim rol o'ynaydi. RAS va RAF oqsillarining patologik o'zgarishlari mitogen-faollashadigan proteinkinaza (MEK) yuqori faollashuviga, shuningdek hujayra tashqarisidagi signal beruvchi kinaza (ERK) va, binobarin, hujayra o'sishi va uning mitoz faolligining buzilishiga olib keladi [14]. Sorafenib kinaza faolligini bloklash hisobiga uning nofaol konfiguratsiyani saqlab turib, Raf ni bog'laydi. Bu ERKning faollashuvi, o'sishning blokadasi va o'simta hujayralarining tarqalishining pasayishiga olib keladi [15].

Bundan tashqari, Sorafenib angiogenez uchun mas'ul, usiz o'simta hujayralari o'sishi mumkin bo'lmagan tomir endotelial o'sish faktori (VEGF) va trombotsitar o'sish faktori (PDGF) retseptorlarining kinaz faolligini ingibirlash xossasiga ega. Sorafenib VEGFR-2 i VEGFR-3, shuningdek PDGFR-b, s KIT i

FIT-3 retseptorlarining kinaz faolligini ingibirlagan holda angiogenez bosqichlarida endoteliotsitlarning migratsiyasi, farqlanishi va tarqalishi kabi asosiy bosqichlarni susaytiradi [16]. Sorafenibning VEGFR va PDGFR retseptorlari tirozinkinaz faolligini, shuningdek RAF-MEK-ERK retseptorlarining serin/treoninkinaz faolligini ingibirlash xususiyati *in vitro* bioximik tadqiqotlarda namoyish etilgan [16, 17].

Sorafenib (Neksavar) ning antiangiogen ta'siri, insondagi bir necha turdagi o'smalar, shu jumladan, buyrak o'simalari uchun klinikoldi bosqichda tasdiqlangan [18].

Neksavar 14 yildan buyon FDA tomonidan buyrak saratoniga qarshi dori sifatida tasdiqlangan birinchi dori bo'ldi. Preparatning peroral dozasi 2005 yil dekabrda tasdiqlangan. Bunga 903 nafar buyrak saratoni bilan og'rigan, tasodifiy ravishda davolash va platsebo guruhlariga bo'lingan bemorlar ustida olib borilgan keng ko'lamli klinik tadqiqotlar ustida tasdiqlandi [19]. Davolash guruhida to'liq javob olingan faqat bittagina holat borligiga qaramay, stabilizatsiya 73%, platsebo guruhida esa 53%, o'simta progressiyasi esa Neksavar olgan bemorlarda 12%, platsebo guruhida esa 37% bo'lgan. Progressiyasiz umr davomiyligi tahlil qilinganda Neksavarning (mediana 24-hafta) platsebo bilan solishtirganda afzalligi (12 hafta, $r < 0,00001$) yaqqol ko'rsatilgan.

Sorafenibning progressiya belgilarisiz umr davomiyligini ta'minlashdagi afzalligi, platsebo buyurilgan bemorlar bilan solishtirganda, yoshi, somatik statusi (MSKCC), metastazlar uchun oldingi davolash, sitokinlar bilan ilgari amalga oshirilgan davolash, buyrak saratoni mavjudligini aniqlash vaqti, jigarda va o'pkada metastazlar borligidan qat'iy nazar barcha kichik guruhlar ichida saqlanib qolgan [19].

O'tkazilgan tahlil, ushbu tadqiqotni ilgari randomizatsiyalangan platsebo guruhidagi bemorlarga sorafenib tayinlagan holda tubdan o'zgartirish zarurligini ko'rsatdi. Platsebo olgan bemorlarni Sorafenib bilan davolash guruhiga

o'tkazilganidan 6 oy so'ngra bemorlarning umr davomiyligini qo'shimcha tahlil qilinganda, platsebo guruhiga randomizatsiya bo'lgan bemorlarga nisbatan sorafenibga randomizatsiyalangan bemorlarning umr davomiyligi mos ravishda (19,3 va 15,9 oy) bo'lgan [20].

SHuningdek, Sorafenib III bosqichda yon ta'sirlarning yaxshi boshqarilishi bilan qoniqarli tolerantlik profilini namoyish etdi. Zaharlilikning ko'pgina belgilari 1-va 2 daraja og'irlikda bo'lib, asosan gipertoniya, charchoq, oshqozon-ichak, dermatologik va nevrologik alomatlarni o'z ichiga olgan. Sorafenib terapiyasi fonida 3 va 4-darajali gematologik va biokimyoviy og'ishlar bemorlarning faqat 2% rivojlandi. III bosqichda terapiyaning to'xtatish chastotasi 10% ni, platsebo guruhidagi 8% bilan solishtirilganda, tashkil etgan.

Preparat nisbatan kam zaharli hisoblanadi. Eng toksik belgilar toshmalar (16% ga nisbatan 40%), diareya (43% va 13%) va teri reaksiyasi (30% va 7%). Uchinchi darajali zaharli ta'sirlar Neksavar olgan bemorlarning 11% dan kamrog'ida aniqlangan.

Neksavarning yaxshi o'tuvchanlik profili boshqa dorilar bilan jumladan, o'smaga qarshi ta'sirni potensial darajada oshiradigan yuqori sitotoksik bilan birlashtirish mumkinligini ko'rsatadi [21].

Davolash sorafenibning sutkasiga ikki marta per os 400 mg dozada hamda haftasiga 3 marta interferon- α 10 million TB dozasi bilan birgalikda 8 haftalik kurslar shaklida buyurilgan. Effektni baholashi mumkin bo'lgan 24 nafar bemor orasida RECIST mezonlari bo'yicha ob'ektiv javoblar chastotasi 42% ni tashkil etgan (qisman regressiya - 38%, to'liq regressiya - 4%).

Ikki tadqiqotda ilgari davolanmagan, buyrak saratoni bilan og'rigan bemorlarda interferon- α terapiyasiga sorafenibni qo'shib foydalanishning o'rni baholangan. Gollob va boshq., protokoliga avval davolanmagan metastatik buyrak karsinomasiga ega bo'lgan 31 nafar bemorni kiritilgan edi.

Hech bo'lmaganda, bitta davolash davrini tugatgandan so'ng, bemorlarning 46% da o'sma jarayonining barqarorlashuviga erishilgan. Ko'p hollarda, zaharlilik 1 va 2 daraja og'irlikdagi ko'rinishda bo'lgan va

quyidagilarni o'z ichiga olgan: holsizlik (78%), anoreksiya (74%), toshma (70%; 3-bosqich - 11%), diareya (67%) vazn yo'qotish (63%), gipofosfatemiya (59%; 3-bosqich - 33%), ko'ngil aynishi (56%), neytropeniya (48%; 3-bosqich - 19%), alopetsiya (44%) va stomatit (26%) [22].

SWOG tadqiqotida ham bundan oldin davolanmagan 58 nafar buyrak saratoni bilan og'rigan bemorlarda sorafenib va interferon- α kombinatsiyasining samaradorligi baholangan. Davolanish rejimi Gollob va boshqalar protokoliga o'xshash bo'lgan. Davolanishga javoblar chastotasi 19% ga teng. Bemorlarning 50% i toksiklik namoyon bo'lishi kuzatilgan [23]. Ushbu tadqiqotlar sorafenib va sitokinlar hamkor terapiyada qo'llash imkoniyatini namoyish etadi. Bunday kombinatsiyaning monoterapiyadan afzalligini tasdiqlash uchun uni istiqbolida o'rganish zarur.

2002 yilda qariyb 600 ming kishi jigar saratonidan vafot etgan, shu jumladan, Xitoy, Janubiy Koreya va YAponiyada 370 ming, Evropa Ittifoqida 57 ming kishi va Qo'shma SHtatlarda 13 ming kishi halok bo'lgan.

Saratonning yana bir turi, davolashda hozirgacha katta qiyinchiliklar bo'lgan gepatotsellyulyar saraton bo'lgan - jigar saratoni eng keng tarqalgan shakli, jigar xavfli o'simtalari bo'lgan kattalarning 90% uchraydi. Jigar saratoni dunyoda saraton kasalliklari chastotasi orasida oltinchi, saraton kasalligining o'limiga sabab bo'lishi bo'yicha uchinchi o'rinni oladi. Har yili, butun dunyo bo'ylab 600.000 dan ortiq jigar saratoni holatlari ro'yxatga olinadi (Xitoy, Janubiy Koreya, YAponiya va Tayvanda 400.000 dan ortiq, Evropa Ittifoqida 54.000 va Amerika Qo'shma SHtatlarida 15000dan ortiq holatlar), kasallik xavfi o'sishda davom etmoqda.

Yangi Angliyaning Tibbiy jurnali Neksavarni jigar saratoni bilan kasallangan bemorlarni davolashda ishonchli tadqiqot natijalarini nashr etgan [24]. Gepatotsellyulyar karsinomada (GSK) sorafenibni baholash uchun xalqaro randomizatsiyalangan, platsebo-nazoratli III-chi bosqich tadqiqotlari uchun oldindan tizimli davolash olmagan 602 nafar jigar saratoni bo'lgan bemorlar tahlil qilingan. Tadqiqotning asosiy maqsadi Neksavar olgan va platsebo olgan

bemorlardagi simptomatik sogʻlomlashishning umumiy davomiyligini va vaqtini solishtirish edi. Tadqiqotning ikkilamchi maqsadlari umumiy javob darajasini, kasallikning nazorat darajasini va dori xavfsizligini oʻrganish edi.

Neksavar guruhidagi umumiy omon qolish mediasi 10,7 oyni tashkil etgan boʻlsa, platsebo guruhida 7,9 oyga ($HR = 0,69$, $r = 0,0006$) teng boʻlgan. SHu bilan birga, guruhlar oʻrtasida simptomatik rivojlanishni boshlash jihatidan farq yoʻq boʻlgan [24].

Uning operatsiya qilib boʻlmaydigan, mahalliy tarqalgan va dissemiirlangan buyrak oʻsimtalari boʻlgan, yaxshi va oʻrta prognozli bemorlarga birinchi qator terapiya sifatida, sitokinlarga refrakter, shuningdek jigar oʻsmalarida qoʻllanilishi uchun etarli ilmiy asoslar va klinik dalillar ham bor.

Oʻrganishning III-chi bosqich natijalari shuni koʻrsatdiki, platsebo qabul qilgan, operatsiya qilib boʻlmaydigan jigar saratoniga (jigar yoki saraton) muhtalo boʻlgan bemorlarga nisbatan Neksavar (Sorafenib) qabul bemorlar uchun mutlaq oʻlim xavfi 31% kamroq qayd etilgan.

Bu, Neksavar olgan bemorlarda umr davomiyligi medianasi 44% ga koʻtarilgan degan maʼnoni anglatadi. 2007 yilda ushbu noyob natijalarga asoslanib, Neksavar AQSH va Evropada jigar GSK ni davolashda foydalanish uchun maʼqullandi.

Ayni paytda, xalqaro tadqiqot guruhlar, davlat organlari, farmatsevtika kompaniyalar va mustaqil olimlar tomonidan Neksavardan monoterapiya yoki buyrak saratoni, metastatik melanoma, sut bezlari saratoni va kichik hujayrali oʻpka saratoni kabi qator kasalliklarda kombinatsion terapiyaning bir qismi sifatida yordamchi davolash uchun foydalanishni baholash boʻyicha klinik tadqiqotlar oʻtkazilmoqda.

Shunday qilib, Sorafenib - multikinaz ingibitori, turli hujayra darajalarida taʼsir qiladi va ikki muhim jarayon - oʻsimta hujayralari proliferatsiyasi va vaskulyarizatsiyasi (qon tomirlarining oʻsish) susaytiradi.

Bu koʻrsatkichni solishtirish uchun bemorlarning oʻzlari tomonidan toʻldirilgan anketa qoʻllanilgan. Neksavar guruhidagi prognozli oʻnglash

ko'rsatkichi o'rtacha 5,5 oyni, platsebo guruhida bu 2,8 oyni tashkil qilgan ($HR = 0,58$, $p \leq 0,001$). Neksavar va platsebo olgan guruhlar o'rtasida jiddiy salbiy holatlar orasida sezilarli farqlar yo'q edi; Neksavar bilan davolashda bemorlarda kuzatilgan eng tez-tez uchraydigan nojo'ya hodisalar diareya hamda qo'l kafti va oyoq kaftlari terisining reaksiyasi bo'lgan. Bugungi kunda buyrak saratoni bilan og'rigan bemorlarni davolash uchun 70 dan ortiq mamlakatlarda, jigar saratoni bilan og'rigan bemorlar uchun 40 dan ortiq mamlakatlarda ma'qullangan.

Evropada, Neksavar interferon- α yoki interleykin-2 bilan davolash foyda bermagan, yoki bunday davolash mos tushmagan gepatotsellyulyar karsinoma va rivojlanuvsi buyrak o'simtalari bo'lgan bemorlarni davolash uchun tasdiqlangan. Neksavar shuningdek, monoterapiya yoki metastatik melanoma, o'pka saratoni, sut bezlari saratoni kabi boshqa saraton turlari uchun majmuaviy davolovchi preparat sifatida katta salohiyatga ega.

11.13. O'smaga qarshi yangi dori vositalarini yaratish istiqbollari

So'nggi yillarda o'simta biologiyasi bo'yicha olib borilgan asosiy tadqiqot natijalari (translatsion deb atalmish tadqiqotlar) saraton bilan og'rigan bemorlarni davolash imkoniyatini yanada kengaytirdi. Sitokinlardan (interleykinlar va interferonlar) davolash maqsadida foydalanish, sitostatiklar bilan davolashda qon yaratuvchi a'zolari himoya qilish uchun ko'mik stimullovchi omillarni qo'llash, monoklonal antitelalar va farqlash agentlarini amaliyotga joriy etish – bu o'tgan o'n yillik uchun etarli muvaffaqiyat hisoblanadi.

Bir qator ma'lum immunomodulyatorlardan foydalanish (siydik pufagi o'smasida pufak ichiga BSJ kiritish, yo'g'on ichak o'smasining majmuaviy ad'yuvant terapiyasida levamizol qo'llash kabi) o'z ahamiyatini yo'qotgani yo'q. O'simta hujayralarining immunoterapiyasi imkoniyatlarini kengaytirishda spetsifik genlarni ko'chirib o'tkazish texnologiyasiga, masalan IL-2 geni, asoslangan «gen terapiyasi», yoxud sitostatiklarning organizm hujayralariga o'tishini yaxshilash yoki o'smaga qarshi immunitetni kuchaytirish, gen

alteratsiyasini to'g'irlash yoki ularning immunogenligini oshirish borasida katta umidlar bildirilmoqda. Hozirgi vaqtda genoterapiya asosida o'smaga qarshi vaksinalar ishlab chiqishda quyidagilar qo'llaniladi:

- sitokinlar va ularning retseptorlari;
- o'sma bilan bog'liq antigenlar;
- "suitsid genlar";
- immunitetga ega bo'lgan hujayralarning supressorlari;
- begona antigenlar.

Eng umidbaxsh klinik ma'lumotlar dastlabki ikki turdagi vaksina bilan olingan.

O'smaga qarshi vaksinalar yaratishda yana bir istiqbolli yo'nalish immunokomponentli hujayralarga o'sma bilan birlashgan antigenlarni eltuvchi dendrit hujayralardan foydalanish hisoblanadi. ikkinchisi, o'z navbatida, o'simta hujayralarini yo'q qilishga intiladi.

Gistonlar diatsetilazasi ingibitorlari. Bu hozirgi vaqtda leykozlar, sut bezi va prostata o'smalarini davolash maqsadida klinik sinovlardan o'tayotgan o'smaga qarshi dori vositalari sinfidir (11.26 rasm, rangli qism). Gistonlar diatsetilazasi (GDATS) – DNK kompaktizatsiyasi strukturasini va darajasini nazorat qiluvchi ferment hisoblanadi. GDATS faolligi, o'simta hujayralari o'sishining zo'rayishi va proliferatsiyasini oshiradigan DNK ning modifikatsiyasi bilan bog'liq.

GDATS ingibitorlari hujayrani apoptozga olib keladigan muhim genlar eksperssiyasining chiqishiga imkon beradi. Apoptozning faollashishi o'sma hujayralarining proliferatsiyasining zaiflashuviga olib keladi. SHunday qilib, GDATS ingibitorlari shunchaki bo'linayotgan barcha faol hujayralarni o'ldiradigan sitotoksik vosita bo'lib qolmasdan, faqat o'simta hujayralariga tanlab ta'sir qilish xususiyatiga ega.

Genyo'nalishli ta'sirga ega (gen terapiyasi) preparatlar.

Amaldagi davolash usullari orasida gen terapiyasi organizmning "kasal" somatik hujayralariga yuqori tanlov asosida genetik konstruksiyalar o'tkazish va

zararlangan genlar faoliyatini tiklashga imkon beruvchi (ijobiy gen terapiyasi), yoki aksincha ularning anomal ta'sirini yoki giperekspressiyasini bloklovchi (salbiy gen terapiyasi) birmuncha perspektiv usul hisoblanadi. Genetik konstruksiyalarni bemorga kiritilish usuliga qarab quyidagilarga ajratiladi:

1) genetik nuqsonlar jonli hujayralarga rekombinat DNK bilan *in vivo* o'tkazish orqali yo'qotiladigan haqiqiy gen terapiyasi;

2) *ex vivo* DNK transfeksiyasi orqali amalga oshiriladigan gen-hujayra terapiyasi (jonli hujayralar tanadan ajratib olinadi, unga kerakli gen joylashtiriladi va *in vitro* ekilganidan so'ngra hujayralar takror retsipientga qaytarib joylashtiriladi);

3) bemorni davolash uchun zarur bo'lgan genni ifodalovchi oddiy hujayralarni kiritish asosida hujayrali terapiya.

Genlarni hujayraga o'tkazish uchun har xil yondashuvlar kalsiy fosfat shimdirish yo'li bilan transfeksiya, lipofeksiya, elektroporatsiya, mikroin'eksiya, «genn miltig'i» va b. ishlab chiqilgan. Hozirda rekombinant DNK ni o'tkazishning eng samarali tizimi virus vektorlari hisoblanadi. Bu maqsadda nishon hujayralarda replikatsiyaga uchramaydigan RNK yoki DNK saqlovchi viruslardan foydalaniladi. Retrovirus vektorlar, jumladan Moloni sichqonlari leykemiya virusi va Xarvi sichqonlari sarkoma virusi birinchilar qatorida ishlab chiqilgan. Retroviral vektorlarni hujayra genomi ichiga kiritish insersion mutegenzni qo'zg'atishi, bu esa o'sma jarayonini rivojlantirish potensial xavfi bor.

So'nggi vaqtlarda tinch holatdagi hujayralar, masalan neyronlarga, kirib borish qobiliyati bo'lgan noyob virusli vektorlar ishlab chiqildi. Gen terapiyasida ishlatiladigan DNK saqlovchi vektorlardan ham faol ko'payadigan hamda sekin bo'linadigan, shuningdek *in vivo* sharoitda barqaror jonli xujayralardan iborat adenoviral vektorlardan birmuncha ko'proq foydalaniladi. O'simtani genetik davolash uchun, alfa-virusli vektorlar, xususan Semiliki virusi replikoniga asoslangan juda umidbaxsh hisoblanadi. Rekombinant virus tanachalarining tez ko'payishi va ularning yuqori titri hujayra kulturasida va *in*

vivo nishon hujayralarga yuqori samarali transfeksiyani ta'minlaydi. Bundan tashqari, Semiliki virusi vektorlari zaralangan hujayralarning apoptozini chaqiradi, bu esa ularning o'smaga qarshi faolligini oshiradi.

. yomon sifatli metastazlarda suyak asoratlarning oldini olish va davolash uchun bifosfonatlardan foydalanishni kengaytirish

Turli onkologik kasalliklarda, sut bezlari, prostata, buyrak, qalqonsimon bezlar, o'pka o'smalarida metastaz tufayli suyak tizimi ko'proq zararlanadi. Suyak metastazlari og'riq, patologik yoriqlar, giperkalsiemiya va suyak iligi faoliyatining susayishi biln birga kechadi va nafaqat bemorning hayot sifati buzilishga, balki umrining ham ma'lum darajada qisqarishiga olib keladi. Onkologik kasalliklarga chalingan 700 ming odamdan taxminan 500 mingida suyakka metastazlar mavjud.

Suyak metastazlarining erta bosqichlarida suyak o'sma hujayralari bilan emas, balki metastatik o'sma hujayralaridan parakrin sekretiya yo'li bilan faollashadigan ba'zi moddalar, birinchi navbatda paratireoid gormonga o'xshash peptidlarning osteoklastlari tomonidan buzilishlarga uchraydi.

O'sma hujayralari suyak iligini egallab olganda, ular inson normal osteoblastlari va osteoblastga o'xshaydigan hujayralarini proliferatsiyasini ingibirlaydigan, va osteolitik signallarga ushbu ikkilamchi hujayralarning javobini kuchaytiruvchi omillar ishlab chiqarishi mumkin.

Paratireoid gormon peptidlari va boshqa omillar suyakning osteoklastik rezorbsiyasini rag'batlantirgan holda o'sma hujayralari uchun xemotoksiklikka ega bo'lgan suyak matriksi parchalanish mahsulotlarini chiqarishga olib keladi. Trombotsit- α o'sish faktori kabi o'sma bilan bog'liq omillar paratieoid gormon peptidlarini organlarga ta'sirini va o'simta hujayralari o'sishini oshirishi mumkin.

SHunday qilib, osteoklastlarning parakrin faollashuviga sabab bo'lgan ko'plab omillar mineralizatsiyalangan suyak matritsasining buzilishiga olib keladi. Suyakda yig'iladigan yoki sintezlanadigan o'sish omillari va sitokinlar

(masalan, insulinga o'xshash o'sish omili, trombositlardan olingan o'sish omili, o'tkazuvchi o'sish omili- α) mikrometastazlardagi proliferativ jarayonlarni rag'batlantirish xususiyatiga ega. Ushbu hujayralararo o'z-o'zini ushlab turuvchi o'zaro ta'sirga ega sikl paydo bo'lgan o'simta osteolizisining tabiatini belgilaydi.

. Binobarin, o'simtani keltirib chiqaradigan osteolizni suyaklarni parchalaydigan hujayralarga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qilish orqali yoki suyak hujayralari osteolizining o'simtalari stimulyasiyasini pasaytirish yo'li bilan ularning oldini olish va / yoki davolash mumkin. Ushbu jarayonlarga ta'sir ko'rsatadigan farmakologik moddalarni izlash klinikada suyak metabolizmini tartibga soluvchi bifosfonatlarning yaratilishiga olib keldi.

Bisfosfonatlar polifosfatlarga o'xshashlik namoyon qiladi va ular singari suyak yuzasida gidroksiapatitga qattiq bog'lanadi. Osteoklastlarning gidrolitik fermentlari bilan tez parchalanidigan pirofosfatlardan farqli o'laroq, uglerod atomi kislorod bilan almashgan bifosfonatlar, barqaror va sitoskeletonni o'zgartirish, fermentativ faollik va apoptoz kabi turli mexanizmlar orqali osteoklastlar faolligini pasaytiradi. In vitro sharoitda ular apatit kristallarining boshqa yirikroq kristallarga agregatsiyasi va ushbu kristallarning erishini sekinlashtirgan holda kalsiy fosfat pretsipitatsiyasini bloklagan holda uning gidroksiapatitga aylanishini susaytiradi.

Bisfosfonatlar asosan suyakning faol qayta tiklanadigan sohalarida yig'iladi. Ular matriksdan N^+ va Ca^{2+} siqib chiqarilishini kamaytirish va turli fermentlar faoliyatini o'zgartirish yo'li bilan ularning osteorezorbativ faoliyatini kamaytirish orqali bevosita etuk osteoklastlarga ta'sir qiladi.

Bifosfonatlarning aniq antirezorptiv ta'siri o'simta osteolizini davolash uchun farmakologik asosdir. SHu bilan bir vaqtda, so'nggi yillarda bifosfonatlarning suyak metastazlarining oldini olish qobiliyatini ko'rsatib, to'g'ridan-to'g'ri o'simtaga qarshi ta'sir ko'rsatishi, shuningdek, o'smalar og'riq xurujini kamaytirish kabi ularning amaliy foydalanish ko'lamini oshirish mumkin bo'lgan dalillar paydo bo'ldi. Barcha Bifosfonatlar kimyoviy tuzilishi ko'ra azot

saqlovchilar (pamidronat, ibandronat, zoledronat, alendronat) va azot saqlamaydiganlar (etidronat va klodronat) bo'linadi. Bifosfonatlar o'rtasida ularning farmakologik faolligi va ko'rsatkichlari spektri bo'yicha farqlar mavjud (11.3-jadval).

Anti-osteolitik faollikka ega birinchi bifosfonat etidronat bo'lgan. Bu bisfosfonat o'sma osteolizasiyining kattaligini pasaytirgan va siydik pufagi o'smasi bo'lgan sichqonlarda hayot ko'rsatkichini oshirgan. Biroq, mualliflar etidronatning nisbatan zaif ta'sirga ega ekanligini, buning ustiga mineralizatsiya jarayonini buzishini ta'kidlaganlar

. Keyinchalik, B. Krempien va S. Manegoldlar yangi sintezlangan bifosfonat klodronatning Uolker 256 sarkomasi modellarida sezilarli osteoprotektiv ta'siri to'g'risida xabar berganlar. Klodronatning qo'llanilishi suyak destruksiyasini anchagina pasaytirgan. Bundan tashqari, klodronatning qo'llanilishi qanchalik uzoq bo'lsa, suyaklarning destruksiyasidan himoyalaniş shunchalik kuchaygan. Keyinchalik, *in vitro* sharoitida tirik sichqonlarda va *in vivo* sharoitida kalamushlarda suyaklar rezorbsiyasini yanada kuchliroq ingibitorlovchi aminobisfosfonatlar (pamidronat, alendronat, ibandronat, zoledronat va boshqalar) sintez qilindi.

Bifosfonatlarning alifatik uglevodorod va azotli yon zanjirlarining uzayishi bilan ortdi. SHu bilan birga, terapevtik dozalarda klodronat (800 mg) va alendronat (10 mg) osteoporozning kamayishi va umurtqa sinishlarining chastotasini teng ravishda pasaytirgan. Bundan tashqari, pamidronat (90 mg) va zoledronat (4 mg) ham teng ravishda samarali bo'lgan. SHuni qayd etish zarurki, tarkibida azot saqlovchi so'nggi avlod bisfosfonatlarning (zoledronat) past dozalari bifosfonatlar bilan davolanishning samaradorligini oshirmaydi. Xususan, ularning qo'llanilishi natijasida gipokalsiemiya xavfining ortishi va ko'zning yallig'lanish kasalliklari ko'payishi haqida xabarlar mavjud.

Rossiya Federatsiyasida foydalanish uchun ruxsat etilgan zamonaviy
bifosfonatlar

Xalqaro patentlanmagan nomi	Tijoriy nomi (dori shakli, ishlab chiqaruvchi)	O'sma kasalliklarida qo'llashga ko'rsatmalar
Etidron kislotali	Ksidifon (ichishga eritma tayyorlash konsentrat 200mg/ml 100ml, N.A.Semashko nomidagi Mosximfarmpreparatlar FDUK – Rossiya)	Neoplastik kasalliklarda giperkalsiemiya
Klodron kislotali	Bonefos (infuzion eritma tayyorlash uchun konsentrat 60 mg/ml 5 ml, 400 mg ampullar, kapsulalar №100, 800 mg tabletkalar №60, SHering Oy, SHering A.G. sho'ba korxonasi Germaniya)	Mieloma kasalligida (ko'plamchi mieloma) va yomon sifatli o'sma metastazlarida suyakda osteoliz. Sut bezlari birlamchi o'smasida suyak metastazlari rivojlanishining oldini olish. Yomon sifatli o'smalar bilan bog'liq giperkalsiemiya
Pamidron kislotali	Aredia (infuzion eritma tayyorlash uchun liofilizat 15 mg, 30 mg, flakonlar, infuzion eritma tayyorlash uchun liofilizat 60 mg, 90 mg, Novartis Farma A.G. – SHveysariya)	Suyaklarga metastazlar (ko'pincha osteolitik turtdagi), mieloma kasalligi; yomon sifatli o'smalar sabab bo'lgan giperkalsiemiya, (kelib

		chiqishi epidermoid va neopidermoid bo'lgan, suyaklarga metastazli yoki metastazsiz)
Alendron kislotasi	Fosamaks (70 mg tabletkalar, №4, 10 mg tabletkalar, №14, Merk SHarp va Doum B.V. – Niderlandiya)	YOmon sifatli o'smalarda giperkalsiemiya
Ibandron kislotasi	Bondronat (infuzion eritma tayyorlash uchun konsentrat 1 mg/ml, 1 ml, 2 ml, F.Xoffmann-Lya Rosh Ltd (SHveysariya), Rosh diagnostiks GmbH – Germaniya uchun ishlab chiqarilgan)	YOmon sifatli o'smalarda (jumladan, metastazli) giperkalsiemiya
Zoledron kislotasi	Zometa (infuzion eritma tayyorlash uchun liofilizat 4 mg, flakonlar, Novartis Farma AG – SHveysariya)	Organ o'smalarida osteolitik, osteosklerotik va aralash suyak metastazlari; ko'plamchi mielomada osteolitik o'choqlar (majmuaviy terapiya tarkibida). YOmon sifatli o'smalar sabab bo'lgan giperkalsiemiya

Klodronat, etidronat va pamidronatdan farqli o'laroq, kalsifikatsiyalanmagan osteoidlarning yig'ilishi va tog'ay matriksi kalsifikatsiyasining ingibirlanishiga, suyak minerallashuv jarayonlarining buzilishiga sabab bo'lmaydi. Surunkali artritli kalamushlarda klodronat va alendronat suyak massasi pasayish darajasini birdek kamaytirgan, faqat klodronat yallig'lanish reaksiyasini va suyakning

lokal deformatsiyasini pasaytirgan. Hujayralarda o'tkazilgan tadqiqotlar klodronatning makrofaglarga va osteoklastlarga sitotoksik ta'siri apoptoz jarayonlarini induksiyalash yo'li bilan yuzaga kelishini tasdiqladi.

Qizig'i shundaki, turli xil bisfosfonatlar o'rtasida apoptoz mexanizmidagi farqlar mavjud. Klodronat, makrofaglar va osteoklastlar uchun sitotoksik bo'lgan, gidrolizlanmaydigan ATF-adenozin-5'- (β , γ -diklorometilin) trifosfat analogiga aylanib hujayralarning apoptotik o'limi kuchaytiradi. Aminobisfosfonatlar misolida esa apoptoz ehtimol, hujayra membranasining yaxlitligini saqlash uchun muhim mevalon kislotasining metabolizmini ingibirlashga asoslanganligi bu dorilarning osteoklastlarga har xil biokimyoviy mexanizmlar orqali ta'sir ko'rsatishini bildiradi. Klodronatdan foydalanilganda apoptotik ta'sir terapevtik dozalarda, pamidronatdan foydalanganda esa faqat ancha yuqori (zaharli) dozalardagina kuzatilgan.

Bisfosfonatlar nafaqat o'simta hujayralarining o'sishini oldini oladi va apoptoziga sabab bo'ladi, balki osteoklastlarni tartibga soluvchi omillar sinteziga vositachilik qiluvchi muayyan turdagi mRNK ning ekspressiyasini ham tartibga soladi. Xususan, klodronat va pamidronat dozaga qaram ravishda UMR 106-01 osteosarkoma hujayralarida NF- κ differentsiatsiyasini faollashtiruvchi osteopontin va ligand retseptorlar uchun mRNK ekspressiyasini ingibirlaydi.

Bunga qo'shimcha ravishda, bisfosfonatlar o'simta hujayralarining suyak yuzasiga yopishqoq (adheziv) xususiyatlarini o'zgartirishi mumkinligi ko'rsatilgan. Van der Pluijm va boshq. suyak parchalari klodronat yoki ibandronat bilan inkubatsiya qilinganidan so'ngra o'simta hujayralari yopishishiga yanada chidamliroq bo'lishini ko'rsatishgan. S.Boissier boshq. tadqiqotlarida bisfosfonatlar ta'sirida sut bezlari va prostata o'simta hujayralari kulturasida yopishtiruvchi xususiyatlarining ahamiyatli darajada kamaytirishi aniqlangan. SHunday qilib, bu ma'lumotlar bisfosfonatlardan nafaqat yomon sifatli o'simtalarda ko'p uchraydigan patologik osteolizning oldini olish uchun,

shuningdek metastazlarni susaytirishga qodir ximoterapevtik o'smaga qarshi dori vositasi sifatida ham foydalanish mumkinligini ko'rsatadi.

Bundan tashqari, so'nggi paytlarda bifosfonatlarning klinik qo'llanilishida foydali bo'lgan qo'shimcha farmakologik ta'sirlari ham aniqlandi. Jumladan, hayvonlarda o'tkazilgan in vivo tadqiqotlar klodronatning tomir devorida kalsiy va/yoki xolesterin yig'ilishini kamaytirish orqali ateroskleroz rivojlanishiga kuchli qarshi ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

Ba'zi bifosfonatlarning yana bir foydali qo'shimcha ta'siri ularning bevosita og'riq qoldiruvchi faolligi hisoblanadi. Bonabello A. va boshq. klodronat va pamidronatning sichqonlarga vena orqali kiritilishi, alendronat yoki etidronatdan farqli o'laroq, dozaga bog'liq og'riq qoldiruvchi ta'siri rivojlanishiga olib kelishini ko'rsatishgan (dumini qimirlatish sinov bilan belgilanadi). Klodronat va pamidronatning og'riq qoldiruvchi xususiyati ularning bosh miya qorinchasiga kiritilganidan so'ngra ham kuzatilgan. Bu natijalar bifosfonatlarning markaziy va periferik og'riq qoldiruvchi ta'sir qobiliyatini namoyish etadi va tez-tez og'riq sindromi bilan birga kechuvchi o'sma kasalliklari bilan og'rikan bemorlarda bisfosfonatlardan foydalanishning juda muhimligi to'g'risida ma'lumotlar beradi.

Ushbu dori vositalaridan faqat etidronatning klinik samaradorligi randomizatsiyalangan klinik sinov natijalariga ko'ra tasdiqlangan emas, va boshqa hollarda, ko'rsatmalar aniq isbotlangan tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Ta'kidlash kerakki, ko'rsatib o'tilgan bifosfonatlardan faqat klodronat birmuncha to'liqroq o'rganilgan, chunki uning samaradorligini sut bezlari saratoni, prostata saratoni va ko'plamchi mieloma bilan og'rikan bemorlarning ko'p sonli randomizatsiyalangan, ikki tomonlama ko'r klinik tadqiqotlarida isbotlangan. Klodronik kislota qo'llashga ko'rsatmalar spektri eng keng tarqalganlig va faqat uni suyak metastazlarini davolash va oldini olish uchun tavsiya etilishi tasodif emas.

Ayniqsa metastatik sut bezlari saratoni va ko'plamchi mieloma bilan og'rikan bemorlarda o'tkazilgan ko'p sonli klinik sinovlar, bisfosfonatlarning osteolitik

suyak kasalligi skelet asoratlarini yo‘qotish qobiliyatini ko‘rsatdi. Bisfosfonatlar yordamida kutilayotgan asoratlar sonini 30-40% ga qisqartirish mumkin. Ko‘plamchi mieloma va metastatik o‘pka saratoni bo‘lgan bemorlarning bir qismida umr davomiyligining birmuncha uzayganligi haqida bir necha ma’lumotlar olingan.

O‘smalar sababli giperkalsiemiya yuzaga kelgan bemorlarga klodronatning (Bonefos) bir marotabalik (1500 mg), yoki bir necha marotabalik (5x300 mg) infuzion eritma holida kiritilishi zardobdagi kalsiy darajasini qisqa vaqtda normal darajada pasayishiga olib kelgan.

Bonefosning o‘lim holatlarini pasaytiruvchi yuqori antiosteolitik samaradorligi, suyakda metastazlar bo‘lgan 173 nafar bemorda uzoq vaqt davom etgan, platsebo-nazoratli, randomizatsiyalangan va ikki tomonlama ko‘r tadqiqotlarda sinchiklab o‘rganish davomida aniqlangan.

Agar bonefos 1600 mg/kun dozada peroral qabul qilinsa sut bezlari saratoni bilan kasallangan bemorlarda suyak metastazlarining rivojlanish xavfi 56%, o‘lim esa 23% kamayishi mumkin.

Qayd etish zarurki, suyak metastazlari paydo bo‘lish chastotasini qisqartirish faqat Bonefos qabul qilish davomida sodir bo‘ladi va uni qabul qilish tugaganidan so‘ng, bu ta’sir saqlanmaydi. Bonefos qabul qilinganda suyak iligida mikrometastazlarning sonini kamaytirish to‘g‘risida boshqa ma’lumotlar ham bor. Bonefosning bu ta’sir mexanizmi osteoklastlarning vazifasini cheklash orqali suyak to‘qimalariga tanlab ta’sir qilish qobiliyatiga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, Bonefos suyaklardagi o‘simta hajmiga o‘sish omillari chiqarilishini mahalliy ingibirlash - o‘zgartiruvchi o‘sish omil- β yoki insulinga o‘xshash o‘sish omili, shuningdek apoptoz chaqirgan holda o‘simta o‘sishiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Qayd etish zarurki, suyak iligida metastazlar bo‘lgan bemorlar soni Bonefos qabul qilganlarda ($n = 5$) nazorat guruhiga ($n = 21$) ko‘ra sezilarli darajada kam. Bonefosning suyak to‘qimalariga selektivligi suyak bo‘lmagan

metastazlar paydo bo'lish chastotasiga ta'siri yo'qligi bilan tasdiqlanadi (tab. 11,3).

Koxran jamiyati tomonidan o'tkazilgan meta-tahlil sharhida sut bezlari saratonida klodronatning skelet asoratlari kamaytirish uchun yuqori samaradorligi tasdiqlangan. Ushbu tadqiqotda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, metastatik ko'krak bezi saratoni bo'lgan ayollarda klodronatni peroral qabul qilish tomonidan skelet asoratlari chastotasini 16% ($r = 0.03$) kamaytiradi.

SHunday qilib, mavjud ma'lumotlar sut bezlari saratoni bo'lgan bemorlarda klodronat osteolitik asoratlari – giperkalsiemiya, sinishlar, og'riq, shuningdek suyak iligida yangi suyak metastaz va mikrometastazlarining paydo bo'lishini mazmunli darajada pasaytiradi, deb hisoblash mumkin. Davom etayotgan tadqiqotlar bifosfonatlardan foydalanish va ularning qo'llashning maqsadga muvofiqligi nafaqat yomon sifatli suyak metastazlarini davolash uchun, balki, boshqa patologik sharoitlarda, masalan, suyak rezorbsiyasi bilan xarakterlanadigan, kortikosteroidlar bilan davolashda yoki menopauzadagi osteoporoz kabi kasalliklarda ham qo'llash imkoniyatini kengaytirish zarurligini ko'rsatadi.

11 БОБ АДАБИЁТЛАРИ

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. 2005. №1. С. 6-9.
2. Adema A. D., Bijnsdorp I. V., Andvold M. L. et al. Innovations and opportunities to improve conventional (deoxy)nucleoside and fluoropyrimidine analogs in cancer // Curr. Med. Chem. 2009. V. 16. P. 4632-4643.
3. Flanigan R. C., Salmon S. E., Blumenstein B. A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 1655-1659.
4. Mickisch G. H., Garin A., van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone

in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial // *Lancet*. 2001. V. 358. P. 966-970.

5. *Flanigan R. C., Mickisch G., Sylvester R. et al.* Resection of metastatic renal cell carcinoma// *J. Clin. Oncol.* 1998. V. 16. P. 2261-2266.

6. *Yagoda A., Petrylak D., Thompson S.* Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma // *Urol. Clin. N. Am.* 1993. V. 20. P. 303.

7. *Kriegmair M., Oberneder R., Hofstetter A.* Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma// *Urology*. 1995. V. 45. P. 458.

8. *Papac R.J., Keohane M.F.* Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen // *Eur. J. Cancer*. 1993. V. 29A. P. 997.

9. *Savage P.D., Muss H.B.* Renal cell cancer. – Philadelphia: Lippincott Co., 1995. P. 373-387.

10. *Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al.* Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. P. 454-463.

11. *Fisher R. I., Rosenberg S.A., Sznol M. et al.* High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update// *Cancer. J. Sci. Am.* 1997. V. 3. P. 70-72

12. *Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al.* Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon-alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma// *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 338. P. 1272-1278.

13. *Negrier S., Escudier B., Dovillard J.Y. et al.* Randomized study of interleukin-2 (IL-2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC)// *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997. V. 16, № 32a. P. 1460-1468.

14. *Mercer K.E., Pritchard C.* A.Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target// *Biochim. Biophys. Acta.*, 2003. V. 1653. P. 25-40.

15. Lyons J.F., Wilhelm S., Hibner B., Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor//Endocr. Relat. Cancer. 2001. V. 8. P. 219-225.
16. Wilhelm S. M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF / MEK / ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis//Cancer Res. 2004. V. 64. P. 7099-7109.
17. Levy A. P., Adnane L., Pauloski N., Braun D. et al. Analysis of transcription and protein expression changes in the 786-O human renal cell carcinoma tumor xenograft model in response to treatment with the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006)//Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2006. V. 47. P. 213-214.
18. Chang Y.S., Adnane L., Henderson A. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor necrosis in the human RCC xenograft model, 786-O // Clin. Cancer. Res. 2005. V. 11. P. 9011S.

12 BOB.

GEMOSTAZ SISTEMASINI BOSHQARUVCHI DORI VOSITALARNING MOLEKULAR FARMAKOLOGIYASI.

Gemostaz sistemasi 4 ta tarkibiy qisimdan iborat.

1. Qon ivish sistemasi 13 omillarda namoyon etilgan (koagulyasiya bo'g'imi)

I – fibrinogen, glikoproteid bo'lib qon zardobidagi eng katta oqsil, molekulyar massasi 340000 Da, molekulasining uzunligi 46 nm (solishtirish uchun Ig G molekulasining uzunligi 20 nm);

II – protrombin;

III – to'qima tromboplastini, oqsil-lipid kompleksidan iborat bo'lib endoteliy membranasida, tomirlarning silliq mushaklari xujayralarida, monotsitlarda bor;

IV- kalsiy ionlari;

V, VIII, IX, XI, XII – serin proteazalari (faol markazida serin aminokislota qoldig'ini tutgan gidrolazalar) bo'lib, qonda faol bo'lmagan shaklda – zimogenlar ko'rinishida qonda sirkulyasiyada bo'ladi;

XIII - fibrinni stabillovchi omil.

2. Trombotsitar bo'g'in (trombositlar yoki qon plastignkalari)

3. Antikoagulyant sistema:

- endoteliy ishlab chiqaruvchi moddalar,- prostatsiklin (trombotsitlarni ingibitori va

vazorealksant-tomirlarni bo'shashtiruvchi), heparin;

- Jigarda sintezlanuvchi uchta oqsil,- proteinazalarning ingibitori bo'lgan antitrombin III, S-protein (s-reaktiv oqsil, s-peptid), S-protein. (s-protein ferment bo'lib faol lashtirilgan V, VIII va IX qon ivish omillarini parchalaydi; faol bo'lmagan ko'rinishda sirkulyasiyada bo'ladi. S-protein s-protein katalizatorlik qiluvchi reaksiyalarda

kofakt or vazifasini o'taydi).

4. Fibrinoliz sistemasi – plazminogen va uni endogen faollashtiruvchilari:

- plazmogenni to'qima faollashtiruvchisi (t-PA);

- urokinaza (u-PA);

Gomeostaz jarayonini ketma-ket keluvchi 5 bosqichli reaksiyalardir:

- 1) Vaqt jixatidan eng tez boshlanuvchi reaksiya bu lokal reflektor vazokonstriksiya
- 2) Tomir devorini shkastlangan qismiga torombotsitlarni adgeziyasi, manfiy qutub-langani fosfolipidlar (fosfotidil serin, fosfotidil inozitol, fosfatil kislota) yuzasida ularni eksperissiyasi;
- 3) Torombotsitlar agregatsiyasi va jaroxatlangan joyni mustaxkam berkituvchi trombotsitar tiqinmani (probka) xosil bo'lishi;
- 4) Trombotsitlar membranasida trombinni xosil bo'lishi bu koagulyasiyani tashqi va

ichki yo'llarini oxirgi bosqichi. Trombin bu gemostazni xal qiluvchi fermenti bo'lib

4 ta effektni rivojlantiradi: a) eruvchan fibrinogenni fibrinmonomerga aylanti-radi; b) XIII omilni faollashtirib fibrin laxtasini retraksiyani ta'minlaydi; v)

trombotsitlarni rag'batlantiradi; g) protein S ni, qon ivishini, fibrin laxtasini xosil bo'lishini rag'batlantiradi.

Fibrinolizis va tromb bilan berkilgan tomirda qon aylanishini tiklanishi

Birlamchi lokal vazokonstriksiya bu tomir devorlaridagi mushaklarning simpatik nerv oxirlarini qo'zg'olishi natijasidir. Keyingi vazokonstriksiya tomir devorini jaroxatlangan joyda trombotsitlar faollashuvi va ulardan serotonin, tromboksan A_2 (ma'lum bo'lgan endogen vazokonstriktorlarni eng kuchlisi) va β -tromboglobulin (kuchli vazodilatator bo'lmish prostatsiklin sintezini lokal ingibitori) ajralishini ortishi bilan bog'liq bo'lib trombotsitlar agregatsiyasi va trombnin kattalashishiga qulay sharoit yaratadi.

Trombotsitlar agregatsiyasi (lotinchada Adhaesio – yopishib qolish, chatishish) ularni kollagen, bazal membrana va mikrofibrillalar bilan o'zaro ta'sirlanishi tufayli rivojlanadi. Trombotsitlar va ochilib qolgan subendoteliy orasini bog'lovchi bo'g'im bu Villebrand omilidir. Adgeziya jarayonida

trombotsitlar yapaloq ko‘rinishdan dumaloqqa aylanadilar va bu ularni bir birlari bilan bog‘lanishiga imkon yaratadi.

Qon tanachalarini faollashuvining ikkinchi bosqichi bu agregatsiya (lotinchada aggregation- to‘planish, birlashish). U quyidagi tartibda kechadi: agonist → retseptor bilan bog‘lanish → signalni trombotsitlarga kelishi tufayli zich tubulyar sistemadan sitoplazmaga kalsiyni safarbar qiluvchi va fosfolipaza A_2 va S faollashtiruvchi → araxidon kislotasini ajralib chiqishi → siklooksigenaza fermenti tasirida PGG_2 va PGN_2 tegishli endoperekislarni xosil bulishi → tromboksan sintetaza tasirida tromboksan A_2 xosil bo‘lishi → kalsiyni safarbar qilinishi, uning konsentratsiyasini sitoplazmada ortishi va trombositlarda sAMF miqdorini kamayishi → kalsiyga tobe bo‘lgan ATF aza, trombositlar aktomiozinni va trombosteninlarni faollashuvi bilan bog‘liq trombotsitlarni qisqarishining induksiyasi → membranalar xususiyatini va trombotsitlar shaklini psevdopodiyalar hosil bo‘lishi kabi o‘zgarishi → trombositlarni bir- biriga yopishib qolishi → ulardan biologik faol birikmalarni (ADF, tromboksan A_2 , serotonin, β tromboglobulin, fibronektin, trombospondin) ajralishi → tromb xosil bo‘lishi.

ga yunaltirilgan bo‘ladi [1-15].

Gemostaz sistemasiga tasir kursatuvchi farmakologik moddalar 5 guruxga bo‘linadi.

I gurux. Qon ivish jarayonini faollashtiruvchi moddalar (prokoagulyantlar):

a) vitamin K preparatlari (vikasol, fitomenadion);

b) trombotsitoenik xolatlarda qo‘llaniladigan preparatlar;

II gurux. Qon ivish sistemasini ingibitsiyalovchi (antikoagulyant) dori preparatlari. Ta’sir mexanizmiga ko‘ra ular bevosita va bilvosita ta’sir etuvchilariga bo‘linadi. Bevosita ta’sir etuvchilariga quyidagi preparatlar mansub: geparin (fraksiyalanmagan geparin, NFG); kichik molekulali geparinlar (NMG) –enoksaparin, nadroparin, dalte-parin; girudin, natriy sitrat va EDTA(etilendiamintetrasir- ka kislota). Bilvosita antikoagulyantlarga kumarin unumlari bo‘lmish varfarin, dikumarin, neodikumarin mnsubdir.

III gurux. Fibrinolizni faollashtiruvchi dori moddalari (fibrinolitik vosita-lar); streptokinaza va urokinaza, to'qima plazminogeni aktivatorlari bo'lmish preparatlar.

IV gurux. Antifibrinolitik preparatlar: aminokapron kislotasi, paraaminometilben- zoy kislotasi (PAMBK), traneksamov kislotasi, amben. Ular ta'sir mexanizmiga ko'ra plazminogenni faollashtiruvchilarni raqobatdosh ingibitorlaridir.

V gurux. Trombotsitlar faolligini susaytiruvchi antitrombotsitar moddalar.

12.1. Kon ivishi sistemasini ingibitsiyalovchi dori prepartlari (Antikoagulyantlar)

Ta'sir mexanizmiga kora bilvosita antikoagulyantlar vitamin K ni antagonistlari bo'lib ular vitamin K reduktaza fermentini faolayatini ingibitsiyalaydilar va shu sababli xosil bulayotgan vitamin Kni oksidlangan, faol bo'lgan shakliga aylanmaydi.

Bevosita antikoagulyantlarga geparin –ta'biy antikoagulyantlarga mansub bo'lib u endote- lial xujayralarda sintezlanadi va semiz xujayralarda depolanadi. U organizm da eng kuchli organik kislotadir. Kimyoviy tabiatiga ko'ra u mukopolisaxarid. Molekulyar massa-si 3000dan 4000 Da gacha, qon zardobidagi konsentratsiyasi taxminan 1,5 mg/l. Geparinni faolligi qon zardobidagi oqil –serinli proteinazaning tabiiy ingibitori bo'lgan antitrombinga bog'lik. Antitrombin III qon ivishining faollashgan omillari (jumladan trombin, IX, XI, XII) bilan bog'lanib proteolitik faolligi bo'lmagan komplekslar xosil qiladi. Geparin bo'lmasa bunday komplekslar sekin (10-30 daqiqa mobaynida) xosil bo'-ladi, geparin ishtirokida esa ularni xosil bo'lishi uchun bir necha soniya etarli bo'ladi.

Geparin keng biologik ta'sir spektriga ega. Uni qo'llaganda tez-tez noxush ta'sirlar yuza ga keladi. Qon ivishiga ta'siridan tashqari u gipolipidemik, immunodepresiya, gipogli-kemik, gipotenziv xossalarga ega bo'lib kapilyarlar o'tkazuvchanligini oshiradi, trombo-sitopeniya rivojlantiradi. Geparin bilan davolash davomli bo'lganda (kuniga 15000 TB dan 6 oydan ko'p) ba'zan

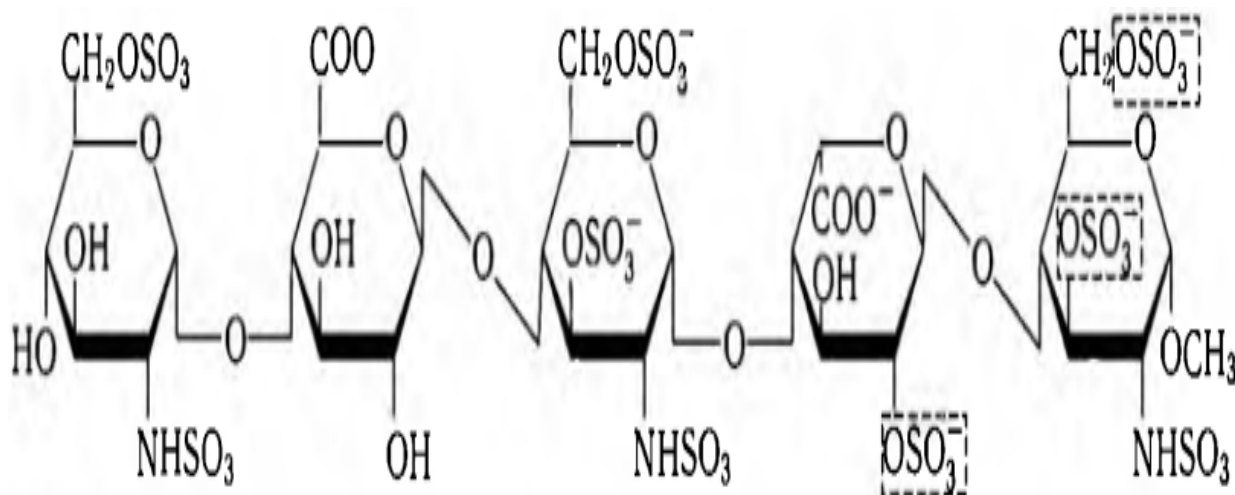
osteoporozga olib keladi va qovurg'alar, umurtqa suyaklarini spontan sinishiga sabab bo'ladi. Qo'llashsh tugagach osteoporoz asta-sekin regressiyalanadi.

Xozirgi vaqtda farmakologik bozorla geprinni yana bir ta'biy antikoagulyant – giru-din siqib quymoqda. U tabobat zuluklarining so'laklaridan ajratib olingan va ilmiy jixatdan birinchi marta 1950 yil tekshirilgan. Girudin uncha katta bo'lmagan peptiddir 66 aminokislota qoldig'idan iborat. Tuzilishi bo'yicha u o'sish gormoniga uxshaydi giru-dinni kimyoviy tuzilishiga xos bo'lgan tomonlari quyidagilaridan iborat: 1) molekula-sida proteazalar parchalay olmaydigan lizin-prolin peptid bog'i mavjudligi uni gidrolizga turg'unligini ta'minlaydi; 2) Kuchli manfiy zaryadga ega ekanligi. Ushbu zaryad S-fragmentini oxiri (16 ta aminokislota qoldig'idan iborat) bilan yuzaga kelgan.

Tasir mexanizmi bo'yicha girudin trombinning bevosita ingibitoridir. Girudin trombin bilan o'zaro tasiri tufayli yuqori spetsifiklikka ega bo'lgan nokovalent kompleks xosil qilishi trombinni inaktivatsiyasiga olib keladi.

Girudin va geparinni anti koagulyantlik xossalarini solishtirganda girudinning muxim ustunliklari mavjul ekanligi ayom bo'ladi. Birinchidan girudinni ta'siri ma'lum bir endogen kofaktor vositasiga bog'liq emas. Ikkinchidan geparindan farq qilib u kuchsiz immunogen: farmakologik jixatdan u intert ya'ni qon xujayralari, zardob oqsillari va fermentlariga tasir ko'rsatmaydi. Antitrombin III etishmasligida ham samarador, trombotsitopatyalarda ham qo'llanishi mumkin.

Bevosita tasir etuvchi antikoagulyantlarga natriy gidrotsitrat ham mansub. Uning qon ivi-shiga qarshi ta'sir etish mexanizmi protrombinni trombinga aylanishi uchun zarur bo'l-gan kalsiy ionlarini bog'lab olish bilan bog'liq (kalsiy sitrat xosil bo'ladi). Nat-riy gidrotsitrat (4-5%) qonni stabillash maqsadida uni konservatsiyalashda qo'llanadi.



12.1 rasm. Geparinlarning strktur-funksional pentasaxaridli ketma- ketligi.

Kimyoviy nuqtai nazardan geparin polimerlar aralashmasi bo‘lib saxaridlar qoldig‘i-dan iborat. Uning molekulyar massasi 5000-30000 Da oraliq‘idadir. SHunday polimer molekulasi qon zaordobidagi anti trombinni bog‘lab olish uchun joy – ma‘lum penta saxarid ketma-ketlikga ega. Geparinni antitrombin bilan o‘z-aroo ta’sirida antitrombinning faolligi keskin ortib uketadi. Bu qon ivishini pog‘onama-pog‘ona reaksiyalarini bostirish uchun zamin yaratadi va shuning sharofati bilan geparinni antikoagulyant ta’siri amalga oshadi. Takidlash joizki “fraksiyalanmagan” geparin uzunligi turlicha bo‘lgan polimer zanjirlaridan iborat. O‘lchamlari uncha katta bo‘lmagan geparin molekulalari Xa omili faolligini bostirish xisobiga antikoagulyant ta’sirni kukchaytiradi, ammo ular qon ivishini II a omilini bartaraf etishga yo‘nalgan antitrom -binning effektini kuchaytirish qobiliyatiga ega emaslar. SHu bilan bir qatorda uzun zan jirli geparinlar IIa omilga qaratilgan antitrombinning faolligini oshiradilar (13.2 rasm). Antitrombinni faollashtiruvchi geparinlar “fraksiyalanmagan” geparinni uchdan bir qismini tashkil etadilar.

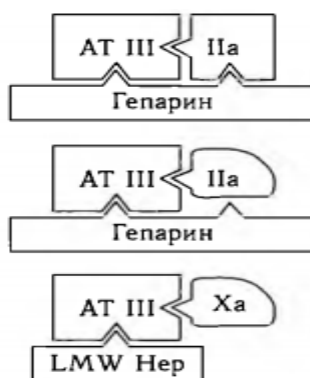
SHunday qilib kimyoviy nuqtainazardan qaraganda NFG sulfatirlangan glikozamin-larning geterogen aralashmasidir. NMG asosidagi dori vositalar “fraksiyalanmagan”

Geparinga nisbatan bir qator ustunliklarga egadirlar. CHunonchi ularni qo‘llaganda do-zaga bog‘liq antikoagulyant ta’sirini katta aniqlik bitlan oldindan aytish mumkin, ular teri ostiga kiritilganda yuqori darajada biologik o‘zlashtirilishga egadirlar,yarim emirilish davvri kattaroq,trombotsitopeniyani kam rivojlantiradilar. Bundan tash-qari qon ivish vaqtini muntazam yoki faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqtini aniqlashga xojat qolmaydi. Barcha NMG o‘xshash ta’sir mexanmi zmiga egadirlar, lekin molekulyar massa orasidagi farq qon ivishini Xa omiliga nisbatan faollikni hamda zardob oqsillariga bo‘lgan yaqinlikni turlicha bo‘lishini ta’minlaydi.

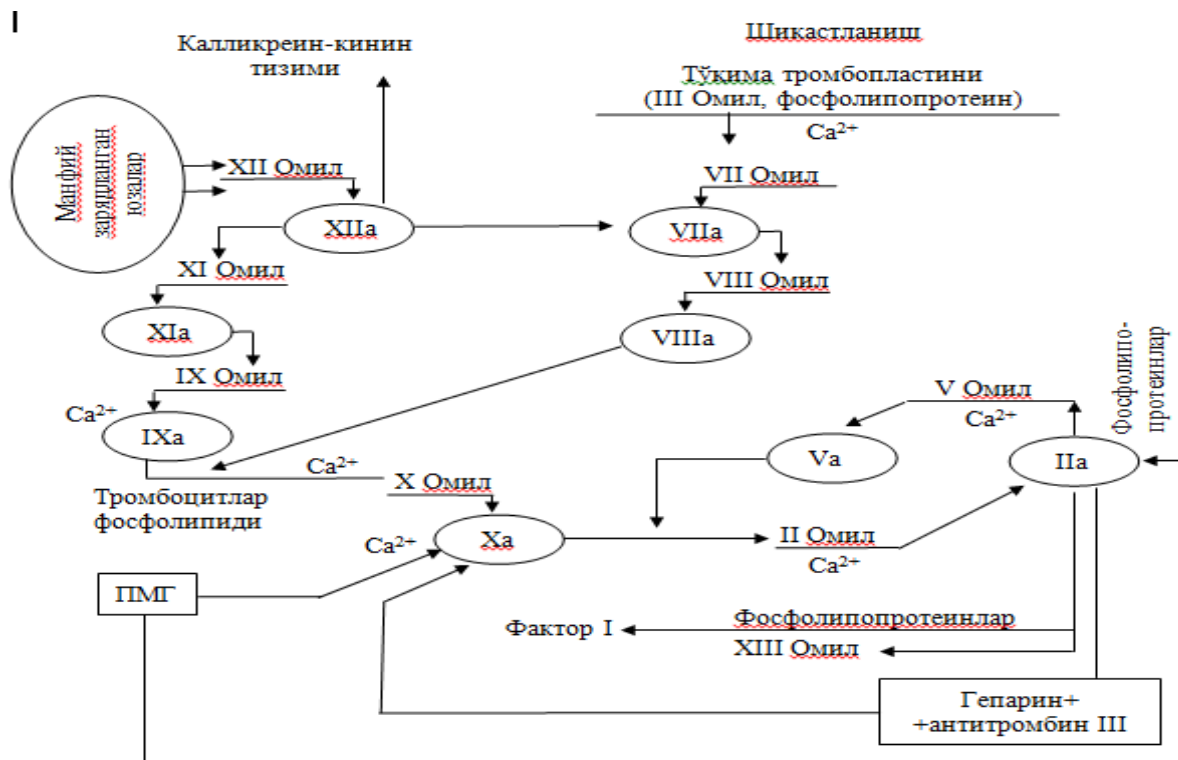
NMG preparatlari kimyoviy tuzilishi, olinish usullari, yarim emirilish davri, spetsi- fik ta’siri bo‘yicha farq qilganliklari sababidan ularni o‘z aro olmashtirish mumkin emas. NMGni cho‘chqa shilliq qavtlaridan turli yo‘l bilan ajratilgan geparinni depoli-merizatsiyalash usulida olinadi, enoksiparinni esa benzillirlashtirish usuli bilan so‘ng ishqoriy depolimerizatsiya qilish orqali olinadi. Tinzaparinni olish uchun “frak-siyalanmagan” geparinge parinaza vositasida fermentativ parchalash usulida olinadi.

Depolimerizatsiyani turli uslublarini qo‘llash orqali antitrombinni turli joylari bilan bog‘lanuvchi qon ivishiga qarshi sistemani reaksiyalarida ishtirok etuvchi har-xil tuzilishga ,hamda boshqa funksiyali kimyviy guruxlarga ega bo‘lgan. NMGLar o‘zining kimyoviy tuzilishi bo‘yicha farq qilganlari sababidan ushbu qator preparatlari mos ravishda qon ivishining **Xa** omiliga nisbatan spetsifik faollikni namyon etadilar

13.5, 13.6 rasmlar).



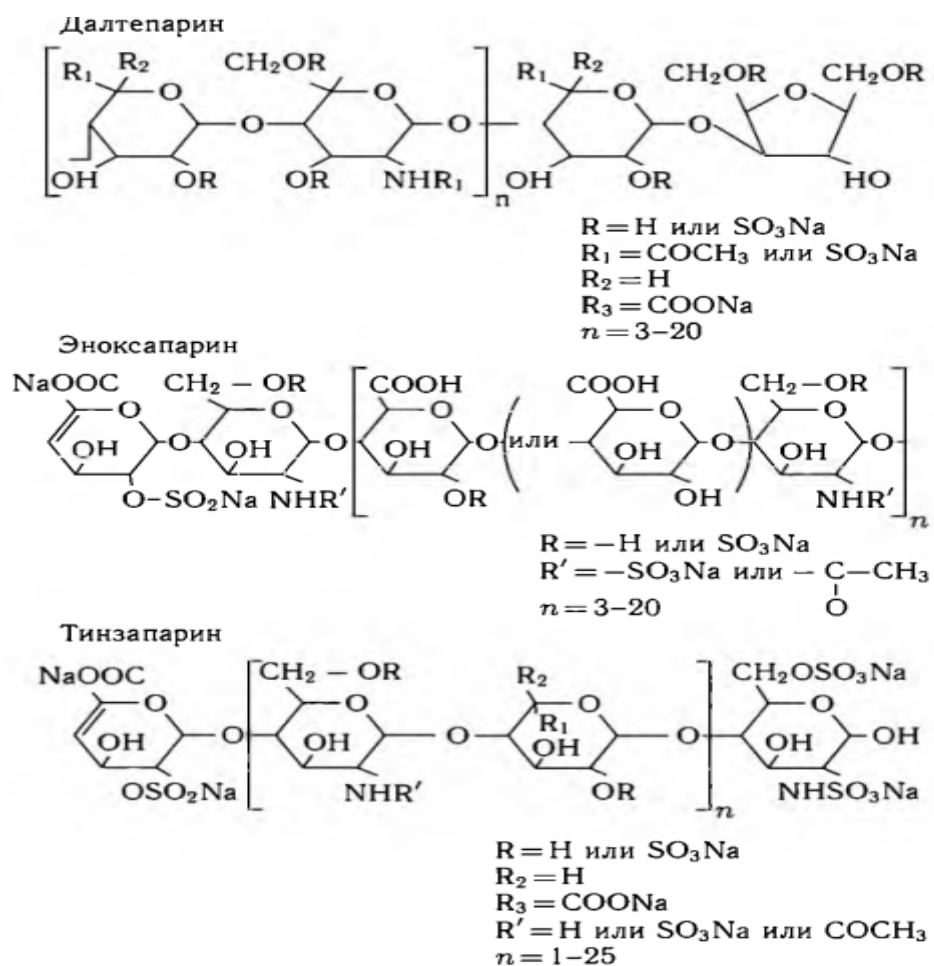
12.2 –rasm.Geparin va pastmolekulyar geparinlarni (LMWH ep) AT III (antitrombin III)ga tobe bo‘lgan ta’sir mexanizmi.



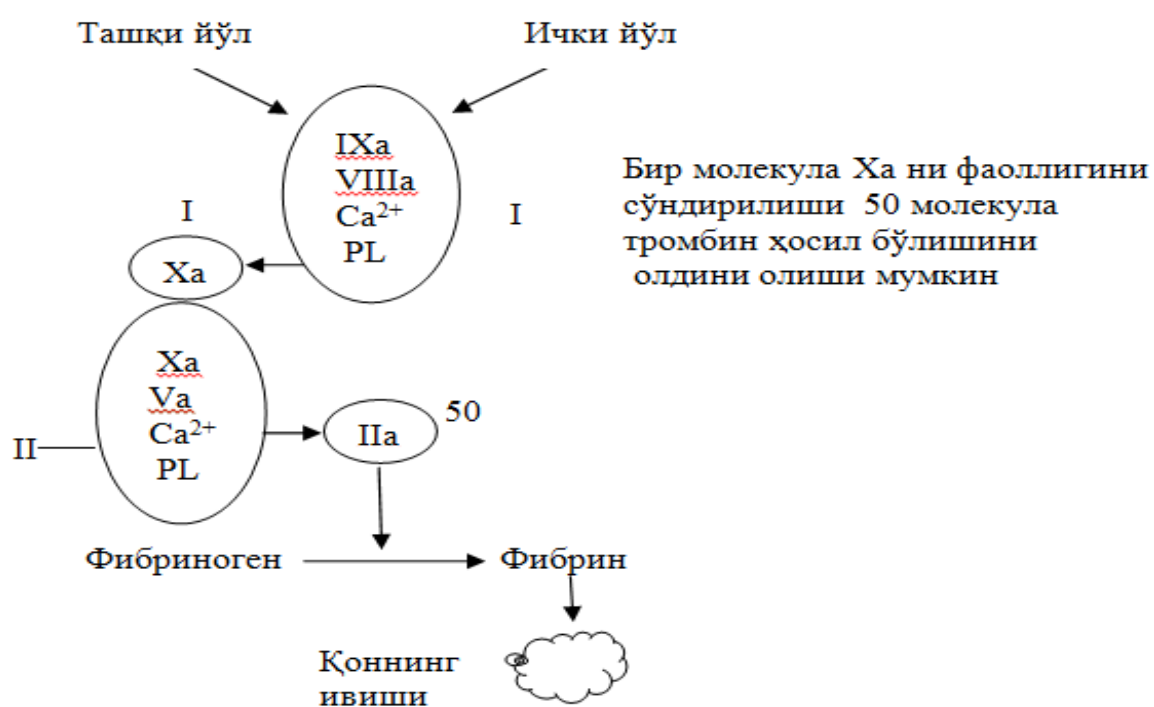
12.3. rasm. “Fraksiyalanmagan” geparin (NFG) va uning pastmolekulyar xosilalrini (NMG)

antikoagulyant ta’sirining o‘ziga xos tomonlari

NMG preparatlari turlicha biologik o‘zlashtirish darajasiga ega bo‘lganliklari sababi-dan dozalarni tanlash tartibi, kiritish yo‘llari, tanlash va qo‘llashga ko‘rsatmalar ular-ni har biri uchun birmuncha farq qilishini ta’kidlash lozim. Boshqacha aytganda NMG preparatlarini o‘z-aro olmashtirish mumkin emas.Ularni tasdiqlangan ko‘rsatmalar bo‘yicha qo‘llash lozim. NMG larni farmakologik va klinik effektlari 13.1 jadvalda jamlangan.



12.4-рasm. Ба'зи pastmolekulyar гепаринларнинг kimyoviy tuzilishi.



12.5-rasm. Xa omilini gemostazning koagulyasion xalqasida hal qiluvchi o‘rin tutishi.

NMG preparatlari turlicha biologik o‘zlashtirish darajasiga ega bo‘lganliklari saba bidan dozalarini tanlash tartibi, kiritish yo‘llari va qo‘llashga ko‘rsatmalar ularning har biri uchun birmuncha farq qilishini takidlash lozim. Boshqachasiga aytganda NMG preparatlarini o‘zaro olmoshtirish mumkin emas, ularni tasdiqlangan ko‘rsatmalar bo‘yicha qo‘llash lozim.

NMG larni farmakologik va klinik effektlari 13.1 jadvalda jamlangan. NMG o‘tkir koronar sindrom, oyoqlarni chuqur joylashgan venalari trombozini, o‘pka arteriya-sini emboliyasini davolashda keng qo‘llanadi.

Ko‘rsatuvchi nishonlari.

Bilvosita antitrombin ta’siridan tashqari NMG antitrombin ta’sir bilan bog‘liq bo‘lmagan o‘zgarishlarni rivojlantiradi, jumladan tromboplastinning to‘qima ingibi- torini ajralishini rivojlantiradi, fon Villebrant omilini ajralishini bostiradi (trombotsitlar va endotelial xujayralar ishlab chiqaradi, u trombotsitlar agregatsiyasi-ni ta’minlaydi), leykotsitlarni prokoagulyantlik faolligini bartaraf etadi, endoteli al funksiyani yaxshilaydi va boshq.

NMG hozirgi zamonda turli xil tromboembolik xolatlarni davolash va ularni oldini olishda samarador dori vositasidir. NMG qon ivishini turli mexanizmlariga ta’sir ko‘rsatadi, hamda qon xujayralari va endoteliyga (ularni proagregantlik xususmiyatini susaytirib) ijobiy ta’siri ko‘rsatadi.

Ushbu farmakologik qator preparatlarining shubxasiz ustunligi shundan iboratki ularni qo‘llaganda muntazam va tez-tez qon olib uni ivish vaqti va faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqtini aniqlash zaruriyati shart emasligidir [16-39].

QFon ivishini boshqaruvida qo‘llanadigan dori vositalarini yaratish bo‘yicha izlanishlarning istiqbolli yfo‘nalishlari 12.7. rasmda keltirilgan.

TFPI-to‘qima omili yulining ingibitori
NAPC₂-nematodalarning S₂ antikoagulyant
oqsili

ARS-faollashtirilgan S-oqsil
ATIII -antitrombin III

12.7 – rasm. Gemostazni farmakologik boshqarishni istiqbolli yo‘nalishlari.

Geparin preparatining o‘rnini bosishi mumkin bo‘lgan invatsion preparatlardan biri Rivaroksaban dir. Ko‘p markazli randomizirlangan ikki tomonlama yopiq klinik tekshiruvlarni RECOD 4 (Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the risk of Deep Ven Thrombosis and Pulmonary Embolism) “The Lancet” jurnalida chop etilgan natijalari eng yangi antikoagulyant Xarello/Ksarelto (rivaroksabin) enoksaparin-ga ko‘ra yuqori samaradorlikga ega ekanligidan dalolat beradi. Teksharuvlarda tizza bo‘g‘inini to‘liq olmoshtirish operatsiyasini o‘tkazgan 3148 ta bemor ishtirok etgan. Ishtirokchilarning bir guruxi trombozni oldini olish uchun rivaroksabin tabletkasini (10 mg) kuniga bir martadan, ikkinchi guruxi esa – enoksaparinni 30 mg dan kuniga 2 marta parenteral qabul qilishgan [40].

Olingan tekshirish natijalari antikoagulyantlar ichida yagona tabletka shaklidagi rivaroksabin yuqorida keltirilgan dozada enoksaparinga ko‘ra tizza bo‘g‘inini olmoshtirish bo‘yicha operatsiya o‘tkazgan bemorlarda venoz tromboemboliyasini oldini olishda yuqori samarador ekanligini namoyish etdi. SHu bilan bir vaqtda kuchli qon ketishi soni (xavfsizlikni oxirgi asosiy nuqtasi) ikkala guruxda xham past bo‘lgan. Rivaroksabin Xa ning bevosita yuqori selektiv ingibitoridir. Ichilganda etarli biologik o‘zlashtirish darajasiga ega. Koagulyasiyaning bosyichma –bosyich kechuvchi jarayonida Xa omilini bostirilishi markaziy qin tutadi. Protrombin vaqtiga rivaroksabin dozaga bog‘liq ta’sir etadi va qon zardobidagi konsentratsiyasi bilan yaqin munosabatdorlikga ega ($r=0,98$). Bundan tashqari rivaroksaban dozaga tobe xolda faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqtini oshiradi. Rivaroksaban bilan davolash davrida qon ivishi parametrlari (ko‘rsatgich)larini monitoringini tashkil etishga xojat bo‘lmaydi. Rivaroksabinni 10 mg dozada ichilgandan keyin

uni biologik o'zlashtirish darajasi yuqori bo'lib 80-100% tashkil etadi. Rivaroksaban tez so'riladi; qonda maksimal konsen- tratsiyasi tabletka shaklida ichilgandan 2-4 soatdan keyin rivojlanadi. Inson organiz-mida rivaroksabanning ko'p qismi (92-95%) qon zardobi oqsillari asosan albumin bilan bog'lanadi. Taqsimlanish xajmi o'rtacha, taxminan 50 l tashkil etadi. Rivaroksaban asosan metabolitlar (qabul qilingan dozaning taxminan 2/3 qismi) ko'rinishida ajra-tiladi. SHu bilan bir qatorda uning yarimi buyrak orqali, qolgan qismi – najas tarkibida chiqariladi; qo'llangan dozaning 1/3 qismi o'zgarmagan xolda buyrak orqali peshob tarkibida ajratiladi, fikrimizcha faol sekretiya xisobiga bo'lsa kerak.

Rivaroksabanning metabolizmini CYP 3A4, CYP 2J2 izofermentlari , hamda sitoxrom R-450 ga tobe bo'lmagan fermentlar amalga oshiradilar.. Biotransformatsiyaning asosiy qatnashchilari oksidlanish tufayli parchalanishga maxkum bo'lgan va amid guruxin7i gidrolizga uchrovchi morfolin guruxidir. Olingan ma'lumotlarga ko'ra rivaroksaban in vitro sharoitida P-gp (R-glikoprotein) va BCR-P (ko'krak bezi saratoniga turg'unlik ort-tirgan oqsil) oqsil tabiatli o'tkazuvchilarga substrat xisoblanadi.

O'zgarmagan rivaroksaban insonning qon zardobi tarkibidagi eng ahamiyatli brikma xisoblanadi, chunki qon zardobida faol metabolitlar aniqlanmagan. Sistemali kliren-si taxminan 10 l/soatni tashkil etuvchi rivaroksabanni klirensi past darajali dori moddalar qatoriga kiritish mumkin. Rivaroksabanning yosh bolalarda yarim ajralish davri 5-9 soat, kesa yoshdagilarda esa 11-13 soatga teng.

13 BOB. NOSTEROID TUZILISHLI YALLIG‘LANISHGA QARSHI VOSITALARNING MOLEKULYAR FARMAKOLOGIYASI

Nosteroid tuzilishli yallig‘lanishga qarshi vositalar (NYAQV) og‘riq qoldirish (analge-getik) yallig‘lanishni daf etish (antiflogogistik) va istma tushirish (antipiretik) ta’sirlarga egadirlar. Ular artritlar va turli xil sababli og‘riqlarni bartaraf etishda ko‘p qo‘llanadi (AQSHda ushbu preparatlarni muntazam rivishda 14 mln kishi istemol qiladi). Ular analgetik ta’sir samaradorligiga ko‘ra opioidlardan kuchsiz. NYAQV ta’sir mexanizmini aniqlash XX asr oxirlarida tibbiyotning yuksak yutug‘laridan biri bo‘ldi. NYAQV larning fundamental ta’sir mexanizmi siklooksigenaza (SOG), uning ikkita izoformasini ingibitsiyasi bilan bog‘liq. SOG-1 va SOG-2 araxidon kislotasini metabolizmida, prostoglandinlar biosintezida juda muxim o‘rin tutadi. SOG-1 me‘da shilliq qavati, buyrak va trombotsitlarni, SOG-2 esa bosh miyani konstituitiv fermentlari bo‘lib yallig‘lanishda induksiyalanadi (faolligi kuchayib ketadi), ayniqsa makrofaglarda va sinovial suyuqlikda. Atsetil salitsilat kislotasi SOG-1 va SOG-2 qaytmas ingibitsiyalaydi. Salitsilatlar trombotsitlar hosil bo‘lishini ingibitsiyalaydi-lar va shu tufayli yurak xastaligini kamaytiradilar. Noxush ta’sirlari me‘da ichak traktini (MIT) jaroxatlashdan iboratdir [18]. Barcha NYAQVlarning timsoli – atsetilsalitsilat kislotasidir (aspirin).

NYAQVlarni asasiy guruxlari quydagilar:

- 1) Atsetilsalitsilat kislota va uning unumlari;
- 2) Fenilsirka kislotasining unumlari (diklofenak);
- 3) Indolsirka kislotasining unumlari (indometatsil);
- 4) Pirrolizin karboksil kislotasining unumlari (ketorolak);
- 5) Propion kislotasiing unumlari (ibuprofen);
- 6) Oksikamlar (piroksikam);
- 7) SOK-2ning selektiv ingibitorlari (selikoksib);

NYAQVlarni SOGga bog‘liq asosiy ta’sir mexanizmidan tashqari, asosan periferik va qisman markaziy bo‘limlardagi notsetiv sistemada yuzaga chiquvchi

SOGga bog'liq bo'lmagan ta'sir mexanizmini ham mavjud bo'lib, u antinotseptiv sistemada namoyon bo'ladi (qo'zg'atuvchi aminokislotalar retseptorlarini bloklash, G- oqsilini konformatsiyasini o'zgarishi, serotonin miqdorini ortishi, neyrokininlar va glutamat biosintezini susayishi).

Umurtqa pog'onasini va uning bo'g'im apparatlarini degenerativ o'zgarishlarida NYAQVni tog'aylar bilan biosintezi jarayoniga ta'siri muxim ahamiyat kasb etadi. In vivo sharoitida o'tkazilgan tajribalar natijalarini umumlashtirib indometatsin va natriy salitsilat tog'ay matriksining tarkibiy qismlarining sintezini susaytirishi, melok-sikam va nimesulid esa uni kuchaytirib xondrotsitlar apoptozini oldini olishi ta'kidlangan. Bu asnoda diklofenak, piroksikam, ibuprofenni ta'siri yo'q ekanligi aniqlangan.

NYAQVlarning yallig'lanishga ta'sirini ifodalanishi SOG ingibitsiyasi bilan o'zaro bog'liq ekan. Faollik darajasiga ko'ra preparatlar quyidagi tartibda joylashgan- lar: meklofenam kislotasi, suprofen, indometatsil, diklofenak, mefenam kislotasi, flufenam kislotasi, naproksen, fenil butazon, atsetil salitsilat kislotasi, ibuprofen.

NYAQV asosan ekssudatsiya davrini susaytiradilar. Eng kuchli preparatlar bo'lgan indometatsin, diklofenak, fenilbutazon- proliferatsiya davriga ham ta'sir ko'rsatadi-lar (kollagen sintezini kamaytirib to'qimalarning sklerozlanishini to'xtatadi). Ammo bu ta'sirlari ekssudatsiya davriga nisbatan susroqdir. NYAQV alteratsiya davriga deyarli ta'sir ko'rsatmaydilar. Yallig'lanishga qarshi ta'sir faolligiga ko'ra NYAQV glyukokorti-koidlardan kuchsizdir. Glyukokortikoidlar fosfolipaza A₂ fermentini ingibitsiyalash hisobiga fosfolipidlar metabolizmini tormozlaydi va prostaglandinlar hamda yallig'lanishning muxim mediatorlari bo'lmish leykotrienlarning xosil bo'lishini buzadilar.

NYAQVlarning desensibilizatsiyalovchi ta'siri quyidagilariga ko'ra rivojlanadi:

- yallig'lanish o'chog'ida PGE₂ va leykotsitlar miqdorini kamayishi monotsitlar xemotaksisini kuchaytiradi;
- gidrogeptanotren kislotasini hosil bo'lishini kamayishi T-limfotsitlar, eozinofil

polimorfyadroli leykotsitlarni yallig'lanish o'chog'iga xemotaksisini kamaytiradi;

- limfotsitlar blasttransformatsiyasini tormozlanishi, chunki uni yuzaga chiqish uchun

PG kerak edi.

NYAQV larning analgetik ta'sir mexanizmi bir necha tarkibiy qismdan iborat bo'lib ularning har biri mustaqil ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.

Ba'zi PG (E_2 va F_{2a}) og'riq sezuvchi retseptorlarni fizik va kimyoviy ta'sirlarga sezgirligini oshirishi mumkin, masalan bradikinin ta'siri. Ushbu mediator to'qima-lardan PG ajralishiga imkon beradi. SHunday qilib albogen ta'sirini o'z aro kuchaytirish yuzaga keladi. EYQV E_2 va F_{2a} sintezini susaytirib antibradikinin ta'sir bilan qoshilib albogen effektni (ya'ni og'riq) rivojlanishiga qarshilik qiladilar.

NYAQV og'riq sezuvchi retseptorlariga ta'sir etmasalarda ekssudatsiyani bloklaganliklaridan lizosomalar membranasini stabillashtirib kimyoviy moddalarga sezuvchan retseptorlar sonini bilvosita kamaytiradilar. Ushbu gurux preparatlarini og'riqni sezuvchi talamik markazlariga (MNSda E_2 va F_{2a} larni lokal blokirovkasi) ta'siri ma'lum bir ahamiyatga ega, chunki u og'riq impulslarini bosh miyya po'stloq qavatiga o'tishini tormozlaydi. Diklofenak, indometatsinning analgetik faolligi yallig'langan to'qimalarda narkotik analgetiklardan qolishmaydi, lekin ulardan farqi NYAQV MNSning bo'sag'a osti ta'sirlarini jamlash hossasiga ta'sir ko'rsatmaydilar. NYAQVlarni analgetik effekti ko'proq kuchsiz va o'rtacha mushaklar, bo'g'inlar, paylar, nerv o'zaklari, hamda bosh va tish og'riqlarida yaxshi nomoyon bo'ladi. Travma, operatsiya, o'smalar bilan bog'liq kuchli visseral og'riqlarda NYAQVlarni samaradorligi past va analgetik kuchi bo'yicha narkotik analgetiklarga tenglasha olmaydilar. SHu bilan bir vaqtda qator nazoratli tadqiqotlarda diklofenak, tetorolak, ketoprofen, metimezol- larning kolika va operatsiyadan keyingi davrdagi og'riqlarda yuqori darajada analgetik faolligi ko'rsatilgan. NYAQVlarni buyrak tosh xastaliklardagi kolikalarida samaradorligi ko'p jixatdan buyraklarda PGE_2

tormozlanishi, buyrakda qon aylanishi va peshob hosil bo'lishini kamayishi bilan bog'lik. Bu buyrak jomchalarida va peshob yo'llari obstruksiya (berkilib qolgan) obstriksiyadan yuqori qismida bosimni kamayishi tufayli davomli analgetik ta'sirini ta'minlaydi.

NYAQVlarni narkotik analgetiklardan ustunligi ular nafas markazini faolligini susaytirmaydilar, kayf va doriga tobeylikni yuzaga keltirmaydilar. Bundan tashqari ular spazmagon ta'siriga ega emasliklari kolikalarda yanada ham ahamiyatli.

Prostaglandinlar sintezini susaytirish darajasiga nisbatan og'riqni qoldirishning selektiv faolligini solishtirish ba'zi kuchli og'riq qoldiruvchi NYAQV prostaglandinlar sintezini kuchsiz ingibitori va aksincha prostaglandinlar sintezini kuchli ingibitorlarini kuchsiz analgetik xossaga ega ekanligini ko'rsatadi. Demak NYAQVlarning analgetik va yallig'lanishni pasaytirish faolligi o'rtasida dissotsiatsiya mavjud ekan. Ushbu fenomen ba'zi yallig'lanishga qarshi vositalarni analgetik ta'siri nafaqat marka-ziy va periferik to'qimalarda prostoglandinlar sintezini susayishi bilan bog'liqligi balki MNSni og'riq impulslarini his etishda muhim o'rin tutuvchi boshqa neyroaktiv moddalarni sintezi va faolligiga ta'siri bilan tushuntiriladi.

Ketoprofenning markaziy og'riq qoldirish qobiliyati quyidagilar bilan yuzaga keladi:

- yog'larda erishi yuqori ekanligi uni GEB dan tez o'tish hossasi;
- orqa miyyaning orqa ustunlari sathida neyronlar depolarizatsiyasini ingibitsiyalashga markaziy ta'sir etish hossasi;
- ion kanallarini depolarizatsiyalanishini bostirish yo'li bilan qo'zg'atuvchi aminokislotalar retseptorlarini selektiv bloklash va shuni hisobiga og'riq tranmissiyasiga bevosita va tez ta'sir etish. Ushbu mexanizm ketoprofenni jigar fermenti bo'lgan triptofan – 2,3 - dioksigenazasini rag'batlantirishi tufayli MNSni qo'zg'atuvchi aminokislotalar retseptorini antogonisti bo'lgan kinuren kislotasini hosil bo'lishida bevosita o'z aksini topgan;

- geterotrimer G oqsilning α subedinitsiyasi konfiguratsiyasiga ta'sir etuvchi soxalarda raqobatli o'rin almashish yo'li bilan uni o'zgartirib geterotrimer G oqsilga ta'sir ko'r-satish hossasi. Postsinaptik membranada joylashgan G oqsil turli hil retseptorlar bi-lan bog'lanadi. Jumladan neyrokininlar (NK-1, NK-3, NK-3) membrana orqali afferent og'riq signallarni o'tishini yengillashtiruvchi glutamat retseptorlari;
- serotonin kabi ba'zi neurotransmittorlar miqdorini nazorat qilish hossasi (G oqsil vositasida va serotonin hosil bo'luvchi 5-gidroksitriptomin) R – substansiyasini ishlab chiqarishini susaytirish.

Klinikalarda eng ko'p qo'llaniladigan NYAQVlarni analgetik ta'siri bo'yicha quyidagi-cha joylashtirish mumkin (Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995): ketorolak 30 mg > (ketoprofen 25 mg = ibuprofen 400 mg; flurbiprofen 50 mg) > (atsetilsalitsilovaya kislota 650 mg = paratsetamol 650 mg = fenoprofen 200 mg = naproksen 250 mg = etodolak 200 mg = diklofenak 50 mg = mefenamovaya kislota 500 mg) > nabumeton 1000 mg.

Keltirilgan ma'lumotlarga asoslanib propion kislota unumlarini anchagina yuqori darajadagi analgetik faolligini qayd etish mumkin: ketoprofen, ibuprofen, flubi-profen. Eng kuchli analgetik effektga ketorolak ega. Mushak ichiga kiritilgan 30 mg ketorolak 12 mg morfinga ekvivalent ekanligi aniqlangan.

NYAQVlarning isitma tushirish hossasi asosida gipotalamus yadrolarida qo'zg'alish impulslarini uzatilishini tormozlanishi yotadi. Bu elektrofiziologik va bioximik tadqiqotlarda isbotlangan. Elektrofiziologik usulda issiqlik retseptorlaridan im-pulslar oqimini va mos ravishda ushbu parametрни “sanoq boshi” ni kamaytirish ko'r- satilgan. Bosh miyani turli bo'limlarida postsinaptik potensialga salitsilatlarini kuch-li darajada tormozlovich ta'siri aniqlangan. NYAQV gipotalamusda PG ingibitsiyalab ularni sAMF ga ta'sirini kamaytiradilar va shu tufayli yuqorida keltirilgan ketma-ket ulangan reaksiyalarni barchasini bloklaydi va bu o'z navbatida issiqlik tarqatish-ni kuchaytiradi, issiqlik yaratishni kamaytiradi. Xamonki PG tananing normal xarora-tini saqlashda ishtirok etmas ekanlar va shu bilan ular “gipotermik”

vositalar (amina-zin va boshq.) dan farq qiladilar. Xaroratni boshqarishga NYAQVlarni tormozlovchi ta'-siri gipotalamus xujayralaridan serotonin, adrenalin, atsetilxgolin ajralishini kamayishi bilan xam kechadi. NYAQVlarni antipiretik ta'siri qisman ularning fagotsit-lar, monotsitlar va retikulotsitlarda endogen pirogen va molekular massasi 10-20 ming bo'lgan oqsillar sintezini ingibitsiya qilishi bilan tushuntirish mumkin.

Ba'zi NYAQVning isitma tushirish ta'siri haqida ushbu dori vositalarni va PGlarni gipotalamik retseptorlarga raqobatli antogonizmi tufayli rivojlanishi haqida tax-min mavjud. Bir qancha NYAQV (indometatsin, butadion, noproksen, ibuprofen) limfotsit larni turli hil antigenlar ta'siridagi transformatsiyasini ingibitsiyalaydi va shu tufayli ularni ba'zi immunodepressiv ta'sirlari yuzaga keladi. Ikkilamchi immuno-depressiya ta'sir quyidagilar bilan belgilanadi:

- Kappillyar o'tkazuvchanligini kamayishi, immunokompetent xujayralarni antigen bilan, antitelalarni substrat bilan aloqasini qiyinlashtiradi;
- Makrofaglar lizosomalarining membranalarini stabilizatsiyasi yomon eriydi-gan antigenlarni immun reaksiyasini keyingi bosqichlarini rivojlanishi uchun zarur bo'lgan parchalanishini cheklaydi.

Keyingi yillarda NYAQVlarni xavfli o'smalarni oldini olish uchun qollash mumkin-ligi katta qiziqish uyg'otmoqda. Bunga asos bo'lib, ular ta'sir mexanizmini o'ziga xos tomonlari xamda ularni juda xam ko'p va davomli qo'llanishi hisoblanadi. Kanseroge- nezga, hozirgi zamon tassavuriga ko'ra, ko'p omilli jarayon sifatida qarash endogen yoki ekzogen kanserogen moddalarni metabolik faollashishiga asoslangan. Bu DNK va oqsil-lar bilan adduktlar hosil qilishiga olib keladi. Va ular o'z navbatida xujayra genlari-da nuqtali mutatsiya va boshqa jaroxatlanishni yuxaga keltiradi. Natijada onkogenlarni aktivatsiyasi va immunitet tanqisligi holatida gen-supressorlarni intaktivatsiyasi kuza-tiladi. SHu sababli metabolik jarayonni faolligini susaytiruvchi har qanday kimyoviy birikmalar ma'lum darajada havfli o'smalak rivojlanish hafini kamaytirish mumkin. Bir vaqtni o'zida metabolik reaksiyalarni

kuchaytiruvchi har qanday ta'sirlar, masalan yallig'lanishni rivojlantiruvchi biologik va kimyoviy moddalar, bakterial virusli, parazitlar infeksiyalar va boshqa omillar, surunkali yallig'lanishni rivojlantirib immunodepressiya mavjud bo'lgan xollarda kanserogenezga olib kelishlari mumkin. Yallig'lanishda doimo araxidon kislotasi metabolizmini faollashuvi kuzatiladi va u SOG va lipoksigenaza yonalishlari bilan yallig'lanish mediatorlari: prostoglandinlar (PG), leykotrienlar, kislorod radikallarini hosil bo'lishiga olib keladi. PG (asosan PGE-2 va PG I₂)lar og'riq, yallig'lanish va isitmani kelib chiqishda asosiy omil hisoblanadi, chunki ular mahalliy yallig'lanish reaksiyasini mediatorlaridir. Tomirlarni lokal kengayishi, shish, ekssudatsiya, leykotsitlar migratsiyasini rivojlantiradilar. Ko'pgina o'smalar (yo'g'on ichak, prostata, ko'krak bezi, o'pka)da sog'lom to'qimalarga nisbatan PGlar hosil bo'lishi ancha yuqori ekanligi ko'p tadqiqotlarda isbotlangan (1,2,9,28).



13.1 rasm. SOG-1/SOG-2 ishtirokida PGlar sintezining chizmasi.

PGlarni hosil bo'lishini SOG amalga oshiradi. Uning eng kamida 2ta izoformalari mavjud: SOG-1 va SOG-2 mavjud. SOG-1 MID shilliq qavatini himoya qilish trombositlar funksiyasini va buyralarda qon aylanishini boshqarishda qatnashadi. SOG-2 yallig'lanish o'chog'ida PG sintezida ishtirok etadi. Sog'lom to'qimalarda (bosh miyadan tashqari) SOG-2 bo'lmaydi va u yallig'lanish reaksiyasini ishga tushiruvchi to'qima omillari (sitokinlar va

boshq.) ta'sirida hosil bo'ladi. Avval araxidon kislotasi PG N₂ ga aylanadi va u tez metabolizmga uchrab tromboksan A₂ (TxA₂) va PGlar PG I₂ PG -₂, PG-₂, PGE₂ ga aylanadi (14.2 rasm).

SHu bilan birga o'sma to'qimalarida asosan izoferment SOG-2 ni induksiyasi topilgan [6.12.16.18.24.27]. SOGda peroksidaza faolligini mavjudligi prokanserogenlarni kan-serogenlarga aylanishini ta'minlashi mumkin. Masalan SOG ishitirokida digidrodiool benzpirenni oksidlanishi uni epoksid shaklini hosil bo'lishini ta'minlaydi. Ushbu modda esa DNK bilan kovalent bog'lanish hossasiga ega bo'lgani tufayli mutatsiyaga olib keldadi. SOG aromatik aminlarni metabolik faollashuvida ishitirok etishi mumkin va buning natijasida ularni mutagen xossasiga ega bo'lgan metabolitlarini hosil bo'lishi-ni ta'minlaydi. SOGni rag'batlantirish erkin radikallarni hosil bo'lishi bilan kecha-di. Ular o'z navbatida protoonkogenlar bo'lgan c-fos, c-myc, c-jun larni faollashtirib proliferatsiya jarayonini kuchaytiradilar va mos ravishda kanserogenez jarayonini rivojlanishni yuksaltiradi. SHu sabali NYAQV SOG faolligini susaytirgani uchun havfli o'smalarni hosil bo'lishini bostirishda samarador vosita bo'lishi haqida tahmin qilish mantiqan tog'ridir.

Bundan tashqari NYAQVlarni yallig'lanishni bostirish asosida lipidlarni perekisli oksidlanishini susayishi, lizosomalar membranasini stabillanishi, oksidlanish va fosforlanish jarayonida makroergik birikmalarini hosil bo'lish jarayonini tormoz-lanishi (yallig'lanish jarayonini energiya bilan ta'minotini kamayishi va yallig'lanish o'chog'iga hujayralar xemotaksisini tormozlanishi), neytrofillar agregatsiyasini bosti-rilishi (ulardan yallig'lanish mediatorlarini ajralishi buziladi), o'sish omili uchun retseptorlar sintezini susayishi, lagandalarni retseptorlar bilan o'zaro ta'sirini kamayishi, yallig'lanish mediatorlarini inaktivatsiyasi (bradikinin, limfokinlar, leykotrienlar, komplement omillar va boshq.) va yallig'lanishning proliferatsiya bos-qichini tormozlanishi kabilar ham kanserogenezni tiyilishida o'z xissasini qo'shishi mumkin. NYAQV SOG-1 va SOG-2 fermentlarini ingibitsiyalab apoptozni ko'paytirishlari mumkin va o'smalarda uni ozuqalanishini ta'minlovchi qon

tomirlarini rivojlani-shini oldini olish hususiyatiga ega ekanliklari tadqiqotlarda isbotlangan.

NYAQVlarning yallig‘lanishga qarshi va analgetik ta’sirlari SOG-2 ning faolligini susaytirish bilan bog‘liq ekanligi ularni ba’zi noxush ta’siri (gastropatiya) SOG-1ni ingibitsiyasi tufayli yuzaga kelishini inobatga olib, yaqin vaqtlargacha klinik sharoit-larda davolash maqsadida SOG-2ni tanlab ingibitsiyalovchi preparatlarni qo‘llash maqsadga muvofiq deb hisoblangan. Mavjud preparatlar SOG ingibitorlariga nisbatan turlicha faollikga egadirlar. Jumladan SOG-1 ga nisbatan eng faol preparatlar indometatsin, aspirin va piroksikam, SOG-2 ga bir muncha selektiv (tanlab ta’sir etuvchi) preparatlar bu nimesulid, meloksikam, nabumeton va etodolak va nixoyat juda ham tanlab SOG-2 ga ta’sir ko‘rsatuvchi preparatlarga selekoksib va rofekoksib mansubdir.

SOG-2ni faollashishi angiogenezni quyidagi sabablarga ko‘ra rag‘batlantiradi:

- 1) Tomirlarni kengaytiruvchi endotelial omilni uning informatsion RNKsi bilan transkripsiya xosil bo‘lishini oshirish yoli bilan;
- 2) ThA-2, PGE-2 va prostotsiklinlarni yaratilishi tufayli;
- 3) Metalloproteinazalar miqdorini oshirish (o‘smanni rivojlanishi va unga tomirlarni invaziyasi uchun zarur bo‘lgan endopeptidazalar);
- 4) Antiangiogen faollikga ega bo‘lgan sitokin – interleykin 12 hosil bo‘lishini ingibitsiyalash (12)
- 5) NYAQVlarni ta’sirida kappilyarlar o‘tkazuvchanligini kamayishi metastazlarni hosil bo‘lish jarayonini bostirish mazmunida ijobiy baxolanishi mumkin. SOG ingibitorlarini antikanserogen ta’sir mexanizmini 14.1 jadvalida umumlashtirilgan ko‘rinishda keltirilgan.

SOGni ingibitsiyalanishida rak rivojlanishini oldini olish mexanizmlari

Mexanizm	Ta’sir rivojlanishida ishtirok etuvchi mediatorlar, fermentlar
Angiogenezni tiyilishi	PGE-2 endoteliy xujayralarini o‘sish omili

Proliferatsiyani tiyilishi	PGE-2, xujayra proliferatsiyasini bostiruvchilar
Antioksidant ta'sir	Piroksidaza, sitoxrom R-450, erkin radikallar, kanserogenezni faollashtiruvchilar
Apoptoz	Piroksisoma proliferatsiyasini retseptorlarini faollashtiruvchilarni xosil bo'lishini ingibitsiyalash
Tomir devorini o'tkazuvchanligi	PGE-2, endoteliy o'tkazuvchanligi kamayishi

Xavfli o'smalarga qarshi NYAQVlarni protektorli xossasini tasdiqlovchi ekperimental tadqiqotlar mavjud. G.M. Sclabas va boshq (21) sichqonlarga me'da osti bezi karsinomasi xujayralarni inokulyasiya qilish, xamma xolatda ma'da osti bezini rakini keltirib chikarishini aniqlaganlar. SHu bilan birga 6 kun aspirin kiritilgan sichqonlarda o'sma xujayralarini kiritilgandan so'ng me'da osti bezida o'sma rivojlanishi 73% ga kamaygan. Agar aspirin kiritish o'sma xujayralari bilan bir vaqtda boshlanganda me'da osti raki 60% ga kamaygan. Lekin o'sma xujayralari kiritilgandan 2 xaftadan keyin aspirinni qo'llash xech qanday ta'sir ko'rsatmagan. Ammo o'sma rivojlanishi 27%ga kamaygan bo'lsa xam u statistika jixatidan ishonarli bo'lmagan va nazorat guruxi natijalaridan farq qilmagan. Aspirinni ushbu ta'sir mexanizmini yadrolarni trankripsion omilini NF- κ V ingibitsiyalanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin deb taxmin qilinadi. CHunki o'sma xujayralarini in vitro sharoitida o'stirish muxitga aspirin qoshilganda yuqoridagi xolat yuz bergan. Ma'lumki yallig'lanishda SOG -2 induksiyasi va NF- κ V faolligini ortishi kuzatilgan.

Yetarli miqdorda o'tkazilgan ko'p sonli epidemiologik izlanishlar (100ga yaqin) xam xavfli o'sma rivojlanishiga NYAQVgalar profilaktik ta'sir etishlarini isbotlagan (3.8.11.19.20.22). jumladan NYAQV larni dozasiga bog'liq xolda ularni davomli qollaganda (5 yildan kam bo'lmagan) yo'g'on ichak, kokrak bezi, o'pka, prostata bezi raki rivojlanish xafini ekponensial

kamayishiga guvoxlik beruvchi (10) ma'lumotlar mavjud. Banda bemorlar ko'prok aspirin yoki ibuprofenni qabul qilganlar.

NYAQVni kuniga (muntazam) qabul qilish yo'g'on ichak rakini rivojlanish xafini 63%ga, ko'krak bexi rakini 39% ga, o'pka rakini 36 % ga, prostata bezi rakini 39% ga, qilil o'ngach rakini 73 %ga, me'daning rakini 62% va tuxumdon rakini 47% ga kamaytirgan. NYAQVlarni ushbu ta'siri statistik ishonarli darajaga ularni faqat 5 yil qabul qilgandan so'ng etgan. Umuman qancha davomli qabul qilinsa ularni ximoya qilish ta'siri shuncha yuqori bo'lgan.

NYAQVlarni qabul qilish xavfli o'sma rivojini isbotlovchi juda xam ko'p ma'lumotlar bo'lishiga qaramastan faqat selekoksid uchun G'DA tomonidan ro'yxatga olingan oylaviy adenomatozli polipni – giperplaziyani davolash maqsadida qo'llash uchun ko'rsatma tasdiqlangan. Ushbu ko'rsatma xar kuni muntazam 6 oy davomida selekoksibni (400 mg) qabul qilish kolorektal polioplilar soenini 28% ga kamaytirganligi xaqida klinik tekshiruvlar natijasi asosida ro'yxatga olingan. Selekoksiibni 100 mg dozada qo'llanganda natija kamroq bo'lib polioplilar soni 12% ga kamayganligi qayd etilgan.

Boshqa NYAQVlarni ushbu ko'rsatmalar bo'yicha qo'llash xaqidagi masala xozircha ochiq qolmoqda, ammo bu borada izlanishlar davom etmoqda. YAqinda o'tkazilgan randomizatsiyalangan tadqiqotlar aspirin va boshqa tanlamay ta'sir etuvchi NYAQVlarni yog'on va tog'ri ichak rakini kelib chiqishidan ximoya qila olishini ko'rsatdi (5). Aspirinni 1 xaftada 14 tabletka (325 mg) dozada qollanganda uning ximoya qilish ta'siri juda yuqori darajada nomoyon bo'ldi (nisbiy xavf 0.47), ammo ushbu doza yuraktomir sistemasi xastaliklarini oldini olish uchun qo'llanadigan dori miqdoridan anchagina ko'pdir. Ta'kidlash joizki aspirinni ximoyalo'vchi ta'siri statistik ishonchli bo'lishi uchun uni 20 yil qabul qilish lozim, 10 yil qabul qilganlarda esa u samarasiz bo'lgan. Ammo afsus aspirinni noxush ta'siri (gastropatiya, qon ketishi va boshq.)ning miqdori xam preparat dozasiga bog'liq. Boshqacha qilib aytganda aspirinni qabul qilish davri va dozasi qancha ko'p oshirilsa nafaqat uni

antikanserogen ta'siri, balki noxush ta'siri (ulserogen ta'siri) xam shunchaga oshadi.

Aspirinni va boshqa SOGni tanlamay ingibitsiyalovchi preparatlarni noxush ta'siri ko'p uchraydi, chunki ushbu gurux dorilari boshqalarga ko'ra shifokor nazoratisiz qo'llanadi, xamda uni qollashga tavsiyalari ko'p. Bemorlar ularni o'z boshimchalik bilan davomli va ko'p xastaliklarda qabul qiladilar.

Noxush ta'sirlarini kelib chiqish mexanizmini ularni shifobaxsh ta'sir mexanizmini bilan bir xil. Noxush ta'sirlarni sodir bo'lish darajasi eng avval bir kunda qabul qilingan doza va qo'llanish davomiyligiga bog'liq. MITga ta'sirlantiruvchi ta'sir tanlamastan SOGni ingibitsiyalovchi preparatlarning asosiy salbiy xususiyatlaridir (barcha noxush ta'sirlarni 10-35%ni tashkil etadi) va bu MIT azolarini shilliq qavatiga PG sitoprotektiv ta'sirini kamyishi tufaylli xujayra membranalarini o'tkazuvchanligini ortishi, glikoproteinlar, ximoya shillig'i va bikarbonatlarni sintezini kamayganligi bilan tushuntiriladi. Ular dispepsiya (og'riq, epigastriya soxasida g'alzlik, ko'ngil aynash, qusish, metiorizm, jig'ildon qaynashi, anareksiya, diareya yoki qabziyat 30-40% bemorlarda kuzatiladi), me'dada erroziyalar yaralar, o'nikkibarmoqli ichakda yaralar (10-20% bemorlarda), xattoki MITdan qon ketishi va perforatsiya (2-5% bemorlarda) namoyon bo'ladi. Me'da va ichakda aspirinni yomon parchalanadigan tabletkalarni maxalliy kuydiruvchi ta'sirida xam yaralar paydo bo'lishi mumkin.

Aspirindan tashqari ultirogen ta'siri kuchli bo'lgan preparatlar bu indometatsin va piroksikamdir. MITni jaroxatlanish belgilari ba'morlarni yarimida bo'lmaydi (ayniqsa qariyalarda) va u tasodifan aniqlanadi (balki bunday bo'lishi preparatlarni og'riqsizlantirish xususiyati tufaylidir). NYAQV gastrotoksik ta'sir xavfi quyidagilarda kuzatiladi: yoshi katta bemorlar (60dan katta), kashandalar, alkogoliklar, oilsida me'da yara xastaligi uchraydigan bemorlar, ayollar, yurak tomir xastaligi og'ir kechayotgan shaxslar, xamda bir vaqtda glyukokortikoidlar, antikoagulyantlarni NYAQV bilan birgalikda qabul

qilganlar. Tabiiyki NYAQVlarni davomiy, katta dozalarda va bir necha xilini birgalikda qabul qilinsa noxush ta'sirlar rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

Tanlamastan ta'sir ko'rsatuvchi SOG ingibitorlariga nisbatan, SOG-2ni selektiv ingibitorlari kuchli ulsirogenlik xususiyatiga ega emaslar. Xavfli o'smalarni rivojlanishini profilaktikasi uchun ko'pchilik olimlar aynan shu gurux preparatlarini davomiylik qo'llashni tavsiya etadilar (1,2,9,13,16,20,24,26,28). Ammo SOG-2ni selektiv ingibitorlarida boshqa noxush ta'sir – tromboembolik xastaliklarni sodir bo'lish darajasini ortishi kuzatilgan, jumladan miokard infarkti (4,7,15,17,23). SHu sababli SOG-2 selektiv ingibitorlarini davomiy qo'llashga ko'rsatmalar berish xali isbot talab qiladi.

Ta'kidlash joizki NYAQVlarni profilaktik ta'siri xaqidagi ma'lumotlar asosan o'tkazilgan retrospektiv epidemiologik tekshiruvlar natijasida olingan bo'lib, bemorlarni NYAQV qabul qilganliklari xaqidagi og'zaki sorovnomaga asoslangan. Eng yaxshi xolatda bemorlarni ikkita guruxga taxsimlashgan: NYAQV qabul qilganlar va qabul qilmaganlar. Ammo qaysi xastalikda NYAQV davomiy qo'llanganligi xisobga olinmagan.

Masalan, revmatik artrit xastaligi immun sistemasini shu darajada o'zgartiradiki xavfli o'sma rivojlanish xavfi kamayadi. Bundan tashqari NYAQVga PGlarni lokal immunnosupressiv ta'siri natijasida immunnosupressiya rivojlanishi xosdir va bu limfotsitlar va killer xujayralar faolligini kamaytiradi, xamda o'sma nekrozining α omilini (α -FNO) ingibitsiyalaydi. NYAQVlarni davomli qo'llaganda immunnosupressiyada kappilyarlarni o'tkazuvchanligini kamayishi va immunokompetent xujayralarni hamda antitelolar bilan antigenlarni kontaktini qiyinlashishi o'z xis-salarini qo'shadilar. Bizni fikrimizcha randomizirlangan platsebo- nazoratli tekshirishlar natijalari ko'proq isbotlovchi asosga ega. Ana shundaylarga N.R.Cook va boshq. (6) o'tkazgan tadqiqotni kiritish mumkin. Ular aspirinni (100 mg) va platseboni kun ora 39876 ayyollarga 10.1 yil davomida qo'llash natijalarini solishtirganlar. Bunda aspirinni xavfli o'sma xastaligini umumiy soniga, xamda

ko'krak bezi, yo'g'on ichak yoki boshqa a'zolari rakiga ta'siri aniqlanmagan, faqat o'pka rakini soni bir ozgina kamayganligi kuzatilgan (nisbiy xavf 0.78).

Ushbu ma'lumotlar aspirinning katta dozalarini yoki boshqa NYAQVlarni ximoya rolini inkor etmaydi, ammo NYAQV profilaktik ahamiyati xaqidagi platsebo-nazorat bo'lmagan, faqat bemorlarda so'rov asosida o'tkazilgan xulosaga ehtiyoqlik bilan yondo-shish zarurligiga ishora qiladi, chunki ba'zi nazoratsiz epidemiologik tekshiruvlar NYAQV rakga qarshi ximoya ta'siri bor ekanligini ko'rsatmagan. Misol ta'rifasida:

S. Marshall va boshq (14) larni 1995 – 2001 yy ko'krak bezi raki 2391 xolatda uchragan 114460 yillarda o'tkazgan so'rov natijalarini keltirishi mumkin. Bundan ma'lum bo'ldiki aspirinni kuniga faqat davomli 5 yil qo'llash ko'krak bezi rakini bir oz kamaytirgan (nisbiy xavf 0.80) bo'lib statistik ishonchsiz natija faqat esterogen va gestogenlar retseptorlari ijobiy bo'lgan rak xastaliklariga tegishli bo'lgan. Buni ustiga aspirinni qabul qilish xujayralarida estrogen va gestogenlar uchun retseptorlari bo'lmagan ko'krak bezi rakini kuchli darajada o'sishi bilan kechgan. Ushbu mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra ibuprofenni davomli qo'llash ko'krak bezi rakini rivojlanish xavfini ortishi bilan kechadi (nisbiy xavf 1.51). NYAQV ximoya qilish xossasi ularni qabul qilish soni va davomiyligi bilan bir qatorda ko'krak bezi raki xujayralari retseptorlarining xolatiga bog'liq ekanligini ta'kidlash joiz (25).

SHundy qilib NYAQV yordamida xavfli o'smalar rivojlanish xavfini oldini olish mumkinligi xaqida ishonarli ma'lumotlar mavjudligig qaramastan ularni ushbu yonalishda qo'llsh maqsadga muvofits ekanligi masalasi hozirgi vaqtda ko'p jixatdan yakdir fikrli emas. Xozirda NYAQVlarni onkologik xastaliklarni profilaktikasi yoki davolash uchun qo'llashga yetarlicha asos yoq, preparatlarni bu borada qollanadigan samarador dozasi ularni zararsizligi saqlanib qolgan xolda aniqlanmagan. Ushbu masalalarni hal etishdagi asosiy qiyinchilik nafaqat davomli randomizsiyali platsebo-nazorat tekshiruvlarini o'tkazish oson emasligi bilan bog'liq, balki kan-serogenezga olib keluvchi omillarni juda ham ko'p bo'lganligidan uni farmakotera- piyasini faqat bir usul

bilan bartaraf etish mumkinligiga shubxa tug'diradi. Fikri-mizga kanserogenezning molekular mexanizmini o'rganishdagi yuksalish xavfli o'smalarni rivojlanishini oldini olish yo'llarini ilmiy nuqtai nazardan asoslab berishga yordam berishi mumkin. Ushbu yo'nalishda NYAQV ichidan foydali usul topilishi emperik xarakteriga egadur va xozirda ularni xavfli o'simtalarni profilktikasi yoki davolash-dagi samaradorligi barcha bemorlar uchun klinik axamiyatligi haqida isbotlangan xulosa qilish noo'rin bo'ladi.

14 БОБ. NANOFARMAKOLOGIYA

Nanotexnologiya yangi kimyoviy, jismoniy, biologik xususiyatlariga ega nanotuzilmalarni (taxminan 1-700 nm hajmli) yaratish, o'rganish, ishlab chiqarish va foydalanish uchun qo'llaniladigan usul va metodlarni majmui hisoblanadi [1].

Nanotexnologiyalar yangi tarkibiy va tuzilmalarni yaratishga yordam berar ekan, ular farmakologiya uchun alohida e'tiborga ega bo'lib, asosiy vazifasi yangi yuqori samarali dori vositalarini izlash. Kimyo, fizika, biologiya, tibbiyot, genetika, materiallar ilm-fan, informatika va boshqalar turli ilm-fan sohalarida uyg'unlashuviga asoslangan.

Nanotexnologiya tarixi 1960 yil arafasida Feynman ma'ruzalari bilan boshlanadi. Birinchi Feynman biologik tizimlar (hujayra) ajoyibotlariga e'tibor qaratdi va shu tizimlarda axborotni qayd qilishning ulkan zichligi va axborotni qayta ishlashning murakkab jarayonlarini nazarda tutdi. Feynman kompyuterlarning miniaturizatsiyasi, ularning elementlarini bosqichma-bosqich kichraytirish orqali nanostruktura yaratish imkoniyati, individual atomlarni manipulyatsiya qilish, kvant energiya darajalari bilan ishlash istiqbollari haqida gapirdi. Nanotexnologiya ning ideologlaridan biri K.E Drexler (1986) molekulyar hisoblash g'oyalarini ko'rib chiqdi, nanokonstruksiyalarning o'z-o'zini yig'ish g'oyasi, shuningdek nanotexnologiyalarni materiallar haqidagi fan, makon, tibbiyot va ekologiyada qo'llashni taklif qildi. Ayni paytda, submini- matatsiya qurilmalarining aksariyati texnik jihatdan emas, balki biologik tamoyillardan kelib chiqadi. Tizimlarni qisqartirish bilan, ularga zarur funktsional imkoniyatlarni taqdim etish qiyin bo'ladigan bir vaqtda biologik tizimlarda ko'plab texnik muammolar molekulyar tizimlar yordamida muvaffaqiyatli hal etilib, ularning faoliyati asoslari konformasyonel o'zgarishlar va molekulyar aniqlashlarga asoslanadi. Biologik tizimlar va noorganik qurilmalarga asoslangan gibrid nanomexanik ob'ektlarni yaratishni kutishimiz mumkin.

Birinchidan, nanotexnologiyalar materialshunoslik va mikroelektronika sohasida muhim qilingan. Yangi dori-darmonlarni yaratishda va ularning ta'sir mexanizmlarini tushuntirayotganda, farmakologlar uzoq vaqt molekulalar ustida ishlashgan, ba'zan hatto submolekulyar darajada, ya'ni 1 nm dan kichik molekulalar va ularning elektron bulutlari kvant farmakologiyasiga yaqinlashadi. Shuning uchun bugungi kunda farmakologiyada nanotexnologiyaga qiziqish faqatgina geometrik o'lchamlari bilan emas, nanotexnologiya usullaridan foydalangan holda dori-darmonlarni olish va ulardan foydalanishning yangi usullari bilan bog'liq. Bundan tashqari, bu usullar asosli xarakterga ega bo'lishi mumkin, masalan, lipozomal dori-darmonlarni olish usullari kabi qo'llaniladigan sohasida hali salohiyati fanlararo usullarini yaratish tasdiqlangan yo'q, bog'liq mikronize shakli yoki dozaj shakllari va tabiatda tadqiqotni ancha qiziqarli biologik faollikning tubdan yangi turlari mavjud [2].

Inson hujayralari hajmi 7-20 mkm, asosiy axborot makromolekulasi DNK ikki spiral diametri - 2,4 nm. Shuning uchun, tibbiyot va biologiya "nano" qator fizikaviy "nano" dan ancha farq qiladi. (Fiziklar nanopartikulyarlarni kvant miqdori zarralari deb hisoblashadi 10 nm'den kam.)

2005 yilda Yevropa Ilmiy Jamg'armasi (ESF) ma'lumotlariga ko'ra, "nanomeditsin" beshta ketma-ketlikda joylashgan.

1. In vivo diagnostika uchun nanotexnologiyadan foydalanuvchi analitik usullar va vositalar.
2. Nanoelektrlarning vizualizatsiyasi (erta tashxis, masalan, neoplastik kasalliklar, Altsgeymer kasalligi).
3. Nanomateriallarni va nanomachinlarni yaratadigan kimyoviy texnologiyalar.
4. Biologik faol moddalar va dori-darmonlarni yetkazib berish tizimlarini o'z ichiga olgan kasalliklarni davolash uchun nanodori.
5. Laboratoriya namunalaridan tayyor mahsulot ishlab chiqarishga o'tish

dozaj shakllari, nanomateriallar attestatsiyadan keyin, standartlashtirish, xavfsizligi va samaradorligini tekshirish.

Bu nanotexnologiya usullaridan foydalanib, yangi dorilar yaratish eng tez va samarali natijalar, nanopharmacology yilda t. E. Nanomedicine erishish mumkin, deb tushuniladi. Ushbu sohada to'plangan tajriba, biz hal etilishi mumkin bo'lgan asosiy vazifani e'lon qilishga imkon beradi.

Nanotexnologiya yordamida farmakologiya sohasida: dori-darmon va tashxis qo'yish vositalarini to'g'ri joyga yetkazib berish.

Uning yechimi molekulyar darajada sodir bo'lgan ko'plab jarayonlarni tushuntirishni o'z ichiga oladi, masalan:

- ishlab nanochatits dori va diagnostika moddalar yoki o'zgaruvchan biologik bilan nanozarralarda uchun tashuvchilar sifatida biologik;
- maqsadli hujayralarni qidirish (yo'nalishli transport);
- maxsus sharoitlarni davolash yoki aniqlash (diagnostikada) uchun ularga moddalar etkazib berish;
- maqsadli hujayralarga kirish (to'siqlarni o'tish);
- ma'lum qismli bo'linmalarga (yadro, mitoxondriya va boshqalar) transport;
- kontent tushirish (nazorat ostida qoldirilgan);
- Zararsiz qismlarga demontaj qilish (bio-uyumluluk).

Yo'nalishli transportning eng oddiy usulida nanokarbonatlar hajmini aniqlash mumkin. tanlab organizmda tabiiy maqsadlar orqali so'riladi nm 25-30 miqdorida: monosit-makrofaj tizimini hujayralari (shuningdek, retikuloendotelyal tizimi, RES hujayralarida deb ataladi).

Ular fagotsitlar; ularning asosiy vazifasi bu begona moddalarni yo'q qilish uchun bakteriyalarni va viruslarni so'rishdir va ularning qismlari immunitetni shakllantirish uchun o'z yuzalarida namoyon qilishdir. Ayniqsa, ular opsonlangan zarralarni absorbe qilishadi - zarralar,

Oksonin (qonning plazma oqsillari) sirtida adsorbsiyalangan, chunki RESning hujayralari opsoninlar uchun retseptorlari mavjud. Bu xususiyat

nanopartikullar vaktsinalarni ishlab chiqishda qo'llaniladi. RES xujayralari antigen-

stavlyayuschimi, nanozarra antigen qo'zg'atuvchining (virus yoki bakteriyalar) o'rnatish tabiiy yo'l bilan hujayralarga taqdim etuvchi antigeni tanlab yetkazib olib keladi. Bu usul juda samarali:

Dori-darmon bozorida odamlarga va uy hayvonlariga bir nechta lipozomli vaktsinalar taqdim etiladi.

Ushbu xususiyatni qo'llash mumkin bo'lgan boshqa bir soha hujayra ichidagi yuqumli kasalliklarni davolashdir. Ba'zi bakteriyalar (sil kasali patogenlari, leyonlar kasalliklari, leproziya va boshqalar) makrofaglar tomonidan emdirilgandan so'ng makrofag ichidagi ma'lum mexanizmlarni hazm qilishdan saqllovchi maxsus mexanizmlarni o'z ichiga oladi. Shunday qilib, ular immunitet tizimidan va shifokordan yashiradilar moddalar. sezilarli darajada antimikrobik davolash samaradorligini yaxshilaydi bakteriyalar, yashirilib qaerda antibiotiklar ortilgan nanozarralarda, tatbiq makrofaglarning dori yetkazib qilmoqda.

Shu bilan birga, bir qator holatlarda, RE ning hujayralari tomonidan nanopartikullar olish maqsad hujayralarga etishish qobiliyatini cheklaydi. Bunga qarshi bo'lish uchun,

nanopartikullar yordamida makrofaglarini emishlarini yuzasiga moslashuvchan polimer zanjirlarni biriktirish orqali sezilarli darajada kamaytiradigan usul topildi. Bu nanopartikullarning opsonlanishiga sezilarli darajada to'sqinlik qiladi. Natijada, aylanma vaqti

Bunday qat'iy stabillashgan zarrachalar magnit tartib bilan ortadi. Tanadagi nanopartikullar miqdori ortib borayotganligi passiv nishonlashning ta'sirini ancha ko'payishiga imkon beradi. Yaratildi

Doksorubitsin bilan tikilgan sterik stabillashgan lipozomalarga asoslangan birinchi preparat Doxil hisoblanadi.

Hujayralar tomonidan nanopartikulyarlarning emishini yaxshilash uchun ularni almashtirish peptidlari (odatda ma'lum viruslarning qismlari) biriktiriladi -

bunday konyugatlar makropinositoz yordamida plazma membranasidan osonlik bilan o'tish. Nanopartikullarga (lipozomlar, polimerik nanosferlar) tushirilgan moddalar miyadan eritmadan ko'ra ko'proq samarali tarzda kirganligi aniqlandi. Xususan, Miyani striatumida DOPA (Parkinson kasalligining davolanishi uchun dori moddasi) to'planishi lipozomadan 100 barobar ko'prog'ini eritmadan ko'ra ko'proq ekanligini ko'rsatdi. Bu fakti ayrim nanopartikullar so'roqqa olinganligi bilan izohlash mumkin. Qon-miya to'siq endotelial hujayra orqali kirishining - miya kapillyar haqida endotelial hujayralar retseptorlari bor past zichlikdagi lipoproteid yuzasi oqsil qismi transcytosis beradi.

Farmakologiya nanotexnologiya qo'llash masalalari hamda tasvirlangan bo'lsa qidiruv operatsiya yordamida nanotexnologiya usullari, uning rivojlanish juda boshida va katta qiziqish bor, (ular allaqachon bir necha o'n yil ishlab chiqilgan). Bizning nuqtai nazarimizdan

Farmakologiyada bunday tadqiqotlar bir nechta nanopartikul sinflarida: liposomalar, fullerenlar, dendrimerlar va metallarning eng tez natijalarini keltirib chiqarishi mumkin.

Shu bilan birga, fosfolipid nanopartikullariga ham katta e'tibor berilmoqda, ularning samaradorligiga biologik xususiyatlarga qo'shimcha ravishda o'lchamlarga yordam beradi.

14.1. Lipid vezikulalar – liposoma shaklidagi nanozarrachalar

Farmakologiya o'zining arsenalida dori moddalari saqlagan nanozarrachalarga egava ularni hujayralarga yetkazib beradi. Bu zarrachalar liposoma – ichida dori modda saqlovchi ikki qavatli membranali sferik zarrachalar hisoblanadi. Liposomalar tarixi 1960 yillarda boshlangan, bunda olim Alek Bengxem o'zining hamkasblari bilan suvli muhitda fosfolipidlar harakatini kuzatgan, electron mikrorasmlarda hujayra membranasiga o'xshash qavatli tuzilmalarni ko'rgan. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, eritmada saqlangan anorganik ionlar bu zarrachalarning ichiga o'tgan va u yerda uzoq vaqt davomida saqlangan. Shunday qilib dastlab fosfolipidlar hujayra membranasining asosiy tarkibiy qismi ekanligi, ular suvda yopiq membrane

qobiqlar hosil qilishi bu qobiqlar atrofdagi suv muhitning bir qismini qoplab olishi, hosil bo'lgan fosfolipid membrane esa yarim o'tkazuvchan baryer xususiyatiga egaligi aniqlangan. Farmakologlar uchun eng muhimi, liposomalar o'zidan o'zi atrofdagi muhitdagi kimyoviy birikmalar molekulalari o'ziga olishi va ularni tashiydi. Liposomalarning farmakoterapevtik ustunliklari bir necha omillarga bog'liq, ulardan biri liposomalarning tabiiy biomoyilligi, gipoksiyada turgan hujayralarga nisbatan tanlab depolash, liposomalarning lipid tarkibini nazorat qilish va shu orqali ularning farmakokinetika va farmakodinamikasini o'zgartirishi alohida ahamiyatga ega. Liposomalar akkumulyatsiyasini nazorat qila oladigan keng tarqalgan molekulalar– integrinlar oilasi, ularning bir qismi endoteliyda joylashgan. Integrinlar hisobiga aylanuvchi vezikulalar qayerda to'xtash va birikishni "taniydi", hamda kerakli paytda tomirdan to'qimaga chiqishini ta'minlaydi.

Liposomal tizimlarni nafaqat dori moddalari tashuvchilari sifatida balki patologik holatlarning farmakokorreksiyasining mustaqil omillari ham hisoblanadi. Liposomalar asosida antigipoksik-antioksidant preparat Lipin yaratilgan. Liposomalar ta'sir mexanizmi ion kanallari, membrane retseptorlari va fermentlar fosfolipid qoplamasi modifikatsiyasi asosida bo'ladi: agar u o'zgarsa, mos ravishda ularning faolligi ham o'zgaradi. Liposomalarning lipid tarkibini o'zgartirgan holda, ularning farmakologik effektini yo'nalishli o'zgartirish mumkin.

Liposomalarni o'smaga qarshi moddalar transporti va maqsadli yetkazib berish uchun qo'llanish onkologiyadagi rivojlanadigan soha hisoblanadi. Sitostatiklarning qo'llanishi toksik asoratlarga olib keladi, bu tez yangilanuvchi, yuqori proliferatsiya tempiga ega qon yaratuvchi va immunokompetent organlar shikastlanishi bilan bog'liq. Bundan tashqari, o'sma o'sishiga bevosita ta'siri sezilarsiz darajada bo'lgani uchun ham sitostatiklarni erkin holda qo'llanishini chegaralaydi. So'nggi yillarda olimlar tomonidan yig'ilgan ma'lumotlar liposomalarning dori moddalari transportirovkasi, terapevtik effect modifikatsiyalanishi va muayyan tipdagi toksik ta'sirlarini

pasaytirish xususiyatini tasdiqlaydi. Lekin shunisi aniqlandiki, liposomal preparatlarda boshqa toksik effektlar ham paydo bo`ladi, masalan, eritemalar va kaft-tovon sindromi.

Ko`pchilik davlatlar mutaxassislari sitostatiklarning liposomalarga inkapsullangan tayyor formalarini tayyorlash ustida ish olib bormoqda. Klinikaga liposomal doksorubitsin kiritilgan bo`lib, u fosfatidilxolin va xolesterinda iborat diametric 100 nm bo`lgan va doksorubitsin saqlagan liposomalar hisoblanadi. Liposomal doksorubitsin toza doksorubitsinga nisbatan past klirenska ega, bu esa uning zardobdagi konsentratsiyasini saqlab qolish imkonini beradi. Liposomalarga inkapsullangan preparat shuningdek o`sma to`qimalarida ham yig`ilish imkoniyatiga ega. O`tkazilgan tadqiqotlarning meta-analizlari doksorubitsinning tuxumdonlar rakidagi faolligini ko`rsatdi. Ushbu tadqiqotlar doksorubitsinning platin va paklitakselga rezistent bo`lgan tuxumdonlar rakida qo`llanishini baholash imkonini bergan.

Liposomalarning farmakoterapevtik ustunligi bir necha omillarga bog`liq, ular orasida liposomalar materiallarining tabiiy biomoyilligi, gipoksiya holatida bo`lgan hujayralarga nisbatan tanlab depolash, boshqariladigan organotropik hisoblanadi. Dori moddalari fosfolipid nanozarrachalar shaklida bo`lib yuqori biomoyillik va samaralilikka ega. Biotibbiy kimyoda fosfolipid nanozarrachalar asosida dori shakli – Fosfogliv jigar kasalliklari davolashda qo`llaniladi. Fosfolipid nanozarrachalarning kengayishida 1500 atm bosim ostida hosil bo`ladi. Keyinchalik ultrafiltratsiya, sterilizatsiya, liofilizatsiya va preparatni qadoqlash amalga oshiriladi. Olingan nanozarrachalar hajmi atom kuchli mikroskopda nazoratlanadi va 10-50 nm ga ega bo`ladi. turli etiologiyaga ega jigar kasalliklari davolashda qo`llaniladigan preparat o`tkir va surunkali hepatitlarni davolashda o`zining yuqori samaraliligini ko`rsatdi. Shuni ta`kidlash joizki, preparatning inyeksion shakli dunyoda sertifikatlangan dastlabki nanotizimlardan biri hisoblanadi. Fosfogliv preparati minimal toksiklikka ega, allergic reaksiya chaqirmaydi va saqlashga chidamli. Komponentlarning optimal yig`indisi bo`lgani uchun preparat yuqori biologic faollikka ega va jigar

funksiyasini samarali tiklashda qo'llaniladi. Bunaqa fosfolipid nanotizim keyinchalik boshqa dori moddalari va gen konstruksiyalarini transportida qo'llanilishi mumkin.

Lipid qatlamlardan hosil bo'lgan zarrachalar shakli va soniga qarab multilamellar va monolamellar tipdagi liposomalar bo'lishi mumkin.

Multilamellar liposomalar bir nechta lipid biqavatdan iborat. Ularning o'rtacha diametri hosil bo'lishiga qarab 0,3-0,4 mkm va hatto bir necha mikrongacha yetishi mumkin. Shunday qilib, multiqavatli liposomalar nanozarrachalar hisoblanmaydi. Lekin ularning lipid biqavati 10 mikrondan kam bo'lgani uchun ularni nanostruktur yuzaga ega mikrozzarrachalar hisoblanishi mumkin. Multilamellar liposomalar osmotik faol: ular tashqi muhit osmotik xususiyatlari o'zgarganda hajmini o'zgartirishi mumkin.

Monolamellar liposomalar bitta biqavatdan iborat. Kichik monolamellar (diametri 20-50 nm) va yirik monolamellar (diametri 50-200nm) liposomalar bo'ladi. IYUPAK ta'rifiga muvofiq, nanozarrachalar kattaligi 100 nm dan kichik bo'lishi kerak, shu uchun monolamellar liposomalarni nanozarrachalar hisoblanadi.

Parenteral kiritishda liposomalarining organizmda tarqalishi liposomal membrane tarkibi, kattaligi, zaryadiga, vezikulalarning boshqa kimyoviy va fizik parametrlariga, ularga immobilizatsiyalangan moddalarga hamda ularning kiritish xususiyatiga bog'liq. Shunday qilib liposomal preparatlarni mahalliy kiritish ularni regional limfa tugunlariga yetkazishning samarali usuli hisoblanadi. Mushak ichiga kiritilishida liposomalar kiritilish joyida depo hosil qilish imkoniyatiga ega., depodan eliminatsiya tezligi liposomaning kattaligiga va xususiyatlariga bog'liq va bir necha soatdan bir necha kungacha davom etishi mumkin. Kichik biqavat liposomalar yiriklaridan farqli ravishda qorin ichiga yoki mushak ichiga kiritilganda sezilarli darajada tez qon tizimiga so'riladi. Vena ichiga kiritilganda kichik liposomalar qon oqimidan yiriklariga nisbatan sekinroq chiqariladi.

Liposomalarning peroral kiritish imkoniyati alohida qiziqish uygʻotadi. Liposomal preparatlar oshqozon ichakda soʻrilish mexanizmi oxirigacha aniq emas.

Liposomal preparatlar odatiy tashqi ishlatiladigan dori sahklariga nisbatan masalan, surtmalar, gellar, teriga va sochlarga kiritish imkoni yuqoriroq, shu sababli ular tirik hujayra nishonlar uchun koʻproq moyil. Liposomal faol moddalarning teri bilan taʼsirlashish jarayonlarini intensivlashtirishi uchun ularga immobilizatsiyalangan dori moddalarining terapevtik samaraliligini oshiradi. Bunaqa effect liposomalarning lipid lamellari bilan taʼsirlashishidan yuzaga keladi, ular bazal qavatga yetib bormaydi, harakatchan lipidlar lipid lamellariga tiziladi, shu tariqa baryerning “suyuqligi”ni oshiradi, bu esa oʻtkazuvchanlikni oshiradi. Liposomalarning teriga kirishiga muhim yoʻli soch follikulalari hisoblanadi. Dori moddalarining Transdermal liposomal oʻtkazuvchanlikning samaraliligi iono- va fonoforez usullari bilan kuchaytirish mumkin.

Liposoma biqavati tarkibiga koʻra ularning xususiyati oʻzgaradi. Lipid biqavatda xolesterin mavjudligi liposoma membrane qattiqligini oshiradi, lipid biqavati oquvchanligini pasaytiradi va lipid membranalarining kichik suvda eruvchan molekulalar uchun oʻtkazuvchanligini chegaralaydi. Shunday qilib xolesterinning borligi liposoma stabililigini oshiradi.

Letsitin (fosfatidilxolin) membrane hosil qiluvchi 4ta asosiy komponentdan biri hisblanadi, bu esa ularni liposoma tayyorlashda qulay modda qiladi. Liposoma zaryadi oʻzgarishi uchun polietilenglikol (PEL) qoʻllaniladi, uning mavjudligi yuza zaryad ekranlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, PEG molekulalari membrane oldi sohasida yuqori osmotik bosimni hosil qiladi, bu esa liposomaga koʻproq modda kiritish imkonini beradi. Polietilenglikol qoʻllashning yana bir muhim sabablaridan biri liposomalarni makrofaglar tomonidan nobud qilinishi oldini oladi, bu esa qon oqimida sirkulyatsiya vaqtini oshiradi va toʻqima nishonlarda yigʻilishini taʼminlaydi. Liposomal RES uchun xuddi koʻrinmasdek boʻlib qoladi.

O'smaga qarshi preparatlarni stabillashgan liposomalarga kiritish o'tkazuvchanligi yuqori tomirlarga ega to'qimalarda uni yig'ilishining ortishiga olib keladi. Uzlukli endoteliyga ega ekanlik boshqa kapillar anomaliyalari liposomalarni yirik o'smalarning to'qima ichi bo'shlig'iga kirish imkonini beradi, bu yerda ular dori moddani uzluksiz chiqarib turuvchi Sistema sifatida amalga oshiriladi. Bu hodisa tomirlarning o'tkazuvchanligi ortishi effekti nomini olgan. Himoya polimerlarining muhim xususiyati ularning qayishqoqligi bo'lib bu esa ularga nisbatan kam miqdordagi molekulalarga liposomal yuza uchun o'tkazmas qavat hosil qilishi mumkin. Bunga qaramasdan PEG hali hamon himoya polimerlarining eng samaralisi hisoblanadi, hozirda stabillangan liposomal olish uchun harakatlar davom etmoqda.

Liposomalarning o'smaga qarshi terapiyadagi roli dori moddalari tashish bilan chegaralanib qolmaydi. Liposomal shuning neytron ushlash terapiyasida ham qo'llanishi mumkin.

Yo'naltirilmagan liposomal tizimlarning dori moddalari transportirovkasi borasida erishilgan natijalarga qaramasdan liposomal o'smaga qarshi preparatlarni ligandga bog'liq liposoma transporti orqali amalga oshirilishi borasida tadqiqotlar o'tkazilmoqda.

Ko'pchilik hollarda gen terapiya uchun ham kerakli tip hujayrlarni manzilga yetkazish muhim ahamiyatga ega. Molekular manzil sifatida immunoglobulinlarni, hujayra nishonlarda komplementar retseptorlarga ega peptidlarni tanlash mumkin. Ligandni tanlash hujayra yuzasidagi antigen/retseptorga bog'liq.

Hozirgi davrda ligandni faollashgan PEG lipid konyugat distal oxiriga biriktirishning turli zamonaviy usullari ishlab chiqarilmoqda. Yuzasiga monoclonal antitela yoki monoclonal antitelaning Fab-fragmenti birikkan liposomal immunoliposomal deb ataldi. Immunoliposomal uchun qo'llangan ko'pchilik prinsiplar shuningdek boshqa ligandlar bilan modifitsiyalangan liposomal uchun ham o'rinlidir. Birikish metodikasi uchta reaksiyaga asoslangan:

- 1) Faollashgan karboksil guruh va aminoguruh o`rtasidagi reaksiya, natijada amid bog` hosil bo`ladi;
- 2) Piridilditiol bilan tiol o`rtasidagi reaksiya, natijada disulfide bog` hosil bo`ladi;
- 3) Maleimid hosila bilan tiol o`rtasidagi reaksiya, natijada tioefir bog` hosil bo`ladi.

Boshqa usullar ham bor, masalan n-nitrofenilkabonil va aminoguruh o`rtasidagi reaksiya natijasida karbamat bog` hosil bo`lishi. Bundan tashqari, ligandlarni liposomal yuzaga biriktirish uchun nokavalent bog` usuli qo`llaniladi – biotin-avidin/streptavidin kompleksi hosil qilish orqali.

Yo`naltirilgan liposomal orqali nafaqat o`smaga qarshi kichik molekulyar moddalar balki makromolekulalar ham selektiv tashilishi mumkin.

Yo`naltiuvchi vector sifatida oxirgi vaqtlarda Fab-fragmentga immunogenlikni pasaytiruvchi va farmakokinetik parametrlarni oshiruvchi vector sifatida qaralmoqda. Ushbu sinf ligandlarini qo`llashning asosiy afzalligi hujayra nishonga nisbatan yuqori affinlikka ega antitela fragmentini tanlash hisoblanadi. Anti-C034-monoklonal antitela My 10, CD 34 antigenga qarshi bo`lib doksorubitsinli immunoliposomalarni olish uchun qo`llanilgan. Biotinillangan OX26-immunoliposomalalar ko`ndalang targ`il muskullarining hujayrali transferini retseptorlari bilan maxsus birikadi. Yuqori terapevtik effektga erishish uchun antigenning antitela bilan birikkandan so`ng internalizatsiyasi kerak.

Odam neyroblastomasi metastazi ingibirlanishi timussiz sichqonlarning doksorubitsinga ega Fab-immunoliposomalalar bilan terapiyasida ko`rsatilgan. Kerak paytda immunoliposomaga contrast modda qo`shish mumkin, bu liposoma tarqalishi vizualisatsiyasi va ularning to`planishiga yordam beradi.

Retseptor orqali liposomalalar transporti. Maxsus liposoma vector yaratib, retseptor orqali endositoz indutsirlash mumkin, natijada turli modda va birikmalar hujayra ichiga transportini ham.

Insulin orqali liposoma transporti. Gly-Phe-Phe-Tyr-Cys-Asn va Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Cys-Asn fragmentlari ularning lipid biqavatga kiritilganidan so'ng liposomalarni insulin retseptorlariga biriktirishi mumkin, bu esa liposomalarni kalamush feoxromositoma hujayralariga endositozini ta'minlaydi. *In vivosharoitida* bunaqa liposomalar jigar, muskul, yog` va o'sma hujayralari tomonidan selektiv yutiladi.

Folat orqali liposoma transporti. Folat kislota retseptorlari (FKR) tuxumdonlar, yo'g'on ichak, sut bezi, o'pkalar rakida, buyrak hujayra karsinomasida, epithelial o'smalarining bosh miyaga metastazlarida va neyroendokrin karsinomalarda o'sma hujayralarida ekspressirlangan bo'ladi. Folat kislota bilan modifikatsiyalangan va dosorubitsinga ega liposomalar tadqiqotlarda yuqori sitotoksik effektga ega ekanligi aniqlangan.

Transferrin orqali liposoma transporti. Transferrin retseptori va transferring bog'liq temir kompleksi retseptor orqali endositozi – hujayraga temirning kirishining asosiy usuli hisoblanadi. Transferrin retseptorlari ko'pchilik o'sma hujayralar yuzasida joylashgan bo'ladi.

Integrin bog'liq liposoma transporti. Tomirlar endothelial hujayralari yuzasida angiogenezda integrin retseptorlari bo'ladi, ular endothelial hujayralarni hujayra tashqari matriksiga Arg-Gly-Asp orqali birikishini ta'minlaydi. RGD-liposomalar shuningdek fluorescent va paramagnet xususiyatlarga ega contrast-diagnostirlangan birikmalarning tanlab tashish uchun qo'llaniladi. Bunday liposomalar turli preparatlarning o'smaga qarshi ta'sir samarasini kuzatish imkonini beradi.

O'sish faktorlari retseptorlariga bog'liq liposoma transporti. Liposomalarning yo'naltirilgan transporti uchun yangi ligandlar izlash maxsus retseptorlar va hujayra nishonlarida sintezlanadigan oqsil fermentlarni o'rganishga qaratilgan. Ma'lumkin epidermal o'sish faktori retseptori turli o'smalarda bor: sut bezi raki, o'pka raki, gliomalar, yo'g'on ichak raki va boshq. O'sishning tomir omiliga moyillikka ega ATWLPPR-peptidning

pegillangan liposomalarga birikishi birikishi ularning odam kindik venasi endothelial hujayralariga birikishini oshirgan.

Oqsillar, peptidlar, nuklein kislotalar liposomal transporti.
Liposomaga biriktirilgan asparaginazani qo'llash asparaginga bog'liq o'smaga ega hayvonlarning yashab qolishini oshirgan. Bu usulning o'ziga xosligi shundaki asparaginazani liposomaga inkapsullash asparaginazaga qarshi antitelalar ishlab chiqarishni oldini oladi.

DNK ni yetkazish uchun yo'naltirilgan kation liposomalarni neytral lipidlarga monoclonal antitelalar birikish orqali olingan. Bu antitela EGP-2 glikoproteini maxsus taniy oladi. Analogik holda modifikatsiyalangan monoclonal Herceptin antitelalar HER-2/neu oqsilini maxsus taniy oladi, bu oqsil sut bezi va tuxumdonlar o'sma hujayralari yuzasida bo'ladi.

So'nggi vaqtlarda polikation liposomalarni genetic materialni yetkazish uchun qo'llash taklifi ilgari surilgan, bu liposomalar atsellangan polietilenmin bilan modifikatsiyalangan bo'ladi. Bunday liposomalar DNK yuklashning yuqori darajasini ko'rsatadi.

Bizga ma'lumki liposomalar asosan jigarda to'planadi, bu esa ularni insulinni yetkazish uchun sabab yaratdi. Liposomal gormon prolongirlangan ta'sirli preparat sifatida o'zini namoyon qildi. Insulin farmakodinamikasi pegillangan liposomalarda vena ichiga yuborilganda *in vivo* tajribalarida o'rganilgan. Liposomal insulinning peroral kiritish biomoyilligini liposomalar yuzasini polietilenglikol bilan qoplash orqali amalga oshirish urinishlari ijobiy natijalarni berdi. Bu usulning samaraliligi kalamushlarda isbotlandi. Liposomal insulinni peroral kiritish katta qiziqish uyg'otmoqda. Bunday insulinning biomoyilligini oshirish uchun olimlar liposomaning mukoadgeziv xususiyatlarini oshirish usullarini izlashmoqda. Bu uchun xitozanni ishlatish qulay hisoblanadi. Liposomaning adgeziv xususiyati va xitozan miqdori bilan chiziqli bog'liqlik aniqlangan. Mukoadgeziv effect xitozanning elektrostatik ta'siri va fizik xususiyatlari bilan izohlanadi. Xitozan qoplamasi liposamalardan

insulinni uzoq vaqt chiqarib turadi. Peroral liposomal insulin gipolipidemik effektga ega, shu sababli bunday dori moddasini tayyorlash imkoni bor.

Liposomal peptidlar qo'llanilishining boshqa misoli bo'lib liposomal siklosporinni yirik organlar transplantatsiyasida qo'llash – transplantatni ajratishning oldini olishda qo'llaniladi. Liposomal siklosporinni aerosol sifatida qo'llashning effektivligi itlarda o'tkazilgan tajribalarda ko'rsatilgan. Rekombinant interleykin-2 ni liposomalarga kiritish uning toksikligini kamaytirgan va biologic faolligini oshirgan. Pegillangan liposomalalar shuningdek odam o'sish epidermal faktorining peroral kiritishida ham qo'llash taklifi kiritilgan.

Liposomalalar biologic obyektlarni yetkazishda keng qo'llansa ham shu vaqtgacha membranadan erkin o'ta olmaydigan makromolekulalarning liposomal tashish kam samaraga ega usul hisoblanadi. Makromolekulalarning sitoplazmaga o'tishini samarasini oshirishning usullaridan biri odam grip A virusi qobig'ini ishlatish hisoblanadi. Virosomalalar o'smalar terapiyasida, metaztas, neyrodegenerativ o'zgarishlar va yuqumli kasalliklarni oldini olishda keng qo'llaniladigan transport tizimi bo'lib hisoblanadi. Turli biologic faol moddalar, antibiotiklar, sitostatiklar, nuklein kislotalari, fungitsidlar va antigenlar virosomalarga inkapsullanishi mumkin. Virosomalalar yuzasi liposomalarga o'xshash.

Virosomalalar – o'rtacha diametri 150 nm bo'lgan monoqavatli sferik vezikulalar. Ular grip virusi bo'sh qobig'I bo'lib hisoblanadi. Liposomalardan farqli ravishda virosomalalar virus qobig'I funksional glikoproteini – gemaglutinin va neyraminidaza saqlaydi.

Virosomalarning unikal xususiyatlari qisman ularning qobig'ida grip virusi gemaglutininini borligi bilan bog'liq. U hujayra nishon bilan birikishni va retseptorga bog'liq endositozni amalga oshiradi. Endosomaga kiritilgan virosomal gemaglutinin membranalar birikishini va hujayra nishon sitoplazmasiga biologic faol moddalar chiqarilishini ta'minlaydi. Bu esa virosomalarni biologik faol moddalar transportida istiqbolini belgilaydi.

Virosomalarni oqsil antigenlari yetkazishda va o'smaga qarshi terapiyada qo'llash mumkin.

Qiziqarli yangi yo'nalish bo'lib nafaqat alohida hujayralarga balki alohida organellalarga troplik xususiyatiga ega lipid vezikulalari yaratish umkoni hisoblanadi. Bu imkoniyatning illustratsiyasi bo'lib trifenilfosfon kationli liposomalar hisoblanib, ular mitoxondriyalarga troplikka ega.

Shunday qilib, dori moddalarning transportining liposomal tizimi rivojlanib bormoqda. Liposomalarning biomoyillik, kiritilgan moddalarning retikuloendotelial tizim tomonidan yuta olmasligi va metabolic degradatsiyasi, gidrofob va gidrofil moddalarni organism turli to'qima va organlariga yetkazib berishi kabi xususiyatlari ularni tibbiyotda ham ilmiy tadqiqotlarda ham e'tiborni jalb etib kelmoqda.

Bora bora "ideal" liposoma modeli yaratilib bormoqda. Bunday liposoma ichki hajmida dori modda, yuzasida esa polimerning zich zanjiri joylashgan bo'lib u retikulo-endotelial tizim hujayralari orqali yutishini susaytiradi. Bundan tashqari membrane faqat oddiy fosfolipidlardan emas, hujayra membranasi qo'shilishini ta'minlovchi lipidlarga ham ega.

Lekin hali hamon liposomal dori moddalarining rivojlantirish borasida bir qancha muammolar bor. Liposomalarni dori shakli sifatida qo'llashning asosiy kamchiligi– saqlashda nisbatan kam stabillik. Bu kamchilikka polimer nanozarrachalar ega emas. Lekin liposomalardan farqli ravishda polimer nanozarrachalar fosfolipidga nisbatan xavfsizligi past bo'lgan materialdan tuzilgan.

14.2. Fullerenlar – uglerod asosli nanozarrachalar

Uglerod Yerdagi organik hayotning asosi hisolanadi, yer flora va faunasining kimyoviy tarkibiga kiradi. Uni tirik organizmlar katta miqdorda karbonat angidrid ko'rinishida ajratadi, daraxtlar va o'simliklar esa uni yutadi. Atmosferaga karbonat angidrid organik yoqilg'ini yoqqanda ajralib chiqadi.

Boshqa elementlar ichida uglerod o'zining kimyoviy birikmalarining turli xilligi va ko'p sonligi bilan ajralib turadi. Uning faqatgina o'rganilgan

birikmalari soni barcha boshqa element birikmalari sonidan taxminan 50 marta ko'p. Shuni nazarda tutish kerakki, oxirgi vaqtlarda sanoatning turli yo'nalishlarida keng miqsoyda ishlatilayotgan sintetik organik polimerlar asosida uglerod atomidan iborat gigant zanjirlar yotadi.

Boshqa tarafdin uglerodning allotropik shakli grafit ko'pchilik kimyoviy aktiv muhitlarga inert bo'lganligi sababli, uni tirik organizm to'qimalarining biologik mosligiga yaqin deb hisoblash mumkin.

Tajribalar grafitning biologik inertligini tasdiqlagan. Uglegrafitli materiallarning sanoat miqiyosida ishlab chiqarilishi tibbiyotda muhim loyihalarni amaliyotda bajarilishini ta'minlashi mumkin edi. Ammo odatiy texnologiya bilan ishlab chiqarilgan uglerodli materiallar g'ovaklik darajasi 30% gacha yetganligi sababli, tirik organizmning og'irlik kuchi tushuvchi sintetik organlari sifatida uni qo'llab bo'lmaydi. Uglerodli materiallarning g'ovaklik darajasini termoreaktiv polimerlar yoki metallar qotishmasi bilan to'yintirilishi muammoni hal qilmaydi, balki materialga biologik aktiv komponentlar qo'shilganligi sababli oxir oqibat qayta operatsiya qilinishiga to'g'ri keladi.

Implantantlar va endoprotezlar ekspluatatsiyasining barcha talablariga javob beruvchi uglerodli materiallar yaratilishi, nanotexnologiyadagi uglerodning yangi allotropik shakli ochilishi bilan boshlandi.

Yaqingacha uglerodning 3 ta allotropik shakli ma'lum edi : olmos, grafit va karbin. Allotropiya (grekcha allos – boshqa, o'zga; tropos – xususiyat, burilish) – bu bitta elementning struktur qurilish va xususiyatlari jixatidan turli xildagi ko'rinishidir. 1990-yildan boshlab, ikki olim Wolfgang Krechmer va Donald Xaffman (Wolfgang Kraetchmer va Donald Huffman) o'zlarining aspirantlari bilan Nature jurnalidagi maqolasida, geliy atmosferasidagi elektr yoyida grafitli elektrodni bug'latib, fullerenlarni olish usulini e'lon qilishdi. Bu esa uglerodning yangi 4-allotropik shakli fulleren edi. Fullerenlar, uglerodli nanotrubkalar va ularning hosilalari ixtiro qilinganidan keyin uglerodning yangi struktur ko'rinishlari intensiv ravishda oshib bormoqda.

Adabiyotlarda turli xil fullerenlar, uglerodli nanotrubkalar, nanogرافit, nanoolmoslardan iborat oilaga “nanouglerod” (nanocarbon) termini ishlatilishini uchratish mumkin. Hozirgi paytda fullerenlarni (C_{60} va C_{70}) yuqori texnologiyalarda, ayniqsa tibbiyotda ishlatilishiga katta qiziqish bildirilmoqda. Buni esa ularning maxsus tuzilishi, keng qamrovli biologik aktivligi va terapevtik effekti bilan tushuntirish mumkin. Fullerenlar tuzilishi jixatidan futbol to'piga o'xshaydi (ya'ni sferikka ancha yaqin). Faqat bu koptoklarning diametri 0,7 nm ga atrofida.

Nanotrubkalar – silindr shaklida bo'lib, uning uzunligi diametridan (taxminan 0.7 nm) minglab marta uzun bo'lishi mumkin. Shu sababli bunday silindrlar “tomi” sifatida “yarim” fulleren bo'ladi . Sferik qobiq qalinligi 0.1 nm, C_{60} molekulası radiusi 0.357 nm. C-C bog'i beshburchakda 0.143 nm, oltiburchakda 0.139 nm.

C_{70} , C_{74} , C_{76} , C_{84} , C_{164} , C_{192} , C_{216} kabi yuqori molekular fullerenlar ham yopiq yuzaga ega. Uglerod soni $n < 60$ bo'lgan fullerenlar beqaror bo'lib chiqdi.

Fullerenlarning kimyoviy modifikatsiyasi va biologik aktivligi.

O'zida ham birlamchi, ham ikkilamchi bog' tutuvchi fulleren molekulası aromatik strukturaning uch o'lchamli fazodagi analogi hisoblanadi. Yuqori elektromanfiyligi sababli, kimyoviy reaksiyalarga kuchli oksidlovchi sifatida kirishadi. Fullerenlar turli xil kimyoviy tabiatli radikallarni o'ziga biriktirib, har xil fizik-kimyoviy xususiyatga ega ko'plab kimyoviy birikmalar hosil qiladi.

C_{60} ga platina gruppasi metallari radikallarini biriktirib fulleren asosli ferramagnit materiallarni olish mumkin. Hozirda shu narsa ma'lumki, davriy jadvaldagi elementlarning uchdan birini C_{60} molekulasiga sig'dirish mumkin. Undan tashqari, lantan, nikel, natriy, kaliy, rubidiy, seziy va terbiy, gadoliniy, disproziy kabi kamyob yer metallarini C_{60} molekulası ichiga kiritilgani haqida ma'lumotlar bor.

Fulleren asosidagi birikmalar har xil fizik-kimyoviy va struktur xossalarga egaligi, organik kimyoning yangi yo'nalishi – fullerenlar kimyosini paydo bo'lishiga olib keldi.

Fullerenlar va ularning hosilalarining farmakologik xususiyatlari. Fullerenlar kuchli oksidlovchi bo'lgani uchun sitotoksik xususiyatga ega. Bu lipidlarning peroksidli oksidlanishi bilan bog'liq. Shu sababli, qoniqarli to'qima mutanosibligiga erishish uchun ularni kimyoviy modifikatsiyalash lozim (masalan, gidroksil yoki N-metilamino gruppasi kiritish). Fullerenlarning kichikligi, ularga dorivor vositalarni va organotropik beruvchi digidroksiapatitlarni biriktirish mumkinligi, fullerenlar asosida yangi tipdagi dorivor vositalarni ishlab chiqishiga zamin yaratdi. Aniqlanishicha, fulleren yadrosi erkin radikallarni o'ta yuqori darajada biriktirib oladi, bu esa erkin radikallarga aloqador patologiyalarda (Parkinson kasalligi, Altsgeymer yoki to'qima ishemiyasi) qo'l kelishi mumkin. Tajribalarga ko'ra, kislorod radikallari keltirib chiqaruvchi neyronlar apoptozini ham kamaytiradi. Kislorod radikallarini kamaytirishi hisobiga, fullerenlar allergiyaga qarshi ta'sir qiladi.

Olimlar odam va sichqon semiz hujayralari bilan tajriba o'tkazdilar. Bu hujayralar limfa tugunlarida, taloqda va suyak ko'migida ko'p miqdorda bo'ladi. Bu hujayralar allergenlar bilan to'qnashganda aktiv ravishda gistamin-biologik aktiv modda ishlab chiqariladi (Bu esa allergik reaksiyalarni boshlab beradi).

Tajribalar shuni ko'rsatadiki, hujayralar koloniyasiga modifikatsiyalangan fulleren- C_{60} qo'shilganda gistamin ajralishi taxminan 50 marta kamaygan. Bu inyeksiya sichqonlarga qilinganda ularda ham, allergiyaga sezuvchanlik sezilarli darajada kamaygan. Undan tashqari, tajribada nanomaterialning toksik ta'siri namoyon bo'lmagan. Fulleren- C_{60} molekulasida yuqori elektron moyillikka ega bo'lganligi uchun, erkin radikallarni biriktirib oladi (Radikallarning yuqori konsentratsiyasi allergik reaksiyalarni initsirlab beradi). Shunday qilib, fullerenlarning gidroksilli hosilalari allergiyaga qarshi

kurashda yangi imkoniyatlarini beradi. Undan tashqari, ko'plab yallig'lanishli va avtoimmun kasalliklarga qarshi ishlatish ham mumkin.

Radiaktiv izotoplar yoki birikmalar biriktirilgan fullerenlarning suvda eruvchi endoedral birikmalari (bir yoki bir nechta element atomi kiritilgan fulleren molekulasi) ni neytronyutuvchi terapiyada qo'llab, o'smalarga qarshi preparatlarni yaratish ham yangi g'oya hisoblanadi. Fullerenlar asosida viruslarga qarshi va o'smalarga qarshi preparatlarni sintez qilish uchun ham sharoitlari topilgan. Sintezdagi muammolardan biri, inson organizmiga kiritilib, qon orqali organga borib kerakli terapevtik ta'sir ko'rsata olishi uchun suvda eruvchi toksik bo'lmagan fullerenlarni sintez qilishdir. Amerikaning C-Sixty Inc. kompaniyasi fullerenli C_{60} -nanosferasi yuzasiga kimyoviy gruppalarni tartib bilan joylashtirish bilan bog'liq klinika oldi tajribalarni o'tkazadi. Bu gruppalarni ular oldindan rejalashtirilgan biologik nishonga birika oladigan qilib joylashtirish mumkin. Ya'ni preparatning qo'llanish doirasi juda keng. U o'z ichiga gripp va OIV kabi virusli kasalliklarni, onkologik va neyrodegenerativ kasalliklar, osteoporoz, tomir kasalliklarini o'z qamroviga oladi. Masalan, nanosfera ichida radioaktiv element atomini, yuzasida esa o'sma hujayralariga birika oladigan gruppalarni saqlashi mumkin.

Eksperimental tibbiyot institutuda (Sankt-Peterburg) polivinilpirrolidonli (PVP) fulleren addukti ishlatildi. Bu birikma suvda yaxshi eruvchan, uning strukturasi yuzasi esa C_{60} molekulasi o'lchamlariga mos keladi. Uning yuzasi osongina fulleren molekulalari bilan to'ladi (qoplanadi), va natijada suvda eruvchan kuchli virusga qarshi aktivlikka ega addukt hosil bo'ladi. PVP ning virusga qarshi aktivligi yo'qligini hisobga olsak, bu xususiyat adduktdagi C_{60} molekulalari chekiga tushadi. Fullerenga tayanib hisob kitob qiladigan bo'lsak, uning effektiv dozasi taxminan 5 mkg/ml, bu esa shunday mos ta'sir ko'rsatuvchi gripp virusiga qarshi vosita remantadin dozasi dan ancha past (25 mkg/ml). Kasallikning boshida effektiv ta'sir etuvchi remantadindan addukt C_{60} /PVP ning farqi shuki, addukt virusning butun bo'linish siklida

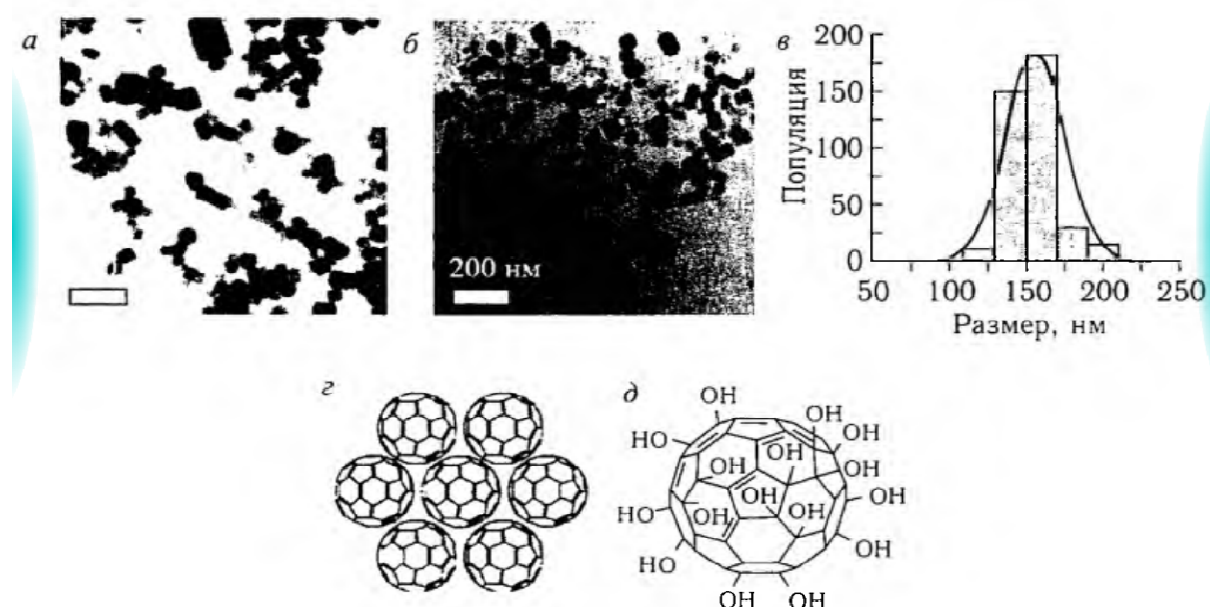
effektiv hisoblanadi. Undan tashqari, preparat virus A va B ga effektiv ta'sir qiladi.

Fullerenlar radikallar bilan effektiv ta'sirlashgani sababli, radikallar bilan modifikatsiyalangan fullerenlar juda effektiv vosita hisoblanadi. Ammo gidroksillanmagan fullerenlarni kam eruvchanligi sababli peroksidlar bilan suvli muhitda reaksiyaga kirishmaydi. Shu sababli, ma'lum sintez metodi bo'lgan fullerenning 12 gidroksilli gruppalari modifikatsiya qilindi. Bunda fullerenolning 30%li vodorod peroksiddagi suspenziyasini 60°C da ushlab turiladi (Intensiv aralashtirgan holda). 2-4 kundan keyin qizil-jigarrang suspenziya rangsizlanadi va sariq rangga kiradi. Shundan keyin, reaksiyani olib borilish sharoitiga qarab (prekursorlar miqdori, qizdirish rejimi, aralashtirish rejimi va reaksiyani olib borish vaqti) gidroksil gruppalarni miqdorini bilish uchun spektrometriya qilish mumkin. Olingan eritmaga propanol-2, dietil efir va geksandan iborat aralashma qo'shiladi. Bu bilan izlanayotgan sutsimon-oq fullerenollar eritmalarini ajratib olish mumkin. Sentrifugalash va dekantatsiyadan ajratib olganimizdan keyin, ikki marta dietil efir bilan yuviladi va 18 soatga quritish apparatiga qo'yamiz. Natijada, sariq-qo'ng'ir rangdan oq ranggacha bo'lgan quruq kukunni olish mumkin. Unum boshlang'ich mahsulotga qarab taxminan 60-70% bo'ladi. Mass-spektrometrik, termogravimetrik analiz, IQ- va UB-spektroskopiya qilinganda $C_{60}(OH)_{36} \cdot 8H_2O$ va $C_{60}(OH)_{40} \cdot 9H_2O$ aniqlandi. Fulleren yuzasida turli xil – karboksil, karbonil, peroksid gruppalari mavjud, ammo, asosiy ahamiyatga ega gruppalar aynan gidroksil gruppalar hisoblanadi. Olingan eritmaning dispersligini alohida ta'kidlash lozim. Dinamik yorug'lik taratuvchi analizga ko'ra fulleren eritmalarini dispersligi molekular darajada bo'lib, pH oshgan sari aglomeratsiya yuz bera boshlaydi. Bundan kelib chiqadiki, sintezda Na^+ ionini tutmagan eritmalarini olish kerak. Ya'ni Na^+ ionlari molekulalararo ta'sirni kuchaytirishi hisobiga ularning bir-biriga yopishishi ham oshadi.

Suvda eruvchi fullerenlarning turli tabiatli erkin radikallarni effektiv biriktirib olishi hisobiga, fulleren asosidagi materiallar tibbiyot va

kosmetologiyada keng qamrovli qiziqishlarga ega. Aynan shu sababli, fullerenlarning sanoat miqyosida oddiy va qulay sinteziga qiziqish katta. Poligidroksillangan fulleren, ya'ni fullerenol o'zining oddiy strukturasi, amalda qulay qo'llanilishi, toksik xususiyatining kamligi, eritma pHning neytralligi va radikallarni biriktirib olish xususiyatini oshirish uchun qo'shimcha modifikatsiyalash imkonini bergani sababli suvda eruvchi fullerenlarning eng qulay va effektiv namoyondasi hisoblanadi.

Turli sondagi OH-gruppalariga ega poligidroksillangan fullernlarni bir necha xil sintez qilish usullari ma'lum. 12 va undan kam sonli OH-gruppasiga ega fullerenollarning eruvchanligi yetarli darajada chegaralangan, shu o'rinda fullerenollarning 16 yoki 20-24 ta OH-gruppasiga ega hosilalari esa kerakli darajadagi eruvchanlikni beradi. (17.4-rasm)



14.4-rasm. Uglerodning suvda eruvchi gidroksillangan nanozarrachalari: a va б - nanozarrachalarning transmission elektr mikroskopiya olingan rasmi; в-nanozarrachalarning suspenziyasi gistogrammasi; г va д - suvli supenziyadagi nanozarrachalarning kimyoviy strukturalari.

14.1-jadvalda uglerod nanozarrachalarning xossalari berilgan.

Nativ va gidroksillangan(fullerenol) uglerod nanozarrachalari xossalari.

Xossalari	Nano-C ₆₀	C ₆₀ (OH) ₂₄
O'lchami	160±50 nm	-
Yuza zaryadi	-30 mV	0
Kristallanishi	Oddiy geksagonal kristallar	Kristal hosil qilmaydi

O'rganilgan ko'pgina fullerenollarda OH-gruppa manbasi NaOH bo'lganli sababli, sintez jarayonida eritmani natriy ionlaridan tozalash zarur. Ko'p martalab qilinuvchi xromatografik tozalash ishlarisiz, natriy ionini ajratib olish juda qiyin jarayondir. Fullerenollarning suvda eruvchanligi 58.9 mg/ml gacha yetuvchi 36-40 ta gidroksilli hosilalarini olishning yangi usuli ham mavjud. Bunda OH-gruppasi donori sifatida vodorod peroksid ishlatiladi.

Nanobiotexnologiyaning yana bir boshqa qiziqarli yo'nalishi – uglerodli nanokonstruksiylarning (fullerenlarning) tirik sistemalariga ta'siri. Masalan, fullerenlar amiloidli hosilalarni parchalashda effektiv qurol bo'la olishi isbotlangan. Amiloidoz (amiloidli kasallik) – kasalliklarning katta bir guruhi bo'lib, organ va to'milarda (masalan, mushaklarda) eruvchan bo'lmagan fibrillalar (amiloidlar) shaklidagi oqsilning to'planishidir. Amiloidning to'planishi organ va to'qimalar strukturasini buzilishiga olib keladi, hatto, letal holat bilan tugashi ham mumkin. Kasallik asosida normal oqsil strukturasining yoyilib (denaturatsiyalanib), qayta noto'g'ri fibrilla shaklida hosil bo'lishi yotadi. Hozirgi vaqtda, amiloidlarning 30 dan ortiq amiloidozga olib keluvchi oqsil-hosilalari ma'lum.

Tasdiqlanishicha, millionlab bemorlar aziyat chekuvchi Altsgeymer, 2-tipdagi diabet va yana boshqa ba'zi kasalliklar patogenezida amiloidlar asosiy rol o'ynaydi. Amiloidli hosilalar kardiomiopatiya, miokardit va miozit kabi kasalliklarda ham topilgan. Amiloidlarni o'rganishning asosiy muhim jihati,

inson va hayvonlarda letallikka olib keluvchi prionli kasalliklar(prionli amiloidoz)ning yanada tarqalayotganligidir.

Bu kasalliklarning terapevtik davolash usullari va erta ogohlantirilishi (o'limdan keyingi diagnostikalarning, tiriklik paytdayoq qila olinishi) fullerenlar asosida rivojlanmoqda. Bu esa ko'proq eng kam o'rganilgan mushak amiloidoziga ta'luqli. Mushak amiloidozida tiriklik paytda diagnostikani o'tkazish mumkinligi, amiloidogenezning qaysi bosqichdaligini bilishga imkon beradi. Buning yordamida esa fulleren kabi nanostrukturalar yordamida amiloidozga qarshi to'g'ri yondashish mumkin.

Fullerenli nanostrukturalarni ishlatilishining yana bir yo'nalishi – yurak allotransplantat klapanlarining dekalsiylanishidir. Ayniqsa, ko'chirib o'tqazilgan yurak klapanlarining kalsinozi natijasida o'layotgan erta yoshdagi bolalar uchun bu juda muhim.

Uglerodli nanotrubkalar asosida organizmda dorilarni tashishga imkon beruvchi texnologiyalarni yaratish mumkinligi sababli ham katta qiziqish bilan o'rganiladi. Bir qatlamli uglerod nanotrubkalari DNK va RNK fragmentlarini inson T-hujayralariga etkazib berishi mumkin. Ilgari dorivor moddalar va DNK fragmentlarini yetkazib berish uchun, nanokapsulalar va liposomalar ishlatilgan. Ammo inson immunitet tanqisligi virusida CD4 retseptorlari sintezini bloklovchi RNK segmentini etkazish uchun nanokapsulalar T-hujayralar ichiga kira olmaydi. Ma'lumot uchun aynan CD4 retseptorlari orqali virus T-hujayralarni shikastlaydi.

Hongjie Dai (Hongjie Dai) va uning hamkasblari tadqiqotlarida shuni ko'rsatdiki, nanotrubkalar kerakli RNK segmentini inson immunitetining ishida katta rol o'ynovchi T-hujayralari ichiga kirishi mumkin. CD4 retseptorlari sintezi to'xtatilgandan keyin, virus unga hujum qila olmaydi. Aynan shu sababli ham olimlar retseptorlar sintezini to'xtatishi mumkin bo'lgan RNK-zanjirlarini hujayra ichiga olib kira oluvchi nanotrubkalar ustida izlanishmoqda.

Tashuvchi sifatidagi nanotrubkalarni hujayra ichiga kira olishi uchun Xondji va uning hamkasblari nanotrubka sirtiga fosfolipidlarni biriktirishdi.

Fosfolipidlar oxiriga RNK-fragmentlari qo'shildi. Kerakli qismlari bo'lgan nanotrubkalar hujayra ichiga kimgach, RNK-fragmentlarini tutuvchi sulfid bog' uziladi va molekula hujayrani virusdan "himoya" qiladi.

14.3. Dendrimerlar

Dendrimerlar – ko'pgina tarmoqlanishlarga ega daraxtsimon polimer molekulalar hisoblanadi.

Dendrimerlar hajmi 1 dan 10 nm gacha bo'ladi. Dendrimerlarni sintez qilish – bu polimerlar kimyosi bilan chambarchas bog'liq nanotexnologiya hisoblanadi. Barcha polimerlar singari, dendrimerlar ham monomerlardan iborat, ammo bu monomerlarning molekulalari tarmoqlanib ketgan tuzilishga ega. Agar polimer molekulalari o'sish davrida shoxlari birikib ketmasa, dendrimerlar sferik tojli daraxtga o'xshab qoladi (ya'ni bir nechta daraxt shoxlari bir-biriga qo'shilib ketmasa).

17.5.-rasmda sharsimon tuzilishga ega dendrimerlarni qanday hosil bo'lishi ko'rsatilgan.

Dendrimer ichida uni hosil qilishda qatnashuvchi moddalar turli xil bo'shliqlar hosil qiladi. Agar dendrimer dorivor vosita tutuvchi eritmada sintez qilinsa, dendrimer shu dorivor vosita uchun nanokapsula vazifasini o'taydi. Undan tashqari, dendrimer ichidagi bo'shliqlar turli kasalliklar diagnostikasida ishlatiluvchi radiaktiv nishonli molekulalarni ham tutishi mumkin.

Albatta, dendrimerlarni qo'llashning istiqbolli yo'nalishi sifatida dorivor moddalarni nanokapsulalar shaklida bevosita hujayralarga yetkazib berilishi asosiy o'rinda turadi. O'zida dorivor moddalarni tutuvchi dendrimerlar markazi, moddaning kapsula sirtiga chiqib ketmasligi uchun, qobiq bilan o'ralgan bo'lishi kerak. Sababi, kapsula sirtiga aynan zararlangan hujayraga birikishini ta'minlovchi maxsus molekulalar (antitelolar) joylashtiriladi. Dendrimer-nanokapsulalar zararlangan hujayraga borib, unga birikkach dendrimerning tashqi qobig'ini yo'qotish kerak, masalan, lazer nuri orqali yoki qobiqni o'zi parchalanadigan qilib qo'yish kerak.

Dendrimerlarni olishda har bir elementar o'sish bosqichida shoxlarining tarmoqlanishi kuchayib boradi. Natijada, molekular massa oshgan sari, molekulaning formasi va qattiqligi (mustahkamligi) o'zgarib boradi. Bu esa qovushqoqligi, eruvchanligi, qattiqligi va boshqa shu kabi fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'zgarishi bilan kechadi.

Hozirgi kunda, olimlar dendrimerlar sirtida metal ionlarini xelat gruppalar yordamida ushlab turishni o'rganishgan. Masalan, gadoliniiy va marganes asosidagi bunday “nishon” dendrimerlar kontrastli agent sifatida (magnit rezonans yordamida) turli ilmiy-izlanishlarda ishlatilishi mumkin. Masalan, ular yordamida osonlik bilan organizmga kiritilgan hayvon o'zak hujayrasining “kelajagi”ni kuzatib borish mumkin. Bu asosan, miyaga ekilgan o'zak hujayralari uchun zarur.

Dendrimerlarga birdaniga bir necha xil molekulalarning biriktirilishining mumkinligi, yomon tabiatli o'smalar davosida o'z aksini topdi. Foliy kislotasi barcha hujayraning o'sishi uchun zarur. Ammo, o'sma hujayralarining membranasida normal hujayraga nisbatan, foliy kislota retseptorlari minglab marta ko'p. Shunday qilib, agar dendrimer yuzasiga foliy kislotasini biriktirib qo'ysak, o'sma hujayralari ichida dorivor molekulalar tutuvchi dendrimerni to'liqligicha yutadi. Bir vaqtning o'zida kuchli o'smaga qarshi vosita, flyurossent bo'yoq va foliy kislotasini tutgan polimer preparatni aniq yomon tabiatli o'sma hujayrasiga yetkazadi va o'smaga qarshi vositaning zaxarli ta'sirini ancha kamaytiradi.

Michigan universitetidan Yunseon Choy (Youngseon Choi) va uning hamkasblari berilgan xususiyatlarga ega nanozarrachalarni DNK molekulasi yordamida yaratishdi. Olimlar uchida turli xil gruppada atomlarini tutishi mumkin bo'lgan, kichkinagina tarmoqlangan polimer – dendrimerlar ustida ishlashdi.

Maxsus “proyektlashtirilgan” polimerlar kasal organni aniqlashda, zarur hujayralarga dori vositalarini aniq yetkazib berishda va sunga o'xshash

ko'pgina ishlarda foydalansa bo'ladi. Ammo kerakli qismlarni sintez qilish boshqa usullarda oylab vaqtni talab qiladi.

Choy oldin har biri “davolovchi” molekula va “yarim” DNK ning kichik fragmentini o'zida tutuvchi dendrimerning bir nechta alohida qismlarini siztez qildi. Yuqoridagi barcha ingrediylentlar aralashtirilganida esa DNK dagi asoslarning komplementar bir-birini to'ldirishi hisobiga kalta qismli polimerlar aktiv ravishda uzun kompleksni hosil qiladi. Bunday terapevtik dendrimerlar 5 ta turli xil hujayraga 5 xil dori vositasini yetkazib berishi mumkin. Choy usuli bo'yicha bunday supermolekulani sintez qilish 10 qadamda amalga oshiriladi (eski usulda 25

14.4. Metal nanozarrachalari

Hozirgi vaqtda metall nanozarrachalari bir qator kasalliklarni davolash va diagnostikasida dori vositasi sifatida ishlatish juda samarali natijalarni bermoqda.

Hozirda magnitli nanozarrachalar asosida biologik aktiv moddalarni maqsadli ravishda belgilangan to'qimalarga yetkazishning chora-tadbirlari ustida ishlar olib borilmoqda. Xususan, rezonansli magnitli termoterapiya yordamida onkologik o'smalarni davolash asosiy maqsadlardan biridir. Metal nanozarrachalarning eng muhim xususiyatlari 17.2-jadvalida keltirilgan.

14.2-jadval

Metall nanozarrachalarining ba'zi xususiyatlari

Magnitli	Elektrli	Strukturali	Kimyoviy
Magnitli domen	O'tkazuvchanlik	Yangi fazalar hosil bo'lishi	Eruvchanlik
Superparamagnitli Sistema	Elektron sistema	Yuza qatlamlar	

Metall nanozarrachalari bilan ishlashdagi muhim bosqich bu – attestatsiyadir va uning bir necha xil usullari mavjud.

Metall nanozarrachalari (NZ) attestatsiyasi ularning tuzilishidagi xususiyatlarni o'zgartirishga qaratilgan, bu o'z navbatida NZ larning funksional vazifasini belgilab beradi.

Preparatda biologik aktiv xususiyatni paydo uchun quyidagilar kerak:

-Suyuq muhitda (suvda, fiziologik eritmada ...) NZ larning turg'un eritmasini olish.

-Preparatga ultratovush bilan ishlov berish.

-Kuchli oksidlangan metal NZ larini ishlatish.

Shu sababli qaytarilish oxirigacha olib borilmaydi va temir qaytarilishining 85% foizi bosqichida to'xtatiladi.

Xomashyo $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bilan $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ning reaksiyaga kirishishidan olinadi. Hidroksidni olganimizdan keyin xlor saqlovchi moddalardan tozalash uchun 6 marta qayta-qayta yuviladi.

Temir gidroksidi NZ sining Myossbaurovskiy spektri dublet ko'rinishida bo'ladi, bu esa $\text{Fe}(\text{OH})_3$ uchun xarakterli. Myossbaurovskiy spektroskopiyasi natijalari olingan gidroksidning bir fazali ekanligi va sezilarli qoldiqlardan holi ekanligini ko'rsatdi. $\text{Fe}(\text{OH})_3$ NZ sining nisbiy yuzasi 87.6 m^2/g ni tashkil etadi.

YEM (yorug'lik o'tkazuvchi elektron mikroskopiya) , elektronogramma va rentgenogramma usullari orqali olingan suratlarda temir gidroksid NZ si diametri 10-100 nm ekanligi aniqlangan. Ular yassi sferik formada bo'lib, amorf holatda turadi. Temir gidroksidi NZ larini elektronlar bilan qisqa-qisqa nurlantirilganda (yuqori voltli ($U=250$ kV) YEMda va qizdirish bilan birga) adsorblangan va struktur suvlar yo'qoladi. Shu sababli *in*

sito holatida YEM dagi $\text{Fe}(\text{OH})_3$ NZ sining rasmi surati xira (ola-bula) kontrastli bo'ladi.

Rentgenostrukturali analiz temir NZ larida Fe , FeO , Fe_2O_3 , Fe_3O_4 fazalari borligini ko'rsatdi.

Rentgenli fotoelektron spektroskopiya (RFES) analizi temir NZ lari yuzasida Fe_2O_3 fazasi borligini aniqladi. RFES-analizi ma'lumotiga ko'ra kimyoviy siljish 5 eV ni tashkil etgan, bu esa temir NZ larining kuchli oksidlanganidan darak beradi. Bu metal NZ lari asosida tayyorlanuvchi preparatlar biologik ta'sirining ajralmas sharti hisoblanadi. Atom kuchlanishli mikroskopiya yordamida olingan temir gidroksidi NZ larinig rasmlari 17.8-rasmda keltirilgan.

YEM-rasmlaridan ko'rinib turibdiki, temir NZ lari o'lchami 100 nm atrofida va ular yoki chegaraga ega bo'ladi yoki yo'q. Biologik aktiv preparat sifatida qo'llaniluvchi temir NZ larinig nisbiy yuzasi $S_{\text{nis}}=32.0 \text{ m}^2/\text{g}$ va YEM-bo'yichao'rtacha kattaligi $D_{\text{nm}}=82\pm 57 \text{ nm}$. Yuqori o'lchamli elektron mikroskopiya (YO'EM) shuni ko'rsatdiki, ko'pchilik NZ lar kabi, bunda ham, oksid faza yuza oksid qatlam hosil qiladi va shuning uchun suratda qoramtir (Fe_3O_4) ko'rinadi.

Temir NZ lari asosida jarohatni tuzatuvchi va teri regeneratsiyasini kuchaytiruvchi ta'sirga ega biologik aktiv moddalar tayyorlangan. Tashuvchi sifatida polietilenglikol (PEG) va metilselloza (MS) olingan. Bu usul kondensatsion usulning bir turi hisoblanadi. Fazali rentgenli analiz shuni ko'rsatadiki, NZ magniy va magniy gidroksid $\text{Mg}(\text{OH})_2$ dan iborat. Rentgenostrukturali analiz ma'lumotiga ko'ra, Mg fazasida a va c panjara davrlari aniqlangan. $a=0.32067 \text{ nm}$, bu esa yirik kristalik holatdan kichikdir ($a=0.32084 \text{ nm}$). c panjara davri $c=0.52167 \text{ nm}$ esa yirik kristalik holatdan kattaroq ($c=0.52103 \text{ nm}$).

Shunisi ma'lumki, metal NZ larini sintez qilgandan keyin, ular passiv qobiq hosil qiladi. Taxmin qilish mumkinki, ma'lum vaqt saqlanganda magniy NZ lari oksidlanib o'zining yuzasida magniy gidroksiddan iborat qobiq

hosil qiladi. YEM da elektron zarrachalar bilan ta'sir ettirilganda gidroksiddan suv ajraladi. In sito holatida YEM da ko'rganimizda go'yoki yuzasi pefaksimonday ko'rinadi, bu esa suratning ola-bula (xira) kontrastda bo'lishiga sabab bo'ladi. Magniy NZ asosida jarohatlarni bitiruvchi xususiyatli vositalar yaratilgan. Tashuvchi asos sifatida esa PEG va MS lar ishlatilgan.

Metallar NZ larining jaroxatni tuzatuvchi xususiyatini o'rganish uchun massasi 18-20 g li yetuk urg'ochi-sichqonlar olingan. Sichqonlarni 5-7 tadan qilib guruxlarga bo'lingan. Spinal narkoz yordamida, sichqonlarning juni tozalanadi va xirurgik pichoq orqali belgilangan joydagi teri (60 mm²) kesib olinadi. Operatsiyadan keyinoq, tajriba qilinayotgan guruxdagi sichqonlarning jaroxatiga eksperimentdagi doridan 0.2 g surtiladi(keyinchalik har kuni). Kontroldagi sichqonlarga oddiy (metal NZ larisiz) malxam (NZ tashuvchini o'zi) surtiladi. Yana bir guruh sichqonlar jaroxatiga hech nima surtilmadi. Kinetik egriliklar yordamida, tuzalgan teri yuzasiga qarab, yarim tuzalish davri hisoblab chiqiladi.

Umuman olganda, temir va magniy NZ lari asosida yaratilgan dori vositalari (DV) quyidagi xulosalarni beradi.

1. Shunisi aniqlandiki, temir va magniy NZ lari jaroxatlar regeneratsiyasini stimullab, jaroxatning yarim tuzalish davrini davolanmagan sichqonlarga nisbatan 30-60% ga, tarkibida tashuvchini o'zi bo'lgan malxam bilan davolangan sichqonlardagiga nisbatan 30-80% ga qisqartiradi. NZ larning jarohatni tuzatish darajasi element turiga (magniy yoki temir) va tashuvchi xiliga bog'liq bo'ladi.

2. Temir va magniy NZ lari asosidagi biologik aktiv vositalar metal fazadan tashqari, oksid va gidroksid fazalarga ham ega. Gidroksid qobiq, NZ larni tez erib ketishidan asraydi va uzoq vaqt yuqori konsentratsiyada saqlanib turishi hisobiga regeneratsion aktivligi yuqori bo'ladi, jaroxat bitishi tezlashadi.

Yana bir effektiv yo'nalishni magnit zarrachalar (MZ) boshlab beradi. Magnit NZ larining eng ustunlik jixati ularning magnit maydon yordamida boshqarish mumkinligidadir. Oddiygina MZ larning turli xil biologik

aktiv moddalarni biriktirib olishi ham ularni hujayra, hujayra organellalari, makromolekulalar va istalgan biologik strukturalarga ta'sir ettirishda effektiv hisoblanadi.

Tibbiyot va biologiyada eng ko'p ishlatiladigan vositalar, qo'lga kiritish oson bo'lgan va nisbatan qimmat bo'lmagan vositalar hisoblanadi. Bu vositalar ferromagnit yoki paramagnet yadrodan va o'zgartirish mumkin bo'lgan bir necha nanometrdan (NMZ) bir necha mikrongacha (MMZ) kattalikka ega zarrachalardan iborat. Nanotexnologiya sohasidagi yutuqlar yordamida, turli xil materiallardan, ko'rsatilgan vazifasini to'la bajaruvchi MZ larni sintez qilish mumkin. Masalan, tajribalarda diagnostika uchun biosensordlarda MZ larni ishlatish mumkin. Undan tashqari, hujayralarni tartiblash (hujayralarni immunomagnitli tartiblash usuli), murakkab aralashmalardan biologik aktiv moddalarni ajratib olish va tozalash, dori vositalarini patologik sohalarga adresli yetkazish, yomon tabiatli o'smalarni davolashda gi lokal magnitli gipertermiyada ishlatish mumkin.

Bu usullarning barchasi yagona umumiy printsipga asoslangan va buni quyidagicha sxematik tarzda ifodalash mumkin. MZ lar uchun tayyorlangan maxsus yuzalar ma'lum bir biologik obyektga moyilligi bo'lgan biologik aktiv komponentlarni kimyoviy biriktirib oladi, bu esa ko'zda tutilgan hujayra va MZ sini konyugatsiyasiga olib keladi. Shunisi muhimki, MZ li konyugat magnit yordamida boshqarilish xususiyatiga ega bo'lishi kerak. Aynan shu printsipti, hujayra organellalarini, oqsillarni, peptidlarni va aminokislotalarni ajratib olishda asos bo'lishi kerak. Funksionallashtirilgan MZ lar biologik obyektga yetib bormasdan o'zaro agregatsiyalanmasligi uchun, katta bo'lmagan magnit momentiga ega bo'lishi lozim. Geterogen magnit maydon bilan ta'siridan so'ng minimal qoldiq magnitlanishga ega bo'lishi uchun, bu zarrachalar supermagnetizmga ega bo'lishi kerak. Shunday qilib, MZ lar bir vaqtning o'zida ham biologik molekula, ham tashuvchi o'rnida kelishi mumkin.

NMZ va MMZ larning kattaligini hujayra (10-100 mkm), virus (20-450 nm), oqsil makromolekulalari va nuklein kislotalar bilan solishtirish

mumkin. Hozirgi vaqtda eng ilg'or texnologiya bu- qurilmalar biosensorlarida MZ ni qo'llash hisoblanadi.

So'nggi yillarda superparamagnit zarrachalar yordamida hujayralarni saralashning magnit usuli keng tarqalmoqda. Bunda asosan nano- va mikrometrli shariklardan foydalanilmoqda (ammo, boshqa o'lcham va shakldagi MZ lardan ham foydalanish mumkin).

Qiziqarli misol qilib, NMZ yordamida qilinuvchi hujayra separatsiyasini (aralash hujayralar suspenziyasidan erta apoptozga moyil hujayralarni yo'qotish) olishimiz mumkin. Buning uchun NMZ anneksin oqsili bilan funksionallashtirildi. Anneksin fosfotidilserin fosfolipidiga yuqori moyillikka ega va shu sababli u bilan yaxshi bog'lanuvchi Ca-ga bog'liq(qaram) oqsil. Normal hujayralarda bu fosfolipid biologik membrananing ichki qavatida joylashgan, va shu sababli funksionallashtirilgan NMZ lar ta'siridan holi. Apoptozga moyil hujayralarda fosfotidilserin anomal joylashgan (yuza qavatda), shu sababli anneksin bilan funksionallashtirilgan NMZ lar yordamida hujayra suspenziyalarini, bunday hujayralardan tozalash mumkin.

Paramagnetik NMZ va nanometrli magnitoliposomalardan foydalanish, bir qator kasalliklarni davolashda istiqbolli natijalarni berdi. Bunda ular biologik agentni adresli yetkazish va kerakli sohaga immobilizatsiyasini ta'minlovchi o'ziga xos magnitda boshqariluvchi "konteyner" vazifasini bajaradi. Bu xususiyatlar onkologik kasalliklar diagnostikasi va uni davolashda muhim o'rin tutadi. Shunisi ma'lumki, o'sma hujayralari antigenlari, shu turdagi normal hujayralar antigenidan farq qiladi. Shu farq hisobiga funksionallashtirilgan NMZ lar o'sma hujayralariga tanlab ta'sir qiladi. O'smaga qarshi preparatlar yoki radionuklidlar "magnetic target carrier" (MTC) deb ataluvchi "magnit konteyner"larga biriktirilishi mumkin. Bunday magnetli suyuqlik ko'rinishidagi magnitik kompleks, patologik organ yoki o'smani qon bilan ta'milovchi arteriyasiga yuboriladi (agar iloji bo'lsa, to'g'ridan to'g'ri o'smani o'ziga inyeksiya qilinadi). Keyin esa, kerakli zonani qat'iy belgilangan parametrlar asosida tashqi magnit maydonda ta'sirlantiriladi. Natijada, o'sma

antigenlariga yuqori moyilligi va paramagnetik xususiyati hisobiga, NMZ lar o'sma hujayrasi qobig'iga yopishadi.

Hozirgi paytda, yomon tabiatli o'smalarning lokal magnitli gipertermiyasi uchun, MZ larni olish texnologiyalari aktiv ravishda ishlab chiqilmoqda. Buning uchun magnit maydonda termik sezuvchan, magnit maydon yordamida belgilangan organda yaxshi saqlanuvchi va organism uchun kam zaxarli NMZ ishlatiladi. Bunday NMZ lar o'zgaruvchan magnit maydon energiyasini issiqlik energiyasiga aylantiradi va o'zi joylashgan to'qimani qizishiga sabab bo'ladi. Onkologik jixatdan zararlangan sohaga dori vositasini chiqishini ta'minlash uchun, ma'lum kuch va yo'nalishli o'zgaruvchan tashqi magnit maydoni ta'sirida NMZ ning qizdirishidan foydalaniladi. Magnit maydonda issiqqa chidamli NMZ lar ishlatiladi (Kyuri nuqtasigacha). Tajribada bu shuni anglatadiki, juda yuqori temperaturada ularning magnitga sezgirliги yo'qoladi va tashqi magnit maydon ularga ta'sir qilmaydi.

Shunisi aniqki, o'sma hujayralari normal hujayralarga nisbatan gipertermiyaga ancha sezuvchan va temperaturasi oshganda ularning o'smaga qarshi preparatlarga nisbatan sezgirliги oshib ketadi. Bu holda, "NMZ-konteyner"larni ishlatish o'sma sohasining lokal boshqariluvchi gipertermiyasini (zarrachalar magnit maydon ta'sirida 42-45°C, ba'zida hatto 47°C gacha) va shu sohaga farmokologik yoki radiologik tabiatli o'smaga qarshi preparatning yuborilishini ta'minlab beradi. Takidlash lozim, yuqoridagi davolash usuli, doimiy rakga qarshi davolash usulidan farqli ravishda, qo'shimcha salbiy oqibatlari juda kam. Hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarga ko'ra, o'smaga qarshi doimiy terapiyadagi dozaning uchdan bir qismi, MZ sining adresli yetkazish usulida yuborilganida zararlangan soxada preparat konsentratsiyasi oddiy usuldagiga nisbatan 8 marta ko'p bo'lgan. MZ larini o'sma hujayralariga qarshi foydalanish 10 yildan beri ma'lum bo'lsada, bu yo'nalishdagi asosiy natijalar hayvonlar ustidagi tajribalardan olingan.

Yuqorida so'z borgan, hujayralarni magnitli saralashda shuni e'tiborga olish lozimki, NMZ yoki magnitoliposomalarni ishlatganimizda,

yaxshilab MZ larining organizmga ta'sirini o'rganish va zarrachalarning o'zining toksik xususiyatlarini tekshirishning o'ziyoq oson ish emas. Kamida, MZ ning kattaligi, formasi va tarkibi qon aylanishiga ta'sir qilmasligi, bir-biri bilan va qon shaklli elementlari bilan yopishib qolmasligi, tezda endositozga uchrashi, lizosomada parchalanishi va organizmdan chiqarilishi kerak (MZ ning organizmdagi "hayot" davomiyligi 10 kundan oshmasligi kerak, deb hisoblanadi).Ma'lumotlarga ko'ra, temir oksidi gamma-Fe₂O₃ (SPIO — small paramagnetic iron oxide)li NMZ larni liposomal formada yoki oltin bilan qoplangan ko'rinishda qonga yuborilishi yetarlicha emas.

Hayvonlarda in vivo hujayra kulturasida o'tkazilgan tajribalar ijobiyligiga qaramasdan,hozirchasaron bilan kasallangan bemorlarning davolash uchun MCH foydalanish bo'yicha nisbatan kam ma'lumotlar aniqlangan. Sichqon melanomani davolashda nanometall bo'lakchalarga gipertermik ta'sir juda yaxshi natijalar bermoqda. Tillarang sichqonlardaosteosarkoma bilan qo'shilgan kationli magnitoliposom kasalliginiantikanser preparat doksorubitsin yuklatilganda, davolash ijobiy dinamikasini namoyon etgan. O'sma hujayralarida preparat konsentratsiyasi doimiy yuborilish dozasidan 4 barobar ortganligi aniqlangan; o'smalarni regressiyasi va metastazlar miqdorinipasayganligi belgilangan.

Ayni paytda biologiya va tibbiyotda, magnit nazorat qiluvchi tashuvchilarni muvaffaqiyatli qo'llanishi haqida ko'plab ma'lumotlar mavjud.Bu soxani rivoji uchun, fizika, kimyo, biologiya va tibbiyot o'rtasidagi chegara, kelajakda texnikani tarqqiyoti uchun ustun bo'lishi kerak, ayniqsa magnit qaydlarni belgilash qobilyatiga ega bo'lgan,shuningdek metall bo'lakchalar funksiyasini kuchaytirishda sezgir hujayralar sonini oshiruvchi magnitosensor texnologiyaga e'tiborni qaratish lozim. Yigirma birinchi asrda magnit nanotexnologiyasi va bilogiyatibbiyot ilmini rivojlanishi yetakchi o'rinni tutishi shubxasiz.

Temir oksidi tarkibidagi nanoparamagnit yoki superparamagnit borligi ulardanmagnit-rezonans kontrasti agentlari (MRKA) sifatida foydalanish uchun juda foydali ekanligi aniqlandi, ayniqsa noinvaziv diagnostikaning etakchi usullaridan biri biri bo'lgan magnit-rezonans tomografiyasi (MRT) ichki a'zolari tekshirish uchun o'tkazilganda muhim ahamiyatga ega. Magnit-rezonans tomografiyasi va matematik dasturiy ta'minot takomillashtirilishi bilan birga yangi MRKA lar ham ishlab chiqilmoqda, ayniqsa, organotrop va xavfsizlari. MRKA lar, to'qima va organlarda ionlar parametrlarini o'zgartirib, tasvir kontrastini sezilarli oshirib, MRT da diagnostik ma'lumotni oshiradi [5]. Birinchi MRKA lar, klinik amaliyotga joriy etilganda, po'lat gadolinium modda saqlo'vchilar bo'lishgan. Ularning kamchiligi yallig'lanish kasalliklari bilan va buyrak yetishmovchiligi bilan og'rigan bemorlarda nefrogen fibroz tizimli fibroz rivojlantirish xususiyati borligi edi [6-8]. Tadqiqotchilar boshqa MRKA qidiruvda etarli rangli qobiliyatga ega bo'lgan, temir oksidini nanobo'laklariga e'tibor qaratdilar. Temir saqlo'vchi MRKA lar ichida ajratiladi: SPIO — temir supermagnit oksidi; USPIO-ultramayda bo'laklardagi temir supermagnit oksidi va MSPIO-temir oksidini monokristall bo'lagi.

SPIO dori vositalari ($\text{Fe}^{3+}_2\text{O}_3$) kristalik tuzilishga ega va to'qimalarning proton relaksatsiyasini juda tezlashtiradi. SPIO diametri kapilyarlar ichiga tushib tarqala olmaydi sababi qizil qon hujayra zarrachalaridan kichik, bularni kapillyar tarmog'i orqali kirib borish imkonini beradi. Ishlab chiqilgan SPIO dorilari retikulo-endotelial tizimi (RET) hujayralarini singdirish uchun yetarli zaryad va hajm miqdoriga ega. SPIO ning RETga degradatsiyasidan so'ng temir atomlari qizil qon hujayralaridagi gemoglobin tarkibiga kiradi. Tashxis vaqtida SPIO tarkibida organizmga kirgan temir miqdori, organizmning zaxira temir miqdori eng kam ko'rsatkichga ega bo'lishi muhim ahamiyatga ega.

SPIO dori vositalari MRSK to'qimalari-maxsusligiga ega bo'lib, RETga troplik xususiyatiga ega bo'lib, jigar, taloq va suyak iligiga contrast rang berish

xususiyatiga ega. Ular taloqning diffuz va o'choqli zararlanishlariniko'rishni ossonlashtiradi, shuningdek, metastazlangan limfa tugunlari normallaridan farqlash imkoniyatini beradi. Superparamagnitlittemir oksidi zarralari jigar o'smalarini diagnostikasini ta'minlaydi, shuningdek, gemangiomalar,kistalar va limfa tuguni giperplaziyasini aniqlashda yordam beradi. Temir saqlo'vchi dorilar endorem (ferumoksid) 95% holatda jigar metastazini aniqlash imkonini beradi.Jigar sirrozidaendorema singishikamayadi.

900 bemorlar orasidajigarning o'choqli zararlanishi tashxisini qo'yishdaSPIOdan foydalanish tajribasi bor. SPIO bilan birgalikdaMRT sezgirligi93.8%, spetsifikligi esa 91.5% ni tashkil etdi. MRTSPIO bilan birga foydalanilganda suyak ko'migi o'smalarini aniqlashda va o'sma o'choqlarini giperplaziya soxalaridan ajrata olish imkonini berdi.

Kattaligi 20 nm dan kam bo'lgan UPSIO temir oksidi nanobo'laklari odamlarda MR-angiografiyasi uchun mo'ljallangan. AMI-277 (sinerem) dorisibuyrak arteriyasi va o'ng koronar arteriya ko'rinishini takomillashtirgan. Bundan tashqari, 16 bemorlarda 45 minut davomida AMI-277 dorisi bilan aorta, pastki ko'vak vena, darvoza venasi ko'rish imkoniyatiga ega bo'lindi.

NC100150 (klariksan) moddasiyordamida koronar arteriyaniMr-angiografiya amalga oshirishi mumkin va arteriyani markaziy, segmentar va subsegmentar qizmlarini tasvirga olish mumkin. UPSIONi perfuzzion tekshirishlar uchunbolyus Rasmida foydalanish hech qanday salbiy belgilar kuzatilmadi.UPSIO paramagnitli temir oksidi nanobo'laklari bosh miyani ishemik zararlanishini boshlang'ich davrida, miokardni ishemiya sohasini identifikatsiya qilishda, buyrak ishini va uning gemodinamikasini baholashga yordam beradi.

E. A. Neuvelt va boshqalar (2004) ma'lumotlariga ko'ra, dekstranbilan qoplangan temir oksidi nanobo'laklariva ferumokstran(Kombideks) deb nomlangan bu modda, 0.15 Tl past magnit maydonida T1 va T2 holatda MRT

tasvirini yuqori kontrastlash xususiyatiga ega. Mualliflar fikricha, ferumokstran bosh miya o'smasi tasvirini gadolinli MRSK ga nisbatan sifatliroq namoyon etadi. Temir oksidi nanobo'laklari astrosit va makrofaglarda to'plangan edi, lekin o'sma hujayralarida to'planmagan. Gadoliniya dorisi bilan solishtirganda, yettidan besh bemorda, xavfli o'smalarni qo'shimcha o'choqlari rivojlanayotgani aniqlangan.

Ferumokstran organizmga yuborilgandan so'ng 2-5 kun ichida T1-singnali kuchayishi aniqlangan, gadolin preparati bilan solishtirganda ularning kontrastlovchi aktivligi 1 soatdan 40 minutgacha davom etadi. Bundan tashqari, ferumokstran o'zining kontrastlik xususiyatini gistologik namunalarda tekshirilganda yorug'lik va xatto elektron mikroskopda ham namoyon etgan. Operatsiyadan 1 kun o'tgandan so'ng va umuman uzaygan muddat davomida ferumokstran tomonidan kontrastlanlangan kasallik o'choqlari juda muhim ahamiyatga ega. (Rasm 17.9).

5 oydan keyin gadolin dorisi yuborilgan T1 shakldagi tasvirlarda, birlamchi skayner tasvirda aniqlanmagan o'smalarni yangi o'choqlarini ko'rish imkonini berdi. 17.9, a vab.

Bu uchta yangi o'choqlar, gadolin (strelkali) yuborilgan soxada emas balki ferumokstran yuborilgan soxada aniqlangani muhim. (Rasm 17.9, b va g).

Organotrop MRKS ga erishish uchun temir supermagnitini konyugatlarini spetsifik antiteles bilan qo'llash mumkin. Ko'pincha, miokard infarktini identifikatsiya qilishda monokristalik temir oksidi konyugatlari bilan, antimiozin antitelalar qo'llash mumkunligi haqida ma'lumot beriladi (MION).

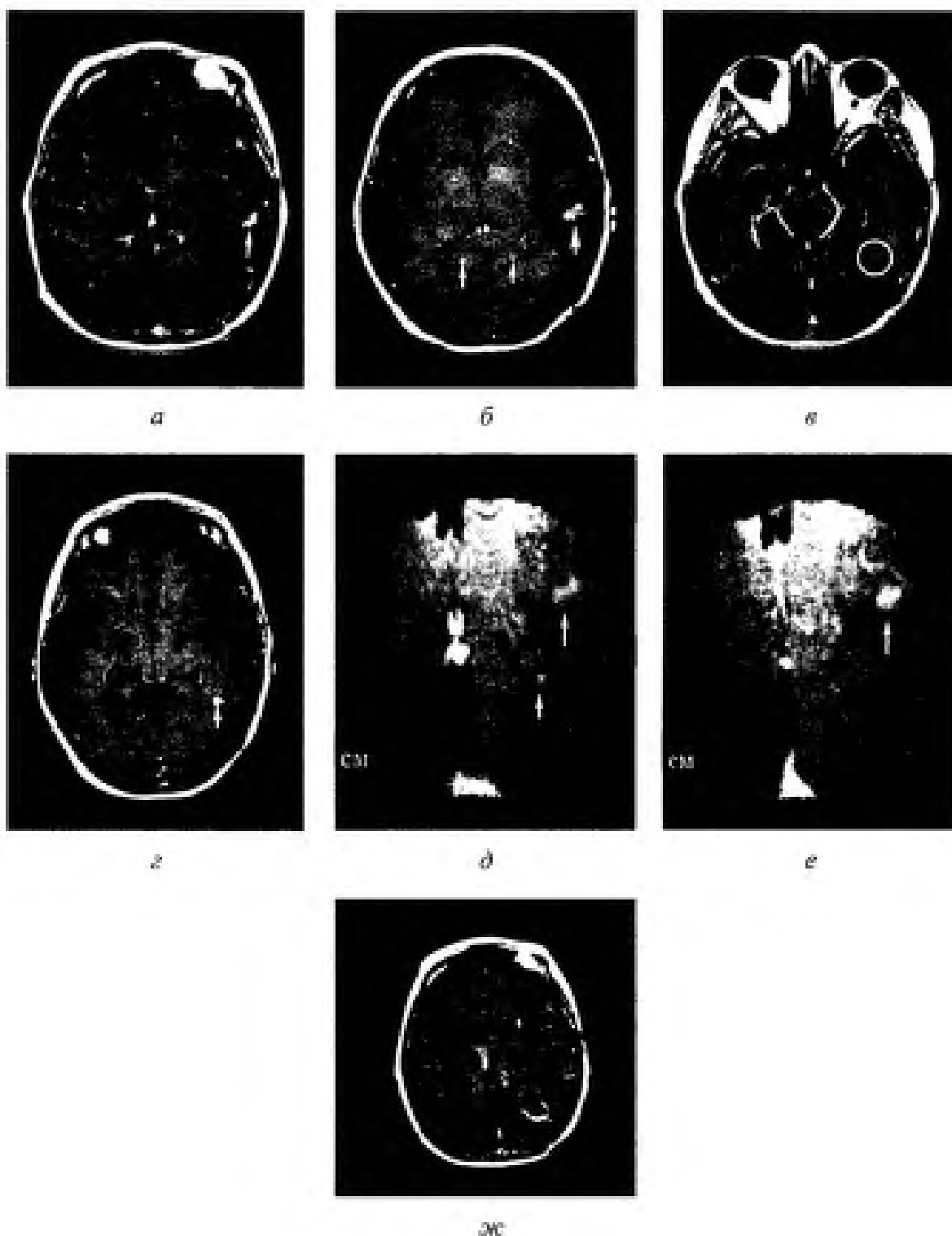
В,Г- ferumokstran yuborilgandan 24 soat o'tgandan so'ng chap chakka soxasining orqa qismida yangi o'choq shakillanayotgani ko'rinadi (kichik strelka); Д- ferumokstran yuborilgandan 25 soat o'tgandan keyin 0,15 Tl magnit maydonida MR-tomografiya T1-shakl ko'rilganda (PoleStar N-10, OdinMedical Technologies, Yokneam Elit, Isroil) chap chakka soxasida 2ta kata

o'choqlar ko'rinadi (strelkalar). Orqaroqda qo'shimcha 2ta kichik o'choqlar ko'rinadi (6 rasmga qaralsin); e-Gadolin moddasi yuborilgandan 5 oy o'tib dastlabki skayner tasvirida ko'rinmagan (a va b rasm) yangi o'sma o'choqlari anilandi. Bu uchta yangi o'choqlar, gadolin (strelkali) yuborilgan soxada emas balki ferumokstran yuborilgan soxada anilangani muhim, boshlang'ich B, r rasmlar.

USPIO temir nanobo'laklarini MR- angiografiyasida hamda ko'krak bezi saratonini dastlabki bosqichlarini aniqlashda foydalanish mumkin.

SPIO moddalari nisbatan katta zarracha hajmiga ega bo'lganligi munosabati bilan, oshqozon-ichak traktini tekshirishda ham foydalanish mumkin. Butun ichak bo'yalishi uchun USPIO ning odatdagi dozasi (900 ml). Boshqa MRSK larga nisbatan SPIO yoki USPIO ning o'tkir va surunkali toksik belgilari hayvonlarda juda pastligi aniqlandi. Diagnostik dozasi 100 marta oshirilganda, eksperimental hayvonlarning organ va to'qimalarida aniq o'zgarishlar sezilmadi.

O'zida temir moddasi saqlagan MRSK haqidagi adabiyotlarda xulosa qilinishicha, bu moddalar organotrop MRSK sifatida foydalanilganda klinikada katta imkoniyatlarni beradi, shuningdek ko'pgina yangi effektiv va zararsiz contrast-diagnostik modda sifatida foydalanish mumkin.



Rasm.14.9. a- gadolin moddasi yuborilgandan so'ng T1-shaklidagi tasvir (chap chakka sohasida strelka bilan kata bo'lmagan o'sma rivojlanayotgani ko'rsatilgan); b-ferumokstran yuborilgandan 24 soat o'tgandan so'ng T1-shaklda chap chakka soxasida kata bo'lmagan o'choqni va orqada splenum soxasida qo'shimcha kichkina o'choqlarni ko'rish mumkin (mayda strelkalar);

Temir oksidining nanobo'laklaridan o'zak va o'sma hujayralarida nishon sifatida foydalanish mumkin. Birinchi o'rinda ular yordamida organizmdagi o'zak hujayralarni ular yordamida migratsiya bilan bo'lish mumkin, ikkinchidan- metastazni aniqlaydi. Nanobo'laklardan foydalangan holda saraton hujayralarni minimagnitga o'zgartirib biopsiyani aniq va effektiv o'tkazish mumkin, bu esa prosedurani qaytalashga ehtiyoj tug'dirmaydi. Fikr nanobo'laklar foydalanish hisoblanadi temir oksidi, biologik mos keluvchi moddiy va antikorlar bilan qoplangan qaysi kimyoviy moddalar bilan topilgan faqat munosabatda saraton hujayralari. Qachon zarralar minglab saraton yopishib eyiladi hujayralar, miniatyura magnit ularni aylanish. Natija, hujayralar jalb qilindi magnit biopsiya uchun igna uchi da joylashgan. Matematik model tizimi igna ikki-uch daqiqa sezilarli uchun uzaytirish mumkin, deb tasdiqladi saraton hujayralari, nanobo'laklar bilan Yukli soni. Laboratoriya tadqiqotchilar magnetized igna uzaytirish mumkin, deb ko'rsatdi leykemiya hujayralari, nanobo'laklar tomonidan o'rab bilan kasallangan va qon mavjud yoki boshqa yechim to'qima suyuqligi simulating. Biopsiya natijalari mumkin noaniq bo'lishi kerak: ba'zan faqat ishda, chunki salbiy ular bo'lishi mumkin kasallik ketdi, chunki ham bir necha xabis hujayralar namunasi emas, balki izesiz. Hozir tadqiqotchilar bir yechim magnit kuch asosida topdik jalb etish. Bu texnologiya kim leykemiya bilan kasallangan bemorlar uchun foydali bo'lishi mumkin muntazam ravishda suyak iligi qoldiq aniqlash uchun biopsiya kerak, albatta kasallik belgilari. Bu texnologiya bundan tashqari tuxumdonda, ko'krak qafasida, prostatadan boshqa tana a'zolariga o'tgan xavfli o'sma hujayralarni aniqlashga yordam beradi.

Qurilmaning loyihalash va ishlash tartibi evolyutsion usulning ushbu dori vositasida ishlab chiqariladigan qismi tomonidan belgilanadi. Shuning uchun har bir dori moddasining nanotexnologiyasini ishlab chiqish uchun uning to'liq evolyutsion yo'llari haqida ma'lumot to'plash bilan boshlanishi kerak. Ushbu muammoni hal etish nanodispers moddalarning fizik-kimyoviy evolyutsiyasining umumiy qonunlari allaqachon o'rnatilganligi va har bir yo'lni

amalg oshirishning texnik vositalari allaqachon ishlab chiqilganligi bilan ta'minlanadi. Yumshoq qon to'qimalarining mavjud mineralizatsiya modellarida kalsiy va fosfor ionlarini tashish roli inobatga olinadi. To'qimalarning mineralizatsiya mexanizmini ko'rib chiqayotganda, qon plazmasidagi o'z-o'zidan pretsipitatsiya tufayli gidroksiapatitni shakllantirish mumkinligini yodda tuting.

Tuzilishi sog'lom donorlardagi quruq qon qoldiqlarida topilgan suyak apatit va yurak klapanlari uchun gidroksiapatit kalsifikatsiyasiga o'xshaydi, ushbu xulosaga gidroksiapatit xizmat qiladi.

Ion tarkibidagi asosiy elementlarning (Ca, P, Mg va NaCl), qon plazmasidagi tarkibiga yaqin model tajribalari boshqarilovchi sharoitda ($T = 37^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 7.4$) o'tkazildi. Biologik tarkib asosida qonning asosiy oqsillari – albumin qo'llanilgan. Eksperimental ma'lumotlarga asoslanib, qon oqsillari gidroksiapatitning nanokristallari shakllanishiga hissa qo'shadi. Buning alohida ahamiyati albuminga tegishlidir.

Organik to'qimalarni mineralizatsiya qilinishi odam va hayvonlarning mavjudligi uchun zaruriy shartdir. Suyak to'qimalarining, tishlarning va patologik hosilalarning noorganik qismi odatda kalsiy fosfat bilan ifodalanadi. Bir qator eng muhim tibbiy muammolarga - yurak klapanlarini, aortani, asosiy va koronar arteriyalarni kalsifikatsiya qilishiga qiziqish mavjud. Ma'lumki, suyak to'qimasining asosiy minerallari va inson va hayvonlarning ko'plab qat'iy patologik tuzilmalari gidroksiapatit - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ bo'ladi. Kamroq darajada patologik hosilalar boshqa kalsiy fosfatlar bilan ifodalanadi: oktakalsiy fosfat- $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ va Brushit- $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Transmisyon elektron mikroskopni qo'llagan holda, ularning barchasi asosan nanometrning kristallari va ularning sintezlangan analoglaridan iborat ekanligini ko'rsatadi.

Tirik organizmda kalsiy fosfatlarining harakati kristalli yadrolanish va o'sishi, termodinamik nazorat ostida va biologik suyuqliklarda organik makromolekulyarlarning mahalliy kontsentratsiyasi fizik-kimyoviy shartlari bilan belgilanadi. Biologik suyuqlik turi kalsiy fosfat kristallarining yadrolanishiga va o'sishiga ta'sir qiluvchi organik molekulalarning muhitini

aniqlaydi.

Biroq hozirgi kunga qadar fiziologik va patologik mineralizatsiyadan mas'ul biologik suyuqliklarning tabiati va kimyoviy tarkibi noaniq qolmoqda. Asosan, ushbu tadqiqotlar jarrohlik stomatologiyada va suyak to'qimasini tezkor davolashda transplantlarda ishlatiladigan gidroksiapatit birikmalarini ishlab chiqarishga yo'naltirilgan.

Mavjud suyak mineralizatsiyasi modelida noorganik to'qimalarning nanokristallari shakllanishi kollagen nazoratida matritsa vazikullarda paydo bo'ladi. Zamonaviy g'oyalarga ko'ra, qopqoq va aortik klapanlarning minerallashishi, shuningdek, kaltsiy fosfat to'plash va keyinchalik gidroksiapatit shaklida kristalizatsiya bilan matriks vazikullarda boshlanadi. Suyak minerallashuvi holatida bo'lgani kabi, ko'pincha kislotali kalsiy fosfatlarning boshlanishi uchun tanlanadi, so'ngra tananing sharoitida yanada barqaror bo'lgan gidroksapatitga aylanadi. Bu holda Ca va P ionlari transportining roli membrananing xususiyatiga ega bo'lgan hujayralararo matritsa vazikullarda gidroksiapatit yoki boshqa kalsiy fosfatlarning shakllanishi uchun zarur bo'lgan kontsentratsiyaga etadi.

Mavjud qarashlar, shuningdek, sintez sharoitlariga ko'ra, oktakalsial fosfat hosil bo'lishiga yaqinroq bo'lgan eksperimental ishlarning eng ko'p o'rganilgan sxemalarini aniqladi. Biroq, hozirgi farazlarning hech biri organik to'qimalarning hajmidan bir necha marta kattaroq mineralizatsiyalangan hududlarda va aylanma qon bilan aloqa qiluvchi protezli yurak vanalarining mineralizatsiyasidan qanday qilib katta miqdordagi kalsifikatsiyani hosil qilishini tushuntirib bermaydi.

Alternativ mexanizm, qon plazmasida oral fazalarsiz gidroksapatit hosil bo'lganida mumkin bo'ladi. Bunday mexanizmning mavjudligi quyidagilardan iborat: a) tabiiy yurak klapanlari va ularning bioprothesiyalari bo'yicha atomning strukturasi, morfologiyasi va kalsifikatsiyasining kimyoviy tarkibi; b) inson qoni va limfdagi nanokristallarni aniqlash; v) asosiy albomin - albumin ishtirokida qon plazmasining ion tarkibini modellashtirish bo'yicha

eksperimental natijalar. Ishda revmatik va septik genezga ega bo'lgan yurak nuqsonlari bo'lgan bemorlardan olingan intraoperativ modda - mineralizatsiyalangan aorta va mitral qopqoq valvlari ishlatilgan, hamda bemorning yurak klapanlarini almashtirish uchun takroriy operatsiyalar vaqtida olingan mineralizatsiyalangan bioprotez (porzin).

Foydalanilgan bioprotezning xizmat qilish muddati 16 dan 2,5 yilgacha.

Ultratovush tomonidan tasdiqlangan yurak klapanlari minerallasgan bemorlarda qon namunalari olingan. Qon plazmasining quruq qoldiqlari o'rganildi. Taqqoslash uchun, ko'p qon sklerozi bo'lgan bemorning donor va limfa uchun shunga o'xshash qon testi o'tkazildi. Ta'kidlash kerakki, yurak klapanlarining mineralizatsiyasi odatda bemorlarning qondagi kaltsiy va fosfor konsentratsiyasining normal qiymatlarida yuz beradi. Mineralizatsiyalangan tabiiy yurak klapanlari va ularning bioprosthesiyalarini massiv kalsifikatsiyalash sharoitida asosiy farq mavjud. O'rganilgan tabiiy yurak vanalarida vana to'qimasida kalsifikatsiya jarayoni yuzaga keldi va qon oqimida klapan qoplamalarida katta miqdorda bioprotezlar kalsifikatsiyasi yuzaga keldi.

Tabiiy yurak klapanlari mineralizatsiyalangan hududlarni o'rganish kalsifikatsiyaning turli xil zichlikdagi katta tuzilishlarni hosil qiluvchi nozik zarralar to'plami bilan ifodalanganligini ko'rsatdi. Yuqori darajadagi mineralizatsiyada har xil zichlik shakllari tez-tez uchraydi, unda santimetr o'lchamdagi katta kalsifikasyonlarning alohida bo'laklari bir kristall yuzasiga o'xshash. Keyinchalik yumshoq shakllanishlar globulin strukturaga ega bo'lib, mikrobdan o'nlab mikrongacha bo'lgan globullar hajmiga ega. Kalsitning kimyoviy tarkibi rentgen spektral tahlillari bilan aniqlandi va Ca / P ning atomik nisbati bilan ajralib turardi. Yuqori kalsifikatsiya shakllanishining tahlili shuni ko'rsatdiki, ular uchun Ca / P 1,72 dan 1,80 gacha (stokiyometrik apatit uchun - 1,67). Gevşer kalsifikasyonlar uchun, shuningdek, zich tuzilishlarning periferik qismida bu nisbat ko'pincha kalsiy yetishmaydigan gidroksiapatitga (Ca / P = 1.45-1.60) to'g'ri keladi. Infraqizil spektroskopiyaga ko'ra, valin gidroksiapatit

og'irligi bo'yicha taxminan 4-5% miqdorida SJ-ionlarini o'z ichiga oladi. Karbonat mavjudligi inson tanasining apatitiga xosdir, u CO₃-ionlari strukturadagi PO₄ guruhlarini almashtiradi. Ca / P = 1.70-1.80 nisbati kattalar suyagi uchun xarakterlidir, u yerda karbonat komponentining yoshi o'sishi dastlab kalsiy yetishmayotgan gidroksiapatit tarkibida o'zgarishlarga olib keladi.

Yorug'lik elektron mikroskopiya (YEM) ko'ra, yurak qopqog'ini kalsifikatsiyalash agregatlari hajmi, morfologiyasi va strukturaviy tartibidan farq qiluvchi asosiy zarrachalardan iborat. Gidroksiapatit klapanlarning asosiy qismi suyak apatitiga o'xshash 10-100 nm nanokristallardan iborat. Nisbatan katta donalar odatda 5 nm dan 20 nm gacha bo'lgan kataksiz bloklardan iborat. Rentgen diffraksiyasiga ko'ra, yuqori aniqlikdagi elektron mikroskopdagi namunalar blokli nanokristallar bo'lib ko'rinishi diqqatga sazovordir. Gidroksiapatitning tabiiy minimallashtirilgan klapanlari uchun tez-tez uchraydigan mikrokristallarning (1-5 mikron) nisbatan katta plastinkalarini odatda borligi, ammo ular umumiy hajmning sezilmas qismi hisoblanadi.

Ko'pincha bir markazdan o'sib chiqadigan va diametri 60 mm ga qadar sferik birikmalar hosil qiluvchi, gidroksiapatit mineralizatsiyalashgan klapanlarda, plastinkali mikrokristallari va prizmatik gidroksiapatit yaqinida kuzatiladi. Yo'naltirilgan apatit bilan solishtirganda olingan Ca / P nisbati har xil o'lchovlar uchun 0,85 dan 1 gacha, bu esa brushitga ko'proq mos keladi. Rentgen diffraksiyasi shuningdek, Brushitning mos keladigan oraliq yuzalar masofalar bilan xarakterli reflekslarini ko'rsatdi: 7.57, 4.24, 3.05, 2.92, 2.62, 2.60. Brushit mikrokristallari atrof-muhitdagi tolalar bilan o'rab olingan o'sib-ulg'ayishlarni hosil qilmaydi va interfeysli aloqalar ajralib chiqadi. Qoida sifatida, brushitning mikrokristallari septik genezis shakllanadi yoki chuqur degradatsiyaga bog'liq.

Mineralizatsiyalangan bioprotezlarni o'rganish shuni ko'rsatdiki, bioprotezning qopqog'ida joylashgan foydali tarkibi tabiiy klapanlarni kalsifikatsiyalashgan tuzilishi va kimyoviy tarkibi bilan farq qiladi. Umumiy kalsiyfikat asosan kalsiy fosfat va oz miqdorda temir fosfat bilan ifodalanadi.

Kalsiy fosfat uchun Ca / P darajasi kalsiy yetishmaydigan gidroksiapatit uchun 1.67 ga to'g'ri keladi. Turli bioprotezlar va bitta bioprotezning qismlari uchun Ca / P nisbati 1.43 dan 1.60 gacha o'zgarib turadi. Temir fosfat kalsifikatsiya chuqurligi bo'ylab nozik bir qatlamda, zich qatlamli fibrinli tolalar qatlami yonida joylashgan. Odatda, operatsiyadan keyingi dastlabki oylarda bioprotez klapanlarida fibrinli tolalar qatlami hosil bo'ladi.

Yuqori o'lchamli elektron mikroskopiyaga ko'ra, kalsifer hosil bo'lgan temir fosfat amorf modda hisoblanadi. Barcha misollarda gidroksiapatit yo'riqnomasi uzunligi 200 nm bo'lgan igna shaklidagi nanokristall va 5-10 nm kengligi bilan o'ziga xos kontrastli - yorqin markaziy mintaq va quyuq qirralar bilan ifodalanadi. Elektron mikroskopik yuqori aniqlikdagi rasmda gidroksiapatitning interplanar masofalar xarakteristikasi - 0,82 nm. Gidroksiapatit nanokristallari kalsinoz bilan kasallangan bemorlarda, qon donorlari namunalarida ham mavjud. Qon zarralari kalsit zarrachalariga qaraganda nanokristallarga yaqinroq darajada. Kattaligi, morfologiyasi va tuzilishida ular suyak apatitiga va tabiiy klapan qopqoqlarining gidroksiapatit kalsifikatsiyasini tashkil etuvchi fraktsiyasiga yaqin.

Qonning gidroksiapatitining nanokristallik strukturasi va kalsifer hosil bo'ladigan gidroksiapatit mikrodifraktsion o'lchovlar bilan tasdiqlangan. Nanokristallarning agregatlaridan elektron diffraksiya naqshlarida bir nechta halqalar mavjud, ulardan hisoblangan interplanar masofalar gidroksiapatitga (3.4, 3.1, 2.8, 2.3, 1.8 Å) to'g'ri keladi. Energiya spektrlari (EDX spektrometri) Bunday nanokristallarning umumiy miqdoridan fosfor va kalsiy gidroksiapatitga xos bo'lgan nisbatda bo'ladi.

Qon plazmasidan farqli o'laroq, bemorning limfadagi gidroksiapatitning 2,5 mikrongacha bo'lgan zarralari, tabiiy yurak klapanlarini kalsifikatsiyalashda kuzatilganlarga o'xshash. Ko'pincha ular apatitning olti burchakli kopma xususiyatini namoyish etadilar. Bunday mikro kristallar uchun eng ko'p ishlab chiqilgan (0001) yuzasi. O'rganilayotgan limfa namunasining nozik bo'linish qismi ham kalsiy fosfatdir. Morfologik quruq qoldiqlardagi

nanokristallar va ularning elektron mikroskopik kontrasti ulardagi tasvirlarda yurak klapanlarining bioprotezida hosil bo'lgan gidroksiapatitga o'xshaydi. Namuna kalsiy va fosfor ionlari past konsentrasiyalari bilan sintez qilindi bir necha soatdan keyin reagentlar aralashtirish so'ng (0001) 1 mkm qatlamlik gidroksiapatit kristallari o'z ichiga oladi. Olingan mahsulotning nozik dispersli tarkibiy qismi, bu holatda, mikro-kristalllarni o'rab turgan gelga o'xshash holatda bo'ladi. Keyingi na'munalarda (aralashtirilgandan keyin 3 va 7 soatdan keyin) gellga o'xshash holatdan kriptokristalli bo'lib qoladi. So'nggi namunadagi bunday hosilalardan elektron diffraktsiya diffuz uzuklar bilan ifodalanadi, ularning gidroksiapatitga yaqin bo'lgan maksimal intensivligi. Boshqariladigan sharoitda olingan sintez mahsuloti elektron difraktsiyasi va rentgen spektr analizi (EDX) bilan tasdiqlangan gidroksiapatit mineralidir. Gidroksiapatit turli morfologik va tuzilishlarning nanokristallari to'plamidan iborat. Uzunligi 200 nm va uzunligi 5-10 nm bo'lgan igna shaklidagi kristallar - o'ziga xos kontrastli – yorug' markaziy chiziq va quyuq qirralar. Qolgan qismi nanokristallarning agregatlaridan va bir necha oddiy elementlarning zarralaridan uzoq strukturaviy tartibga ega bo'lgan kristallarga qadar bo'lgan, kolofin shaklidagi tonnadan iborat. Transmissiya elektron mikroskopi va elektron zond probasi (KDX) bo'yicha reaksiyali tarkibiy qismlarni aralashtirgandan keyin 1, 3 va 7 soatdan keyin olingan namunalar bir-biriga o'xshash.

Yakuniy eritmada 0,4 mM konsentratsiyali magneziumning qo'shilishi sintez qilingan gidroksiapatitaning umumiy massasining sezilarli kamayishiga olib keldi. Eritmada Mg konsentratsiyasi 0,8 mM ga ko'tarilganda, faqat zarrachalarning o'lchami emas, balki, shuningdek, gidroksiapatit kristallarining morfologiyasi ham o'zgargan. Olingan gidroksiapatit (40-70 nm) hajmida va suyak apatitiga yaqin va yuqori agregatsion qobiliyatiga ega bo'lgan bir xil nanokristallar bilan ifodalanadi. Suspensiyada, kattaroq bo'lgan (0.5 mkm gacha) mikrokristallar, yo'nalgan yassilashish (0001). Ushbu sharoitlarda sintezlangan gidroksiapatit miqdori aniqlanish chegarasida.

0.05M li natriy tuzining suvli eritmasida sintez qilinga gidroksiapatit va nanokrisstalning massasi, o'lchami kamayganligini ko'ramiz. Ca 1,33 mm va 1.5 mm P kalsiy fosfat suvli eritmada NaCl 0,15 M bo'lganda reaksiyaga kirishmaydi. Yakuniy suvli eritmada NaCl 0,15 M konsentratsiyasi, va 1 mm Mg, 1,33 mm kalsiy ionlari va fosfor 1.5mm kalsiy fosfat bu konsentratsiyasi ham 2 yil davomida ham xona haroratida isitishdan keyin ham reaksiyaga kirishmaydi. Lekin kalsiy fosfat shakllanishi albumin eritmasi qo'shilishi orqali amalga oshirilgan. Shuni ta'kidlash kerakki, 7 soatlik tajriba vaqti namunalarni tayyorlash uchun zarur bo'lgan kalsiy fosfat miqdorini olish uchun etarli emas va olingan mahsulotning o'zgarishlar tarkibi ishonchli tarzda aniqlanishi uchun. Shu bilan birga, 7 kundan so'ng shunga o'xshash nanokristall probirkaga solinadigan eritma cho'kmasida elektron diffraksiya va rentgen spektr analizi (EDX) yordamida gidroksiapatit aniqlandi. TEM fotosuratlarida gidroksiapatit uzunligi 50-150 nm bo'lgan ingichka plastinkalar shaklida kuzatiladi. Magniy va natriy tuzi bo'lmagan albumin suvli eritmasida igna morfologiyali gidroksiapatitlarining nanokristallari hosil bo'ladi, ammo ularning o'rtacha uzunligi (100 nm) ikki marta kam xatto albuminsiz bo'lganda ham.

Suyak to'qimasini kalsifikatsiyalashda yangi hosil bo'lgan matritsani kalsiy fosfat birikmasi hosil qiladi. Patologik kalsifikatsiya bilan kalsiy fosfat turli organlarning to'qimalarida yig'iladi. Suyak apatitining o'rtacha hajmi ~ 45x20x3nm bo'lgan ingichka-plastinkali nanokristallari mavjudligi ma'lum. Noorganik suyak to'qimasining gidroksiapatitining tarkibiy qismini, morfologiyasini va kimyoviy tarkibini, tabiiy klapanlarning kaltsiy tuzilmalari gidroksiapatitlari bilan o'xshashligini hisobga oladigan bo'lsak ularning mineral elementlari inson qonida shakllanishini ko'rsatdi. Sog'lom donorlardagi qattiq qon qoldiqlarida topilgan gidroksiapatitaning nanokristallari strukturasi va morfologiyasi suyak apatitiga o'xshashdir.

Qonda mavjud bo'lgan gidroksilapatit nanokristallarining fizik-kimyoviy xususiyatini tushuntirish uchun qon plazmasini eksperimental sharoitlarda shunga o'xshash tarzda shakllanadigan suyuqlik deb hisoblash

kerak. Tabiiy yurak klapanlarida va gidroksiapatit tarkibida va morfologik tarkibida mineral shakllanishlar CaO-HsPC-HgO tizimining suvli eritmasidan pretsipitatsiya tufayli hosil bo'lgan fosfatga o'xshash. Ushbu tizim tarkibiy qismlarining past konsentratsiyali hududida mavjud bo'lgan bosqichlar xususiyati haqidagi ma'lumot qarama-qarshidir. Shu bilan birga, fiziologik $\text{pH} = 7.4$ ga ko'ra, termodinamik jihatdan barqaror faza gidroksiapatitdir.

Ushbu tizimda eksperiment natijalaridagi farqlar, asosan, tizimdagi muvozanatni o'rnatish vaqtiga bog'liq. Turli fosfatlar uchun eritmada Ca, P va pH muvozanat konsentratsiyasi uzoq vaqt (6 oydan 4 yilgacha) o'rnatildi. Stokiyometrik gidroksiapatit va OCP: Ca eritmasida Ca va P konsentratsiyasi 0,14 mm va 0,46 mM, P 0,04 mM va 0,82 mM pH 7,54 va 6,64 da. Hidrokiyapatit va OCP o'rtasida elementlarning konsentrasiyalarining oraliq qismida apatit strukturasi bilan kalsiy yetishmaydigan fosfatlar shakllanadi. Mineralizatsiyalangan skeletga ega bo'lgan tirik organizmlarda muvozanat fiziologik pH qiymati 7,4 ga teng va, albatta, noorganik suyak to'qimasini saqlab turishga xizmat qiladi. Suyak apatitining boshida kalsiy yetishmovchiligi, shuningdek, apatitning patologik tuzilishi ham xarakterlidir. Shunday qilib, eksperimental ma'lumotlar va gidroksiapatitning eruvchanligini hisobga olgan nazariy hisob-kitoblar natijasida, inson qon plazmasi normal sharoitlarda apatitga nisbatan Ca va P ga nisbatan juda past bo'ladi. Biroq, organizmdagi gidroksiapatit kristallerining o'sishini, shakllanishini rag'batlantirish imkoniyatiga ega organik molekulalar, ionlarga kuchli ravishda bog'liq bo'ladi. Magniy - kristallar o'sishiga ta'siri eng muhim ionlardan biri. Magniy ionlarining plazmadagi konsentratsiyasi gidroksiapatit strukturasi bilan solishtirish mumkin. Magniy nafaqat gidroksiapatit shakllantirish ingibitori, yana ularning hajmini o'zgartiradi va shaklini suyak apatitga yaqinlashtiradi. Eritmada magniy ionlarining miqdori odatda gidroksiapatitning tuzilishiga qaraganda ancha katta.

Magniyning asosan gidroksiapatitning kristalli yuzasida adsorbsiyalanganligi taxmin qilinadi.

Chunki inson qonida nisbatan yuqori konsentratsiyasi, NaCl giroksiapatit hosil bo'lishini sekinlashtiradi ion konsentratsiyasining oshganligi sababli. Biroq, natriy tuzi suvli eritmada batamom gidroksiapatit hosil bo'lishini to'xtatishi mumkin. Kalsiy fosfat hosil bo'lmasligi mumkin qachonki hosil bo'lgan eritmada Mg va NaCl konsentratsiyalari ularning plazmadagi miqdori bilan teng bo'lganda. Bu elementlarning gidroksiapatit nanokristallari hosil bo'lishi va morfologiyasiga ta'siri borligi aniqlandi. Boshqariluvchi sharoitda olingan gidroksiapatit nanokristallari inson organizmida hosil bo'lgan gidroksiapatitlarga tuzilishi va morfologiyasi bilan yaqin. Kardivaskulyar bioprotezlar va kardiologik qoplamani tashkil etuvchi gidroksiapatitning igna benzinli nanokristallari morfologiyada va tuzilishida Mg yo'qligi yoki uning konsentratsiyasi inson qonida normaldan ancha past bo'lganida hosil bo'lgan nanokristallar bilan bir xildir. Shunga o'xshash igna shaklidagi nanokristallar ham paylar minerallashuv tajribalarida kuzatiladi va poliakrilik kislota ishtirokida suvli eritmada hosil bo'ladi. Ehtimol, bu tajribalarning organik tarkibiy qismlari aniqlanmagan, chunki ular eksperimentlardan quyidagi kabi suvli eritmalarda va organik moddalarsiz spontan mineralizatsiya jarayonida shakllanadi. Ushbu eksperimentlar dastlabki eritmalarda Mg ishtirokisiz amalga oshirilganligi xarakterlidir. Inson qondagi normadan Mg pastki chegaraga to'g'ri keladigan konsentratsiyalarda, suyak apatitiga o'xshash nanokristallarning shakllanishiga olib keladi.

Organik makromolekulyarlarni gidroksiapatitga ta'siri, asosan, oktakalsiy fosfatda tajribalar qilingan. Suyak to'qimalarining fiziologik mineralizatsiya mexanizmini aniqlash va bio-moslashuvchan suyak transplantatlarini olish uchun ko'plab eksperimental tadqiqotlar qilingan. Bio-moslashuvchan suyak transplantatlarining mavjudligi oshgan, qachonki qatlam yuzasi gidroksiapatit nanokristallari suyak apatitiga yaqin morfologiya, tuzilishiga mosligi to'g'ri kelganda. Buning uchun tana suyuqligi deb ataladigan suyuq eritmalar, qon plazmasiga yaqin noorganik moddalar kimyoviy tarkibi qo'llaniladi. Ushbu tadqiqotlar natijalari, qonning tabiiy suyuqligini ko'rsatadi,

bu erda suyak apatitiga o'xshash xususiyatlarga ega bo'lgan gidroksapatit nanokristallari paydo bo'lishi mumkin.

Kalsiy-fosfat minerallashuvi bilan bog'liq eksperimental tadqiqotlar natijasida albumin oqsil makromolekulasi, gidroksiapatitni hosil qiluvchi mahsulotlardan biri sifatida qarash mumkin. Albuminlarning makromolekulyarlari eritmada bo'lganida maxsus o'sish ingibitori sifatida va qattiq substratda so'rilishda nukleotid matritsasi bo'lib xizmat qilishi mumkin. Suyak to'qimalarining fiziologik minerallashuvi va patologik kalsifikatsiyani shakllantirishning mavjud modellarida organik matritsalarida (kollagen, elastin fosfolipidli hujayra membranalari va boshqalar) faqat geterogen hisobga olinadi. Biroq, suyak apatitiga o'xshash nanokristallar va yurak qopqoqlarining patologik kalsifikasyon shakllari apatitlari va ularning bioprotezlarini spontan mineralizatsiya mexanizmi orqali suvli probirkalarda olinishi mumkin. Sog'lom donorlar qonida gidroksapatitning nanokristallari mavjudligi ularning fiziologik xarakterini ko'rsatadi. Albuminlar ishtirokidagi qonning ion tarkibini modellashtirish bo'yicha tajribalar yordamida gidroksiapatit nanokristallari suvli eritmadan spontan pretsipitatsiya orqali olindi. Shubhasiz, albumin makromolekulalari suvli eritmalardan gidroksiapatit kristallarini olish energiyasini kamaytiradi. Bundan tashqari, kristalli gidroksiapatitda albuminning adsorbsiyasi nanokristallarning to'planishiga va ularning kattalashishiga xalaqit beradi.

Qonning albumin ishtiroki ostida ionli tarkibi modellashtirish bo'yicha tajribalarda nanogidroksiapatitning kristali suvli eritmasidan o'z-o'zidan namlik ajralish yo'li bilan hosil qilingan. Shubhasizki, albumin malekulalari tiniq suvli eritmalarda kristal gidroksiapatitning yangidan paydo bo'lish energiyasi pasaytiradi. Bundan tashqari, kristalining bu gidroksiapatit bo'yicha albumin adsorbsiyasini nanokristallarning agregatsiyasiga va ularning hajmlarining ortishiga qarshilik ko'rsatadi. Olingan tajribaviy natijalar shuni ko'rsatadiki, gidroksiapatit nanokristallarning qondagi shakllanishi faqat albumin ishtirokida sodir bo'lishi mumkin va ehtimol, boshqa oqsillar va fermentlar gidroksiapatit

shakllanishini tezlashtirishi yoki sekinlashtirishi mumkin. O'sayotgan suyakning matriksi qondagi albuminni is'temol qilishini inobatga olib, yumshoq to'qimalarning kaltsiy bilan oziqlanish jarayonida albumin rolining ahamiyati kata deb taxmin qilish mumkin. Qondagi gidroksiapatitning o'z-o'zidan namlik ajralish yo'li bilan hosil bo'lishi yurak klapanlarida va aortaning patologik mineralizatsiyasida ishtirok etadigan kata massadagi gidroksiapatit nanokristallarini ishlab chiqarishi mumkin.

Qon tarkibida hosil bo'lgan gidroksiapatit nanokristallarining kollagen tolalariga kirib olishi, endoteliyning buzilishiga va to'qimalarning tanazzuliga olib kelishi mumkin. Bu holat yurak klapanlari va ularning bioprotezlari mineralizatsiyasi bo'yicha o'tkazilgan ko'plab tadqiqotlarda kuzatilgan. Yurak klapanlari bioprotezlarida ko'p miqdorga holil bo'lgan kaltsinozlar qon tarkibidagi magniy miqdorining kamayishiga olib keladi. Inson qoni tarkibiga nisbatan magniy yetishmovchiligi natijasida sintezlangan yurak bioprotezlarining kaltsiy bilan oziqlanish jarayoni natijasida hosil bo'lgan gidroksiapatit nanokristallarning strukturasi va morfologiyasi o'xshashligi tufayli bunday taxmin vujudga kelgan. gidroksiapatitning o'zgarishi mineralizatsiyaning kech bosqichda klapan to'qimasining ishqalanishigacha pHning pasayishiga olib kelishi mumkin. pH ning pasayishi kalsifikatsiya jarayonida va / yoki septik jarayonlarning natijasida funktsional buzilish bilan bog'liq bo'lgan yurak klapani to'qimalarida chuqur degradatsiyaga uchraganligi natijasida yuzaga keladi. Sog'lom donorlar qon plazmasida topilgan gidroksiapatit nanokristallari fiziologik xarakterga ega va suyak to'qimasini mineralizatsiya qilishda ishtirok etishi mumkin. Ushbu jarayonda asosiy rol o'ynaydigan qondagi bu oqsil – albumindir. Qonda gidroksiapatit nanokristallari mavjudligi, shuningdek, qon elementlarining ion birikmasini simulyatsiya qilish sharoitida gidroksiapatitning sintezi gidroksiapatitning bevosita (oraliq fazalarsiz) shakllanishini ko'rsatadi. Ikkilamchi jarayonlar natijasida hosil bo'lgan ko'plab kislotali kaltsiy fosfatlar gidroksiapatitning minerallashuvi to'qima suyuqliklarida pH pasayishiga olib keladi. Qonda hosil bo'lgan

hidroksiapatitning ishtiroki, qon aylanish tizimidagi yumshoq to'qimalarning patologik minerallashuvida, agar tananing himoya funktsiyalarini yo'qotgan bo'lsa endoteldan zararlanish, yoki to'qimalarning tanazzulga uchrashiga sabab bo'ladi.

Kremniy nanoklasterlari

Nanotexnologiyalar silikat nanoklasterlarini suv tarkibiga ta'sir ko'rsatuvchi mikrokolloid zarralar shaklida, ya'ni tananing hujayralari tarkibidagi suvda hosil bo'lgan ko'rinishda olinishiga imkon beradi. Bunday nanoklasterlarning ta'siri suv tarkibini tartibga solish va klassik antioksidantlarning ta'sirini kuchaytiradi. Bu bakibol kremniylangan koptokchalar (silica buckyballs) kuchli salbiy zaryadga ega. Ularning biri - mikrogidrin kuchli antioksidant bo'lib, uning ta'siri a-tokoferol antioksidanti etalonidan 100 barobar ko'proqdir. Oddiy suvning oksidlanish-qaytarilish salohiyati (OQS) +150-mVni tashkil etadi va kremniy nanoklasterlari bilan o'zaro ta'sirlar yuzaga kelganda salbiy ko'rsatkich -50 mVgacha o'zgaradi. Oxirgi qiymat hujayralararo tana suyuqliklarining OQS ga mos keladi. Bu holda tananing hujayralari OQSn moslashtirish uchun energiya sarflashlanish kerak emas chunki energiya hujayra ichidagi metabolizmni ta'minlashga sarflanadi. Bundan tashqari, Bundan tashqari, suyuqlikning suyuq kristalli tuzilishi qayta tiklanashi xuddi tananing hujayralarida bo'lgani kabi (muzlaganida, ideal kristal tuzilishga ega) suv molekulalarining dipollarini tartiblashini ko'rsatadi.

Ma'lumki, suvning tuzilishi makromolekulalarning uchinchi tuzilishiga va fermentlarning reaksiyalar tezligiga ta'sir qiladi. Xususan, ushbu jarayonlar "muzda" sodir bo'lganida penitsillin gidrolizini yoki 5.6-digidro-6-gidroksidioksiuridinining degidratsiyasini sezilarli darajada tezlashtirilishi ma'lum. Agar suvdagi fermentlar lokalizatsiyasining faol markazlari tuzilgan bo'lsa, unda fermentlar reaksiyalarining yuqori darajasi haqida ma'lumot olish mumkin. Biologik membranalarda lipid / suv interfeysida, qutb boshlarni tashkil etadigan azotli yoki kislorod atomlarining ko'paymagan elektron juftlari tufayli suv molekulalari bilan vodorod aloqalari hosil bo'ladi. Molekulalarning

gidrofobik hududlari yo'naltiriladi va lipid qatlamga kirib boradi. Tuzilgan suvning bioxilma-xilligi va biologik faolligi ancha yuqori. Bunday suvda biologik faol moddalar yanada samaralidir (R.D. Seysulla, 1976).

Nanoklustratlar ularning kichik hajmlari tufayli hujayra membranalariga osongina kirib, salbiy zaryadga ega bo'ladi. Silikon nanoklasterlar hujayradagi ozuqa moddalarini etkazib berish va toksinlarni hujayradan olib tashlash uchun samarali tizim ekanligiga ishonishadi. Bunday holda ular antioksidant ta'sirga ega.

14.3 [31] - jadvaldagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, tadqiqotning 10 va 21 kunidagi mikrogidrinin tarkibidagi ATF, laktat va karbamid konsentratsiyasining muhim antioksidant ta'siriga va stabilizatsiyasiga ega bo'lsa-da, kuchli jismoniy bosim natijasida sportchilar qonida erkin radikallar kontsentratsiyasini (Xemilyuminestsentsiya tekshiruvlari natijalariga ko'ra) oshishiga olib keladi.

14.3 – jadval.

Mikrogidrinning (kuniga 2 ta kapsula qabul qilinganda) sportchilar qonining xemilyuminestsentsiya jarayoniga qilgan ta'siri.

Guruhlar	Boshlan g'ich holat	10-chi kundagi holati	21-chi kundagi holati	Qa'bulda keying 5-chi kundagi holati
Nazorat (placebo)	109,4 + 8,3	100,4 + 9,7	128,1+8, 2* $p<0,05$	100,1 + 7,2
Tajriba (Mikrogidrin)	99,2 + 10,5	54,3 + 6,8* $p<0,05$	69,1+6,4 * $p<0,05$	99,3 ± 9,2

* Har bir mikrogidrin kapsulasida (250 mg) tarkibida minglab kremniy nanoklasterlari mavjud.

Nanozarralarning xavfsizligi

Nanotexnologiya ning juda muhim muammosi - bu ularning eruvchanligi bilan bog'liq bo'lgan nanokarbonatlarning xavfsizligidadir. Ko'p miqdorda samarali moddalar eruvchanligi pastligi tufayli ularning ko'plari dorilarga aylanmagan. Kam toksiklik yoki yaxshi o'tuvchanligi preparatning o'ziga xos xususiyatlaridan biridir. Nanozarrachalarga kiritilgan moddalarga xos bo'lgan toksikaga qo'shimcha ravishda, toksiklik nanozarrachalarning o'lchamlari, shakli va sirt xususiyatlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, nanozarrachalarning toksikligini namoyon qilishi uchun muhim omil tanaga kirish yo'li: nafas yo'llari orqali oshqozon-ichak trakti orqali teridan o'tadi. Eng katta xavf nafas yo'llari tomonidan tanaga kiradigan nanozarrachalar bilan hisoblanadi. Shuni esda tutish kerakki, odamlar nanotexnologiya ning paydo bo'lishidan ancha oldin nanobirliklar bilan to'qnashganlar: tutun, shu jumladan, tamaki, tutun.

Umuman olganda, odatiy bo'lmagan narsa topilmadi. Nanozarrachalar toksikligi, erigan moddaning toksikligi bilan aniqlanadi. Shu nuqtai nazardan, ayniqsa, kadmiyning bog'lanishlariga, kvant nuqtalariga e'tibor berish kerak.

Biodegradirlanish- nanozarrachalarning toksikligi darajasini aniqlaydigan (shuningdek, polimerlarning) yana bir xususiyatidir. Tanada to'planmasligini ta'minlash uchun ular buyraklar tomonidan chiqarilishi mumkin bo'ladigan qismlarga bo'linishi kerak, ya'ni 25 kDa dan kam massali fragmentlarga aylanishi kerak. Shu nuqtai nazardan noorganik moddalar - kvantli nuqtalar (patogen hududlarni tasavvur qilish uchun ishlatilishi kerak), magnit nanozarracha kremniy va titan oksidi zarralaridan hosil bo'ladi.

Darhaqiqat, nanozarrachalarni 25 kDa miqdoridan oshmasligi uchun buyraklar orqali nanozarrachalarni chiqarib turishda cheklovlar mavjud emas (agar bu nanozarracha tiqilib qolmasa). Esingizda bo'lsin, hech bo'lmaganda ba'zi nanozarrachalar GEB orqali yaxshi o'tadi (va u erda to'planishi mumkin). Makrofaglar nanozarrachalar uchun tabiiy mo'ljal hisoblanadi. Makrofag

tomonidan so'rilib bo'lgandan so'ng, bu hujayralarda kam degradatsiyalanadigan nanozarrachalar to'planib, ularni yo'q qilishadi.

Barcha boshqalar kabi nanodori ham bir xil xavfsizlik talablariga bo'ysunadi. Shu sababli, nanotexnologiya asosida olingan hech qanday dorivor preparat yoki diagnostika preparatlari standart xavfsizlik tekshirishlarisiz shifoxona va dorixonaga bormaydi.

Xulosa

So'nggi yigirma yil ichida nanometrli zarrachalardan iborat bo'lgan moddalarga qiziqish ortib bormoqda. Yaqin kunlarda nanozarrachalarni dori vositalaridan foydalanish asosida yangi dori-darmonlar yaratilishi ommabop bo'lib qoldi. Shu bilan birga, bunday preparatlarni qo'llash inson vujudida nanozarrachalarning xususiyatlarini fundamental tadqiqotlar bilan boshlash kerakligi aniqlandi, natijada dori vositalari va ularni ishlab chiqarish texnologiyalari uchun maqbul talablar aniqlanishi kerak. Fiziklar, kimyogarlar, biologlar, shifokorlar va texnologlarning kollektiv ishi tibbiyot uchun nanotexnologiya deb atalishi mumkin bo'lgan maxsus ilmiy tadqiqotlar tarmog'ini yaratish uchun zarurdir. Tibbiyot uchun nanotexnologiya "ilmiy jihatdan intensiv" va yuqori xarajatli bo'ladi.

Shu bilan bir vaqtda, nanodori larning assortimenti vaqt o'tgan sayin kengaytiriladi, deb taxmin qilish mumkin, va agar ko'p moddalarning nanozarrachalari patologik hujayralarga kirib, ularning faoliyatiga ta'sir eta olish qobiliyatiga ega bo'lsa, minglab nanotexnik dori larni ishlab chiqaradigan sanoat yaratiladi. Ushbu istiqbollarning natijasida, "moslashuvchan" tarmoqlar uchun kamroq xarajatli nanotexnologiyalarni ishlab chiqish joriy mavzu bo'lib bormoqda, buning natijasida bir xil sistemali apparatlar yordamida apparatlarning ish tartibinigina o'zgartirish orqali turli xil dori shakllarini olish imkoni tug'iladi. Bunday nanotexnologiyalarni ishlab chiqarish jarayonida va nanodisperslardan keyinchalik foydalanish bilan nanozarrachalar

xususiyatlarining o'zgarishi qonunlari asosida ishlab chiqilishi maqsadga muvofiqdir.

Ma'lum bo'lgan evolyutsiya modellari bilan, ushbu dori moddasini uning evolyutsiyasining turli bosqichlarida shakllanishiga to'sqinlik qilib, turli maqsadlar uchun dori vositalarini olish mumkin bo'lgan apparatlarning ishlash tartibi va usullarini tanlash mumkin. Shu bilan apparatlarda boshqa nanotexnik moddalarni olish uchun apparatlarning ishlash rejimida qanday o'zgarishlar qilish kerakligini aniqlash imkoniyati mavjud. Bundan tashqari, nanomahsulotlarning qaysi xususiyatlarga ega bo'lishi kerakligi aniq bo'lmogda, natijada bemorning tanasiga kiritilgandan so'ng ularning xususiyatlarining evolyutsiyasi maksimal shifobaxsh ta'sirga ega.

So'nggi yillarda amalga oshirilgan tadqiqotlar, yangi allotropik uglerod shakllari (nanotrubkalar, fullerenlar), lipid vezikullar, nanozarrachali metallar va turli polimerlar - nanotexnologiya maqsadli dori-darmonlarni, yangi o'rganilmagan xususiyatlarga ega bo'lgan nanozarrachalar va diagnostikani (organotropik magnit aks sado kontrasti sifatida temir oksidi nanozarrachalari) o'tkazishida namoyon bo'ladi.* Nanosomali ko'p funktsional platformalar diagnostika va davolashning kombinatsiyasini ta'minlashi kerak.

Farmakologiya sohasiga tegishli o'zgarishlar nanotexnologiya bilan bog'liq bo'lib, bir qator dori-darmonlarni yaxshiroq suvda eruvchanligini ta'minlashdir. Masalan, β -karotinning suvda eriydigan fraksiyalari olinadi, ular tananing yog 'eruvchan shakliga nisbatan 20 marta yaxshi qabul qilinadi. Suyak sinishining yaxshilanishini tezlashtirish uchun stomatologiyada nanozarrachalar bilan faol foydalaniladi.

Nanotexnologiya va uyali aloqa texnologiyalariga asoslangan innovatsion tibbiy texnologiyalar virusli va saraton kasalliklari diagnostikasi uchun optik va nanografik biosensorlar asosida intermolekulyar o'zaro ta'sirlarni qayd etish uchun asboblarni yaratishga imkon beradi; nanotel detektorlari asoslangan genom yuqori samarali o'qish uchun. Bunday tadqiqotlar orqali

tashxis va multifaktorial inson kasalliklari imkonini beruvchi, klinik funktsional Genomika va proteomik samarali usullarini ishlab chiqish.

Yurak-qon tomir kasalliklarini tiklash va davolashni zamonaviy yuqori texnologiyali usullar radiatsiya diagnostikasi (hisoblangan tomografiya, magnit-rezonans tomografiya va kontrastni kuchaytiruvchi ultratovushli tomografiya), qisqa muddatli radioizotoplarga ega bo'lgan molekulyar tomografiya va radioterapiya usullarini o'z ichiga oladi. Zamonaviy shifokorlar va jarrohlar minimal invaziv kardiologiya, urologik, ginekologik va qon tomir aralashuvlar, koronar stentlar, ishemik shikastlangan bemorlarda ildiz hujayralaridan foydalanish, minimal invaziv va yuqori aniqlikdagi operatsiya uchun lazer va radio chastotali texnologiyalardan foydalanish va maqsadli va vektorli xususiyatlarga ega nanozarrachalar bilan genoterapiya texnologiyalarini o'zlashtirishlari kerak.

Nanofarmakologiya nanotibbiyotning bir qismi bo'lib, kelgusi o'n yil ichida diagnostik va tibbiy mahsulotlar bilan nanozarrachalar yaratilishi va yo'nalishli transportni aniqlovchi maqsadli molekulalarning mavjudligi tufayli, ko'plab ijtimoiy ahamiyatga ega kasalliklarning tashxisini va davolanishini aniqlaydi.

Nazorat savollari

1. Liposomalarning farmakoterapevtik ustunliklari qanday omillarga bog‘liq?
2. Liposomalarning farmakologik samaradorligini yo‘nalishli tarzda qanday o‘zgartirish mumkin?
3. Liposomal doksorubitsinning toza (chin) doksorubitsindan farqini tushuntiring.
4. Fosfogliv preparatining molekulyar farmakologiyasini tushuntiring.
5. Liposomal preparatlarning odatdagi mahalliy ishlatiladigan dori shakllaridan afzalliklari qanday?
6. Liposomalarning o‘smaga qarshi davolashdagi rolini tushuntiring
7. Immunoliposomalar nima?
8. Retseptor orqali liposomalar transporti.
9. Folat orqali liposoma transporti.
10. Integrin bog‘liq liposoma transporti.
11. Transferrin orqali liposoma transporti.
12. Oqsillar, peptidlar, nuklein kislotalar liposomal transporti.
- Virosomalar nima?
13. Nanotrubkalarni tushuntiring
14. Fullerenlar va ularning hosilalarining farmakologik xususiyatlarini tushuntiring.
15. Uglerodli nanokonstruksiyalarning tirik sistemalarga ta’siri qanday kechadi?
16. Dendrimerlar nima?
17. Metall nanozarrachalari nima maqsadda ishlatiladig‘ Izohlang.
18. Paramagnetik NMZ va nanometrli magnitoliposomalar nima vazifani bajaradi?

Adabiyotlar

Asosiy adabiyotlar

1. Olimxo‘jaeva P.R., Inog‘omova D.R. Tibbiyot genetikasi T.: “ILM ZIYO, 2012.
2. Alberts B. Molekulyarnaya biologiya kletki, Ukraina.: «ALLATRA», 2013.
3. Sergeev P.V, Shimanovskiy N.L. Bioximicheskaya farmakologiya, M. : MIA, 2010.
4. Xarkeevich D.A. Farmakologiya, M.: «GOETAR»-MEDIA, 2015.
5. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennye sredstva. M.: RIA «Novaya volna», 2008.

Qo‘shimcha adabiyotlar

1. Sergeev P.V., Shimanovskiy N.L., Petrov V.I. Retseptory fiziologicheski aktivnykh veshchestv. — M.-Volgograd: Sem vetrov, 1999.
2. Chupak EyuLyu, Babseva A.F. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv.-Blagoveshensk, 2012.
3. Gurevich kg Dozaga ta'sirga bog'liqligini tasniflash va farmakokinetik tahlil qilish // Biologik, tibbiy va farmatsevtik kimyo masalalari. 2001.
4. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma//J. Clin. Oncol. 2004.
5. Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Biokinetika, M.:FAIR-PRESS,1999.

ANNOTASIYA

Molekulyar farmakologiya fani «Ijtimoy ta'minot va sogliqni saqlash» (500000) bilim sohasiga, «Sog'liqni saqlash» (510000) ta'lim sohasiga taaluqli bo'lib, o'quv rejada umumkasbiy fanlar 3-blokiga kiritilgan. Ushbu fanga jami 292 soat ajratilgan.

Molekulyar farmakologiya fanidan tayyorlangan darslik Respublikada birinchi marta chop etilmoqda. Asosan Toshkent tibbiyot akademiyasi tibbiy biologiya ishi yunalishi talabalari uchun tayyorlangan. Shuningdek tibbiyot oliy o'quv yurtlari (Davolash ishi, kasb ta'limi, pediatriya ishi, harbiy tibbiyot) talabalari uchun tayyorlangan. Shuningdek ushbu darslikdan farmastevtica, sanoat farmatsiyasi va biotexnologiya yunalishi talabalari, magistrLAR, tibbiyot коллежи talabalari hamda mutaxassislar keng foydalanishlari mumkin.

Darslik 14 bobdan tashkil topgan bo'lib, 49 ta jadval 72 ta rasmini o'z ichiga oladi. Boshlanishida dori vositalarining farmakodinamikasi va farmakokinetik o'zgarishlari to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan. Keyingi boblarda periferik, markaziy nerv tizimiga, yallig'lanish jarayonlarida ta'sir etuvchi dori vositalarining, gormonal preparatlarning va boshqa kasalliklarda ishlatiladigan preparatlarning zarrachalar darajasida ta'sirlari keng yoritilgan.

АННОТАЦИЯ

Предмет молекулярная фармакология относится к область знания «Гуманитарное обеспечение и здравоохранение» (500000), область образования «Здравоохранения» (510000) в учебном плане внесены в 3 блок общепедагогическим предметом и выделенно 292 часов. Учебник молекулярная фармакология издается в первые в нашей республике. Он предназначен в основном для студентов Ташкентской Медицинской Академии направление медико-биологическое дело, также для студентов (лечебного дела, медико-педагогическое дело, педиатрическое дело, военной-

медицине). Кроме того учебник рекомендуется студентам по направлениям фармации, фармацевтического промышленности, биотехнологии, магистры и специалисты. Учебник состоит из 14 главы и в нее входит 49 таблицы и 72 рисунка. В начале учебника полностью информируются об фармакодинамические и фармакокинетические изменения лекарственных средств. В остальных главах имеются полные сведения об молекулярной фармакологии лекарственных средств, влияющих на периферическую, центральную нервную систему, препаратов гормонального происхождения, использующие при воспалении и при других патологиях.

ANNOTATION

The subject of molecular pharmacology refers to the field of knowledge "Humanitarian provision and health care" (500000), the field of education "Health" (510000) in the curriculum are included in the 3 block general pedagogical subject and allocated 292 hours. The molecular pharmacology textbook is published in the first in our republic. It is intended mainly for students of the Tashkent Medical Academy direction of medical and biological work, also for students (lecture, medical and pedagogical work, pediatric medicine, military medicine). In addition, the textbook is recommended to students in the direction of pharmacy, pharmaceutical industry, biotechnology, masters and specialists. The textbook consists of 14 chapters and it includes 49 tables and 72 figures. At the beginning of the textbook are fully informed about the pharmacodynamic and pharmacokinetic changes in medicines. In the remaining chapters there are full information about the molecular pharmacology of drugs affecting the peripheral, central nervous system, drugs of hormonal origin, used for inflammation and other pathologies.

Izohli lug'at

Membrana konveyerlari - DVlarning maxsus maqsadlari membrana orqali molekulani bog'lovchi va tashiydigan membranani tashuvchilardir.

Adrenokortikotrop gormoni - gipofiz oldingi bo'lagining gormoni, buyrak usti bezi gormonlari sintezini stimullaydi

Allergiya - endogen va ekzogen tabiatga ega bo'lgan antigenlarga nisbatan organizmning nomuvofiq kuchli javob reaksiyasi

Anoreksigen vositalar - semirish kasalligida kompleks davolashda qo'llaniladiga, ishtahani pasaytiradigan dori vositalari

Antagonist yoki Blokatorlar - reteptorlar bilan ta'sirlashganda agonistlar ta'sirini susaytiruvchi vositalar

Bachadon vositalari - bachadon miometriysining qisqaruvchanligini stimullovchi dori vositalari (ergometrin, oksitotsin va boshqalar)

Bir tomonlama antagonizm - bir modda ikkinchi modda ta'sirini to'xtatadi, lekin ikkinchi modda birinchisiga nisbatan bunday xususiyatga ega bo'lmaydigan antagonizm turi

B-limfotsitlar - gumoral immunitetni ta'minlovchi limfotsitlar
Glyukokortikoid - buyrak usti gormoni

Ikki tomonlama antagonizm - ikkala modda ham bir birining ta'sirini to'xtatish xususiyatiga ega bo'lgan antagonizm turi

Meno - murakkab so'zlar tarkibida "menstruatsiyaga oid" degan ma'noni anglatadi

Mineralokortikoid - buyrak usti bezi mag'iz qismi gormoni

Oksigenatsiya - kislorod bilan taminlanish (to'yinish)

Oksigenoterapiya - davolash maqsadida nafas yo'llariga (kislorod yostiqchalari, ingalyatorlar), oshqozon-ichak traktiga yoki teri ostiga ba'zi yurak, o'pka kasalliklarida va zaharlanishlarda kislorod yuborish

Organoterapiya - hayvonlar va odam a'zolari, to'qimalari va suyuqliklaridan olinadigan dori vositalarini davolash maqsadida qo'llash (gormonal preparatlar, shishasimon tana, serebrolizin va boshqalar).

Siklik AMF - ikkilamchi messenjer

Siklik GMF - ikkilamchi messenjer

T-helperlar - immun tizamidagi hujayraviy immunitetni ta'minlaydigan limfotsitlar, tabiiy killer hujayralarini faollashtiradi

T-limfotsitlar - hujayraviy immunitetni ta'minlovchi limfotsitlar

Tireostatik vositalar - qalqonsimon bez gormonlari hosil bo'lishini susaytiruvchi dori vositalari; tireotksikozda qo'llaniladi

O'rinbosar terapiya - organ faoliyati qisman yoki butunlay yo'qolgan holatlarda organizmda ishlab chiqariladigan moddalarga o'xshash bo'lgan dori vositalarini buyurish (masalan qandli diabetda oshqozon osti bezi shikastlanib insulin gormonining sintezi kamayganda insulin inyeksiyasi tafsiya etiladi).

Qisqartma so'zlar

(MK) – Mineralokortikoidlar
(GK) - Glyukokortikoid
AS – Adenilatsiklaza
ATF – Adenazintrifosfat
AR-1 – oqsil
DNK, RNK – oqsil
MPA - Metilprednizolon atseponat
MPP - Metilprednizolon-17-propionat
YQS - Yurak qon-tomir sistemasi
FSG – Follikulalar stimullovi gormon
ZYuLP – Zichligi yuqori lipoproteinlar
ZPLP - Zichligi past lipoproteinlar
NOS - NO-sintetaza
O`GT - O`rinbosuvchi gormonal terapiya
C₂₁-gestagen – Gidroksiprogesteron
R5020 - Promegeston
RFG – Rilizing - faktor gonadotropin
LG – Lyutenlovchi gormon
RAAT - Rennin-angiotenzin-aldosteron tizimi
DZG – Dezogestrel
EE – Etinilestradiol
PMS - Menstruatsiya old sindrom
PGE2 – Prostaglandin E2
PKC - Proteinkinaza S
SBR - Sut bezi rakini
ER - Estrogen retseptori
ESE - Estrogen-sezuvchan elementlar
IO`F-1 - Insulinsimon o`shish faktori

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ФАРМОКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....	7
1.1. Роль физико-химических свойств лекарственных веществ в их взаимодействии с рецепторами.....	10
1.2. Рецепторные механизмы действия лекарственных веществ.....	14
1.3. Зависимость доза-эффект для лекарственных веществ.....	25
1.4. Гетерогенность рецепторов лекарственных веществ.....	29
1.5. Рецепторы — ферменты.....	32
1.6. Рецепторы — мембранные транспортёры.....	32
1.7. Классификация взаимодействий лекарственное вещество — рецептор.....	33
1.8. Кинетика взаимодействия лекарственное вещество — рецептор	34
1.9. Нерепрепторные механизмы действия лекарственных веществ.....	35
1.10. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ: закономерности и возможные механизмы.....	36
ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ФОРМАКОКИНЕТИКИ.....	49
2.1. Основные понятия фармакокинетики.....	49
2.2. Пути введения лекарственных веществ.....	52
2.3. Всасывание лекарственных веществ в организме.....	60
2.4. Распределение лекарственных веществ в органах и тканях.....	64
2.5. Биохимическая трансформация лекарственных веществ в организме.....	94
2.6. Выведение лекарственных веществ с калом, мочой, слюной и другими биологическими жидкостями.....	123
2.7. Изменение фармакокинетики при ионизации лекарственного вещества.....	125
2.8. Кинетика ответа эффекторных органов.....	127
2.9. Транспортные системы лекарственных веществ и химические	

принципы их функционирования.....	131
2.10. Многократное введение лекарственного вещества	
фармакокинетическая оптимизация терапии.....	153
ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	159
3.1. Синтез и высвобождение ацетилхолина.....	161
3.2. Холинорецепторы.....	166
3.3. Вещества, действующие в области М- и Н-холинорецепторов.....	184
3.4. Фармакологическая регуляция активности М-холинорецепторов.....	186
3.5. Фармакологические вещества, действующие в области М-холинорецепторов.....	189
3.6. Фармакологическая регуляция активности Н-холинорецепторов.....	194
3.7. Гетерогенность Н-холинорецепторов.....	196
3.8. Фармакологические вещества, действующие в области Н-холинорецепторов.....	198
3.9. Ганглиоблокаторы.....	199
3.10. Курареподобные средства.....	201
3.11. Фармакологическая регуляция инактивации ацетилхолина.....	204
3.12. Фармакологические свойства антихолинэстеразных средств.....	205
ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	207
4.1. Адренорецепторы.....	212
4.2. Адреномиметические средства (адреномиметики).....	254
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГИСТАМИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	283
5.1. Биосинтез и метаболизм гистамина.....	284
5.2. Агонисты и антагонисты гистаминовых рецепторов.....	287
5.3. Топография гистаминовых рецепторов.....	289

5.4. Молекулярные механизмы взаимодействия гистамина и его аналогов с гистаминовыми рецепторами.....	303
5.5. Гистаминовые рецепторы — мишень действия лекарственных веществ.....	308
5.6. Антагонисты H ₁ рецепторов.....	309
5.7. Антагонисты H ₂ -рецепторов.....	310
5.8. Антагонисты H ₃ -рецепторов.....	314
5.9. Антагонисты H ₄ -рецепторов.....	315
ГЛАВА 6. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕЛКОВО- ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ.....	318
6.1. Белково-пептидные гормоны — специфические регуляторы.....	318
6.2. Молекулярные механизмы взаимодействия.....	320
ГЛАВА 7. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ(ОПИОИДНЫХ) АНАЛГЕТИКОВ	346
7.1. Лиганды опиоидных рецепторов.....	346
7.2. Классификация опиоидных рецепторов.....	349
7.3. μ -Опиоидные рецепторы.....	350
7.4. κ -Опиоидные рецепторы.....	352
7.5. σ -Опиоидные рецепторы.....	353
7.6. Биохимические механизмы действия опиоидов.....	354
7.7. Опиоидные рецепторы — мишень действия лекарственных средств.....	362
ГЛАВА 8. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ.....	364
8.1. Антипсихотические средства и нормотимики.....	364
8.2. Анксиолитики.....	373
8.3. Антидепрессанты.....	377
ГЛАВА 9. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И КОРТИКОСТЕРОИДОВ.....	388
9.1. Химическое строение кортикостероидов.....	388

9.2. Молекулярный механизм действия глюкокортикоидов.....	390
9.3. Действие стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему.....	423
9.4. Лекарственные средства для заместительной гормональной терапии.....	442
ГЛАВА 10. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ.....	501
10.1. Антипрогестины.....	502
10.2. Антиэстрогены.....	512
10.3. Антиандрогены.	518
ГЛАВА 11. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ.....	531
11.1. Общие сведения о химиотерапии злокачественных опухолей.....	532
11.2. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых средств.....	544
11.3. Соединения алкилирующего действия.....	547
11.4. Антиметаболиты.....	549
11.5. Противоопухолевые препараты природного происхождения.....	554
11.6. Гормоны и антагонисты гормонов.....	563
11.7. Модификаторы биологических реакций и иммунотерапия опухолей.....	569
11.8. Моноклональные антитела с противоопухолевой активностью.....	573
11.9. Ретиноиды.....	575
11.10. Ингибиторы ангиогенеза.....	576
11.11. Другие препараты для терапии опухолей.....	576
11.12. Перспективы применения таргетной терапии при раке почек и печени.....	578
11.13. Перспективы создания новых противоопухолевых средств.....	585

ГЛАВА 12. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА.....	599
12.1. Лекарственные препараты, ингибирующие систему свертывания крови (антикоагулянты)	602
ГЛАВА 13. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ.....	612
ГЛАВА 14. НАНОФАРМАКОЛОГИЯ.....	627
14.1. Наночастицы в виде липидных везикул — липосом.....	631
14.2. Наночастицы на основе углерода — фуллерены.....	641
14.3. Дендримеры.....	650
14.4. Наночастицы металлов.....	652

CONTENT

CHAPTER 1. MOLECULAR BASIS OF PHARMOCODYNAMICS OF MEDICINAL SUBSTANCES	7
1.1. Role of physical and chemical properties of medicinal substances in their interaction with receptors	10
1.2. Receptor mechanisms of action of medicinal substances	14
1.3. Dependence of the dose-effect for medicinal substances	25
1.4. Heterogeneity of the receptors of medicinal substances	29
1.5. Receptors - Enzymes	32
1.6. Receptors - Membrane Conveyors	32
1.7. Classification of interactions drug substance - receptor	33
1.8. Kinetics of drug interaction receptor substance	34
1.9. Nereceptor mechanisms of action of medicinal substances	35
1.10. The action of ultra low doses of biologically active substances: regularities and possible mechanisms	36
CHAPTER 2. MOLECULAR BASES OF FORMACOKINETICS	
2.1. Basic concepts of pharmacokinetics	49
2.2. Routes of administration of medicinal substances	52
2.3. Absorption of medicinal substances in the body.....	60
2.4. Distribution of medicinal substances in organs and tissues	64
2.5. Biochemical transformation of medicinal substances in the body	94
2.6. Removal of drugs with feces, urine, saliva and other biological fluids	123
2.7. Change in pharmacokinetics during ionization drug substance	125
2.8. Kinetics of the response of effector organs.....	127
2.9. Transport systems of medicinal substances and chemical principles of their functioning.....	131
2.10. Multiple drug administration pharmacokinetic optimization of therapy	153
CHAPTER 3. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF THE CHOLINERGIC SYSTEM	159

3.1. Synthesis and release of acetylcholine	161
3.2. Cholinergic receptors	166
3.3. Substances acting in the region of M- and H-cholinergic receptors	184
3.4. Pharmacological regulation of activity M-holinoretseptorov	186
3.5. Pharmacological substances in the region of M-holinoretseptorov	189
3.6. Pharmacological regulation of activity H-holinoretseptorov	194
3.7. Heterogeneity of H-cholinergic receptors	196
3.8. Pharmacological substances in the field H-cholinergic receptors.....	198
3.9. Ganglia-blockers	199
3.10. Curare-like means	201
3.11. Pharmacological regulation of inactivation of acetylcholine	204
3.12. Pharmacological properties of anticholinesterase agents	205
CHAPTER 4. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF THE ADRENERGIC SYSTEM.....	207
4.1. Adrenoceptors	212
4.2. Adrenomimetic drugs (adrenomimetics)	254
Chapter 5. Molecular Pharmacology of the Histaminergic System.....	283
5.1. Biosynthesis and histamine metabolism	284
5.2. Agonists and antagonists of histamine receptors	287
5.3. Topography of histamine receptors	289
5.4. Molecular mechanisms of histamine interaction and its analogs with histamine receptors	303
5.5. Histamine receptors are the target of action medicinal substances	308
5.6. H1 receptor antagonists.....	309
5.7. H2-receptor antagonists	310
5.8. H3-receptor antagonists	314
5.9. H4-receptor antagonists	315
CHAPTER 6. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF THE PROTEIN- PEPTIDE HORMONES	318
6.1. Protein-Peptide Hormones - Specific Regulators	318

6.2. Molecular mechanisms of interaction	320
CHAPTER 7. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF NARCOTIC (OPIOID)	
ANALGETICS	346
7.1. Opioid receptor ligands.....	346
7.2. Classification of opioid receptors	349
7.3. μ -Opioid receptors	350
7.4. κ -Opioid receptors	352
7.5. δ -Opioid receptors	353
7.6. Biochemical mechanisms of action of opioids	354
7.7. Opioid receptors are the target of action medicines	362
CHAPTER 8. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF PSYCHOTROPIC MEANS	
.....	364
8.1. Antipsychotic agents and normotrymics	364
8.2. Anxiolytics	373
8.3. Antidepressants	377
CHAPTER 9. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF FEMALE HORMONES	
AND CORTICOSTEROIDS	388
9.1. The chemical structure of corticosteroids	388
9.2. Molecular mechanism of action of glucocorticoids	390
9.3. The effect of steroid hormones on the cardiovascular system	423
9.4. Drugs for hormone replacement therapy	442
Chapter 10. Molecular Pharmacology of Antigormonal Substances.....	501
10.1. Antiprogestins	502
10.2. Antiestrogens	512
10.3. Antiandrogens.	518
CHAPTER 11. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF ANTI-TUMOR	
MEDICINES	531
11.1. General information about chemotherapy malignant tumors	532
11.2. Clinical and pharmacological characteristics antitumor agents	544
11.3. Alkylating compounds	547

11.4. Antimetabolites	549
11.5. Antineoplastic agents of natural origin	554
11.6. Hormones and hormone antagonists	563
11.7. Modifiers of biological reactions and immunotherapy of tumors	569
11.8. Monoclonal antibodies with antitumor activity	573
11.9. Retinoids	575
11.10. Angiogenesis inhibitors	576
11.11. Other drugs for tumor therapy	576
11.12. Prospects for the application of targeted therapy with kidney and liver cancer	578
11.13. Prospects for the development of new antitumour agents	585
CHAPTER 12. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF MEANS OF THE REGULATORY SYSTEM OF HEMOSTASIS	599
12.1. Drugs that inhibit blood coagulation system (anticoagulants)	602
CHAPTER 13. MOLECULAR PHARMACOLOGY OF NONSTEROID ANTI- INFLAMMATORY MEANS	612
CHAPTER 14. NANO PHARMACOLOGY	627
14.1. Nanoparticles in the form of lipid vesicles - liposomes	631
14.2. Nanoparticles based on carbon - fullerenes	641
14.3. Dendrimers	650
14.4. Nanoparticles of metals	652