

ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ ԿԱՐԻՆԵ ՍԵՐԳԵՅԻ

# ԹՈՒՆԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ

Դասագիրք բժշկական բուհերի  
ուսանողների համար

ԵՐԵՎԱՆ

Ս. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան

2015

ՀՏԴ 615.9  
ԳՄԴ 52.84  
Մ 350

Դասագիրքը հաստատվել է ԵՊԲՀ գիտական խորհրդի 30.05.2014թ. թիվ 8 նիստով,  
ԵՊԲՀ հետբուհական և շարունակական կրթության ֆակուլտետի ուսումնամեթոդական  
խորհրդի 21.05.2014թ. թիվ 9 նիստով և

ՀՀ կրթության և գիտության նախարարի 21.07.2014թ., թիվ 751-Ա/Ք հրամանով

#### **Մարզարյան Կ.Ս**

Մ 350 Թունագիտություն: Դասագիրք/ Մարզարյան Կ.Ս.- Եր.: Երևանի Մ.Ֆերացու  
անվ. պետական բժշկական համալսարան, 2015.- 680 էջ:

*Դասագիրքը ընթերցողին է ներկայացնում ժամանակակից թունագիտության հիմնարար խնդիրները, որոնք վերաբերվում են օրգանիզմում թունավոր գործընթացների հարուցման պատճառներին և մեխանիզմներին, «թունավոր պրոցես» ֆենոմենի բացահայտմանը: Մինչդեռ վերջինս տրանզիտոր տոքսիկ ռեակցիաների և ինքնաբերաբար հիվանդագին վիճակների հարաճող քիմիական էթիոլոգիայի ախտաճանաչումն է: Հետևաբար առաջանում է նման գործընթացների քիմիական լուսաբանման պահանջը, առանց որի դժվար է լուծել կլինիկական թունագիտության առջև ծագող խնդիրները:*

*Դասագիրքը նախատեսված է բժշկական բուհերի դեղագետ ուսանողների համար և ամփոփում է ներկայումս դասավանդվող «Թունագիտություն» մասնագիտական առարկայի ընդլայնված բովանդակությունը՝ ներառելով նաև քիմիական կանցերոգենեզին առնչվող հիմնական հարցերը: Այն հավասարապես ամփոփում է «Կլինիկական թունագիտություն», «Ռազմական թունագիտություն», «Դատական բժշկություն» առարկաներն ուսումնասիրող բժիշկ մագիստրոսներին, բժիշկ օրոյինատորներին, ասպիրանտներին, որոնց կենսաքիմիական թունագիտությանը վերաբերող գիտելիքները կնպաստեն ճիշտ կողմնորոշվելու կլինիկա մտնող հսկայական դեղամիջոցների և կենսասակտիվ նյութերի կիրառման հարցում և հասկանալու ցանկացած թունավոր պրոցեսի պատճառաախտաբանական կապը:*

*Դասագրքում արծարծված հարցերն ունեն բժշկա-կենսաբանական նշանակություն և ընդարձակում են կենսաբանի, թունաբանի, բնապահպանի, կլինիցիստի, թերապևտի (շտապօգնության բժշկի) հետաքրքրության շրջանակները:*

#### **Մասնագիտական խմբագիր՝ բ.գ.թ., դոցենտ Կ.Ս. Մարզարյան**

#### **Գրախոսներ՝**

ԵՊՀ դեղագործական քիմիայի ամբիոնի վարիչ,  
ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, բ.գ.դ. **պրոֆեսոր Ա.Ս. Սադյան**

ՀՀ ԳԱԱ ՕԳԴԲՏԿ-ի նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտի բաժնի վարիչ,  
ԳԱԱ թղթակից անդամ, ԶԳԴ, **պրոֆեսոր Ա.Ս. Նորավյան**

ԵՊԲՀ ռազմաբժշկական ֆակուլտետի պետ, բ.գ.դ., **պրոֆեսոր Ա.Գ. Գալստյան**

ԵՊԲՀ հետդիպլոմային ուսուցման ֆակուլտետի անհետաձգելի  
սրտաբանության ամբիոնի վարիչ, բ.գ.դ. **պրոֆեսոր Յ.Ս. Սիսակյան**

ԵՊԲՀ նյարդաբանության ամբիոնի վարիչ, բ.գ.դ. **Յ.Ս. Մանվելյան**

Ռ.Հ. Յոլյանի անվան Արյունաբանության կենտրոնի ՓԲԸ տնօրեն,  
բ. գ.դ., **պրոֆեսոր Ա.Ս. Դադբաշյան**

ԵՊԲՀ բիոքիմիայի ամբիոնի **պրոֆեսոր, կ.գ.դ. Կ.Բ. Ենկոյան**

Իտալիայի Պիզայի Բժշկական համալսարանի

Ընդհանուր ախտաբանության ամբիոնի **պրոֆեսոր Ա. Պոմպեյլա**

**Լեզվաբան խմբագիր՝** ԵՊԲՀ հայոց լեզվի ամբիոնի վարիչ,  
բան.գ.թ., **դոցենտ Յ.Վ. Սուքիասյան**

**Համակարգչային մակետավորումը և շապիկը՝  
Մ.Յ. Ավետիսյանի**

ՀՏԴ 615.9  
ԳՄԴ 52.84

*Նվիրում եմ սիրելի հորս՝ վաստակաշատ բժիշկ Սերգեյ Մարգարյանի  
պայծառ հիշատակին*

# Ներածական խոսք և համառոտ բովանդակություն

*«Համակարգված պետք է ուսումնասիրել նյութերի թունավոր հատկություններին վերաբերող քիմիական ինֆորմացիան: Թույնի ազդեցությունը որոշվում է նրա քիմիական կառուցվածքով և հատկություններով, նրանով կազմված մասնիկների թվով և դասավորվածությամբ: Հետևաբար կառուցվածքով նման և համաչափ ռեակցիաներ ցուցաբերող նյութերը միմյանց նմանակում են նաև օրգանիզմի վրա ցուցաբերած ազդեցությամբ»:*

**Ե.Վ. Պելիկան**

Հարգելի՛ ընթերցող, դասագրքի հակիրճ բովանդակությունը վերլուծելուց առաջ կցանկանայի մեծ թունագետի (ու՜մ աշխատանքներում առաջինն էր բացահայտվել նյութի քիմիական կառուցվածքի և օրգանիզմի վրա ունեցած տոքսիկ ազդեցության փոխկապակցվածությունը) վերոհիշյալ մեջբերումով մեկ անգամ ևս հիշեցնել, որ անկախ թունավորման պայմաններից, պատճառներից և այն հարուցող նյութի բնույթից՝ թունավորումը քիմիական էթիոլոգիայի ախտածնություն է և անվերապահորեն կարիք ունի քիմիական լուսաբանման, որին էլ թերևս նպատակաուղղված է այս աշխատանքը:

Դեռևս վաղ ժամանակներում դեղն ու թույնը և նրանց հետ նաև պարզագույն քիմիական տեխնոլոգիայի այլ արգասիքներ ունեին միևնույն անվանումը, ինչպիսիք են, օրինակ՝ հին հունական «ֆարմակոն» կամ էլ «մեդիկամենտ» բառերը:

Թունագիտության պատմությունը, նրա ծագումը և զարգացումը կապված են եղել հասարակության զարգացման պատմության հետ: Ի տարբերություն բժշկության այլ ճյուղերի՝ թունագիտությունը մշտապես փոփոխել և փոփոխում է իր բովանդակությունը՝ խիստ կապված մնալով քիմիայի, դեղաբանության, ախտաֆիզիոլոգիայի, դատական բժշկության, բնապահպանության և այլ ուղղությունների հետ:

Դեռևս միջին դարերում շվեյցարացի բժիշկ և քիմիկոս, յատրոքիմիայի (բուժական քիմիա) և դեղագործական քիմիայի հիմնադիր Ֆ. Պարացելսը (1493-1541թթ.) բժշկական պրակտիկայում մտցրեց սնդիկի, ծարիրի, պղնձի, երկաթի և արսենի հիմքի վրա պատրաստված «բուժամիջոցները», ինչպես նաև բույսերից անջատած ակտիվ նյութերը: Նա իր սեփական ալքիմիական փորձերի հիման վրա կարողացավ ներկայացնել դրանցով հարուցվող թունավորումների նկարագիրը: Պարացելսը մշակեց մի նոր սահմանում, ըստ որի՝ օրգանիզմը դիտում էր որպես յուրահատուկ ազդեցությամբ քիմիական նյութերի մի ամբողջական համակարգ, իսկ հիվանդությունը՝ այդ նյութերի հաշվեկշռի խախտում, որը վերականգնելու համար հարկավոր են որոշակի նյութեր («դեղեր»):

Ալքիմիայի ավարտը համարվեց XVIII դարը, սակայն դրա և Վերածննդի՝ որպես միջին դարերից նոր ժամանակների անցումային փուլի միջև որոշակի սահմանագիծ գոյություն չունեցավ: Բազմաթիվ փառահեղ քիմիկոսներ մասնագիտությամբ բժիշկներ էին և քիմիկոսներից շատերը դարձան բժշկության անփոխարինելի գործիչներ: XVIII-ից XIX դարի սկզբի բժշկության մեծ ձեռքբերումներն անմիջականորեն կապված էին մեծ քիմիկոսներ Կլոդ Լուի Բերթոլլեյի, Անտուան Լորան Լավուազեյի, ռուս գիտնական Ս.Վ. Լոմոնոսովի գիտական հայտնագործությունների հետ, որոնք բոլոր քիմիկոսների նման նախ՝ ուսումնասիրեցին բժշկությունը, այնուհետև՝ նվիրվեցին բժշկական քիմիայի խնդիրների լուծմանը:



Ֆիզիոլոգներն առաջիններն էին, որ կենսական պրոցեսներն ուսումնասիրելու նպատակով դեղաբաններից շուտ հիմնավորեցին դեղաբանական մեթոդի կարևորությունը:

Ֆրանսիացի հանրաճանաչ ֆիզիոլոգ Կլոդ Բերները, որը նաև իր ժամանակների խոշորագույն դեղաբանն էր և թունագետը, ինչպես նաև փորձարարական ախտաբանության հիմնադիրներից մեկը, մեծ ուշադրություն բևեռեց թունավորումներից (մասնավորապես դեղային) առաջացող հիվանդությունների հետազոտմանը՝ դեղը բնութագրելով որպես «օրգանիզմին օտար նյութ կամ էլ ուղղակի թույն»: Ըստ Բերների՝ դեղը թույնից տարբերվում է այնքանով, որ վերջինիս համամատ նրա ազդեցության ինտենսիվությունն ավելի ցածր է. «Դեղերը, որոնցից մենք օգտվում ենք, իրականում ազդում են իրենց թունավոր հատկությունների շնորհիվ, և որոնք հիմնականում ձևափոխվում են օրգանիզմում»:

Դատական թունագիտությունը սկիզբ առավ Ֆրանսիայում և նրա զարգացումը կապված է Սատյե ժոզեֆ Բոնվիտտյուր Օրֆիլայի անվան հետ (1787-1853թթ.): Վերջինս՝ ծնունդով Իտալիայից, ուսումնասիրեց քիմիան և բժշկությունը Վալենսիայում, ապա Բարսելոնում: Ինքնուրույն ուսումնասիրելով Լավուազեյի և Բերթոլլեյի աշխատանքները՝ սիստեմատիկ ուսումնասիրեց թույների վերաբերող քիմիական և կենսաբանական ողջ ինֆորմացիան: 1811թ. նա մեկնեց Փարիզ, ստեղծեց լաբորատորիա, որտեղ էլ զբաղվեց կենդանիների վրա թույների, մասնավորապես՝ արսենի միացությունների ազդեցությանը վերաբերող հետազոտություններով: Հրատարակելով թունագիտությանը վերաբերող առաջին աշխատանքը, նա արժանացավ Ֆրանսիայի գլխավոր թունագետի կոչմանը: Թեև 1836թ. նա բախումներ ունեցավ անգլիացի քիմիկոս Ջեյմս Սարչի հետ, որի տեսակետները վերաբերում էին օրգանիզմում արսենի փոքր քանակներ հայտնաբերելու պարզագույն մեթոդին(1836թ.), այնուհանդերձ ամալիտիկ թունագիտության և օրգանական սինթեզի բնագավառում Օրֆիլայի ունեցած ձեռքբերումների շնորհիվ 1840թ. նշանավորվեց դատական քիմիայի ծնունդը: Դրա նախապայմանը եղավ Սարիա Լաֆարգի («Սև Սարիա») դատական գործի քննման գործընթացում (վերջինս ամուսնուն թունավորել էր արսենի միացություններով) զոհի օրգանիզմում մետաղական արսենի առկայության ապացույցը՝ որպես փորձագետ Ֆրանսիայից հրավիրված Օրֆիլայի կողմից:

1950-ից զարկ տրվեց նյութերի թունավոր ազդեցության մեխանիզմներին վերաբերող հետազոտություններին (Պելիկան): Վերջինիս աշխատանքներում միաժամանակ կարևորվում էր նյութի դեղաբանական ազդեցության և քիմիական կառուցվածքի փոխադարձ կապին վերաբերող վերլուծությունները: XX դարում այս գիտության սահմաններն ընդլայնվեցին և քիմիական միացությունների թունավոր հատկություններն ուսումնասիրող գիտությունից այն հարաճեց քիմիական էթոպաթոզենեզը ներկայացնող իրական գիտության:

\* \* \*

Ներկայացված դասագիրքը, որը կենսաքիմիական թունագիտության խնդիրների բացահայտմանը նպատակաուղղված և այդ բնագավառում ազգային գրադարանը համալրող թվով երկրորդ աշխատանքն է Կ.Ս. Սարգսյանի «Թունագիտական քիմիա» դասագրքից հետո, լրացնում է նախորդին այնքանով, որ թունագիտությունը

ներկայացվում է որպես համալիր գիտություն իր երկու՝ բժշկագիտական և քիմիական ուղղություններով, որոնք են կլինիկական և բիոքիմիական թունագիտությունները: Որպես բժշկական և քիմիական դիսցիպլիններ՝ այս երկու ուղղությունները փոխադարձ կապի մեջ են, չեն կարող հանդես գալ մեկուսի և լրացնում են մեկը մյուսին: Առանց կենսաքիմիական թունագիտության օրինաչափությունների և սկզբունքների կիրառման հնարավոր չէ լուծել կլինիկական թունագիտության առջև ծառայած խնդիրները:

Հիմք ընդունելով տվյալ քսենոբիոտիկով հարուցվող ախտահարումների նկատմամբ այս կամ այն օրգանի բարձր զգայնությունը՝ այդ նյութերը (մասնավորապես դեղերը) դասակարգվել են ըստ օրգան-ընտրողական թունայնության և ամփոփվել տասներկու հիմնական բաժիններում՝ կարդիոտոքսիկ, հեմատոտոքսիկ, նյարդատոքսիկ, նեֆրոտոքսիկ, հեպատոտոքսիկ, իմունատոքսիկ, պոլիանոտոքսիկ, դերմատոտոքսիկ և կանցերոգեն:

Նախավերջին բաժնում ներառված են և ֆարմացիայի և բժշկության (մասնավորապես կարդիոլիտաբուժության) բնագավառում կիրառվող կենսակայուն և կենսաքայքայվող պոլիմերային համակարգերի հարուցած կողմնակի և թունավոր հետևանքներին ու դրանք հնարավորինս կանխարգելելու խնդրին վերաբերող հարցերը: Վերջին բաժինը վերաբերում է մարդու համար կենսական մշանակություն ունեցող թերվիտամինոզներով և գերվիտամինոզներով (վերաբերում են առավելապես ճարպալույծ վիտամիններին) ուղեկցվող վտանգի գործոնին:

Թույլների դասակարգման ընտրված ձևը առաջատար է մինչ այժմ կլինիկական թունագիտության մեջ գործող ամենատարբեր, այդ թվում նաև թունաբանական (գործնական) դասակարգման նկատմամբ. վերջինս թեև հնարավորություն է ընձեռում հաստատելու թունավորման նախնական ախտորոշումը, մշակելու կանխարգելման և բուժման հիմնական սկզբունքները, բայց ամբողջական կարող է դառնալ միայն այն դեպքում, երբ առկա է լրացուցիչ ինֆորմացիա այդ նյութերի «ընտրողականության» վերաբերյալ: Մինչդեռ ժամանակակից կառուցվածքային քիմիան ընձեռում է այդ հնարավորությունը՝ բացահայտելու ինչպես ընտրողականության զարգացման պատճառները, այնպես էլ թունավորում հարուցող ախտաքիմիական մեխանիզմները: Ավելին՝ դասակարգման «ըստ թիրախ օրգանի» ընտրված ձևը հնարավորություններ է ստեղծում սահուն անցում կատարելու մեկ այլ չափազանց կարևոր՝ թույլների ախտաքիմիական դասակարգման (միջնորդանյութերի անալոզներ, ամինաթթուների անալոզներ, կոֆերմենտների անալոզներ, ֆերմենտների կառուցվածքային անալոզներ, սպիտակուցների բնափոխում առաջացնող նյութեր, մեմբրանատոքսիկ թույլներ) տեսակին, որի փորձը արդեն իսկ կատարվել է 1962թ՝ Ա.Ա. Պոկրովսկու կողմից:

Ընտրողականության զարգացման պատճառների և ախտահարման մեխանիզմների պարզաբանման նպատակով առաջնորդվել ենք կենսաքիմիական թունագիտության օրինաչափությունների, ինչպես նաև ֆիզիոլոգիական հոմեոստազը խախտող ամենատարբեր ռեակցիաների մեկնաբանությամբ:

Թունավորումները կարող են պայմանավորված լինել մի դեպքում նյութի և ֆերմենտի (սուբստրատի) փոխազդեցությամբ, մյուս դեպքում՝ մետաբոլիկ պրոցեսների արդյունքում առաջացող լետալ արգասիքներով, ծանր դեպքերում՝ թթվածնային

ագրեսիվ ձևերի կամ էլ, օրինակ, Պուլմանի «K-տիրույթին» բավարարող նյութերի՝ բջջի ինչ-որ անհայտ բաղադրամասի նկատմամբ ցուցաբերած նուկլեոֆիլ գրոհով (տե՛ս «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ» բաժինը), հաճախ նաև՝ դեղ-սպիտակուց հակածին-համալիրի առաջացմամբ:

Բազմաթիվ ճարպալույծ քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության պրոցես-տում ստեղծվում են թթվածնի «ագրեսիվ» ձևեր (ԹԱԶ), որոնք, լինելով օքսիդացման պրոցեսի ակտիվարարներ՝ օժտված են բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ, և մակածում են թաղանթային լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացները, վտանգ-գում նուկլեինաթթուները, սպիտակուցները:

Բավականին մեծ թիվ են կազմում թաղանթների հեղուկ բյուրեղական կառույցների կազմալուծումը մեմբրանատոքսիններով, և դրանց քայքայում հարուցող թունավորումները, որոնք հիմնականում ընթանում են ֆոսֆոլիպազային ակտիվություն ցուցաբերող էնդոզեն և էկզոզեն նյութերով: Էկզոզեններից են. որոշ ճարպալույծ վիտամիններ («E» և «D» վիտամինների ինչպես ավելցուկ, այնպես էլ անբավարար քանակների դեպքում), սինթետիկ դետերգենտներ, միկոտոքսիններ, կենդանական թույներից (այդ թվում նաև օձերի թույների) խիստ որոշակի տեսակներ, սապոնիններ: Էնդոզեններից են. ֆոսֆոլիպազի ակտիվարարները, ֆոս-ֆոլիպազները, լիզոլեցիտինները, լեդաթթուները, պերօքսիդային օքսիդացման արգասիքները: Իմանալով օրգանիզմի հետ թունավոր նյութերի փոխազդեցության կենսաքիմիական և տոքսիկակինետիկական օրինաչափությունները՝ հեշտ է կողմնորոշվել թունավորումների (մասնավորապես՝ սուր) դեպքում հակաթունային թերա-պիայի ճշգրիտ ընտրության հարցում:

\* \* \* \*

Դեղի ընտրողականության սկզբունքը բացահայտվել էր դեռևս 1891թ. ռուս գիտնական Դ.Լ. Ռոմանովսկու կողմից: Վերջինիս կատարած հետազոտական աշ-խատանքների արդյունքները պատմական մեծ նշանակություն ունեցան. ոչ ոք մինչ այդ չէր ենթադրել, որ դեղը կարող է օժտված լինի օրգան-ընտրողականությամբ: Հետազայում անգլիացի թունաբան Է. Ալբերտի աշխատանքներում (1970թ.) դեղի թու-նայնության մեխանիզմներին վերաբերող ուսումնասիրությունների առանցքը ոչ թե ամբողջ օրգանիզմն էր, այլ բջիջը: Հետևաբար «ընտրողական թունավորում» տեր-մինը բնութագրվեց որպես որոշակի տեսակի կենդանի բջիջների ախտահարում այն տոքսիկ նյութի ազդեցությամբ, որը, ընտրողաբար վտանգելով դրանք (ի շահ մար-դու օրգանիզմի), ունակ է գերծ մնալու մյուս տեսակներից, եթե անգամ դրանք եր-կուսն էլ առաջնային և անմիջական շփման մեջ են: Դա վերաբերվում է ինչպես դար-ծելի, այնպես էլ ոչ դարձելի ախտահարումներին: Ընտրողական թունայնությունը թմրանյութի ազդեցության ակնառու օրինակ է: Վերջիններս արդյունավետ են այն-քանով, որ թունավոր են, սակայն մի պայմանով, որ ազդում են ԿՆՅ-ի վրա ընտրողա-բար և այդ ազդեցությունը լիովին դարձելի է: Ինչ վերաբերում է հակապարազիտա-յին միջոցներին, ապա դրանք ցուցաբերում են ընտրողականություն և ոչ դարձելի ազդեցություն միկրոօրգանիզմի հանդեպ՝ ի շահ «տիրոջ» օրգանիզմի:

➤ ԴՆԹ-վիրուսների դեմ ստեղծված ացիկլովիրը խիստ ընտրողականություն է ցուցաբերում ինֆեկցված բջիջների նկատմամբ՝ առողջների հանդեպ հիմնականում

մնալով որպես նախադեղ: Հետևաբար դեղի թույլ տոքսիկությունը պայմանավորված է նրա ընտրողական վարքով այնքանով, որ վերջինիս խնամակցությունը, հետևաբար նաև ֆոսֆորիլացման ինտենսիվությունը վիրուսային ֆերմենտի նկատմամբ, ի տարբերություն մակրոօրգանիզմի ֆերմենտային համակարգի, անհամեմատ մեծ է: Թեև ֆոսֆորիլացման հաջորդ փուլն ընթանում է մակրոօրգանիզմի ֆերմենտային համակարգով, այնուամենայնիվ եռֆոսֆորիլացված ացիկլովիրն ահամեմատ մեծ խնամակցություն է ցուցաբերում վիրուսային ԴՆԹ պոլիմերազի հանդեպ:

➤ ՌՆԹ վիրուսների (գրիպի վիրուսի) դեմ ընտրողական դեղեր փնտրելու և հայտնաբերելու ճանապարհին, սինթեզվեցին վիրուսի կենսացիկլուն կարևոր դեր ունեցող նեյրամինիդազ ֆերմենտի արգելակիչներ, որոնք, սակայն, միաժամանակ էին պաշարում մարդու և մանրէների սիալիդազը (վերջինս ֆերմենտի ձևափոխված անվանումն է, որը համապատասխանում է նեյրամինիդազայի գլիկոպրոտեինի ծայրային շաքարային միավոր հանդիսացող սիալաթթվին): Դեղի ընտրողականությունը մեծացնելու անհրաժեշտությունը պահանջում էր այնպիսի խմբեր ներմուծումը մոլեկուլ, որը վիրուսի, բայց ոչ մակրոօրգանիզմի ֆերմենտային համակարգի հետ հաստատելու լրացուցիչ կապեր: Նման արգելակիչների ստեղծման նպատակով հետազոտվեցին ֆերմենտի և իր սուբստրատի միջև ընթացող հնարավոր փոխազդեցությունները: Սինթեզվեց գրիպի A-վիրուսի նեյրամինիդազի հանդեպ մեծ խնամակցություն ցուցաբերող և նախորդներից անհամեմատ ակտիվ, սակայն ցածր կենսամատչելիություն ցուցաբերող զանազանիվիրը, ինչը պայմանավորված էր դեղի բարձր հիդրոֆիլությամբ: Հետևաբար լիպոֆիլությունն ապահովելու նպատակով կատարված կառուցվածքային որոշ փոփոխություններ հանգեցրին և՛ լիպոֆիլության, և՛ ակտիվության, և՛ կենսամատչելիության աճին: Արդյունքում ստեղծվեց գրիպի վիրուսի հանդեպ ակտիվ տամիֆլու (Tamiflu) դեղը, որի ակտիվ մետաբոլիտը առաջանում է ԱՍՏ-ում՝ էսթերազների մասնակցությամբ:

➤ Թերևս բազմաթիվ են այն դեպքերը, երբ մակրոհամակարգի թունավորման պատճառը մանրէի աճը արգելակող նույն այդ ֆունկցիոնալ խմբերն են: Օրինակ՝ նուկլեոզիդային դարձելի տրանսկրիպտազի արգելակիչ հակավիրուսային զիդավուդինի ընտրողականությունը՝ արգելակելու ՌՆԹ վիրուսի շղթայի աճը, պայմանավորված է ազիդային խմբով: Թերևս նույն ազիդային խմբին էլ բնորոշ է սակավարյունություն առաջացնելու վտանգը (տե՛ս «Հեմատոքսիկություն»), որի պատճառով էլ անհրաժեշտ եղավ կառուցվածքային որոշ փոփոխություններ իրականացնել և ստեղծել պակաս թունավոր ծծմբային նմանակը՝ լամիվուդինը (Lamivudin):

Ընտրողականության քիմիական սկզբունքի վրա է հիմնված հակաքաղցկեղային ցիկլոֆոսֆամիդի սինթեզը, որի ալկիլացնող ազդեցությունը պայմանավորված է դեղի մոլեկուլի յուրատեսակ կառուցվածքի ընտրությամբ. երկու ֆոսֆամիդային և մեկ ֆոսֆոթերային կապեր ունեցող նյութի սինթեզը՝ որպես ակտիվ նյութ փոխադրող միջոց, իրականացվել է վերջինիս ընտրողականությունն ապահովելու նկատառումով (տե՛ս «Իմունատոքսիկ նյութեր»): Արյան մեջ ոչ ակտիվ, սակայն ուռուցքային բջիջներում առկա մեծ քանակությամբ ֆոսֆամիդազ ֆերմենտի ազդեցությամբ այն վերածվում է բիս-(2-քլորէթիլամին) մետաբոլիտի, որն իր երկու ակտիվ կենտրոններով կապվում է ԴՆԹ-ի շղթային՝ խոչընդոտելով վերջինիս ռեպլիկա-

ցիան, ավելին՝ հանդես է գալիս չարորակ բջիջներին ակտիվ ցիտոստատիկ նյութ փոխադրողի դերում: Ցիկլոֆոսֆամիդի, այդ թվում և մյուս իմունաընկճողների ազդեցության նկատմամբ զգայուն են այն բջիջները, որոնցում ակտիվացած են ՂՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզը: Այդ պատճառով էլ ակտիվացնող ազդակներով ինտոքսիկացիաների դեպքում առավելապես տուժում է բջջային իմունիտետը:

Իզոնիազիդի հակապալարախտային ազդեցության մեխանիզմը ենթադրող մի քանի վարկածների շարքում տրամաբանական է «երկար թևերով» միկոլաթթուների սինթեզի արգելակումը դեղով, երբ պալարախտային բջջում այն վերածվում է իզոնիկոտինաթթվի և այլ օքսիդացված ածանցյալների: Մինչդեռ առաջադրված մյուս տեսակետը, ըստ որի՝ իզոնիազիդը անցնելով պալարախտային մանրէի բջիջ, այնտեղ օքսիդանում է մինչև իզոնիկոտինաթթու, որն էլ այնուհետև զբաղեցնում է նիկոտինամիդի տեղը ՆԱԴ-ում, տրամաբանական հիմնավորում չունի այնքանով, որքանով հայտնի է, որ ցիանքացախաթթվի հիդրազիդը պիրիդինի ածանցյալ չլինելով հանդերձ, նույնպես ցուցաբերում է in vivo բարձր ակտիվություն:

Իզոնիազիդի հակապալարախտային ազդեցությունն ամբողջությամբ խելատագոյացմանը վերագրելու մեկ այլ վարկածը նույնպես լիարժեք հիմնավորում չի կարող ունենալ, քանի որ նրա երկու իզոմերներից և ոչ մեկը փոքր-ինչ արտահայտված ակտիվություն չի ցուցաբերում «Mycobacterium tuberculosis» մանրէի նկատմամբ (տե՛ս «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ» բաժինը):

Թունավոր պրոցեսներ հարուցելու նկատառումով՝ միևնույն խմբում ամենատարբեր քսենոբիոտիկների դասակարգումը հիմնավորվում է.

➤ Նույն քիմիական պատկանելիությամբ (հիդրազիդի ածանցյալներ), սակայն տարբեր դեղաբանական խմբերի ներկայացուցիչներ են հակապալարախտային իզոնիազիդը, անոթալայնիչ հիդրալազինը, «Gyromitra asculanta» ընտանիքից մորկեղասունկը (ակտիվ նյութը N-մեթիլ, N-ֆորմիլ հիդրազին) և ուրիշ այլ քսենոբիոտիկներ: Բոլոր նշված նյութերը ոչ միայն դասակարգված են նույն խմբում, ավելին՝ միմյանց նմանակում են թունայնության մեխանիզմներով: Փորձենք հիմնավորել կենսաքիմիական թունագիտության տեսանկյունից. բնականոն ֆիզիոլոգիական պայմաններում հիդրազինի ածանցյալներին բնորոշ է թունագերծման N-ացետիլացման ուղին (տե՛ս «Իզոնիազիդ»), մասամբ էլ հիդրազոնների առաջացումը: Դանդաղ ացետիլատորների (poor metaboliser) դեպքում նյութափոխանակության գործընթացները ստանում են այլ զարգացումներ այն պատճառով, որ վերջիններիս դեպքում լյարդում N-ացետիլտրանսֆերազի քանակությունը բավականին քիչ է, իսկ հիդրազինի ածանցյալների թունագերծումը կատարվում է միայն լյարդի վերոհիշյալ ֆերմենտով (մյուս օրգանների N-ացետիլտրանսֆերազի համար այս նյութերը սուբստրատ չեն): Ավելին՝ հավանական է դառնում չթունագերծված հիդրազինի կամ նրա ածանցյալների փոխազդեցությունը պիրիդոքսալ ֆոսֆատի հետ՝ ընկճելով վերջինիս պաշարները, իսկ պիրիդոքսալ ֆոսֆատը բազմաթիվ ֆերմենտների կոֆակտոր է, որի դեֆիցիտը կարող է խաթարել կենսաքիմիական մի շարք գործընթացներ և տարաբնույթ թունավորումների պատճառ դառնալ:

➤ Եթե վերը թվարկված բոլոր տոքսիկանտներին բնորոշ է գլուտամինաթթվից-ԳԱԿԹ սինթեզի պաշարումը (որը հանգեցնում է անվերահսկելի նյարդային ակտիվության), ապա իզոնիազիդը ունակ է ընկճելու նաև հեմի սինթեզի առաջին

փուլը՝ սուկցինիլ CoA-ի և գլիցինի միջև ընթացող փոխազդեցությունը (վերջինս ակտիվանում է պիրիդոքսինով), իսկ շարունակական պրոցեսների վերջնական արդյունքում այն կհանգեցնի էրիթրոբլաստներում կոպրոպորֆինի և պրոտոպորֆինի քանակների անբավարությանը, հետևաբար և երկաթի կուտակմանը (տե՛ս «Յեմատոքսիկություն» բաժինը): Եթե տրիպտոֆանից մինչև նիացին ընթացող կենսասինթեզի արգելակումը՝ պայմանավորված դեղի և պիրիդոքսինի փոխազդեցությամբ, ուղեկցվում է PP ավիտամինոզով (հանգեցնելով պելագրայի առաջացման վտանգին), ապա կաթնաթթվից-պիրուվատ կենսասինթեզի արգելակումը հարուցում է մետաբոլիկ ացիդոզ և այլն:

➤ Թերևս կառուցվածքային աննշան տարբերությունների պատճառով՝ նույն քիմիական պատկանելության տարբեր քսենոբիոտիկներ կարող են միմյանցից տարբերվել հարուցած թունավորումների բնույթով: Օրինակ՝ հիդրազինի ածանցյալ հանդիսացող մորկեդասունկը վերոհիշյալ թունավորումներից զատ, ունակ է հարուցելու այլ ախտահարումներ. սնկում առկա հիմնական ակտիվ նյութերի (N-մեթիլ-N-ֆորմիլ հիդրազինի և N-մեթիլ հիդրազինի) միկրոսոմային օքսիդացումը *in vivo* կարող է հանգեցնել կանցերոզեն մետաբոլիտի (անկայուն դիազենի) առաջացմանը, որից մակածվող և բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված միջնորդանյութ ( $\text{CH}_3, \text{CH}_3^+$ ) մասնիկների ալկիլացնող հատկության պատճառով ընթանում է լյարդի բջիջների ցիտոլիզ (տե՛ս «Յեպատոտոքսիկ նյութեր»): Թերևս քիչ չեն այն նյութերը, որոնց ընտրողականության բացակայությունը կարող է լուրջ թունավորումների պատճառ դառնալ, որով և անհրաժեշտ է դառնում զուգահեռաբար հիմնավորելու նույն դեղով կամ տոքսիկանտով հարուցվող ամենատարբեր համակարգերի ախտահարումների կենսաքիմիան: Ստեղծված իրավիճակին համարժեք՝ զարգացող թունավոր գործընթացի բնույթով պայմանավորված, հիմնավորվել է հակաթույների ընտրության սկզբունքը:

Օրինակ՝ նիտրոգլիցերինի ընտրողականության բացակայությունը անոթների որոշակի խմբի նկատմամբ՝ դառնալով համատարած անոթալայնացման և զարկերակային ճնշման արտահայտված իջեցման պատճառ, պայմաններ է ստեղծում սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեքսային դրդման, սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի մեծացման և կարդիոդեպրեսիվ երևույթների զարգացման համար: Թերևս այս դեղով հարուցվող անցանկալի ազդեցությունների համար պատասխանատու է նաև նրա քիմիական կառուցվածքը:

➤ Նիտրիտ իոնի արյուն ներթափանցումով՝ օքսիհեմոգլոբինում լիզանդին կապված թթվածնի նկատմամբ ընթանում է էլեկտրոնային խտության վերաբաշխում, և O<sub>2</sub>-ը առավել ամուր է կապվում սպիտակուցային կենտրոնին՝ նպաստելով հեմոգլոբինի կվազիօքսիդացմանը:

Կվազիօքսիդացված հեմոգլոբինները խոչընդոտում են մասամբ առաջացող մեթեմոգլոբինին՝ [HbOH(Fe<sup>3+</sup>)] ընդունելու էլեկտրոն գլուտաթիոնից կամ ասկորբինաթթվից և անցնելու վերականգնված վիճակի: Անցումը վերականգնված վիճակի հնարավոր է միայն դեզօքսի (H<sup>+</sup>Hb) ձևի փոխարկվելուց հետո: Այսպիսով, օքսիհեմոգլոբինի հետ նիտրիտների փոխազդեցության հետևանքով ընկճվում է թթվածնի՝ հյուսվածքներ փոխադրման պրոցեսը և պատճառ դառնում հիպօքսիայի (թթվածնա-

քաղցի) զարգացմանը:

Թեև քիչ հավանական, սակայն տարեցների և անենիկ հիվանդների շրջանում նիտրիտներով հարուցվող մեթեմոգլոբինեմիայի վտանգը կանխատեսելի է դառնում՝ համեմատելով նիտրոգլիցերինի կենսափոխարկման դարձելի գործընթացին մասնակցող վեր-օքս զույգերի ռեդ-օքս պոտենցիալների համապատասխան արժեքները

$$[E^{\circ} \text{MetHb} / \text{Hb} = 0,15219 \text{ վ}] < [E^{\circ} (\text{NO}_2^- / \text{NO}) = 0,374 \text{ վ}],$$

ինչը փաստում է ուղիղ ռեակցիայի հնարավոր ընթացքի մասին (տե՛ս «Կարդիոտոքսիկոլոթյուն» բաժնում):

Նիտրատներով հարուցվող «անոթային ընտելացման» համախտանիշը բացատրվում է կենսաքիմիական այն մեխանիզմների խաթարմամբ, երբ էնդոթելում նվազում են վերականգնված գլուտաթիոնի քանակները, կամ էլ երիկամային զարկերակների դիմադրողականության մեծացման արդյունքում նվազում է երիկամային արյունահոսքը:

Նիտրատներով հարուցվող մեկ այլ ախտաքիմիական պրոցեսի մասին է վկայում ստամոքսում կայուն ձև հանդիսացող ազոտային թթվի ( $\text{HNO}_2$ ) և երկրորդային ամինների փոխազդեցությունից քաղցկեղածին նիտրոզամինների առաջացումը:

➤ Հակազերճնշումային նատրիումի նիտրոպրուսիդ  $[\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$  կիրառելու դեպքում թունավորման վտանգը դառնում է կանխատեսելի, երբ նրա անոթալայնիչ ազդեցության (գուանիլատ ցիկլազը ակտիվացնող և հարթ մկանները թուլացնող  $\text{NO}$  գործոն) մեխանիզմից զատ, հայտնի է դառնում նաև վերջինովս թունավորման քիմիական դրոպապատճառները: Երիթրոցիտներում կլանվելուց հետո դեղը նիտրոզո ( $\text{NO}$ ) խմբերի հետ միաժամանակ ձերբազատում է ցիանիդ իոններ ( $\text{CN}^-$ ), որոնք միտոքոնդրիոններում ծծմբի դոնատորների առկայությամբ վերածվում են դանդաղ արտազատվող թիոցիանատների ( $\text{SCN}^-$ ), և որոնց դուրսբերումը արյան պլազմայից դժվարանում է հատկապես երիկամային ֆունկցիայի անբավարարության դեպքում: Թերևս հայտնի են որոշակի տվյալներ վահանագեղձի ֆունկցիայի վրա ռոդամիտ իոնի ունեցած բացասական ազդեցության վերաբերյալ՝ պայմանավորված յոդի փոխադրման գործընթացի խաթարմամբ:

➤ Արյան համակարգի բազմաբնույթ ախտահարումներ առաջացնող քսենոբիոտիկ է լևոմիցետինը (քլորամֆենիկոլ):

➤ Գ-6ՖԴ-H-ի անբավարար քանակների դեպքում լևոմիցետինի և ուրիշ այլ օքսիդիչների ազդեցությանը ենթարկված էրիթրոցիտները կորցնում են վերականգնված գլուտաթիոնը պահպանելու հատկությունը, որի հետևանքով վերջինիս օքսիդացված ձևի և հեմոգլոբինային ամինաթթուների սուլֆիդրիլ ( $\text{SH}$ ) խմբերի միջև առաջանում են բիսուլֆիդային կամրջակներ ( $-\text{S}-\text{S}-$ ): Վերջիններս վերածվում են «Հայնցի մարմնիկների»՝ խախտելով բջջաթաղանթների ամբողջականությունը՝ դրանով իսկ նպաստելով էրիթրոցիտների քայքայմանը:

➤ Մյուս կողմից, փոխազդելով օքսիհեմոգլոբինի հետ, լևոմիցետինը առաջացնում է էրիթրոցիտները քայքայող պերօքսիդ ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ): Վերջինիս դուրս բերումը վերահսկվում է գլուտաթիոնպերօքսիդազով և որը գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ-դեհիդրոգենա-

զի անբավարարության պայմաններում դժվարանում է, իր հերթին արագացնելով հեմոլիզը:

➤ Քլորամֆենիկոլին բնորոշ է նաև երկաթ-դեֆիցիտային սակավարյունությունը, ինչը պայմանավորված է միտոքոնդրիոնային ֆերմենտ ֆերոխելատազի ընկճմամբ:

➤ Դեղին բնորոշ է նորածինների և անչափահասների շրջանում հաճախ առաջացող «գորշ կոլապսը», որը պայմանավորված է միտոքոնդրիոնների շնչառական ֆերմենտների սինթեզի արգելակմամբ և ֆունկցիոնալ խաթարումներով:

➤ Որոշ հիվանդների շրջանում քլորամֆենիկոլով հարուցված ապլաստիկ սակավարյունությունը ցողունային բջիջների ախտահարման, դրանց քանակի կրճատման, ԴՆԹ-սինթեզի խափանման պատճառ է, որն ուղեկցվում է հետագա մուտացիոն փոփոխություններով և լեյկեմիայի տեսակին բնորոշ գենետիկորեն նոր բջջային պոպուլյացիաների ձևավորմամբ:

➤ Վերջին ժամանակներս ամերիկացի հետազոտողների մի մեծ խումբ (Ցիմերման, Բեկեր), զբաղվելով պենիցիլինային ալերգիայի իմունաքիմիայով, ապացուցել են, որ պենիցիլինի առաջացրած ալերգիկ ռեակցիաները պայմանավորված են հյուսվածքներում (մաշկ, լորձաթաղանթներ, բրոնխային մկաններ) և շոկային օրգաններում եղած հիստամինի և հիստամինաման նյութերի ձերբազատմամբ: Իսկ հիստամինի ձերբազատումը այն շղթայական պրոցեսների վերջնական փուլն է, որոնք սկսվում են սպիտակուցների, այդ թվում նաև էպիդերմիսի սպիտակուցների և ալերգենի (հակաբիոտիկի) փոխազդեցությամբ, որովհետև սպիտակուցի փոքր մոլեկուլն ունակ չէ ինքնուրույն ցուցաբերելու հապտենի հատկություններ: Այս և նման հարցերը, որոնք վերաբերում են մեծ և փոքր հապտեններից առաջացող ախտածին դրսևորումներին (առաջինին բնորոշ բենզիլպենիցիլինային սպեցիալիությունը, որը դրսևորվում է պենիցիլինների նկատմամբ դանդաղ զարգացող ալերգիկ ռեակցիայով և երկրորդին բնորոշ՝ անաֆիլակտիկ տեսակի ոչ դանդաղ ռեակցիաների առաջացումը) և դրանց վերացման խնդիրներին, իրենց մանրամասներով վերլուծված են համապատասխան բաժիններում:

➤ Յետաքրքիր կլինիկական համախտանիշ է դիտարկվել այն տետրացիկլինների կիրառումից, որոնք ժամկետանց են և ոչ ճիշտ պահպանված (խոնավ և ոչ ճիշտ ջերմաստիճանային պայմաններում): Ուսումնասիրելով այդ պայմաններում դեղի էնդոգեն ճեղքման հիմնական երեք արգասիքները (հայտնաբերվել են Բեյտզի և իր աշխատակիցների կողմից), որոնք են՝ էպիտետրացիկլինը, անհիդրոտետրացիկլինը և անհիդրո-4-էպիտետրացիկլինը, պարզվել է, որ նեֆրոտոքսիկությունը պայմանավորված է դեղի հատկապես վերջին՝ անհիդրո-4-էպիտետրացիկլին մետաբոլիտով (տես «Նեֆրոտոքսիկություն»), թեև որոշ տետրացիկլիններ՝ կառուցվածքային առանձնահատկություններով պայմանավորված, զերծ են նշված թերություններից: Մինչդեռ հալոգենի ատոմ պարունակող (մասնավորապես 7-րդ դիրքում) քլորտետրացիկլինով (բիոմիցին) հարուցվող թունայնության հիմնական պատճառը նրա լուսակլանիչ հատկության հետևանքով առաջացող ազատ ռադիկալներն են, և որի պատճառով էլ այն հանված է կիրառությունից:

➤ Սուլֆանիլամիդների անմիջական երիկամաթունային ազդեցությունը առավել վառ դրսևորվում է երիկամային խողովակների բջջային տարրերի ախտահար-



մամբ և պայմանավորված է դրանց էնզիմային գործունեության խաթարմամբ: Քիմիական տեսանկյունից դա կարելի է հիմնավորել հետևյալ կերպ. սուլֆանիլամիդների այն ածանցյալները (հիմնականում N-ացետիլացված), որոնց pKa-ի ցուցանիշը զգալիորեն մեծ է մեզի pH-ից, ավելի քիչ են իոնացվում (առավել ևս, որ միզուղիների ինֆեկցիայի դեպքում մեզի pH-ն ավելի է նվազում) և լուծելիության կրճատմանը զուգընթաց՝ առաջացնում են մեզում անլուծելի և երիկամային ախտածնություն առաջացնող բյուրեղներ: Հետևաբար ադիքային ինֆեկցիաների դեմ նախատեսվող սուլֆանիլամիդներ ստեղծելու նպատակով խիստ կարևորվում է դրանց՝ մեզով (առանց բյուրեղագոյացման վտանգի) հեռացնելու գործոնը: Նման դեպքում արժևորվում է այն դեղերի ընտրությունը, որոնց դեպքում դեղի pKa և մեզի pH ցուցանիշները հնարավորինս մոտ կլինեն: Դա է պատճառը, որ նորագույն սուլֆանիլամիդներ (ի տարբերություն հին սերնդի այն ներկայացուցիչների, որոնց դեպքում ազոտի ատոմին միացած են պարզագույն էլեկտրոակցեպտոր խմբեր) ստեղծելու նպատակով առաջադրվում են այլ պահանջներ. հետերոցիկլիկ և միաժամանակ արտահայտված էլեկտրոակցեպտոր հատկությամբ տեղակալիչի ներմուծումով ապահովել այնպիսի դեղերի ստեղծումը (առավել ցածր pKa-ի արժեքներով), որոնք լուծելիությամբ և ակտիվությամբ գերազանցեն, իսկ թունայնությամբ զիջեն նախորդներին: Մինչդեռ համակարգային ազդեցության կամ էլ միզուղիների հիվանդությունների դեմ նախատեսվող սուլֆանիլամիդներ ստեղծելու նպատակով անհրաժեշտ է ապահովել դեղի լիպոֆիլությունը:

➤ Ֆտորիսինոլոնների վերլուծությունից հայտնի է դառնում, որ եթե դրանցից մի քանիսը ցուցաբերում են նեֆրոտոքսիկ հատկություններ (հիմնավորումները տես «Նեֆրոտոքսիկություն բաժնում»), որոշները հակված են հեմոլիզ և թոնոբրոցիտոպենիա հարուցելու վտանգին, ապա պիպերազինիլ կամ պիպերիդինիլ տեղակալված ֆտորիսինոլոնները, լինելով ԳԱԿԹԱ-ի ներհակորդներ, ունակ են առաջացնելու նյարդային ախտահարումներ: Ցիպրոֆլօքսացինի, նորֆլօքսացինի և օֆլօքսացինի նեֆրոթունայնությունը նույնպես պայմանավորված է նրանց քիմիական կառուցվածքով. երկու տեղակալիչների՝ ֆտորի և ազոտ պարունակող հետերոցիկլի հարևանությունը, որպես ամֆոտերության և պրոտոնացման նախապայման, հավասարակշռային խառնուրդում երրորդ նյութի (երկբևեռ իոնի կարգավիճակում) առաջացման պատճառով հանգեցնում է բյուրեղագոյացման վտանգին, ինչն անհրաժեշտ է հաշվի առնել այս շարքի դեղերի հեռանկարային սինթեզին առնչվող հարցերում:

➤ Հակաառիթմիկների 1<sup>ա</sup> խմբի (մասնավորապես խինիդինի), հակացնցումայիններից՝ կարբամազեպինի, նեյրոլեպտիկներից՝ քլորպրոմազինի և թեոռիդազինի, ատիպիկ նեյրոլեպտիկներից՝ օլանգապինի և կվատեապինի, ֆտորիսինոլոններից՝ լոմեֆլօքսացինի կարդիոտոքսիկությանը վերաբերվող վարկածը հիմնավորվում է վերջիններիս և եռցիկլ հակադեպրեսանտների թե՛ կառուցվածքային, թե՛ նատրիումական անցուղիները պաշարելու և թե՛ հաղորչականության խանգարումներ առաջացնելու նույնանման հատկություններով: Հավանաբար կառուցվածքային նմանությունը (եռացիկլայնությունը) իր դերն ունի նաև ՈՍՀԴ-երից ՑՕԳ-2-ի արգելակող կօքսիբների կարդիոտոքսիկության վարկածը հիմնավորելու հարցում: Մինչդեռ նիմեսուլիդի կարդիոտոքսիկությանը վերաբերող ենթադրությունը (որը թերևս չի բավարարում եռացիկլայնության պահանջին) հիմնավորվում է կառուցվածքային այլ

առանձնահատկություններով, այդ թվում նաև մեթիլսուլֆամոլի խմբի՝ ֆերմենտների հետ ունեցած փոխազդեցությամբ (կօքսիբների փոխազդեցությանը նմանակ վարքով):

➤ Նյարդատոքսիկները դասակարգվել են տարբեր խմբերում՝ ցնցումային համախտանիշ առաջացնողների, սեղատիվ հիպնոտիկների, ԿՆՅ-ն կամ պերիֆերիկ նյարդային համակարգը ախտահարողների, հարարմատային նյարդախտ առաջացնողների՝ նպատակ ունենալով վերլուծել դրանցով հարուցվող թունահարումների մեխանիզմները, տոքսիկոկինետիկային և տոքսիկոդինամիկային առնչվող հարցերը: Կարևորվել է նաև էներգետիկ փոխանակության սուր խանգարումներ առաջացնող, առավելապես ուղեղի կենսաէներգետիկան խախտող և կայծակնային թունավորումներ հարուցող թույների վերաբերվող վերլուծությունները (ցիանիդներ, շնուլ գազ, ֆտորօրգանական միացություններ, սուլֆիդներ և այլն): Հիմնավորված են ինչպես դրանց տոքսիկ մեխանիզմների համեմատական բնութագրերը, այնպես էլ ամենատարբեր իրավիճակներում համապատասխան հակաթույների ընտրության սկզբունքները:

➤ Քիմիական լուսաբանմամբ հիմնավորվել են սինապտիկ թույներով (ՖՕՍ-երի, կարբամատներ, ստրիխնին, նիկոտին) տարբեր օրգան-համակարգերի ախտահարման դրդապատճառները և տոքսիկ մեխանիզմները:

➤ Թունագիտության մեջ և, մասնավորապես, այս աշխատանքում կարևորվում է նաև ոչ թերապևտիկ ազդակներով պայմանավորված թունահարումների վերլուծությունը: Այդ իմաստով լուսաբանված են սնկերով և նրանց հիման վրա ստեղծված թերապևտիկ միջոցներով, կենդանական թույներով, մասնավորապես, տարատեսակ օձերի թույներով հարուցվող թունավորումների նյարդա- և հեմատոտոքսիկ մեխանիզմները: Օձերի խայթից սպասվող ախտահարումների հիմնական պատճառը՝ նրանցից որոշների թույնում ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ի առկայությունն է, որը թողնում է դեղաչափ-կախյալ ազդեցություն՝ նպաստելով ֆոսֆատիդիլխոլինի հիդրոլիզին, հետևաբար լիզոֆոսֆատիդիլխոլինի զգալի քանակների առաջացմանը: Մինչդեռ վերջինիս ավելցուկային քանակները դետերգենտ ազդեցություն են թողնում կենսաթաղանթների վրա: Թրոմբոցիտների և էրիթրոցիտների զանգվածային քայքայումն առաջացնում է հեմոռագիկ դրսևորումներ, որով ի վերջո պայմանավորում է ԴՆՄ (դիսեմինացված ներանոթային մակարդման) համախտանիշի անդարձելի ընթացքը:

➤ Բացահայտվել է ալերգենների մի դաս, որոնց հարուցած թունայնությունը բնութագրվում է կառուցվածքային «պարախումբ» առանձնահատկությամբ. դրանցից են՝ սուլֆանիլամիդները, ֆենոթիազինի ածանցյալները, ացետանիլիդները, ազոներկերը, պիկրինաթթուն և ամինաբենզոլի այլ ածանցյալները:

➤ Անդրադառնալով պուլմանոտոքսիկներին՝ հարկ է հիմնավորել, որ շնչառական համակարգի ախտահարումները դեղերով առավել սակավ են ընթանում: Հավանաբար շնչառական համակարգը դեղերի հետ հազվադեպ է մտնում անմիջական և առաջնային շփման մեջ այն ակնհայտ պատճառով, որ քսենոբիոտիկի պուլմանոտոքսիկությունը մեծ մասամբ դրսևորվում է գազի, գոլորշու և ցողաշիթի ձևով եղած նյութերի ինհալացիոն ազդեցության դեպքում: Մյուս կողմից՝ շնչառական համակարգի էնզիմային կառուցվածքներն առավել պարզ են և դեղերի նկատմամբ պակաս խոցելի: Հետևաբար՝ անվերապահ վերլուծության պահանջ ունեն բրոնխային ասթ-

մա, թոքերի այտուց, պնևմոկոնիոզ հարուցող քիմիական նյութերի ախտահարման մեխանիզմները: Այդ առումով վերլուծության են ենթարկվել թոքային սիլիկոզի, թոքային ալյումինոզի, գորշ և կապույտ հիպօքսիա առաջացնող նյութերի թունավոր գործընթացներ հարուցող մեխանիզմները:

➤ Մաշկային ախտահարումներին անդրադառնալով՝ կարելի է ընդհանրացնել, որ եթե քրոնիկական և շփումային ալերգիկ դերմատիտ կարող են հարուցվել նաև դեղերով (հակաբիոտիկներ, հորմոններ, որոշ տեղային անզգայացնողներ), ապա ֆոտոդերմիաները, տոքսիդերմիաները, քիմիական այրվածքները հիմնականում հարուցվում են քիմիական ազդակներով (բազմաքլորացված բիֆենիլներ, բենզոֆուրաններ, արսենօրգանական միացություններ, լուծիչներ, հիմքեր, թթուներ): Չետևաբար այս հարցերը նույնպես չէին կարող դուրս մնալ ուշադրությունից:

➤ Անդրադառնալով հիպերէլեմենտոզի հետևանքով զարգացող թունավորումների բացահայտմանը՝ պարզաբանվել է օրգանիզմում ամենատարբեր մետաղներով մակածվող վերօքս տեղաշարժերի պատճառները և կամխատեսվող թունավոր գործընթացների մեխանիզմները՝ ելնելով այդ գործընթացին պատասխանատու վերօքս զույգի ռեօքս պոտենցիալի և ֆիզիոլոգիական պոտենցիալի համեմատական արժեքներից: Արդյունքում կարելի է ընդհանրացնել, եթե կենսահամակարգ է անցնում մի միացություն, որի կայունության տիրույթը կենսաբանական համակարգերում դուրս է ֆիզիոլոգիական պարամետրերին (pH և ռեօքս պոտենցիալ) համապատասխանող մարզից, ապա այդ միացության կենսափոփոխարկումների հնարավորությունը և համապատասխանորեն՝ դրանցով թունավորման վտանգը աճում է:

Օրինակ. արսինի ( $E_{As/AsH_3} = -0,225V$ ) կայունության տիրույթը դուրս է մնում հեղուկ կենսահամակարգերին բնորոշ ֆիզիոլոգիական պոտենցիալի արժեքից ( $0,82V$ ), հետևաբար արյան կենսաքիմիական պատկերի փոփոխությունը պայմանավորված է արսինի արագ օքսիդացման գործընթացով:

Նյարդային համակարգի վրա կապարի միացություններից կամխատեսվող վտանգը պայմանավորված է ադրենալինի, դոֆամինի բաղադրության փոփոխությամբ: Կապարի երկարժեք միացությունները կարող են արգելակել կալցիումի հոմեոստազը  $Ca^{2+}/Na^+$ -ԱեռՖ-ազ պոմպում՝ փոխարինելով  $Ca$ -ին, կամ էլ տոքսիկ մետաղների շարքում ամենափափուկ թթուն լինելով՝ փափուկ հիմքերի, մասնավորապես օրգանական նյութերի սուլֆիդիդիլ (SH) խմբերի հետ ամուր կապվել բոլոր մակարդակներում: Կապարի աղերով հարուցվող սուր երիկամային տոքսիկությունը դրսևորվում է երիկամների պրոքսիմալ խողովակների ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական փոփոխություններով: Մեծ է կապարի միացությունների թունավոր ազդեցությունը նաև արյան համակարգի վրա: Այն պաշարում է միտոքոնդրիումներում ամինալեվուլինատ-սինթազը (ԱԼԱ), որը պորֆիրինների կենսասինթեզը չափավորող ֆերմենտն է, և որի ակտիվության որոշումը էրիթրոցիտներում կարող է ծառայել որպես կապարային թունավորման ցուցանիշ (մարկեր): Չաջորդաբար արգելակելով հեմի սինթեզի շարունակական փուլերը կատալիզող մյուս ֆերմենտները, այդ թվում նաև՝ ֆերոխելատազը, կապարի միացություններն արգելակում են նաև վերջնական փուլը՝ ներառելու երկաթին պրոտոպորֆինի մոլեկուլ: Օրգանիզմում առաջանում են հսկայական քանակով ուրոպորֆիրինոզեն և հեմի սինթեզի միջանկյալ արգասիքներ, պորֆիրիններ, որոնք համապատասխան պորֆիրինոզենների ոչ ֆերմենտա-

տիվ օքսիդացման արդյունքն են: Դրանց սենսիբիլիզացիան արևի ճառագայթների ազդեցությամբ հանգեցնում է ԹԱԶ-երի առաջացմանը, էրիթրոցիտների վաղաժամ քայքայմանը, կապարային սակավարյունության (ալյունբիզմի) զարգացմանը:

Վերոհիշյալ խաթարումներից բացի, կապարի երկարժեք միացությունները կապվում են թաղանթներում ֆոսֆատային և կարբօքսիլային խմբերի հետ, մեծացնում նրանց կոշտությունը և նվազեցնում կայունությունը օսմոտիկ շոկի նկատմամբ:

Թեև ալյունիմի տոքսիկությունը հարուցող մեխանիզմները կաթնասունների դեպքում վերջնական պարզաբանված չեն, սակայն ենթադրվում է, որ դրանց թունավոր ազդեցությունն ի հայտ է գալիս ֆոսֆորի և ֆոսֆոր պարունակող միացությունների մետաբոլիկ պրոցեսների խանգարման՝ միաժամանակ ազդելով կալցիումի մետաբոլիզմի վրա, ինչը կարող է հանգեցնել մկանային դիստրոֆիայի և ռախիտի առաջացմանը: ԱեռՖ/ԱԿՖ հավասարակշռության աջ տեղաշարժով ընկնում է ԱեռՖ-ի մակարդակը՝ հանգեցնելով հյուսվածքային մետաբոլիզմի խանգարմանը: Ֆոսֆատային փոխանակման խանգարման վերջին փուլում դժվարանում է գլյուկոզի ներծծումը, զարգանում է հիպոգլիկեմիա, լյարդում նվազում է գլիկոգենի պարունակությունը, աճում լակտատի և պիրուվատի մակարդակը: Մինչդեռ արյան մեջ ֆոսֆատների կապումը ալյունիմով հանգեցնում է նաև  $Ca^{2+}$ -ի կոնցենտրացիայի աճին, որի հետևանքով նվազում է հարվահանաձև գեղձի հորմոնի մակարդակը:

Մասնագիտական գրականության մեջ հայտնի և նկարագրված են էնցեֆալոպաթիայի դեպքեր, որոնք ուղեկցվում են գլխուղեղի հյուսվածքներում ալյունիմի կոնցենտրացիայի աճով: Դա հիմնականում վերաբերում է այն հիվանդներին, որոնք հաճախակի են ենթարկվել դիալիզի:

Ալյունիմի իոնները կարող են առաջացնել նյարդային իմպուլսի խոլիներգիկ փոխանցման խաթարումներ, ինչպես նաև գլխուղեղում հարուցել մորֆոլոգիական, մասնավորապես նյարդաթելերի դեգեներատիվ փոփոխություններ:

Գործնականորեն ուղեղի համարյա բոլոր կառույցներում հայտնաբերվել է ալյունիմի քանակության աճ Ալցհեյմերի հիվանդությունից տառապող հիվանդների շրջանում: Դա պայմանավորված է այդ հիվանդության հետևանք հանդիսացող՝ ՈՒԱՊ-ի ախտահարումով, որը կիսանի ալյունիմի ներթափանցմանը:

Ալյունիմային թունավորմանը բնորոշ ախտանշաններ են դրսևորվում ստամոքսի թթվայնությունը չեզոքացնելու նպատակով կիրառվող անտացիդներով (Al պարունակող դեղամիջոցների) երկարատև բուժման ընթացքում: Ցիտրատի, ինչպես նաև դոնորային թթվածին պարունակող այլ միացությունների հետ ալյունիմի քիմիական ամուր կապեր առաջացնելու հատկությունը նպաստում է ալյունիմ պարունակող պատրաստուկների ներընդունումից հետո թթուների, ածխաջրերի, որոշ հալաբիոտիկների (օրինակ՝ տետրացիկլինի) արագ ներծծմանը:

Արյան համակարգի վրա ալյունիմի թունավոր ազդեցությունը լուսաբանող մեխանիզմներից է երկաթի փոխադրման պրոցեսի ընկճումը՝ հանգեցնելով երկաթ-դեֆիցիտային սակավարյունության առաջացմանը: Դա պայմանավորված է նրանով, որ այս երկու իոններն իրենց չափերով շատ մոտ են՝ և ալյունիմը կարող է մրցակցել  $Fe^{3+}$ -ին՝ տրանսֆերինում երկաթ-եռարժեքը կապող կենտրոնների հետ:

Սույն նախաբանում ներկայացված մեկնաբանությունները թունավորումների քիմիական ծագումնաբանությունը բացահայտող օրինաչափություններից ընդամենը

մասնավոր դեպքեր են, մինչդեռ դասագրքում տեղ գտած և համապատասխան բաժիններում վերլուծված օրինակները բազմաթիվ են և լուսաբանված քիմիական հիմնավորումներով:

Սիրելի ուսանող, դեղագետ, բժիշկ, քիմիկոս, ավարտելով խոսքս և հանձնես Ձեզ՝ ակնկալելով շարունակական վերլուծություններ և հետազոտություններ կատարողի, հուսով եմ, որ տոքսիկոկինետիկական և տոքսիկոդինամիկական օրինաչափությունների, ախտածնություն հարուցող կենսաքիմիական ռեակցիաների հնարավորինս նոր բացահայտումները և հիմնավորումները կնպաստեն թունագիտության հիմնարար խնդրի՝ թույնի և օրգանիզմի փոխազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմների լիարժեք բացահայտմանը:

Հիշենք, որ «Իսկական գիտությունը մարդու բարօրությանը ծառայող առարկաների ուսուցանումն է», և որ բժշկական բուհում այն անվերապահորեն վերաբերում է նաև քիմիական թունագիտությանը:

*Յեղիմակ*

# ԲԱԺԻՆ 1. ԸՆՏՐՈՂՈՎԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՍԿԶԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

## 1.1. Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներին վերաբերող օրինաչափություններ

Հայտնի է, որ նյութի ֆիզիոլոգիական ազդեցությունը խիստ պայմանավորված է նրա կառուցվածքային առանձնահատկություններով (թերևս գոյություն ունի այդ օրենքը շրջանցող բացառություն՝ հայտնի որպես Ֆերգյուսոնի՝ սկզբունք և վերաբերում է «կենսաբանական դեպրեսանտներին»):

Կառուցվածքային նույնիսկ աննշան փոփոխությունները կարող են հան-

<sup>1</sup> Ըստ Ֆերգյուսոնի՝ գոյություն ունի քիմիական միացությունների մի դաս՝ «կենսաբանական դեպրեսանտներ», որոնք ոչ բևեռային, իներտ նյութեր են (սպիրտները, եթերները, կետոնները, ալդեհիդները, պարաֆորմը, ուրետանները և ալիֆատիկ միտրոմիացությունները), և անկախ քիմիական այս կամ այն խմբի պատկանելիությունից, դրանց արդյունավետությունը լիպիդ-ջուր համակարգում աճում է բաշխման գործակցի աճին համապատասխան: Դրանք գուրկ են կառուցվածքային սպեցիֆիկությունից և ցուցաբերում են թմրաբեր, քնաբեր հատկություններ: Եթե չափավոր կոնցենտրացիաներով այս նյութերը ընկնում են միտոզը, ապա առավել բարձր կոնցենտրացիաներով կիրառվում են որպես ցնդող ինսեկտիցիդներ:

Երբ ուսումնասիրությունը կատարվում է ոչ թե բջջային, այլ մեկուսացված կենդանի օրգանիզմի մակարդակով, ապա անհրաժեշտ է ավելացնել հետևյալը՝

1) Եթե նյութն այնքան լավ է լուծվում ճարպերում, որ գործնականորեն անլուծելի է ջրում, ապա այն չի կարող ցուցաբերել տազնապամարիչ ազդեցություն այն պարզ պատճառով, որ անդրաժելիորեն կարող է կուտակվել առաջին իսկ հնարավոր լիպոֆիլ հանգույցներից մեկում,

2) դեպրեսանտները հիմնականում կիրառվում են որպես քնաբեր և անզգայացնող միջոցներ, որոնց ցածր դեղաբաժինները առաջացնում են ծուն, բարձր՝ զգայնության կորուստ, իսկ առավել բարձր՝ մկանային ռելաքսացիա:

Համաձայն Ֆերգյուսոնի առաջադրած ֆիզիկաքիմիական տեսության՝ անզգայացման կայուն պայմաններում դեղի կոնցենտրացիան արտաքին միջավայրում հավասարակշռության մեջ է վերջինիս բիոֆազում (այն տիրույթը, որտեղ իրագործվում է դեղի կենսաբանական ազդեցությունը) ստեղծած կոնցենտրացիայի հետ: Ստացվում է, որ հավասարակշռության վիճակում դեպրեսանտի թերմոդինամիկական պոտենցիալը բոլոր ֆազերում նույնն է, որը տարածվում է նաև նրա թերմոդինամիկական ակտիվության վրա: Այսինքն՝ եթե թերմոդինամիկական ակտիվությունը չափվում է ֆազերից մեկում (արտաքին միջավայր), ապա կարող ենք համոզված լինել, որ բիոֆազում նույնպես (եթե անգամ հայտնի չէ վերջինիս քիմիական բնույթը և տեղը) այն պետք է նույնը լինի:

Եթե մաքուր նյութի թերմոդինամիկական ակտիվությունը (նյութ, որը միայն իր սեփական գոլորշիների ճնշման ներքո է) ընդունվի միավոր, ապա այդ նյութի գոլորշիների թերմոդինամիկական ակտիվությունը օդում՝ ցանկացած կոնցենտրացիայի դեպքում հավասար կլինի նրա գոլորշիների հարաբերական հագեցվածությանը, որից հետևում է, որ  $a=P/P_s$ , որտեղ  $P$ -ն նյութի գոլորշիների պարզիալ ճնշումն է օդում,  $P_s$ -ը՝ նյութի հագեցած գոլորշիների ճնշումը,  $a$ -ն՝ այդ միջավայրի հագեցվածության աստիճանը այդ նյութով: Այսպիսով վերջին տազնապամարիչին բնութագրող կարևորագույն ցուցանիշ է:

Փորձով հաստատվել է, որ քիմիական կառուցվածքով միանմանց տարբերվող բազմաթիվ նյութեր միայն հարաբերական հագեցվածության նույն աստիճանի դեպքում կարող են ցուցաբերել միանման կենսաբանական ազդեցություն: Կառուցվածքային ցանկացած փոփոխություն, որը կնպաստի ջրում այդ նյութի լուծելիության կրճատմանը եայրիմի համեմատ, միաժամանակ կնպաստի վերջինիս դեպրեսիոն ակտիվության աճին, ընդ որում, առավել ցածր կոնցենտրացիաներով, քան նախորդը:

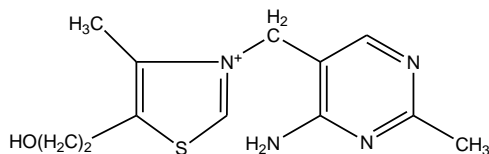
Կառուցվածքային ոչ սպեցիֆիկությունը ցուցաբերող նյութերի ազդեցության հիմքում դրանց կուտակումն է բջիջների կենսականորեն կարևոր հատվածներում, որի հետևանքով խաթարվում է բնականոն մետաբոլիկ պրոցեսների ընթացքը: Հետևաբար՝ բջիջներում կուտակվելու ունակությունը պայմանավորված է նյութի ֆիզիկական հատկություններով, որն իր հերթին կախված է այդ միացությունների քիմիական կառուցվածքով: Ուստի նյութի կենսաբանական ակտիվությունը պայմանավորող ֆիզիկական հատկություններն անվերապահորեն կախված են հիդրոֆիլ և հիդրոֆոբ խմբերի քանակական հարաբերությունից:

Թունավոր նյութերի հետազոտությունների նկատառմամբ Ֆերգյուսոնի սկզբունքը ձեռք է բերում մեծ նշանակություն: Որոշելով Ֆերգյուսոնի գործակիցը՝ հեշտ է որոշել, թե կենսաբանորեն ակտիվ նոր նյութը ցուցաբերում է կառուցվածքային սպեցիֆիկություն, այլ կերպ նրա ընտրողականությունը պայմանավորված է կառուցվածքով, թե՛ ոչ: Եթե փորձարկված նյութը կուտակում գործակցի այն արժեքը, որը կհամապատասխանի մոդելային քիմիական միացությունների արժեքներին (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա» դասագիրքը), ապա մեծ հավանականությամբ այդ նյութը գուրկ է կառուցվածքային յուրահատկությունից: Հետևաբար այդ նյութերի ոչ էական կառուցվածքային փոփոխությունները նոր կենսաբանական ակտիվություններ ձեռք բերելու իմաստով հեռանկարային չեն կարող համարվել:

Ֆերգյուսոնի սկզբունքի բխումն է գործնական մեկ այլ հետևություն. կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված նոր նյութեր ստանալու համար շահավետ է մոլեկուլի կառուցվածքային այնպիսի փոփոխություններ, որոնք կամրադառնան նյութի ջրում լուծելիության հատկության վրա՝ փոքրացնելով այն:

Եթե որոշ նյութերի (ամինի, ֆենոլ, բենզոլ, տոլուոլ) հարաբերական հագեցվածության գործակիցը՝  $P/P_s=0,5$ -ի, ապա հիմքեր չկան ենթադրելու, որ այն նյութի տոքսիկ ազդեցությունը կարող է լինել ընտրողական: Իսկ այն նյութերը, որոնց համար Ֆերգյուսոնի սկզբունքը կիրառելի չէ (ծծմբածխածին, ամոնիակ, կապտաթթու և ուժեղ օրգանական հիմքեր), ցուցաբերում են հարաբերական հագեցվածության ( $P/P_s$ ) առավել ցածր արժեքներ (օր.՝ ամոնիակի համար այն կազմում է 0.0008):

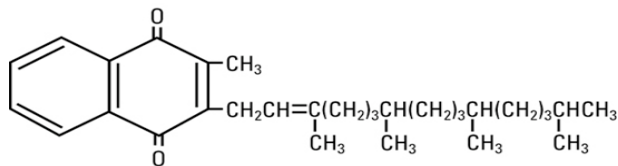
գեցնել նյութի կենսաբանական ակտիվության կտրուկ փոփոխությունների: Օրինակ՝ եթե թիամինի մոլեկուլում (նկ.1.1) պիրիմիդինային կամ թիազոլային օղակներից որևէ մեկի մեթիլ տեղակալիչը վերացվում է, վիտամինային ակտիվությունը առաջին դեպքում նվազում է մինչև ելային ակտիվության 5%-ը, իսկ երկրորդ դեպքում՝ 1%-ը: Իսկ եթե թիազոլային օղակ է ներառվում լրացուցիչ մեթիլենային խումբ (ազոտի և ծծմբի ատոմների միջև), ապա վիտամինային ակտիվությունը հիմնականում վերանում է: Ավելին՝ թիազոլային օղակի փոխարինումը նույն տեղակալիչները պարունակող պիրիդինային օղակով հանգեցնում է հակավիտամինային ակտիվության դրսևորմանը (նկ.1.15):



**Նկար. 1.1.** Թիամին:

Այն օրինաչափությունը, համաձայն որի՝ մոլեկուլի ցանկացած հատված իր կառուցվածքային առանձնահատկություններով մեծ ազդեցություն է ցուցաբերում նյութի դեղաբանական ակտիվության վրա, կողմնային շղթաների վրա հաճախ չի տարածվում:

Օրինակ՝ հնարավոր է, որ վիտամին K-ի մոլեկուլում (նկ.1.2) առկա երկար ալիֆատիկ շղթայի կարճացումը (մասնավորապես խզումը 3-րդ դիրքից) չուղեկցվի հիմնական վիտամինային ակտիվության կորստով:



**Նկար. 1.2.** Վիտամին K1:

Մինչդեռ ակտիվության կախվածությունը մոլեկուլի կառուցվածքային աննշան փոփոխություններից առավել բնութագրական օրինաչափություն է սինթետիկ ժազման նյութերի համար: Օրինակ՝ ամինո խմբի ներմուծումը բենզոսուլֆաթի (նկ.1.3. ա) մոլեկուլ հնարավոր է երեք տարբեր՝ օրթո, մետա և պարա դիրքերում, սակայն հակամանրեային մեծ ակտիվություն ցուցաբերող նյութ (բենզոսուլֆամիդ) առաջանում է միայն այն դեպքում, երբ այդ խումբը անմիջականորեն միացած է սուլֆաթի մնացորդին (1.3. բ):

<p><b>ա) բենզոսուլֆաթու</b></p>	<p><b>բ) բենզոսուլֆամիդ</b></p>	<p><b>գ) խինոլին</b></p>	<p><b>դ) օքսիխինոլին</b></p>

**Նկար 1.3.** Կառույց-ակտիվության կապը բացահայտող կառուցվածքների օրինակներ:

Հիդրօքսիլ(OH) խմբի ներառումը խինոլինի (նկ.1.3.գ) մոլեկուլ՝ հնարավոր է յոթ տարբեր դիրքերում, որի արդյունքում կանխատեսվող յոթ իզոմերներից վեցը հանդես կգան լրիվ իներտ միացությունների դերում և միայն յոթերորդը՝ 8-օքսիխինոլինը (օքսին), կցուցաբերի հակամանրէային և հակասնկային բարձր ակտիվություն (նկ.1.3դ): Նման օրինաչափությունները, անշուշտ, բազմաթիվ են և տրամաբանական:

Քերված օրինակները և բաժնուն արժարժվող մյուս հարցերը, որոնք վերաբերում են նյութի և իր կենսաբանական ընկալիչների փոխազդեցության տարբեր ձևերին, համակորդի ստեղծման և ներհակորդի (մասնավոր դեպքում նաև հակաթույնի) ընտրության խնդրին, ինչպես նաև կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի առանձնահատկություններին, ենթակա են մանրամասն վերլուծությունների:

## **1.2. Դեղի և կենսաբանական թիրախների միջև առաջացող կապերի տեսակները**

Օրգանիզմում թույնի և մոլեկուլ-թիրախի միջև ընթացող փոխազդեցությունները հիմնականում ենթարկվում են նույն օրինաչափություններին, որը բնորոշ է ցանկացած ex vivo ընթացող քիմիական ռեակցիայի: Հետևաբար նման փոխազդեցությունները հիմնականում պայմանավորված են նյութի քիմիական հատկություններով և առաջացող կապի բնույթով (աղ.1.1):

Քիմիական առումով իներտ հանդիսացող բազմաթիվ բարձրատոքսիկ մոլեկուլներ կենսաթիրախների հետ առաջացնում են դիսոցվելու ունակ կապեր, քանի որ նրանց միջև գործող միջմոլեկուլային փոխազդեցության ուժերն ունեն լոկալ բնույթ, և թույնից ձերբազատվող կենսաթիրախը վերականգնում է իր կենսաբանական հատկությունները: Նման դեպքերում բավարար է ձեռնարկել թույնին կապելու և օրգանիզմից դուրս բերելու համապատասխան միջոցառումներ, որպեսզի քիմիական հավասարակշռությունը տեղաշարժվի «տոքսիկանտ-թիրախ» համալիրի քայքայման ուղղությամբ:

Երբեմն մոլեկուլ թիրախի և թույնի միջև առաջանում են ամուր կապեր և վերոհիշյալ համալիրի քայքայումը հնարավոր է դառնում միայն այն նյութերի օգնությամբ, որոնք թույնի հետ առաջացնում են առավել կայուն համալիրներ, քան թիրախը: Մասնավորապես ՖՕՄ-երով արգելակված ացետիլխոլինէսթերազի ակտիվությունը վերականգնելու նպատակով կիրառվում է օքսիմների խմբին պատկանող այնպիսի նյութեր, որոնց փոխազդեցությունը տոքսիկանտի հետ կհանգեցնի ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի դեֆոսֆորիլացմանը (նկ 1.21): Թույնի և կենսաբանական թիրախների փոխազդեցության պրոցեսում կարող են առաջանալ քիմիական տարաբնույթ կապեր, որոնք կարող են լինել իոնական, կովալենտային, իոն-դիպոլային, վանդերվալսյան, ջրածնական և այլն:

### **1.2.1.Վան-դեր-Վալսի կապեր**

Վան-դեր-Վալսի կապերը՝ կապի առավել համընդհանուր տեսակ են, որոնք առաջանում են տարբեր մոլեկուլների բաղադրության մեջ առկա ցանկացած եր-



կու ատոմների միջև, երբ մոլեկուլները հայտնվում են բավարար մոտ հեռավորության վրա: Դրանց առաջացման պատճառը կայանում է նրանում, որ նույնիսկ ցածր էներգետիկ մակարդակի վրա գտնվող մոլեկուլները դեռևս ցուցաբերում են բավարար էներգիա, ինչի հաշվին ատոմները կարող են տատանվել: Ժամանակավոր դիպուկները, որոնք առաջանում են ատոմում այդ տատանումների ազդեցությամբ, դիպուկներ են մակածում հարևան այլ մոլեկուլներում, որի շնորհիվ դրանց միջև առաջանում է ձգողություն: Ժամանակավոր դիպուկների միջև առաջացած փոխազդեցության ուժերը կոչվում են Լոնդոն-Վան-դեր-Վալսի ուժեր: Առաջացող կապի էներգիան փոքր է, սակայն այն էականորեն աճում է, երբ փոխազդող մոլեկուլների միջև շատանում է շփման մեջ գտնվող հատվածների քանակը: Տոքսիկանտի առումով սրանք վերաբերում են արոմատիկ, հետերոցիկլիկ, ալկիլ խմբերին, իսկ ընկալիչների առումով՝ ամինաթթուների (լեյցին, վալին, ալանին) ոչ պոլյար հատվածներին: Եթե փոխազդող մոլեկուլների կոնֆիգուրացիաները համընկնում են այնպես, որ մոլեկուլում ատոմների մի քանի զույգ հայտնվում են այնպիսի հեռավորության վրա, որ դրանց միջև գործի որոշակի ձգողություն, ապա վերջինս լրացուցիչ աճում է վանդերվալսյան ուժերի հաշվին:

Այսպիսով, նյութի և ընկալիչի անմիջական շփման շնորհիվ նրանց միջև կարող է առաջանալ շատ ամուր կապ (ալկիլ շղթայում յուրաքանչյուր մեթիլենային (CH<sub>2</sub>) խմբի էներգիայի ներդրումը 2-4կջ/մոլ է): Մեծ, ոչ պոլյար մոլեկուլների անմիջական շփման շնորհիվ կապի էներգիայի արժեքը կարող է հասնել բավականին մեծ ցուցանիշների:

Աղյուսակ 1.1.

**Կենսաբանական գործընթացներում կարևոր նշանակություն ունեցող կապերի որոշ տեսակներ և դրանց էներգիաների արժեքները**

Կապի տեսակը	Կապի էներգիան կջ/մոլ
1. Վան-դեր-Վալսյան	1-4
2. ջրածնական	4-28
3. իոնական	20-40
4. դոնոր-աքցեպտորային	4-20
5. կովալենտ	200-400
6. իոն-դիպուլային	8-20
7. դիպուլ-դիպուլային	4-12
8. հիդրոֆոբ փոխազդեցություններ	1-6

Կովալենտ կապի առաջացմանը պատասխանատու գործող ուժը հակադարձ համեմատական է փոխազդող ատոմների կամ ատոմական խմբերի միջև եղած հեռավորության յոթ աստիճանին: Հետևաբար այն չի կարող ապահովել կենսահամակարգում ազատ շրջանառվող մոլեկուլ-տոքսիկանտի ձգողությունը ընկալիչի նկատմամբ: Այսպես՝ եթե երկու ատոմների միջև եղած հեռավորությունն աճում է երկու անգամ, ապա դրանց միջև եղած ձգողությունը նվազում է մինչև ելային արժեքի 1/128-ը, և դա այն դեպքում, երբ իոնային ձգողության ուժերը ընդամենը կրճատվում են մինչև ելային արժեքի 1/4-ը, իսկ դիպուլ-դիպուլ

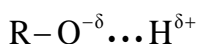
փոխազդեցության դեպքում՝ մինչև 1/16-ը: Այդ գործընթացում առաջնային դեր ունեն էլեկտրոստատիկ ձգողության ուժերը: Միայն այն դեպքում, երբ տոքսիկանտի և ընկալիչի միջև ընթանում է փոխազդեցություն, վանդերվալսյան ուժերը ապահովում են դրանց կողմնորոշումը և տեղայնացումը:

Նմանակ ձևով իոնական կապը դառնում է առավել ամուր և տևական, եթե փոխազդեցությունը ընթանում է ոչ միայն իոնների լիցքերի հաշվին, այլև չլիցքավորված ատոմների միջև գործող վանդերվալսյան ուժերի հաշվին: Վերջինս ջերմաստիճանային տատանումների նկատմամբ առավել զգայուն է, քան իոնական կապը:

Վանդերվալսյան կապի ամրությունը (1-4 կջ/մոլ) աճում է ատոմային զանգվածի աճին զուգընթաց:

### 1.2.2. Ջրածնական կապ

Ջրածնի և էլեկտրաբացասական տարի ատոմի (թթվածին, ազոտ, ծծումբ) միջև առաջացած կապը այս կամ այն չափով բևեռացված է: Դրա հետևանքով ջրածնի ատոմը ձեռք է բերում որոշակի (արդյունաբար) դրական լիցք, և եթե նրա շուրջը հայտնվում է այնպիսի մոլեկուլ կամ խումբ, որը պարունակում է խիստ էլեկտրաբացասական ատոմ կամ անիոն, ապա վերջիններիս չբաժանված էլեկտրոնային զույգի և ջրածնի արդյունաբար դրական լիցքի միջև ձևավորվում է ջրածնական կապ՝



Թերևս ջրածնական կապը (4-28 կջ/մոլ) վանդերվալսյան կապի համեմատությամբ բավական ամուր է, հետևաբար դրա առաջացման համար դեղի և ընկալիչի սերտ հպում պարտադիր չէ: Ջրածնական կապի ստեղծումը հնարավոր է միայն այն դեպքում, եթե դրա առաջացմանը մասնակցություն ցուցաբերող ատոմը դասավորված է -OH կամ -NH խմբերի հետ նույն ուղղության և նրանցից որոշակի հեռավորության վրա (օրինակ՝ O-H...O կապի համար այդ հեռավորությունը պետք է հավասար լինի 2,7 Å<sup>0</sup>-ի): Այդ կապի ամրությունը պայմանավորված է և՛ փոխազդող նյութերի կառուցվածքով, և՛ ջրածնի հետ կապված ատոմների էլեկտրաբացասականությունների արժեքով և աճում է հետևյալ հաջորդականությանը համապատասխան՝ H<P<C=S<I<Br<Cl=N<O<F:

H	P	C	S	I	Br	Cl	N	O	F
2,1	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,4	4

Նկար 1.4. Տարրերի էլեկտրաբացասականության շարքը:

Մեծ է ջրածնական կապի նշանակությունը սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների և ուրիշ բարձրամոլեկուլային միացությունների տարածական կառուցվածքը պահպանելու գործընթացում: Այն նյութերը, որոնք ունակ են խզելու ջրածնական կապը, կարող են խաթարել մակրոմոլեկուլների տարածական կառուցվածքայնությունը: Տոքսիկանտի մոլեկուլը նույնպես կարող է պարունակել խմբեր (X-H), որոնք ունակ են մասնակցելու ջրածնական կապի առաջացմանը:

Եթե այդ խմբերը «ակտիվ ռադիկալի» կառուցվածքային տարրերն են, ապա դրանք մասնակցում են մոլեկուլ-թիրախի հետ բարդ կապի առաջացմանը: Քանի որ ջրածնական կապերը ըստ էության էլեկտրաստատիկ են, ուստի դրանց ուժը թուլանում է դիէլեկտրիկություն ցուցաբերող նյութերի (ոչ էլեկտրոլիտների) առկայությունից:

Ջրածնական կապի առաջացումն ուղեկցվում է նյութի ինչպես իոնացման հաստատունի, գոլորշիացման և հալման ջերմաստիճանների ցուցանիշների, այնպես էլ ինֆրակարմիր լուսակներում դրսևորվող որոշակի փոփոխություններով: Ենթադրվում է, որ նույնիսկ կոմպլեքս-հակածնի և ձևավորվող հակամարմնի միջև ընթացող փոխազդեցությունն ընթանում է վանդերվալսյան ուժերի և ջրածնական կապի հաշվին:

### 1.2.3. Իոնական կապ

Հայտնի է, որ իոնական կապը շատ ամուր է և առաջանում է տարանուն լիցքավորված իոնների միջև: Սակայն կենսաբանական միջավայրերում, որտեղ պարունակվում են մեծ քանակությամբ անօրգանական աղեր և մեծ են իոնափոխանակման ռեակցիաների հնարավորությունները, իոնական կապի գոյատևման ժամանակամիջոցը չի գերազանցում  $10^{-5}$  վրկ-ը: Ամեն դեպքում, եթե իոնականից բացի, ատոմների միջև կարճատև ուժերի ազդեցության հաշվին գոյություն ունի նաև որևէ այլ բնույթի փոխազդեցություն, կապը դառնում է առավել ամուր: Այսպես, օրինակ՝ բոլոր ամինների կատիոնները (բացառությամբ չորրորդայինների) կարբոնաթթուների ամինների հետ առաջացնում են միաժամանակ և՛ իոնական, և՛ ջրածնական կապեր: Ավելին՝ երկու մոլեկուլներ միմյանց հետ կարող են կապվել մի հատվածում իոնական ուժերով, մյուսում՝ վանդերվալսյան: Նման դեպքում նշանակալիորեն փոխվում է և՛ կապի ամրությունը, և՛ գոյատևման ժամանակամիջոցը:

### 1. 2.4. Կովալենտ կապ

Կովալենտային կապը, որն առաջանում է երկու ատոմների միջև ընդհանուր էլեկտրոնային զույգի առաջացմամբ՝ ամենամուրն է բոլոր վերը նկարագրվածներից, քանի որ այդպիսի փոխազդեցության ընթացքում ատոմներից յուրաքանչյուրը ձեռք է բերում ավարտված էլեկտրոնային թաղանթ, իսկ առաջացող միացությունը դառնում է բավական կայուն: Հետևաբար նման կապերը միայն հազվադեպ են մասնակցություն ցուցաբերում տոքսիկ նյութի և ընկալիչների միջև կապի առաջացման գործընթացին: Դա հիմք է ենթադրելու, որ տոքսիկ ազդեցությունը մեծամասամբ ունի դարձելի բնույթ, եթե, իհարկե, հաջողվում է թունավորում հարուցող նյութը ժամանակին հեռացնել: Կովալենտ կապի էներգիան բավականին մեծ է (200-400 կջ/մոլ): Ամենամուր կապը, որը ենթակա է ճեղքման սենյակային կամ մարմնի ջերմաստիճանում, կազմում է ~10 կկալ/մոլ, իսկ այդպիսի էներգիան հիմնականում բավարար չէ կովալենտային կապի ճեղքման համար, հետևաբար դրանք ենթակա են երկարատև պահպանման: Օրգանիզ-

մում այդպիսի օրինակներ են արսենի, սնդիկի, ծարիրի միացությունների առաջացրած կապերը կենսականորեն անհրաժեշտ նյութերի SH խմբերի հետ:

#### **1.2.5. Իոն-դիպոլային փոխազդեցություններ**

Չիոնացված մոլեկուլներից շատերը օժտված են դիպոլ մոմենտով, ինչը նշանակում է, որ դրանց կազմում եղած ատոմները շնորհիվ էլեկտրոակցեպտոր և էլեկտրոդոնոր խմբերի, կրում են մասնակի դրական կամ մասնակի բացասական լիցքեր: Այդպիսի մասնակի դրական լիցքերով ատոմների և հակամուն լիցքավորված իոնների փոխազդեցության շնորհիվ առաջանում են թույլ կապեր, որոնք միջանկյալ տեղ են գրավում վանդերվալայան և իոնական կապերի միջև: Թեև կենսաբանական համակարգերում այդ տեսակի կապեր հայտնաբերվում են հազվադեպ, այնուամենայնիվ դրանք ունեն որոշակի դեր: Իոն-դիպոլային կապի ամենատարածված օրինակ է ջրի մոլեկուլի միացումը լուծույթում առկա բոլոր անիոններին և կատիոններին, որի հետևանքով առաջանում են հիդրատացված իոններ:

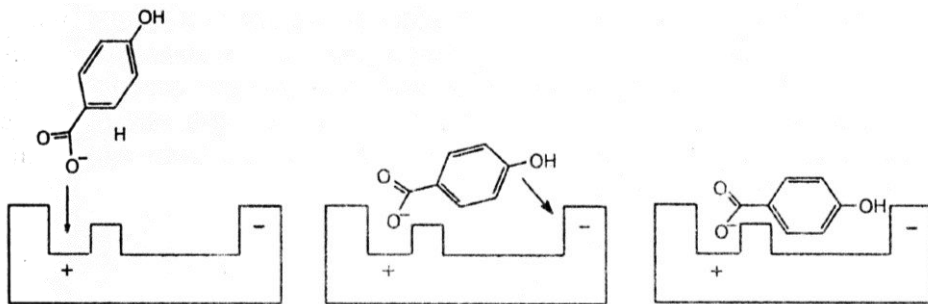
#### **1.2.6. Էլեկտրոնների փոխանցում**

Երկու կամ ավելի զուգորդված կրկնակի կապեր ունեցող մոլեկուլներում էլեկտրոնների մի մասը հայտնվում է ապատեղայնացված վիճակում, և առաջացնում է զուգորդված կապերի ողջ համակարգն ընդգրկող  $\pi$ -էլեկտրոնային ամպ: Ուժեղ բևեռայնություն ունեցող տեղակալիչների շնորհիվ առաջացած և ապատեղայնացված  $\pi$ -էլեկտրոնային ամպում, նորմալ կրկնակի կապի համեմատ, կարող է ստեծվել էլեկտրոնների ավելցուկ կամ դեֆիցիտ: Ուստի տարբերում են  $\pi$  էլեկտրոնային դեֆիցիտով (նիտրոբենզոլ, պիրիդին) կամ  $\pi$  էլեկտրոնային ավելցուկով (անիլին, պիրոլ) միացություններ: Էլեկտրոնների մեծ դեֆիցիտով միացությունները ցուցաբերում են էլեկտրոնային մեծ ավելցուկ ունեցող միացությունների հետ ոչ ամուր համալիր միացություններ առաջացնելու ունակություն: Նմանօրինակ փոխազդեցությամբ է պայմանավորված ռիբոֆլավինի առաջացրած համալիրը տրիպտոֆանի և 5 օքսի-տրիպտամինի հետ: Հարկ է նշել, որ «էլեկտրոնների փոխանցումով համալիրները» կարող են առաջանալ նաև լույսի ազդեցությամբ:

#### **1.2.7. Հիդրոֆոբ փոխազդեցություններ**

Հիդրոֆոբ փոխազդեցություն տերմինը առաջադրվել է Կաուլցմանի կողմից՝ բնութագրելու երկու մոլեկուլների չբևեռացված հատվածների միջև գործող վանդերվալայան ձգողության ուժը, որն առաջանում է ջրի մոլեկուլը շրջապատող կոշտ կառույցների առկայությամբ: Այդ պայմաններում փոխազդող նյութերը միմյանց հետ շփվում են ոչ պոլյար (հիդրոֆոբ) հատվածներով: Ի տարբերություն մաքուր վանդերվալայան և դոնոր-աքցեպտորային փոխազդեցությունների, որոնք նույնպես ձևավորվում են ոչ պոլյար խմբերի փոխազդեցությամբ՝ հիդրոֆոբ կապի առաջացումը պայմանավորված է ջրի հատկություններով, առանց որի մանակցության չի կարող ընթանալ փոխազդեցություն: Այդպիսի կառույցներ

ըը կայունանում են ջրի մոլեկուլներում գործող ջրածնական կապերի շնորհիվ: Ջրի մոլեկուլները միմյանց հետ կապված են ջրածնական կապերով և առաջացնում են եռչափ կառուցվածքներ: Ջրում լուծված երկու ոչ պոլյար մոլեկուլների շփման դեպքում՝ ջրի և այդ մոլեկուլները բաժանող մակերևույթի մակերեսը փոքրանում է, որի հետևանքով այդ սահմանագծում՝ առանց ջրի մասնակցության դժվարանում է նմանօրինակ կառույցների առաջացումը: Ի տարբերություն քիմիական այլ փոխազդեցությունների և կապերի՝ հիդրոֆոր կապի առաջացումը պայմանավորված է հիմնականում լուծիչի մասնակցությամբ: Կապի առաջացման շարժիչ ուժը լուծիչ-լուծված մոլեկուլ համակարգի էնթոպիայի աճն է: Հիդրոֆոր փոխազդեցության արդյունքում մոլեկուլների կառուցվածքի կազմավորումը աճում է (էնթոպիան նվազում է), սակայն լուծիչի (ջրի) մոլեկուլը էականորեն կազմալուծվում է (էնթոպիան աճում է):



**Նկար 1.5.** Կենսաթիրախի և թույնի փոխազդեցության փուլերը:

Հիդրոֆոր կապերը մեծ նշանակություն ունեն ոչ պոլյար քսենոբիոտիկ-մոլեկուլների՝ բջջային և ներբջջային թաղանթների հետ ունեցած փոխազդեցության պրոցեսում: Դա վերաբերում է սպիտակուցների հետ համալիրներ և մակրոմոլեկուլի կոնֆորմացիոն խաթարումներ առաջացնելու գործընթացին: Այլ կերպ «հիդրոֆոր կապ» հասկացությունը չի ենթադրում կապի նոր տեսակ, այլ մասնագիտական գրականության մեջ կիրառվում է որպես կենսաբանական և մակերևույթային երևույթները բնութագրող հասկացություն: Ցածրամոլեկուլային նյութի և կենսաթիրախի փոխազդեցության պրոցեսում գործնականորեն առաջանում են կապի մի քանի տեսակներ (նկ.1.5), քանի որ տոքսիկանտի մոլեկուլը ներառում է բևեռային (երբեմն նաև իոնական) և ոչ բևեռային հատվածներ: Իոնական կապերը, որոնց հաշվին իրականանում է կենսաթաղանթի և տոքսիկանտի մոլեկուլի ձգողությունը, քիչ սպեցիֆիկ են:

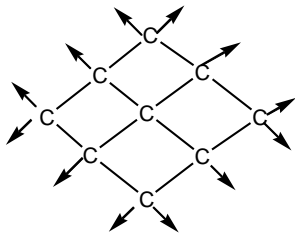
Սակայն եթե թիրախի մոլեկուլում բևեռային և ոչ բևեռային խմբերը տարածականորեն հարմար դիրքորոշում ունեն, ապա այդ հատվածի և տոքսիկանտի մոլեկուլի որոշակի հատվածների միջև՝ պայմանավորված վերջինիս տարածական դիրքորոշմամբ, առաջանում են սպեցիֆիկ կապեր, որին կիստեղի ընկալիչների հետ սերտ շփումը (դիպոլ-դիպոլային փոխազդեցության արդյունքում) և կապի առաջացումը (ջրածնական և վանդերվալսյան ուժերի հաշվին):

### 1.3. Ադսորբցիա

Երբ խոսում ենք որևէ նյութի ադսորբցիայի մասին, ապա ենթադրվում է այդ նյութի դարձելի կուտակումը մակերևույթի վրա: Ադսորբցիայի գործընթացին մասնակցում են կապերի նույն տեսակները (մասնավորապես ջրածնական, վան-դերվալսյան և իոնական), որոնք դրսևորվում կամ անհետանում են նյութի ամբողջ ծավալում ընթացող քիմիական փոխարկումների ընթացքում: Անցյալում ենթադրվում էր, որ ադսորբցիոն գործընթացները տարբերակվում են «քիմիականի» և «ֆիզիկականի»: Սակայն ժամանակի ընթացքում պարզվեց, որ ցանկացած ադսորբցիոն պրոցես քիմիական փոխազդեցություն է, քանի որ այդ դեպքում առաջացող բոլոր կապերը քիմիական են: Մակերևույթը բնութագրվում է երկու առանձնահատկություններով, որոնք պայմանավորում են մակերևույթի վրա և լուծույթում ընթացող ռեակցիաների միջև գոյություն ունեցող քանակական տարբերությունները:

Առաջինը կայանում է նրանում, որ մակերևույթի վրա ստեղծվում է նյութի 100%-անոց կոնցենտրացիա, որի դեպքում քիմիական փոխազդեցության հավանականությունը նույն մակերևույթի վրա արտահայտված աճում է այն պատճառով, որ ադսորբված նյութը ցուցաբերում է աննշան լուծելիություն: Օրինակ՝ ըստ հայտնի թվային տվյալների՝ AgCl-ի մակերևութային կոնցենտրացիան բավականին բարձր է այն դեպքում, երբ հազեցած լուծույթում ( $1 \cdot 10^{-5} M$ ) այն գործնականում բացակայում է:

Մակերևույթը բնութագրող երկրորդ առանձնահատկությունը չհազեցած վալենտականությունների առկայությունն է, որը պինդ նյութի զանգվածում (ոչ թե մակերևույթի վրա) սպառվում է նույնանուն ատոմները կամ մոլեկուլները միմյանց կապելու համար: Այդ երևույթը լուսաբանվում է ներքոբերյալ գծապատկերում:



**Նկար 1.6.** Ածխածնի մնացորդային վալենտականությունները ածխի բեկորում:

Ինչքան փոքր է ածխի բեկորը, այնքան շատ են նրանում մնացորդային վալենտականությունները, և նույնքան էլ ակտիվ ադսորբենտ է այն:

Եթե ադսորբցիան չի ուղեկցվում կովալենտ կապերի առաջացմամբ, ապա այն դարձելի հավասարակշռական պրոցես է, որը համապատասխանում է գործող զանգվածների օրենքին: Ելնելով այդ օրենքից՝ Լենգմյուրը դուրս բերեց մի հավասարում, որից օգտվելով կարելի է ստանալ ադսորբցիայի առավել ճշգրիտ քանակական բնութագիրը, և որը կապ է հաստատում հաստատուն ջերմաստիճանում ադսորբված նյութի և ադսորբենտի զանգվածի միջև.

$$\frac{x}{m} = \frac{abc}{1+ac}$$

**Նկար 1.7.** Լենգմյուրի հավասարումը:

Հավասարումից բխում է, որ հաստատուն ջերմաստիճանում աղսորբված նյութի զանգվածի (x) հարաբերությունը աղսորբենտի զանգվածին (m) հավասար է հավասարման աջ մասի արտահայտությանը, որտեղ c-ն՝ չաղսորբված նյութի կոնցենտրացիան է, a-ն և b-ն՝ աղսորբցիայի հաստատունները հաստատուն ջերմաստիճանում: Հավասարումից բխում է, որ աղսորբենտը հագեցվում է c-ի բարձր արժեքների դեպքում (եթե c-ն շատ մեծ է մեկից, ապա հավասարման աջ մասը ձգտում է b-ին): Սպեցիֆիկ ընկալիչներով դեղերի աղսորբցիայի ընթացքում հաճախ է նկատվում, որ դեղաբաժնի յուրաքանչյուր հաջորդական կրկնապատկման դեպքում ազդեցությունը դառնում է առավել քիչ շոշափելի, պրոցեսը՝ իոնական աղսորբցիայի պարզագույն դեպք, իսկ դեղաչափ-ազդեցություն կախյալ կորը՝ հիպերբոլա:

#### 1.4. Մետաբոլիտներ, հակամետաբոլիտներ և ֆերմենտներ

Համոզվելով, որ քիմիական կառուցվածքի աննշան փոփոխությունները կարող են հանգեցնել ընտրողաբար ազդող տոքսիկ նյութերի կենսաբանական հատկությունների արմատական փոփոխությունների, այս գլխում կքննարկենք նյութի բարձրասպեցիֆիկության դեպքերից մեկը, որը պայմանավորված է որևէ ֆերմենտի բնականոն սուբստրատի (հիմնանյութի) և այդ ֆերմենտի իմիդիատորի (ազդող նյութի) կառուցվածքային նմանությամբ: Մյուս կողմից այդպիսի կառուցվածքային նմանություն կարող է գոյություն ունենալ ազդող նյութի և կոֆերմենտի միջև: Ե՛վ կոֆերմենտները, և՛ այդ սուբստրատները անվանվել են մետաբոլիտներ:

Քիմիական ակտիվության անընդհատությունը պայմանավորված է բջջում ընթացող աճի և տրոհման պրոցեսներով: Գերակշռող մեծամասնությամբ այդ ակտիվությունը դրսևորվում է ֆերմենտների և սուբստրատների միջև ընթացող քիմիական ռեակցիաներով, որի հետևանքով ֆերմենտները մնում են անփոփոխ, իսկ սուբստրատները կովալենտ կապերի ճեղքման և նոր կապի առաջացման արդյունքում փոխարկվում են այլ մետաբոլիտների: Նման փոփոխությունների են ենթարկվում նաև օրգանական կոֆերմենտները: Այդ իմաստով բավական է նշել պարզագույն մի օրինակ, որը վերաբերում է նիկոտինամիդադենիդինոկլեոտիդին (ՆԱԴ): Այն նախ՝ միացնում, ապա՝ կորցնում է 4-րդ դիրքի ածխածնի ատոմի մոտ եղած ջրածինը կամ էլ նմանակ մի գործընթաց, երբ դիֆոսֆոթիամինը՝ 2-րդ դիրքի ածխածնի ատոմին նախ միացնում է ացետիլ խումբ, ապա կորցնում այն:

**Ֆերմենտներ:** Ֆերմենտները սպիտակուցներ են: Կոֆերմենտներից շատերը անօրգանական կատիոններ են, իսկ մյուսները՝ պարզագույն կառուցվածքով օրգանական նյութեր, որոնք սինթեզվում են կա՛մ տվյալ օրգանիզմում, կա՛մ էլ այստեղ են փոխադրվում մեկ այլ օրգանիզմում սինթեզվելուց հետո:

Սուբստրատներին են վերաբերում սնունդը, կամ էլ այն պարզագույն մոլեկուլները, որոնք առաջանում են սննդից՝ այլ ֆերմենտների (քայքայիչ կամ սին-

թեզող) ազդեցությամբ: Ֆերմենտի սպիտակուցային մասը անվանում են ապո-ֆերմենտ: Ներկայումս ֆերմենտների քանակը նշանակալիորեն աճել է այն բանի շնորհիվ, որ բազմաթիվ ֆերմենտներ կարող են գոյություն ունենալ իզոֆերմենտների ձևով: Մետաբոլիզմի գործընթացում ֆերմենտների կենսական կարևոր դերը նրանում է, որ դրանք արագացնում են բջջում ընթացող քիմիական ռեակցիաները, նվազեցնում այն էներգետիկ պատնեշները, որոնց անհրաժեշտ է հաղթահարել ռեակցիայի ընթացքում: Օրինակ՝ ջրածնի պերօքսիդի քայքայման ռեակցիայի ( $H_2O_2=H_2O+O\cdot$ ) ակտիվացման էներգիայի արժեքը կատալազ ֆերմենտի մասնակցությամբ 18 կկալ/մոլ-ից նվազում է 2 կկալ/մոլ, որի արդյունքում ռեակցիայի արագությունը մեծանում  $1,6\cdot 10^{11}$  անգամ:

Տարբեր հաջորդականության ռեակցիաների վերջնական արգասիքները կարող են պաշարել այդ հաջորդականության առաջին ֆերմենտի ազդեցությունը՝ հնարավոր դարձնելով համակարգի ինքնակարգավորումը: Միտոքոնդրիումներում առկա են երեք հիմնական բազմաֆերմենտային համակարգեր՝ շնչառական շղթայի օքսիդիչ-ֆոսֆորիլացման, եռկարբոնաթթուների ցիկլի և ճարպաթթուների  $\beta$ -օքսիդացման համակարգերը: Այդ համակարգերից յուրաքանչյուրում ֆերմենտները միմյանց հետ կապված են քիմիապես, թերմոդինամիկորեն և տարածականորեն: Չեռնաբար որ պահին առաջանում է առաջին ֆերմենտով կատալիզվող ռեակցիայի արգասիքը, նույն պահին վերջինս կարող է դառնալ հաջորդ ֆերմենտի սուբստրատը: Ռեակցիայի ընթացքում ֆերմենտը և սուբստրատը, ինչպես նաև կոֆերմենտը (եթե այն գոյություն ունի) առաջացնում են համալիր:

Ուլտրամանուշակագույն և տեսանելի սպեկտրաչափության մեթոդով ստացվել են այդպիսի համալիրների գոյության և նույնիսկ անջատման բազմաթիվ ապացույցներ: Չայտնի է դրանցից զոնե մեկի, մասնավորապես D-ալանինի, D-ամինաթթվի օքսիդազի և ՖԱԴ-կոֆակտորի առաջացրած համալիրի (ռիբոֆլավինադենիդինուկլեոտիդ) անջատման օրինակ, ինչը հաջողվել է օդի բացակայությամբ՝ հեքսագոնալ բյուրեղների ձևով: Ավելին՝ էլեկտրոնային հարմագնիսային ռեզոնանսի (էՅՄՌ) մեթոդով կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ բյուրեղներում կոֆակտորը գոյություն ունի մոնոհիդրո (ՖԱԴ·H) ազատ ռադիկալի կարգավիճակով:

Ենթադրվում է, որ ֆերմենտների առանձնահատկությունները պայմանավորված են ֆերմենտային սպիտակուցների երրորդային կառուցվածքով, որն ապահովում է շղթայի տարբեր հատվածներում դասավորված առանձին խմբերի միավորումը ակտիվ կենտրոնում: Այսպես, օրինակ՝ լիզոցին ֆերմենտի (անջատվել է հավի ձվի սպիտակուցից) ազդեցությունն իր սուբստրատի (մուրեհին) վրա իրականացվում է միայն այն պայմանով, որ ֆերմենտի մոլեկուլի տարբեր շղթաներում գտնվող ամինաթթուների՝ գլուտամինաթթվի և ասպարգինաթթվի մնացորդները հայտնվեն հնարավորինս միմյանց մոտեցված վիճակում՝ առաջացնելով սպիտակուցի երրորդային կառուցվածքը ապահովող ակտիվ կենտրոն: Ֆերմենտային սպիտակուցների առանձին հատվածների երրորդային կառուց-



վածքներ հայտնաբերելու նպատակով անհրաժեշտ են եղել հետազոտման ռենտգեն կառուցվածքային մեթոդի (ՌԿՄ) ներդրման մեծածավալ աշխատանքներ, որոնց շնորհիվ հաջողվել է բացահայտել բազմաթիվ, այդ թվում ռիբոնուկլեազի,  $\alpha$ -քիմոտրիպսինի, լիզոցիմի և մարդու կարբոանհիդրազի կառուցվածքները:

Նման ձևով ապացուցվել է նաև  $\alpha$ -քիմոտրիպսինի երրորդային կառուցվածքը, որի ակտիվ կենտրոնը առաջանում է տարբեր շղթաներում գտնվող սերին-195 և հիստիդին-57 ամինաթթուների մնացորդների մոտեցման հետևանքով: Քիմոտրիպսինը հետազոտելու նպատակով ուսումնասիրությունները շարունակվել են վերջինիս Օ-ացիլացված ածանցյալի վրա: Ուլտրամանուշակագույն լուսաչափությամբ ցույց է տրվել, որ սերինի մնացորդը, ինչպես նաև այդ ֆերմենտի ակտիվ հատվածի մնացած մասը տեղակայված են խոր լիպոֆիլ ծալքերում:

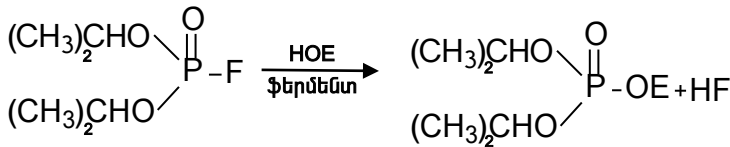
Հաջողվել է մանրամասնությամբ ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի կարբոքսիպետիդազ-Ա ֆերմենտի կառուցվածքը, որը հիդրոլիզում է միայն հիդրոֆոբ կողմնային շղթաներ պարունակող պետիդները: Այս դեպքում նույնպես պարզվել է, որ ցինկի ատոմը, որպես անհրաժեշտ կոֆակտոր, մոլեկուլի մակերևույթի խորքային մասում է՝ լիպոֆիլ խոռոչի անմիջական հարևանությամբ: Մոլեկուլային մոդելների վրա հնարավոր է եղել ցույց տալ, որ գլիցիլ-Լ-ֆենիլալանինի (բնորոշ սուբստրատ) բենզոլային օղակը տեղակայված է նույն խոռոչում, որը դիպետիդի կարբոնիլային խմբի թթվածինը մոտեցնում է ցինկի ատոմին:

Բյուրեղային ռիբոնուկլեազը ֆերմենտ է, որը կենսաբանական համակարգերում ապապոլիմերացնում է ՌՆԹ-ն: Ռիբոնուկլեազը մի ամբողջական կառույց է՝ արտաքուստ հիդրոֆիլ, ներքուստ՝ հիդրոֆոբ, և ունի ճեղք, որում սուբստրատն է: Այն բաղկացած է 124 ամինաթթվից, որոնց հաջորդականությունը նույնպես պարզաբանված է: Ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնում մեկ մոլեկուլ մեթիոնինի և երկու մոլեկուլ հիստիդինի մնացորդներն են, որոնք մերձավոր կարգավիճակում են հայտնվել սպիտակուցի երրորդային կառուցվածքի ձևավորման շնորհիվ:

Թեև բոլոր հայտնի ֆերմենտները սպիտակուցներ են, սակայն հաջողվել է սինթեզել նաև կառուցվածքով պարզ, բայց ոչ սպիտակուցային մոդելային միացություններ, որոնք ունակ են իրականացնելու ֆերմենտի ֆունկցիաները: Այդպիսի նյութերից լավագույններն են օսլայի դեգրադացիայի ճանապարհով ստացված ցիկլոամիլազները (ցիկլոդեքստրիններ): Ցիկլոհեքսամիլազը արդյունավետ էսթերազ է ֆենիլացետատի տարբեր ածանցյալների համար: Ացետատի կարբոնիլային խումբը մոտեցված է ամիլազի երկրորդային հիդրոքսիլ խմբերին, և որքան սերտ է այդ շփումը, այնքան արագ է ընթանում հիդրոլիզը: Բարդ եթերը ացիլացնում է ամիլազի հիդրոքսիլ խմբերից մեկը և ձերբազատվում է ֆենոլ: Այնուհետև ներմոլեկուլային կատալիզի հետևանքով ամիլազը ռեգեներացվում է (հետաճ) ոչ ացիլացված ձևին, և ցիկլը այդ ուղիով կարող է կրկնվել բազմաթիվ անգամներ:

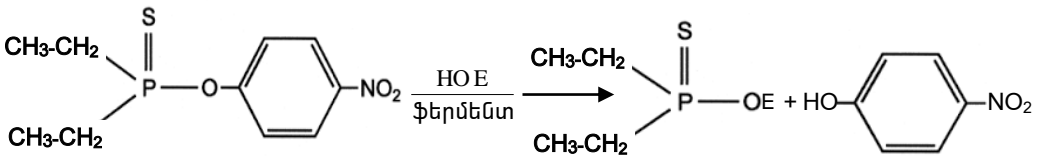
Օրինակից հետևում է, որ ֆերմենտանման ազդեցությունը բնորոշ է նաև 1000-ից մի քանի անգամ ցածր մոլեկուլային զանգվածով, ինչպես նաև պարզ և սիմետրիկ կառուցվածքով նյութերին:

Վերադառնալով իրական ֆերմենտներին՝ հարկ է նշել, որ դրանց ակտիվ կենտրոնները հայտնաբերելու (իդենտիֆիկացնելու) նպատակով առավել հաճախ կիրառվում են այնպիսի ազդանյութեր, որոնք ունակ են այդ ֆերմենտների հետ առաջացնելու ամուր կովալենտային կապեր: Այդ նպատակով մասնավորապես լայն կիրառություն են գտել օրգանական ֆոսֆատները: Այսպես՝ դիիզոպրոպիլֆտորֆոսֆատը (դիֆլուս) փոխազդում է քիմոտրիպսին ֆերմենտի հետ և ֆոսֆոալկիլացնում վերջինիս ակտիվ կենտրոնը, որի արդյունքում ընթանում է ֆտորջրածնական թթվի անջատումը (նկ. 1.8ա): Հարկ է նշել, որ ֆերմենտի ընտրությունը պայմանավորված է վերջինիս՝ մաքուր վիճակով ձեռք բերելու մատչելիությամբ:



**Նկար 1.8. ա)** Քիմոտրիպսինի ֆոսֆոալկիլացումը դիիզոպրոպիլֆտորֆոսֆատով:

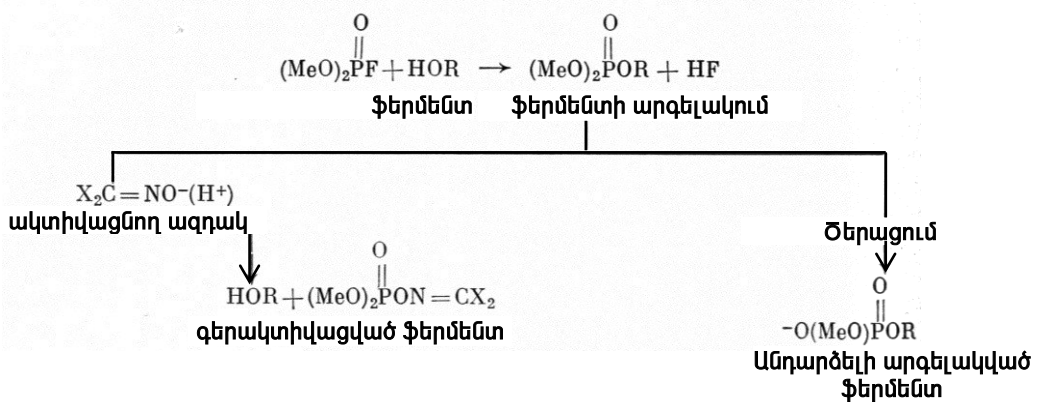
Նույն սկզբունքով է ազդում պարաթիոնը, որը դիէթիլֆոսֆորիլացնելով ֆերմենտի օքսի խումբը՝ անջատում է պ-նիտրոֆենոլ (նկ. 1.8բ):  
 $\sim \text{OE}$



**Նկար 1.8. բ)** Քիմոտրիպսինի ֆոսֆոալկիլացումը պարաթիոնով:

Նկ.1.9-ում ներկայացված է ֆերմենտի ֆոսֆորիլացմանն ուղեկցող հիմնական գործընթացները: Եթե դեռևս չի ընթացել պաշարված ֆերմենտի «ծերացումը», այն կարող է գերակտիվանալ հիդրօքսիլամինի որևէ ածանցյալի անհոնային խմբով: «Ծերացման» երևույթը հայտնաբերվել է Խիբբիգերի կողմից: Վերջինս պարզել է, որ երկրորդային սպիրտների բարդ եթերներն առավել մեծ չափով են նպաստում «ծերացմանը», քան առաջնային սպիրտների համապատասխան եթերները, իսկ «ծերացման» պրոցեսի արագությունը համեմատական է անհոնի վերածվող ալկօքսի խմբի հիդրոլիզի արագությանը: Հայտնաբերվել է, որ ֆերմենտի յուրաքանչյուր մոլեկուլում ակտիվ կենտրոնի հետ փոխազդում է ինհիբիտորի մեկ մոլեկուլ: Արգելակված ֆերմենտի հիդրոլիտիկ ճեղքման արգասիքների վերլուծությունից պարզվել է, որ առաջանում է դիիզոպրոպիլֆոսֆո-

րիլացված սերին, և անջատվում ֆտորջրածնական թթու: Գծանկարի վերլուծությունից հետևում է, որ ֆոսֆորիլացման է ենթարկվում սերինի օքսի խումբը:



**Նկար 1.9.** Ֆերմենտի ակտիվազրկումը ֆոսֆորիլացմամբ և վերականգնումը ակտիվարարներով, եթե «օերացումը» չի ընթացել:

**1.4.1. Մետաբոլիտների անալոզներ, ստացման եղանակները և ազդեցության մեխանիզմը**

Բջջիջներում կամ հյուսվածքներում պարունակվող ընդամենը աննշան քանակներով մետաբոլիտների (սուբստատների և կոֆերմենտների) ակտիվությունը կարող է ընկճվել այդ մետաբոլիտներին նմանակ մյուսերի (մետաբոլիտների անալոզ) ազդեցությամբ: Անալոզների մոլեկուլում կան այնպիսի հատվածներ, որոնք նման են մետաբոլիտի մոլեկուլի համապատասխան հատվածին, որի հաշվին էլ դրանք փոխազդում են ֆերմենտ-սպիտակուցի հետ: Այդ նմանությունը չպետք է սահմանափակվի լոկ մոլեկուլի չափերով, այլ պետք է վերաբերի նաև էլեկտրոնների տարաբաշխման գործոնին, քանի որ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնները խիստ բևեռացված են:

Անալոզի ներհակորդ ազդեցությունը կայանում է նրանում, որ այն զբաղեցնում և դրանով իսկ պաշարում է ֆերմենտի այն հատվածը, որը նախատեսված էր մետաբոլիտին կապվելու համար: Մոլեկուլի աննշան կառուցվածքային փոփոխության շնորհիվ մետաբոլիտը կարող է վերափոխվել համապատասխան անալոզի: Մետաբոլիտի չափից ավելի մեծ կառուցվածքային փոփոխությունները հանգեցնում են ակտիվության կորստի, բայց ոչ ներհակորդության:

Որոշ դեպքերում ներհակորդի դերում (մետաբոլիտի անալոզ) հայտնվում են կառուցվածքով պարզ միացություններ, ինչպես, օրինակ՝ անօրգանական կատիոններ, որոնք մրցակցում են իրենց տեսակին նմանակ այլ կատիոնների հետ և որոնք, հաճախ, ուշադրությունից դուրս են մնում: Նույնիսկ ջրածնի իոնը՝ որպես կարևոր մետաբոլիտ, մրցակցում է օրգանական և անօրգանական կատիոնների հետ:

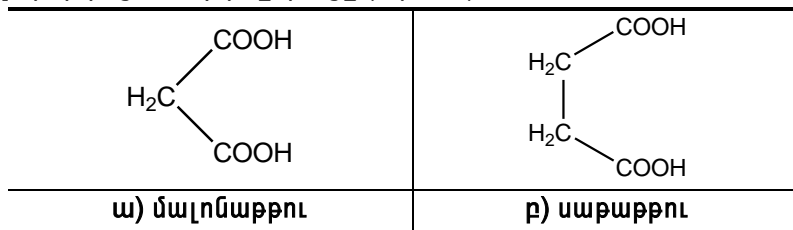
Եթիլ սպիրտը՝ որպես մեթանոլի ներհակորդ, մրցակցության պրոցեսում դուրս է մղում մեթանոլին ալդեհիդդեհիդրոգենազ ֆերմենտով կատալիզվող օքսիդացման գործընթացից: Կարելի է փարկել մրցակցության որոշ օրինակներ այլ պարզ անիոնների միջև: Այսպես՝ պերքլորատ և թիոցիանատ անիոնների ազդեցությամբ վահանազեղծում արգելակվում է յոդիդ անիոնի (J-) կուտակումը

(տե՛ս «Հեմատոքսիկներ» բաժնում «Նատրիումի նիտրոպրուսիդ»): Այդ դեպքում, թերևս չի խանգարվում նույն անիոնի օքսիդիչ ներառումը թիրօքսինի մոլեկուլ:

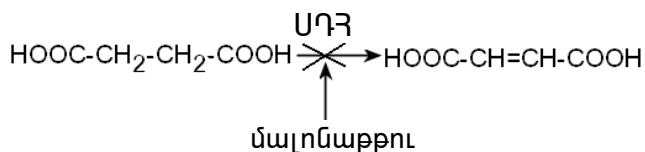
Որոշ ֆիզիոլոգիական գործընթացներ կարգավորվում են նմանակների (անալոգների) զույգով: Մարդու թոքերում պարունակվող երկու պրոստագլանդիններից ՊԳE<sub>2</sub>-ը թուլացնում է բրոնխների մկանները, իսկ ՊԳF<sub>2</sub>-ը՝ նպաստում վերջիններիս կծկմանը:

Ներհակորդի ստեղծման լավագույն ուղին այնպիսի մոլեկուլի կիրառումն է, որը մետաբոլիտի առավել մեծ մոլեկուլում առկա որևէ կրկնվող միավորի հետ ունենա որոշակի նմանություն: Դրա պարզագույն օրինակներից էր, երբ 1910թ. բացահայտվեց օսլան հիդրոլիզող ամիլազի ընկճումը դեքստրինով, մալթոզով և գլյուկոզով: Դա պայմանավորված էր այն հանգամանքով, որ այդ ածխաջուր-ին-հիբիտորներն ունեն օսլայի կառուցվածքային միավորին նմանակ կոնֆիգուրացիա, այն դեպքում, երբ գլյուկոզի ստերիոիզոմերներ գալակտոզը և մանոզը ավելի թույլ ինհիբիտորներ են, մինչդեռ մեկ այլ իզոմերի՝ ֆրուկտոզի դեպքում բացարձակապես բացակայում է ընկճող ազդեցությունը:

Որոշ դեպքերում ոչ մեծ չափերով մոլեկուլների համար ներհակորդներ են իրենց հոմոլոգները: Այսպես, օրինակ՝ մալոնաթթուն, որը սաթաթթվի մերձավոր հոմոլոգն է (նկ.1.10), խոչընդոտում է վերջինիս՝ սուլցինատդեհիդրոգենազով ընթացող օքսիդացման գործընթացը (նկ.1.11):

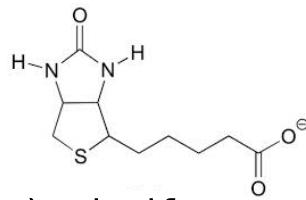


**Նկար 1.10.** Երկհիմն թթուների հոմոլոգիական շարքի առաջին երկու անդամները որպես ներհակորդության օրինակ:

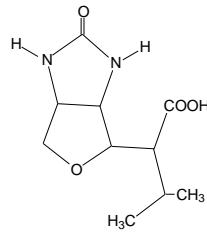


**Նկար 1.11.** Սաթաթթվի օքսիդացման գործընթացի արգելակումը մալոնաթթվով:

Համակորդ-ներհակորդ զույգի ստեղծման օրինակ են մոլեկուլի կազմում առկա ցիկլերի կառուցվածքային ոչ մեծ փոփոխությունները: Օրինակ՝ եթե թիամինի ներհակորդը ստացվել է՝ ծծումբը (S) փոխարինելով էթիլ խմբով, ապա բիոտինի (վիտամին H-ը, որն անջատվել է ձվի դեղնուցից) ներհակորդում՝ ծծումբը (S) փոխարինվել է թթվածնով (O) (նկ.1.12բ):



ա) α-բիոտին



բ) բիոտինի  
ներհակորդ  
(դեթիոբիոտին)

Նկար 1.12.

Ներհակորդ ստեղծելու լավագույն մեթոդ է մի էլեկտրոակցեպտոր խմբի փոխարինումը մեկ այլ խմբով: Օրինակ՝ -COOH ֆունկցիոնալ խումբը կարելի է տեղակալել -COCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> խմբերով, սակայն նման դեպքերում անհրաժեշտ է նկատի ունենալ, որ տեղակալումը չպետք է ուղեկցվի մուլեկուլի հիմնական խմբերի իոնացման աստիճանների փոփոխությամբ:

Օրինակ՝ պարա-ամինաբենզոյաթթվի ամինում ամինո խումբը իոնացված չէ (Նկ. 1.13.ա), ուստի կարթօքսիլ խմբի տեղակալումը սուլֆոթթվի մնացորդով անթույլատրելի է, քանի որ դա կհանգեցնի ամինո խմբի իոնացմանը, և նոր միացությունը այնքան կտրուկ կտարբերվի ելային պ-ամինաբենզոյաթթվի ածանցյալից, որ չի բավարարի վերջինիս ներհակորդ ծառայելու պահանջներին:

Այդ ենթադրությունն ապացուցվել է փորձնականորեն, երբ պ-ամինաբենզոյաթթվի (ամինո) լավագույն ներհակորդի դերում հայտաբերվել է սուլֆանիլամիդ անիոնը (Նկ.1.13բ):

<b>ա) պ-ամինոբենզոյաթթվի (ամինո)</b>	<b>բ) սուլֆանիլամիդ (ամինո)</b>

Նկար 1.13.

Որոշ դեպքերում հաջողվել է ստանալ ներհակորդներ՝ փոխարինելով բենզոլը՝ թիոֆենով, ջրածինը՝ ֆտորով: Այսպես՝ պ-ֆտորթենիլալանինը ծառայում է որպես ֆենիլալանինի, իսկ ֆտորկիտրոնաթթուն՝ կիտրոնաթթվի ներհակորդ (Նկ.1.14):

$\begin{array}{c} \text{F}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{COOH} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$		
<b>ֆտորկիտրոնաթթու</b>	<b>կիտրոնաթթու</b>	<b>պ-ֆտորթենիլալանին</b>	<b>թենիլալանին</b>

Նկար 1.14. Համակորդից-ներհակորդ անցումը բացահայտող կառուցվածքային փոփոխություններ:

Երբեմն կարող է արդյունավետ դառնալ մեթիլ խմբի փոխարինումը քլորով, ինչպես դա առկա է ռիբոֆլավինի ներհակորդներում:

Աղ. 2-ում ներկայացված տվյալներից հետևում է, որ նման փոփոխություններն արդարացված են տարածական գործոններով, և հասկանալի է, թե ինչու ջրածնի փոխարինումը մեթիլ խմբով կամ քլորով ոչ միշտ է, որ նպաստում է արդյունավետ ներհակորդի ստեղծմանը:

Աղյուսակ 2.

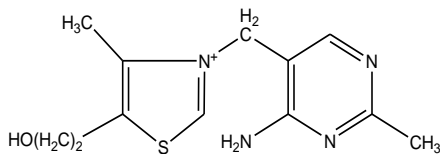
**Մետաբոլիտների ներհակորդների ազդեցության մեխանիզմում կարևոր դեր ունեցող որոշ տեղակալիչների վանդերվալսյան շառավիղները**

Տեղակալիչ	Շառավիղ $A^0$
H	1,2
F	1,35
Cl	1,8
CH <sub>3</sub>	2,0

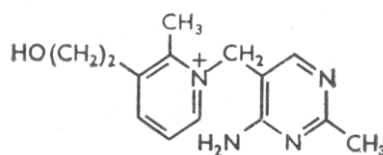
Գոյություն ունեն մետաբոլիտի մոլեկուլի կառուցվածքային ամենատարբեր փոփոխություններ, որոնց նպատակն է եղել դրանք վերափոխել ներհակորդ ազդեցությամբ նմանակների: Բոլոր այդպիսի նմանակների ընդհանուր առանձնահատկությունն այն է, որ այդ փոփոխությունը հիմնված է «տեղակալման միջոցով առաջացող անտագոնիզմի» վրա:

Այդ նմանակների մոլեկուլները կառուցվածքով այնքան քիչ պետք է տարբերվեն սուբստրատից, որ ֆերմենտը քսենոբիոտիկին օգտագործի իր սեփական սուբստրատի դերում: Միաժամանակ նմանակը պետք է բավարար չափով տարբերվի մետաբոլիտից, որպեսզի չկարողանա իրագործել սուբստրատի ֆունկցիան: Այսինքն՝ նմանակը կան չպետք է ունակ լինի մտնելու այն հերթական քիմիական ռեակցիայի մեջ, որն իրագործում է նորմալ սուբստրատը, կան անգամ ռեակցիայի հնարավոր ընթացքի դեպքում սինթեզվի այնպիսի նյութ, որը պիտանի չլինի ֆերմենտին՝ կատալիզելու գործընթացի վերջին փուլը:

Ներհակորդ ազդեցությամբ օժտված նմանակներ են հայտաբերվել մինչև այժմ հայտնի համարյա բոլոր վիտամինների համար: Թիամինի մոլեկուլում թիազոլի օղակի փոխարինումը պիրիմիդինայինով (նույն տեղակալիչների առկայությամբ) առաջացնում է պիրիթիամին (նկ.1.15), որը փորձակենդանու դեպքում հանգեցնում է թիամինային անբավարարության ախտանշանների:



**թիամին**



**պիրիթիամին**

**Նկար 1.15.**

Պիրիթիամինը դուրս է մղում թիամինին՝ ֆերմենտի հետ առաջացրած համալիրից, կամ էլ վիտամին B<sub>12</sub>-ի ներհակորդները՝ նրա կոբալտ չպարունակող նմանակներն են:

Փորձարարական հետազոտությունների արդյունքներից պարզվել է, որ արդյունավետ դեղ ստանալու նպատակով մետաբոլիտի կառուցվածքային փոփոխությունները երբեմն դրական արդյունքների չեն հանգեցնում: Առավել հաճախ նոր դեղը ինչպես ախտահարված, այնպես էլ պիտանի բջիջներում հանդես է գալիս որպես այդ մետաբոլիտի ներհակորդ:

Մետաբոլիտի և նրա նմանակի միջև փոխադարձ կապը հիմնականում մըր-ցակցակային բնույթ ունի: Յուրաքանչյուր զույգ նյութի համար գոյություն ունի տվյալ զույգին բնորոշ ինհիբիտորային ցուցիչ (Ki/Km), որը նմանակի մոլեկուլների թվի հարաբերությունն է 50%-ով պաշարում առաջացնող մետաբոլիտ-մոլեկուլների թվին: Ինչքան փոքր է ինհիբիտորային ցուցիչ արժեքը, այնքան արդյունավետ է տվյալ ինհիբիտորը: Այս հարաբերությունը կենսաբանական տարբեր տեսակների համար ունի տարբեր արժեքներ, սակայն յուրաքանչյուր տեսակի համար այն հաստատուն մեծություն է: Այդ արժեքը բնութագրում է նմանակի և մետաբոլիտի համեմատական խնամակցությունն ընկալիչի նկատմամբ: Ինհիբիտորային ցուցիչ արժեքը միաժամանակ արտացոլում է այդ երկու նյութի հատկությունների տարբերությունը «ազդեցության տեղը» ներթափանցելու ունակությունների առումով, եթե, իհարկե, այն դժվար հասանելի է: Այսպիսով, նմանակի առաջ բերած պաշարումը որոշվում է երկու գործոնով.

1. ընկալիչի նկատմամբ նմանակի և մետաբոլիտի ցուցաբերած խնամակցության չափով,

2. ռեակցիոն միջավայրում նմանակի և մետաբոլիտի համեմատական քանակներով:

#### 1.4.2. Հակամետաբոլիտների ուսումնասիրման պատմությունը

Մետաբոլիտների և դրանց նմանակների ներհակորդությանը վերաբերող հետազոտությունները հիմնականում կատարվել են Ռինգերի կողմից: Վերջինս հայտնաբերեց, որ NaCl-ի լուծույթում Na<sup>+</sup>-ի իոնները ունակ չեն ապահովելու մեկուսացված սրտի կծկումները, եթե այդ իոնները հաշվեկշռված չեն Ca<sup>2+</sup> և K<sup>+</sup> իոններով: Այդ հետազոտությունների շնորհիվ ստեղծվեցին Ռինգերի, Լոկի և Թիրոդի ֆիզիոլոգիական լուծույթները:

Իրականում լիթիումի իոնը (Li<sup>+</sup>) բջջային բաղադրամաս չէ, սակայն ի տարբերություն բոլոր հայտնի իոնների՝ նյարդային գրգիռները փոխանցելու հարցում այն կատարում է նատրիումի (Na<sup>+</sup>) դերը: Լիթիումը ներթափանցում է գորտի մեկուսացված մաշկով՝ նատրիումի փոխադրմանը նմանակ մեխանիզմներով: Լի-նելով միավալենտ կատիոն, այն նատրիումական անցուղիներով արագ անցնում է բջջից ներս՝ մասամբ տեղակալելով (Na<sup>+</sup>) իոնին, թեև այս երկու իոնների տոքսիկոկինետիկական բնութագրերը միմյանցից տարբերվում են. լիթիումը առավել դանդաղ է դուրս գալիս բջջից և խոչընդոտում նատրիումի ներ- և արտաբջջային

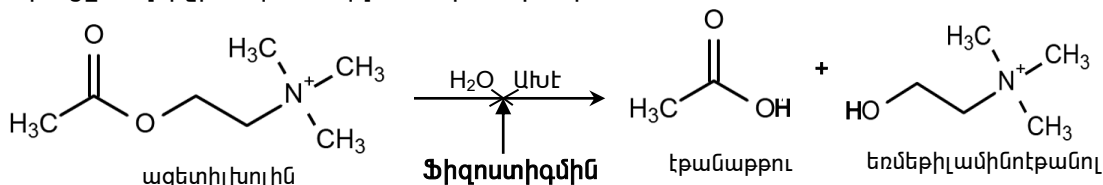


փոխանակության պրոցեսը, ինչպես նաև կալիումի բաշխումը: Չի բացառվում լիթիումի ազդեցությունը նաև մոնոամինների փոխանակության պրոցեսի վրա: Կան տվյալներ նաև նորադրենալինի և դոֆամինի ձերբազատման գործընթացի վրա՝ լիթիումի ընկճող ազդեցության վերաբերյալ (տե՛ս «Նյարդատրոսիկոլոգիան»):

Մետաբոլիտներին և նրանց նմանակներին վերաբերող հաջորդ հայտնագործությունը արձանագրվեց 1910-ին, երբ հայտնաբերվեց, որ որոշ ֆերմենտներ կարելի է պաշարել այնպիսի միացություններով, որոնք իրենց մոլեկուլի կառուցվածքով նմանակում են տվյալ ֆերմենտների սուբստրատներին: Այսպես՝ ամիլազ ֆերմենտի (որը բնականոնում հիդրոլիզում է օսլան) ակտիվությունը ընկճվում է դեքստրինով, կամ էլ սուկցինատդեհիդրոգենազինը՝ մալոնաթթվով, որը տեղակալում է ֆերմենտի սուբստրատ սաթաթթվին (նկ. 1.11):

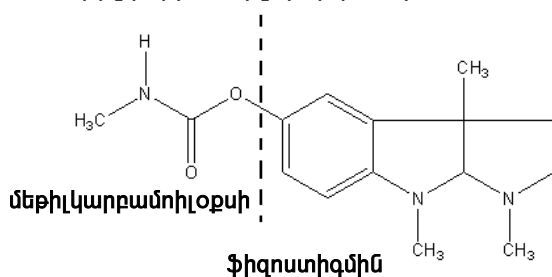
Արդեն նշվեց, որ սուկցինատդեհիդրոգենազի բնականոն ֆունկցիան սաթաթթվի փոխարկումն է ֆունարաթթվի, որին նմանակ մեկ այլ մեխանիզմ պատասխանատու է ածխածնի մոնօքսիդի (C=O) թունավոր ազդեցության նկատառումով. ածխածնի մոնօքսիդը դուրս է մղում հեմոգլոբինի հետ կապված և մոլեկուլի կառուցվածքով իրեն նմանվող թթվածնին (O=O):

Նշված բոլոր հայտնագործությունների կապը դեղի ազդեցության գործոնի հետ ի հայտ եկավ միայն այն բանից հետո, երբ պարզվեց, որ ֆիզոստիգմինի (էզերին) ազդեցությունը սրտի վրա պայմանավորված է ալկալոիդի՝ ացետիլխոլինէսթերազը պաշարելու ունակությամբ: Դրա հետևանքով խափանվում է նյարդամիջնորդանյութով ընթացող ացետիլխոլինի հիդրոլիզի ներքոբերյալ գործընթացը, և վերջինս կուտակվում է սինապսներում:



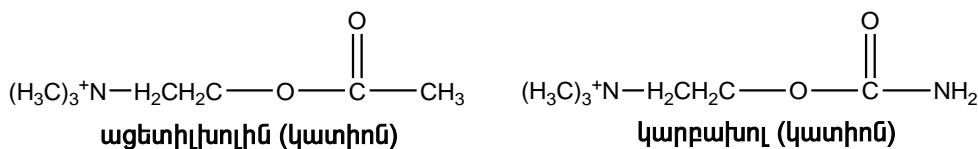
**Նկար 1.16.** Ախտ-ի արգելակումը ֆիզոստիգմինով:

Յետագայում պարզվեց, որ ֆիզոստիգմինի մոլեկուլի ակտիվ մասը, որը պատասխանատու է էսթերազն ընկճելու գործընթացին, կառուցվածքով վերջինիս բավական նման մեթիլկարբամոնիլօքսի խումբն է:



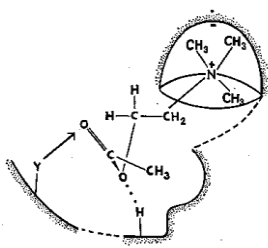
1932թ. պարզվեց, որ կարբամոնիլօքսի խումբ պարունակող կարբախոլը

որոշակիորեն նմանակում է ագետիլխոլինին նաև իր կենսաբանական ակտիվությամբ (նկ.1.17):

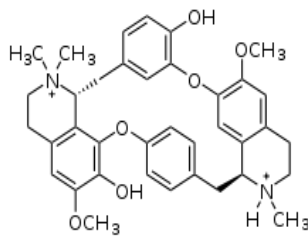


**Նկար 1.17**

Այդ դեպքում հասկանալի դարձավ, որ ֆիզոստիգմինի՝ ագետիլխոլինէսթերազը պաշարելու ազդեցությունը բացատրվում է նրանով, որ ֆերմենտը ինհիբիտորին ադսորբում է իր նորմալ սուբստրատ ագետիլխոլինի փոխարեն՝ շնորհիվ մոլեկուլում առկա նմանակ խմբերի (նկ 1.18):



**Նկար 1.18.** Ագետիլխոլինի փոխազեցությունը ընկալիչի հետ:



**Նկար 1.19.** Տուբոկուրարին:

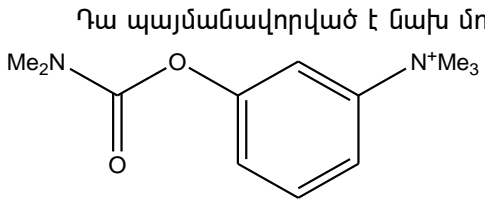
Տվյալ ժամանակաշրջանի համար նման բացատրությունները բավականին բարդ էին թվում և դրանք ընդունվեցին միայն այն բանից հետո, երբ 1934-ին հայտնի դարձավ, որ ագետիլխոլինը բնական սուբստրատ է, որը հանդիսանում է նյարդամկանային սինապսներով նյարդային գրգիռների փոխանցման միջնորդանյութ:

Ավելի ուշ հայտնի դարձավ, որ տուբոկուրարինը (նկ. 1.19) արգելակում է գրգռի փոխանցումը նյարդամկանային սինապսներում այն պարզ պատճառով (ըստ Ինգրի), որ, լինելով չորրորդային ամին, մրցակցության մեջ է ագետիլխոլինի հետ խոլինային ընկալիչներին կապվելու սպեցիֆիկ ռեակցիաներում: Դրա հիմքում ընկած էր տուբոկուրարինի և ագետիլխոլինի կառուցվածքային նմանությունը:

Հետագայում առաջ քաշվեց այն ենթադրությունը, որ բազմաթիվ չորրորդային ազդերի (ամոնիումային, ֆոսֆոնիումային, արսոնիումային, ստիբոնիումային և սուլֆոնիումային) նմանօրինակ և նույնիսկ մի քանի անգամ թույլ ունակությունը նույնպես բացատրվում է ագետիլխոլինին մրցակցելու ունակությամբ:

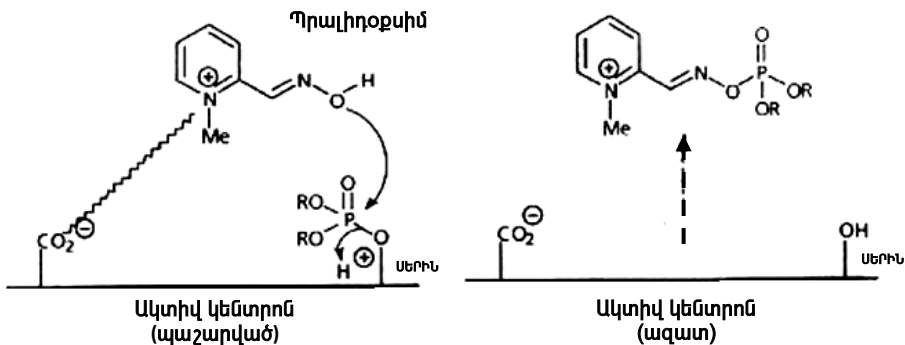
Երբ ֆիզոստիգմինի կառուցվածքային նմանակներ ստանալու նպատակով փորձ արվեց մոլեկուլը վերակառուցել առավել պարզ կառուցվածքով ֆենոլային ածանցյալների (ստանալով եռմեթիլամինատեղակալված նեոստիգմինը (նկ.1.20) կամ այն փոխարինել պիրիդինային ածանցյալ պիրիդոստիգմինով, պարզվեց, որ նորաստեղծ դեղերի ակտիվությունը ոչ միայն չի վերանում, այլև

մեծանում է, և ավելին՝ դառնում է զերծ ֆիզոստիգմինին բնորոշ թերություններից:



**Նկար 1.20** Նեոստիգմին:

Ընտրողականության քիմիական սկզբունքի վրա է հիմնված նաև հակախոլինէսթերազային հակաթույների ստեղծումը: Բավական երկար ժամանակ կլինիկայում որպես հակաթույն կիրառվել է հիդրօքսիլամինը, իսկ ավելի ուշ սինթեզվել է պրալիդօքսինը (Նկ 1.21):



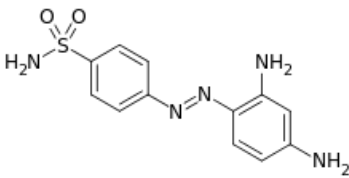
**Նկար 1.21.** Պրալիդօքսինի հակախոլինէսթերազային ազդեցության մեխանիզմը:

Քանի որ ֆոսֆորօզանական միացությունը ոչ ամբողջովին է պաշարում ֆերմենտի ակտիվ հատվածը, և վերջինիս անիոն կապող մասը մնում է ազատ, ուստի թե՛ հիդրօքսիլամինի ( $\text{NH}_2\text{O}^-$ ), թե՛ պրալիդօքսինի մնացորդները (վերջինս առավել ուժեղ) միացնում են ֆոսֆատային խումբը և սերինին ազատում ֆոսֆորիլացված հատվածից: Չորրորդային ազոտի ատոմ պարունակելով հանդերձ՝ պրալիդօքսինը չի կարող ներթափանցել ՈՒԱՊ-ով և ազդել ուղեղի պաշարված ֆերմենտի վրա:

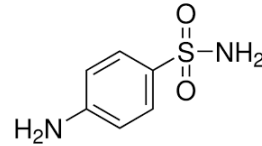
Վերը թվարկված բոլոր նվաճումներին հետևեց այն բարեհաճ պատահականությունը, երբ հայտնաբերվեց առաջին հակավիտամինը: Վուլլի և իր աշխատակիցների կողմից սինթեզվեցին նիկոտինաթթվի երկու նմանակ՝ 3-ացետիլպիրիդինը և պիրիդին-3-սուլֆոթթթուն: Ենթադրելով, որ այս երկու նյութերը կարող են ցուցաբերել վիտամինային ակտիվություն, սննդի հետ համատեղ դրանք տրվեցին նիկոտինաթթվի անբավարարություն ունեցող շների և ստացվեց հակառակ արդյունքը: Նշված երևույթի բացատրությունը հիմնավորվեց, երբ Վուլլսին հաջողվեց ապացուցել, որ սուլֆանիլամինների հակամանրեային ազդեցությունը հանվում է P-ամինաբենզոյաթթվով, ինչը պայմանավորված է դրանց կառուցվածքային նմանությամբ:

### 1.4.3. Սուլֆանիլամիդներ և ֆուլաթթվի այլ ներհակորդներ

Սուլֆանիլամիդների հայտնությամբ 1935թ. շրջադարձային համարվեց քիմիաթերապիայի պատմության մեջ, երբ «Բայեր» դեղագործական ընկերության ներկայացուցիչ Գ. Դոգմակը սկսեց ուսումնասիրել 1932թ.-ին պատենտավորված Protonsil Rubrum (նկ. 1.22ա) ներկը: Վերջինս հականանրեային սուլֆանիլամիդային դեղերից առաջինն էր, որը հստակեցրեց այս շարքի դեղերի արդյունավետությունը մանրէային վարակները բուժելու նպատակով: Հայտնաբերվեց, որ օրգանիզմում պրոտոնզիլի կենսափոխարկման արդյունքում առաջանում է սուլֆանիլամիդ, որի հականանրեային ակտիվության հիմքում վերջինիս մրցակցությունն է բնական մետաբոլիտ հանդիսացող պ-ամինաբենզոյաթթվի նկատմամբ:



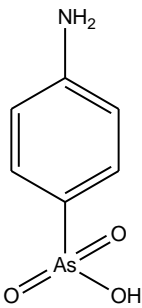
ա) կարմիր ստրեպտոցիդ (Protonsil Rubrum)



բ) սպիտակ ստրեպտոցիդ

Նկար 1.22

Այնուհետև 1935թ. ֆրանսիացի գիտնականների (Պաստերի ինստիտուտ) կողմից հայտնաբերվեց, որ պրոտոնզիլ ընդունած կենդանու մեզը in vitro ակտիվ է միայն վերականգնիչի առկայությամբ: Իսկ դա պայմանավորված է պրոտոնզիլի դիազո (-N=N-) հատվածի վերականգնմամբ և պարա-ամինաբենզոսուլֆաթթվի ամիդի (նկ. 1.22բ) առաջացմամբ: Այս նախադրյալները հատնի էին ավելի վաղ և վերաբերում էր հնգավալենտ արսենի միացության ակտիվացմանը, երբ գերմանացի գիտնական Պաուլ Էրլիխի կողմից հայտնաբերվել էր սալվարսանը (ծագել է salvare-փրկել և arsenicum-արսեն բառարմատներից):



Նկար 1.23.  
Ատօքսիլ:

Եթե 1902թ. Լավերանը և Մենիլը, տրիպանոսոմով վարակված մկներից ներարկելով արսեն, նկատեցին, որ ոչնչացնելով տրիպանոսոմին, այն միաժամանակ վտանգում է կենդանուն, ապա 2 տարի անց Էրլիխը տրիպանեմային կարմիրի (որն արդյունավետ չէր մարդու դեպքում) կիրառմամբ բուժեց վարակված մկներից, որը և դարձավ առաջին քիմիաթերապևտիկ դեղը:

1906թ. Էրլիխի համար Ֆրանկֆուրտում ստեղծվեց ինստիտուտ (Georg Speyer Haus), որը նրան հնարավորություն տվեց ամբողջությամբ նվիրվելու քիմիաթերապիային: Այդ նույն ժամանակ Լիվերպոլում Բրեյնլը և Թոմասը հայտնաբերեցին, որ արսենի պատրաստուկ հանդիսացող ատօքսիլը (նկ. 1.23) բարենպաստ թերապևտիկ ազդեցություն է ցուցաբերում տրիպանոսոմոզով տառապող հիվանդների վրա: Դա իր ազդեցությունն ունեցավ Էրլիխի որոշման վրա՝ համակարգված հետազոտությունների նյութն ուղղելու արսեն պարունակող արոմատիկ միացությունների բուժիչ հատ-

կությունների ուսումնասիրմանը: Նրան վիճակվեց հայտնաբերել միայն սալվարսանը, որը կիրառվեց կլինիկայում 1910թ՝ ուղիղ հինգ տարի անց այն ժամանակից, երբ Շաուդինն (Յոնսոնի մասնակցությամբ) ապացուցեց, որ սիֆիլիսի հարուցիչը դժգույն տրիպոնեման է (*Treponema pallidum*):

Տարիներ անց Երլիխին վիճակվեց գտնել նաև սալվարսանի ճիշտ դեղաբաժինները: Առավելագույն պարազիտատրոպ և նվազագույն օրգանատրոպ դեղեր հայտնաբերելու անհրաժեշտությունը դարձավ Երլիխի և նրա ոչ մեծ աշխատանքային կոլեկտիվի նպատակը: Սկզբում նա կարծում էր, որ բուժման կարելի է հասնել միայն մեկ հարվածային դեղաբաժնով, սակայն փորձնական արդյունքները հանգեցրին այն համոզման, որ միակ հնարավորությունը կոտորակային դեղաբաժիններով երկարատև բուժումն է (պատճառը սալվարսանի մեծ թունայնությունն էր): Այդ օրինաչափությունը դարձավ Երլիխի կողմից մտցված «քիմիաթերապևտիկ ինդեքս» հասկացության հիմքը, որը բնութագրվեց որպես նվազագույն ակտիվություն ցուցաբերող դեղաչափի հարաբերությունը՝ առավելագույն թույլատրելի դեղաչափին: Հետագայում հայտնաբերվեց, որ առավել հուսալի արդյունքների կարելի է հասնել, երբ առավելագույն թույլատրելի դեղաչափի փոխարեն կիրառվի լետալը՝ LD<sub>50</sub> (այն չափաքանակն է, որը հանգեցնում է փորձարկվող կենդանիների 50%-ի մահվան), իսկ նվազագույն ակտիվ չափաբաժնի փոխարեն կիրառվի CD<sub>50</sub> (այն չափաքանակը, որը բուժիչ է փորձարկվող կենդանիների 50%-ի համար): Հետագայում այս մեթոդը կատարելագործվեց նոր ներառումներով: Առաջնորդվելով քիմիաթերապևտիկ ինդեքսով՝ հասկանալի էր դառնում, որ նոր նյութը մարդու համար երկու անգամ պակաս թունավոր լինելով նախորդից, վերջինիս նկատմամբ առավելություն կունենա միայն այն դեպքում, երբ նվազագույն դեղաբաժինը իր ակտիվությամբ երկու անգամ գերազանցի նրան: Այդ սկզբունքների հիման վրա էլ մինչև այժմ քիմիկոսները և կենսաբանները ստեղծում են քիմիաթերապևտիկ ինդեքսի բարենպաստ արժեքով դեղեր:

Երլիխի կողմից կատարված հետազոտությունները ոչ միայն բարձր չզնահատվեցին նրա ժամանակակիցների կողմից, այլև նրա կողմնակիցների և երկրպագուների շարքերում հայտնվեցին նաև բազմաթիվ ընդդիմադիրներ և ախոյաններ: Ժամանակակիցներից շատերը, այդ թվում նաև հիմնական ընդդիմադիրի դերում հանդես եկող ազդեցիկ պաթոլոգ Ուլենգուտը, մնացին այն կարծիքին, որ Երլիխի կողմից առաջադրված վարկածները չունեն փորձարարական բավարար հիմնավորումներ: Ըստ Ուլենգուտի պնդումների՝ դեղի ազդեցությունը պայմանավորված է ոչ թե պարազիտի հանդեպ նրա ցուցաբերած անմիջական ազդեցությամբ, այլ հիվանդի օրգանիզմի բնական պաշպանողական ուժերի խթանմամբ և հարկադրաբար հարմարվելու այն փաստին, որ դեղանյութը արյան մեջ չի առաջացնում հակամարմին: Ընդդիմադիրները շարունակում էին կառչել պարազիտի նկատմամբ դեղի միջնորդված ազդեցությանը վերաբերող իրենց «խեղաթյուրված» տեսակետներից, և անհամաձայնությունները զարգանում են մինչև այն աստիճան, որ Երլիխի կողմից ստացված փորձարարական տվյալներն անգամ չեն հաստատվում: Նույնիսկ 1937թ. մասնագիտական գրականության

մեջ հանդիպող տվյալների համաձայն՝ սուլֆանիլամինոլային դեղերի ազդեցությունը բացատրվում է ֆագոցիտների ակտիվության խթանմամբ:

Ավելին՝ երբ հայտնի դարձավ, որ ատոքսիլը և տրիպոնեմային կարմիրը բուժում են կենդանիների տրիպանոսոմոզը, սակայն *in vitro* չունեն ազդեցություն տրիպանոսոմի վրա, Ուլենգուտն այդ փաստն օգտագործում է Էրլիխի դեմ այն հիմնավորումով, որ նրա փորձարարական զինանոցում գլխավորը ատոքսիլի և տրիպոնեմային կարմիրի հետ կատարված փորձերն էին: Սակայն 1909թ. Էրլիխին հաջողվում է ցույց տալ եռավալենտ արսենի միացությունների *in vitro* ցուցաբերած տրիպանոցիդ ազդեցությունը: Ըստ Էրլիխի՝ հնգավալենտ արսենի միացությունները նույնպես կարող են թունավոր լինել տրիպանոսոմի համար, եթե հաջողվեր դրանց կենդանի պահել կուլտուր հեղուկում մինչև պատրաստուկի վերականգնումը: Թեև Էրլիխի վարկածը հաստատվեց նրա մահից 15 տարի անց, սակայն մինչ այդ նրան հաջողվեց ապացուցել, որ հնգավալենտ արսենի միացություններն *in vitro* դառնում են ակտիվ, եթե դրանց նախապես ձվադրում (ինկուբացիայի) են կենդանի հյուսվածքների (օրինակ՝ լյարդի) առկայությամբ: Այսպիսով, Էրլիխին վիճակվում է բացահայտել այդ միացությունների *in vivo* ակտիվությունը:

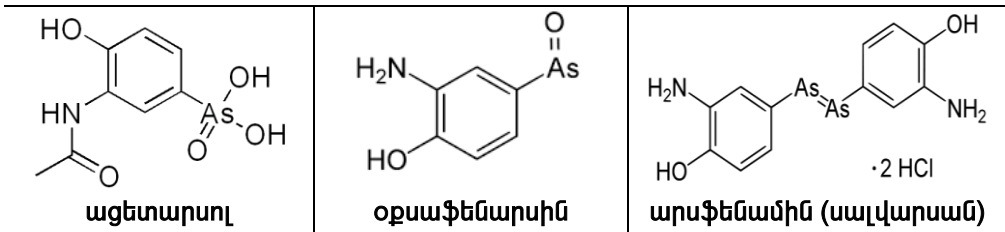
Էրլիխի հիպոթեզը, համաձայն որի՝ դեղի ակտիվության մեխանիզմի հիմքում քիմիական փոխազդեցությունն է, լուրջ հիմնավորում ստացավ, երբ լաբորատոր աշխատանքների արդյունքում հայտնի դարձավ մակաբույծի դիմակայունությունը դեղի նկատմամբ. այն, որ տրիպոնեմային կարմիրի նկատմամբ կայուն տրիպանոսոմը չի կլանում նրան, մինչդեռ նրա նկատմամբ զգայուն տրիպանոսոմները այդ ներկով ներկվում են կարմիր գույն: Իսկ դա նշանակում է, որ դիմակայունություն ձեռք բերած մակաբույծները կորցրել են այն խմբավորումը, որի հաշվին իրականանում է քիմիական փոխազդեցությունը ներկի հետ: Ավելի ուշ Էրլիխը հայտնաբերեց տրիպանոսոմի երկու շտամ, որոնք կայուն են արսեն պարունակող տարբեր արոմատիկ միացությունների նկատմամբ: Այդ երկու շտամների համար խաչաձև դիմակայունության երևույթը հայտնաբերված չէր: Ըստ Էրլիխի ենթադրության՝

ա) կայունությունը պայմանավորված է բենզոլային օղակում որոշ տեղակալիչների առկայությամբ,

բ) հատկապես այդ տեղակալիչներով (օրինակ՝  $\text{NH}_2$  խումբը) է պայմանավորվում արսենօրգանական միացությունների կուտակվելու ունակությունը մակաբույծի օրգանիզմում,

գ) մակաբույծի ոչնչացման համար պատասխանատու է արսենօքսիդային ( $-\text{As}=\text{O}$ ) խմբավորումը:

Այսպիսով, ընտրողական ազդեցությամբ օժտված են հատկապես արսենի այն միացությունները (ացետարսոլ, օքսաֆենարսին, արսֆենամին), որոնք պարունակում են հապտոֆոր և տոքսոֆիլ խմբեր (տե՛ս նկ. 1.24):



**Նկար 1.24.** Արսեն պարունակող օրգանական դեղապատրաստուկներ:

Իսկ հապտոֆոր խմբերի ընկալիչներ կարող են ծառայել կիսաթափանցիկ թաղանթի մոլեկուլները:

Արսֆենամինը (Salvarsan) օժտված էր համեմատաբար պակաս թունայնությանը և ուներ հակամանրէային ակտիվություն: Դա էրլիխի ստեղծած 606-րդ դեղն էր, որի համար 1908թ. նա ստացավ Նոբելյան մրցանակ, թեև վերջինս կլինիկայում կիրառվեց 1910-ին՝ ուղիղ հինգ տարի անց այն ժամանակից, երբ Շաուդինն (Հոֆմանի մասնակցությամբ) ապացուցեց, որ սիֆիլիսի հարուցիչը դժգույն տրիպոնեման է (*Treponema pallidum*):

Եթե չլինեին ֆրանսիացի հետազոտողների այս հայտնագործությունները, ապա սուլֆանիլամիդների փնտրման աշխատանքները՝ նոր միացություններ հայտնաբերելու նպատակով կշարունակվեին դեռևս երկար (փորձի և սխալի մեթոդով), պահանջելով հսկայական միջոցների ներդրում: Հետագայում էրլիխին վիճակվեց հայտնաբերել նաև սալվարսանի ջրում լուծելի ածանցյալ՝ նեոսալվարսանը:

Այս բնագավառի մյուս նվաճումները եղան Մարշալի (1937թ.) կողմից կատարված այն հետազոտությունները, որոնք ցույց տվեցին, որ սուլֆանիլամիդների բուժիչ հատկությունը համեմատական է արյան մեջ դրանց ստեղծած կոնցենտրացիային՝ ապացուցելով հանդերձ, որ տվյալ դեղաբաժնի դեպքում պատրաստուկի արդյունավետությունը կարող է տատանվել հիվանդից-հիվանդ: Հետագայում պարզաբանվեց, որ որոշ դեղերի (մեպակրին) դեպքում արյան մեջ չի պահպանվում կոնցենտրացիայի և ակտիվության համապատասխանությունը:

Սուլֆանիլամիդային դեղերի ազդեցության մեխանիզմը նշանակալի չափով պարզաբանվեց Վուդսի աշխատանքների շնորհիվ: Վերջինիս կողմից ցույց տրվեց, որ հյուսվածքների լուծանգվածքներում, մանրէներում և հատկապես խնորիչային լուծանգվածքում պարունակվում են ջերմության նկատմամբ կայուն ցածրամոլեկուլային նյութեր, որոնք ունակ են ընկճելու սուլֆանիլամիդների հակամանրէային ակտիվությունը: Համադրելով այդ փաստերն արդեն հայտնի այն տվյալների հետ, որ ֆերմենտի ակտիվությունն ընկճվում է տարածական և քիմիական կառուցվածքով սուբստրատին նմանվող նյութով՝ առաջադրվեց հետևյալ տեսակետը. «Խնորիչում հայտնաբերված ինհիբիտորը ֆերմենտի սուբստրատն է, ընդ որում, քիմիական կառուցվածքով բավական նման սուլֆանիլամիդին»:

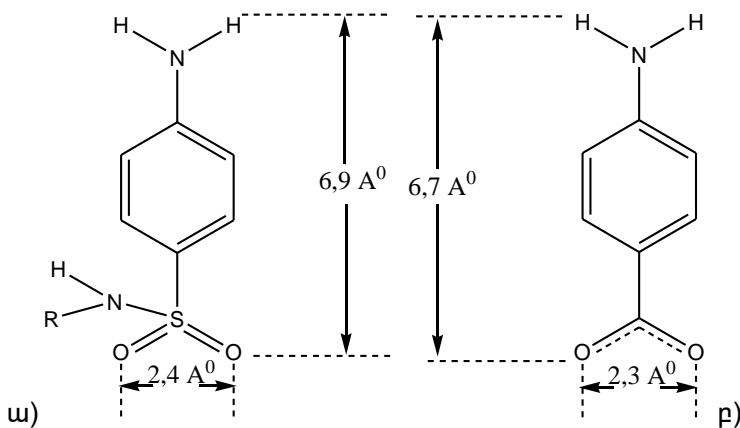
Խնորիչային նգվածքի ֆրակցիոն բաժանման փորձերում պարզվեց, որ

գործող սկիզբը (ազդող նյութը) հիմքում լուծելի ֆրակցիայում է, և նրա ակտիվությունն այնքան մեծ է, որքան արտահայտված է արոմատիկ ամինոխումբը հայտնաբերող գունավոր թեստի ինտենսիվությունը: Չետագա քիմիական փորձերը ցույց տվեցին, որ ակտիվությունն անհետանում է էսթերացմամբ կամ ացետիլացմամբ, վերականգնվում հաջորդաբար տարվող հիդրոլիզով, և կրկին անհետանում ազոտային թթվով մշակելու դեպքում: Դրանով իսկ Վուդսին վիճակվեց ապացուցել, որ ակտիվ նյութը արոմատիկ ամինաթթու է:

Եթե համեմատվի պ-ամինաբենզոյաթթվի և սուլֆանիլամիդային պատրաստուկի անիոնի չափերը, ապա ակնհայտ է դառնում ինչպես նրանց կառուցվածքային նմանությունը, անպես էլ հակամանրեային ակտիվությունը պայմանավորող պ-իզոմերի (նկ. 1.25) անհրաժեշտությունը:

Քանի որ արոմատիկ ամինաթթուներից սուլֆանիլամիդին առավել նման է պ-ամինաբենզոյաթթուն, ապա Վուդսը հատկապես վերջինս փորձարկեց որպես սուլֆանիլամիդային պատրաստուկների մանրեականգ ակտիվության հնարավոր ինհիբիտոր և հայտնաբերեց, որ մեկ մոլեկուլ պ-ամինաբենզոյաթթուն կարող է ընկճել 5000-25000 մոլեկուլ սուլֆանիլամիդ:

Այսպիսով, 1940-ին Վուդսը վերջնականապես ապացուցեց, որ սուլֆանիլամիդային դեղերը պ-ամինաբենզոյաթթվի (նյութեր, որոնք անփոխարինելի են մանրեների կենսագործունեության համար) ներհակորդներն են, հաստատելով Էրլիխի այն ենթադրությունը (տե՛ս «Դեղեր և ընկալիչներ»), որ դեղը՝ պաշարելով ընկալիչը, դժվարացնում է բնականոն սնուցող միջավայրի մուտքը դեպի այն:



**Սկար 1. 25.** ա) սուլֆանիլամիդային անիոն, բ) պարա-ամինաբենզոյաթթվի անիոն:

Թեև ֆոլաթթվի բաղադրության մեջ մտնող պ-ամինաբենզոյաթթուն բազմաթիվ միկրոօրգանիզմների համար անփոխարինելի նյութ է, այնուամենայնիվ կաթնասուններն այն չեն օգտագործում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ վերջիններս ունակ չեն սինթեզելու ֆոլաթթու և այն ստանում են սննդից (որոշ քանակով այն սինթեզվում է աղիքային միկրոֆլորայի կողմից): Մինչդեռ մանրե-

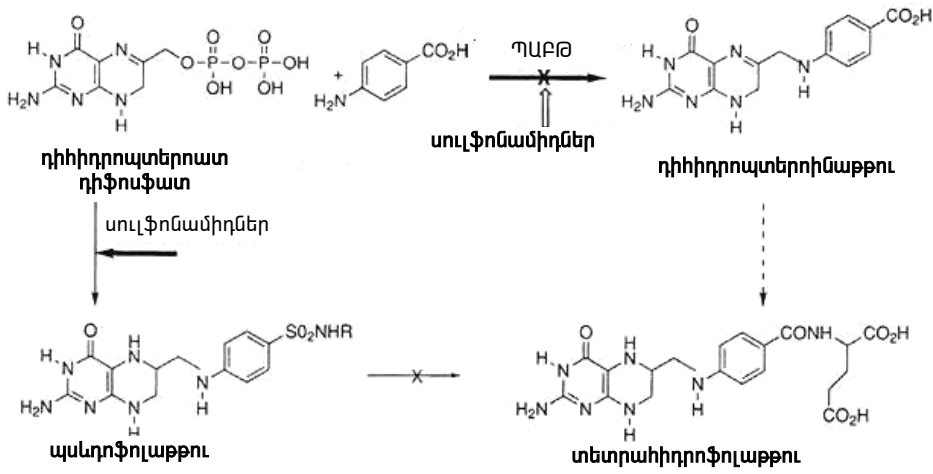


ները (պայմանավորված էներգիա-կախյալ փոխադրիչ համակարգերի բացակայությամբ) սինթեզը իրացնելու համար օգտագործում են ՊԲԹ, պտերին և գլուտամինաթթու՝ ֆոլաթթվի սինթեզի գործընթաց ներգրավելով դիհիդրոպտերատ-սինթազա ֆերմենտին:

Սուլֆանիլամիդները արգելակում են մանրէի (բայց ոչ մակրոօրգանիզմի) ԴՅՊՍ-ը՝ կանխելով ՊԲԹ-ի միացումը պտերիդին դիֆոսֆատին՝ դրանով իսկ ընկճելով բազմացման շրջանում գտնվող մանրէների աճը: ՊԲԹ-ին ունեցած կառուցվածքային նմանության շնորհիվ սուլֆանիլամիդը ներգրավվում է ֆոլաթթվի սինթեզի գործընթացում (1.26)՝ առաջացնելով պսևոֆոլաթթու (կեղծ մետաբոլիտ): Պսևոֆոլաթթուն չի կարող մասնակցել հետագա կենսասինթեզի գործընթացին, քանի որ հանդես է գալիս որպես հակամետաբոլիտ: Սուլֆանիլամիդները սկսում են ազդել այն պահից, երբ վերջանում են բազմացող մանրէի պարասինթեզը պաշարները, և նուկլեինաթթուների հետագա սինթեզը դառնում է անհնար:

Հատկապես այն հանգամանքը, որ նման տարբերությունները սակավ են հանդիպում, խոչընդոտում է մետաբոլիտների հայտնի անալոզների մեծամասնության անմիջական կիրառումը կլինիկական գործընթացում:

Հետագայում (1940թ.) արդեն վիճակվեց խմորիչից անջատել պարասինթեզը պաշարները (բենզոլիլ ածանցյալի ձևով) և ապացուցել, որ այն աճի գործոն է և կենսականորեն կարևոր նյութ՝ *Clostridium acetobutylicum* տեսակի մանրէի համար, ինչպես վիտամինը՝ մարդու:



Նկար 1.26. Ֆոլաթթվի կենսասինթեզի արգելակումը սուլֆանիլամիդով:

Հետագայում հայտնի դարձավ, որ պարասինթեզը պաշարները անփոխարինելի նյութ է նաև այլ տեսակի միկրոօրգանիզմների, այդ թվում մալարիայի պլազմոդիների համար, իսկ որոշ միկրոօրգանիզմներ էլ իրենք են ունակ սինթեզելու այն: ՊԲԹ-ի ներհակորդ հատկությունը in vivo ապացուցվեց Սելբիի կողմից, ըստ որի՝ ՊԲԹ-ի և սուլֆանիլամիդների համատեղ ներմուծումը ստրեպտոկոկով հարուցված վարակի դեպքում հանգեցնում է դեղի ակտիվության լրիվ

կորստին: Ֆիլդսը փորձեց գտնել առավել արդյունավետ մոտեցում քիմիաթերապիայի խնդրին, որի համար օգտվեց Ֆեզտլինի այն աշխատանքներից, որոնք վերաբերում էին ՊԱԲԹ-ի և սուլֆանիլամիդների ներհակորդությանը, արսենի միացությունների ազդեցության մեխանիզմին, թերևս օգտվելով նաև սնդիկի միացություններին վերաբերող իր սեփական աշխատանքներից: Ֆիլդսը եկավ այն եզրակացության, որ մակաբույծի վրա դեղի ազդեցության ընթացքը շատ նման է ֆերմենտի ընկճմանը «քսենոբիոտիկով», և որ ֆերմենտների առավել արդյունավետ ինհիբիտորներից շատերը նրանց սուբստրատների նմանակներն են: Դեղի ազդեցությունը բացատրելու նպատակով մոդելի դերում Ֆիլդսը նկարագրեց ֆերմենտի ինակտիվացման երկու տեսակ՝

ա) ինհիբիտորը կապվում է ֆերմենտի հետ և դուրս է մղում կառուցվածքով իրեն նմանակ սուբստրատին կամ կոֆերմենտին,

բ) ինհիբիտորը միանում է սուբստրատին կամ կոֆերմենտին:

Այս հետազոտությունները զարգացրին Էրլիխի կողմից առաջադրված այն տեսակետը, որ «ֆերմենտները և դրանց մետաբոլիտները գործում են բանալին՝ փականին սկզբունքով»: Քիմիաթերապևտիկ դեղերը կատարում են բանալու դեր, որը համընկնում է փականի (ընկալիչ) հետ այնքանով, որ իրենց մուտքով խափանում են վերջինիս ֆունկցիան: Այս գաղափարները ընդունվեցին մեծ ոգևորությամբ: Սինթեզվեցին մեծաթիվ բնական մետաբոլիտների տարբեր անալոգներ, որոնց մեծ մասը պակաս թունավոր չէին «տիրոջ» օրգանիզմի (մարդու), քան մանրէի համար:

Չետազոտությունները շարունակվեցին դրանց կառուցվածքային փոփոխությունների ուղղությամբ, նպատակ ունենալով ստեղծելու առավել ակտիվ նմանակներ: Այդ առումով հեռանկային էին այն դեղերը, որոնց R-ռադիկալը հետերոցիկլիկ օղակ էր: Այդպիսի միացություններից առաջինը սուլֆապիրիդինն էր, որը հետագայում դուրս մղվեց սուլֆաթիազոլի, իսկ ավելի ուշ՝ սուլֆապիրիմիդինների հայտնագործմանը զուգընթաց: Վերջիններս 1942-ից ճանաչում են գտել որպես ներքին կիրառման և տարատեսակ մանրէային վարակներ բուժելու նպատակով ամենաարդյունավետ և անվնաս սուլֆանիլամիդային դեղամիջոցներ և որոնց էլ պատկանում է առաջատար դերը (հակաբիոտիկների հետ միասին):

Այն հարցին, թե ինչպես են սուլֆանիլամիդները խանգարում ֆոլաթթվի մետաբոլիզմը, կարելի է պատասխանել՝ անդրադառնալով այն միացություններին, որոնք ՊԱԲԹ-ի ներհակորդներ են, բայց ոչ սուլֆանիլամիդների ածանցյալներ: Դրանք կարող են լինել նյութեր, որոնք սուլֆամիդային խմբի փոխարեն պարունակում են սուլֆոնային (C-SO<sub>2</sub>-C) խումբ, կամ նյութեր, որոնք ոչ բոլորն են պարունակում ծծումբ, բայց պարտադիր է, որ էլեկտրոնների բաշխմամբ և կոնֆիգուրացիայով խիստ արտահայտված կառուցվածքային նմանություն ՊԱԲԹ-ին: Այդպիսի ներհակորդ է ատօքսիլը (նկ. 1.27ա): Օրինակ՝ արսենային թթուն ՊԲԹ-ի ներհակորդ չէ և չի ցուցաբերում հակամանրէային ակտիվություն, սակայն այդ առումով այս միացությունը բացառություն է և ունի բավարար կա-

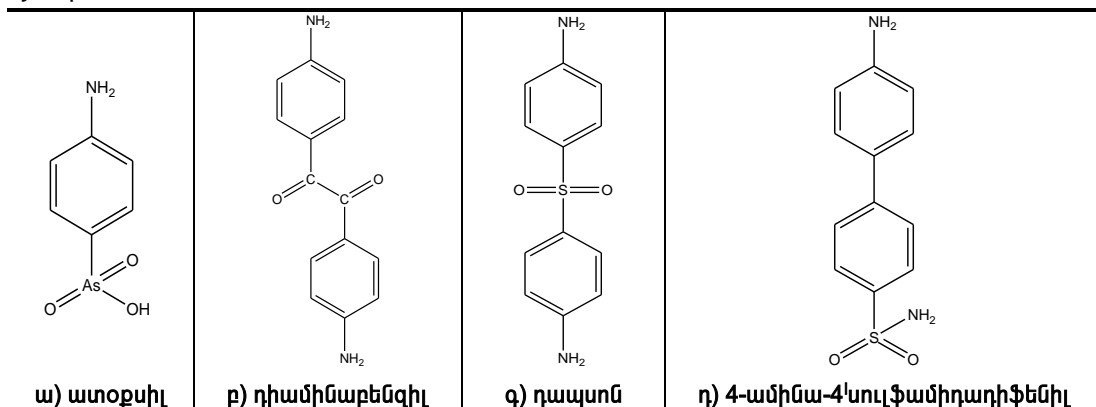
ռուցվածքային նմանություն, որպեսզի մրցակցի ՊԱԲԹ-ի հետ:

ՊԱԲԹ-ի ծծունք չպարունակող մյուս ներհակորդը դիամինաբենզիլն է (նկ. 1.27բ), որը մի քանի անգամ ակտիվ է սուլֆամիլամիդներից և աննշան է զիջում սուլֆաթիազոլին:

Ծծունք պարունակող ՊԱԲԹ-ի բոլոր ներհակորդների համար պարտադիր չէ սուլֆոնամիդային խմբի առկայությունը. օրինակ՝ դապսոնը (1.28գ) պնևմոկոկային վարակների դեպքում մոտ 16 անգամ ակտիվ է սուլֆամիլամիդից, և միաժամանակ գերազանցում է նրան իր թունայնությամբ: Սա կիրառվում է մալարիայի այն տեսակների դեմ, որոնք կայուն են քլորաքինի և ազոտ պարունակող այլ հետերոցիկլիկ միացությունների նկատմամբ, ինչպես նաև ՋԻԱՅ-ի որոշ բարդությունների դեպքում:

Ինչպիսի՞ կառուցվածքային առանձնահատկություններ են անհրաժեշտ միացությամբ՝ ՊԱԲԹ-ի ներհակորդի դերում հանդես գալու հարցում:

Նախապայմաններից առաջինը մոլեկուլում առաջնային արոմատիկ ամինախմբի կամ էլ այնպիսի տեղակալիչների առկայությունն է, որոնք օրգանիզմում հեշտությամբ են ճեղքվում՝ անջատելով առաջնային ամինո խմբեր: Կարելի է ենթադրել, որ այդպես են ճեղքվում ազո- և ազոմեթինային ածանցյալները (ինչպես դա բնութագրական է պրոտոնզիլի համար), մինչդեռ ացիլային և ալկիլային մնացորդները ամինախմբից անջատվում են բավական մեծ դժվարությամբ:



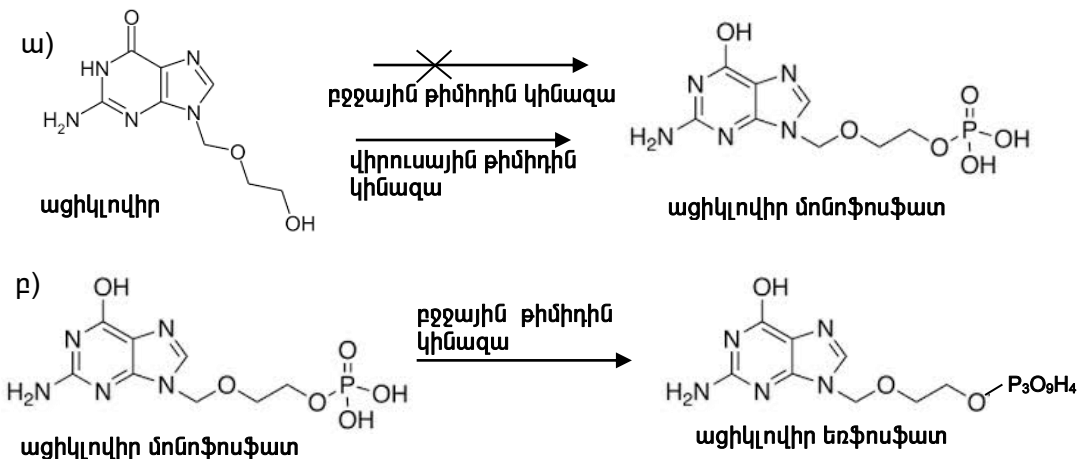
Նկար 1.27

Երկրորդ նախապայմանը ամինախմբի նկատմամբ պարա դիրքում և նրանից ճիշտ մույն հեռավորության վրա (ինչպես ՊԱԲԹ-ի մոլեկուլում է) բացասական լիցքավորված խմբերի առկայությունն է: Ներհակորդի մոլեկուլում որպես էլեկտրաբացասական խմբեր, որոշիչ են C=O կամ S=O էլեկտրոակցեպտոր խմբերը: Թե ինչքանով է կարևորվում ներհակորդի մոլեկուլում ամինո- և էլեկտրոակցեպտոր խմբերի հեռավորությունների համապատասխանությունը ՊԱԲԹ-ի մոլեկուլում առկա տեղակալիչների միջև եղած հեռավորության հետ, երևում է 4-ամինա-4' սուլֆամիդադիֆենիլի (1.27դ) կառուցվածքից, որը ՊԱԲԹ-ի ներհակորդ է:

### 1.5. Ընտրողականություն ցուցաբերող մետաբոլիտների այլ նմանակներ

Թեև մետաբոլիտների նմանակների ստեղծումը առանձնակի դժվարություն չի ներկայացնում, այնուամենայնիվ դժվար է դրանց մեջ գտնել այնպիսինը, որը ցուցաբերի ընտրողականություն՝ լինելով անփոխարինելի թույն ախտածին բջջի և միաժամանակ իր ազդեցությամբ ոչ էական՝ առողջի համար: Այսպես՝ եթե մետաբոլիտը (օրինակ՝ թիամինը) պարունակվում է բոլոր կենդանի բջիջներում, ապա նրա համար ընտրողական ազդեցությամբ օժտված նմանակ ստանալու հավանականությունը բավականին փոքր է: Սակայն որոշ առանձնահատուկ բարենպաստ դեպքերում հաջողվել է հայտնաբերել ընտրողաբար ազդող նյութեր, որոնք հետագայում կիրառվել են որպես արդյունավետ դեղեր: Թերապիայի հաջողվածությունը շատ հաճախ որոշվում է նրանով, որ մի տեսակի բջիջը մյուս տեսակի համեմատությամբ ցուցաբերում է նմանակին կլանելու առավել մեծ ունակություն:

Չերպեսի վիրուսի դեմ ստեղծված ացիկլովիրը ցուցաբերում է խիստ ընտրողականություն ինֆեկցված, բայց ոչ առողջ բջիջների նկատմամբ՝ վերջիններիս հանդեպ հիմնականում մնալով որպես նախադեղ: Չտևաբար դեղի թույլ տոքսիկությունը պայմանավորված է վիրուսային թիմիդին կինազի նկատմամբ նրա ընտրողական վարքով (1.28ա), քանի որ վերջինիս ֆոսֆորիլացման ինտենսիվությունը՝ վիրուսային թիմիդին կինազով բավականին մեծ է բջջայինի համեմատությամբ: Թեև ֆոսֆորիլացման հաջորդ փուլերը ընթանում են մակրօրգանիզմի ֆերմենտային համակարգով (1.28 բ), սակայն առաջացած ացիկլովիրի եռֆոսֆատը լինելով դեզօքսիգուանոզինեռֆոսֆատի կառուցվածքային նմանակը, ցուցաբերում է անհամեմատ մեծ խնամակցություն վիրուսային ԴՆԹ-պոլիմերազի նկատմամբ (ի տարբերություն բջջային պոլիմերազի) և արգելակում է այն:



Նկար 1.28 Ացիկլովիրի ֆոսֆորիլացման փուլերը վիրուսային և բջջային թիմիդինկինազներով:

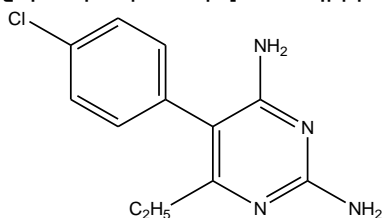
➤ ՌՆԹ վիրուսների (գրիպի վիրուսի) դեմ ընտրողական դեղեր ստեղծելու խնդրում փնտրվեցին և սինթեզվեցին վիրուսի կենսացիկլում կարևոր դեր ունեցող նեյրամինիդազա ֆերմենտի (նեյրամինիդազը մասնակցում է վիրուսի թաղանթի պաշտպանիչ լորձային շերտի ստեղծմանը) արգելակիչներ, որոնք, սակայն, միաժամանակ էին պաշարում մարդու և մանրէների սիալիդազը: Դեղի ընտրողականությունը մեծացնելու անհրաժեշտությունը պահանջում էր արգելակիչի մոլեկուլ այնպիսի խմբերի ներմուծում, որոնք վիրուսի, բայց ոչ մարդու ֆերմենտային համակարգի հետ կհաստատեին լրացուցիչ կապեր (իսկ որպես այդպիսին հայտնաբերվեցին ամոնիումային կամ գուանիդինային խմբերը): Սինթեզվեց գրիպի A-վիրուսի նեյրամինիդազի հանդեպ մեծ խնամակցություն ցուցաբերող և նախորդներից անհամեմատ ակտիվ զանամիվիրը, որը, սակայն, ուներ ցածր կենսամատչելիություն: Կառուցվածքային որոշ փոփոխությունների հետևանքով մեծացվեց վերջինիս և՛ լիպոֆիլությունը, և՛ ակտիվությունը, և՛ կենսամատչելիությունը՝ արդյունքում ստեղծելով խիստ սելեկտիվ հակագրիպային «տամիֆլու» դեղը:

➤ Նույնիսկ մոլեկուլի համեմատաբար աննշան կառուցվածքային փոփոխությունները կարող են նշանակալիորեն ազդել բջջի՝ նյութը կլանելու հատկության վրա: Այդ դեպքում դեղանյութը կամ՝

ա) ընդհանրապես չի անցնում չվտանգված բջիջ,

բ) առավելապես կլանվում է ախտահարված տեսակի կողմից,

գ) խտանում է այն հատվածներում, որտեղ կենտրոնացված են վտանգավոր հարուցիչները, ինչպես դա կատարվում է պիրիմեթամինի դեպքում:



**Նկար 1.29.** Պիրիմեթամին:

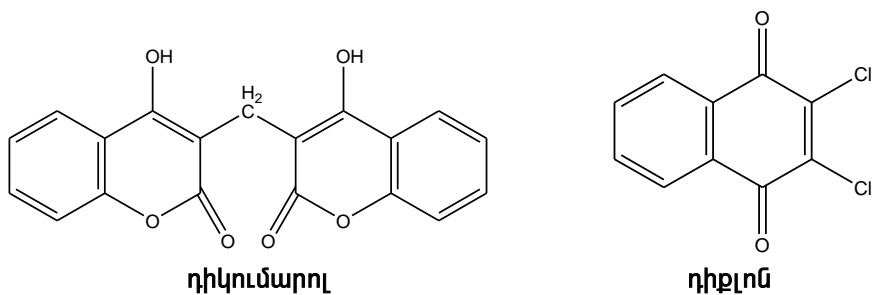
Պիրիմեթամինը (նկ. 1.29) ամենաարդյունավետ հակամալարիային դեղն է, որի մոլեկուլում առկա լիպոֆիլ (Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) տեղակալիչները բարենպաստ ազդեցություն են գործում էրիթրոցիտներում (որտեղ մալարիայի հարուցիչն է) դեղի կուտակման պրոցեսի վրա: Այդ մուկ տեղակալիչները վանդերվալսյան ուժերի հաշվին նպաստում են պիրիմեթամինի ադսորբմանը դիհիդրոֆոլատ-հիդրոգենազ ֆերմենտի վրա:

Հետաքրքիր է նաև այն փաստը, որ որոշ դեպքերում մետաբոլիտի անալոզը կարող է կատարել մետաբոլիտի դեր միմյանց մասն տեսակներից մեկի և ներհակորդի դեր՝ մյուսի համար: Օրինակ՝ դեթիոբիոտինը՝ որպես աճի գործոն ունակ է փոխարինելու խմորիչում եղած բիոտինին (վիտամին H) և միևնույն ժամանակ հանդես գալ որպես բիոտինի ներհակորդ՝ *Laclobacillus casei* մանրէի

դեպքում (տե՛ս «Վիտամիններ»): Դրա պատճառն այն է, որ խմորիչը ունակ է կլանելու ծծմբի ատոմից զուրկ դեթիոբիոտինը, իսկ մանրէն նման հատկություն չի ցուցաբերում:

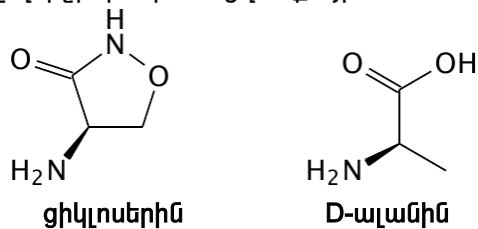
Բնական մետաբոլիտը իր ֆունկցիան կարող է իրականացնել մի քանի ֆերմենտում, ընդ որում, ֆերմենտի ակտիվությունը պաշարելու համար կարող են պահանջվել տարբեր ինհիբիտորներ:

Այսպես՝ վիտամին K-ի ներհակորդը մարդու արյան մեջ դիկլոմարոլն է, այնինչ սնկերի դեպքում նույն վիտամինի ներհակորդը դիքլոնն է (2,3 դիքլոր-նաֆտալինոնը), իսկ դիկլոմարոլը դառնում է ակտիվազուրկ (նկ. 1.30): Դիքլոնը կիրառվում է գյուղատնտեսությունում որպես ֆունգիցիդ:



Նկար 1.30.

Առավել լավ է ուսումնասիրված օքսամիցին հակաբիոտիկի (նախկին անվանումը՝ ցիկլոսերին) ազդեցության մեխանիզմը: Օքսամիցինը (D-4 ամինա-3 իզօքսազոլիդոն) ցուցաբերում է մանրէասպան ազդեցություն, որը, սակայն, ճիշտ ժամանակին կարող է վերանալ, եթե միջավայր ներմուծվի D-ալանինը, քանի որ օքսամիցինը վերջինիս կառուցվածքային նմանակն է (նկ. 1.31):



Նկար 1.31

Ավելին՝ հայտնաբերվել է, որ օքսամիցինը *in vitro* արգելակում է երկու մեկուսացված ֆերմենտների, որոնցից առաջինը՝

ա) L-ալանինը՝ DL ալանինի ռացեմացնելու գործընթացին պատասխանատու ֆերմենտն է և երկրորդը՝

բ) D-ալանինից՝ D-ալանիլ-D-ալանինի սինթեզը կատալիզող ֆերմենտն է:

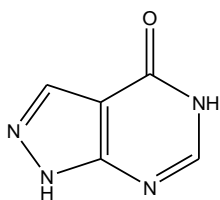
Մինչդեռ վերջին պրոցեսը կատալիզող ֆերմենտի հետ օքսամիցինը կապվում է 100 անգամ ավելի ամուր, քան D-ալանինը՝ մրցակցելով ազատ և դարձելիորեն: Մյուս բոլոր ֆերմենտներն այս դեպքում մնում են անձեռնմխելի: D-ալանիլ-D-ալանին դիպեպտիդը տարբեր պեպտիդների ծայրային կառուցվածքային էլեմենտն է, որից մարենները սինթեզում են իրենց պաշտպանական բջջաթա-

ղանթները, հետևաբար նրա բացակայության պամաններում բազմացման փուլ մտնող մանրէն մահանում է:

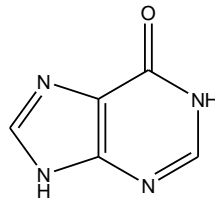
Օքսամիցինի և պեմիցիլինի ազդեցության մեխանիզմների համեմատություներից պարզ է դառնում, որ երկու հակաբիոտիկն էլ ամինաթթուների նմանակն են և երկուսն էլ՝ թեև տարբեր փուլերում, այնուամենայնիվ խանգարում են D-ալանինի մետաբոլիզմը: Սակայն ի վերջո պեմիցիլինը համապատասխան ֆերմենտի հետ առաջացնում է կովալենտ կապ, այսինքն՝ ի տարբերություն օքսամիցինի՝ այն մրցակցային պաշարիչ չէ, և նրա ազդեցությունը դարձելի չէ: Հարկ է նշել, որ օքսամիցինը կիրառվում է միզուղիների ինֆեկցիոն հիվանդությունները բուժելու նպատակով, սակայն գերոդոլաչափերի դեպքում (0,75գ/օր) դրսևորվում են նյարդահոգեկան խաթարումներ:

Մեկ այլ օրինակ է ալոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմը:

Ալոպուրինոլը հիպօքսանտինի նմանակն է (նկ.1.32) և ի տարբերություն պուրինի նմանակների, այն չի ներառվում նուկլեոտիդի կազմում: Ալոպուրինոլը ամենաարդյունավետ դեղերից մեկն է, որը հնարավորություն է տալիս նվազեցնելու միզաթթվի քանակը պոդագրայով հիվանդների շրջանում կամ էլ միզաթթվի ավելցուկ քանակների անջատումով ուղեկցվող հիվանդությունների դեպքում: Նրա *per os* կիրառումը չի ուղեկցվում կողմնակի երևույթներով: Ալոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում հիպօքսանտինի՝ մինև քսանտին օքսիդանալու (քսանտինօքսիդազ ֆերմենտով) գործընթացը պաշարելու ունակությունն է: Օրգանիզմ անցած դեղի ոչ մեծ մասը համապատասխանաբար օքսիդանում է ալոքսանտինի (2,4 դիօքսիպիրազոլոպիրիմիդինի) (տե՛ս «Նեֆրոտոքսիկներ»), որը ցուցաբերում է այդ նույն ֆերմենտով կատալիզվող (քսանտինի օքսիդացում մինչև միզաթթու) ռեակցիան պաշարելու ունակություն:



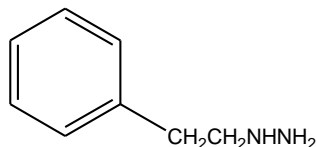
ալոպուրինոլ



հիպօքսանտին

Նկար 1.32

Հիդրազինի ածանցյալներից շատերը, այդ թվում նաև ֆենելզինը (նկ. 1.33)

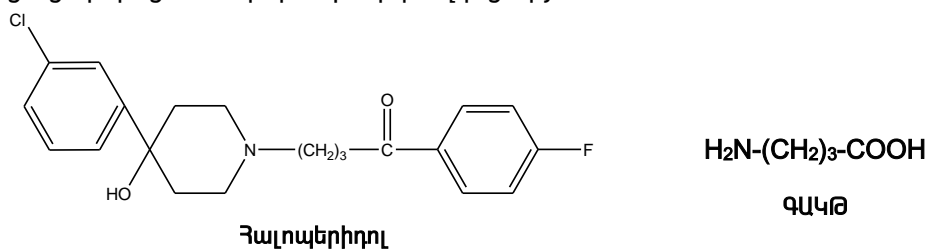


Նկար 1.33. Ֆենելզին:

և կառուցվածքով նրան նման հիդրազինները, որոնք ՄԱՕ-ի արգելակիչներ են, կիրառվում են հոգեկան խոր դեպրեսիաների դեպքում և հանգեցնում են զարկերակային ճնշումը բարձրացնող ամինների (օրինակ՝ թիրամինի) կուտակմանը: Ցավոք, ֆերմենտի ակտիվության վերականգնումը ընթանում է այնքան

դանդաղ, որ հիդրազինի ածանցյալներից ստացվող նման ազդեցությունը, եթե նույնիսկ այն կիրառվում է փոքր չափաքանակներով, բավականին տևական է:

Այն ենթադրությունը, որ տագնապամարիչ հանդիսացող հալոպերիդոլը (նկ. 1.34) ազդում է ԳԱԿԹ-ին (ԿՆՅ-ի արգելակիչ «հորմոն») նմանակ մեխանիզմով, հաստատվեց այնքանով, որ նրա կառուցվածքային նմանակ տրիպերիդոլը ցուցաբերեց նման թերապևտիկ ազդեցություն:



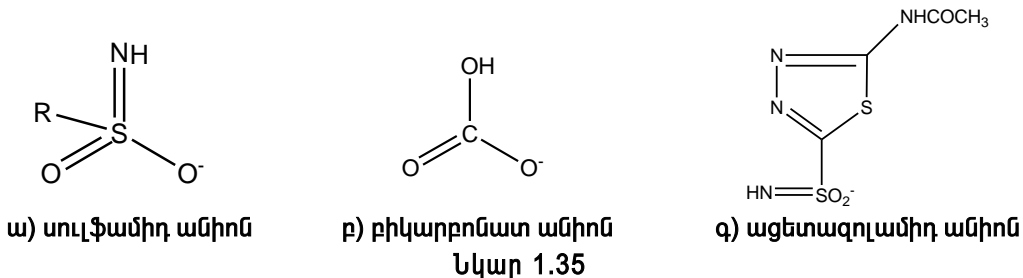
**Նկար 1.34**

### 1.6. Պարզագույն միացությունների որոշ նմանակներ

Վերոհիշյալ օրինակներից բացի, գոյություն ունեն մեկ պարզագույն միացությունների որոշ նմանակներ: Հայտնի է, որ կարմիր սարդերը և այլ ծծող միջատներ ոչնչանում են, երբ հողը մշակում են 0,1%-անոց նատրիումի սելենիտով, որը, սակայն, նույն կոնցենտրացիայով (երբ մշակվում է հողը) վտանգավոր չէ բույսերի համար: Նման թունավորումները պայմանավորված են նրանով, որ Se-ը միջատների օրգանիզմում ընթացող մետաբոլիզմի գործընթացին մասնակցող S-ի միացությունների հակամետաբոլիտն է:

Հարկ է նշել, որ այս բույսերը թունավոր են մեկ կաթնասունների համար, հետևաբար հացահատիկային բույսերի մշակումը սելենի ածանցյալներով չի թույլատրվում:

Հայտնաբերվել է, որ սուլֆանիլամիդների ազդեցությունը հանգեցնում է նրան, որ հավկիթը ձևավորվում է առանց կեղևի և բացի այդ, սուլֆանիլամիդներն առաջացնում են հիմնային դիուրեզ (միզարտադրություն): Նշված դիտարկումները վկայում են, որ սուլֆամիդ անիոնը (նկ. 1.35 ա) խոչընդոտում է բիկարբոնատ անիոնի (նկ. 1.35բ) մոտեցմանը ածխաթթվի անհիդրազին, և որը տեղի չի ունենա, եթե անիդային (=NH) խումբը պարունակում է ինչ-որ տեսակի չմետաբոլիզվող խմբեր:



Հետևաբար, սուլֆանիլամիդների մեծամասնությունը նման հատկություններ չեն ցուցաբերում: Ստացվում է, որ բիկարբոնատ անիոնի հետ մրցակցելու ունակ միացությունների նկատմամբ կառուցվածքային համապատասխանութ-



յան առումով դրվում են ավելի խիստ պահանջներ, քան այն միացությունների, որոնք մրցակցում են պարա-ամինաբենզոլաթթվի հետ:

Ըստ այդ հետազոտությունների արդյունքների՝ նպատակահարմար եղավ նյութի անհոնի կազմության մեջ R տեղակալիչի դերում հետերոցիկլիկ խմբի ներմուծումը, որի նպատակը սուլֆանիլամիդների համեմատ ավելի բարձր իոնացման աստիճան ունեցող միացությունների ստացումն էր (հետերոցիկլիկ տեղակալիչները առավելագույնը կնպաստեն նյութի իոնացմանը): Ստեղծվեցին նյութեր, որոնք իրենց միզամուղ ակտիվությամբ, մոտ 2000 անգամ գերազանցում են սուլֆանիլամիդներին, և որն աճում է իոնացման աճին զուգընթաց: Նըշված դեղերից որպես ուժեղ միզամուղ (per os կիրառման) լավագույնը ճանաչվեց ացետազոլամիդը (դիամօքս): Ացետազոլամիդի (նկ 1.35գ) ազդեցության մեխանիզմի հիմքում ածխաթթվի անհիդրազի պաշարումն է: Այս այն ֆերմենտն է, որի ազդեցությամբ տեղի է ունենում ինչպես ջրի, այնպես էլ բիկարբոնատ իոնի դարձելի ներծծումը պրոքսիմալ խողովակներում:

### **1.7. Մետաբոլիտներին ոչ մանակ ներհակորդներ**

Մետաբոլիտների ներհակորդները ոչ միշտ են լինում նրանց անալոգները: Իրականում գոյություն ունեն նյութեր, որոնք, մետաբոլիտների հետ ոչ մի ընդհանրություն չունենալով հանդերձ, ունակ են փոխազդելու ապոֆերմենտի, կոֆերմենտի, սուբստրատի հետ կամ էլ քայքայելու դրանց: Ներհակորդությանը բավարարող միակ պայմանը խիստ արտահայտված քիմիական խնամակցության առկայությունն է, որը շատ հաճախ նպաստում է կովալենտ կապի առաջացմանը: Ի տարբերություն մետաբոլիտների մանակների՝ այս ներհակորդները դուրս չեն մղվում սուբստրատներով: Այդպիսի ներհակորդի օրինակ կարող է ծառայել թիամինազ ֆերմենտը, որը թիամինը ճեղքում է երկու բաղադրիչ մասերի՝ համապատասխանաբար պիրիմիդինային և թիազոլային օղակների: Հետևաբար այդ ֆերմենտը պարունակող սնունդ (հուն ձուկ) օգտագործող կենդանիների շրջանում հաճախ է զարգանում թիամինի անբավարարությանը բնորոշ ախտանշաններ:

Երկու միացությունների միջև առկա մրցակցային փոխհարաբերությունը դեռևս չի նշանակում, որ դրանցից մեկը անպայմանորեն մետաբոլիտ է: Օրինակ՝ բարիումի քլորիդով հարուցված աղիքների ուժեղ կծկումը մրցակցորեն հանվում է նատրիումի սուլֆատով, որը թերևս աղիքային բնական բաղադրամաս չէ: Պատճառն այն է, որ այդ երկու նյութերի միջև ընթանում է քիմիական փոխազդեցություն, որի հետևանքով բարիումի թունավոր իոնը նստում է անլուծելի բարիումի սուլֆատի տեսքով: Նախքան որևէ նյութ մետաբոլիտների խմբին դասելը անհրաժեշտ է հաստատել, որ այդ նյութը հանդիպում է բնության մեջ, միաժամանակ բացահայտել նրա ծագումը և ֆունկցիաները: Սորֆինը և ալիլնորմորֆինը ծառայում են որպես այդպիսի զույգ միացությունների օրինակ, որոնք թեև մրցակցության մեջ են միմյանց հետ, սակայն և ոչ մեկը բնական մետաբոլիտ չէ:

### **1.8. Դեղի կենսաբանական հատկությունների վրա ազդող գործոններ**

Հաճախ քիմիական կառուցվածքով միմյանց նման երկու նյութերից մեկը

ցուցաբերում է կենսաբանական արտահայտված ակտիվություն, մինչդեռ մյուսի դեպքում այն լրիվ բացակայում է: Այն փաստը, որ մոլեկուլում ընդամենը մեկ մեթիլ կամ մեթիլենային խմբերով (վերջիններս պատկանում են «քիմիապես իներտ» խմբերի շարքին) միմյանցից տարբերվող նյութերը կենսաբանական փորձարկումների պայմաններում տարբեր դրսևորումներ են ցուցաբերում, նշանակում է, որ այդ խմբերի տարածական դասավորվածությունը և էլեկտրոնային ազդեցությունը էապես փոխում է մոլեկուլի քիմիական բնույթը: Այդ դեպքում քիմիական փոփոխությունները համաձայնեցվում են կենսաբանական հատկությունների փոփոխությունների հետ:

**1.8.1.Տարածական գործոնների ազդեցությունը լուծելիության վրա**

Ինչպե՞ս կարելի է բացատրել «քիմիապես իներտ» մեթիլ խմբերի ունեցած խիստ ազդեցությունը նյութի կենսաբանական հատկությունների վրա:

Թեև հայտնի է, որ մեթիլ խմբերը օժտված են հիդրոֆոբ հատկություններով, և վերջիններիս ներմուծումը մոլեկուլ փոքրացնում է նյութի լուծելիությունը ջրում, սակայն երբեմն գործում են այդ օրենքից դուրս հետաքրքիր բացառություններ.

Աղյուսակ 1.3.

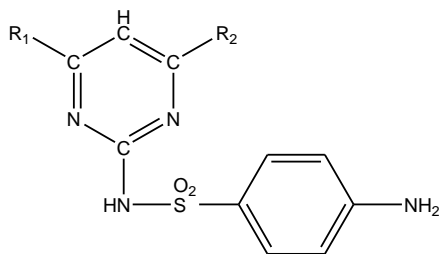
**Ամիլային սպիրտների լուծելիությունը ջրում**

Սպիրտ	Լուծելիություն (200C) գ) 100գ ջրում
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	2,4
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH- CH <sub>3</sub>	4,9
CH <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> )(OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	12,2
ն-բութանոլ	8,2

Աղյուսակ 1.3-ի տվյալներից, որտեղ ներկայացված են որոշ ալիֆատիկ սպիրտների լուծելիության ցուցանիշները ջրում, հետևում է, որ ճյուղավորված շղթայով ամիլ սպիրտները օժտված են առավել մեծ լուծելիությամբ, քան դրանց բնականոն շղթայով իզոմերները: Դա հավանական է այնքանով, որ ջրի մոլեկուլների միջև գործում են ջրածնական կապեր, և որպեսզի նյութը լուծվի ջրում, անհրաժեշտ է հնարավորինս հեռացնել այդ մոլեկուլները, այլ կերպ, խզել ջրածնական կապերը: Ցածրագույն սպիրտների՝ մեթանոլի և էթանոլի դեպքում դա հեշտությամբ է հաջողվում այն պայմանով, որ հիդրօքսիլ խմբերը, որոնք մոլեկուլի նշանակալի մասն են, ունակ են առաջացնելու ջրածնական կապեր այնպես, ինչպես դա առաջանում է ջրի մոլեկուլներում:

Բարձրագույն սպիրտներում որոշիչ նշանակություն է ձեռք բերում կողմնային ալիֆատիկ շղթայի գործոնը: Վերջինս ունակ չէ ներթափանցելու ջրի մոլեկուլների մեջ և տեղաշարժել դրանց, հետևաբար այն, իր հետ մաս ամբողջ մոլեկուլը, դուրս է մղվում ջրի կողմից: Մինչդեռ նման ազդեցությունը թույլ է արտահայտվում այն սպիրտներում, որոնց հիդրօքսիլ խումբը մոտ է մոլեկուլի կենտրոնին (դա բնորոշ է երրորդային ամիլ սպիրտին, որի լուծելիությունը ջրում նույ-

նիսկ ավելի է, քան նորմալ-բութանոլինը): Սուլֆամիդայիրիմիդինային (նկ. 1.36) դեղերի շարքում մեթիլ խմբի ներմուծումը մոլեկուլ կտրուկ մեծացնում է նրա լուծելիությունը (աղ.1.4):



**Նկար 1.36.** Սուլֆամիդայիրիմիդինների ընդհանուր բանաձևը:

Առաջին հայացքից դա զարմանալի է թվում, քանի որ այդ նյութերը թթուներ են, և յուրաքանչյուր նոր մեթիլ խմբի ավելացումը՝ վերջինիս դրական ինդուկցիոն ազդեցության հաշվին նվազեցնում է թթվային խմբի (SO<sub>2</sub>NH-) իոնացման աստիճանը (մեթիլ խմբերը շեղում են էլեկտրոններին NH կապի կողմը և մեծացնում ազոտի ու ջրածնի միջև ձգողությունը):

Աղյուսակ 1.4.

**Լուծելիության աճը ջրում՝ պայմանավորված մեթիլ խմբերի ներմուծմամբ**

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Դեղ	pK <sub>a</sub>	Իոնացման աստիճան (pH=5,2), %	Լուծելիությունը pH=5,2, (37°C), գ.մոլ/լ
H	H	սուլֆադիազին	6,5	3,9	0,0005
CH <sub>3</sub>	H	սուլֆամեթազին	7,1	1,4	0,0013
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	սուլֆամեթազին	7,4	0,7	0,0024

Թերևս դժվար էր կանխատեսել, որ սուլֆադիազինը կլիներ առավել քիչ լուծելի, քան նրա մեթիլացված ածանցյալներն այն պարզ պատճառով, որ այդ շարքի բոլոր անդամների համեմատ այն ունի ամենամեծ իոնացման աստիճանը, մինչդեռ իոնները չեզոք մոլեկուլների համեմատությամբ օժտված են առավել մեծ լուծելիությամբ: Մեթիլ խմբերի ազդեցության հետևանքով առաջացող շեղումների նմանօրինակ դեպքեր կարելի է ակնկալել նաև ուրիշ միացություններում: Հավանաբար մեթիլ խմբերը դժվարացնում են նաև լուծված նյութի ադսորբցիան պինդ ֆազի բյուրեղացանցի վրա, որը և վերջնական արդյունքում հանգեցնում է հավասարակշռության տեղաշարժին լուծելիության կողմը:

Կենսաբանական ակտիվության կտրուկ փոփոխության օրինակներ, որոնք առաջանում են ընդամենը մեկ իներտ տեղակալիչի մուտքով, հնարավոր է հայտնաբերել ցանկացած հոմոլոգիական շարքի սահմաններում: Սովորաբար յուրաքանչյուր հաջորդ անդամին անցումով դիտվում է կենսաբանական ակտիվության աճ (Ռիչարդսոնի օրենք), որը, սակայն, ունի որոշակի սահման, որից այն կողմ յուրաքանչյուր հաջորդ (CH<sub>2</sub>) խմբի ավելացումը հանգեցնում է կենսաբանական ակտիվության կտրուկ նվազման կամ էլ նույնիսկ լրիվ կորստի: Հասկանալի է, որ շղթայի երկարությանը համապատասխան թունավորությունն աճում է, քանի որ յուրաքանչյուր մեթիլենային խմբի լրացուցիչ մուտքը մոլեկուլ,

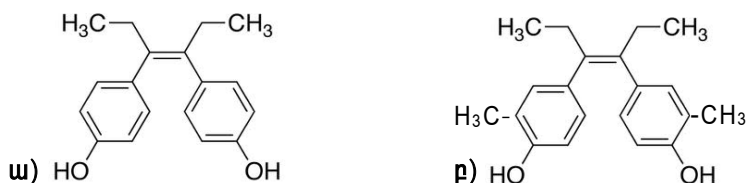
վանդերվալսյան ուժերի հաշվին ստեղծում է ևս մի նոր կապի առաջացման հնարավորություն՝ հանգեցնելով ընկալիչների հետ կապն ապահովող ադսորբցիոն ունակությունների մեծացման:

### 1.8.2. Տարածական գործոնների ազդեցությունը խելատագոյացման վրա

8-օքսիխինոլինի հակամանրեային ազդեցությունը (տես գլուխ 10.2) որոշակի չափով ընկճվում է մոլեկուլի 2-րդ դիրքում մեթիլ խմբի մուտքով: Ալկիլ խմբի նման ազդեցությունն ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է կենսաբանական մակերևույթի հետ ակտիվ հատվածի շփման ընթացքում առաջացող տարածական խոչընդոտներով: Անգամ լուծույթում 2-մեթիլ-8-օքսի խինոլինը՝ ունակ է համալիրագոյացմամբ տարբերակելու  $Al^{3+}$  և  $Fe^{3+}$  կատիոնները, որի պատճառը նույնպես մեթիլ խմբերի տարածական դիրքորոշումն է: Տարածական արգելքների նմանօրինակ դեպքերի, որոնք հարուցվում են մեթիլ խմբերի կողմից, կանդրադառնանք այլ բաժիններում:

### 1.8.3. Տարածական գործոնների ազդեցությունը ընկալիչների և ֆերմենտների վրա

Որպեսզի մոլեկուլը համապատասխանության մեջ լինի ացետիլխոլինի ընկալիչների հետ, այն պետք է պարունակի չորրորդային ազոտի ատոմ, որի տեղակալիչներից մեկը հինգ ածխածնի ատոմից բաղկացած ուղիղ շղթան է: Շղթայի երկարեցումը անգամ մեկ մեթիլենային խմբով հանգեցնում է կենսաբանական ակտիվության կորստի: Ակտիվությունը առավելագույնի է ձգտում այն դեպքում, եթե ազոտի մյուս տեղակալիչներից երկուսը մեթիլ խմբեր են: Այդ խմբերից մեկի փոխարինումը ջրածնով կամ էթիլ խմբով հանգեցնում է կենսաբանական ակտիվության կտրուկ անկմանը: Ֆերմենտները ևս հաճախ ցուցաբերում են այնքան բարձր սպեցիֆիկություն, որ անգամ մեկ մեթիլ խմբի վերացումը կամ ներառումը կոֆերմենտի կամ սուբստրատի մոլեկուլ հանգեցնում է կենսաբանական ակտիվության անկման կամ նույնիսկ կորստի: Դիֆոսֆոթիամինի կարգավիճակում գտնվող թիամինը հանդես է գալիս որպես կոֆերմենտ, որը կատալիզում է կենսաբանական համակարգերի համար խիստ կարևոր պիրոխաղողաթթվի դեկարբօքսիլացման ռեակցիան՝ ինքը չենթարկվելով վերօքս փոփոխության:



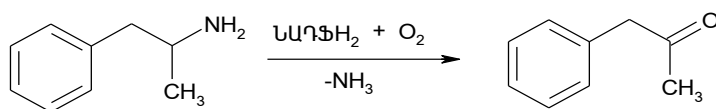
**Նկար 1.37.** Ստիլբեստրոլի և նրա ներհակորդի մոլեկուլները և նրանց կառուցվածքային տարբերությունները:

Թերևս հայտնի է այն, որ մոլեկուլի կենսաբանական ակտիվությունը կարող է փոխվել անգամ մեկ մեթիլ խմբի ներառումով կամ հեռացումով: Համանման ձևով՝ մեթիլ խմբերի ներմուծումը էստրոգեն հորմոն ստիլբեստրոլի մոլե-

կուլ (ֆենոլային հիդրօքսիլի նկատմամբ օրթո դիրք), հանգեցնում է նրան, որ նրա էստրոգեն հատկությունը փոխվում է հակաէստրոգենի (նկ.1.37):

Երբեմն մեթիլ խմբերը խանգարում են դեղի տարածական համապատասխանությանը դեստրոկտիվ ֆերմենտի նկատմամբ և դրանով մեծացնում նրա կենսաբանական ազդեցությունը: Այսպես՝ ամֆետամինը ցուցաբերում է համեմատաբար երկարատև հիպերթենզիվ ազդեցություն, որը բացակայում է ցածրագույն հոմոլոգ 2- ֆենիլէթիլամինի դեպքում:

Դա բացատրվում է ամֆետամինի՝ մոնօքսիդազի քայքայիչ ազդեցության նկատմամբ ցուցաբերած կայունությամբ, թեպետև ամֆետամինի այլ մետաբոլիտների շարքում հայտնաբերվել է նաև լետալ արգասիք ֆենիլացետոնը (նկ. 1.38):



**Նկար 1.38.** Ամֆետամինի կենսափոխարկումը ֆենիլացետոնի:

Նույն կերպ կարելի է ուժեղացնել կորտիկոստերոիդների և ստերոիդային սեռական հորմոնների ազդեցությունը՝ մոլեկուլ ներմուծելով ֆտոր իոն կամ մեթիլ խմբեր: Վերջիններս՝ որպես իներտ տեղակալիչներ, հնարավոր է, որ ցուցաբերեն պաշտպանիչ ազդեցություն՝ փոքրացնելով դեստրոկտիվ ֆերմենտների նկատմամբ ունեցած տարածական համապատասխանությունը:

#### 1.8.4. Էլեկտրոնային ազդեցությունը իոնացման

##### և վերականգնման գործընթացների վրա

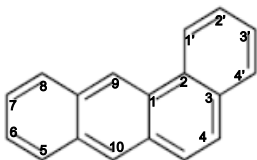
Մեթիլենային խումբը այն փոքրաթիվ էլեկտրադոնոր խմբերից մեկն է, որը ցանկացած պայմաններում տրամադրում է էլեկտրոններ, անկախ այն բանից, թե էլեկտրոնային փոխանցումը դրական ինդուկցիոն (պարզ կապի շղթայով), թե՞ դրական մեզոմեր ազդեցության (էլեկտոնի փոխանցում կրկնակի կապի շղթայով) հետևանք է:

Ածխածնի ատոմի հետ կապված էլեկտրոդոնոր մեթիլային խմբերը մեծացնում են մոլեկուլի հիմնայնությունը և նվազեցնում թթվայնությունը: Մեթիլ խմբի միացումը ազոտին՝ երկրորդային ամինի առաջացմամբ, հանգեցնում է նյութի հիմնայնության աճին (համապատասխանաբար հիմնայնության փոփոխություններ են ընթանում նաև երրորդային ամինների առաջացմամբ): Հիմնայնության մասն փոփոխությունները սովորաբար արտահայտված չեն, և pK-ի արժեքի փոփոխությունը չի կարող գերազանցել մեկ միավորը: Սակայն այդ փոփոխությունները կարող են ներազդել կենսաբանական պրոցեսների վրա այն դեպքում, երբ pK-ի ցուցանիշը մեկ միավորով տարբերվում է այն pH-ից, որի դեպքում կատարվում է կենսաբանական փորձարարությունը: Դա կարող է հանգեցնել նրան, որ երկու դեղերից մեկը կդառնա հինգ անգամ ավելի իոնացված, քան մյուսը: Եթե իոնական ձևերից մեկը (իսկ դա հաճախ է պատահում), օրինակ կատիոնը, կեն-

սաբանական առումով անհամեմատ ակտիվ է, քան չեզոք մոլեկուլը, ապա նման փոփոխությունը կարող է որոշիչ գործոն դառնալ կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերելու հարցում:

**1.8.5. Էլեկտրոնային ազդեցությունը ածխաջրածինների կանցերոզեն հատկությունների վրա**

Ուսումնասիրված է կենսաբանական ազդեցության և քիմիական կառուցվածքի միջև եղած կապը ինչպես կանցերոկանգ, այնպես էլ կանցերոզեն նյութերի համար, ընդ որում, վերջիններիս դեպքում առավել մանրամասնորեն: Հատկապես այն վերաբերում է մեթիլ խմբերի դերին, որոնք բազմացիկլիկ ածխաջրածիններին հաղորդում են կանցերոզեն հատկություններ: Ցույց է տրվել, որ այդ միացությունների համար ընդհանուր առանձնահատկություն է ֆենանտրենային կամրջակի առկայությունը (3,4 կապի առկայությունը 1,2 բենզանտրացենի մնացորդում (նկ.1.39), որը կանցերոզեն ակտիվության անհրաժեշտ, բայց ոչ բավարար պայմանն է): Այդ կամրջակը ստացել է K տիրույթ անունը: Առանց տեղակալիչների հանդես եկող բենզանտրացենը կանցերոզեն հատկություն չի ցուցաբերում, որը, սակայն, ձեռք է բերում, եթե 5-րդ, 6-րդ, 9-րդ կամ 10-րդ դիրքերում ներմուծվում են մեթիլ խմբեր: Հատկապես առավել ուժեղ կանցերոզեն հատկություններ են ցուցաբերում 9-րդ և 10-րդ դիրքերում մեթիլ տեղակալիչ ունեցող ածանցյալները:



**Նկար 1.39.** 1,2- բենզանտրացեն:

Եթե տեղակալումը կատարվում է ֆենանտրենային կամրջակում (օրինակ՝ 3-րդ դիրքում), ապա կանցերոզեն ակտիվությունն անհամեմատ փոքրանում է: Այս փաստի հավանական բացատրությունը կայանում է նրանում, որ ֆենանտրենային կամրջակը պետք է ազատ լինի այնպիսի ատոմներից կամ ատոմական խմբերից, որոնք իրենց ծավալով կարող են խանգարել մոլեկուլի մոտեցմանը բջջային բաղադրիչներից որևէ մեկին:

Ա. Պյուլմանի կողմից առաջարկվեց հիպոթեզ, համաձայն որի՝ բազմացիկլիկ ածխաջրածինների կանցերոզեն հատկությունները դրսևորվում են միայն այն ժամանակ, երբ նշված դիրքերում համապատասխան տեղակալիչի (օրինակ՝ մեթիլ) ներմուծման ճանապարհով ֆենանտրենային կամրջակի էլեկտրոնային խտությունն աճում է մինչև 1,28e (K-տիրույթ): Հետագայում Ա. Պյուլմանը և Բ. Պյուլմանը ենթադրեցին, որ K-տիրույթով է պայմանավորված արոմատիկ ածխաջրածինների π-էլեկտրոններով կապ առաջացնելու հնարավորությունը՝ բջջի ինչ-որ անհայտ բաղադրիչի հետ: π-էլեկտրոնների նմանօրինակ բաշխումը մոտավորապես համապատասխանում է օ-խինոիդային կառույցներին:

Թեև Պյուլմանների տեսակետը մինչև այժմ մնում է մասնագետների ուշադ-

րության կենտրոնում, սակայն ոչ մի դեպքում չի կարելի այն համարել ապացուցված, քանի որ այդ վարկածի դեմ են ուղղված տարբեր փորձարարական եզրահանգումներ.

ա) Չետագոտողների մի խմբի կարծիքով թեև 1,2 բենզանտրացենի 1' 2' 3' 4'-մեթիլ տեղակալված ածանցյալները պարունակում են մեծ էլեկտրոնային խտություն ունեցող ֆենանտրենային կամրջակ (K-տիրույթ), սակայն վերջիններս կանցերոզեն ակտիվություն չեն ցուցաբերում:

բ) Չետագոտողների մյուս խմբի կարծիքով կովալենտ կապի առաջացումը ոչ մի ընդհանուր բան չունի ածխաջրածինների կանցերոզենության հետ, և պընդում են, որ դրա հիմնական պատճառը այն է, որ այդ նյութերը դժվար են ենթարկվում, կամ էլ գործնականորեն չեն ենթարկվում կենսափոխարկման: Իսկ մետաբոլիտները հիմնականում չեն ցուցաբերում կանցերոզեն ակտիվություն այն հիմնավորմամբ, որ նման ազդեցությունը ուղիղ համեմատական կախվածության մեջ է հյուսվածքներ ներթափանցող, բայց չկենսափոխարկված ածխաջրածինների կոնցենտրացիայի հետ:

Ուլտրամանուշակագույն լուսակի տեսանելի մարզում կատարված լուսաչափական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ թեև որոշ կանցերոզեններ ցուցաբերում են ուժեղ էլեկտրադոնոր հատկություններ, սակայն բազմաթիվ են այն նյութերը, որոնք ուժեղ էլեկտրոդոնորներ լինելով հանդերձ, օժտված չեն այդ հատկությամբ: Բևեռաչափությամբ ապացուցվել է, որ ալկիլացնող խմբեր չպարունակող, սակայն քաղցկեղածին նյութերի ամենաարտահայտված բնութագրական առանձնահատկությունը էլեկտրոն տալու և միացնելու ունակությունն է: Եվ քանի որ էլեկտրոնի անցումը մոլեկուլից մոլեկուլ պահանջում է սերտ շփում վերջիններիս միջև, ուստի տարածական գործոնները կարող են խանգարել դրան: Եվ իրականում Ալիսոնի և Նեշի կողմից կատարված հետազոտություններից հայտնի դարձավ, որ 5-րդ դիրքում (նկ.1.39) առավել երկար շղթայով տեղակալիչներ ունեցող բազմացիկլիկ ածխաջրածինները իրենց կանցերոզենությամբ զիջում են 5-մեթիլբենզիլանտրացենին, որը թերևս առավել ուժեղ կանցերոզեն է, քան բենզիլանտրացենը: Այնուամենայնիվ, անկախ վերը նշված առանձնահատկություններից՝ կանցերոզեն ածխաջրածինները և ազոբենզոլները իրենց ֆունկցիան իրականացնում են՝ կապվելով բջջային սպիտակուցների հետ այնպես, որ խաթարվում է գենետիկ վերահսկման մեխանիզմը:

### **1.9. Մետաղներ կապող նյութեր: Ընտրողականությանը նպաստող գործոններ**

Յուրաքանչյուր բջջում գոյություն ունեցող բազմաթիվ միացությունների միջև (մասնավորապես ամինաթթուները) գոյություն ունի մրցակցություն նրանցում առկա մետաղի հետ համալիրագոյացման ռեակցիաների առաջացման գործընթացում: Ենթադրվում է, որ մետաղները սպիտակուցների հետ կապվում են առաջին հերթին հիստիդինային և ցիստինային (հնարավոր է նաև լիզինի) մնացորդների միջոցով: Մետաղներ կապելու առավելապես բարձր ունակությամբ օժտված վերոհիշյալ երկու ամինաթթուներից առաջինի դեպքում դա իրական-

նացվում է մոլեկուլում առկա իմիդազոլային օղակով, իսկ երկրորդ դեպքում՝ սուլֆհիդրիլ խմբով: Դրա ապացույցն է միոզլոբինի ռենտգեն-կառուցվածքային հետազոտությունը, որով ապացուցվել է, որ երկաթի և հիստիդինի իմիդազոլային օղակի ազոտի միջև գոյություն ունի ամուր կապ: Պեպտիդները և սպիտակուցները մետաղների նկատմամբ ցուցաբերում են ավելի թույլ խնամակցություն, քան ամինաթթուները, որովհետև ամիդային (CONH) խումբը համարյա չի իոնացվում, և մետաղը հիմնականում վերջինիս և ծայրային ամինախմբի միջև է: Այն հարցին, թե ինչպես են մետաղները իրականացնում իրենց ֆունկցիան մետաղ պարունակող ֆերմենտներում, տրվել է տարբեր հիմնավորումներ:

Գիտնականների մի խմբի բացատրությունը հետևյալն է. մետաղները ծառայում են որպես կամրջակ սուբստրատի և սպիտակուցի միջև, որը հավանաբար ակտիվացնում է մետաղին՝ նրանից վերցնելով էլեկտրոն: Արդյունքում ձեռք բերելով ավելցուկային դրական լիցք, մետաղը վերցնում է սուբստրատի էլեկտրոնները՝ նրանում առաջացնելով քիմիական փոփոխություններ: Այլ կերպ՝ մետաղով հարուցված էլեկտրոնային դեֆորմացիան սուբստրատի մոլեկուլում հանգեցնում է ակտիվացման էներգիայի փոքրացմանը:

Էլեկտրոնային հարմազնիսային ռեզոնանսի մեթոդով կատարված հետազոտությունները, որոնք վերաբերում էին մանգան պարունակող երկու՝ կրեատինկինազա և մկանային էնոլազա ֆերմենտներին, ցույց են տվել, որ դրանցից առաջինի մեջ մետաղը կապված է ադենոզինդիֆոսֆատ կոֆերմենտի և սուբստրատի հետ (բայց ոչ սպիտակուցի), իսկ երկրորդում, հավանաբար, այն կամրջակ է սուբստրատի և սպիտակուցի միջև:

Մասնագետների մյուս խմբի մեկնաբանությամբ մետաղի ատոմի միակ դերը կայանում է սպիտակուցների բնականոն կազմավորումն ապահովելը երրորդային կառուցվածքների առաջացման ճանապարհով, որի հաշվին պոլիպեպտիդային շղթայում միմյանցից հեռացված երկու կամ երեք ամինաթթվային մնացորդներ մոտենում և առաջացնում են ակտիվ կենտրոն:

Իրականում գոյություն ունեն բազմաթիվ ֆերմենտներ, որոնց ֆունկցիոնալ զործունեությունն ընթանում է առանց մետաղի օգնության (օրինակ՝ տրիպսինը): Սակայն այն ֆերմենտները, որոնց մետաղն անհրաժեշտ է, վերջինիս կապում են այնքան ամուր, որ շատ դեպքերում չի հաջողվում այն հեռացնել դիալիզով կամ նույնիսկ խելատազոյացնող միջոցներով: Գոյություն ունեն մետաղ կապող այլ միացություններ, որոնք նույնպես կարևորագույն դեր են կատարում կենդանի բջիջներում: Դրանց առաջին հերթին վերաբերում են պտերիդինները (այդ թվում նաև ֆոլաթթուն), պուրինները, ինչպես նաև ռիբոֆլավինը, որը մետաղի նկատմամբ առավել մեծ խնամակցություն է ցուցաբերում մասամբ վերականգնված վիճակում: Որպես մետաղ կապող և լայն տարածում ստացած նյութ է սպերմինը ( $(H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2)$ ), իսկ դիամիններից՝ սպերմիդինը և կադավերինը:

Ֆոսֆատների բոլոր տեսակներն ունակ են կենդանի բջիջներում կապելու մետաղները: Մեծ ճշգրտությամբ որոշվել են  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  իոնների հետ ադենոզինդեֆոսֆատի առաջացրած համալիրների կայու-



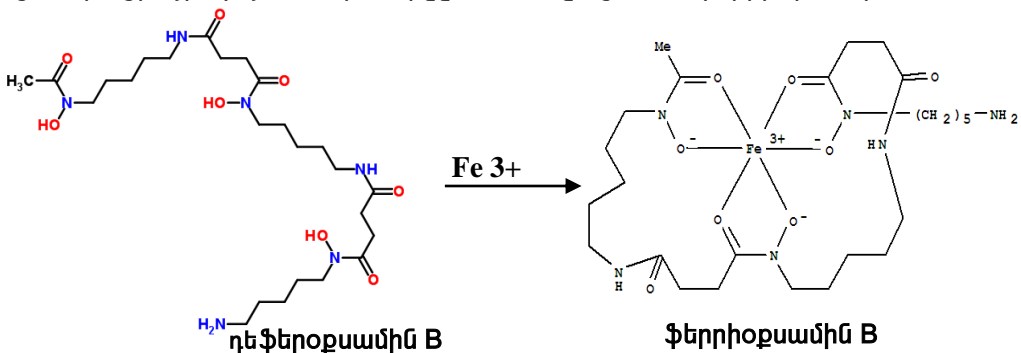
նության հաստատունները: Միաժամանակ հայտնաբերվել են պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդների առաջացրած համալիրներ մետաղների հետ, և պարզվել է, որ թվարկված միացությունների մեծամասնության կայունության հաստատունները իրենց թվային արժեքներով մոտ են ամինաթթուների հետ նույն մետաղների առաջացրած համալիրների համապատասխան ցուցանիշներին: Միայն պորֆիրինների դեպքում այդ արժեքը անհամեմատ մեծ է, և դրանք այնքան ամուր են պահում երկաթի ատոմը, որ անգամ ռադիոակտիվ երկաթով չի հայտնաբերվել պորֆիրինին կապված երկաթի փոխանակման և ոչ մի դեպք:

Մետաղներ կապելու հատկության առումով տարբեր ֆերմենտների դեպքում գոյություն ունեն տեսակային տարբերություններ: Օրինակ՝ կաթնասունների ալկոհոլօքսիդազը չունի ազատ թիոլային խմբեր, որը հայտնաբերվել է խմորիչի ալկոհոլօքսիդազում: Հետևաբար սնդիկօրգանական միացություններն արգելակում են խմորիչին, բայց ոչ կաթնասունի ալկոհոլօքսիդազը, կամ էլ երկաթով ակտիվացնում է խմորիչի, բայց ոչ կաթնասունների բյուրեղային ալդոլազը:

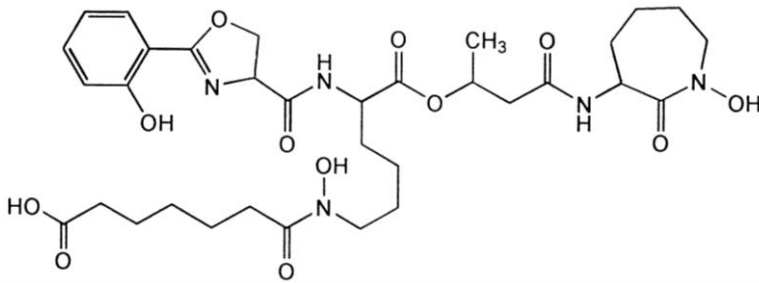
Նման տեսակային տարբերությունները հազվադեպ են պատահում: Առավել հաճախ հանդիպում են քանակական տարբերություններ, որոնք գոյություն ունեն անգամ նույն օրգանիզմի տարբեր հյուսվածքներում. օրինակ՝ ակոնիտազը, որը թիրախ է երկաթի համար, առավել մեծ քանակներով առկա է սրտամկանում, քան կմախքում: Մինչդեռ ալդոլազի համար, որը հավանաբար ցինկի թիրախն է, գործում է հակառակ համապատասխանությունը:

Ենթադրվում է, որ միկրոօրգանիզմները կանխարգելում են հանքային նյութերի անբավարարությունը՝ շնորհիվ վերջիններս կապող և պահեստավորող խելատագոյացնող միացությունների: Բազմաթիվ այդպիսի նյութեր, որոնք առկա են մանրէներում, այլ օրգանիզմներում բացկայում են: Այսպես՝ բազմաթիվ մանրէների ցիտոքրոմները հաճախ տեղակալված են սիդերամիններով, որոնք ունեն եռավալենտ երկաթը կապելու ունակ հիդրօքսիլամինային խմբեր:

Տիպիկ սիդերամինի օրինակ է դեֆերոքսամին B-ն, որն անջատել են *Streptomyces pilosus* շտամից: Վերջինս անգամ երկաթ իոնի հետքային կոնցենտրացիայի պայմաններում բջջում առաջացնում է ֆերրիօքսամին B:



Մի այլ սիդերամին (միկոբակտին T) է հայտնաբերվել մարդու պալարախտի հարուցիչում, որը ծառայում է որպես ածխ գործոն միայն *Mycobacterium* տեսակի մանրէի համար (նկ. 1.40):



**Նկար 1.40.** Միկրբակտին T:

Նշված սիդերամինները պարունակվում են բարձրակարգ բույսերում, որոնք հնարավորինս նպաստում են բույսի արմատներից  $Fe^{3+}$ -ի փոխադրման գործընթացին:

Սնկերը պարունակում են միանգամայն այլ բնույթի խելատագոյացնող միացություններ, որոնց մի մասը պիրոններ են, մյուս մասը՝ օքսիանտրափինոններ:  $Fe^{3+}$ -ի մետաբոլիզմի նկատմամբ մանրէների և կաթնասունների ցուցաբերած տարբերությունները քիմիաբերապետիկ հնարավորությունների լայն հեռանկարներ ունեն:

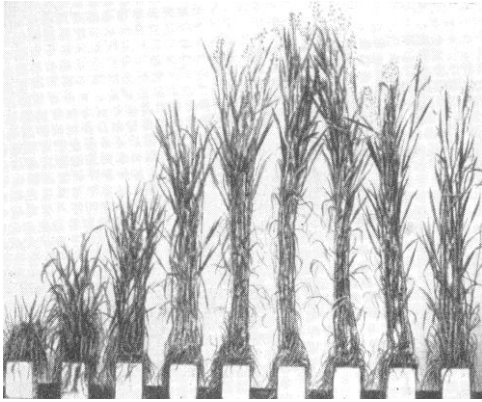
Էվոլյուցիոն սանդղակի մեկ այլ բևեռում է կաթնասունների օրգանիզմում մետաղ պարունակող այլ հորմոնների՝ թիրօքսինի, հիստամինի, նորադրենալինի առկայությունը:

Սիմպաթիկ նյարդերի վերջավորություններում առկա պղնձի երկվալենտ իոնները կարող են նպաստել կատեխոլամինների (օրինակ՝ նորադրենալինի) պահեստավորմանը:

Այսպիսով, ծանր մետաղների տոքսիկ ազդեցությունն օրգանիզմի վրա կարող է դրսևորվել երկու փուլով:

Եթե օրգանիզմը ստանում է համեմատաբար քիչ քանակությամբ ծանր մետաղներ, այն կարող է ունենալ կորուստ՝ պայմանավորված այդ մետաղը պարունակող ֆերմենտների ֆունկցիոնալ գործունեության խախտմամբ, և հակառակը՝ հիպերէլեմենտոզի դեպքում սկսվում է մեկ այլ փուլ՝ պայմանավորված մետաղի ավելցուկ չափաքանակի տոքսիկ ազդեցությամբ: Երկփուլային ազդեցությունը կարելի է լուսաբանել վարսակի աճի վրա պղնձի ունեցած ազդեցության ուսումնասիրությունից: Նկ. 1.41-ից հետևում է, որ պղնձի ավելցուկը նույնքան վտանգավոր է, որքան նրա պակասը, սակայն գործնականորեն անհնար է միջավայրը ամբողջությամբ ազատել մետաղի հետքերից:

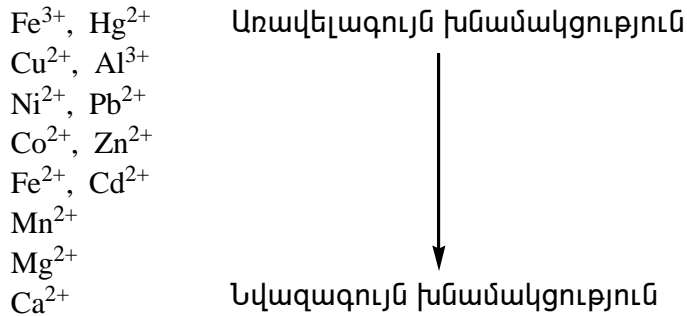
Վարսակը աճեցրել են անոթներում, որոնցում պղնձի կոնցենտրացիան փոխվում է որոշակի սահմաններում (0-3000մկգ/լ): Վարսակի աճն առավելագույնն է այն անոթում, որը պարունակում է 500մկգ/լ պղինձ, մինչդեռ մնացած բոլոր անոթներում այն ավելի ցածր է:



**Սկար 1.41.** Cu-ի քանակությունը սնուցող միջավայրում մկգ/լ (ձախից աջ) 0, 3, 6, 10, 20 100, 500, 2000, 3000: Պղնձի իոնների ազդեցությունը վարսակի աճի վրա:

### 1.10.1. Խելատագոյացնողների քիմիա

Կենսաքիմիական հետազոտություններից ակնհայտ է դարձել, որ խելատագոյացնող նյութերի նկատմամբ ցուցաբերած խնամակցության չափով մետաղները դասավորվում են ըստ հետևյալ հաջորդականության:



**Սկար 1.42.**

Երկու եռավալենտ մետաղների իոնների ( $Fe^{3+}$ ,  $Al^{3+}$ ) ցուցաբերած բարձր խնամակցությունը լիգանդների նկատմամբ կարելի է բացատրել այդ նյութերի խիստ արտահայտված խելատագոյացնող ունակությամբ, հակառակ դեպքում կարելի էր ենթադրել անօրգանական հիդրօքսիդների առաջացմամբ ընթացող հիդրոլիզ:

**Ընտրողականությանը նպաստող քիմիական առանձնահատկությունները:** Բացի ընդհանուր օրինաչափություններից, որոնցով պայմանավորվում է համալիրագոյացնող նյութերի խնամակցությունը մետաղների նկատմամբ, գոյություն ունեն այդ օրինաչափություններին չենթարկվող այնպիսի երևույթներ, որոնք հատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում ընտրողականության առումով: Պղնձի երկվալենտ միացությունների՝ հարթ համալիրներ առաջացնելու հակվածությունը նշանակում է, որ այդ մետաղը խիստ զգայուն է այնպիսի տարածական արգելքների նկատմամբ, ինչպիսին են ծավալուն տեղակալիչների առկայությունը նյութում: Սակայն, երբ ծավալուն տեղակալիչը խելատագոյացնող խմբին բավական մոտ է, առաջանում են տարածական բնույթի այլ խոչընդոտներ. այդ դեպքում երկու լիգանդները չեն կարող մոտենալ այնքան, որ հնարավոր լինի

առաջացնել 2:1 հարաբերությամբ անուր համալիր: Իսկ եթե մետաղի կատիոնը ունի ոչ մեծ շառավիղ, այն չի կարող ներառվել խելատագոյացման գործընթացում: Այսպես՝ 2-մեթիլօքսիխինոլինը, ի տարբերություն օքսինի, բնութագրվում է բոլոր կատիոններն ավելի թույլ պահելու ունակությամբ, ընդ որում, այլումին իոնի ( $Al^{3+}$ ) համար այդ տարբերությունը հատկապես մեծ է, քանի որ այլումին մետաղի բյուրեղային շառավիղը ամենափոքրն է ( $0,57 \text{ \AA}^0$ ): Ճիշտ այդպիսի տարածական արգելքներով է պայմանավորված այն փաստը, որ 2,9 դիմեթիլ-օ-ֆենանտրոլինի երկու մոլեկուլները չեն կարող պահել  $Fe^{2+}$  իոնը: Տվյալ դեպքում միմյանց վանող լիգանդի երկու մոլեկուլի փոխադարձ դասավորությունը հանգեցնում է նրան, որ ազոտի ատոմները չեն կարողանում առաջացնել  $Fe^{2+}$  իոնին բնորոշ ութանիստ համալիր, ավելին՝ անգամ  $Cu^{2+}$  իոնի համար գերադասելի հարթ համալիրը առաջանում է մեծ դժվարությամբ: Սակայն նույն այդ լիգանդի մոլեկուլների նմանատիպ փոխդասավորվածությունը համապատասխանում է վերջինիս՝ միարժեք պղնձի ( $Cu^+$ ) կապելու և քառանիստ համալիր առաջացնելու գործընթացին: Միավալենտ պղնձի այդպիսի համալիրները բնութագրվում են մեծ կայունությամբ և կարող են կիրառվել հետազոտությունների նպատակով: 2,9 դիմեթիլ-օ-ֆենանտրոլինը տարածական խոչընդոտներ է առաջացնում բազմաթիվ երկվալենտ կատիոնների՝ անգամ 1:1 բաղադրությամբ համալիրների առաջացման դեպքում: Դա նշանակում է, որ այդ խոչընդոտները պայմանավորված են իոնի հիդրատացված թաղանթի վրա օրգանական մոլեկուլի ունեցած ազդեցությամբ:

Այժմ անդրադառնանք այն լիգանդներին, որոնք չափազանց ծավալուն են, որպեսզի կարողանան մոտենալ միմյանց և այդ հեռավորության վրա ոչ մեծ շառավղով կատիոնների հետ առաջացնեն բավարար կայուն համալիրներ (2:1 բաղադրությամբ): Մագնեզիում իոնի շառավիղը  $0,34 \text{ \AA}^0$ -ով փոքր է  $Ca^{2+}$ -ի շառավղից, և սովորաբար մագնեզիումը կապվում է ավելի անուր, քան կալցիումը: Սակայն այն լիգանդների դեպքում, որոնց մոլեկուլները չափից ավելի մեծ են, որպեսզի նրանց էլեկտրոնային զույգը պահվի մագնեզիումի կողմից, գործում է հակառակ օրինաչափությունը: Ուղիղ օրինաչափություններին ենթարկվում են բոլոր դիկարբոնաթթուները, սակայն գինեթթուն ցուցաբերում է առավել մեծ խնամակցություն  $Ca^{2+}$ -ի, քան  $Mg^{2+}$ -ի հանդեպ:

### 1.10.2. Խելատագոյացման ազդեցությունը մետաղների թունավոր ազդեցության վրա

Երբ 1944-ին հայտնաբերվեց, որ 8-օքսիխինոլինի մանրէասպան ազդեցությունը պայմանավորված է խելատագոյացմամբ, ենթադրվեց, որ բազմաթիվ հակամանրէային և հակասնկային միջոցներ ազդում են այդ ձևով: Տրվեց այն հիմնավորումը, որ 8-օքսիխինոլինը (օքսին) լրիվ ակտիվազուրկ կամ քիչ ակտիվ է այն միջավայրերում, որոնք ծանր մետաղներ չեն պարունակում: Այստեղից հետևում է, որ նրա ազդեցությունը կարելի էր բացատրել ոչ թե օրգանիզմից կենսականորեն անհրաժեշտ մետաղների հեռացմամբ, այլ բջջում առկա որևէ մե-

տաղի հետ ունեցած փոխազդեցությամբ և լետալ համալիրի առաջացմամբ, նույնիսկ եթե այդ մետաղը էական դեր չունի օրգանիզմում: Փորձերը կատարելով օքսիդի հետ թորած ջրի միջավայրում, որտեղ ստաֆիլակոկների կենսունակությունը պահպանվում է (ծայրահեղ դեպքում գոնե 24ժ), ինքնին բացահայտվեց, որ առանձին վերցրած օքսիդը մարեասպան հատկություն չունի, բայց կարող է այն ձեռք բերել էկվիվալենտ քանակով երկաթի առկայությամբ: Ավելին՝ երբ ջրային լուծույթի փոխարեն օգտագործվեց արգանակ, որը պարունակում էր երկաթ, ապա վերջինս ավելացնելու անհրաժեշտություն չառաջացավ, քանի որ մետաղի անհրաժեշտ քանակները արդեն ապահովված էին մտում եղած երկաթի իոններով: Ավելին՝ օքսիդի կոնցենտրացիայի ավելացումը նպաստեց մանրէապան ազդեցության վերացմանը (տե՛ս «Կոնցենտրացիայի անդրադարձ»): Հետագայում պարզվեց, որ ինչպես օքսիդի, այնպես էլ նրա կառուցվածքային և ոչ կառուցվածքային նմանակ հանդիսացող նյութերի հակամանրէային ազդեցության հիմքում նույն մեխանիզմն է, որը հիմնված է «կոպերատիվ էֆեկտի» վրա: Ենթադրվեց, որ այդ նյութերը ակտիվանում են միայն փոփոխական վալենտականությամբ մետաղներով, մասնավորապես պղնձով և երկաթով՝ ազդեցություն, որը կարող է գործել և՛ սպիտակուցների մասնակցությամբ, և՛ առանց դրանց:

Սպիտակուցների մասնակցությամբ և համալիրագոյացման արդյունքում մետաղի ակտիվության աճի գործոնը լուսաբանվում է հեն պարունակող ֆերմենտներում՝ հենոզլոբինի օրինակով: Երկաթի անօրգանական աղերը ցուցաբերում են կատալազային և պերօքսիդազային որոշ ակտիվություն, որը բազմապատիկ աճում է այն դեպքում, երբ դրանք ներառվում են սպեցիֆիկ սպիտակուցների հետ կապված պորֆիրինային օղակ: Եվս մի օրինակ է ասկորբինաթթվի՝ միավալենտ պղնձի իոններով կատալիզվող օքսիդացումը օդում, թեև պղնձի կատալիտիկ ազդեցությունը մի քանի անգամ աճում է ասկորբինօքսիդազ ֆերմենտի բաղադրության մեջ ներառվելուց հետո:

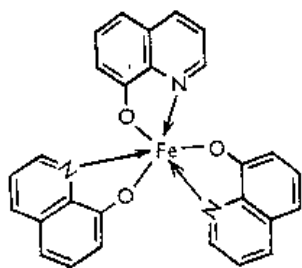
**«Կոպերատիվ էֆեկտ»** գործոնի էությունը՝ առանց սպիտակուցի մասնակցության, հետևյալն է. երբ համալիրագոյացնող նյութը ավելացվում է մետաղը կապելու և այդ ուղիով վերջինիս ակտիվագրելու նպատակով, դրսևորվում է հակառակ երևույթ. առաջացող համալիրը դառնում է առավել ակտիվ կատալիզորդ: Ընդ որում ակտիվացումը կատարվում է միայն փոփոխական վալենտականությամբ մետաղներով, մասնավորապես պղնձով և երկաթով:

«Կոպերատիվ էֆեկտը» առավել հաճախ դրսևորվում է այն դեպքերում, երբ համալիրագոյացնող ազդակի քանակները անբավարար են, այլ կերպ՝ երբ առաջանում են չհազեցած համալիրներ:

**«Կոնցենտրացիայի ազդեցության անդրադարձ»:** Պարզվեց, որ օքսիդը, որն արդեն վաղուց կիրառվում էր անալիտիկ քիմիայում որպես խելատագոյացնող նյութ, միաժամանակ ցուցաբերում է արտահայտված հակամանրէային ակտիվություն (արդեն նշվել է, որ նման հատկություն չեն ցուցաբերում ինչպես նրա մյուս վեց իզոմերները, այնպես էլ մեթիլացված ածանցյալները, քանի որ մեթիլ խումբը, ի տարբերություն ջրածնի, չի կարող տեղակալվել մետաղով):

Հակամանրէային ակտիվութեան և խելատագոյացման միջև առկա կապը արդէն իսկ ապացուցված էր անգլիացի թունագետ Է. Ալբերտի և նրա խմբի կողմից: Մնում էր պարզել, թե օքսիմի թունավոր ազդեցությունը արդոյք պայմանավորված էր օրգանիզմի կենսականորեն անհրաժեշտ մետաղների հեռացմամբ, ինչպէս ենթադրում էին որոշ գիտնականներ, թե՞ այն մեծացնում է սնուցող միջավայրում առկա մետաղների թունայնությունը: Երկրորդ ենթադրությունը ճիշտ եղավ ինչպէս մանրէականգ, այնպէս էլ մանրէասպան ազդեցությամբ նյութերի համար, և որի առաջին ապացույցը «կոնցենտրացիայի ազդեցության անդրադարձ» երևույթն էր: Թեև դժվար էր ենթադրել, որ կենսաբանական ակտիվ նյութի ազդեցությունը կարող էր կրճատվել իր իսկ կոնցենտրացիայի աճով, բայց հայտնաբերվեցին այդ տեսակետը փաստող բազմաթիվ դեպքեր, որն էլ հայտնի դարձավ որպէս «կոնցենտրացիայի ազդեցության անդրադարձ» գործոն: Ապացուցվել է, որ ստաֆիլակոկերը, որոնք օքսիմի M/100 000 կոնցենտրացիայի դեպքում մահանում են 1 ժամվա ընթացքում, վերջինիս M/1600 կոնցենտրացիային համարժեք պայմաններում դիմակայում են անգամ 3 ժամ տևողությամբ (գործնականորեն դրանք կենդանի են մնում անգամ այնպիսի հազեցած լուծույթներում, որոնց կոնցենտրացիան M/200 է և որի տոքսիկ ազդեցությունը գրանցվում է 24 ժամվա մեջ): Նմանօրինակ ձևով օքսիմը ազդում է նաև ստրեպտոկոկերի վրա:

Նկարագրված երևույթի էությունը պարզաբանվեց միայն այն բանից հետո, երբ բացահայտվեց, որ նյութի նման ազդեցությունը դրսևորվում է արգանակում և ոչ թե թորած ջրում:



**Նկար 1.43.** Օքսիմ-երկաթ համալիրի սխեմատիկ արտացոլումը:

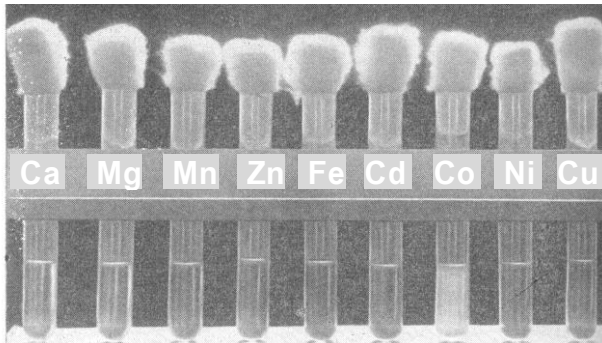
**Օքսիմի փորձարկումներ թորած ջրում:** Ստաֆիլակոկի ցուցաբերած կենսակայունության փաստը թորած ջրում, ծայրահեղ դեպքում 24 ժամվա ընթացքում, թույլ է տալիս եզրակակացնել, որ այդ պայմաններում M/100 000 կոնցենտրացիայով օքսիմը չի ցուցաբերում մանրէասպան հատկություն, որը, սակայն, ձեռք է բերում էկվիվալենտ քանակությամբ երկաթի առկայությամբ (մինչդեռ երկաթը, այդպիսի քանակներով թունավոր չէ): Պարզ է դառնում, որ որպէս թունավոր նյութ ծառայում է ոչ թե օքսիմը, այլ նրա համալիրը երկաթի հետ (1.43):

**Օքսիմի փորձարկումներ արգանակում:** Փորձարկումները ցույց տվեցին, որ եթե ջրի փոխարեն օգտագործվում է արգանակ, ապա երկաթի ներմուծման անհրաժեշտություն չի լինում, քանի որ վերջինիս բավարար քանակներ արդէն առկա են արգանակում: Օքսիմի կոնցենտրացիան մեծացնելով մինչև M/800՝ մանրէասպան ազդեցությունը վերանում է (կոնցենտրացիայի ազդեցության անդրադարձ):

Թվում էր ակնհայտ է, որ տոքսիկ ազդեցություն կցուցաբերեն 1:1 կամ 2:1, բայց ոչ 3:1 քանակական հարաբերությամբ համալիրները (վերջինս կարող է

առաջանալ միայն այն դեպքում, երբ օքսիդը ավելցուկով է):

Ավելացնելով անհրաժեշտ քանակությամբ երկաթ (M/800), որը նպատակաուղղված էր վերջինիս կոնցենտրացիան օքսիդին հավասարեցնելուն՝ կրկին առաջանում է 1:1 հարաբերությամբ համալիրը, որի դեպքում համաձայն սպասվածի՝ մարեասպան ազդեցությունը հասնում է այն մակարդակին, որը կար օքսիդի ելային կոնցենտրացիայի դեպքում: Երկաթի նշված (M/800) կոնցենտրացիան թունավոր չէ, նրան թունավոր է դարձնում օքսիդը, իսկ վերջինս զորու չէ մեկուսի ցուցաբերելու մանրէասպան հատկություն:



**Նկար 1.44.** Երկաթ-օքսիդ համալիրի և կոբալտի ներհակորդությունը: «Staphylococcus aureus»-ը արգանակում, pH 7,2:

Մետաղի բացակայությամբ օքսիդը ներթափանցում է մանրէի (*Staphylococcus aureus*) կամ սնկի (*Aspergillus niger*) բջիջներ՝ չվտանգելով դրանք: Այն ազդում է գրամդրական մանրէների վրա միայն այն դեպքում, երբ սնուցող միջավայրում առկա են  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  կամ  $\text{Fe}^{3+}$  կատիոններից որևէ մեկը: Այդ դեպքում օքսիդի ֆերոկոմպլեքսը աերոբ միջավայրերում և օդում արագ օքսիդանում է՝ վերածվելով «ֆերի ձևի»: Բազմաթիվ գրամբացասական մանրէների վրա, նույնիսկ այնպիսի բարձրազգայուն տեսակի, ինչպիսին է *Brucella abortus*-ն է, օքսիդը ազդում է շատ թույլ, սակայն որևէ մետաղի անհրաժեշտությունը նկատելիորեն չի դրսևորվում: Օքսիդը վտանգում է սնկերի միցելները միայն պղնձի երկվալենտ իոններ ( $\text{Cu}^{2+}$ ) պարունակող սնուցող միջավայրերում, մինչդեռ երկաթը ոչ մի ազդեցություն չի թողնում:

**Co-ի ներհակորդությունը երկաթ-օքսիդ համալիրի թունավոր ազդեցության նկատմամբ:** Մետաղների և օքսիդի առաջացրած թունավոր համալիրների (առավելապես օքսիդ-երկաթ և ավելի պակաս օքսիդ-պղինձ) նկատմամբ ներհակորդություն է հայտնաբերվել Co-ի դեպքում:

Որևէ իներտ մետաղի մեծ քանակների (200մէկվ) ավելացումը կարող է կանխարգելել օքսիդ-երկաթ համալիրի թունավոր ազդեցությունը, եթե նոր համալիրի կայունության հաստատումը՝ երկաթ-օքսիդ համալիրից լինի ավելի մեծ կամ նույնիսկ մի փոքր ցածր: Այդ դեպքում՝ գործող զանգվածների օրենքի համաձայն, օքսիդը պետք է ամբողջությամբ փոխազդի իներտ մետաղի հետ: Ինչպես կանխատեսվում էր, կադմիումը, կոբալտը, ցինկը և միկելը այդ պայմաններում ցուցաբերում են պրոտեկտոր հատկություններ, իսկ մագնեզիումը, մանգանը և կալցիումը ընդհանրապես արդյունավետ չէին: Այս առումով հատուկ տեղ է

զբաղեցնում կորբալտը, քանի որ այն ցուցաբերում է պաշտպանիչ ազդեցություն ոչ միայն մեծ քանակներով, այլև եթե առկա են վերջինիս ընդամենը հետքերը: Երկվալենտ կորբալտի սուլֆատը նույնիսկ շատ ցածր կոնցենտրացիաներով (M/25000) ամբողջությամբ վերացնում է օքսիմի (M/100.000) կոնցենտրացիային համարժեք մանրէականգ ազդեցությունը: Ներհակորդության գործոնը լուսաբանված է նկ. 1.44-ում, որում պարզորոշ տեսանելի է օքսիմ-երկաթ համալիրի մանրէասպան ազդեցության նկատմամբ կորբալտի ցուցաբերած ներհակորդակտիվությունը:

Մասնագիտական գրականության մեջ կատարելապես յուրօրինակ են այն տվյալները, որոնք վերաբերում են կորբալտի ներհակությանը օքսիմի մետաղական համալիրների՝ տրիպանոսոմի հանդեպ ցուցաբերած լետալ ազդեցության առումով: Կորբալտը պաշտպանում է նաև խմորիչին՝ օքսիմ-պղինձ համալիրի լետալ ազդեցությունից, թեև արդյունավետությամբ զիջելով օքսիմ-երկաթ համալիրին:

### **1.11. Խելատագոյացնող միջոցներ, որոնց կենսաբանական ազդեցությունը պայմանավորված է տարբեր գործոններով**

Բժշկության մեջ լայն կիրառություն ունեն բազմաթիվ խելատագոյացնող նյութեր, որոնց կառուցվածքն այնպիսին է, որ դրանք հյուսվածքներում չեն կարող չմիանալ ծանր մետաղների հետ: Սակայն ազդեցության մեխանիզմը նախկինում չէր ուսումնասիրված այն չափով, որպեսզի հնարավոր լիներ պնդել, որ այն պայմանավորված է բացառապես խելատագոյացմամբ: Անկախ այն բանից, թե դրանց ազդեցությունը ինչ աստիճանով է կապված մետաղների հետ փոխազդելու ունակության հետ, այնուամենայնիվ խելատագոյացման երևույթը անհրաժեշտություն ունի հետագա ուսումնասիրության՝ պայմանավորված այդ նյութի ներծծման և կողմնակի երևույթների զարգացմամբ:

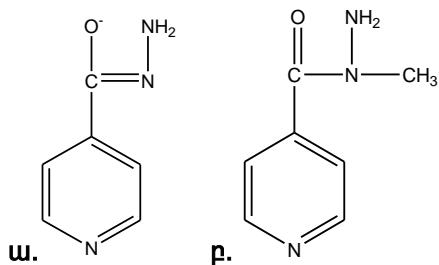
#### **1.11.1. Իզոնիազիդ**

Հակապալարախտային թերապիայի առավել կարևոր դեղամիջոցներից է իզոնիազիդը, որի թունավոր ազդեցությանը վերաբերող հետազոտությունները գերակշռում են մյուս դեղերի նկատմամբ: Վերջինիս՝ ծանր մետաղների նկատմամբ ունեցած խնամակցությունը նույն կարգի է, ինչպիսին գլիցինի դեպքում: Իզոնիազիդի մեթիլացված ածանցյալները չեն կարող առաջացնել անհոններ և անգամ մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում չեն ցուցաբերում հակապալարախտային ակտիվություն: Այսպես օրինակ՝ եթե իզոնիազիդը նույնիսկ փոքր կոնցենտրացիաներով (M/5000 000) ակտիվ է *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. (in vitro, 10%-անոց շիճուկի առկայությամբ), մանրէի նկատմամբ, ապա N-մեթիլ, N-իզոնիկոտինոիլիդրազինը M/200-ից ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում չի ցուցաբերում պաշարիչ հատկություններ: Մյուս կողմից իզոնիազիդի ազդեցությունը չի կարելի ամբողջովին վերագրել խելատագոյացմանը, քանի որ նրա երկու իզոմերներից (նկ.1.45) և ոչ մեկը չի ցուցաբերում փոքր-ինչ արտահայտված



ակտիվություն «Mycobacterium tuberculosis»-ի նկատմամբ (նույնիսկ in vitro), չնայած որ նրանց կայունության հաստատունները նույնպես բարձր են:

Կան ենթադրություններ, որ իզոնիազիդը, անցնելով պալարախտային մանրէի բջիջ, այնտեղ օքսիդանում է մինչև իզոնիկոտինաթթու, որն այնուհետև զբաղեցնում է նիկոտինամիդի տեղը ՆԱԴ-ում: Թերևս վերջինիս հակասող փաստարկ է այն հանգամանքը, որ ցիանքացախաթթվի հիդրազիդը, չլինելով պիրիդինի ածանցյալ, in vivo ցուցաբերում է բարձր ակտիվություն:

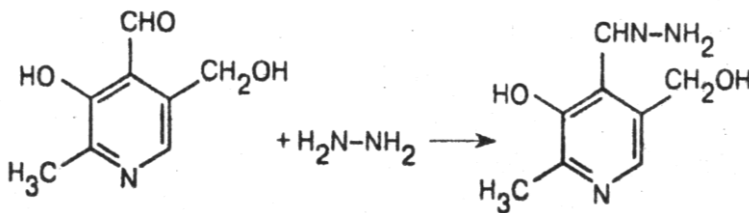


**Նկար 1.45.**

Իզոնիազիդի իզոմերներ:

Փոխարկված արգասիքները ազդում են միկոլաթթուների բիոսինթեզին մասնակցող inhA ֆերմենտի վրա՝ ակտիվազրկելով նրան, իսկ ացիլացմամբ՝ ինակտիվացնում ՆԱԴ-H-ին, որը մասնակցում է չհագեցած ճարպաթթուների վերականգնման հետևանքով առաջացող երկարաթև միկոլաթթուների կենսասինթեզին: Վերջիններս էլ իզոնիազիդի և նրա ածանցյալների սելեկտիվ ազդեցության թիրախն են:

Իզոնիազիդի ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ մյուս տեսակետը՝ ամենատարբեր կենսածին համակարգերում պիրիդոքսալի հետ նրա կամ նրա մետաբոլիտի ունեցած փոխազդեցությունն է (1.46) և վերաբերում է միայն դեղի կողմնակի ազդեցությանը (տես «Նյարդատրոքսիկություն»):



**Նկար 1.46.** Պիրիդոքսալի արգելակումը իզոնիազիդի մետաբոլիտով:

### 1.11.2. Հակապալարախտային այլ խելատագոյացնողներ

Թեև պալարախտը բուժելու նպատակով կարելի է օգտագործել հիդրազոններ, որոնք դանդաղ ձերբազատվելու ունակ և երկարատև ազդեցության դեղեր են, այնուամենայնիվ հայտնի են մաս խելատագոյացնող այլ հակապալարախտային դեղեր, որոնց ակտիվությունն ուժեղանում է պղնձով:

Կան ենթադրություններ նաև այն մասին, որ հակապալարախտային էթամբուրոլի թերապևտիկ ազդեցությունը պայմանավորված է մանրէների ռիբոսոմներում առաջացող  $Mg^{2+}$ -սպերմիդին համալիրը ընտրողաբար պաշարելու ունակությամբ:

Մետաղ կապելու ունակ պարա-ամինասալիցիլաթթուն (ՊԱՍԹ), ազդում է որպես հակամետաբոլիտ: Դիամինոմի ձևով այն ակտիվ խելատագոյացնող նյութ է, մինչդեռ սալիցիլաթթվի ածանցյալներից սալիցիլանիլիդը, սալիցիլամիդը և սալիցիլալդեհիդը թույլ խելատագոյացնողեր են, որովհետև ունակ չեն առաջացնելու կարբօքսիլ իոն:

Ասպիրինը, որի ֆենոլային խումբը պաշարված է ացետիլ խմբով, թեև զուրկ է խելատագոյացնող հատկությունից, սակայն օրգանիզմում արագ հիդրոլիզվում է սալիցիլաթթվի՝ նախապայման հանդիսանալով խելատագոյացման համար: Թերևս հայտնի չէ, թե ռևմատիզմի տարբեր ձևերի դեպքում սալիցիլատների թերապևտիկ ազդեցությունը ինչ աստիճանով է կախված դրանց խելատագոյացնող ունակությամբ:

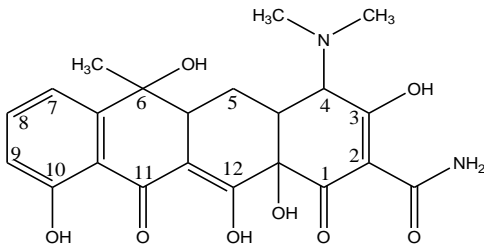
### 1.11.3. Տետրացիկլիններ

Տետրացիկլիններն օկտահիդրոնաֆթալեններ են և կարևոր դեր ունեն ընդհանուր մանրէային վարակները բուժելու նպատակով: Ի տարբերություն օքսիմի՝ տետրացիկլինների ազդեցությունը մանրէների վրա զարգանում է բավական դանդաղ և չի արագանում երկաթի առկայությամբ: Բավական ցածր է սնկերի զգայնությունը տետրացիկլինների նկատմամբ, իսկ ազդեցության մեխանիզմների մասին հայտնի է միայն այն, որ սրանք ընկճում են սպիտակուցների սինթեզը մանրէային բջիջներում: Վերջիններիս՝ տետրացիկլինների նկատմամբ դիմակայունություն ձեռք բերելու կենսաքիմիական մեխանիզմները դեռևս լիարժեք հայտնաբերված չեն, թեև պենիցիկլինների դեպքում դա պայմանավորված է երկարատև կիրառման հետևանքով առաջացող մուտացիաներով և կարող է հանգեցնել ինչպես ֆերմենտների հետ խնամակցության նվազմանը, այնպես էլ թաղանթներով դրանց ներթափանցման կրճատմանը:

Երկվալենտ մետաղների նկատմամբ տետրացիկլինների (քլորտետրացիկլին, օքսիտետրացիկլին) խնամակցությունը նույնն է (ելնելով դրանց կայունության հաստատուններից), ինչ գլիցինի դեպքում, սակայն եռավալենտ մետաղների նկատմամբ ( $Fe^{3+}, Al^{3+}$ ) այն համեմատաբար բարձր է: Նշված մետաղների հետ տետրացիկլինները հեշտությամբ առաջացնում են 3:1 հարաբերությամբ համալիրներ:

Հայտնաբերվել է, որ Ca-ը առաջացնում է ամուր համալիրներ տետրացիկլինի և քլորտետրացիկլինի, սակայն ոչ իզոտետրացիկլինի հետ, որում բացակայում է C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> ենոլային համակարգը (նկ. 1.47), և որն ակտիվ չէ հակամանրէային նյութի դերում: Այստեղից էլ բխում է այն եզրահանգումը, որ  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  իոնները միանում են հատկապես մոլեկուլի այդ հատվածին:

Մասնագետների այն ենթադրությունը, ըստ որի՝ ծանր մետաղները կապվում են երկրորդային ամինախմբի (դիմեթիլամինի) հետ, կարիք ունի հիմնավոր ապացույցների, թեև իրականում թեթև մետաղները խելատագոյացման գործընթացում հակված են միանալու թվածնի ատոմներին: Նույն այդ մասնագետների պարզաբանումներից հայտնի է դառնում, որ



**Նկար 1.47.** Տետրացիկլին:

որ թերապևտիկ ակտիվություն ցուցաբերող տետրացիկլինները մետաղների իոնների հետ առաջացնում են 2:1 բաղադրությամբ համալիրներ ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ):

Հավանաբար խառը համալիրներում, որտեղ մետաղը կապված է միաժամանակ տետրացիկլինի և սպիտակուցի (կամ էլ նուկլեինաթթուների) հետ, ակտիվ տետրացիկլինների մոլեկուլները ձեռք են բերում տարածական խոչընդոտները արգելակող երկրաչափական դիրքորոշում: Նույն պայմաններում թերապևտիկորեն ինակտիվ տետրացիկլիններն առաջացնում են 1:1 բաղադրությամբ համալիրներ:

Բերված տվյալները, որոնք տետրացիկլինի թերապևտիկ ազդեցությունը կապում են վերջինիս խելատագոյացման ունակության հետ, ինչ որ չափով անուղղակի են: Այսպես՝ հայտնի է, որ տետրացիկլինների ազդեցությունը հիմնականում ուղղված է այն ռիբոսոմներին, որոնք պարունակում են մեծ քանակությամբ մագնեզիում իոններ: Հատկապես դա վերաբերում է ռիբոսոմային ՌՆԹ-ի 16S-հատվածի շաքարային ֆոսֆատային խմբերում պարունակվող  $\text{Mg}^{2+}$  իոններին: Հետևաբար տետրացիկլինների ընկճող ազդեցությունը շնչառության, գլիկոլիզի և E. Colli-ի բազմացման պրոցեսների վրա կարելի է վերացնել մագնեզիումով (հակաբիոտիկին՝ բազմակի անգամ գերազանցող կոնցենտրացիաներով): Հավանաբար մագնեզիումի հետ առաջացրած խելատային համալիրները մեծ դեր են կատարում տետրացիկլինի մանրէասպան ազդեցության մեջ:

#### 1.11.4. Հորմոններ

Ուժեղ խելատագոյացնող հատկություններ են ցուցաբերում թիրօքսինը, հիստամինը, նորադրենալինը և ադրենալինը: Եթե հիստամինում մետաղը կապվում է կողմնային շղթայում առկա ազոտի և հետերոցիկլիկ օղակի ազոտներից մեկի հետ, ապա կատեխոլամիններում մետաղի կապվում է ֆենոլային թվածինների և էթանոլամինի միջև (տե՛ս «Նորադրենալին»): Ենթադրվում է, որ պղնձի իոնները խտանում են նյարդաբշտիկներում և դրանց սինապտիկ խոռոչներում, որոնք պատասխանատու են ադրենալինի կլանման և կուտակման համար:

Պոտենցոմետրիկ տիտրման որոշ տվյալներ վկայում են այն մասին, որ պղինձը միաժամանակ կապվում է ադրենալինի և ադենոզինեռֆոսֆատի հետ, և ավելին՝ ենթադրվում է, որ նորադրենալին-Mg-ԱեռՖ համալիրի առաջացումը այդ հորմոնի ազդեցության առաջին փուլն է:

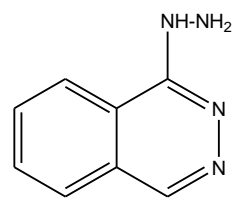
Թեև որոշ մասնագետներ կարծում են, որ կորտիզոնը նունպես ցուցաբերում է խելատագոյացնող հատկություններ, սակայն այդ մասին լուրջ ապացույցներ դեռևս չկան:

### 1.11.5. Հիդրալազին

Հայտնաբերվել է, որ մետաղ կապող բազմաթիվ նյութեր ցուցաբերում են հիպոթենզիվ ազդեցություն, որը թերևս միջնորդավորված չէ նյարդային համակարգով: Այդպիսի նյութերից են նատրիումի ազիդը, նատրիումի թիոցիանատը, նատրիումի նիտրոպրուսիդը, դիմերկապտոպրոպանոլը և հիդրալազինը (նկ.1.48):

Հիպերտոնիայի դեպքում հիպոթենզիվ ազդեցության խելատագոյացնող նյութերը պաշարում են այն ֆերմենտները, որոնք, դեկարբոքսիլացնելով ամինաթթուները, առաջացնում են թիրամինային (ֆենիլալանինի դեկարբոքսիլացման հետևանքով) տեսակի պրեսոր ամիններ:

Սիրտ-անոթային հիվանդությունները բուժելու նպատակով վերոհիշյալ դեղերից կիրառություն է գտել միայն հիդրալազինը: Հայտնաբերվել է, որ որոշակի կոնցենտրացիայով հիդրալազինը ( $10^{-4}M$ ) ծովախոզուկի երիկամներում երկու անգամ կրճատում է դիօքսիֆենիլալանինի դեկարբոքսիլացման արագությունը՝ այն դեպքում, երբ նատրիումի ազիդը, ԷՂՏԱ-ն, օքսին-5-սուլֆոթթուն այդ գործընթացի վրա ոչ մի ազդեցություն չեն թողնում:



**Նկար 1.48.**  
Հիդրալազին

## 1.12. Դեղերը և դրանց ընկալիչները

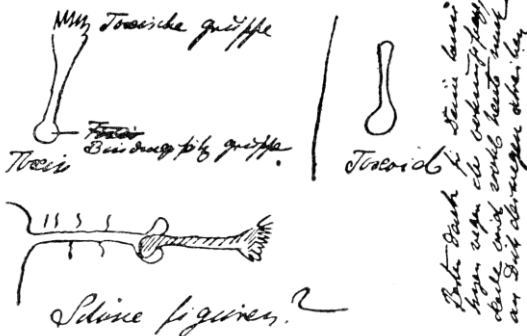
Այն գաղափարը, որ դեղը ազդում է ընկալիչների վրա, առաջինը պատկանում է Լենգլիին, ով կատվի թքից անջատած ատրոպինի և պիլոկարպինի ներհակորդ հատկությունների ուսումնասիրությանը վերաբերող փորձարարական աշխատանքներում եկավ այն եզրակացության, որ նյարդային վերջույթների բջիջներում գոյություն ունեն նյութեր, որոնց հետ և՛ ատրոպինը, և՛ պիլոկարպինը ունակ են փոխազդելու:

Մինչդեռ «ընկալիչ» տերմինը առաջադրվել է Պ. Էրլիխի կողմից (նկ. 1.49), ուն իրականացրած իմունաքիմիական հետազոտությունների արդյունքը (որոնք պահպանել են իրենց նշանակությունը մինչև մեր օրերը) եղավ այն գաղափարը, որ դեղի ազդեցության հիմքում ընկած է նրա փոխազդեցությունը որոշ կենսաբանական կառույցների հետ: Ըստ Էրլիխի առաջարկած տեսության՝ կաթնասունների բջիջներն ունեն «կողմնային շղթաներ», որոնք խոշոր մոլեկուլների մակերևույթի որոշակի քիմիական հատվածներ են (նկ. 1.50): Կենսաբանական ռեակցիան ընթանում է (ամմիջապես կամ ուշացումով) որպես այդ հատվածների և քիմիական առումով դրանց կոմպլեմենտար այլ նյութերի (հապ-



**Նկար 1.49.**  
Պ. Էրլիխը իր աշխատակից Ս. Խատայի հետ:

տոֆոր և տոքսոֆիլ խմբեր ունեցող) փոխազդեցության արդյունք: Համաձայն էրլիխի բացատրության՝ «պրոտոպլազմի մոլեկուլում առկա խումբը, որին միանում է դոսից ներթափանցող և տոքսոֆիլ խմբեր կրող ցանկացած օտարածին նյութ (հակածին), և որոնց փոխազդեցությունը հանգեցնում է թունավորման, կկոչվի ընկալիչ»:



**Նկար 1.50.** Ինունաբանական գործընթացի էրլիխյան սկզբունքների ճշգրիտ վերարտադրությունը (fac simile)  
Կարլ Վեյգերտին ուղղված նամակում:

դարձել ինունաթերապիայի (պատվաստանյութի և շիճուկի կիրառմամբ) և քիմիաթերապիայի տարբերակմանը: Նա նշում էր, որ ինունաթերապիան ամրապլնդում է օրգանիզմի պաշտպանողական ուժերը, իսկ քիմիաթերապիան մեթոդ է՝ ուղղված դեղի ունեցած անմիջական ազդեցությանը մակաբույծի վրա, և խընդիրը այն նյութի հայտնաբերումն է, որը վերջինիս նկատմամբ կցուցաբերի առավել մեծ խնամակցություն:

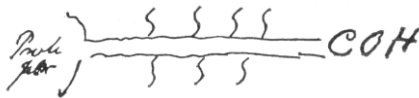
Էրլիխի աշխատանքների ճնշող մեծամասնությունը, որոնք մոտ քսան տարվա գիտական գործունեության արդյունք էին, վերաբերում էին տարբեր քիմիական միացությունների նկատմամբ հյուսվածքների ընտրողական խնամակցության ուսումնասիրությանը: Հետազոտելով կապարի, այնուհետև՝ ներկանյութերի բաշխումը կաթնասունների տարբեր հյուսվածքներում, երևան եկան հյուսվածքաբանական գունավորմանը վերաբերող նրա հանճարեղ աշխատանքները: Ներդրված փորձերը հանգեցրին նոր բացահայտումների, որոնք վերաբերում էին թթվածնի նկատմամբ տարբեր հյուսվածքների ցուցաբերած խնամակցության տարբերություններին: Էրլիխը առաջարկեց հյուսվածքները դասակարգել ըստ ներկանյութերը (տարբեր վերօքս պոտենցիալներով) վերականգնելու իրենց ունակության՝ կիրառելով մեթիլենային կապույտ, ինդոֆենոլ, ալիզարինային կապույտ: Ուշադրությունից դուրս չէր կարող մնալ հակամարմնի անսովոր բարձր ընտրողականությունը համապատասխան հակածնի նկատմամբ և այդ շրջանին է պատկանում նրա մշակած ինունաբանական մեթոդների մեծամասնությունը, որոնք մինչև մեր օրերը պահպանել են իրենց նշանակությունը և կարիք ունեն լուսաբանման (նկ. 1.50):

Լինելով լավատեղյակ այն պարզագույն նյութերի սինթեզման հնարավորություններին (ցավազրկող, ջերմիջեցնող, անզգայացնող), որոնք տարբեր ազդեցություն ունեին մարդու օրգանիզմի ամենատարբեր բջիջների վրա, էրլիխը տրամաբանական համարեց նաև այնպիսի ցածրամոլեկուլային միացությունների սինթեզը, որոնք իրենց ընտրողականությամբ կցուցաբերեն տարբեր խնամակցություն մարդու և մակաբույծի բջիջների նկատմամբ:

Էրլիխը բազմիցս էր անդրա-

- Հակածինը, որն ունի մեկը մյուսից տարբերվող երկու՝ հապտոֆոր և տոքսոֆիլ խմբեր կամ հատվածներ, օտարածին սպիտակուց է (հիմնականում մանրէային բնույթի):
- Կաթնասունների բջիջներն ունեն «կողմնային շղթաներ», որոնք բաղկացած են հապտոֆորներին կոմպլեմենտ խմբեր և հատվածներ պարունակող ընկալիչներից, և որոնք էլ թիրախ են իրենց տեսակին նման քսենոբիոտիկին կապելու համար:
- Անցնելով կաթնասունի օրգանիզմ՝ հակածինը դրդում է է որոշակի բջիջների ինտենսիվորեն արտադրելու սպիտակուցին կոմպլեմենտար մոլեկուլներ՝ հակամարմիններ: Վերջիններս անցնելով արյուն՝ ցուցաբերում են ընտրողական խնամակցություն տվյալ հակածնի նկատմամբ (և ոչ ուրիշների) և վերջինիս միանալով՝ առաջացնում անվտանգ արգասիքներ:

Այդ համակարգը ինքնուրույն վերցրած վնասակար չէ, բայց այդպիսի միացման արդյունքում տոքսոֆիլ խումբը մոտենալով բջիջին՝ կարող է թունավորել վերջինիս: Իր մշակած ինունաբանական հիպոթեզի հատկապես այս դրույթներն էլ էրլիխը օգտագործեց քիմիաթերապևտիկ միջոցների ազդեցության մեխանիզմը բացատրելու նպատակով:



**Նկար 1.51.** Քիմիաթերապիայի սկզբունքների էրլիխյան բացատրությունը (fac simile):

Ենթադրվում է, որ նյութի մոլեկուլը, որը կարևոր դեր ունի բջջային մետաբոլիկ ռեակցիաներում, պարունակում է ալդեհիդային (հիպոտետիկ) խումբ, որը բնականոնում իրեն է միացնում նյութերի նյութափոխանակության միջանկյալ արգասիքները: Գծանկարի (նկ.1.51) ներքին հատվածը համապատասխանում է այն իրավիճակին, երբ մոլեկուլը այդ հատկությունը կորցնում է սոսկ այն պատճառով, որ ալդեհիդային խումբը փոխազդեցության պրոցեսում պաշարվում է ամինո խումբ պարունակող ենթադրյալ դեղով:

Էրլիխի քիմիաթերապևտիկ տեսության բացատրությունն ունի միանգամայն քիմիական բնութագիր: Ըստ էրլիխի՝ բջիջների և դեղանյութի միջև անկասկած ընթանում է քիմիական ռեակցիա: Հապտոֆոր և տոքսոֆիլ խմբեր պարունակող նյութին վերաբերող նմանօրինակ ենթադրությունների ապացույց դարձան արսենօրգանական միացությունների ազդեցության մեխանիզմների բացահայտմանը վերաբերող աշխատանքները: Վերջինս պաշարում է բջիջների սնուցման և շնչառության բնականոն ֆունկցիան ապահովող բջջային ռեցեպտորները:

Էրլիխի՝ անսովոր յուրատեսակությամբ տարբերակվող սահմանումը, որը վերաբերվում է դեղի մոլեկուլում առկա քիմիական ակտիվ խմբերի և բջիջներում դրանց սպեցիֆիկ քիմիապես ակտիվ ռեցեպտորների գոյությանը, նշանակալի քայլ էր կենսաբանական գիտությունների զարգացման գործում: Իսկ այն

թեզը, համաձայն որի՝ առավել արդյունավետ դեղ կարող է համարվել հիմնականում ցածր մոլային զանգվածով նյութը, ստացավ իր վերջնական հիմնավորումը:

Աղյուսակ 1.5-ում ներկայացված են ժամանակակից քիմիաթերապևտիկ միջոցներ, որոնց մոլային զանգվածը տատանվում է 170-1400 գ/մոլ-ի սահմաններում, ընդ որում, այդ շարքում բարձրամոլեկուլային դեղերը համեմատաբար փոքր թիվ են կազմում: Իհարկե, 1400գ/մոլային զանգվածը անսովոր բարձր արժեք է, թեպետև գամազլոբուլին սպիտակուց հակամարմնի համար այն կազմում է 200 000գ/մոլ:

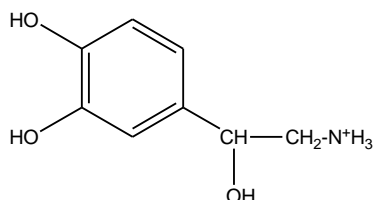
Աղյուսակ 1.5.

**Ոչ բարդ կառուցվածքով քիմիաթերապևտիկ դեղեր**

Նյութ	Ատոմների թիվը մոլեկուլում	Մոլային զանգված
սուլֆանիլամիդ	19	172
սուլֆադիազին	27	250
պենիցիլին	41	356
տետրացիկլին	56	408
քլորամֆենիկոլ	32	323
ստրեպտոմիցին	79	582
իզոնիազիդ	17	137
օքսին	18	145
օքսիֆենարսին	16	199
խինին	48	325
քլորախին	48	320
պիրիմեթամին	30	249
սուրամին (Բայեր-205)	126	1429
<b>համեմատության համար</b>		
գլյուկոզ	24	180
գամազլոբուլին	30 000	200 000

**1.12.1. Կատեխոլամինային ընկալիչներ**

Ֆենիլէթիլամինային սիմպաթոմիմետիկների շարքում կառույց-ակտիվության կապին վերաբերող անդրանիկ հետազոտությունների հեղինակներն են Բարդեբը և Դեյլը: Պարզվել է, որ և՛ հորմոնի, և՛ միջնորդանյութի դերում առավել



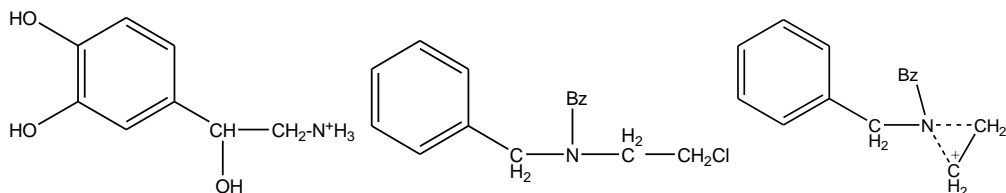
**Նորադրենալին (կատինոն)**

ակտիվություն ցուցաբերում են բենզոլային օդակի 3-րդ և 4-րդ դիրքերում հիդրօքսիլ խմբեր պարունակող նյութերը (նորադրենալին, ադրենալին, իզոպրենալին, դոպամին): Իսկ բազմաթիվ այլ ֆենիլէթիլամինների սիմպաթոմիմետիկ ազդեցությունը հավանաբար պայմանավորված է կատեխոլամինների իրենց պահուստարաններից ձերբազատելու ունակությամբ: Կրկնակի  $\alpha$ -դեյտերիումացված նորադրենալինով կատարված փորձերը չհաստատեցին անցյալում գերիշխող այն վարկածը, որ նորադրենալինի ազդեցությունը միջնորդված է վեր-

ջինիս օքսիդացմամբ մոնոամինօքսիդագոլ: Ավելին՝ նորադրենալինի ակտիվությունը չի ընկճվում ՄԱՕ-ի այնպիսի ներհակորդների ազդեցությամբ, ինչպիսին իպրոնիագիդրն է: Չետագայում պարզվեց, որ նորադրենալինը ի սկզբանե ընկալիչներին է միանում պրոտոնացված ազոտով առաջացող իոնական կապով (որը արդյունավետ է դառնում ջրածնական կապի շնորհիվ) և որի էներգիան մոտ 10 կկալ/մոլ է: Այդ կապն այնուհետև ամրանում է  $\beta$ -հիդրօքսիլ խմբի առաջացրած ջրածնական կապով, որի բացակայության դեպքում (ըստ Բարդժերի և Դեյլի) նյութի ակտիվությունը նվազում է:

Նորադրենալինի ազոտ չպարունակող իզոստերը, որտեղ ամինա ( $\text{NH}_3^+$ ) խումբը տեղակալված է ալկօքսի ( $\text{OCH}_3$ ) խմբով, ընդհանուր առմամբ ինակտիվ է:

Որպես ոչ սելեկտիվ անդարձելի  $\alpha$ -պաշարիչ (հալոէթիլների շարք)՝ դիբենամինը (1.52) կոչված էր խոչընդոտելու  $\alpha$ -ընկալիչների վրա կատեխոլամինների ազդեցությունը, թեև այն դառնում է ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միայն դիբենիմինային իոնի վերափոխման հետևանքով, որի լիցքը բաշխված է ազոտի և նրա հետ կապված երկու ածխածնի ատոմների միջև: Այդ կարգավիճակում այն փոխազդում է ընկալիչի նուկլեոֆիլ կենտրոնի հետ՝ առաջացնելով միջանկյալ համալիր: Դեղի և ընկալիչի միջև առաջացած կովալենտ կապը պայմանավորում է փոխազդեցության ոչ դարձելիությունը, ուստի հակահիպերտենզիվ ազդեցությունը վերականգնելու համար պահանջվում է նոր ընկալիչի սինթեզ:



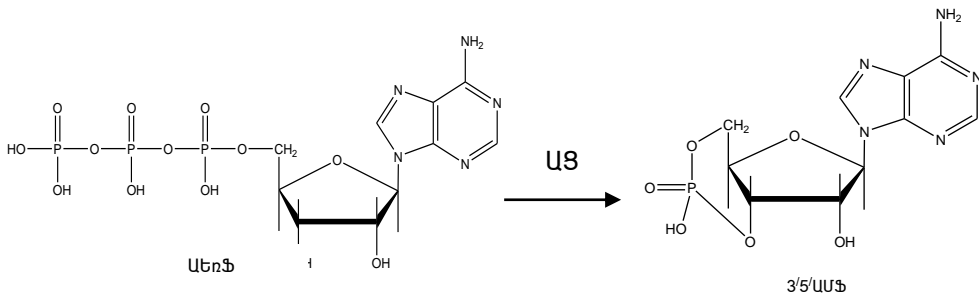
Նորադրենալին (կատիոն)

դիբենամին  
Նկար 1.52

դիբենիմինիում

Նորադրենալինի և դիբենիմինային կատիոնի տարածական համապատասխանությունը, որը հայտնաբերել է Բելոն, պայմանավորված է առաջինում բենզոլային օղակի և լիցքավորված ազոտի ատոմի, իսկ երկրորդում բենզոլային օղակի և լիցքավորված ածխածնի ատոմի միջև եղած հեռավորությունների հավասարությամբ: Սակայն դիբենամինը պաշարում է ոչ միայն կատեխոլամինային, այլև ացետիլխոլինային և հիստամինային ընկալիչները: Այդ պատճառով այն չի կարելի ընդունել բարձրասպեցիֆիկ ներհակորդ նյութի դերում: Այս դասին պատկանող ադրենալապաշարիչների խիստ թունայնության պատճառը թիրախային ադրենալընկալիչներից բացի՝ այլ կենսամոլեկուլներն ալկիլացնելու հատկությունն է: Ադրենալինի ազդեցությունն ուղղված է ադենիլցիկլազ ֆերմենտին, որը Բելոյի ենթադրությամբ վերջինիս ընկալիչն է: Քայքայված բջիջների ցենտրիֆուգման հետևանքով ստացված ֆրակցիայի վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ադենիլցիկլազը մտնում է ցիտոպլազմատիկ թաղանթի կազմության մեջ, և ադրենալինի ազդեցությամբ այդ ֆերմենտը ձեռք է բերում ԱեռՖ-ը ցիկլոադենիլաթթվի (3'5'-ԱՄՖ) փոխարկելու ունակություն (նկ. 1.53):





**Նկար 1.53.** ԱԵՖ-ի փոխարկումը ցիկլոադենիլաթթվի:

Այդ ռեակցիան իրականանալու համար պահանջվում է մագնեզիումի իոն, իսկ կողմնակի արգասիքի դերում անջատվում է պիրոֆոսֆորական թթու: 3'5'-ԱՄՖ-ի ֆիզիոլոգիական քանակները հանգեցնում են ֆոսֆորիլազ ֆերմենտի ակտիվացմանը, որն իր հերթին խթանում է տարբեր ֆիզիոլոգիական գործընթացներ՝ սրտային գործունեությունը, լյարդում ընթացող գլիկոգենոլիզը և այնպիսի պրոցեսներ, որոնց հիմքում ադենալինի հետ ընթացող փոխազդեցություններն են:

Բելոն ենթադրեց, որ, լինելով ադենիլատցիկլազի սուբստրատը, ԱԵՖ-ը նախ՝ բոլոր ադենեդիլ ընկալիչների մակերևույթի անքակտելի մասն է և երկրորդ՝  $\alpha$ -ռեակցիաների համար անհրաժեշտ է ադենալինի պրոտոնացված ամինախմբի և ԱԵՖ-ի 5' ֆոսֆատային խմբի միջև իոնային զույգի առաջացում և երրորդ՝  $\beta$ -ռեակցիաների համար անհրաժեշտ է երկու ֆենոլային թթվածիններ՝ մագնեզիում իոնի և ԱԵՖ-ի երկու ֆոսֆատային մնացորդների միջև համալիր առաջացնալու համար:

Առավել դինամիկ դեր ադենալինին վերագրվում է Բլումի և Գոուլդմենի առաջ քաշած վարկածում, ըստ որի՝ ադենեդիլ ընկալիչները ներկայացվում են ոչ միայն ուղղակի ֆերմենտներ, այլև ֆերմենտ-սուբստրատային համալիրներ: Ադենալինի ազդեցությամբ միշտ ընթանում է սուբստրատի (ԱԵՖ) քայքայում, հետևաբար այդ հորմոնի ազդեցությունը հանգեցնում է ընկալիչի վտանգմանը: Սակայն այնքան ժամանակ, քանի դեռ բջջում դեռևս մնում է ազատ սուբստրատ, ընկալիչը կարող է արագ վերականգնվել: Բլումի և Գոուլդմենի կարծիքով  $\alpha$ - կամ համապատասխանաբար  $\beta$ - ընկալիչների հետ ունեցած փոխազդեցությունը պայմանավորված է ամինախմբի բնույթով, իսկ արոմատիկ և ալիֆատիկ հիդրօքսիլներին տրվում է երկրորդային նշանակություն:

### 1.13. Մակերևութային երևույթների քիմիա:

#### Թաղանթների վտանգումը կենսաբանական ակտիվ նյութերով

Թեև օրգանիզմի թաղանթային համակարգերի կառուցվածքները հիմնականում մնան են, սակայն միմյանցից տարբերվում են ֆունկցիոնալ առանձնահատկություններով: Նրանք շարժուն կառույցներ են՝ բաղկացած սպիտակուց-ֆոսֆոլիպիդային համալիրներից և տարբեր միացությունների համար ցուցաբերում են սահմանափակ թափանցելիություն: Ֆոսֆոլիպիդի մոլեկուլներն ունեն

այնպիսի դիրքորոշում, որ հիդրոֆիլ խմբերը ուղղված են դեպի սպիտակուցը, իսկ հիդրոֆոբ խմբերն անմիջական շփման մեջ են:

Ենթադրվում է, որ բջջաթաղանթներում գոյություն ունեն ճեղքեր (անցուղիներ), որոնք առաջացել են լիպիդային հատվածներում՝ հիդրոֆիլ մոլեկուլներով, իսկ թաղանթները և խոռոչներն ունեն որոշակի էլեկտրական լիցքեր: Նյութերի փոխադրման մեխանիզմներն այդ թաղանթներով բարդ են այնքանով, որ նրանց վրա ազդում են ոչ միայն վերջիններիս ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները, այլև պրոտոպլազմի և բջջային սպիտակուցների որոշակի ֆունկցիաները: Այդ մեխանիզմները պարզաբանելու առումով տարբերակվում են թույների տրանսմեմբրանային փոխանցման չորս տեսակներ՝

1. չեզոք մոլեկուլների կարգավիճակում,
2. կառույցներ, որոնք ապահովում են նյութերի ինտենսիվ դիֆուզիան,
3. թաղանթներում ԱԵՖ-ի մետաբոլիզմից առաջացող էներգիայի հաշվին,
4. դիֆուզիա ճեղքերով:

Բջջային և ներբջջային թաղանթների ֆունկցիաների ուսումնասիրությունը հանգեցրել է սպեցիֆիկ հատկություններով նյութերի մոտավոր խմբավորման, որոնք բնութագրվում են մեմբրանատրասպորտային ազդեցությամբ և կոչվում են թաղանթային թույներ: Դրանցից են էկզոզեմ (արտածին) և էնդոզեմ (ներծին) այն նյութերը, որոնք ցուցաբերում են ֆոսֆոլիպազային ակտիվություն, և որոնց ազդեցության արդյունքում թաղանթների հեղուկ բյուրեղական կառույցները կազմալուծվում են և ավարտվում բջիջների մահացմամբ:

Սուր թունավորումների ժամանակ թաղանթների վտանգման առավել տարածված պատճառը միտոքոնդրիումների և լիզոսոմների թաղանթներում լիպիդների օքսիդացման գործընթացներն են: Արդյունքում աճում է թաղանթների քափանցելիությունը որոշ իոնների ( $H^+$ ,  $(OH)^-$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) համար, որի հետևանքով էլ կարող են ծագել օսմոտիկ երևույթներ, այդ թվում թաղանթների քայքայում՝ ֆերմենտների (մասնավորապես ցիտոքրոմ C-ի) ձերբազատմամբ: Լիպիդների հետագա օքսիդացումը հանգեցնում է թաղանթների լիարժեք ճեղքմանը և բջիջների մեռուկացմանը:

Բջջաթաղանթների վտանգումը նրանց կենսագործունեության խաթարման հիմնական պատճառներից մեկն է ամենատարբեր հիվանդությունների դեպքում: Չարկ է նշել, որ բջջաթաղանթների կառույցների վրա առաջին հերթին ազդում են բազմաթիվ թունավոր նյութեր, ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը և ռադիացիան, հիպեր- և հիպօքսիան, հորմոնալ խանգարումները և սթրեսները, հիպովիտամինոզները և փոխանակության այլ խախտումներ: Նպաստող գործոններ են նաև ջերմաստիճանի խիստ բարձրացումը և իջեցումը, իմունաբանական բախումները և ախտածին այլ ազդակներ:

Գոյություն ունեն թաղանթների վտանգման մի քանի հիմնական մեխանիզմներ:

Թաղանթային կառույցների վտանգումը հանգեցնում է իոնների համար նրանց թափանցելիության փոփոխությանը, որն իր հերթին պայմանավորված է՝

- ա) նույն թաղանթների վրա մակերևութային լիցքի փոփոխությամբ,
- բ) թաղանթների լիպիդային ֆազի հիդրոֆորության աստիճանով:

Ընդ որում, այդ երկու գործոններն ազդում են միաժամանակ, թեև նրանց համեմատական ներդրումը և թաղանթների թափանցելիության գումարային փոփոխությունը տարբեր դեպքերում տարբեր է: Այս նույն գործոններն էլ որոշիչ են տարբեր միացությունների (ստերոիդների, սպիտակուցների) և կենսաակտիվ այլ նյութերի՝ թաղանթների թափանցելիության վրա ունեցած սպեցիֆիկ ազդեցության հարցում:

Որոշ նյութեր կենսաբանական ակտիվության շնորհիվ կարող են փոփոխության ենթարկել կենսական կարևոր կառույցները:

Ֆենոլները, երկար շղթայով չորրորդային ամինները և պոլիպեպտիդային հակաբիոտիկները ցուցաբերում են մանրէային բջջապատերը ճեղքելու հատկություններ: Հիպերտոնիկ միջավայրերում պրոտոպլաստների վրա կատարված փորձերը ցույց են տվել, որ այդ երեք դասի նյութերը ունակ են ճեղքելու հիմնականում ցիտոպլազմատիկ թաղանթները, մինչդեռ բջջապատերի վրա ունեցած դրանց ազդեցությունը երկրորդական է: Թեև ալկիլֆենոլները, չորրորդային ամինները և պոլիպեպտիդային հակաբիոտիկները մակերևութային ակտիվ ազդակներ են, սակայն միայն այդ հատկությունը բավարար չէ կենսաբանական ազդեցություն իրագործելու համար: Հայտնաբերվել է, որ նույն մակերևութային ակտիվությամբ, բայց նշանով տարբեր լիցքակիր մասնիկները, այսինքն՝ կատիոնային, անիոնային և չեզոք միացությունները, համապատասխանաբար ուժեղ հակամանրէային, թույլ հակամանրէային և իներտ նյութեր են: Հետևաբար մանրէի վրա ունեցած ազդեցությունը ճիշտ չէ բացատրել մակերևութային մեծ ակտիվությամբ, թեև այդ հատկությունն է հավանաբար պայմանավորում նյութերի խտացումը մանրէի մակերևութին, իսկ մանրէի վտանգումը բջջաթաղանթների կառույցների քայքայման արդյունք է:

Մետաղագործների պրոֆեսիոնալ հիվանդությունն համարվող թոքերի սիլիկոզի ( $\text{SiO}_2$ ) գործող սկիզբը պոլիմերային սիլիկաթթուն է: Մակրոֆագերի ֆագոցիտները կլանում են տարաբնույթ անլուծելի մասնիկներ, որոնցից թերևս միայն սիլիկաթթուն է ունակ քայքայելու լիպոպրոտեինային թաղանթները (ֆագոցիտները), որի հետևանքով քայքայվում են մակրոֆագերը: Հավանաբար սիլիկաթթուն հանդես է գալիս ջրածնական կապի դոնորի դերում, որի շնորհիվ ֆոսֆոլիպիդների ֆոսֆատ-թթերային խմբերի հետ առաջանում են համալիրներ ( $\text{P}=\text{O}\dots\text{H}-\text{O}-\text{Si}$ ): Պոլիվինիլպիրիդինի N-օքսիդը հակաթույն է, որը ծառայում է որպես ջրածնական կապերի ընկալիչ՝ (in vitro) կրճատելով սիլիկոզի թունավոր ազդեցությունը մակրոֆագերի վրա:

#### **1.14. Ազատ ռադիկալներ և ընտրողաբար թունավորող նյութեր**

Օրգանիզմում տոքսիկ նյութերի առաջացմամբ ընթացող կենսափոխարկման ուղիներից մեկը ազատ ռադիկալների առաջացումն է:

1921թ. Խուլլի կողմից քառաքլորածխածինը՝ որպես հակաճճվային միջոց

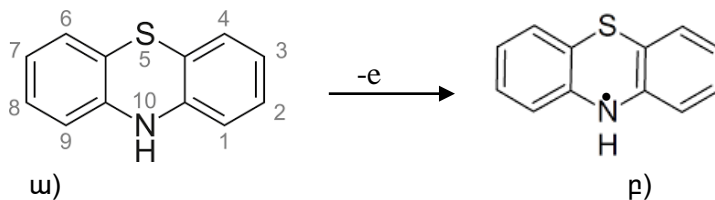
բժշկական կիրառության մեջ ներդրվելուց հետո միայն՝ 1925թ., պարզվեց երկամների և հատկապես լյարդի վրա վերջինիս մեռուկացնող ազդեցությունը (տե՛ս «Չեպատոտոքսիկներ»): Թեև խուլը փորձում էր այն փոխարինել առավել դժվար ներծծվող տետրաքլորէթիլենով, սակայն նախորդի կիրառումը՝ պայմանավորված նրա մատչելիությամբ, դեռևս պահպանվում է և ուղղված է խոշոր եղջերավորների, ընտանի կենդանիների և թռչունների վերոհիշյալ բուժման նպատակին (մյուս կիրառությունները տե՛ս «Չեպատոտոքսիկներ» բաժնում): Կան ենթադրություններ, որ կաթնասունների թունավորումը  $CCl_4$ -ով պայմանավորված է նրա հոմոլիտիկ ճեղքման գործընթացում առաջացող ազատ ռադիկալով ( $CCl_3^*$ ): Թեպետ այդ առումով բացակայում են էՊՌ-սպեկտրոսկոպիան հաստատող տվյալներ, սակայն հայտնի է, որ նույնիսկ ցածր կոնցենտրացիաներով տետրաքլորածխածինը  $37^\circ$ -ում հանգեցնում է լիպիդների գերօքսիդացմանը, որի հարուցման և աճի համար անհրաժեշտ գործոններ են ազատ ռադիկալները:

Առաջացող ազատ ռադիկալները ենթաբջջային կառույցների հետ փոխազդում են երկու ուղիով. առաջին՝ անմիջական վտանգում են ֆերմենտային համակարգերը, այդ թվում նաև P-450, երկրորդ՝ ազատ ռադիկալը հանդես է գալիս որպես լիպիդների վերօքսիդացումը շղթայական ռեակցիայում ներառող գործոն: Ռադիկալի նման ազդեցության առաջնային թիրախ են ներբջջային թաղանթները չհագեցած ճարպաթթուները (օլեինաթթուն, լինոլինաթթուն, լինոլեինաթթուն, արախիդոնաթթուն), որոնք իրենց հերթին առաջացնում են ճարպաթթուների մոնոէլեկտրոնային օքսիդացման արգասիք հանդիսացող ռադիկալներ ( $ROO^*$ ,  $ROO^*H$ )՝ հանգեցնելով թաղանթների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների: Արդյունքում մեծանում է թաղանթների թափանցելիությունը  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  իոնների համար, ընթանում է օքսիդիչ շղթաների տարանջատում, ներբջջային պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ձերբազատում և հեպատոցիտի մեռուկացում: Գործընթացը յուրահատուկ բնույթ ունի առաջին փուլում, երբ առաջանում է շղթայի աճը հարուցող ազատ ռադիկալը, իսկ լիպիդների օքսիդացման մեխանիզմը ամբողջությամբ վերցված սպեցիֆիկ չէ, քանի որ դա ներբջջային թաղանթների ախտահարման ստանդարտ ուղի է:

Տետրաքլորածխածնով՝ լյարդի ախտահարման դեպքում հիմնական փոփոխությունները տեղայնացվում են էնդոպլազմատիկ ցանցում և ավելի քիչ չափով միտոքոնդրիումներում: Տետրաքլորածխածինը լիզոսոմների թաղանթները կայունազերծող հզոր գործոն է, և չի բացառվում, որ դրա ազդեցության առաջին և որոշիչ փուլը հատկապես լիզոսոմային ջրալույծ ֆերմենտների ձերբազատումն է: Բնականաբար թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցները, որոնք պետք է ցուցաբերեն լյարդապաշտպան ազդեցություն, նույնպես պետք է կանխարգելեն լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսը (պրոմենտազին, ցետիլտրիմեթիլամոնիումիբրոմիդ):

**Ֆենոթիազինը և նրա ածանցյալները:** Ֆենոթիազինը (նկ.1.54ա) և նրա ածանցյալները օքսիդացման գործընթացում առաջացնում են կայուն ազատ ռադիկալներ: Չտեղակալված ֆենոթիազինը դեռևս վաղուց կիրառվել է որպես

պերօրալ հակաճճվային պատրաստուկ, որն առաջացնում է մակաբույծի մկանային կաթված: Կրեզի և իր աշխատանքային խմբի կողմից հայտնաբերվել է, որ 3,7-դիտեղակալված ածանցյալներն ակտիվ չեն, ըստ որի՝ ենթադրվեց, որ ակտիվություն ձեռք բերելու համար մոլեկուլը պետք է օքսիդանա 3-րդ դիրքում (հավանաբար արդեն մակաբույծի օրգանիզմում):



**Նկար 1.54.** Ֆենոթիազին և նրա ակտիվ մետաբոլիտը:

Նույն այդ մասնագետների կողմից հատնաբերվել է, որ ֆենոթիազինը կարող է օքսիդանալ մինչև բավական կայուն (սեմիսինոնային) ազատ ռադիկալների (նկ.1.54բ), որի էլեկտրաքիմիական պոտենցիալը ( $E_o = -550-850$ մեՎոլտ) նըշանակալի չափով գերազանցում է կենդանի բջիջներում գործող պոտենցիալի արժեքին:

Որոշ N-տեղակալված ֆենոթիազիններ կիրառվում են հոգեբուժության մեջ տազնապամարիչների դերում. դրանք են քլորպրոմազինը, պրոմետազինը, էթոպրոպազինը (տե՛ս «Նեյրոլեպտիկներ»): Պարզվել է, որ այդ նյութերը ևս հեշտությամբ օքսիդանում են, որի վկայությունն է այն փաստը, որ ֆենոթիազինային տազնապամարիչներով բուժվող հիվանդների մեզում նույնպես հայտնաբերվել են գունավորված (մուգ կարմիր երանգով) ազատ ռադիկալներ, թեև վերջիններիս լուսակները էականորեն տարբերվում են մյուս ֆենոթիազինների օքսիդացման արգասիքների լուսակներից: Նշված նյութերի էՅՌ (էլեկտրոնային հարմագնիսական ռեզոնանս) լուսակները վկայում են կայուն ռադիկալների ծայրահեղ նուրբ կառուցվածքների մասին: Առավել հավանական օքսիդիչ ազդակներ են եռավալենտ երկաթի ( $Fe^{3+}$ ), մագնեզիումի և կոբալտի իոնները:

Այնուամենայնիվ դեռևս լիարժեք չեն այն ապացույցները, որոնք կիմնավորեն այդ դեղերի կենսաբանական ազդեցության և ազատ ռադիկալներ հարուցելու ունակության միջև գոյություն ունեցող կապը:

## ԲԱԺԻՆ 2. ԿԱՐԴԻՈՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

Հայտնի են սիրտ-անոթային և դեղաբանական այլ խմբերի պատկանելիության բազմաթիվ դեղեր, ինչպես նաև ոչ թերապևտիկ կիրառության որոշ ազդակներ, որոնք իրենց ուղղակի կամ միջնորդավորված ազդեցությամբ էֆեկտոր օրգանի վրա կարող են թողնել կողմնակի և թունավոր հետևանքներ: Ոչ սիրտ-անոթային ուղղվածության դեղերի թունավոր ազդեցությունը երբեմն չի տարբերվում սրտային դեղերի կողմնակի ազդեցություններից, որը վկայում է դրանց թունայնության մեխանիզմների հիմքում գործող ընդհանուր սկզբունքի մասին:

### 2.1. Սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումներ

#### Աղյուսակ 2.1

Սիրտ-անոթային, ոչ սիրտ-անոթային դեղերով և որոշ ոչ թերապևտիկ ազդակներով պայմանավորված թունայնության մեխանիզմները

Դեղի դասակարգումը	Ազդող նյութը	Կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը	Կարդիոտոքսիկության մեխանիզմը
Հակաառիթմիկների I խումբ	Ֆենիթոին պրոկաինամիդ խինիդին դիգոպիրամիդ լիդոկաին մեկսիլիտին տոլկաինիդ	սրտային հաղորդչականության դանդաղում	Na <sup>+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակաառիթմիկների II խումբ	պրոպրանոլոլ մետոպրոլոլ ատենոլոլ նադոլոլ թիմոլոլ		β-ադրեներգիկ ընկալիչների պաշարում
Հակաառիթմիկների III խումբ	ամիոդարոն (կորդարոն), օրնիդ, բրետիլի	գործողության պոտենցիալի աճ, բացասական ինոտրոպ ազդեցության խորացում	K <sup>+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակաառիթմիկների IV խումբ	դիլթիազեմ վերապամիլ	նախասիրտ-փորոքային հաղորդչականության դանդաղում	Ca <sup>2+</sup> -ական ան- ցուղիների պա- շարում
Սրտային գլիկոզիդներ	դիգոքսին դիգիտոքսին օուաբային	նախասիրտ-փորոքային հաղորդչականության դանդաղում	Na, K, ԱեռՖ- ազի պաշարում
Կատեխոլամիններ	էպինեֆրին իզոպրոտերենոլ նորէպինեֆրին	հաճախասրտություն, առիթմաժին ազդեցու- թյուն (սրտամկանի գրգռվածության բարձրացում)	β <sub>1</sub> -ադրեներգիկ ընկալիչների խթանում

**Ոչ սիրտ-անոթային թերապևտիկ դեղեր**

Հակամանրէային ամինագլիկոզիդներ	զենտամիցին կանամիցին ստրեպտոմիցին տոբրամիցին	բացասական ինոտրոպ ազդեցություն	Ca <sup>2+</sup> ներհոսքի կրճատում
Հակամանրէային ֆտորիսինոլոններ	ցիպրոֆլօքսացին և օֆլօքսացին	գործողության պոտենցիալի աճ	K <sup>+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակամանրէային մակրոլիդներ	կլարիտրոմիցին էրիթրոմիցին	գործողության պոտենցիալի աճ	K <sup>+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակասնկայիններ	ամֆոտերացին B	բացասական ինոտրոպ ազդեցություն	Ca <sup>2+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակահիստամինայիններ	ասթեմիզոլ տերֆենադին	գործողության պոտենցիալի աճ	K <sup>+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Հակաքաղցկեղայիններ	դաունոռուբիցին դոքսոռուբիցին	կարդիոմիո պաթիա	օբսիդացիոն սթրես, ապրպտոզ
Հակավիրուսայիններ	ստավուդին զիդովուդին	կարդիոմիո պաթիա	միտոքոնդրիոնների վտանգում
Բրոնխալայնիչներ	ալբութերոլ մետապրոտերենոլ սալմետերոլ տերբուրալին	հաճախասրտություն առիթմաձին ազդեցություն	ոչ սելեկտիվ β-ադրեներգիկ ընկալիչների խթանում
Ընդհանուր անզգայացնողներ	հալոտան, էնֆլուրան	բացասական ինոտրոպ ազդեցության խորացում	Ca <sup>2+</sup> -ական անցուղիների պաշարում
Տեղային անզգայացնողներ	կոկաին	սրտամկանի իշեմիկ ինֆարկտ	արտահայտված սիմպաթոմիմետիկ կություն, պսակային զարկերակների կծկանք
Հոգեխթանիչներ (մեթիլքսանտիններ)	կոֆեին թեոֆիլին	հաճախասրտություն, առիթմաձին ազդեցություն	ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարում
Սիմպատոմիմետիկներ (արիլ-ալկիլամիններ)	էֆեդրին պսևդոէֆեդրին ֆենիլէֆրին	հաճախասրտություն (տախի կարդիա)	ոչ սելեկտիվ β-ադրեներգիկ ընկալիչների խթանում
Ֆենոթիազիններ	քլորպրոմազին թիոռիդազին	հաճախասրտություն, առիթմիա, նախասիրտ-փորոքային հաղորդակալության դանդաղում	հակախոլինէրգիկ ազդեցություն
Թիրեոիդ հորմոններ	թիրոքսին (տետրայոդթիրոնին) տրիյոդթիրոնին	հաճախասրտություն, առիթմաձին ազդեցություն	Ca <sup>2+</sup> հոմեոստազի խախտում
Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ	ամիտրիպտիլին դեզիպրամին իմիպրամին	ST առամիկի աճ, QT-պարբերության աճ, հաճախասրտություն	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> -ական անցուղիների պաշարում

<b>Ոչ թերապևտիկ ազդակներով պայմանավորված կարդիոթունայնության մեխանիզմներ</b>			
Ալկոհոլ	էթանոլ	հաղորդչականության դանդաղում, բացասական ինոտրոպ ազդեցություն, ալկոհոլային կարդիոմիոպաթիա	օքսիդացիոն սթրես
Մանրէային էնդոտոքսիններ	գրամբացասական մանրէներ	մանրէային ներսրտաբորբ, սրտամկանաբորբ	կարդիոգեն շոկ
Հալոգենացված ածխաջրածիններ	քառաքլորածխածին քլորոֆորմ եռքլորէթան	հաղորդչականության խանգարում	ադրեներգիկ զգայունության բարձրացում
Ծանր մետաղներ	կադմիում կապար արսեն	բացասական ինոտրոպ ազդեցություն, կապարային կարդիոմիոպաթիա	Ca <sup>2+</sup> հոմեոստազի խափանում
Կետոններ	ացետոն	հաղորդչականության խանգարում	ադրեներգիկ զգայունության բարձրացում
Լուծիչներ	տոլուոլ քսիլոլ	հաղորդչականության խանգարում	ադրեներգիկ զգայունության բարձրացում

**2.1.1. Սիրտ-անոթային համակարգի դեղերով ախտահարումների բնութագրական առանձնահատկությունները**

Ի տարբերություն այլ օրգան-համակարգերի՝ ՍԱ-ին համակարգը ներգրավող ախտահարումներին բնորոշ առանձնահատկությունն այն է, որ ախտածին ռեակցիաների մեծամասնությունն առաջանում է այն դեղերից, որոնք ցուցված են նույն հիվանդությունների (սիրտ-անոթային) բուժման համար:

Կիրառվող դեղի արագ և անմիջական շփումը համակարգի բոլոր հատվածների հետ պայմանավորված է առավելապես դրանց կառուցվածքային առանձնահատկություններով: Մուտք գործելով օրգանիզմ՝ դրանց մեծամասնությունը չեն ենթարկվում կենսափոխարկման, կա՛մ էլ աննշան փոփոխություններով հանդերձ ազդում են լիարժեք քիմիական համալիրի կամ հակածին-սպիտակուցային համալիրի կարգավիճակով: Արդյունքում սիրտ-անոթային համակարգի կողմից զարգացող պատասխան ռեակցիան ունենում է բուռն դրսևորում:

Մեծ նշանակություն ունի նաև սրտի և անոթների սերտ փոխկապակցվածությունը նյարդային վեգետատիվ համակարգի հետ, որի արդյունքում հակախոլինէսթերազային, սիմպաթոմիմետիկ, սիմպաթոլիտիկ և հանգուցապաշարիչ դեղերն առաջացնում են արագ և հստակ արտահայտված դրսևորումներ նաև սրտի և անոթների կողմից:

Այս շարքի դեղերին հատուկ կուտակային (կունուլացիոն) հակվածության և հիվանդի կողմից այն յուրացնելու առանձնահատկությամբ է պայմանավորված թունավորման անսպասելի դրսևորումները, հատկապես դրանք երկարատև կիրառելու դեպքում: Վերոհիշյալ դեղերով հարուցված ախտահարման դրսևորումները



կարելի է դասակարգել երկու խմբի.

ա) Դրսևորումներ, որոնք առաջանում են դեղի ուղղակի կամ միջնորդավորված (օրինակ՝ վեգետատիվ նյարդային համակարգի մասնակցությամբ) ազդեցությամբ:

բ) Դրսևորումներ, որոնք պայմանավորված են խիստ որոշակի դեղերի նկատմամբ սրտի և անոթների կողմից առաջացող գերակտիվ ռեակցիաներով:

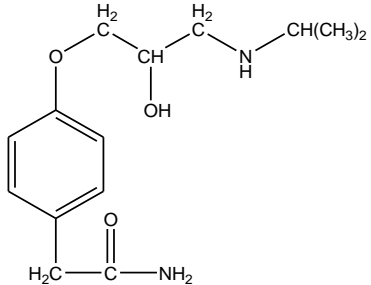
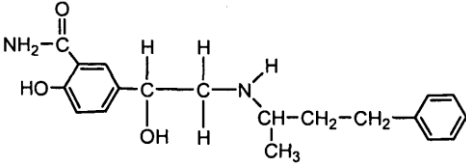
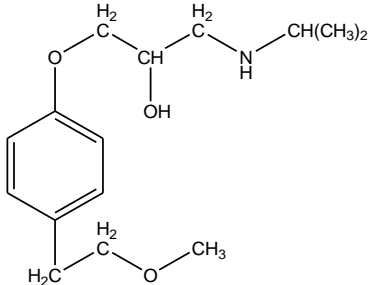
Նկատի ունենալով դեղի դերը ախտաբանական պրոցեսներ հարուցելու հարցում՝ առաջին խումբը ներառող ախտածնություններն առավելապես բնութագրվում են քանակական (դեղաչափերով) առումով, իսկ երկրորդ դեպքում այդ բնութագիրը որակական է:

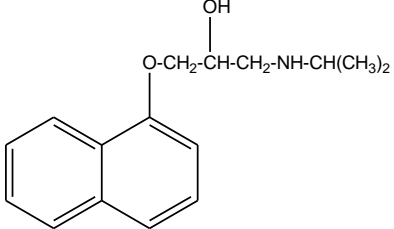
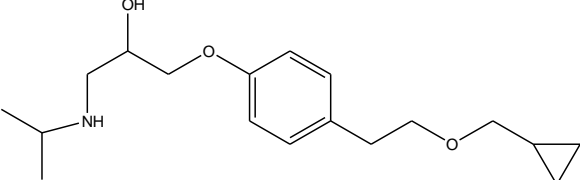
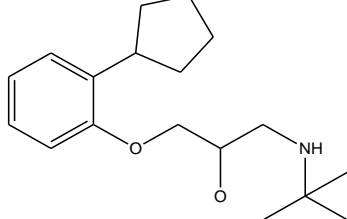
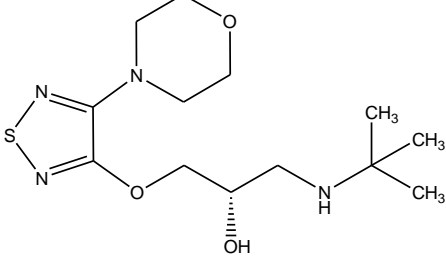
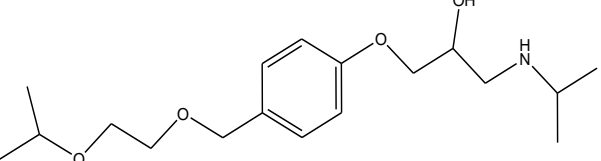
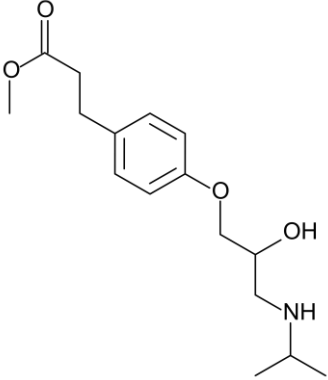
### 2.1.2. β-ադրենապաշարիչներ: Դրանց կարդիոդեպրեսիվ որոշ հատկանիշներ

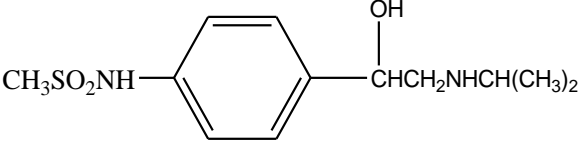
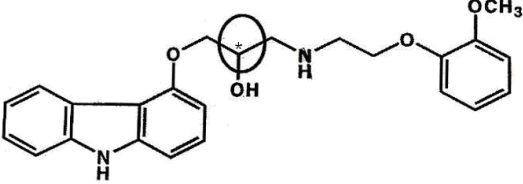
β-ադրենապաշարիչներն ընկճում են էնդոգեն (ներծին) կատեխոլամինների դրական ինոտրոպ և դրական քրոնոտրոպ ազդեցությունները՝ նվազեցնելով սրտամկանի կծկողականությունը և սրտի կծկման հաճախականությունը:

Այս խմբի դեղերը կիրառում են զարկերակային գերճնշման, սրտի իշեմիկ հիվանդությունների, ռիթմաշեղումների, սրտամկանի գերաճի, կրծքահեղձուկի և կարդիոմիոպաթիայի դեպքում: Հիմնական ներկայացուցիչները ներկայացված են աղյուսակ 2.2-ում:

Աղյուսակ 2.2

Անունը	Կառուցվածքը
Ատենոլոլ	
Լաբետոլոլ	
Մետոպրոլոլ	

<p><b>Պրոպրանոլոլ (անապրիլին)</b></p>	
<p><b>Բետակսոլոլ</b></p>	
<p><b>Պենբուտոլոլ</b></p>	
<p><b>Թիմոլոլ</b></p>	
<p><b>Բիսոպրոլոլ</b></p>	
<p><b>Էսմոլոլ</b></p>	

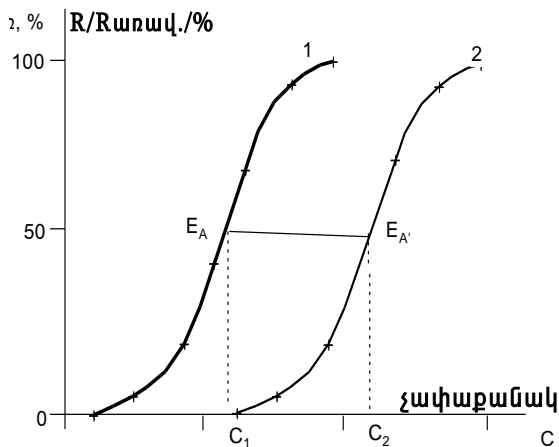
<p><b>Ստաալուլ</b></p>	
<p><b>Կարվեդիլուլ</b> (քիրալ ածխածինը (C*) առաված է շրջանակի մեջ)</p>	

Թերևս քիչ չեն այն ցուցանիշները, որոնք վկայում են վերջիններիս արտահայտված կարդիոդեպրեսիվ ազդեցության մասին: Նման ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, որ դրանց մեծամասնության երկարատև կիրառման դեպքում պսակային անոթների  $\beta_1$ -ընկալիչների պաշարման հետևանքով ստեղծվում են պայմաններ  $\alpha_1$ -ադրենալընկալիչների ֆունկցիայի գերակշռման և կատեխոլամինների անոթասեղմիչ ազդեցության դրսևորման համար, առաջացնելով այդ անոթների նեղացում և կծկանք (սպազմ):

Պսակային անոթների վրա  $\beta$ -ադրենապաշարիչների ցուցաբերած յուրօրինակ ազդեցությունը դառնում է դրանց կիրառման սահմանափակումների պատճառ՝ հատկապես արյան շրջանառության անբավարարությամբ հիվանդների և տարեցների դեպքում:

### 2.1.3. $\beta$ -ադրենապաշարիչների և դրանց ազդեցության մեխանիզմը

Որպես հակահեղձուկային դեղեր՝ բոլոր  $\beta$ -պաշարիչների ազդեցության մեխանիզմի հիմքում սրտամկանի՝ թվածնի նկատմամբ ունեցած պահանջարկի կրճատումն է թե՛ հանգստի և թե՛ ֆիզիկական բեռնվածության պայմաններում: Հետևաբար սրանց մեծամասնության նշանակման հիմնական իմաստը  $\beta_1$  ընկալիչների ֆունկցիայի մեխանիկական ընդհատումն է: Թեև հարկ է նշել, որ գերդեղաչափերի դեպքում պաշարման պրոցես կարող են ներառվել նաև ուրիշ  $\beta$ , նույնիսկ  $\alpha$ -ընկալիչներ: Պաշարելով առաջին հերթին  $\beta_1$  (իսկ որոշ դեպքերում նաև  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ) ադրենալընկալիչները,  $\beta$ -պաշարիչները դրանք դարձնում են ոչ մատչելի էնդոգեն կատեխոլամինների նկատմամբ՝ գերծ մնալով այդ ընկալիչները դրդելու ունակությունից: Պատնեշելով վերջիններիս և պահպանելով էֆեկտոր օրգանը սիմպաթիքանիչ էնդոգեն ամինների ազդեցությունից՝ վերացնում են նույն այդ օրգանի վրա սիմպաթիկ ազդեցությունը և հանգեցնում ադրենալիքանիչներին հակառակ ազդեցություն: Չափաքանակ-պատասխան (D-R) կորի վրա այդ ազդեցությունը դրսևորվում է նրանով, որ կորը շեղվում է դեպի առավել բարձր կոնցենտրացիաների տիրույթ, որից հետևում է (նկ. 2.1), որ դեղ-ներհակորդի առկայությամբ նույն պատասխան ռեակցիան (R) ստանալու համար էնդոգեն միացության առավել մեծ կոնցենտրացիա է պահանջվում:



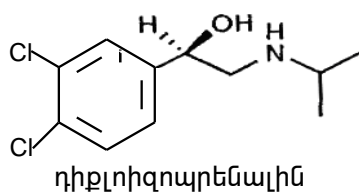
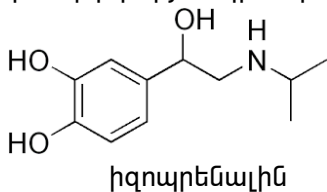
**Նկար 2.1.** Ներհակորդ դեղի ազդեցությունը կոնցենտրացիա-պատասխան կախվածության վրա՝

1. էնդոգեն միացությունը ներհակորդի բացակայությամբ,
2. նույն միացությունը թույն-ներհակորդի ներկայությամբ:

Համակորդի և պաշարիչ դեղամիջոցի (ներհակորդի)՝ ընկալիչների նկատմամբ ունեցած գրեթե նույնական խնամակցությամբ է բացատրվում դրանց կառուցվածքային վերաձևափոխման հետևանքով առաջացած իրարամերժ երևույթը, երբ առաջինն այն խթանում է, իսկ երկրորդը՝ պաշարում: Այդ սկզբունքով են կառուցվել սելեկտիվ և ոչ սելեկտիվ  $\alpha$ - և  $\beta$ -պաշարիչները:

#### 2.1.4. $\beta$ -համակորդներից $\beta$ -պաշարիչներին անցման կառուցվածքային առանձնահատկությունները

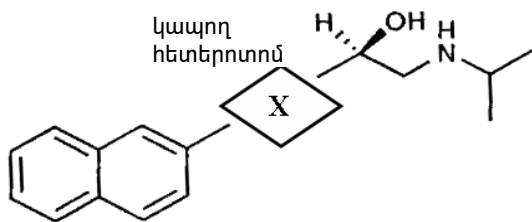
$\beta$ -համակորդներից  $\beta$ -պաշարիչներին անցման կառուցվածքային փոփոխությունները ոչ միայն արոմատիկ օղակի և կողմնային շղթայի միջև որոշ հետերոատոմների (X) (տես նկ. 2.3), այլև մոլեկուլի արոմատիկ օղակում լրացուցիչ խմբերի ներմուծումն է կամ դրանց փոխարինումը այլ խմբերով, որի հետևանքով համակորդ (ազոնիստ) ազդեցությունը մասնակիորեն թուլանում է՝ իր տեղը զիջելով ներհակորդության դրսևորմանը:



**Նկար 2.2**

Դա հստակ երևում է ունիվերսալ  $\beta$ -միմետիկ հանդիսացող իզոպրենալինի մոլեկուլի վերաձևափոխությունից, որի ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբերի փոխարինումը քլորով հանգեցնում է դեղի մասնակի  $\beta$ -համակորդ հատկության դրսևորմանը և դիքլոիզոպրենալինի առաջացմանը (տես նկ. 2.2): Իսկ արոմատիկ հատվածում ցանկացած փոփոխություն, այդ թվում նաև լրացուցիչ օղակի ներմուծումը, որը նույնպես կբավարարի արոմատիկության պահանջին (ընդ որում, բոլորովին պարտադիր չէ, որ այն լինի բենզոլային), հանգեցնում է ընկալիչի հետ լրացուցիչ հիդրոֆոր փոխազդեցությանը: Մինչդեռ բենզոլային օղակը նավթալինային մնացորդով փոխարինելու դեպքում մասնակի համակորդությունը թուլանում է՝ իր տեղը զիջելով ներհակորդ հատկու-

յունների (տե՛ս «Պրոպրանոլոլ», աղ. 2.2): Արդյունքում ստանում ենք  $\beta$ -պաշարիչներին բնութագրող ընդհանուր կառուցվածք:



(X=O, -NH)

**Նկար 2.3.**  $\beta$ -պաշարիչների ընդհանուր կառուցվածքը:

Այս կարգի դեղերին վերաբերող կառույց-ակտիվություն կապի վերլուծությունը հանգեցնում է մի շարք կարևոր հետևությունների.

ա) Եթե անգամ արոմատիկ համակարգը փոխարինվում է այլ հետերոցիկլերով, ակտիվության կորուստ չի դրսևորվում (տե՛ս «Թիմոլոլ»):

բ) Սպիրտային խմբի առկայությունը կողմնային շղթայում (տե՛ս «Էթանոլամինային հատված») խիստ անհրաժեշտ է ընկալիչի հետ կապ հաստատելու՝ բնականաբար և՛ համակորդային, և՛ ներհակորդային հատկություններն ապահովելու նպատակով:

գ) Նույն այդ հատվածում երկրորդային N-ալկիլ տեղակալիչի առկայությունն անհրաժեշտ պայման է և ենթակա չէ փոփոխության, որովհետև  $\beta$ -ընտրողականության համար դեղը պարտական է այդ խմբին:

դ) Եթերային թթվածնի (-O-) փոխարինումը այլ հետերոատոմով արդյունավետ չէ և ուղեկցվում է դեղի ակտիվության կորստով (Նկ. 2.3): Բացառություն են այն դեպքերը, երբ վերը նշված վերակառուցումը կատարվում է ազոտ պարունակող (-NH-) խմբով, քանի որ հետերոատոմի նման փոփոխությունը հանգեցնում է հյուսվածքային ընտրողականության աճին և թունայնության կրճատմանը:

ե) Քանի որ  $\beta$  ընտրողականությունը պայմանավորված է ընկալիչի հիդրոֆոբ գրպանի հետ դեղի ունեցած փոխազդեցությամբ, ուստի N-ալկիլ տեղակալիչի ճյուղավորումը դառնում է անհրաժեշտություն, սակայն ոչ ավելի, քան երեք կամ չորս ածխածնի ատոմով:

զ) Կողմնային շղթայում ալկիլ տեղակալիչների մուտքը հանգեցնում է ՍԱՕ-ի (մոնոամինօքսիդազի) նկատմամբ դեղի կայունության առաջացմանը այն պատճառով, որ ալկիլ խմբերը խանգարում են դեղի տարածական համապատասխանությունը դեստրոկտիվ ֆերմենտի նկատմամբ և բարձրացնում նրա կենսաբանական կայունությունը՝ իհարկե, դեղի ակտիվության վրա որոշակիորեն թողնելով բացասական ազդեցություն:

Նշված փոփոխությունների արդյունքում առաջին սերնդի ադրենապաշարիչների շարքը լրացվեց մեծաքանակ, սակայն ոչ սելեկտիվ  $\beta$ -պաշարիչներով, ինչպիսիք են պրոպրանոլոլը, պինդոլոլը, նադոլոլը, թիմոլոլը (աղ.1, հակաառիթմիկների II խումբ), որոնք փոքրացնում են սրտամկանի պահանջը թթվածնի նկատմամբ թե՛ հանգստի և թե՛ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դեպքում:

### 2.1.5. **β-ադրենապաշարիչների դասակարգումը**

Ըստ β<sub>1</sub>-ընկալիչների նկատմամբ ունեցած ընտրողականության՝ β-ադրենապաշարիչները դասակարգվում են հետևյալ խմբերում՝

ա) ոչ սելեկտիվ պաշարիչներ, որոնք պաշարում են β<sub>1</sub> և β<sub>2</sub> ընկալիչները միաժամանակ (պրոպրանոլոլ, մադոլոլ, թիմոլոլ, պինդոլոլ, ստալոլ),

բ) կարդիոսելեկտիվ β<sub>1</sub> պաշարիչներ (մետոպրոլոլ, ատենոլոլ, տալիմոլոլ, էս-մոլոլ, ացեբութոլոլ, բիսոպրոլոլ),

գ) ոչ սելեկտիվ β-պաշարիչներ, որոնք β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub> ակտիվությունից զատ օժտված են նաև α ընտրողականությամբ (բուցինդոլոլ, պրոքսոդոլոլ, կարվեդիլոլ, լաբետոլոլ),

դ) ներքին սիմպաթոխթանիչ ակտիվությամբ β-պաշարիչներ (ՆՍԱ), որոնք ունակ են որոշակիորեն դրդելու իրենց զբաղեցրած ադրենաընկալիչները:

### 2.1.6. **Ոչ կարդիոսելեկտիվ β-պաշարիչներ և նրանցով հարուցվող թունավորումներ**

Ընդհանուր առմամբ β-պաշարիչների կիրառմամբ պայմանավորված թունավորումները հիմնականում դրսևորվում են սիրտ-անոթային, ԿՆՅ-ի (դեպրեսիա, անքնություն, հիշողության վատացում), թոքերի և ԱՍՏ բնույթի խանգարումներով:

Այնքանով, որ կարդիոսելեկտիվ և ՆՍԱ-պաշարիչների առավելությունը (սըրտամկանի վրա նվազ ճնշող ազդեցության իմաստով) ավելի իրատեսական է դառնում ոչ սելեկտիվ պրոպրանոլոլի (անապրիլին) հետ համեմատելու դեպքում, ուստի սկսենք վերջինիս կիրառումից առաջացող հնարավոր տոքսիկ բարդությունների վերլուծությունից:

Հիմնականում β-պաշարիչների վտանգավորության աստիճանը պայմանավորված է ինչպես դեղի լիպոֆիլության (լիպիդային թաղանթներ, ԱՌԴ ներթափանցելու ունակությամբ), այնպես էլ կալիումական և մատրիումական անցուղիների նկատմամբ ցուցաբերած խնամակցության չափով: Հենց այս նկատառումով էլ մեծ է պրոպրանոլոլ (արտահայտված կարդիոդեպրեսիվ ազդեցություն) հարուցվող (մատրիումական արագ անցուղիների ինհիբիտոր) մահացության տոկոսը, որն իր լիպոֆիլ և թաղանթակայունացնող հատկության հետևանքով առավելագույն ազդեցություն է թողնում լիպիդներով հարուստ ԿՆՅ-ի գործունեության վրա: Սպիտակուցների հետ կապվելու ունակությունը թեև տատանվում է, սակայն կարող է կազմել նույնիսկ 90%, կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը՝ մինչև 18ժ: Ձուրկ լինելով կարդիոսելեկտիվությունից և ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությունից՝ պրոպրանոլոլի ունեցած ազդեցությունն ընկալիչների վրա ուղեկցվում է սրտի կծկումների հաճախականության, սրտամկանի կծկման ուժի և սրտային արտանդման նվազեցմամբ: Ելնելով նրանից, որ պրոպրանոլոլի հակաիշեմիկ ազդեցության տևողությունը մոտ երկու անգամ զիջում է բացասական քրոնոտրոպ ներգործության դրսևորմանը (վերջինս վեց ժամից ոչ պակաս է)՝ անհրաժեշտ է խիստ հետևողականություն ցուցաբերել դեղաչափի և

դեղի ընդունման հաճախականությունը որոշելու հարցում: Մեծ դեղաչափերի կիրառման դեպքում պրոպրանոլոլի թաղանթակայունացնող հատկության պատճառով նրա հակաառիթմիկ ազդեցությունը կարող է պոտենցվել:

Երբեմն դեղի երկու-երեք թերապևտիկ դեղաչափերը կարող են առաջացնել լուրջ թունավորումներ: Դրան առավելապես հակված են սիմպաթիկ տոնուսի փոփոխության նկատմամբ զգայուն անհատները և տարեց մարդիկ, որոնց շրջանում մետաբոլիկ պրոցեսների դանդաղումը նույնպես հանգեցնում է տոքսիկ պրոցեսների պոտենցմանը:

- Բոլոր  $\beta$ -ադրենապաշարիչները (առավելապես պրոպրանոլոլը) օժտված են ածխաջրերի և ճարպերի փոխանակությունը զգալիորեն փոփոխելու հատկությամբ: Արդյունքում ընկճվում է կատեխոլամինների ճարպալույծ ազդեցությունը, առաջանում է գերլիպիդեմիա (արյան մեջ եռգլիցերիդների մակարդակի բարձրացում)՝ հատկապես դրանց երկարատև կիրառելու դեպքում: Արյան բաղադրության ճարպասպիտակուցային կազմի աթերոզեն փոփոխությունները դրսևորվում են ապոպրոտեինների քանակական հարաբերակցության աճով: Սակայն պինդոլոլ և լաբետոլոլ կիրառելու դեպքում նման դրսևորումներն ավելի քիչ հավանական են: Թերևս որոշ դեղեր, ինչպիսիք են թիազիդային միզամուղները (հիպոթիազիդ, ցիկլոմեթազիդ, դիքլորթիազիդ), հակված են առավել խորացնելու  $\beta$ -պաշարիչներով հարուցվող լիպիդարյունությունը՝ մեծացնելով աթերոսկլերոզի զարգացման վտանգը:

- Ոչ սելեկտիվ  $\beta$ -պաշարիչները հակացուցված են դեկոմպենսացված շաքարային դիաբետի դեպքում: Թեպետ դրանք արյան մեջ չեն փոխում գլյուկոզի խտությունը և չեն առաջացնում թերշաքարարյունություն, սակայն ինսուլինով զուգակցված բուժման պրոցեսում խիստ վտանգավոր են: Ամենահավանական մեկնաբանությունը կայանում է հետևյալում. ինսուլինային բուժման դեպքում վտանգի գործոն հանդիսացող թերշաքարայնության առավել արտահայտված դրսևորումներից է հաճախասրտությունը, որը քողարկվում է  $\beta$ -պաշարիչների ֆոնի վրա, ավելին՝ արդյունքում կարող է զարգանալ հիպոգլիկեմիա (թերշաքարարյունություն): Որոշ մասնագետներ դա բացատրում են  $\beta$ -պաշարիչներով էնդոզեն կատեխոլամինների ճարպալույծ և գլիկոզենալույծ հատկություններն ընկճելու ունակությամբ:

- Նվազեցնելով երիկամային արյունահոսքը և կծիկային քանազատումը՝  $\beta$ -պաշարիչների մեծամասնությունը (բացառությամբ նադոլոլի) նպաստում է նատրիում իոնի ( $\text{Na}^+$ ) և ջրի կուտակմանը՝ վատթարացնելով ոչ միայն սրտային և երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների վիճակը (սրտային արտանդման թուլացում), այլև նպաստում թոքերի այտուցի և սրտային ասթմայի ձևավորմանը, առաջացնում խիստ արտահայտված թերճնշում և կոլապս: Հետևաբար երիկամային անբավարարության, բրոնխային ասթմայի և շնչառական հիվանդությունների դեպքում դրանք հակացուցված են, թեև կարդիոսելեկտիվ  $\beta_1$ -պաշարիչները հիմնականում զերծ են նման թերություններից:

- $\beta$ -պաշարիչները, հատկապես նրանք, որոնք զուրկ են կարդիոսելեկտիվություներից և ներքին սինպաթոխթանիչ ազդեցությունից, կարող են առաջացնել բրոնխոկոնստրիկցիան, քանի որ վերջիններս ազդում են էնդոգեն կատեխոլամինների բրոնխալայնիչ ազդեցությունը ապահովող  $\beta_2$  ադրենալնկալիչների վրա:

- $\beta$ -պաշարիչներին հիմնականում հատուկ է կիրառման դադարի համախտանիշը: Վերջինս կարող է ծագել դեղի ընդունման կտրուկ դադարից հետո, երբ զարգանում են սինպաթիկ նյարդային համակարգի դրոման դրսևորումներ, կրծքահեղձուկի նոպաներով ուղեկցվող սրտամկանի ինֆարկտ, նույնիսկ հնարավոր են հանկարծահաս մահվան դեպքեր:

- Կրծքահեղձուկի անոթասեղմիչ ձևերի դեպքում  $\beta$ -պաշարիչները պսակալային անոթների վրա կարող են թողնել վտանգավոր ազդեցություն, և հիմնականում ցուցված չէ Պրինցմետալի տարբերակային կրծքահեղձուկով հիվանդներից:

- Վտանգավոր է ոչ ընտրողական  $\beta$ -պաշարիչների (հատկապես պրոպրանոլոլի և նրա նմանակների) և սրտային գլիկոզիդների միաժամանակյա զուգակցումը՝ պայմանավորված արտահայտված հազվասրտության առաջացման (բացասական քրոնոտրոպ) և նախասիրտ-փորոքային հաղորդակալանության դանդաղման (բացասական դրոմոտրոպ) գումարային ազդեցության տեսանկյունից:

- $\beta$ -պաշարիչներն առաջացնում են դեղորայքային գայլախտի համախտանիշ, որն իր կլինիկական դրսևորումներով քիչ է տարբերվում (նվազ ծանրություն) համակարգային կարմիր գայլախտից, և որը կարող է դրսևորվել դեղի կիրառումից մի քանի ամիս անց՝ մինչև վեց տարվա ընթացքում (նմանտիպ դրսևորումներ են առաջացնում նաև հիդրալազինը, իզոնիազինը, պենիցիլամինը, սուլֆամիլամիդները, քլորպրոմազինը և հակաթիրեոիդային դեղերը):

- $\beta$ -պաշարիչներն առաջացնում են աշխատունակության անկում, դեպրեսիա, հիշողության և պսիխոմոտոր ֆունկցիայի վատացում:

- Ստալոլը պաշարում է ապաբևեռացմանը պատասխանատու դանդաղ կալիումական անցուղիները, հետևաբար ստալոլի գերդեղաչափերի դեպքում (պայմանավորված կատարածն (torsades de points) առիթմիայի հնարավոր զարգացմամբ) ԷՍԳ-ում դիտվում է QT-միջակայքի ընդլայնում, ինչպես նաև փորոքային առիթմիայի տարաբնույթ դրսևորումներ:

- $\beta$ -պաշարիչների մետաբոլիզմն ընթանում է հիմնականում լյարդում, իսկ դուրսբերումը կատարվում է երիկամներով: Սակայն ատենոլոլը, նադոլոլը և ստալոլը արտազատվում են երիկամներով կամ լյարդով՝ հիմնականում չլեյնսափոխարկված նյութի կարգավիճակում: Հետևաբար այդ օրգանների անբավարար գործունեության դեպքում մեծանում է նշված դեղերի կումուլացվելու հավանականությունը:

### **2.1.7. Ներքին սինպաթոխթանիչ ակտիվությամբ պաշարիչներ (ՆՍԱ)**

Ոչ սելեկտիվ  $\beta$ -ադրենապաշարիչներով հարուցվող  $\beta$  կողմնակի և թունավոր ազդեցություններին վերաբերող բացահայտումները նախապայման դարձան



ինչպես  $\beta_1$  ընտրողական, այնպես էլ ՆՍԱ ադրենապաշարիչներ ստեղծելու համար, որոնք համեմատաբար զուրկ են կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունից:

Օժտված լինելով ներքին (սեփական) սիմպաթոխթանիչ ակտիվությամբ (ՆՍԱ), այս խմբի որոշ ներկայացուցիչներ՝ պաշարելով այդ ընկալիչներին և էֆեկտոր օրգանին զերծ պահելով ընդերածին կատեխոլամինների սիմպաթիկ ազդեցությունից, միաժամանակ դրդում են իրենցով իսկ զբաղեցրած սեփական ընկալիչները և արդյունքում էֆեկտոր օրգանի (սիրտ, անոթներ, բրոնխներ) վարքը որակապես համապատասխանում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի խթանման պրոցեսում դրսևորվող վարքին: Այսպիսով՝ խթանելով սրտամկանի չպաշարված  $\beta_1$ -ընկալիչները՝ դրանք դրսևորում են մի շարք դրական հատկություններ. նախ և առաջ ավելի քիչ են նվազեցնում սրտի կծկման հաճախականությունը և առաջացնում են «կարգավորված» բացասական ինոտրոպ ազդեցություն: Վերջինս դրական անդրադարձ կարող է ունենալ հիպոտոնիայով, հազվասրտությամբ, սրտի կծկման թուլությամբ զուգորդված կրծքահեղձուկի բուժման դեպքում, և ավելին՝ հանման համախտանիշը կլինի առավել թույլ արտահայտված:

### Աղյուսակ 2.3

ՆՍԱ - օժտված  $\beta$ -ադրենապաշարիչների օրինակներ

Պաշարիչի անվանում	Կարդիոսեփեկտիվ ( $\beta_1$ )	Ոչ կարդիոսեփեկտիվ ( $\beta_1\beta_2$ )
ալպրենոլոլ		+
օքսպրենոլոլ		+
լաբետոլոլ		+ ( $\alpha,\beta_1,\beta_2$ )
ացերութոլոլ	+	
պինդոլոլ		+
բիսոպրոլոլ	+	

Այդ պատճառով սիրտ-անոթային հիվանդությունների, մասնավորապես կրծքահեղձուկի դեպքում խորհուրդ է տրվում կիրառել սրտամկանի կծկողական ֆունկցիան համեմատաբար քիչ փոփոխող (պրոպրանոլոլին և իր նմանակներին համարժեք դեղաչափերի դեպքում) վերոհիշյալ  $\beta$ -պաշարիչները, որոնք իրենց հերթին կարող են լինել և՛ սեփեկտիվ, և՛ ոչ սեփեկտիվ (աղ 2.3): Թերևս որոշակի հիվանդությունների դեպքում սեփեկտիվ ադրենապաշարիչները իրենց ցուցանիշներով զիջում են ոչ սեփեկտիվներին: Այդ հարցերին կանդրադառնանք հաջորդ ենթագլխում:

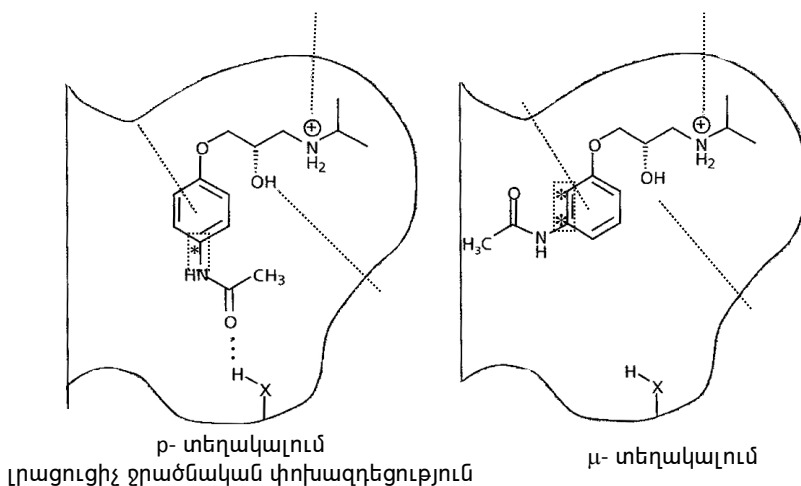
#### 2.1.8. Ընտրողական $\beta_1$ -պաշարիչներ և նրանց վերակառուցման առանձնահատկությունները

Ընտրողական  $\beta_1$ -պաշարիչներ ստեղծելու նպատակով՝ մոլեկուլի որոշ վերակառուցումների անհրաժեշտություն է առաջանում:

- Ներհակորդի մոլեկուլում առկա կողմնային շղթայի նկատմամբ պարա (\*) դիրքում (նկ. 2.4ա) այնպիսի տեղակալիչի ներմուծում, որը կապահովի լրացու-

ցիչ ջրածնական կապ  $\beta_1$ -ընկալիչի հետ: Մինչդեռ նման տեղակալիչի ներմուծումը մետա կամ օրթո դիրք, կթուլացներ  $\beta_1$  սելեկտիվությունը (պայմանավորված ջրածնական կապի բացակայությամբ, նկ. 2.4բ):

• Կրծքահեղձուկը բուժելու նպատակով կարդիոսելեկտիվ պաշարիչները (մետոպրոլոլ, ատենոլոլ, էսմոլոլ, բիտապրոլոլ) ցուցված են կիրառելու այն հիվանդներին, որոնք տառապում են բրոնխային ասթմայով, շաքարային դիաբետով, Ռեյնոյի համախտանիշով: Այնուամենայնիվ  $\beta_1$ -ընտրողական պաշարումը հարաբերական է և դրսևորվում է միայն փոքր դեղաբաժինների դեպքում: Այդ քանակներով նրանք էական ազդեցություն չեն թողնում  $\beta_2$ -ընկալիչներով միջնորդավորվող ֆիզիոլոգիական ռեակցիաների վրա (բրոնխալայնանք, ինսուլինի սեկրեցիա, լյարդից գլյուկոզի մոբիլիզացիա, անոթալայնացում, արգանդի կծկողականություն):



**Նկար 2.4** ա )  $p$ -դիրքում առաջացող լրացուցիչ ջրածնական կապը մեծացնում  $\beta_1$ -ընտրողականությունը,  
բ)  $\mu$ -դիրքում ջրածնական կապի բացակայությունը թուլացնում է  $\beta_1$ -ընտրողականությունը

• Եթե  $\beta$ -ադրենապաշարիչների կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունը դիտվում է որպես սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի ընկճման արտացոլում, ապա ՆՍԱ ունեցող  $\beta$ -ադրենապաշարիչները նախորդներին համարժեք դեղաչափերով սրտամկանի վրա թողնում են նվազ ընկճող ազդեցություն:

• Թերևս  $\beta_1$  կարդիոսելեկտիվ պաշարիչները չնչին չափով են սահմանափակում ֆիզիկական ակտիվությունը, քանի որ դրանք, ի տարբերություն ոչ ընտրողական  $\beta$ -պաշարիչների, կմախքային մկանների անոթների կծկում և մկանային թուլություն չեն առաջացնում: Այս է պատճառը, որ թիրեոտոքսիկոզի, պորտալ հիպերթենզիայի, միգրենի և էսենցիալ դրոզի բուժմանը ցուցված ոչ ընտրողական  $\beta$  պաշարիչներն ունեն մի շարք առավելություններ  $\beta_1$  սելեկտիվ կամ ՆՍԱ-մբօժտված  $\beta$  պաշարիչների նկատմամբ:

• Պրոպրանոլոլին համարժեք դեղաբաժիններով օքսպրենոլոլը և պինդոլոլը (աղ. 2.3) մեղմ են ազդում սրտի կծկման հաճախականության վրա, ավելին՝ զուրկ են կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունից: Այդ առավելության հիման վրա, վերջիններս հակացուցված չեն տարեցների և սրտամկանի կծկողականության ֆունկցիայի խանգարումներով հիվանդներին: Թերևս պինդոլոլն ունի այն առավելությունը, որ նրա դուրսբերումը լյարդով և երիկամներով հավասարապես է ընթանում, հետևաբար նշված օրգաններից որևէ մեկի ֆունկցիայի խաթարման դեպքում դեղաչափերի շտկման անհրաժեշտություն չի առաջանում:

• Ջուրկ լինելով կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունից՝ օքսպրենոլոլի (ՆՍԱ օժտված) կիրառումը չի սահմանափակվում նաև ռիթմաշեղումների դեպքում, որոնք կարող են առաջանալ տարաբնույթ էքստրասիստոլաների, հաճախասրտության կամ էլ այլ պատճառներով: Ավելին՝ դեղի հակազերճնշումային ազդեցությունը, լինելով ավելի թույլ, քան պրոպրանոլոլինն է, հնարավորություն է ընձեռում այն կիրառելու կրծքահեղձուկով տառապող և անգամ զարկերակային ցածր ճնշման հակվածություն ունեցող հիվանդներին:

• Կարդիոսելեկտիվ և ՆՍԱ-ակտիվությամբ օժտված  $\beta$ -պաշարիչները ցուցված են նաև բրոնխակծկանքի հակվածությամբ հիվանդներին՝ թեև խիստ զգուշության պայմանով. նախ  $\beta_1$ -ընկալիչներ կան նաև բրոնխների մկաններում և ավելին՝ վերը նշվածների ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությունն այնքան էլ մեծ չէ, որպեսզի բացառի բրոնխակծկանքի վտանգը:

• Ելնելով այն բանից, որ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեպքում անոթալայնիչների և  $\beta$ -պաշարիչների զուգակցումը մեծ մասամբ նպատակահարմար է, սինթեզվել են խաչասերված դեղեր, որոնք թեև ստեղծված են որպես հակահիպերթենզիվներ, սակայն դրսևորում են նաև  $\beta$ -ադրենապաշարիչ ակտիվություն: Խաչասերված դեղ է բուցինդոլոլը, որը կարդիոսելեկտիվություն չցուցաբերելով հանդերձ (ցուցաբերում է և  $\beta_1$  և  $\beta_2$  ակտիվություն), առավել մեղմ է ազդում, քանի որ ի տարբերություն պրոպրանոլոլի, սրտի  $\beta_1$  ընկալիչների վրա ազդում է ավելի ուժեղ, իսկ բրոնխների  $\beta_2$  -ի վրա՝ ավելի թույլ:

• Կարդիոսելեկտիվ տալինոլոլը, որը պրոպրանոլոլի համեմատ ցուցաբերում է չափավոր արտահայտված բացասական ինոտրոպ և քրոնոտրոպ ազդեցություն, գործնականում չի ազդում բրոնխների  $\beta_2$ -ընկալիչների և թոքերի վրա: Հետևաբար դեղը հիմնականում ցուցաբերում է հակահիպերթենզիվ ազդեցություն՝ զերծ մնալով ուղղակեցվածքային թերճնշում (օրթոստատիկ հիպոթենզիա) առաջացնելու հատկությունից: Ի տարբերություն պրոպրանոլոլի՝ տալինոլոլի կիրառմամբ քիչ են դրսևորվում թունավորումներ և կողմնակի երևույթներ, իսկ ծագելու դեպքում կարող են վերանալ՝ դեղաբաժինները շտկելով:

• Բիսոպրոլոլը՝ որպես բարձր կարդիոսելեկտիվություն, բայց ոչ ՆՍԱ ցուցաբերող ադրենապաշարիչ, զգալիորեն ակտիվ է լարվածության կրծքահեղձուկի և գերճնշումների դեպքում: Վերջինս ոչ միայն նվազեցնում է ՍԻՀ-ի մահացությունների, այլև հիվանդների հոսպիտալացման հաճախականությունը: Անգամ եր-

կարատև կիրառության դեպքում այն նվազագույն բացասական ազդեցություն է ցուցաբերում լիպիդային և ածխաջրային փոխանակության, բրոնխային ասթմայով, սրտի իշեմիկ և կանգային սրտային անբավարարությամբ հիվանդությունների ընթացքի վրա:

Բիսոպրոլոլի հակազերճնշումային ազդեցությունը դրսևորվում է ՁՆ-ն սահուն և դեղաչափ կախյալ նվազմամբ, իսկ կարճատև կիրառման դեպքում նույնիսկ ձախ փորոքի ռեգրեսիան 10-15% է: Այն լավացնում է կյանքի որակը՝ չզիջելով ԱՓՖ-ի (անգեոտենզին փոխարկող ֆերմենտների) պաշարիչներին:

- Լաբետոլոլը՝ որպես ոչ ընտրողական ադրենապաշարիչ, ազդում է  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ընկալիչների վրա:  $\alpha$ -ընկալիչները պաշարելու վերջինիս ունակությամբ թուլանում է պսակային անոթների կծկման դրսևորումները, իսկ  $\beta$ -ն պաշարելու ունակությամբ բարձրանում է լարվածության կրծքահեղձուկով հիվանդների ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դիմակայունությունը: Այսպիսով՝  $\beta$ -ադրենապաշարիչ և պերիֆերիկ անոթալայնիչ հատկությունների համատեղումը ապահովում է դեղի հուսալի հակահիպերթենզիվ ազդեցությունը: Այն զգալիորեն է նվազեցնում անոթների ընդհանուր ծայրամասային դիմադրողականությունը, սակայն սրտային արտանդումը, հարվածային ծավալը և կծկումների հաճախականությունը՝ աննշան:

- Երկու տեսակի ադրենաընկալիչները պաշարող դեղերի շարքում է նաև կարվեդիլոլը («Դիլատրենտ», տե՛ս աղ. 2), որի երկու օպտիկապես ակտիվ իզոմերների գոյությունը պայմանավորված է մոլեկուլում մեկ քիրալ կենտրոնով (C\*) ածխածնի ատոմի առկայությամբ: Ընդ որում, եթե կարվեդիլոլի երկու էնանտիոմերներն էլ  $\alpha_1$ -ընկալիչների ներհակորդներ են, ապա (S) էնանտիոմերին հատուկ է նաև  $\beta$ -ընտրողականությունը: Թերևս գերդեղաչափերի դեպքում նույնիսկ ընտրողական պաշարիչները կորցնում են իրենց սելեկտիվությունը՝ տարբեր ընկալիչների նկատմամբ ցուցաբերելով նույն խնամակցությունը:

### **2.1.9.Նման տոքսիդրոմներով դրսևորվող դեղային թունավորումներ, հակաթույներ և դրանց ընտրության սկզբունքը**

Նման տոքսիդրոմներով դրսևորվող, և թունավորման կլինիկական նկարագրով չտարբերվող թունավորումների բուժման սխեմաները հիմնականում համընկնում են:

Օրինակ՝  $\beta$ -պաշարիչներով առաջացած թունավորումների դրսևորումները (հազվասրտություն և հիպոտենզիա) բավականին նման են նատրիումական անցուղիների պաշարիչների, կալցիումի ներհակորդների, խոլիներգիկ դեղերի, օպիատների և սեդատիվ հիպնոտիկ միջոցների գերդեղաչափերից առաջացած թունավորումների նկարագրին: Հետևաբար վերոհիշյալ դեղերով հարուցվող թունավորումների դեպքում՝ հակաթույների ընտրության հարցում գործող սկզբունքները հիմնականում նույնն են, թեև գոյություն ունեն մասնավոր մոտեցումներ:

Օրինակ՝ կալցիումի ներհակորդներից առաջացած թունավորումներն առա-

վել արդյունավետ են վերացվում կալցիումի ինֆուզիայով կամ անոթասեղմիչ միջոցներով: Մինչդեռ և՛ կալցիումի ներհակորդների, և՛ β-պաշարիչների դեպքում, նպատակահարմար է կալցիումի, գլյուկագոնի, ինսուլինի և գլյուկոզի ներարկումը, իսկ դիգոքսինային թունավորումների դեպքում սպեցեֆիկ հակաթույն է Fab-հակամարմինը (digibind): Վերոհիշյալ տոքսիկանտներից ցանկացածի դեպքում, որը էԿԳ-ում կհանգեցնի QRS-համալիրի ընդլայնման, պահանջվում է հիմնայնացում:

էՍԳ-ի տվյալներով կարելի է միմյանցից տարբերակել ԿՆ-ի (կալցիումի ներհակորդներ), β-պաշարիչների, սրտային գլիկոզիդների գերդեղաչափերից առաջացած փոփոխությունները: Եթե առաջինները ընդլայնում է PR միջակայքը և երբեմն նաև՝ QRS համալիրը, ապա դիգոքսինը ոչ միայն երկարեցնում է PR-միջակայքը, այլև առաջացնում է ST սեգմենտին բնորոշ փոփոխություններ, նախասրտային և փորոքային առիթմիայի դրսևորումներ: Նատրիումական անցուղիների պաշարիչները (հակաառիթմիկների 1ա խումբ) ընդլայնում են QRS համալիրը և որոշ դեպքերում հանգեցնում ցնցումների առաջացման:

β-պաշարիչների մեծամասնության դեպքում գերդեղաչափերի հետևանք հանդիսացող ախտանշանները կամ էՍԳ-ային դրսևորումները դիտարկվում են առաջին 6 ժամերի ընթացքում, բացառությամբ դանդաղ արտազատվող դեղերի և ստտալոլի, որի հարուցած փոփոխությունները կարող են պահպանվել նույնիսկ մի քանի օր (այս դեպքում անհրաժեշտ է հիվանդի ստացիոնար հսկողություն):

Դիալիզը ցածր արդյունավետության միջոց է β-պաշարիչներով հարուցված թունավորումների դեպքում, բացառությամբ այն դեղերի, որոնք ունեն ցածր լիպոֆիլություն և վատ են կապվում սպիտակուցների հետ (ացեբուբոլոլ, ատենոլոլ, նադոլոլ և էսմոլոլ):

Կան տվյալներ դիալիզի կիրառման դրական ելքի վերաբերյալ՝ ստտալոլով հարուցված թունավորումների դեպքում:

Լիպիդներում ցածր լուծելիություն ունեցող և սպիտակուցների հետ լավ կապվող որոշ դեղեր, օրգանիզմից կարելի է հեռացնել հեմոպերֆուզիայի միջոցով քրոմոտոգրաֆիկ աշտարակ անցկացնելով ակտիվացված ածուխ:

**Առաջին օգնություն ցուցաբերելու** իմաստով անհրաժեշտ է կողմնորոշվել ըստ հիվանդի ընդհանուր վիճակի (մասնավորապես շնչառական կարգավիճակով):

ա) առաջին հերթին լվացվում է աղեստամոքսային ուղին, տրվում է ակտիվացված ածուխ, որը բավականին լավ է ադսորբում β-պաշարիչները:

բ) ոչ խիստ արտահայտված թերճնշման և հազվասրտության դեպքում խորհուրդ է տրվում բավարարվել 1մգ ատրոպինի ներարկմամբ՝ վերահսկելով սրտամկանի ֆունկցիան,

գ) միջին աստիճանի ծանրության ինտոքսիկացիայի դեպքում, ինչպես նաև ատրոպինի նկատմամբ դիմակայուն հիվանդներին՝ ներարկել գլյուկագոն (2-5 մգ/ե՝ վերահսկելով շնչառական ուղիների անցանելիությունը): Վերջինս, կապ-

վելով G-սպիտակուցների հետ գործող սպեցիֆիկ ընկալիչներին, ակտիվացնում է ադենիլատցիկլազը, իսկ ցիտոպլազմում աճում է ցիկլիկ ԱՄՖ-ի կոնցենտրացիան, որը հանգեցնում է ֆոսֆոկինազի ակտիվացմանը (կալցիումական անցուղիների հաջորդական ֆոսֆորիլացմամբ) և ներբջջային կալցիումի կոնցենտրացիայի աճին: Վերջնական արդյունքը ակտին-միոզինային համալիրի կրճատումն է (անոթային տոնուսի և կծկողականության աճ): Մասնավորապես պրոպրանոլոլը թունավորումների դեպքում՝ ինսուլինի և գլյուկոզի ներարկման բուժիչ ազդեցությունը բացատրվում է նրանով, որ ճարպաթուններով պահանջվելիք սնուցման փոխարեն ընթանում է սրտամկանի «բռնի սնուցում» ածխաջրերով:

դ)  $\beta$ -պաշարիչներով ծանր թունավորումների դեպքում կիրառվում են կատեխոլամիններ (դոբութամին, իզոպրոտերենոլ և ադրենալին), իսկ բացառիկ ծանր դեպքերում՝ ֆոսֆոդիէթերազի ինհիբիտորներից անրինոնը, թեև վերջինիս տևական կիրառումը կարող է հանգեցնել փորոքային առիթմիայի և սրտամկանի իշեմիայի զարգացմանը: Թերևս արտահայտված  $\beta_2$ -ակտիվությամբ (իզոպրոտերենոլ և ադրենալին) դեղերը երբեմն ունակ են խորացնելու հիպոթենզիան, հետևաբար վերջինիս առկայության դեպքում դրանց կիրառումը դադարեցվում է: Ատահայտված  $\alpha$ -ակտիվությամբ (ադրենալին, նորադրենալին) դեղերը կարող են առաջացնել ծայրամասային անոթակծկանք՝ առանց սրտամկանի կծկողականության էական բարելավման: Հետևաբար բուժման գործընթացում անհրաժեշտ է իրականացնել խիստ հսկողություն:

## 2.2. Նիտրատներ և նիտրիտներ

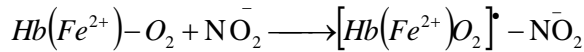
Նիտրոզիլիցերինը և նրան հարող որոշ հակահեղձուկային դեղեր երբեմն կարող են հանգեցնել կարդիոդեպրեսիվ ազդեցության, որի հիմնական դրդապատճառը անոթների որոշակի խմբի նկատմամբ ցուցաբերած ընտրողականության բացակայությունն է (նիտրոզիլիցերինը լայնացնում է բոլոր խոշոր երակները և զարկերակները, բայց ոչ զարկերակիկները): Մինչդեռ համատարած անոթալայնացումը հանգեցնում է զարկերակային ճնշման արտահայտված իջեցմանը, հաճախ նաև ուղղակեցվածքային թերճնշմանը, իսկ գերդեղաչափերի դեպքում՝ նույնիսկ կոլապսի զարգացմանը: Ջարկերակային ճնշման զգալի իջեցումը հանգեցնում է փոխհատուցող (կոմպենսատոր) մեխանիզմների ակտիվացմանը՝ պայմաններ ստեղծելով սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեքսային խթանման համար: Մինչդեռ հաճախասրտությունն ուղեկցվում է էներգիայի ծախսով, որը նպաստում է սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի աճին:

### 2.2.1. Նիտրատներով հարուցվող հիպոքսիայի քիմիական լուսաբանումը

Թերևս ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ նիտրատներով զարգացող հիպոքսիայի համար պատասխանատվություն է կրում դրանք քիմիական կառուցվածքը:

Օքսիհեմոգլոբինում՝ հեմին կապված թթվածնի առկայությունը որոշակիորեն խոչընդոտում է արյուն ներթափանցած նիտրիտ իոնի մոտեցմանը հեմին,

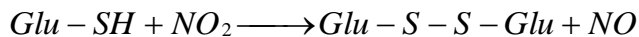
քանի որ վերջինիս ազդեցությամբ օքսիհեմոգլոբինում լիգանդին կապված թթվածնի նկատմամբ ընթանում է էլեկտրոնային խտության վերաբաշխում: Արդյունքում  $O_2$ -ը առավել ամուր է կապվում սպիտակուցային կենտրոնին՝ նպաստելով հեմոգլոբինի կվազիօքսիդացմանը.



Առաջացող կվազիմեթեմոգլոբինային համալիրների առկայությունը արյան մեջ հաստատվել է սպեկտրալուսաչափությամբ: Օքսիհեմոգլոբինի մոլեկուլում նատրիումի նիտրիտի ինկուբացիայի (ծվադրման) առաջին մի քանի ժամերի ընթացքում օպտիկական լուսակներում հայտնաբերվում է օքսիհեմոգլոբինին բնորոշ առավելագույն կլանման ինտենսիվության անկում, բայց ոչ լրիվ վերացում: Կվազիօքսիդացված հեմոգլոբինները խոչընդոտում են մասամբ առաջացող մեթեմոգլոբինին  $[HbOH(Fe^{3+})]'$  ընդունելու էլեկտրոն գլուտաթիոնից կամ ասկորբինաթթվից և անցնելու վերականգնված վիճակի: Անցումը վերականգնված վիճակի հնարավոր է միայն դեզօքսի ( $H^+Hb$ ) ձևին փոխարկվելուց հետո: Արդյունքում ընկճվում է թթվածնի հյուսվածքներ փոխադրման պրոցեսը, որը պատճառ է դառնում հիպօքսիայի (թթվածնաքաղցի) զարգացման համար:

Այն, որ հարթ մկանների թուլացումը նիտրատներով էնդոթել-կախյալ է (իսկ դա բարենպաստ է և հուսալի այնքանով, որ պսակային անոթների կծկանքի դեպքում էնդոթելի գործոնը խանգարված է) և անոթալայնիչ հատկությունը միջնորդավորված է SH-ով (նիտրոզոթիոլների առաջացմամբ), կարող է հանգեցնել տուլերանտության (դիմակայունության) զարգացմանը: Իսկ ինչ վերաբերում է նիտրոզո խմբերին, ապա դրանք առաջանում են անոթների, բրոնխների և մյուս օրգանների հարթ մկաններում նիտրատների ապանիտրացմամբ:

Բջջային մակարդակով դիմակայունացման զարգացման պատճառը էնդոթելում վերականգնված գլուտաթիոնի քանակության նվազումն է (նիտրատների օքսիդացնող հատկության պատճառով), որը համապատասխանում է ներքոբերյալ սխեմային: Ընթանում է գլուտաթիոնի սուլֆիդիլ խմբերի օքսիդացում և դիսուլֆիդային կամրջակների առաջացում



Տուլերանտությունը կանխելու միջոցներն են

1. նիտրատների կիրառումը ընդմիջող ռեժիմը,
2. SH-դոնատորների (ացետիլցիստեինի, մեթիոնինի) կիրառումը, որը նպաստում է նիտրոզոլիցերինից ազոտի օքսիդի ձերբազատման ինտենսիվացմանը:

Քրոնիկական ախտահարումների դեպքում նուպաները հաճախացող են և ուղեկցվում են գլխացավերով, կրծքավանդակի սուր ցավերով, հիպոտոնիայով, թուլությամբ, չափավոր սակավարյունությամբ:

Չարկ է նշել, որ նիտրատները (մասնավորապես նիտրոզոլիցերինը) ընդհանուր պսակային արյունահոսքը չեն լավացնում, և պսակային արյունահոսքը կարգավորելու ունակությունը պայմանավորվում է ոչ թե վերջինս վերաբաշխելու հնարավորությամբ (չիշեմիզացված հատվածներից դեպի իշեմիզացվածը),

այլ պսակային զարկերակների վերսրտային (էպիկարդիալ) հատվածների լայնացմամբ և կոլատերալ անոթների ֆունկցիայի բարելավմամբ: Ի տարբերություն կարճատև ազդեցության որոշ դիհիդրոպիրիդինների (հատկապես Նիֆեդիպինի), նիտրոգլիցերինի՝ պսակային կողոպտման համախտանիշից զերծ լինելու առավելությունը պայմանավորված է նրանով, որ նրա հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմի հիմքում սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի կրճատումն է և պսակային զարկերակները լայնացնելու ունակության բացակայությունը: Նույն օրինաչափությունները վերաբերում են նաև β-պաշարիչներին:

### **2.2.2. Նիտրատներով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ**

Նիտրատներով թունավորումների դեպքում որպես առաջին օգնություն անհրաժեշտ է.

ա) Ապահովել հանգիստ, տաքություն, թթվածնաբուժում, 20մլ 40%-ոց գլյուկոզայի և 300մլ ասկորբինաթթվի համատեղ ներարկում: Անալեպտիկներից տըրվում են կորագոլի, կորդիամին, կոֆեին, մեզատոն:

բ) Գլխացավերը կանխելու համար առաջարկվում է նիտրոգլիցերինի զուգակցումը ասպիրինի կամ նրա ածանցյալների հետ:

գ) Ներգանգային ճնշման բարձրացմամբ ուղեկցվող գլխացավերը կանխարգելելու եղանակներից մեկը կլինիկական պրակտիկայում կիրառվող 1%-անոց նիտրոգլիցերինի և 3%-անոց մենթոլի սպիրտային լուծույթի 1:9 հարաբերությամբ կամ էլ՝ նիտրոգլիցերինի և վալիդոլի 2:8 հարաբերությամբ խառնուրդն է:

դ) Թերևս տեսանելի է դառնում դեմքի մաշկային ծածկույթների հաճախացող և ցիանոզով հերթափոխվող հիպերեմիան: Մեթենոզլոբինի ծայրահեղ բարձր կոնցենտրացիայի դեպքում խորհուրդ է տրվում մեթիլենային կապույտի 1%-անոց 25-50մլ լուծույթի կամ քրոմոսոնոնի ներարկում, երբեմն նաև արյան փոխներարկում:

### **2.3. Կալցիումի ներհակորդներ և դրանց դասակարգման սկզբունքները**

Կենսաակտիվ նյութերի և դեղերի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում՝ լինեն դրանք սրտամկանի կծկողականությունը թուլացնող, թե՛ ուժեղացնող, կալցիումի իոնների միջնորդանյութային ֆունկցիային մասնակցելու ունակությունն է:

Այդ իմաստով կրծքահեղձուկը և հիպերթենզիան բուժելու նպատակով 1960-ական թվականներին առաջադրվեցին կալցիումի ներհակորդները, որոնք հիմնականում քիմիական չորս տարբեր խմբերի (բենզոթիազեպին, ֆենիլալկիլամին, դիհիդրոպիրիդին, դիֆենիլպիպերազին) ներկայացուցիչներ են և միմյանցից տարբերվում են դեղաբանական ազդեցության ուղղվածությամբ: Դեղաբանական հատկությունների ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ այս շարքի դեղերը պսակաանոթալայնիչ հատկությանը համատեղ, ցուցաբերում են որոշակի սրտաճնշիչ (կարդիոդեպրեսիվ) ազդեցություն (առաջին անգամ դա հաստատվել է վերապամիլի և պրեմիլամինի համար)՝ հազվասրտություն, նախա-



սիրտ-փորոքային պաշարում, որոնք հատկապես դրսևորվում են սրտային որոշ բուժամիջոցների համատեղ կիրառման դեպքում և որին կանդրադառնանք ավելի ուշ:

Սրտապաշտպան ազդեցության հիմքը լինելով ներքջային կալցիում-կախյալ ԱԵՖ-ազի ակտիվության ընկճումը (ընկճում են ԱԵՖ-ի յուրացումը)՝ դրանք ընտրողաբար են ազդում սրտամկանի և անոթների հարթ մկաններում տեղակայված կալցիումական «դանդաղ անցուղիների» վրա (հիմնականում L՝ «large» տեսակի) և պաշարում կալցիում իոնների դանդաղ ներհոսքը արտաբջջային տարածությունից բջջի ներս (այստեղից էլ առաջացել է «կալցիումի պաշարիչ» անվանումը):

Կալցիումի իոնների անցանկալի կուտակումները արտաբջջային տարածությունում հանգեցնում է վերջինիս կծկողականության թուլացմանը և սինոտարիալ (ծոց-նախասըրտային) հանգույցի ընկճմանը, թուլացնում բջիջների պատասխանը սեղմիչ ազդակների հանդեպ՝ հանգեցնելով մաև նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության դանդաղեցմանը:

Հիմնավորելով այն տեսակետը, որ կալցիումի միջթաղանթային մուտքի պաշարումը բջջի ներս համատեղելի չէ կյանքի հետ, որոշ մասնագետների առաջարկությամբ (Ֆլեկենշտեյն) «կալցիումի պաշարիչներ» տերմինը փոխարինվեց «կալցիումի ներհակորդներ»-ով:

Առանձնակի հետաքրքրություն են ներկայացնում բարձրասպեցիֆիկ կալցիումական ներհակորդները (Միֆեդիպին, Միմոդիպին, դիլթիազեմ, վերապամիլ, հալոպամիլ), որոնք կալցիումի դանդաղ ներհոսքը խիստ արգելակելով հանդերձ, չեն թողնում միաժամանակյա ազդեցություն  $Na^+$ -ի,  $Mg^{2+}$ -ի միջթաղանթային ներթափանցման գործընթացի վրա: Իսկ ԿՆ-ի մեկ այլ խմբի ներկայացուցիչներին (պրենիլամին, պերիեքսիլեն, կարոլերին), բնութագրական է մինչև  $Na^+$ -ի արագ մուտքի փոփոխությունը՝ պաշարելու և՛ կալցիումի դանդաղ ներհոսքը, և՛ միաժամանակ  $Mg^{2+}$ -ի միջթաղանթային փոխադրումը:

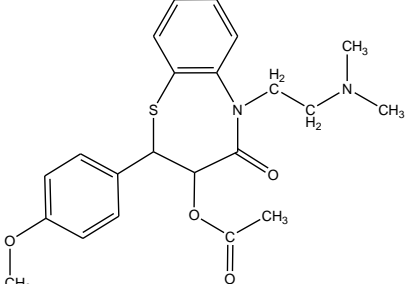
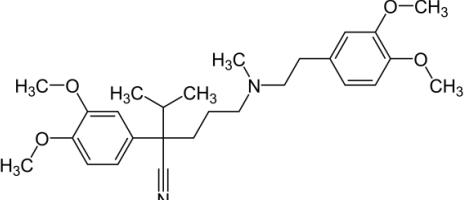
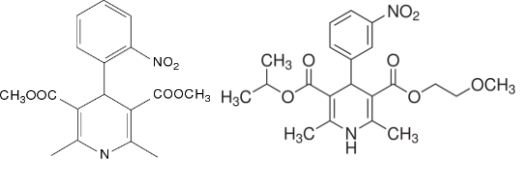
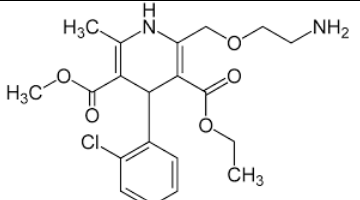
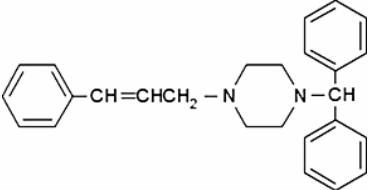
Այժմ անդրադառնանք քիմիական տարբեր պատկանելիության ԿՆ-երի բնութագրական առանձնահատկություններին, որը տեսանելի է աղ. 2.4-ում:

ա) Առաջին խմբի՝ դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալ դեղերին բնորոշ առանձնահատկություններ են՝ ցուցաբերելով առավելագույն խնամակցություն ծայրամասային անոթների հարթ մկանների ընկալիչների նկատմամբ (ամլոդիպին, ֆելոդիպին, իսրադիպին, նիկարդիպին, Միֆեդիպին, Միմոդիպին), նպաստում են անոթալայնացմանը, սակայն սրտամկանի վրա ցուցաբերում են նվազ ազդեցություն (բացասական ինոտրոպ ազդեցությունը նվազում է՝ իր տեղը զիջելով դրական քրոնոտրոպին): Ջարկերակային ճնշման ցածր մակարդակի դեպքում այս խմբի դեղերը կարող են էլ ավելի իջեցնել այն, որը հանգեցնում է սինպաթադրենալային համակարգի ռեֆլեքսային դրդմանը և հաճախասրտության առաջացմանը: Դա հանգեցնում է սրտի պերֆուզիայի նվազեցմանը, կծկումների հաճախականության մեծացմանը, սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի մեծացմանը, իսկ կրծքահեղձուկի որոշ ձևերի դեպքում՝ ուժեղանում են սրտամկանի

իշեմիայի դրսևորումները (հատկապես կարճատև ազդեցության դիհիդրոպիրի-  
դինների կիրառմամբ):

Աղյուսակ 2.4.

**Կալցիումի ներհակորդների համեմատական դեղաբանական բնութագիրը**

<p><b>Բենզոթիազեպիններ դիլթիազեմ</b></p>		<p>(-) ինտորոպ և (-) որոնտորոպ ազդեցությունները աժոււն են</p>
<p><b>Ֆենիլալկիլամիններ վերապամիլ</b></p>		
<p><b>Դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ նիֆեդիպին, նիմոդիպին (կարճատև ազդեցության)</b></p>		<p>(-) ինտորոպ &gt; t (-) ինտորոպ &lt; t, (+) քրոնտորոպ</p>
<p><b>Անլոդիպին (երկարատև ազդեցության)</b></p>		
<p><b>Դիֆենիլպիպերազինի ածանցյալներ ցինարիզին</b></p>		<p>ուղեղային ամոթների սելեկտիվություն</p>

բ) Երկրորդ խմբի՝ ֆենիլալկիլամինի ածանցյալ դեղերը (թիապամիլ, անի-  
պամիլ և մասնավորապես վերապամիլը) էապես չեն փոխում գործողության պո-  
տենցիալը, սակայն դեպի կարդիոմիոցիտներ Ca-ի ունեցած ներհոսքի կրճատ-  
ման հաշվին հանգեցնում են հետևյալ երևույթներին. նվազեցնում են ԱեռՖ-ի յու-  
րացումը, սրտամկանի թթվածնային պահանջը և կծկման ուժը՝ ցուցաբերելով  
առավել ընկճող ազդեցություն սրտի սինոատրիալ (ծ/ն) և նախասիրտ-փորոքա-  
յին հանգույցներով գրգռիչ հաղորդման վրա, միաժամանակ թուլացնում սրտի

հաղորդչական ֆունկցիան: Արդյունքում բացասական ինտորոպ, քրոնոտորոպ և հատկապես՝ բացասական դրոնոտորոպ ազդեցությունները աճում են: Հետևաբար սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշի և նախասիրտ-փորոքային պաշարման դեպքում վերապամիլը հակացուցված է: Թեև վերապամիլին հատուկ է ռիթմակարգավորիչ, նաև չափավոր ծայրամասային անոթալայնիչ ազդեցություն, բայց փորոքային ռիթմաշեղումների (էքստրասիստոլիաների) դեպքում նույնպես ցուցված չէ (վերջինիս ազդեցությամբ փորոքների գրգռականությունը մեծանում է):

զ) Երրորդ խմբի՝ բենզոթիազեպինի ածանցյալ հանդիսացող կալցիումական ներհակորդները, մասնավորապես դիլթիազենը, չափավոր են ազդում սրտամկանի և ծայրամասային անոթների վրա: Հետևաբար կիրառման անվտանգությամբ և սրտապաշտպան ազդեցությամբ՝ այն կալցիումի ամենաարդյունավետ ներհակորդներից է այնքանով, որ իջեցնում է պսակային դիմադրողականությունը և նպաստում սրտամկանի արյունամատակարարման մեծացմանը, կանխում պսակային անոթների կծկանքը: Այնուամենայնիվ՝ դիլթիազենի բացասական ինտորոպ ազդեցությունը համակցվում է սրտի հաղորդչական համակարգով գրգռափոխանցումը խախտելու հատկության հետ, և այն հակացուցվում է սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշի, նախասիրտ-փորոքային պաշարումների, արտահայտված հազվասրտության և թոքերում կանգային երևույթների դեպքում:

Ի տարբերություն այլ հակազերճնշումային դեղերի (β-պաշարիչներ, միզամուղներ)՝ դիլթիազենի հակազերճնշումային ազդեցությունը չի ուղեկցվում մետաբոլիկ փոփոխությունների ոչ ցանկալի արգասիքների առաջացմամբ կամ էլ լիպիդների և ածխաջրերի արտահայտված աճով: Ավելին՝ նրա ազդեցությունը անկախ է ռասայական պատկանելիությունից:

դ) Դիֆենիլպիպերազինի ածանցյալներ (ցինարիզին, ֆլունարիզին): Ցինարեզինը պատկանում է ցածր սպեցիֆիկությամբ կալցիումի ներհակորդների այն խմբին, որոնք ընտրողական ազդեցություն են թողնում ուղեղի անոթների վրա, բարելավում ուղեղային արյան շրջանառությունը, որոշակիորեն նաև ծայրամասային և պսակային արյան շրջանառությունը՝ չթողնելով էական ազդեցություն համակարգային զարկերակային ճնշման վրա:

### **2.3.1. Ընտրողականության տեղաշարժերի հանգեցնող կառուցվածքային փոփոխություններ**

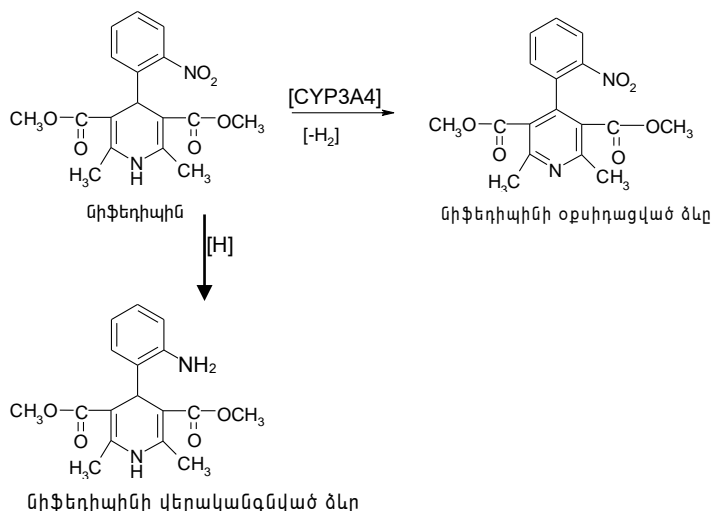
Ընդհանուր առմամբ դիհիդրոպիրիդինի շարքի դեղերի կառուցվածքի և դեղաբանական ակտիվության կապի վերլուծությունից բացահայտվում է մոլեկուլի (նիֆեդիպին, նիմոդիպին) 4-րդ դիրքում ֆենիլ տեղակալիչի առկայության խիստ կարևորությունը (տե՛ս աղ. 2): Վերջինիս՝ միայն օրթո և մետա դիրքերում էլեկտրաակցեպտոր խմբերի (քլոր, միտրո) ներմուծումը հանգեցնում է դեղի ակտիվությունը ապահովող արոմատիկ և դիհիդրոպիրիդինային օղակների ուղղահայաց կոնֆորմացիան:

Երկարատև ազդեցության դիհիդրոպիրիդինային ածանցյալների (ամլոդի-

պին) սինթեզին է նպատակաուղղված մոլեկուլի վերակառուցումը՝ 2-րդ և 6-րդ դիրքերում ներառելով ավելի երկար ալկիլ տեղակալիչներ:

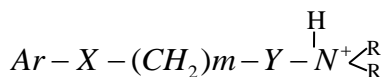
Դեղի կառուցվածքային այնպիսի փոփոխությունները, երբ մեթիլէսթերային խումբը (նիֆեդիպին) փոխարինվում է էթիլէսթերայինով կամ ավելի բարդ կառուցվածքի շղթայով, հանգեցնում է լիպոֆիլության մեծացմանը և պերիֆերիկ սելեկտիվության աճին, որի հետևանքով բացասական ինտորոպ ազդեցությունը թուլանում է, իր տեղը զիջելով դրական քրոնոտրպին:

Թեև մասնագիտական գրականության մեջ հայտնի են դիհիդրոպիրիդինների հիմնականում P-450-ով կատալիզվող օքսիդացման արգասիքներ, սակայն այս շարքի դեղերի նիտրացված ածանցյալների մետաբոլիկ հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են նաև նիտրո խմբի վերականգնման արգասիք արոմատիկ ամինաածանցյալներ, որոնք իրենց հերթին կարող են բացասական ազդեցություն թողնել արյան կենսաքիմիական պատկերի վրա (նկ. 2.5):



**Նկար 2.5.** Նիֆեդիպինի կենսափոխակերպման հնարավոր ուղղությունները:

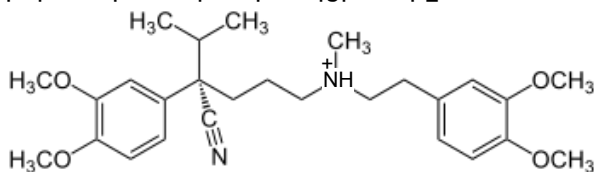
Այն, որ Կ<sub>15</sub>-ից վերապամիլը և դիլթիազեմը կիրառվում են որպես հակաառիթմիկ դեղամիջոցներ, երևում է ոչ սպեցիֆիկ հակաառիթմիկների հետ նրանց ունեցած կառուցվածքային նմանությունից, որը մի կողմից նմանարկում է տեղային անզգայացնողներին, մյուս կողմից՝ β-պաշարիչներին:



Իսկ այն հանգամանքը, որ ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում նիֆեդիպինը չեզոք մոլեկուլ է, նպաստում է այն բանին, որ դեղը օրգանիզմ ներթափանցի ինչպես հիդրոֆիլ (երբ կալցիումական անցուղիները բացված են), այնպես էլ հիդրոֆոբ (երբ դրանք փակ են կամ հանգստի վիճակում) ճանապարհով: Մինչդեռ դիլթիազեմը և վերապամիլը (նկ. 2.7) նույն պայմաններում իոնացված են և ներթափանցել կարող են միայն հիդրոֆիլ ճանապարհով, այն էլ այն դեպքում,

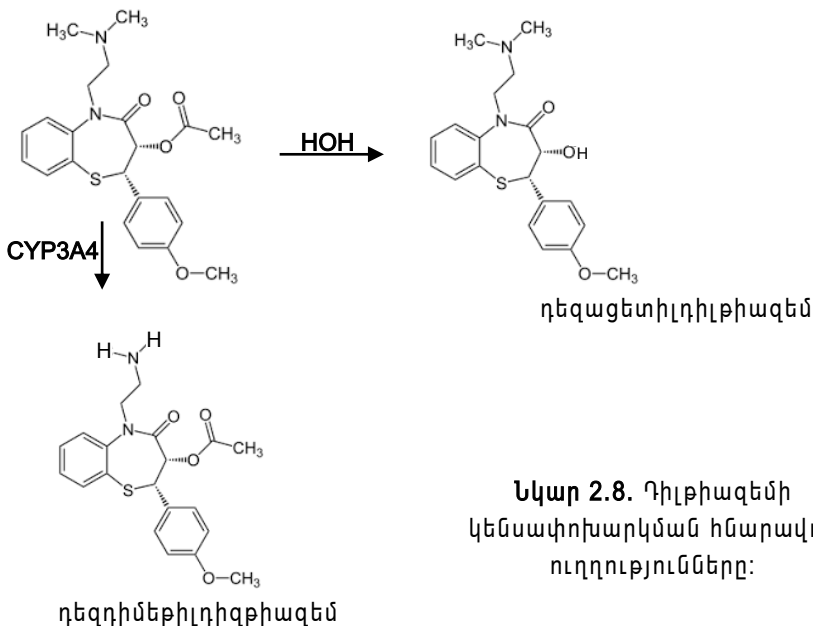
երբ կալցիումական անցուղիները բացված են:

Ներառվելով ֆոսֆոլիպիդների ալկիլային շղթաների մեջ, արոմատիկ լիպոֆիլ խմբերը դրդում են վերջիններիս առաջացնելու վանդերվալսյան փոխազդեցություններ, իսկ ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում դեղի բևեռացված ամինախմբերը կենսաթիրախների անիոնային խմբերի հետ առաջացնում են ջրածնական կապեր: Նման փոխազդեցությունը բարձրացնում է սրտամկանի բջջաթաղանթների մակերեսային ճնշումը՝ միաժամանակ արգելակելով թաղանթային բաղադրամասերի կենսաբանական ֆունկցիաները:



**Նկար 2.7.** Վերապիլի իոնացված ձևը:

Բացի կառուցվածքային տարբերություններից, բավականին տարբեր են կենսաբանական ֆարմակոդինամիկական բնութագրերը: Օրինակ՝ եթե դիհիդրոպիրիդինների, այդ թվում նիֆեդիպինի մետաբոլիկ արգասիքները ինակտիվ են, ապա դիլթիազեմի կենսափոխարկման հետևանքով առաջանում է հիմնականում դեզացետիլացված արգասիք (դեզացետիլդիլթիազեմ), որը կիսով չափ պահպանում է իր ակտիվությունը (նկ. 2.8):



**Նկար 2.8.** Դիլթիազեմի կենսափոխարկման հնարավոր ուղիները:

Հարկ է նշել, որ դիլթիազեմի դեպքում հայտնաբերվել է մաս դեղի N-դեզացետիլացված մետաբոլիտները: Ավելին՝ մետաբոլիկ փոխարկումների մանրամասն հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ արյան մեջ դիլթիազեմի մե-

տաբուլիտների հարաբերակցությունները (դեզդիմեթիլդիլթիազեն/դիլթիազեն և դեզացետիլդիլթիազեն/դիլթիազեն) մնում են անփոփոխ, անկախ այլ դեղերի և սննդի հետ վերջինիս ունեցած փոխազդեցությունից:

Հարկ է նշել, որ լյարդի և երիկամների ֆունկցիոնալ խանգարումներով հիվանդների համար այն կարող է փոփոխվել, ուստի նման դեպքերում անհրաժեշտ է դեղաչափերի մեջ ճշգրտում մտցնել:

Անկախ ծայրամասային անոթների վրա ունեցած չափավոր ազդեցությունից՝ անհրաժեշտ է ցուցաբերել խիստ զգուշություն դիլթիազենի և հակահեղձուկային որոշ դեղերի (հատկապես  $\beta$ -պաշարիչների) համակցված կիրառումից: Դա վերաբերում է հատկապես թերճնշման հակվածություն ունեցող հիվանդներին, քանի որ երկու դեղերի սրտաճնշիչ ազդեցությունների պոտենցունը կարող է հանգեցնել արտահայտված հազվասրտության՝ նախասիրտ-փորոքային պաշարման զարգացմանը:

### **2.3.2. Կալցիումի ներհակորդների թունայնության մեխանիզմները**

ԿԼ-երով հարուցվող թունային դրսևորումներից՝ կարդիոդեպրեսիվությունը, հազվասրտությունը, նախասիրտ-փորոքային պաշարումը և սրտի կանգը յուրովի են բնութագրում այս շարքի դեղերի առանձին ներկայացուցիչներին:

- Ջարկերակային ճնշման ցածր մակարդակի (հատկապես սրտային անբավարարության) դեպքում միֆեդիպինը կարող է էլ ավելի իջեցնել այն և առաջացնել սիմպաթոադրենալային համակարգի դրդում և հաճախասրտություն: Դա հանգեցնում է սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի աճին և բացասական ազդեցություն թողնում դեղի կարդիոպրոտեկտոր, հակահեղձուկային հատկությունների վրա:

- Անկայուն կրծքահեղձուկի և սրտամկանի սուր ինֆարկտի դեպքում կարճատև ազդեցության դեհիդրոպիրիդինները հանգեցնում են իշեմիայի չենթարկված անոթների ընտրողական լայնացմանը, դրանով իսկ իշեմիզացված հատվածում արյունամատակարարման վատացմանը և կրծքային հեղձուկի ընթացքի խորացմանը: Հետևաբար զարկերակային, բայց ոչ պսակային անոթալայնիչները, ունակ չեն թե՛ ստենոզված, թե՛ անոթի նեղացման հատվածից ցածր հատվածների անոթալայնացմանը, քանի որ իշեմիզացված հատվածում զարկերակիկները առավելագույնս լայնացած են և «կորոնար ռեզերվը» սպառված է (պսակային կողպտման համախտանիշ):

- ԿԼ-երին, և մասնավորապես դեհիդրոպիրիդիններին հատուկ է կիրառման դադարի համախտանիշը, որը դրսևորվում է կրծքահեղձուկի նոպաների հաճախացումով, առիթմիայի էքստրասիստոլային ձևի զարգացմամբ, զարկերակային ճնշման բարձրացումով:

- Նիֆեդիպինը բարձրացնում է նաև սրտամկանի իշեմիայի անցավ դրվագների հաճախականությունը, իսկ դիլթիազենի դեպքում վերջինիս ավելանում է նաև կրծքահեղձուկով հիվանդների մահացության հավանականությունը՝ հատկապես թոքերում կանգային երևույթների առկայության դեպքում:

- Նիֆեդիպինի նշանակումը մեծացնում է մահացության հավանականությունը նաև սրտամկանի ինֆարկտին հաջորդող ժամանակահատվածներում:

- Կարճատև ազդեցության դիհիդրոպիրիդինների, հատկապես բարձր դեղաչափերի դեպքում առաջ բերած ախտածնությունները միանշանակ չեն տարածվում բոլոր՝ այդ թվում նաև երկարատև ազդեցության դեղաձևերի վրա այն հիմնավորմամբ, որ դրանց ֆարմակոկինետիկական առանձնահատկություններն էապես տարբերվում են նախորդներից: Երկարատև դիհիդրոպիրիդինների կիրառումից ակնկալվող նվազագույն վտանգը հավանաբար պայմանավորված է դրանցով հրահրվող հեմոդինամիկական փոփոխությունների (ՁԵ-ն իջեցում, սրտի պերֆուզիայի վատացում, սրտի կծկման հաճախականության աճ) սակավությամբ:

- Իրենց սրտաճնշիչ ազդեցության հետևանքով ֆենիլալկիլամինները և բենզոթիազեպինները կարող են հանգեցնել ծանր սրտային անբավարարության, սինուսային հանգույցի թուլության, արտահայտված հազվասրտության և նախասիրտ-փոռքային պաշարումների: Այդ իմաստով վերապամիլը առավել վտանգավոր կալցիումական ներհակորոդ է, որով թունավորումը կարող է ունենալ մահացու ելք:

- Բարձր թունայնության առումով պատասխանատու գործոն է նաև դեղի քիմիական կառուցվածքը: Վերապամիլը պարունակում է ածխածնի ասիմետրիկ ատոմ և հանդես է գալիս օպտիկական իզոմերների ձևով, որի ձախ (-) պտտող իզոմերը առավելապես ազդում է նատրիումական արագ, իսկ աջը՝ (+) կալցիումական դանդաղ անցուղիների վրա: Մինչդեռ կլինկական կիրառություն է գտել նրա ռացեմիկ խառնուրդը, որն իր հերթին մեծացնում է այս դեղով թունավորվելու հավանականությունը: Վերապամիլի թունայնության վրա իր ազդեցությունն է թողնում մոլեկուլում առկա ցիանիդային խմբավորումը, որը ոչ միայն վերածվում է թիոցիանատի, այլև կարող է վերափոխվել ոչ պակաս թունավոր այնպիսի մետաբոլիտների (տես «Նատրիումի նիտրոպրուսիդ»), որոնք են իզոցիանատը և ֆորմալդեհիդը:

Այնուամենայնիվ, կարճատև ազդեցության դիհիդրոպիրիդինների կիրառումը խորհուրդ է տրվում միայն հիպերթենզիվ կրիզի դեպքում՝ այն արագ վերացնելու նպատակով, իսկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեպքում դրանցից անհրաժեշտ է խուսափել:

Սակայն, եթե կրծքային հեղձուկի ախտածնության մեջ գերակշռում է անոթակծկանքային բաղադրամասը (Պրինցմետալի տարբերակային կրծքահեղձուկ, որը պայմանավորված է հատկապես խոշոր, էպիկարդիալ պակային զարկերակների կծկանքով), ինչպես նաև լարվածության կրծքահեղձուկը, նիֆեդիպինը վերացնում է ոչ միայն պակային անոթների կծկանքը, այլև բարձրացնում է պակային արյունահոսքը իշեմիզացված և հետստենոզացված հատվածներում:

### **2.3.3. ԿՆ-երի անհամատեղելի զուգակցումները, թունայնության դրսևորումները և հակաթույների ընտրության սկզբունքները**

Եթե կարճատև ազդեցության կալցիումական ներհակորդներից առաջացող թունավորման դրսևորումները հիմնականում կարող են ի հայտ գալ առաջին 1-4 ժամերի ընթացքում, ապա երկարատև ազդեցության դեղերով դրանք դրսևորվում են 24 ժամվա ընթացքում:

Կալցիումի ներհակորդներով թունավորման պատճառները նաև դեղաչափ-կախյալ են, քանի որ նման թունավորումները առավելապես պայմանավորված են դեղաբանական ազդեցության շարունակությամբ: Գերդեղաչափերի դեպքում թունավորման կլինիկական դրսևորումներն են՝

ա) հազվասրտությունը, սինուսային և տարբեր աստիճանի նախասիրտ-փորոքային պաշարումները, կանգային սրտային անբավարարությունը և սրտային շոկը,

բ) ծայրամասային անոթների հարթ մկանների թուլացումից առաջացող թերժընշումը, ուշաթափությունը և խոր շոկը,

գ) ԿՆՅ-ի ընկճումը, լեթարգիկ վիճակը և կոման,

դ) գերշաքարարյունությունը, որն ուղեկցվում է թերինսուլինեմիայով,

ե) վտանգավոր են նաև դիլթիազեմի և հատկապես մատոնոցոկի գլիկոզիդների համակցումը, քանի որ արդյունքում հնարավոր է վերջիններիս բացասական քրոնոտրոպ (հազվասրտություն) և համապատասխանորեն բացասական դրոմոտրոպ (հաղորդչականության ընկճում) ազդեցությունների պոտենցումը՝ հանգեցնելով արտահայտված հազվասրտության և նախասիրտ-փորոքային պաշարման: Ավելին՝ դիլթիազեմը բարձրացնում է արյան պլազմայում դիգոքսինի մակարդակը, չնայած որ երիկամներով նրա դուրսբերման արագությունը չի փոխվում:

զ) Ծայրահեղ վտանգավոր է նաև վերապամիլի համատեղումը β-ադրենապաշարիչների հետ՝ հատկապես սրտային անբավարարություն ունեցող հիվանդների շրջանում, քանի որ այս դեպքում խիստ վտանգավոր գործոն կարող է դառնալ սրտամկանի կծկողականության թուլացումը՝ զուգակցված սրտի հաղորդչական ֆունկցիայի դանդաղեցման հետ: Այդ նկատառումով վերապամիլն իր վտանգավորությամբ առավել գերազանցում է նիֆեդիպինին և համեմատաբար քիչ՝ դիլթիազեմին, որի և β-ադրենապաշարիչների անհամատեղելիության վերաբերյալ (ծայրամասային անոթների վրա արտահայտված թերժնշման դրսևորմամբ) արդեն ներկայացվել է:

է) Վտանգավոր է նաև դիլթիազեմի միաժամանակյա կիրառումը β-ադրենապաշարիչների հետ՝ արտահայտված հազվասրտության, նախասիրտ-փորոքային հաղորդչականության խանգարումների դեպքում, ինչը կհանգեցնի դրանց գունարային ազդեցությանը ծայրամասային անոթների վրա, և կդրսևորվի արտահայտված թերժնշման զարգացումով:

ը) Կալցիումի ներհակորդների (ինչպես նաև նիտրատներ, β-պաշարիչներ)



երկարատև կիրառումից հետո հանկարծակի դադարը կարող է հանգեցնել հանման համախտանիշի զարգացմանը (հատկապես կարճատև ազդեցության դեղերի դեպքում): Դա զարգանում է առավելապես անոթակծկանքային կրծքային հեղձուկով և ոչ կայուն կրծքահեղձուկով հիվանդների շրջանում:

Նկարագրված են երեխաների մահվան դեպքեր ընդամենը 10մգ միֆեդիպինից: Լետալ ելքի (կայուն ճնշման անկում) զարգացման մեխանիզմի հիմքում սիրտ-անոթային ծագման խոր կոլապս է, որը ստանդարտ թերապևտիկ միջամտության դեպքում մնում է կայուն:

զ) Կալցիումի բոլոր ներհակորդներն ամուր են կապվում արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ (80-90%), այդ պատճառով էլ որոշակի դեղերի (սրտային գլիկոզիդներ, հակամակարդիչներ, խինիդին) զուգորդման դեպքում թունավորման հավանականությունը մեծանում է, քանի որ դրանք կարող են վերջիններիս դուրս մղել սպիտակուցների հետ ունեցած կապից:

ԿՆ-երի կողմնակի ազդեցություններից են սրտխառնոցը, փսխումը, փորկապությունը, ատուցները և այլն:

Ընդհանրացնելով բոլոր փաստարկները, դժվար չէ համոզվել, որ կալցիումի ներհակորդներից առաջացող տոքսիկ հետևանքների մեծամասնությունը դրանց դեղաբանական ազդեցության շարունակությունն է:

**Թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումները:** Թունավորումների դեպքում հատկապես անհրաժեշտ է ապահովել շնչառական ուղիների անցանելիությունը, կիրառել թթվածնաբուժում, ներմուծել ակտիվացված ածուխ, իսկ հազվասարտությունը և հիպոթենզիան հանել ատրոպինով:

Առավել հազվադեպ մույն նպատակով կիրառում են կալցիումի քլորիդի և կալցիումի գլյուկոնատի 10%-անոց լուծույթներ: Եթե հիպոթենզիան չի հանվում կալցիումի պատրաստուկներով կամ ինֆուզիոն հեղուկով, ապա առաջանում է լրացուցիչ ինոտրոպ միջամտության անհրաժեշտություն (հիպոթենզիալ հեմոդինամիկայի դեպքում ստանդարտներին գերազանցող չափաբաժիններով տրվում է իզոպրոտերենոլ և դոպամին, մինչև հիվանդի վիճակի կարգավորումը):

Որպես փորձարարական մեթոդ դեռևս կիրառվում է գլյուկագոնը, որը խթանում է ցիկլիկ ԱՄՖ-ի ներթջջային առաջացումը՝ արդյունքում մեծացնելով ինոտրոպությունը և քրոնոտրոպությունը՝ անկախ կալցիումական անցուղիների գործունեությունից:

Կալցիումական անցուղիների պաշարման ֆոնի վրա՝ 4-ամինապիրիդինը հեշտացնում է կալցիումի ներթափանցումը բջիջ, թեպետև ԱՄՆ-ում այն դեռևս փորձարարական փուլում է:

Փորձնականորեն ապացուցվել է, որ ինսուլինի ինֆուզիան կրճատում է վերապամիլի կարդիոտոքսիկությունը: Թեև վերջինիս ազդեցության մեխանիզմը տվյալ դեպքի համար դեռևս պարզ չէ, սակայն ենթադրվում է, որ այն գործում է սրտամկանի կալցիումական անցուղիներից անկախ:

## 2.4. Սրտային գլիկոզիդներ

Սրտային գլիկոզիդները ազոտ չպարունակող բուսական միացություններ են, որոնք՝ սրտամկանի կծկողականությունը բարելավող հատկության շնորհիվ կիրառվում են սուր և քրոնիկական սրտային անբավարարությունը բուժելու նպատակով: Եթե սրտային գլիկոզիդների նշանակման հիմնական ցուցումը սրտային անբավարարությունն է, ապա հիմնական հատկությունը՝ կարդիոսե-լեկտիվությունն է: Ընդ որում՝ սրտային անբավարարությունը օրգանիզմի այն-պիսի վիճակն է, երբ արյան շրջանառու համակարգը թե՛ հանգստի և թե՛ ֆիզի-կական ծանրաբեռնվածության պայմաններում ունակ չէ հյուսվածքներին արյան բավարար քանակություն ապահովելու: Սինչդեռ արյան շրջանառության անբա-վարարությունը շատ հաճախ պայմանավորվում է սրտամկանի կծկողունակույթ-յան խանգարումներով, սրտային արտանդան նվազմամբ:

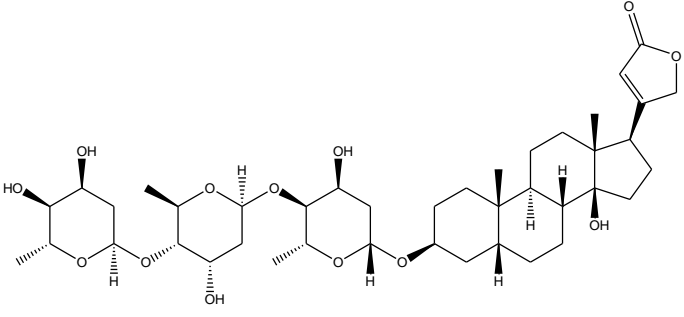
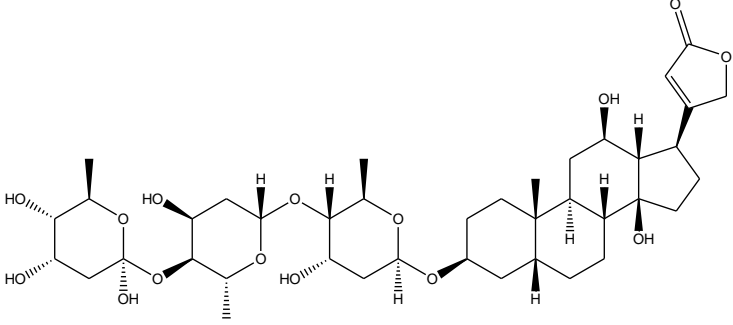
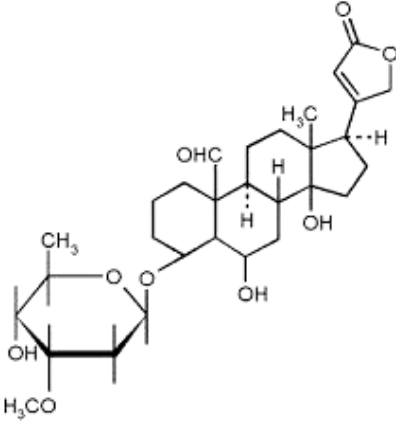
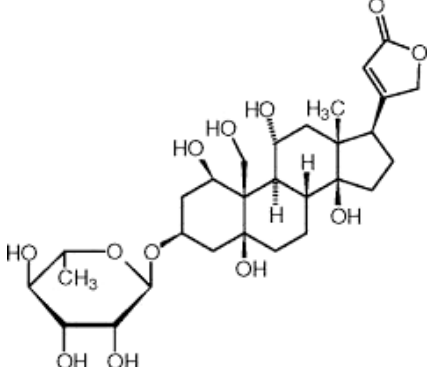
Սրտամկանում ՍԳ-ի դեղաբանական ընկալիչը  $Na^+K^+$ -ԱԵՖ-ազն է և գլխա-վոր ազդեցությունը դրական ինոտրոպությունը, որը պայմանավորված է վերո-հիշյալ պոմպի պաշարման արդյունքում Ca-ի ներքջային խտության մեծացու-մով: Դա դրսևորվում է սիստոլայի արագացմամբ՝ արդյունքում հանգեցնելով սրտի կծկման արագության մեծացմանը: Թերևս կծկման արագացումը չի ուղեկցվում թթվածնի պահանջարկի աճով, քանի որ ՍԳ-ի ազդեցությամբ սրտի աշխատանքը իրականանում է էներգիայի նվազագույն ծախսով: Բուժիչ հատ-կություններին համատեղ, ՍԳ-երը վաղուց ի վեր համարվել են սրտային թուլներ՝ պայմանավորված նրանով, որ կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը կարդիոխթանիչ ազդեցության առավել ուժեղ դրսևորման հետևանքն է: Նշված գործոնն էլ հան-դիսանում է այն լուրջ դժվարությունը, որպեսզի հնարավոր լիներ մոլեկուլի վե-րակառուցման ճանապարհով ապահովել նվազագույն թունայնություն:

Երբ առաջին անգամ մատնոցուկից (*Digitalis*) անջատվեց դիգիտոքսինը, անգլիացի բժիշկներին, արդեն իսկ մեկ դար առաջ, հայտնի էին տեղեկություն-ներ մատնոցուկի բուժիչ ազդեցության մասին:

ՍԳ-ի կառուցվածքային հիմքը հինգանդան չհագեցած լակտոնային օղակի հետ զուգորդված ստերոիդային օղակն է, որը գլիկոզիդային կապով կապված է մեկից մինչև հինգ շաքարային մնացորդի հետ: Եթե այս շարքի դեղերի լուծե-լիությունը, հյուսվածքներում տեղակայումը և թունավոր հատկությունները պայ-մանավորված են մոլեկուլի շաքարային մասի հիդրոֆիլությամբ, ապա դրանց կարդիոտոքսիկ ակտիվությունը ապահովվում է ստերոիդային հատվածի (ազլի-կոն) յուրատեսակ տարածական դասավորությամբ և լիպոֆիլությամբ: Թեև ՍԳ-երի սրտախթան ազդեցությանը պատասխանատու հատվածը ստերոիդային օղակն է (զենին), սակայն նրա մոլեկուլում եղած հիդրօքսիլ խմբերը, հետևաբար նրանց քանակական տեղաշարժերը նույնպես կարևոր դեր ունեն դեղի ֆարմա-կոկինետիկական ցուցանիշների բարելավման համար (հիդրօքսիլ խմբերի ավե-լացումը մեծացնում է դեղի ազդման արագությունը և կրճատում տևողությունը):

Ներկայումս ՍԳ-երից կլինիկայում կիրառվում են դիգոքսինը, դիգիտոքսինը և սթրոֆանտինը (աղ 2.5):

Սրտային գլիկոզիդների որոշ ներկայացուցիչներ

<p><b>Դիգիտոքսին</b></p>	
<p><b>Դիգոքսին</b></p>	
<p><b>Ստրոֆանտին Կ</b></p>	
<p><b>Օուաբային (ստրոֆանտին Գ)</b></p>	

Ըստ քիմիական հատկությունների՝ ՍԳ-երը կարելի է դասակարգել երկու խմբի.

ա) Բևեռային, որոնք արագ ազդող գլիկոզիդներ են (սթրոֆանտին, կոնվալյատոքսին) և լիպիդներում վատ են լուծվում: Ջրում լավ լուծելիության պայմանով վերջիններս զուրկ են արյան սպիտակուցների հետ համալիր առաջացնելու ունակությունից: Քանի որ դրանք օրգանիզմից դուրս են գալիս երիկամներով, ուստի սթրոֆանտինի խմբի գլիկոզիդները կարող են կուտակման վտանգ ներկայացնել երիկամային էքսկրեցիայի խանգարում ունեցող հիվանդների շրջանում:

բ) Ոչ բևեռային, որոնք երկարատև ազդող և լիպոֆիլ գլիկոզիդներ են (դիգիտոքսին, դիգոքսին)՝ օժտված արյան սպիտակուցների հետ համալիր առաջացնելու ունակությամբ: Ի տարբերություն բևեռային կառուցվածքով գլիկոզիդների՝ սրանք դանդաղ են արտազատվում: Ներքին ընդունման դեպքում գրեթե լրիվ են ներծծվում արյան մեջ (դիգիտոքսինը՝ 90-95%, դիգոքսինը՝ 50-80%) ունեն երկարատև ազդեցություն և արտահայտված կուտակային հատկություններ՝ հատկապես դիգիտոքսինը ( $t_{1/2}=160\text{ժ}$ ):

Որոշ գլիկոզիդներ (ցելանիդ) իրենց ֆիզքիմիական և ֆարմակոկինետիկական ցուցանիշներով միջին դիրք են զբաղեցնում այս երկու խմբի ներկայացուցիչների միջև):

Ներծծումից հետո ՍԳ-երը բաշխվում են տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում: Սրտում հայտնաբերվում է ներմուծված չափաքանակի 1%-ից ոչ ավելին, իսկ ազդեցության ուղղվածությունը հիմնականում պայմանավորված է դրանց նկատմամբ սրտամկանի հյուսվածքների բարձր զգայությամբ: Ներմուծված քանակի որոշ մասը կապվում է պլազմայի ալբումինի հետ, ընդ որում ամենաքիչ չափով՝ սթրոֆանտինը: Կենսափոխարկումը հիմնականում ընթանում է լյարդում:

Դիգոքսինը հաճախակի կիրառվող ՍԳ-երից մեկն է, որն ավելի քիչ է ենթարկվում մետաբոլիկ փոփոխությունների, քան դիգիտոքսինը (վերջինիս մասնակի հիդրոլիզից լյարդում առաջանում է էպիդիգիտոքսիգենին), մինչդեռ սթրոֆանտինը գործնականորեն չի կենսափոխարկվում: Դիգոքսինի կենսափոխարկման գործընթացում հնարավոր է հիդրօքսիլացում և գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների առաջացում:

Սթրոֆանթինը կարճատև, բայց արագ հասունացող կարդիոտթանիչ ազդեցության գլիկոզիդ է: Ոչ թունավոր դեղաչափերով այն չի ցուցաբերում բացասական դրոնոտրոպ ազդեցություն և չի կուտակացվում: Եթե սրտամկանի ինֆարկտի և ոչ կայուն կրծքահեղձուկի դեպքում մատնոցուկի գլիկոզիդների կիրառումը ցանկալի չէ, ապա սթրոֆանթինի կիրառումը վտանգավոր չէ թե՛ ինֆարկտի, թե՛ արյան շրջանառության սուր խանգարումների և թե՛ շողացող առիթմիայի հազվասիստոլային ձևի դեպքում: Դա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ վերջինս օժտված է այն տարբերակիչ առանձնահատկությամբ, որ բուժիչ դեղաչափերով գերծ է բացասական դրոնոտրոպ ազդեցությունից և կուտակվելու

ուճակությունից: Թերևս իր թունային ազդեցության պատճառով այն հակացուցված է միոկարդիտի, էնդոկարդիտի, սրտում օրգանական փոփոխությունների, ինչպես նաև թիրեոտոքսիկոզի և էքստրասիստոլաների ժամանակ, երբ դեղի ազդեցությամբ հնարավոր կդառնա նախասրտերի շողացման զարգացումը, ինչպես նաև սինուսային արտահայտված հազվասրտությունը:

Լյարդում կենսափոխարկման ենթակա ՍԳ-երի հիմնական ուղղություններն են՝

ա) շաքարային մասի աստիճանական ձերբազատում գլյուկոզիդից՝ մինչև գենինի առաջացում (այդ ուղիով է ընթանում դիօքսսինի և դիգիտոքսինի հիդրոլիզը),

բ) գլիկոզիդի հիդրօքսիլացում և համապատասխան գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների առաջացում:

#### 2.4.1 ՍԳ-ով հարուցվող թունավորումներ

Սրտի գլիկոզիդները միմյանցից տարբերվում են ինչպես քրոնոտրոպության և ինոտրոպության չափով, այնպես էլ օրգանիզմում կուտակվելու ունակությամբ:

Եթե սրտի գլիկոզիդների ինոտրոպ ազդեցությունը նվազում է սթրոֆանթին>ցելանիդ>դիօքսսին>ացեոքսին> դիգիտոքսին շարքին համապատասխան, ապա կունուլացվելու, հազվասրտություն առաջացնելու և ԱՍՏ-ով ներծծվելու ունակությունների առումով վերոհիշյալ գլիկոզիդները դասավորվում են հակառակ հաջորդականությամբ:

Սրտի գլիկոզիդների թունավոր ազդեցությունների զարգացմանը կարող են նպաստել կատեխոլամինների (ադրենալին, նորադրենալին) սիմպաթային գերակտիվացումը, քանի որ գոյություն ունի ուղիղ կախվածություն սրտային գլիկոզիդների ինոտրոպ ազդեցության և սրտամկանում կատեխոլամինների խտության միջև: Հետևաբար վերջիններս էական դեր ունեն ՍԳ-ի ինոտրոպությունը ապահովելու գործում: Եթե սիմպաթոլույծների ազդեցությամբ կատեխոլամինների խտությունը արյան մեջ նվազում է, ապա դա ուղեկցվում է սրտի գլիկոզիդի ինոտրոպ ազդեցության թուլացմամբ, և հակառակը:

Սուր թունավորումները դեղի գերդեղաչափերի հետևանք են այնքանով, որ՝

- թերապևտիկ դեղաչափերին անգամ չնչին գերազանցելու դեպքում դիօքսսինն ընկճում է սինոատրիալ հանգույցը, նախասիրտ-փորոքային հանգույցում դանդաղում է հաղորդչականությունը (բացասական դրոմոտրոպ), որն էլ իր հերթին հանգեցնում է հազվասրտության (բացասական քրոնոտրոպ) և սրտային պաշարմանը: Ավելին՝ երիկամների արտազատման ֆունկցիայի անբավարարության դեպքում՝ նրա թունավոր հատկությունները առավել խիստ են դրսևորվում,

- ինքնավար նյարդային համակարգի վրա ցուցաբերում են անուղղակի ազդեցություն, որի հետևանքով թունավորման ախտանշանները կարող են զարգանալ անսպասելիորեն,

- ՍԳ-ի և առաջին հերթին՝ մատնոցուկի մշտական ընդունման դեպքում որոշ հիվանդների շրջանում (հատկապես երիկամների արտազատական և լյարդի նյութափոխանակային անբավարար ֆունկցիայի, այդ թվում հեպատիտների ու

յարդի ցիռզի դեպքում) դեղը աստիճանաբար կուտակվում է: Հետևաբար ախտանշանները զարգանում են աննկատ և արդյունքում առաջանում են տարատեսակ ռիթմաշեղումներ՝ այդ թվում նաև շողացող առիթմիա, որը շատ հաճախ կարող է մահվան պատճառ դառնալ: Առավելապես խախտվում է  $Na^+K^+$ -ԱԵՖ-ազ պոմպի գործունեությունը, և կալիումը մնում է արտաբջջային տարածությունում՝ առաջացնելով կյանքին սպառնացող հիպոկալեմիա,

- ՍԳ-երի արդյունավետությունը բավականին ցածրանում է և ավելին՝ կարող է հանգեցնել սրտամկանի զգայնության շեմի բարձրացմանը, եթե առկա է միտրալ ստենոզի, թթվածնաքաղցի, սակավարյունության, սրտամկանի դիաստոլային դիսֆունկցիայի, թոքային սրտի, ձախփորոքային անբավարարության (բայց ոչ ձախ փորոքի արտահայտված սիստոլային դիսֆունկցիայի), ինչպես նաև հիպո- և հիպերթիրեոզի հետ կապված հիվանդություններ:

Այսպես՝ հիպերթիրեոզի դեպքում սրտամկանի զգայնության նվազումը պայմանավորված է տարբեր օրգաններում և կմախքային մկաններում գլիկոզիդների ընկալիչների քանակի աճով, և վերջիններիս հետ դեղի մեծ քանակների կապվելը անբարենպաստ պայմաններ է ստեղծում արյան շիճուկում և սրտում ՍԳ-ի պահանջվող մակարդակը ապահովելու համար: Մինչդեռ հիպոթիրեոզի դեպքում վերոհիշյալ ընկալիչների քանակը նվազում է, որի հետևանքով արյան շիճուկում և սրտում գլիկոզիդի խտությունը մեծանում է:

Քանի որ սրտում և օրգանիզմի այլ հյուսվածքներում դեղի թունավոր մակարդակի ստեղծմանը պահանջվում է որոշակի ժամանակամիջոց, ուստի սուր թունավորումների դեպքում կլինիկական դրսևորումներն ի հայտ են գալիս 6 ժամից ոչ շուտ: Մեծ դեղաբաժիններով սուր թունավորումների դեպքում ծանր առիթմիան զարգանում է 24 ժամվա, իսկ դիգոքսինի երկարատև կիրառելու դեպքում՝ 5 օրվա ընթացքում:

Դրանք դրսևորվում են այն դեպքում, երբ դեղի կոնցենտրացիան հյուսվածքներում աճում է, իսկ շիճուկում՝ նվազում:

#### **2.4.2. Սրտային գլիկոզիդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ**

Ընդհանուր առմամբ մատնոցուկային թունավորումների դեպքում կարելի է բավարարվել դեղերի ընդունման դադարեցումով:

- Թունավորումների կանխարգելման մյուս մոտեցումը այն պատճառների վերացումն է, որոնք նվազեցնում են սրտի գլիկոզիդների արդյունավետությունը՝ դրանով իսկ մեծացնելով դեղի հանդեպ սրտի դիմակայունությունը (օրինակ՝ թոքային սրտի և թոքաբորբի դեպքում՝ թթվածնի, հիպոպրոտեինեմիայի դեպքում՝ արյան պլազմայի, սակավարյունության դեպքում՝ երկաթի պատրաստուկների, վիտամին B<sub>12</sub>-ի, ֆոլաթթվի, իսկ կալիումի ներբջջային պակասի դեպքում՝ կալիումի պատրաստուկների նշանակումը):

- Դիգոքսինը ներծծվում է շատ դանդաղ, ուստի թունավորումների դեպքում նպատակահարմար է ակտիվացված ածխի ներընդունումը: Վերջինս հանգեցնում է և՛ դիգոքսինի, և՛ դիգիտոքսինի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցի

կրճատմանը, քանի որ թե՛ մեկը և թե՛ մյուսը ենթակա են աղիքա-լյարդային շրջանառության:

- Քանի որ սրտի գլիկոզիդները կարդիոմիոցիտներում կրճատում են կալիումի իոնի քանակները, ուստի մինչև շիճուկում նրա քանակի նորմալացումը ցուցվում է նաև կալիումի պատրաստուկների ներերակային ներարկում: Վերջիններս անհրաժեշտ են գլիկոզիդներով առաջացած սրտի ռիթմիկ խանգարումների դեպքում, մինչդեռ հաղորդչականության խանգարումների և մասնակի կամ լրիվ նախասիրտ-փորոքային պաշարումների դեպքում դրանց ներմուծումը կհանգեցնի սրտի հաղորդչականության թուլացմանը:

- Կլինիկայում կիրառվող կալիումական պատրաստուկներից ոչ բոլորն են, որ կարող են միաժամանակ մեծացնել կալիումի իոնի կոնցենտրացիան և՛ արյան մեջ, և՛ բջջի ներսում: Դրանցից որոշները (կալիումի քլորիդը և կալիումական ուրիշ աղեր) ոչ միայն չեն ապահովում կալիումի բավարար խտությունը բջջի ներսում, այլև ունակ են առաջացնելու բարակ աղիքի խոցոտում և թափածակում: Կալիումի ներթափանցումը բջիջ խթանելու բազմաթիվ մեթոդների մեջ մշակվել է գլյուկոզի, ինսուլինի և կալիումի քլորիդի միաժամանակյա ներմուծման եղանակ: Այդ նպատակով կիրառվում են էլեկտրոլիտների փոխադրիչներ կամ իոնոֆորներ: Մեթոդի հիմքում օրգանական անիոնների՝ կատիոններին բջիջ փոխադրելու և այնտեղ նրանցից ձերբազատվելու յուրատեսակ հատկությունն է: Բոլոր իոնոֆորներից առավել արդյունավետ է պանանգինը (ասպարգինաթթուն): Այն ցուցված է հիպոկալեմիայի և բջջում կալիումի թերարժեքության, սրտի գլիկոզիդների թունավորումներից ծագած ռիթմաշեղումների դեպքում: Բարենպաստ փաստ է նաև այն, որ սրտի գլիկոզիդների դրական ինոտրոպ ազդեցության նկատմամբ կալիումի իոնները նրանց ներհակորդները չեն: Ավելին՝ սրտի գլիկոզիդի վատ տանելիության դեպքում պանանգինը ոչ միայն նպաստում է դեղի ռիթմաշեղիչ ազդեցության կանխարգելմանը, այլև խթանում է վերջինիս ինոտրոպությունը, և գլիկոզիդի նվազագույն դեղաչափի պայմաններում՝ բարձրացնում տոլերանտության վերին սահմանը: Այնուամենայնիվ՝ պանանգինը, ինչպես նաև կալիումի մյուս պրեպարատները հակացուցված են հիպերկալեմիայի և երիկամների արտազատող ֆունկցիայի խանգարումների դեպքում:

- Մատնոցուկային թունավորումների դեպքում կիրառվում են նաև ռիթմակարգավորիչներ՝ լիդոկաին, պրոպրանոլոլ կամ էլ պակաս կարդիոճնշիչ ազդեցություն ցուցաբերող սելեկտիվ β-պաշարիչներ: Սակայն արտահայտված հազվասրտության և նախասիրտ-փորոքային պաշարման դեպքում թե՛ սելեկտիվ β-պաշարիչները, թե՛ պրոպրանոլոլը պոտենցում են մատնոցուկի գլիկոզիդի ոչ բարենպաստ հատկությունները:

- Ի տարբերություն նշվածների՝ նախասիրտ-փորոքային հաղորդչականությունը չընկճող դեղ է ֆեմիթոհինը, որը, չթուլացնելով սրտի գլիկոզիդի դրական ինոտրոպ ազդեցությունը, բարձրացնում է սրտանկանում կալիումի ներբջջային խտությունը: Սակայն այն արդյունավետ չէ վերփորոքային ռիթմաշեղումների դեպքում:

- Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն փաստը, որ ոչ միշտ է, որ սրտամկանում կալիումի քանակությունը պայմանավորված է արյան մեջ եղած վերջինիս կոնցենտրացիայով: Օրինակ՝ ինսուլինի կամ գլյուկոզի ներմուծումից հետո արյան պլազմայում կալիումի ակնհայտ նվազումը հետևանք է այդ իոնի բուռն ներթափանցմանը բջիջներ և մասնավորապես՝ սրտամկանի: Դա նշանակում է, որ հիպոկալեմիայի դեպքում հյուսվածքներում կալիումի դեֆիցիտ կարող է և չլինել: Հնարավոր է նաև հակառակը: Սրտային գլիկոզիդով թունավորումների դեպքում հիպերկալեմիայի զարգացումը կարող է կալիումի պատրաստուկներից հրաժարվելու պատճառ դառնալ, մինչդեռ սրտամկանը կալիումի պահանջ ունի և վերջինիս մեծ քանակների ներմուծումը դառնում է առաջին անհրաժեշտություն:

Ոստի թունավորումների դեպքում արյան շիճուկում կալիումի կոնցենտրացիան վերահսկելու նպատակով անհրաժեշտ է խիստ հետևողականություն ցուցաբերել:

- Հազվասրտության դեպքում նպատակահարմար է կիրառել ատրոպին, բայց ծանր առիթմիայի և սրտային պաշարման դեպքում առավել արդյունավետ է թունազերծումը իրականացնել Fab-հակամարմիններով (fragment, antigen bildung): Դրանք կենդանու օրգանիզմից (մասնավորապես ոչխարի սպիտակուցից) անջատած սպեցիֆիկ հակամարմինների ֆրագմենտներ են, որոնց և ազատ դիֆօքսիմի արդյունավետ փոխազդեցության արդյունքում ստեղծվում է արյան և հյուսվածքներում եղած թույնի կոնցենտրացիաների գրադիենտ (աստիճանականություն), որի հետևանքով դեղը հյուսվածքներից անցնելով արյուն, թունազերծվում է հակամարմնով: Fab հակամարմիններն ընդունված են գլիկոզիդներ պարունակող բույսերի ծանր թունավորումների և հատկապես այն դեպքերում, երբ հազվասրտությունը ատրոպինով չի հանվում, և/կամ կալիումի կոնցենտրացիան արյան մեջ մեծ է 5 մէկվ/լ-ից, իսկ դիֆօքսիմը՝ 15 մգ/մլ-ից (մույնիսկ եթե հիվանդը չունի թունավորման ախտանշաններ): Հակաթույնի ազդեցությունը դրսևորվում է մի քանի ժամից մինչև մեկ ժամվա ընթացքում, իսկ առավելագույն արդյունավետությունը՝ մի քանի ժամում: Հակաթույնի ներմուծումից հետո՝ շատ կարճ ժամանակահատվածում գործում է  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  պոմպը, և արդյունքում կալիումը արագ ներթափանցում է բջջից ներս: Երբեմն 24 ժամից հետո արյան շիճուկում հնարավոր է ազատ դիֆօքսիմի կոնցենտրացիայի ռեցիդիվ վերելք (միայն ոչ երիկամային անբավարարության դեպքում, քանի որ դեղ-հակամարմին համալիրը հեռանում է երիկամներով) և ակտիվազրկում հակամարմնով: Թունավորումների դեպքում կիրառվում է հակամարմնի ֆրագմենտը, և ոչ թե ամբողջ հակամարմինը, որովհետև վերջինս, շնորհիվ փոքր զանգվածի, հեշտ է դուրս գալիս երիկամներով, առաջացնում է ավելի թույլ իմունային պատասխան և բաշխման մեծ ծավալի պատճառով հեշտությամբ հասնում դիֆօքսիմին: Հակամարմինը ստեղծված է հատկապես դիֆօքսիմային թունավորումները վերացնելու նպատակով, որովհետև գլիկոզիդներով թունավորումները նախ պատահում են շատ հաճախ և փոքր քանակներից, և բացի այդ, հակամարմնի մեծ քանակներ ստանալը և՛ բարդ է, և՛ թանկ, առավել ևս այն կարող է առաջացնել ծանր ալերգիկ ռեակցիա և անաֆիլակտիկ շոկ:



- Մատնոցուկային թունավորումների դեպքում որպես կալցիումը կապող հակաթույներ կարող են արդյունավետ լինել որոշ համալիրներ, այդ թվում և տրիլոն Բ-ն ( $\text{Na}_2\text{E}^{\text{D}}\text{S}$ ): Այն տրվում է ն/ե գլյուկոզի 5%-անոց լուծույթի 500մլ-ում: Մատնոցուկային հաճախասրտության, փորոքային էքստրասիստոլայի, նախասիրտ-փորոքային երկարատև պաշարման դեպքում որպես արագ ազդող միջոց ցուցվում է կիտրոնաթթվի նատրիումական աղի 2%-անոց լուծույթ (ն/ե):

- Մատնոցուկային թունավորման դեպքում կիրառվում են նաև SH-խմբի դոնատորներ (ունիթիոլի 5%-անոց լուծույթ), որը տրվում է ի հակակշիռ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ԱԵՖ-ազի սուլֆիդիդիլ (SH) խմբերի պաշարմանը ՍԳ-ով: Սուլֆիդիդիլ խմբի դոնատորների կիրառմամբ հնարավոր է դառնում վերացնել ՍԳ-ի կարդիոթունայնությունը, որը դրսևորվում է հազվասրտության և էքստրասիստոլաների վերացմամբ:

- Սրտային գլիկոզիդների հետ ինակտիվ համալիր առաջացնող նյութերից է նաև հեպարինը:

## 2.5. Հակաառիթմիկ դեղեր

Հակաառիթմիկ դեղերը դասակարգվում են համաձայն Վիյամս-Վոգանի՝ պայմանավորված այդ դեղերի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների և համապատասխան հակաառիթմիկ ազդեցությունների հիման վրա: Թերևս գոյություն ունեն տրված դասակարգմանը վերաբերող որոշակի սահմանափակումներ այն պատճառով, որ հիշյալ դասակարգումը չի համակարգում մեկից ավելի հակաառիթմիկ ազդեցության մեխանիզմներով գործող դեղերը, ավելին՝ հաշվի չեն առնվում այս դեղերի ուղիղ և միջնորդավորված ազդեցությունները: Այնուամենայնիվ, թունագիտության առումով առավել նպատակահարմար և կիրառելի է դասակարգման գործնական տարբերակը՝ ըստ առաջացող ախտաբանությունների:

### 2.5.1. Հակաառիթմիկների դասակարգումը

Ըստ առաջացող ախտաբանությունների՝ հակաառիթմիկ դեղերը դասակարգվում են չորս հիմնական խմբերում.

**I խումբ.** նատրիումական անցուղիների պաշարիչներ,

**I ա.** խինիդին, դիգոպիրամիդ, պրոկաինամիդ,

**I բ.** լիդոկաին, մեքսիլետին, ֆենիթոին, տոկաինիդ,

**I գ.** էնկաինիդ, ֆլեկաինիդ, պրոպաֆենոն,

**II խումբ.**  $\beta$ -ադրենալնկալիչների ներհակորդներ,

**III խումբ.** կալիումական անցուղիների պաշարիչներ (ամիոդարոն),

**IV խումբ.** կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ:

Գոյություն ունեն նաև թերապևտիկ այլ խմբերի դեղեր, որոնք չդասվելով հակաառիթմիկների շարքին, ցուցաբերում են վերջիններիս նմանակ ակտիվություն: Դրանք են կոկաինը (տեղային անէսթետիկ), կարբամազեպինը (հակացընցումային), անիտրիպտիլինը (հակադեպրեսանտ) և որոշ հակաիստամինային դեղեր:

*Ի խմբի ենթախմբերը միմյանցից տարբերվում են՝*

Լա խմբի դեղերը ընկճում են ինքնավարությունը՝ պաշարելով նատրիումական անցուղիները: Ընկճելով նատրիումի մուտքը բջջիներ, դանդաղեցնում են հաղորդականությունը, երկարացնում ապաբևեռացման տևողությունը և հանգեցնում ռեֆրակտեր փուլի և գործողության պոտենցիալի աճին: Նշված փոփոխությունների դրսևորումները EՍԳ-ի վրա QRS համալիրի ընդլայնումն է, PR և QT միջակայքերի աճը:

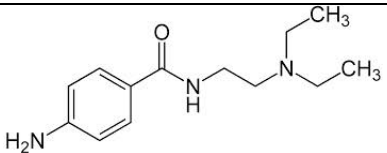
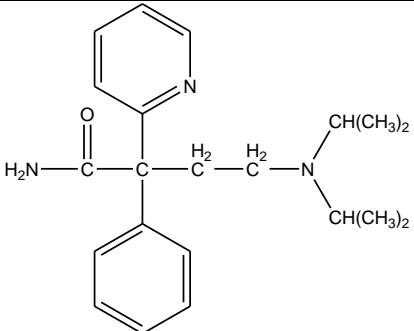
I բ խմբի դեղերը փոքրացնում են գործողության պոտենցիալը, բայց թույլ են ազդում նատրիումի մուտքը բջջի ներս ապահովող արագ նատրիումական անցուղիների վրա, հետևաբար և աննշան՝ հաղորդականության վրա: Արագացնում են ապաբևեռացումը և կրճատում ռեֆրակտեր փուլը:

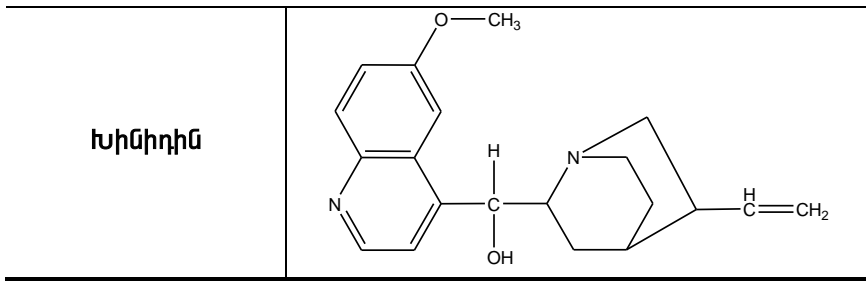
I գ խմբի դեղերը դանդաղեցնում են հաղորդման արագությունը, բայց շատ թույլ են ազդում ապաբևեռացման և ռեֆրակտեր փուլի տևողության վրա: Թերևս նատրիումական անցուղիների ուժեղ պաշարումը այս խմբի դեղերով՝ I խմբի այլ հակաառիթմիկ միջոցների համեմատ, ուղեկցվում է QRS համալիրի առավել արտահայտված ընդլայնմամբ:

### 2.5.2. Խինիդին

I<sup>ա</sup> խմբի հակաառիթմիկ դեղերի առավել տիպիկ ներկայացուցիչը խինինային ծառի կեղևում առկա խինիդին ալկալոիդն է, որը խինինի աջ պտտող իզոմերն է (աղ. 2.6): Բժշկական պրակտիկայում կիրառվում է խինիդին սուլֆատը:

Աղյուսակ 2.6.

I ա խմբի հակաառիթմիկ դեղեր	
Պրոկաինամիդ (նովոկաինամիդ)	
Դիզոպիրամիդ	



Խիմիդինը պաշարում է միոցիտների նատրիումական և կալիումական անցուղիները: Նատրիումական անցուղիների պաշարման հետևանքով դրսևորվում է բացասական ինոտրոպ ազդեցություն, փոքրանում է ապաբևեռացման արագությունը, դանդաղում է հաղորդչականությունը, և աճում է գործողության պոտենցիալը: Կալիումական անցուղիների պաշարումը հանգեցնում է յուրատեսակ փորոքային հաճախասարտության առաջացմանը:

Դեղն ամբողջությամբ ներծծվում է ԱՍՏ-ից, առավելագույն կոնցենտրացիան պլազմայում ստեղծվում է մի քանի ժամ անց, մոտ 60%-ը կապվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ և ակտիվազրկվում լյարդում, հետևաբար ազդեցության տևողությունը որոշակիորեն պայմանավորված է լյարդի ֆունկցիայով:

**2.5.3. Խիմիդինային թունավորումների սրտային բնույթի ախտահարումներ**

Որպես տոքսիկ բարդություններ՝ կարող են դրսևորվել նախասիրտ-փորոքային և ներփորոքային պաշարումներ, սրտամկանի կծկողունակության թուլացում, իսկ առավել ծանր հետևանքը՝ թոմբոցիտոպենիկ պուրպուրան: Սրտամկանի ֆունկցիայի ընկճման և անոթալայնացման հետևանքով հնարավոր է հիպոթենզիայի զարգացում:

Խիմիդինն ընդլայնում է QTc միջակայքը, հարուցում T ատամիկի ինվերսիա և ST ատամիկի դեպրեսիա: Ի տարբերություն պրոկաինամիդի՝ խիմիդինն ընդլայնում է QTc ինտերվալը նույնիսկ թերապևտիկ չափաբաժիններով:

Խիմիդինային ուշաթափությունը փորոքային առիթմիայի ձևերից մեկի՝ հավանաբար կատարածև առիթմիայի դրսևորումն է, որը վերացնելու համար կիրառում են մագնեզիումի և կալիումի քլորիդներ կամ փորոքային ռիթմի արիեստական կարգավորիչներ:

Ծանր թունավորումների դեպքում զարգանում է տեսողական նյարդի ատրոֆիա (ապաճ), որը, սակայն, դարձելի պրոցես է, և կարող է վերականգնվել նույնիսկ մի քանի ամսվա ընթացքում: Թերևս հայտնի են խիմիդինի գերդեղաչափերից առաջացած կուրության դեպքեր (նույնիսկ տեսողության ելային մակարդակին իջնելուց հետո բիբը մնում է լայնացած), որը դեղի ուղղակի տոքսիկության, և ոչ թե անոթային կծկանքի հետևանք է: Այդ առումով էլ անոթալայնիչների (մասնավորապես միտրատներ) կիրառումը նպատակահարմար չէ, այլ անհրաժեշտ է հնարավորինս արագացնել խիմիդինի դուրսբերումը օրգանիզմից:

Խիմիդինային թունավորման համախտանիշը դրսևորվում է փսխումով, լսողության կորստով, գլխացավով, ականջներում գոյացող աղմուկով: Դասա-

կան ախտանշաններից են տեսողական ախտահարումները, այդ թվում կուրությունը:

#### **2.5.4. Խիմիդինային թունավորումների դեպքում ցուցաբերվող միջոցառումներ**

Նատրիումական անցուղիների պաշարման հետևանքները վերացնում են նատրիումի հիդրոկարբոնատով՝ արյան շիճուկը հիմնայնացնելով մինչև pH-ի համապատասխան արժեքը (7.45-7.50): Հարկ է նշել, որ նման բուժում է ցուցված նաև ցիկլիկ հակադեպրեսանտներով թունավորումների դեպքում (վերջիններիս հակաառիթմիկ ակտիվությունը հստակ դրսևորվում է միայն ծանր թունավորումների դեպքում):

Նատրիումի հիդրոկարբոնատի հիպերտոնիկ լուծույթ ներարկելու դեպքում կարող է զարգանալ հիպոկալեմիա (կալիումական անցուղիների պաշարման հետևանք): Ուստի անհրաժեշտ է ուշադիր հետևել ECG-ի ընթացքին և կիրառել միջոցներ՝ QTC միջակայքի հետագա աճը կանխարգելելու նպատակով:

Փորոքային հաճախարությունը վերացնելու նպատակով նշանակվում է մագնեզիումի սուլֆատի և կալիումի քլորիդի լուծելի աղեր: Ցուցված է Լթ խմբի, բայց ոչ Լա, Լգ և III դասի հակաառիթմիկ միջոցների կիրառումը:

Օրգանիզմից խիմիդինի դուրսբերումը արագացնելու նպատակով անհրաժեշտ է ակտիվացված ածխի բազմակի ներմուծումներ, որից հետո դեղի կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը կրճատվում է 8-ից մինչև 4,5ժ, իսկ կլիրենան աճում է մոտավորապես 50%-ով:

Տեսողության, ԿՆՀ-ի և սիրտ-անոթային համակարգի տոքսիկ դրսևորումները դեղաչափ-կախյալ են, ուստի արյան շիճուկում դեղի մակարդակի արագ իջեցման անհրաժեշտություն է առաջանում: Արդյունավետ չեն թունազերծման այնպիսի մեթոդները, ինչպիսիք են որովայնամզային դիալիզը, հեմոդիալիզը, հեմոպերֆուզիան և արյան փոխներարկումը:

#### **2.5.5.Նովոկաինամիդ**

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերի վրա ունեցած ազդեցությամբ, դեղաբանական հատկություններով և կիրառման ցուցումներով նովոկաինամիդը (պրոկաինամիդը) նման է խիմիդինին: Ի տարբերություն վերջինիս՝ այն ավելի քիչ է ազդում միոկարդի կծկողականության վրա, թուլացնում է սինպսիկ ազդեցությունը սրտի վրա,  $\alpha$  -ադրենապաշարիչ ազդեցություն չի ցուցաբերում: Դեղի ազդեցության տևողության առումով կարևորվում է հիվանդի՝ դանդաղ կամ արագ «ացետիլատորների» խմբին պատկանելության գործոնը և բնականաբար մետաբոլիզմի արագությունը:

Պրոկաինամիդի (աղ. 2.6) տոքսիկ ազդեցության կլինիկական դրսևորումներն են՝

- ա) հիպոթենզիան,
- բ) տենդը,
- գ) համակարգային կարմիր գայլախտի համախտանիշը,
- դ) QRS համալիրի ընդլայնումը,

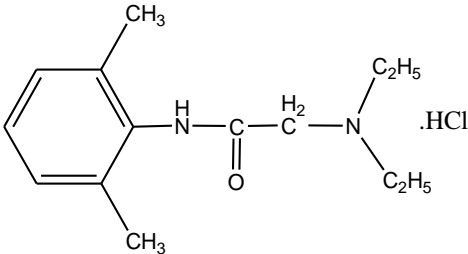
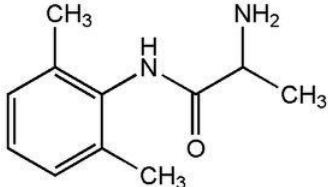
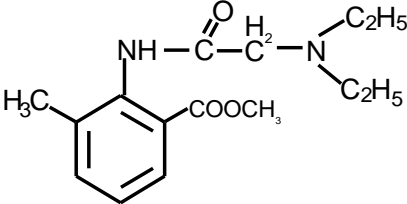
- ե) QTC պարբերության աճը,
- զ) փորոքային հաճախասրտությունը:

Սրտամկանի վրա պրոկաինամիդի ցուցաբերած տոքսիկ դրսևորումների դեպքում հակացուցված են 1ա խմբի այլ հակաառիթմիկ դեղեր (խինիդին, դեզո-պիրամիդ) և β-պաշարիչները:

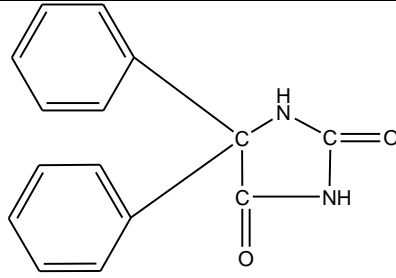
### 2.5.6. Լիդոկաին

Լիդոկաինը (քսիկաին, քսիլոկաին) ցուցաբերում է ընկճող ազդեցություն ինքնավարության վրա: Այն չի ազդում կամ էլ աննշան է փոքրացնում արագ ապաբևեռացման արագությունը: Ի տարբերություն խինիդինի՝ լիդոկաինը (աղ. 2.7) կրճատում է զործողության պոտենցիալը և համեմատաբար քիչ չափով ռեֆրակտեր փուլի տևողությունը: Դեղը չի ազդում սրտամկանի կծկողականության վրա կամ էլ թողնում է աննշան ազդեցություն: Այն օժտված է թաղանթակայունացնող հատկությամբ:

Աղյուսակ 2.7.

I բ խմբի հակաառիթմիկ դեղեր	
<b>Լիդոկաին</b>	
<b>Տոկաինիդ</b>	
<b>Տոլիկաին</b>	

**Ֆենիտոին**

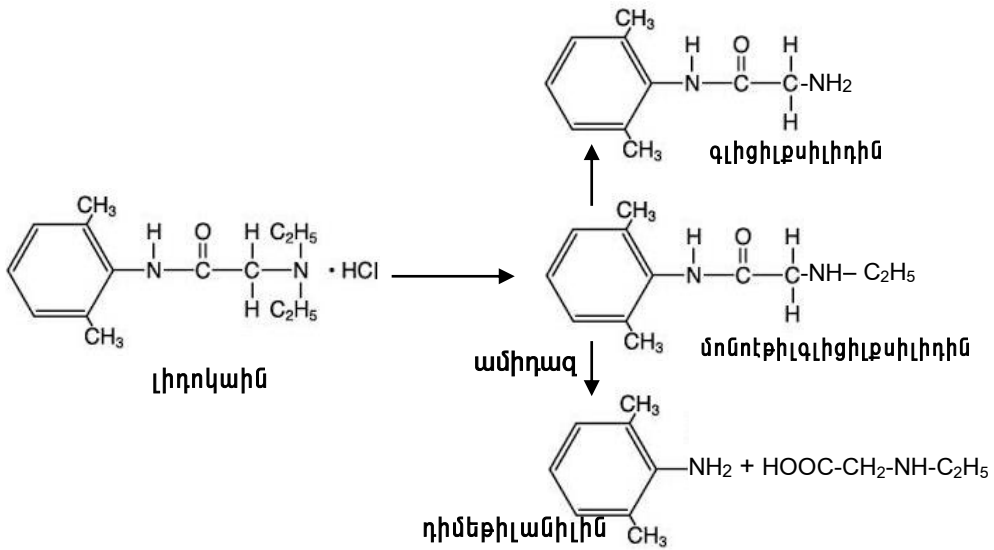


Լիդոկաինից առավել հաճախ տուժում է ԿՆՅ-ն, որի տոքսիկ դրսևորումներն են քնկոտությունը, թուլությունը, էյֆորիան կամ դիսֆորիան, զգայնության աճը ձայնային գրգռիչների նկատմամբ և դողերոցքը: Սովորաբար լիդոկաինը չի հարուցում ԷՍԳ-ի որևէ շեղում (գրանցվում է Q-T միջակայքի աննշան կրճատում), բայց հնարավոր են սինուսային և նախասիրտ-փորոքային (AV) պաշարումների դրսևորումներ, հիպոթենզիա, սիրտ-թոքային ախտահարումներ՝ ընդհուպ սրտի կանգ: Հիպոթենզիան վերացնելու նպատակով տրվում են անոթա-սեղմիչներ, իսկ հազվասրտության զարգացման դեպքում նշանակում են ատրոպին կամ իզոպրոտերենոլ:

**2.5.7. Լիդոկաինի մետաբոլիկ առանձնահատկությունները և թունավոր հետևանքները**

Լիդոկաինով հարուցվող տոքսիկ հետևանքների հավանականությունը կարող է մեծանալ որոշակի ֆիզիոլոգիական պայմաններում կամ էլ որոշ դեղերի զուգակցումից: Լյարդում խառը ֆունկցիայի օքսիդազով նյութափոխանակվում է լիդոկաինի մոտ 95%-ը, իսկ 5%-ը դուրս է գալիս երիկամներով: Հետևաբար լիդոկաինի, անգամ թերապևտիկ դեղաբաժինների դեպքում, թունավորման վտանգն աճում է լյարդի հիվանդությունների, կանգային սրտային անբավարարության և շոկի դեպքում: Ապացուցվել է, որ ԿՆՅ-ի վրա լիդոկաինի ունեցած կողմնակի ազդեցությունը պայմանավորված է ինչպես դրա դեզակիլացված մետաբոլիտներ՝ մոնոէթիլգլիցիլքսիլիդինի և գլիցիլքսիլիդինի, այնպես էլ ամիդազների մասնակությամբ առաջացող դիմեթիլամիլինային մետաբոլիտներով (տես 2.9):

Գլիցիլքսիլիդինը՝ լիդոկաինի մոլեկուլի երկու էթիլ խմբերի աստիճանական ձերբազատման արգասիքն է, որն առաջանում է դեղի կենսափոխարկումից՝ ուղեղ-արյունային պատնեշը շրջանցելուց հետո: Այն ունի ցածր անզգայացնող ակտիվություն, բայց բարձր թունայնություն, քանի որ վերջինիս կուտակումները, պայմանավորված նրա զերդանդաղ դուրսբերմամբ, կարող են հանգեցնել ինտոքսիկացիայի զարգացման:



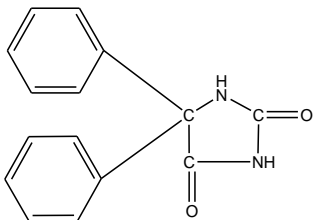
**Նկար 2.9.** Լիդոկաինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Թունայնությունը նվազագույնի հասցնելու նպատակով սինթեզվել են տոլկաինը և տոկաինիդը (տե՛ս աղ. 2.7): Վերջինս ոչ միայն զուրկ է N-էթիլ խմբի անցանկալի առկայությունից, նույնիսկ ավելին՝ α-դիրքում ունենալով մեթիլ խումբ՝ կայուն է ամինօքսիդազի նկատմամբ և ցուցաբերում է տեղային անզգայացնողների բարենպաստ ազդեցություն:

Ինչ վերաբերվում է տոլկաինին, վերջինս թեև պարունակում է N-էթիլ խումբ, սակայն օրթո դիրքում ունեցած կարբոնեթօքսի խմբի անկայունության պատճառով հյուսվածքներում և արյան մեջ արագ հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով ՌՄՊ չներթափանցող և հնարավորինս թունայնությունից զերծ՝ բևեռային կարբօքսիլ խումբ պարունակող միացություն: Այնուամենայնիվ, անկախ թունայնության չափից՝ ոչ էսթերային տեղային անզգայացնողները հակված են մակածելու ֆերմենտներ և ընկճելու որոշ դեղերի թերապևտիկ ազդեցությունը:

**2.5.8. Հակաառիթմիկների Լք խմբին պատկանող հակացնցումային դեղեր**

**Ֆենիտոին (դիֆենին):** Թեև ֆենիտոինը (նկ. 2.10) հակաէպիլեպտիկ միջոց



**Նկար 2.10.** Ֆենիտոինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

է, սակայն նրանում արտահայտված է մաս հակաառիթմիկ ակտիվությունը: Դեղն էլեկտրաֆիզիոլոգիական նկարագրով նմանվում է Լիդոկաինին: Ֆենիտոինը կըրճատում է գործողության պոտենցիալը, ընդ որում, ավելի արտահայտված չափով, քան ռեֆրակտեր փուլը: Կրճատվում է Q-T ինտերվալը, որից հետևում է, որ վերջինս խինիդինին նմանվում է միայն ինքնավարությունը ընկճելու հատկությամբ: Դեղը գործնականո-

րեն չի ազդում հաղորդչականության վրա, ավելին՝ եթե վերջինս դանդաղած է, ապա ֆենիտոինի ներմուծումը կարող է կարգավորվել այն:

Դեղի պերորալ և մեծ չափաքանակներից կանխատեսվող տոքսիկությանը վերաբերող տվյալները բացակայում են: Սակայն դեղի ն/ե ներարկումը զուգորդվում է երկրորդային հիպոթենզիայի և ասիստոլիայի զարգացմամբ: Վերջինս պրոպիլեն գլիկոլ լուծիչի ներգործության հետևանքն է դեղի ներծծման արագության վրա: Չետևաբար կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը պայմանավորված է ֆենիտոինի ներերակային ինֆուզիայի արագությունից, և այն անհրաժեշտ է իրականացնել դանդաղ (20-40 բուլբի ընթացքում): Կլինիկական ախտանշանների ծանրությունը, որոնք դրսևորվում են արյան շիճուկում ֆենիտոինի կոնցենտրացիայի բարձրացման դեպքում՝ գլխապտույտ (երբ կոնցենտրացիան մեծ է 15մկգ/մլ), ատաքսիա (երբ մեծ է 30 մկգ/մլ), գիտակցության կորուստ, օֆթալմալեզիա (երբ մեծ է 50մկգ/մլ), աստիճանաբար աճում է: Ֆենիտոինի ն/ե ներարկման դեպքում հնարավոր տոքսիկ երևույթների զարգացումը հանգեցնում է հիպոթենզիայի, հազվադեպ՝ սուսպենզիայի ն/ե ներարկման դեպքում երբեմն դրսևորվում է անաֆիլակտիկ ռեակցիա և սրտի կանգ: ԱՍՏ-ով ներծծվում է դանդաղ և ոչ լիարժեք: Դեղի 90%-ը կապվում է արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ: Դեղի կոնցենտրացիան պլազմայում նվազում է շատ դանդաղ, որը վկայում է նրա կուտակման վտանգի մասին:

Ֆենիտոինով թունավորումների դեպքում իրականացվում է հետևյալ բուժումը՝

- ա) աջակցող թերապիան,
- բ) սրտի ֆունկցիայի մոնիտորինգը (ռիթմաշեղումները բացահայտելու նպատակով),
- գ) ակտիվացված ածխի բազմակի կիրառումը (օրգանիզմից էլիմինացնելու նպատակով):

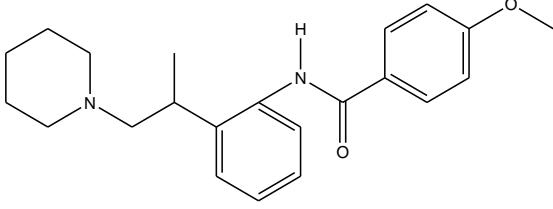
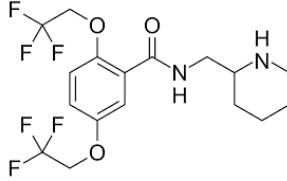
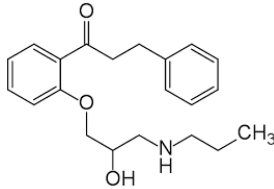
#### **2.5.9. Լգ խմբի հակաառիթմիկներ**

Լգ խմբում ներառված հակաառիթմիկներն են՝ էնկաինիդը, ֆլեկաինիդը, պրոպաֆենոնը (աղ. 2.8): Նատրիումական անցուղիների որոշակի պաշարումը նշված դեղերով հանգեցնում է փորոքների ֆիբրիլյացիայի, փորոքային հավասարության և սրտային բազմաբնույթ պաշարումների:

Այս խմբի դեղերը, իսկ առավելապես պրոպաֆենոնը, օժտված են ուժեղ բացասական ինոտրոպ ազդեցությամբ և ցուցաբերում են կալցիումական անցուղիները բավականին թույլ պաշարելու ունակություն:

Պրոպաֆենոնն ընկճում է ծոց-նախասրտային (սինոատրիալ) հանգույցի ինքնավարությունը, կրճատում է հաղորդչականությունը և մեծացնում ռեֆրակտեր փուլի տևողությունը:



I գ խմբի դեղերը	
Էնկաինիդ	
Ֆլեկաինիդ	
Պրոպաֆենոն	

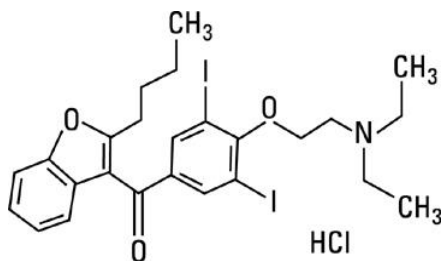
ԷՍԳ-ի վրա դիտարկվում է ORS և PR պարբերությունների աճ: Արդյունավետ ներծծումը ապահովում է նրա լիարժեք մետաբոլիզմը, որը վերահսկում է գենը: Հիվանդների 90%-ի շրջանում պրոպաֆենոնի մետաբոլիզմը ընթանում է արագ ( $t_{1/2}=5,5ժ$ ), իսկ 10%-ի դեպքում՝ դանդաղ (17,2ժ), որի պատճառը դեղի կիսա-դուրսբերման ժամանակամիջոցների տարբերությունն է: Դեղը ցուցված է փորոքային առիթմիաների այն դեպքերում, երբ մյուս դեղերը արդյունավետ չեն: Դեղի երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել հիպոգլիկեմիայի զարգացմանը:

**Ֆլեկաինիդ:** Դեղը ցուցաբերում է արտահայտված ընկճող ազդեցություն հաղորդչականության վրա, որի արդյունքում ապաբևռացումը դանդաղում է: Փորոքներում ապաբևռացման արագությունը չի փոխվում: Սինոատրիալ հանգույցի ինքնավարությունն ընկճվում է աննշան: Սրտամկանի կծկողականությունը նույնպես կրճատվում է քիչ չափով: Նատրիումական անցուղիների պաշարումը հանգեցնում է հազվասրտության, փորոքների ֆիբրիլյացիայի, փորոքային հազվասրտության, սրտի պաշարման և կարդիոգեն շոկի:

### 2.5.10. Ամիոդարոն

Ամիոդարոնը (կորդարոն) յոդացված միացություն է, որը կիրառվում է պսակային անբավարարության, այլ դեղերի նկատմամբ կայուն և կյանքին սպառնացող առիթմիաները բուժելու նպատակով: Ամիոդարոնը (նկ. 2.11) պատկանում է հակաառիթմիկների III դասին, բայց ցուցաբերում է IV խմբի դեղերին բնորոշ հատկություններ, ինչպես նաև հակաթիրեոիդային ազդեցություն: Թեև նրա հակաառիթմիկ ազդեցությունը զարգանում է շատ դանդաղ, սակայն այն լավացնում է պսակային արյան շրջանառությունը՝ նվազեցնելով անոթների

դիմադրողականությունը:  $\alpha$  և  $\beta$ - ադրենալնկալիչների ոչ մրցակցային պաշարման շնորհիվ ամիոդարոնը թուլացնում է ադրեներգիկ ազդեցությունը սրտի և պսակային անոթների վրա, թուլացնում սրտամկանի կծկողականությունը և իջեցնում զարկերակային ճնշումը: Երկարատև կիրառումը հանգեցնում է գործողության պոտենցիալի աճին, որը հավանաբար պայմանավորված է կալիումական անցուղիների պաշարմամբ, երբ նվազում է կալիում իոնների դուրսբերումը



**Նկար 2.11.** Ամիոդարոն

կարդիոմիոցիտներից: Ամիոդարոնը գլուկագոնի ներհակորդն է և կալցիումական անցուղիների թույլ պաշարիչը, թեև որոշ չափով պաշարում է սրտում նատրիումական անցուղիները: ԵՄԳ-ի վրա դիտվում է զԳ պարբերության աճ:

Ամիոդարոնի վտանգավոր

ազդեցություններից դրսևորվում են. արտահայտված բացասական ինոտրոպություն,

չափից ավելի հազվասրտություն, նախասիրտ-փորոքային պաշարում, նաև ոչ կարդիոգեն բնույթի խաթարումներ՝ թոքերի ֆիբրոզ, հիպոթիրեոզ, ցանցաթաղանթներում դեղի միկրոկուտակումներ և դիսպեպտիկ երևույթներ: Մեծ դեղաչափերը առաջացնում են տարատեսակ նյարդային խաթարումներ, որոնք՝ նույնիսկ դեղի ընդունումը դադարեցնելուց հետո երկարատև պահպանվում են: Ամիոդարոնն ունակ է արյան պլազմայում գրեթե կրկնակի բարձրացնելու դիգոքսինի խտությունը՝ դանդաղեցնելով վերջինիս դուրսբերումը և նպաստում նրա թունավոր ազդեցությունների դրսևորմանը: Ամիոդարոնի նշանակումը սրտային այլ դեղերի հետ (դիգոքսին, խինիդին, պրոկաինամիդ, ֆենիթոին, ֆլեկաինիդ) մեծացնում է վերջիններիս կոնցենտրացիան արյան շիճուկում: Դեղի կիրառումից հնարավոր է նաև վահանագեղձի դիսֆունկցիա: Ոչ ռացիոնալ են նաև ամիոդարոն- $\beta$ -ադրենալպաշարիչներ, ամիոդարոն-դիլթիազեմ և ամիոդարոն-վերապամիլ զուգակցումները:

### 2.5.11. Օրնիդ

Օրնիդը (թողարկվում է բրոմիդի ձևով) և նրա նմանակ բրետիլինը (տոզիլատ-բրետիլին) պատկանում են երրորդ խմբի հակաառիթմիկների շարքին: Այն սիմպաթոլույծ միջոց է և կիրառվում է կայուն առիթմիաների դեպքում, այդ թվում նաև սրտամկանի ինֆարկտին հաջորդող ժամանակահատվածում: Դեղը պաշարում է կալիումական (հանգեցնելով ներբջջային կալիումի կուտակմանը), սակայն ոչ նատրիումական անցուղիները: Հիմնականում ազդելով նախասինապտիկ նյարդային վերջույթների վրա և պաշարելով նորադրենալինի ձերբազատումը՝ թուլացնում է նյարդամիջնորդանյութի ազդեցությունը ադրեներգիկ ընկալիչների վրա: Սակայն վերջիններիս վրա անմիջական պաշարիչ ազդեցություն չի ցուցաբերում: Այն ՄԱՕ-ի արգելակիչ է: Դեղի վտանգավոր հետևանքներից է ուղղակեցվածքային հիպոթենզիայի զարգացումը, հարականջային գեղ-

ծի շրջանում ցավի զգացողությունները: Նախասիրտ-փորոքային պաշարումների դեպքում հազվասրտության և հաղորդչականության խանգարումները կարգավորելու նպատակով արդյունավետ է իզադրինը, ադրենամիմետիկներից՝ ադրենալինը, իսկ խառը սինպաթոմիմետիկներից՝ էֆեդրինը:

Օրնիդը հանգեցնում է գործողության պոտենցիալի աճին, փոքրացնում սինուսային ռիթմի հաճախականությունը և ընկճում հաղորդչականությունը նախասիրտ փորոքային հանգույցում:

## 2.6. Ընդհանուր անզգայացնողներ

Ժամանակակից ընդհանուր անզգայացնողների շարքում ուրույն տեղ են զբաղեցնում ցնդող հեղուկ-ներշնչական ընդհանուր անզգայացնողները: Թունայնության հարուցելու առումով հատկապես ուշադրության են արժանի ալիֆատիկ շարքի հալոգեն տեղակալված որոշ ածանցյալներ (ֆտորոթանը, էնֆլուրանը, իզոֆլուրանը): Հալոգենի մուտքը մոլեկուլ՝ եթերների համեմատ 4-5 անգամ ուժեղացնում է դեղի թմրեցնող ազդեցությունը:

Ընդհանուր անզգայացնողների առաջացրած թմրեցումը դարձելի բնույթ ունի թե՛ զգացողությունների և թե՛ գիտակցության առումով: Թմրեցման պայմաններում ցավազրկումը և դրդման փուլը թույլ են արտահայտված, իսկ մկանապաշարումը՝ ուժեղ (կմախքային մկանների N-խոլինընկալիչների պաշարման հետևանք): Անզգայացումից արթնացումն ընթանում է բավականին արագ: ԸԱ-երի ընտրողականության բացակայությունը և նրանց քիմիական կառուցվածքի բազմազանությունը հիմք է ենթադրելու, որ նրանց հատուկ չէ փոխազդեցություն սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ: Բավարար կոնցենտրացիաներով ԸԱ-երը ցուցաբերում են նույնատեսակ ազդեցություն տարբեր նյարդային բջիջների վրա: Ենթադրվում է, որ վերջիններիս և թաղանթների միջև (բացառությամբ աքսոնների թաղանթները, որոնց հետ ԸԱ-ը անզգայացնող կոնցենտրացիաներով չեն փոխազդում) ընթանում է ոչ սպեցիֆիկ ֆիզիկաքիմիական փոխազդեցություն: Փոխազդեցությունը հիմնականում ընթանում է լիպիդների և/կամ սպիտակուցների, ինչպես նաև թաղանթները պատող ջրի մոլեկուլների միջև: Դա հանգեցնում է թաղանթների ֆունկցիոնալ գործունեության խաթարմանը, և հնարավոր են դառնում վերջիններիս միկրոկառուցվածքների դարձելի փոփոխությունները:

### 2.6.1. Ֆտորոթան

Արյան մեջ ունեցած լուծելիության առումով ֆտորոթանը ( $\text{CF}_3\text{CHBrCl}$ ) միջանկյալ դիրք է զբաղեցնում այլ ընդհանուր անզգայացնողների համեմատ, իսկ ցավազրկող և մկանապաշարիչ ազդեցությունները չափավոր են արտահայտված: Թերևս այն ունակ է պոտենցիելու մրցակցային մկանապաշարիչների ազդեցությունը: Կմախքային մկանների զգալի թուլացումը նպաստում է շնչառական խաթարումների առաջացմանը: Ֆտորոթանային անզգայացման դեպքում Բորի էֆեկտը (զարկերակային արյան  $\text{pCO}_2$ -ը) զգալիորեն բարձրանում է մինչև 40-50 մմ ս.ս.: Թոքերում խանգարվում են զազափոխանակությունը և թթվածնի փոխադրման պրոցեսները: Հիպօքսիայի հնարավոր զարգացումը կանխելու համար անհրաժեշտ է ներշնչվող խառնուրդում բարձրացնել թթվածնի խտությունը և

իրականացնել արհեստական օդափոխություն: Իբրև պարասինպաթիկ հանգույցների N-խոլինընկալիչների պաշարիչ՝ ֆտորոթանը լայնացնում է բրոնխները, որը կիրառվում է բրոնխային ասթմայի ծանր նոպաները մեղմացնելու համար: Թուլացնելով սրտի կծկումները՝ ֆտորոթանի ազդեցությամբ սրտային արտամղումը նվազում է մոտ 30%-ով:

Դեղի կարդիոճնշիչ ազդեցությունը պայմանավորված է սրտամկան ներթափանցող կալցիումի իոնների ( $Ca^{2+}$ ) պաշարումով: Թափառող նյարդի կենտրոնը դրդելու և սինուսային հանգույցի ինքնավարությունը ուղղակի ընկճելու հետևանքով այն առաջացնում է արտահայտված հազվասրտություն, որը կանխվում է ատրոպինով: Ֆտորոթանային անզգայացման դեպքում հնարավոր է սրտային առիթմիայի զարգացում, քանի որ այն սենսիբիլիզացնում է սրտի  $\beta_1$ -ադրենալնկալիչները կատեխոլամինների ազդեցության նկատմամբ: Այդ պատճառով էլ ֆտորոթանային անզգայացման զուգակցմամբ հակացուցվում է ադրենալինի, նորադրենալինի և էֆեդրինի ներարկումը:

Ֆտորոթանային անզգայացման դեպքում զարկերակային ճնշման իջեցումը անոթաշարժ կենտրոնի և սինպաթիկ հանգույցների ընկճման (դեղը նկատելիորեն պոտենցում է հանգուցապաշարիչների ազդեցությունը), ինչպես նաև անոթների վրա ունեցած ուղղակի միոտրոպ ազդեցության հետևանք է: Թերևս մեծածավալ արյան կորստով հիվանդների շրջանում մեծանում է կոլապսի հավանականությունը, իսկ վիրահատությունների դեպքում հնարավոր է արյունահոսության ուժգնացում: Կոլապսի դեպքում ընտրողական  $\alpha$ -ադրենոմիմետիկերից ներմուծվում է մեզատոն, որից, ի տարբերություն նորադրենալինի և ադրենալինի, առիթմածին վտանգ չի ակնկալվում:

Ֆտորոթանի այլ վտանգավոր ազդեցություններից են նաև ուղեղային արյունահոսքի ավելացումը, ներզանգային ճնշման բարձրացումը, գլխուղեղի կողմից թթվածնի կլանման պրոցեսի ընկճումը: Այն ընկճում է թքագեղձերի, ստամոքսագեղձի, բրոնխների սեկրետոր ակտիվությունը, դիտվում է նաև երիկամային արյունահոսքի և կծիկային քամազատման նվազում: Տարեցների շրջանում հնարավոր են ջրի կուտակումներ, հիպոնատրեմիա, արյան օսմոտիկ ճնշման իջեցում: Ֆտորոթանի 80%-ը դուրս է գալիս թոքերով, իսկ 20%-ը օքսիդացման է ենթարկվում լյարդում՝ ցիտոքրոմ P- 450-ով:

## 2.6.2. Էնֆլուրան և իզոֆլուրան

Քիմիական առումով էնֆլուրանը և իզոֆլուրանը ( $CHF_2-O-CF_2-CFClH$ ) իզոմերներ են: Ի տարբերություն ֆտորոթանի՝ էնֆլուրանը թույլ է ընկճում սրտի կծկումները: Թեև այն չի առաջացնում հազվասրտություն և ռիթմաշեղումներ, սակայն կարող է հանգեցնել դեմքի և վերջույթների մկանների թեթև կծկումների, կլոնիկ-տոնիկ ցնցումների: Էնֆլուրանը ուժեղացնում է ուղեղային արյունահոսքը, բարձրացնում է ներզանգային ճնշումն ավելի, քան ֆտորոթանը և ընկճում ուղեղի կողմից թթվածնի կլանման գործընթացը: Էնֆլուրանը և իզոֆլուրանը խթանում են թքագեղձերի և բրոնխների սեկրեցիան, արագ կերպով ընկճում ընպանային, կոկորդային, շնչափողային ռեֆլեքսները: Երկու դեղն էլ առաջացնում են շնչառության արտահայտված ընկճում, թոքերում խանգարվում է գազափո-

խանակությունը, լայնանում են բրոնխները: Տոքսիկոկինետիկան առանձնահատկություններով և կողմնակի ազդեցություններով էնֆլուրանը և իզոֆլուրանը որոշակիորեն տարբերվում են ֆտորոթանից: Թեև առաջացնում են թերճնշում և թուլացնում են արգանդամկանը, սակայն չեն վտանգում լյարդն ու երիկամները: Էնֆլուրանի կենսափոխարկման հետևանքով առաջանում են որոշակի քանակով ֆտորի իոններ, որոնք սակայն ոսկրային հյուսվածքներ արագ անցնելու պատճառով նեֆրոտոքսիկություն չեն ցուցաբերում:

Հալոգեն պարունակող ընդհանուր անզգայացնողների խմբում էնֆլուրանը առանձնանում է ցածր լիպոֆիլությամբ և զերծ է ճարպային պահուստարաններում կուտակվելու հատկությունից:

Իզոֆլուրանը, հատկություններով նման լինելով իր իզոմերին, մոտ 1,5 անգամ ակտիվ է նրանից: Հաճախասարտություն առաջացնելու պատճառով այն բարձրացնում է արյան թոպեական ծավալը, լայնացնում է պսակային անոթները: Սրտի իշեմիկ հիվանդությունների դեպքում վերջինիս ներշնչումը կարող է նպաստել իշեմիայի գոտում արյան մատակարարման վատթարացմանը («պսակային կողոպտման ֆենոմեն»): Իզոֆլուրանը քիչ թունավոր է, չունի ցնցումածին հատկություն, իջեցնում է ներզանգային ճնշումը, և անգամ խոր անզգայացման դեպքում չի վերացնում լուսային ռեֆլեքսը և բերրի լայնացում չի առաջացնում: Այն արագ է թափանցում գլխուղեղ, վատ է լուծվում արյան մեջ, իսկ ներմուծված քանակի 0,5%-ը մետաբոլիզվում է լյարդում:

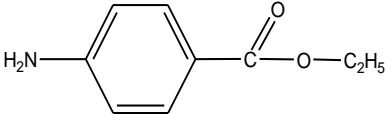
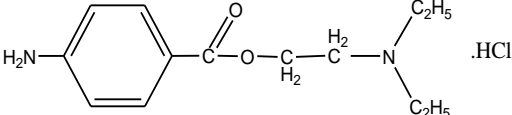
Ընդհանուր անզգայացնողներից՝ ազոտի ենթօքսիդի (N<sub>2</sub>O) թունայնությանը վերաբերող օրինաչափությունները ներկայացված է «Հեմատոտոքսիկություն» բաժնում:

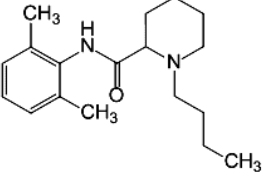
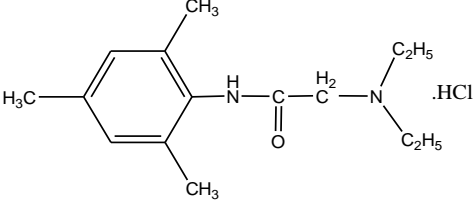
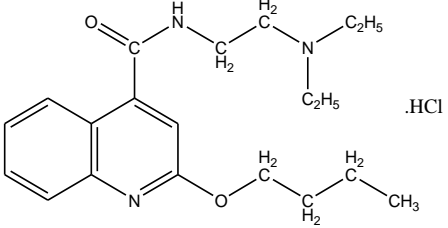
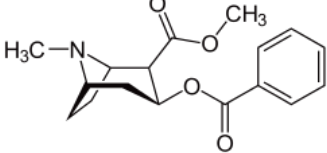
## 2.7. Տեղային անզգայացնողներ

Ընդհանուր առմամբ անզգայացնող միջոցներն (աղ. 2.9) առաջացնում են զգացողությունների տեղային կորուստ՝ առաջին հերթին հանելով ցավի զգացումը: Այդ պատճառով էլ դրանք հիմնականում կիրառվում են տեղային ցավազրկման նպատակով:

Աղյուսակ 2.9.

### Կարևորագույն SU-երի կառուցվածքային բանաձևեր

Անեսթեզիկ	
Նովոկաին	

<p><b>Բուայիվիկաին</b></p>	
<p><b>Տրիմեկաին</b></p>	
<p><b>Սովկաին</b></p>	
<p><b>Կոկաին</b></p>	

Անզգայացման խորացմանը զուգընթաց՝ առաջինը վերանում են ջերմային և այլ տեսակի, իսկ վերջում՝ հպման և շփման նկատմամբ ցուցաբերած զգացողությունները: Թեև SU-երի ազդեցության մեխանիզմը մինչև վերջ հայտնաբերված չէ, սակայն ենթադրվում է, որ դրանց ընտրողականությունը զգացող աֆերենտ նյարդերի վրա պայմանավորված է դրանցում երկարատև և բարձր հաճախականությամբ գործողության պոտենցիալի առաջացմամբ և տարածմամբ: Հետևաբար SU-երը առաջին հերթին ազդում են միելինազուրկ և բարակ նյարդաթելիկների թաղանթների վրա, մինչդեռ հաստ և միելինային նյարդաթելերն անզգայացնողների նկատմամբ ավելի դիմակայուն են:

Տեղային անզգայացնող միջոցները կոչված են բավարարելու հետևյալ պահանջներին՝

- չափավոր ակտիվություն ապահովող կառուցվածքային այնպիսի խմբերի առկայությունը, ինչպիսիք են էսթերային կամ ամիդային կապով միմյանց կապվող հիդրոֆիլ (երրորդային ազոտ) և լիպոֆիլ (արոմատիկ օղակ) հատվածների ճիշտ հարաբերակցությունը,
- օպտիմալ ակտիվություն ապահովող ածխածնային շղթայի պահպանումը,
- լուծելիությունը և կայունությունը ապահովելու նպատակով՝ աղային ձևերի ստեղծումը (բացառությամբ անէսթեզիների),

- բարձր ընտրողականությամբ օժտվածությունը,
- նյարդային էլենենտների և մոտակա հյուսվածքների վրա բացասական ազդեցությունից զերծ լինելը,
- կարճ գաղտնի (լատենտ) ժամանակահատվածի ունակությամբ օժտվածությունը,
- տեղային անզգայացման տարբեր դեպքերի նկատմամբ բարձր արդյունավետության ցուցաբերումը,
- ազդեցության որոշակի տևականությամբ պարտադիր օժտվածությունը,
- ցանկալի է, որ դրանք լինեն անոթասեղմիչ կամ էլ նվազագույնը՝ ոչ անօթալայնիչ, որն էական գործոն է այնքանով, որ անոթների նեղացումը խորացնելով անզգայացումը, միաժամանակ նվազեցնում է արյունահոսության վտանգը վիրահատական դաշտում և նվազեցնում տոքսիկ երևույթների զարգացման հնարավոր ընթացքը,
- եթե SU-ը չի ազդում անոթների վրա կամ էլ լայնացնում է այն, ապա նպատակահարմար է նրա հետ զուգակցել որևէ անոթասեղմիչ (ադրենոմիմետիկ): Վերջիններս թեև ներարկումը դարձնում են ավելի ցավոտ, ներարկման տեղանքում մեծացնում տեղային այտուցի և մեռուկի զարգացման հավանականությունը, դժվարացնում ապաքինումը, բարձրացնում զարկերակային ճնշումը և առաջացնում առիթմիա, սակայն նպաստում են դրված պահանջների մեծամասնության բավարարմանը:

### 2.7.1. Տեղային անզգայացնողների ազդեցության մեխանիզմները

Տեղային անզգայացնողների ազդեցության մեխանիզմի հիմքում նյարդային վերջույթների և նյարդաթելերի արագ պոտենցիալ-կախյալ նատրիումական անցուղիների պաշարումն է: Մինչդեռ հայտնի է, որ գրգռների հաղորդումը նյարդաթելերով կատարվում է գործողության պոտենցիալի առաջացման և տարածման շնորհիվ: Հետևաբար SU-ի ազդեցությամբ դարձելիորեն ընկճվում է գործողության պոտենցիալի առաջացումը, բնականաբար նաև իմպուլսների տարածումը:

SU-երի բջջաթաղանթներով ներթափանցելու հատկությունը պայմանավորված է մոլեկուլի կառուցվածքում լիպոֆիլ արոմատիկ օղակի առկայությամբ, իսկ ամինային խումբը մոլեկուլին հաղորդում է հիդրոֆիլ հատկություններ և նատրիումական անցուղու ընկալիչային կայքի հետ կապվելու հնարավորություն:

Արոմատիկ օղակը երկրորդային կամ երրորդային հիդրոֆիլ ամինախմբին միանում է եթերային կամ ամիդային կապի միջոցով (էսթերներ և ամիդներ): Դեղի արդյունավետությունը, ազդեցության տևողությունը, միաժամանակ և տոքսիկությունը պայմանավորված է շղթայի երկարությամբ:

SU-երի մեծամասնությունը նատրիումական անցուղիները պաշարում են երկու հնարավոր ուղիով՝

- ա) հիդրոֆոր, երբ մոլեկուլի ոչ բևեռացված ձևը ներթափանցելով թաղանթ և

կապվելով անցուղու սպիտակուց-բջջաթաղանթ հատվածում տեղակայված կայքին, պաշարում է անցուղին,

բ) հիդրոֆիլ, երբ ոչ բևեռացված ձևը (ուներնալով հիմնային բնույթ), ներթափանցելով թաղանթ և պլազմայում վերածվելով իոնացված ձևի, կապվում է ներբջջային մակերևույթին մոտ տեղակայված կայքին և պաշարում պոտենցիալ-կախյալ նատրիումական արագ անցուղիները: Երկրորդ ուղին առավել հավանական է, քանի որ կատիոնային ձևը ունի ավելի բարձր խնամակցություն անեսթետիկ-մոլեկուլի ընկալիչային կայքի նկատմամբ և կապ հաստատելով վերջինիս հետ՝ ապաստիվացնում է անցուղին: Իսկ նատրիումական անցուղու պաշարումը նպաստում է գործողության պոտենցիալի առաջացման և տարածման արգելակմանը:

Տեղային անզգայացնողները թերապևտիկ չափաբաժիններով չեն փոփոխում հանգստի պոտենցիալը, սակայն բարձր դեղաբաժիններով ունակ են պաշարելու նաև կալիումական անցուղիները: Դրանց բարձր դեղաչափերը խաթարում են ներելուստային փոխադրման և նյարդային վերջույթների կալցիումի հոմեոստազը, որը կարող է ողնուղեղային տոքսիկության պատճառ դառնալ:

### **2.7.2. Տեղային անզգայացնողների կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունը**

Սիրտ-անոթային համակարգի վրա ՏԱ-երի կարդիոդեպրեսիվ ազդեցությունը պայմանավորված է հետևյալով. վերջիններս թուլացնում են սրտի կծկումների ուժը, խաթարում սրտի հաղորդչական համակարգի ֆունկցիան, լայնացնում զարկերակիկները՝ առաջացնելով զարկերակային թերճնշում:

ՏԱ-երը հակացուցված են սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշի (ՍՀԹ), արտահայտված հազվասրտության, II-III աստիճանի նախասիրտփորոքային պաշարման, կարդիոգեն շոկի, ծանր սրտային անբավարարության, թերճնշման, սեպսիսի, լյարդի և երիկամների հիվանդությունների դեպքում: ՏԱ-ից առավելապես կարդիոտոքսիկ հատկություններ են ցուցաբերում լիդոկաինը և բուպիվիկաինը, որոնց վերաբերող մանրամասնություններն արդեն քննարկվել են հակաառիթմիկներին վերաբերող օրինաչափություններում:

ՏԱ-երի արդյունավետության և կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ ի հայտ են գալիս լրացուցիչ տվյալներ, եթե դրանք դասակարգվում են ըստ քիմիական կառուցվածքի՝ էսթերային և ամիդային (աղ. 2.9):

Էսթերային կառուցվածքի տեղային անէսթետիկներն իրենց հերթին դասակարգվում են՝

1) բենզոյաթթվի ածանցյալների (կոկաին, պրոպանոկաին, իզոբուկաին),

2) ամինաբենզոյաթթվի ածանցյալների (նովոկաին, բենզոկաին, տետրակաին, անէսթեզին):

Էսթերային կառույցի ՏԱ-ը հիդրոլիզվում են արյան կեղծ խլինէսթերազով (երիկամներում, լյարդում) և որոշ չափով նաև ներարկման տեղում առկա էսթերազներով: Հետևաբար հավանական է դառնում ՏԱ-ի փոխազդեցությունը այլ՝ հակախլինէսթերազային, հակախլինէրգիկ դեղերի հետ, որի հետևանքով վեր-



ջիններս կամ կընկճվեն, կամ կմրցակցեն առաջիններին՝ էսթերազներին կապվելու գործընթացում:

Պակաս կարևոր չէ ՊԱԲԹ-ի ածանցյալ հանդիսացող էսթերների անհամատեղելիությունը սուլֆանիլամիդների հետ, որի արդյունքում SU-ի հիդրոլիզից առաջացող պարամինաբենզոյաթթվի պատճառով ընկճվում է սուլֆանիլամիդների հակամանրէային ազդեցությունը (մանրամասնությունները տես «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ բաժնում»):

Էսթերային կառուցվածքի տեղային անզգայացնողները հաճախակի են առաջացնում ակերզիկ ռեակցիաներ: Ոչ էսթերային տեսակները (տոլիկաին, լիդոկաին, արտիկաին, դիկային և այլն) համապատասխան իզոստերային ամիդներ են, որոնց դեպքում էսթերային խմբավորման թթվածինը փոխարինված է ամիդային խմբով (-NH): Դրանք կապվում են արյան պլազմայում գլիկոպրոտեինի հետ և չեն հիդրոլիզվում էսթերազներով, այլ կենսափոխարկվում են լյարդի մոնօքսիդենազով, դրսևորելով առավել բարձր ակտիվություն, սակայն միաժամանակ բարձր թունայնություն:

Սովկաինը, նովոկաինամիդը, որոնք չեն հիդրոլիզվում պլազմայի էսթերազներով, կենսափոխարկվում են լյարդի մոնօքսիդենազով և էսթերային տեսակի տեղային անզգայացնողների հետ խաչաձև գերզգայնություն չեն առաջացնում:

### 2.7.3. SU-երի որոշ ներկայացուցիչներ: Կոկաին

**Կոկաին:** Դեռևս 1800-ական թվականներին կոկաին պարունակող հանրահայտ ըմպելիքը (Vin Mariani) հավանության էր արժանացել Դոմինի պապ Լև XII-ի կողմից, իսկ 1900-ական թվականներին այդ հումքը պարունակող որոշ լուծամըղվածքներ կիրառվում էին զուտ բժշկական նպատակով («ուղեղը տոնուսավորող» միջոց):

Թեև կոկաինը արտահայտված անոթասեղմիչ և տեղային ազդեցություն ցուցաբերող միակ անզգայացնողն է, սակայն տոքսիկության պատճառով վերջինիս կիրառման շրջանակները խիստ սահմանափակված են, և այն ցուցված է միայն մակերեսային անզգայացման նպատակով:

Կոկաինը արտահայտված սիմպաթոմիմետիկ է, սակայն որպես արդյունավետ տեղային անզգայացնող՝ նպատակահարմար ենք գտնում այն քննարկելու վերջիններիս շարքում: Այն առաջին բնական միացությունն է, որի դեպքում հայտնաբերվել է զգայուն նյարդային վերջույթների գրգռականությունը թուլացնելու կամ լրիվ ընկճելու, ինչպես նաև նյարդաթելերով գրգռի փոխադրման գործընթացը խաթարելու հատկությունը: Կոկաինի ադրենոմիմետիկ միջոցների ազդեցությունը պոտենցիելու ունակությունը պայմանավորված է ադրեներգիկ հանգույցներում կատեխոլամինների՝ ադրենալինի և նորադրենալինի դարձելի հետզավթումը ընկճելու հատկությամբ: Դրանով էլ բացատրվում է դեղի անոթասեղմիչ և ՁԵ-ը բարձրացնելու (անոթաշարժ կենտրոնների վրա ունեցած խթանիչ ազդեցության հետ համատեղ), հաճախասրտություն և միդրիակ առաջացնելու հատկությունը: ԿՆՅ-ում այն արագացնում է նորադրենալինի ձերբազատումը և

ընկճում դոֆանինի և սերոտոնինի հետզավթումը, դանդաղեցնում դրանց կենսափոխարկումը: Միջին աստիճանի ծանրության թունավորման կանխատեսումը կոկոսինով բարենպաստ է:

Կոկաինի քրոնիկ (կոկաինիզմ) կիրառման պայմաններում զարգանում է դեղային կախյալություն, թերևս հոգեկան, բայց ոչ ֆիզիկական: Ընտելացումը դեղի նկատմամբ թույլ է արտահայտված:

Սիրտ-անոթային համակարգի վրա կոկաինի ազդեցությունը պայմանավորված է պսակային զարկերակների կծկանքով և անոթի պատերին թրոմբոցիտների ադիեզիայի աճով: Որպես հետևանք՝ վատանում է սրտամկանի թթվածնա-և արյունամատակարարումը: Բարձրացնելով զարկերակային ճնշումը և սրտի կծկման հաճախականությունը՝ կոկաինը հանգեցնում է սրտամկանի ծանրաբեռնվածության աճին և թթվածնի պահանջարկի մեծացմանը: Նման «կրկնակի հարվածը» կարող է նպաստել իշեմիայի և սրտամկանի ինֆարկտի զարգացմանը: Բացի այդ, կոկաինն ունակ է հարուցելու աջ փորոքի ֆունկցիայի խանգարում, վերփորոքային և փորոքային առիթմիա, ինչպես նաև աորտայի շերտազատում: Կոկաինային թմրամոլության դեպքում շատ հաճախ են զարգանում անոթների աթերոսկլերոզ, միոկարդիտ և կարդիոմիոպաթիա: Հետազոտությունների արդյունքում հայտնի է դարձել, որ կոկաին ընդունելուց անմիջապես հետո հիվանդների մոտ 6-31%-ի դեպքում առաջանում է սրտի ցավեր: Դա վկայում է այն մասին, որ ինֆարկտի առաջացումը թեև քիչ հավանական է, բայց հնարավոր է: Նման դեպքերում կիրառվող թերապիան նույնն է, ինչ կրծքահեղձուկի ցանկացած նոպայի դեպքում (թթվածին, ցիտրատներ, ասպիրին):

Հարկ է նշել, որ կոկաինի ներընդունման կտրուկ դադարեցումը հանգեցնում է ծանր հոգեկան վիճակի զարգացմանը, որը նշանակում է որ նրա նկատմամբ առաջանում է հոգեկան, բայց ոչ ֆիզիկական կախյալություն:

Կոկաինով հարուցված հիպերթենզիան և պսակային զարկերակների կծկանքը (որը պայմանավորված է  $\alpha$ -ադրենեդրգիկ համակարգերի ակտիվացմամբ) վերացնելու համար  $\beta$ -ադրենապաշարիչները հակացուցված են: Վերջիններիս կիրառումը կարող է հանգեցնել այդ համակարգերի անկառավարելի գերակտիվացման, որը կուղեկցվի թթվածնի նկատմամբ սրտամկանի պահանջարկի աճով, հանգեցնելով վերջինիս մատակարարման վատացմանը և մահվան հավանականության մեծացմանը:

Հիպերթենզիան բուժելու նպատակով կիրառում են ֆենթոլամին, ցիտրոզլիցերին կամ ցիտրոպրուսիդ: Թրոմբոլույծ դեղերը նշանակվում են շատ զգույշ, այն էլ միայն կոկաինով հարուցված սրտամկանի ինֆարկտի արտահայտված նշանների առկայությամբ: Լյարդում կոկաինի առաջացրած կոկաեթիլեն մետաբոլիտը (տե՛ս «Նյարդատոքսիկություն» բաժնում) լիպոֆիլ է, ազդում է ավելի ուժեղ, քան կոկաինը և հանգեցնում մահվան ելքի մեծացմանը (թերևս գոյություն ունեն հավաստի տվյալներ կոկաեթիլեն մետաբոլիտի կարդիոտոքսիկության վերաբերյալ):

Հիվանդների 45%-ի դեպքում կոկաինից առաջացած ԷՍԳ-փոփոխություններում նկատելի է դառնում ST ատամիկի վերելք, որը բնորոշ է սրտամկանի

սուր ինֆարկտին:

Մյուս օրգան-համակարգերին վերաբերող կոկահնային թունավորումների մանրամասնությունները քննարկված են «Նյարդատոքիկություն» և «Պուլմանոտոքսիկություն» բաժիններում:

**Բուլայիվիկահն:** Բուլայիվիկահնը լիդոկահնի քիմիական նմանակն է: Այն արդյունավետ և երկարատև ազդեցության տեղային անզգայացնող է, կիրառվում է տեղային ինֆիլտրացիոն անզգայացման նպատակով: Սակայն դեղի արտահայտված անոթասեղմիչ ազդեցությունը՝ պայմանավորված նատրիումական անցուղիների առավել տևական պաշարմամբ, կարող է հանգեցնել որոշակի անցանկալի հետևանքների: Սիստոլայի ժամանակ խանգարվում է  $Na^+$ -ի մուտքը կարդիոմիոցիտներ, հանգեցնելով ծանր փորոքային հաճախասրտության և սըրտային անբավարարության զարգացմանը: Վերջինս դրսևորվում է ռիթմի և հաղորդականության խանգարմամբ, փորոքների ֆիբրիլյացիայով և սրտի կանգով: Թեև նշված բոլոր դրսևորումները փաստում են դեղի կարդիոդեպրեսիվ համարվելու վարկածի օգտին, սակայն մասնագիտական գրականության մեջ դրան վերաբերող կարծիքները մնում են իրարամերժ:

**Դիբուկահն:** Դիբուկահնը ամենաակտիվ և միաժամանակ ամենաերկարատև ազդեցության, սակայն չափազանց թունավոր հետևանքներով օժտված տեղային անզգայացնող է: Օգտագործվում է լորձաթաղանթների, իսկ երբեմն նաև ուղուղեղային երկարատև անզգայացումներ իրագործելու նպատակով:

## 2.8. Սինպաթոմիմետիկներ

Ընդհանուր առմամբ թունավորում կարող է առաջացնել ցանկացած սինպաթոմիմետիկ, որը ԿՆՅ-ում կամ սինպաթիկ նյարդային հանգույցներում ձերբազատում է կատեխոլամիններ:

Ըստ ազդեցության բնույթի՝ սինպաթոմիմետիկ ակտիվություն ցուցաբերող դեղերը դասակարգվում են հետևյալ խմբերում.

ա) Սինպաթոմիմետիկներ, որոնք ցուցաբերում են ուղղակի ադրենոմիմետիկ ազդեցություն և անմիջականորեն են խթանում  $\alpha$ - և  $\beta$ -ադրենալնկալիչները՝ (ադրենալին, նորադրենալին, մաֆտիզին, սալբութամոլ, իզադրին):

բ) Սինպաթոմիմետիկներ, որոնք միջնորդավորված են խթանում  $\alpha$ - և  $\beta$ -ադրենալնկալիչները՝ ցուցաբերելով անուղղակի ադրենոմիմետիկ ազդեցություն (պսևդոէֆեդրինը, թիրամինը, էֆեդրինը, թեև վերջինիս հատուկ է նաև ուղղակի, սակայն թույլ խթանող ազդեցություն): Միջնորդավորված ազդեցությունը պայմանավորված է նախասինպատիկ թաղանթներից նորադրենալինի ձերբազատման խթանումով:

գ) Սինպաթոմիմետիկներ, որոնք օժտված են խառը՝ ինչպես միջնորդավորված, այնպես էլ ուղղակի ազդեցությամբ (ամֆետամիններ և նրանց նմանակներ): Վերջիններս ոչ միայն նպաստում են նորադրենալինի ձերբազատմանը նախասինպատիկ հանգույցներից՝ խթանելով ԿՆՅ-ում համապատասխան ընկալիչները, այլև ցուցաբերում են ուղղակի ազդեցություն ադրենալնկալիչների վրա,

որը թերևս ձեռք է բերել երկրորդային նշանակություն: Նման երկակի հատկություններ ցուցաբերող տիպիկ սիմպաթոմիմետիկ է ֆենամինը (ֆենիլալկիլամին):

Կարդիոտոքսիկություն ցուցաբերող դեղերի շարքում ուրույն տեղ են զբաղեցնում այնպիսի սիմպաթոմիմետիկներ (դրանք կարող են լինել ուղղակի, անուղղակի և խառը ազդեցության), որոնց տոքսիկ ազդեցությունն առավելապես դրսևորվում է ներքոբերյալ ՄԱՕ-ի ներհակորդություն ցուցաբերող դեղերի զուգակցմամբ՝

- ամֆետամինները,
- ալբութերոլը,
- սալմետերոլը,
- տերբութալինը,
- ռեզերպինը,
- ադրենալինը,
- նորադրենալինը,
- էֆեդրինը,
- պսևդոէֆեդրինը,
- ֆենիլէֆրինը (մեզատոն),
- կոկաինը,
- իզոպրոտերենոլը,
- մետապրոտերենոլը
- մեթիլդոֆան
- դոբութամինը:

Գործնականում սիմպաթոմիմետիկներ կիրառելիս՝ բուժիչ ազդեցություն ստանալուց զատ արձանագրվում է զարկերակային ճնշման տարբեր աստիճանի բարձրացումներ, որը շատ հաճախ ի հայտ է գալիս նորադրենալինի կամ դրան նմանակ այլ պատրաստուկների ինֆուզիոն կիրառման դեպքում: Որոշ մասնագետներ (Բուդեն, Կլեխտ) պնդում են, որ հիպերթենզիա է արձանագրվել (նույնիսկ մի քանի շաբաթ տևողությամբ) դրանք կիրառող այն հիվանդների շրջանում, որոնց 10-15%-ը մինչ այդ հիպերտոնիկ ռեակցիայի ոչ մի ախտանշան չեն ունեցել: Ադրենալինի հանկարծամահության դեպքեր են գրանցվել այն ասթմատիկ հիվանդների շրջանում, որոնց դեղը ներարկվել է իզոպրենալինային ինհալացիայից հետո, և որն առավելապես վտանգավոր է սրտանկանի խնդիր ունեցող հիվանդների համար:

Քթի կաթիլների ձևով հանդես եկող ադրենալինային և ամֆետամինային դեղերով երկարատև բուժելու պայմաններում հիպերտոնիկ ռեակցիա է արձանագրվել հիվանդների ավելի քան 10%-ի դեպքում: 20-25 տարեկան երեք հիվանդի դեպքում անոթաշարժ ռիմիտը (քթաբորբը) բուժելու նպատակով պրիվի-նի 10 օր և ավելի կիրառումը հանգեցրել է զարկերակային ճնշման բարձրացման՝ մինչև 180-190 մմ ս.ս. (ընդ որում, դա հիմնականում նկատվել է 50 տարեկան անց հիվանդների շրջանում):

Ձարկերակային ճնշման բարձրացման համեմատաբար հազվադեպ հանդիպող դեպքերը, որոնք առաջանում են ռեզերպինից և գուլանեթեդինից, մասնա-

գետները հիմնավորում են նրանով, որ այս դեղերին բնորոշ է նորադրենալին ձերբագատելու ունակություն: Նկարագրված են դեղային հիպերտոնիայի համեմատաբար կայուն դեպքեր անոթագրության նպատակով կիրառվող ռենտգենակոնտրաստ նյութերից: Այդուհանդերձ, նկարագրված վիճակները, որոնք դեղային հիպերտոնիայի հետևանքներ են, կարճատև են և անցողիկ: Թերևս սիմպաթոմիմետիկների առաջացրած հիպերտոնիայի առավել համառ դեպքերում խորհուրդ է տրվում  $\alpha$ -մեֆիլ-դոֆա, որը թուլացնում է սիմպաթիկ ազդեցությունը՝ որոշ չափով ընկճելով ադրենալինի, նորադրենալինի և սերոտոնինի սինթեզը:

**2.8.1. Խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկներ: Ամֆետամիններ**

Ամֆետամինները, որոնք քիմիական պատկանելիության իմաստով ֆենիլալկիլամինների ածանցյալներ են, լինելով խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկներ, ցուցաբերում են որոշակի կարդիոտոքսիկություն: Ամֆետամինների ազդեցության մեխանիզմի հիմքում ընկած են՝

ա) նախասինապտիկ վերջավորություններից նորադրենալինի և դոֆամինի ձերբագատումը, որոնք ԿՆՅ-ում խթանում են համապատասխան ադրենալնկալիչները,

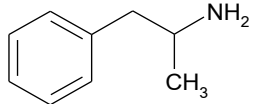
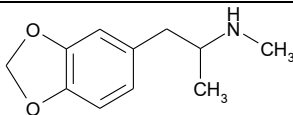
բ) նյարդամիջնորդանյութերի դարձելի հետզավթման պաշարումը և դրանց ներծծման արգելակումը,

գ) ՄԱՕ-ի ընկճումը:

Ամֆետամինը ոչ միայն ԿՆՅ-ի ադրենալնկալիչների հզոր համակորդ է, այլև միջնորդավորված ազդեցություն է ցուցաբերում նաև ժայրամասային  $\alpha$ - և  $\beta$ -ադրենալնկալիչների նկատմամբ: Այն հանդես է գալիս նաև որպես անալետիկ միջոց՝ ուղղակի խթանիչ ազդեցություն թողնելով շնչառական կենտրոնի վրա: Ամֆետամինի սիմպաթո- և ադրենամիմետիկ ազդեցությունը դրսևորվում է հիմնականում զարկերակային ճնշման բարձրացմամբ, թեև այդ հատկությամբ այն մոտ 100-150 անգամ զիջում է ադրենալինին և նորադրենալինին:

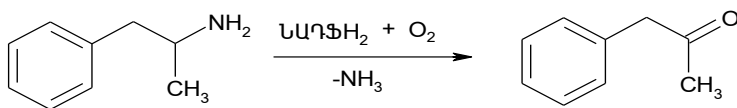
Ընդհանուր առմամբ ամֆետամինները (աղ 2.10) ցուցաբերում են առավել երկարատև հիպերթենզիվ ազդեցություն, քան դրանց մերձավոր հոմոլոգները՝ այդ թվում նաև 2-ֆենիլէթիլամինը: Դա պայմանավորված է ամինօքսիդազի քայքայիչ ազդեցության նկատմամբ ամֆետամինի համեմատական կայունությամբ, որում դեր ունեն կողմնային շղթայում առկա մեֆիլ խմբերը:

**Աղյուսակ 2.10.**

<p><b>Ֆենիլ-իզոպրոպիլամին (ամֆետամին)</b></p>	
<p><b>3,4-մեֆիլենդիօքսի- մետամֆետամին (ՄՊՄԱ)</b></p>	

Վերջիններս երբեմն խանգարում են դեղի տարածական համապատասխա-

նությունը դեստրուկտիվ ֆերմենտի նկատմամբ և բարձրացնում դեղի կենսաբանական կայունությունը: Այնուամենայնիվ, կենսափոխարկման արգասիքներում հայտնաբերվել է ամֆետամինի օքսիդիչ դեզամինացման արգասիք՝ ֆենիլ ացետոնի («լետալ սինթեզի» արգասիք) որոշակի քանակներ (նկ. 2.12):



**Նկար 2.12.** Ամֆետամինի կենսափոխարկումը ֆենիլ ացետոնի:

Ամֆետամինների օգտագործման փաստը լաբորատոր մեթոդներով կարելի է հայտնաբերել սկրինինգային թեստերի օգնությամբ՝ միայն հետևյալ պայմանների դեպքում՝

- ա) մեզում հայտնաբերումը հնարավոր է կիրառումից ոչ ուշ, քան մինչև 72 ժամ,
- բ) եթե մեզը չափից ավելի հիմնային չէ,
- գ) եթե մեզի խտությունը բարձր չէ 1, 035 գ/մլ-ից,
- դ) այլ հալուցիմաժիններ բացակայում են:

**Աղյուսակ 2.11.**

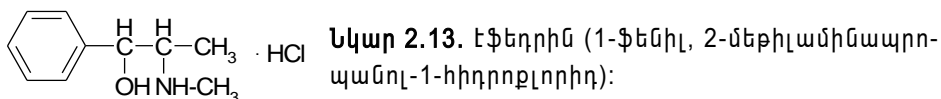
Ամֆետամիններով և ամֆետամինամման նյութերով հարուցված սիրտ-անոթային ախտաբանությունը, բուժումը և կանխարգելումը

Ախտաբանությունը	Բուժումը	Կանխարգելումը
<b>Չիպերթենզիա</b> (հոգեկան գրգռվածություն)	ցանկացած գրգռիչ նյութի կիրառման հակացուցում, սեդատիվ միջոցների (բենզոդիազեպին), կալցիումի ներհակորդների, նիտրոպրոլսիդի նշանակում	β-պաշարիչների հակացուցում, քանի որ դեղի անկառավարելի α-ակտիվությունը կհանգեցնի անոթների ուժեղ սպազմի և հիպերտենզիայի զարգացմանը
<b>Ցավ սրտում</b> (ուղղակի կարդիոտոքսիկոթյան հետևանք), միոկարդիտ, անոթների կծկանք և թրոմբոզացում)	բենզոդիազեպինների, նիտրոգլիցերինի, մորֆինի կամ ասպիրինի նշանակում	β-պաշարիչների կիրառումը թույլատրելի չէ:
<b>Սրտխփոց/առիթմիա</b>	բենզոդիազեպինների, կալցիումի ներհակորդների, լիդոկաինի նշանակում, հիպօքսիայի և էլեկտրոլիտային խանգարումների վերացում	
<b>Կարդիոմիոպաթիա</b>	դիուրետիկների, դիօքսիինի նշանակում	

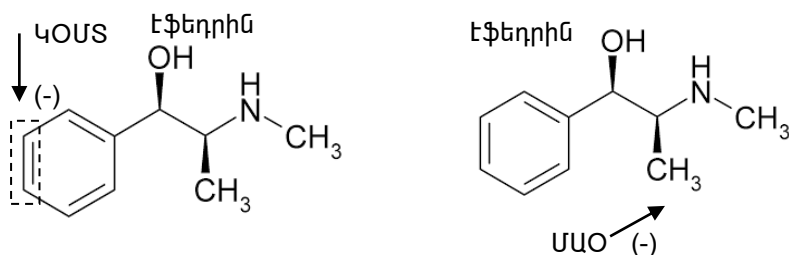
**2.8.2. Էֆեդրին**

Ինչպես բոլոր ադրենամիմետիկների, այնպես էլ էֆեդրինի (նկ. 2.13) առու-

մով ընտրողականության խնդիրը դառնում է ակնհայտ, երբ, որպես առաջատար միացություն ընտրելով ֆենիլէթիլամինը, դիտարկվում է ածխածնային շղթայում և արոմատիկ օղակում կատարվող փոփոխությունները:



Ի տարբերություն ադրենալինի և նորադրենալինի՝ ֆենոլային խմբերի բացակայությունը թուլացնում է էֆեդրինի մոլեկուլի բևեռայնությունը, և վերջինս ձեռք է բերում ՈՒՄՊ-ը ներթափանցելու և ԿՆՅ-ի վրա ազդելու ունակություն: Կողմնային շղթայում ակիլ խմբի մուտքը (Նկ. 2.14) մոլեկուլին պահպանում է ՄԱՕ-ի ազդեցությունից, սակայն թուլացնում է դեղի  $\alpha$  և  $\beta$  ակտիվությունները, նշանակալիորեն զիջելով ադրենալինին և նորադրենալինին՝ պայմանավորված նրանով, որ տեղակալումը խոչընդոտում է մոլեկուլի ակտիվ կոնֆորմացիայի դիրքորոշումը:



**Նկար 2.14.** Էֆեդրինի կենսաբանական ակտիվությունն ապահովող խմբերի նպաստավոր դասավորությունը:

Զնայած էֆեդրինի անուղղակի ադրենամիմետիկությանը, այն ունակ է նաև ուղղակիորեն խթանելու  $\alpha$ - և  $\beta$ -ադրենալինկալիչները՝ առաջացնելով թույլ և ավելի երկար պահպանվող ադրենալինանման ազդեցություն: Յետևաբար՝ ըստ որոշ մասնագետների՝ էֆեդրինը, ինչպես նաև պսևդոէֆեդրինը դասվում են խառը ադրենամիմետիկների շարքին, որոնց ազդեցությունն ամֆետամիններից ավելի թույլ է արտահայտված:

Դեղի անուղղակի ադրենամիմետիկության վկայությունն է տախիֆիլաքսիայի ֆենոմենը, որը պայմանավորված է վերջինիս կիրառման արդյունքում արագ զարգացող տոլերանտությամբ: Այն կարող է շատ արագ հյուծել կատեխոլամինների պաշարները՝ նպաստելով դրանց ձերբազատմանը սինապսային ճեղք: Ազդեցությունը կարող է վերականգնվել մի քանի ժամ անց, մինչ սինապսային բըշտիկներում կվերականգնվեն միջնորդանյութի պաշարները: ԿՆՅ խթանիչ ազդեցությամբ էֆեդրինը գերազանցում է ադրենալինին, բայց զիջում է ֆենամինին (ամֆետամինսուլֆատ), թեև հարկ է նշել, որ ֆենամինի երկարատև կիրառումը հանգեցնում է դրա կուտակմանը և հոգեկան ու ֆիզիկական կախյալության զարգացմանը:

Էֆեդրինը առավել հաճախ կիրառվում է որպես բրոնխոմիմետիկ, իսկ եր-

բեմն նաև անոթասեղմիչ միջոց:

Նկ. 2.14-ից հետևում է, որ ամինախմբի նպատակահարմար (երկու ածխածնի ատոմով) հեռավորությունն արոմատիկ օղակից ապահովում է դեղի օպտիմալ կենսաբանական ակտիվությունը:

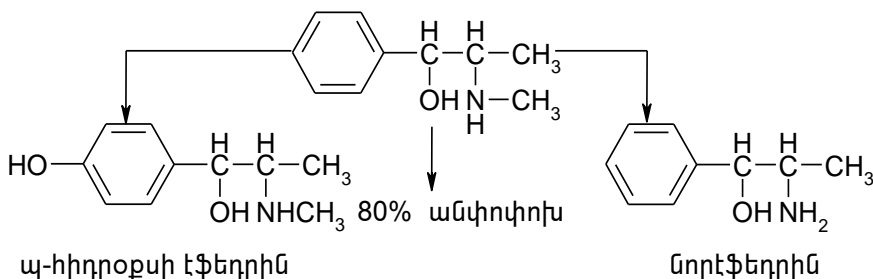
Էֆեդրինի չարաշահումը հանգեցնում է առիթմիաների, կաթվածի, մահվան ելքով խոշոր ինֆարկտների՝ հատկապես այն հիվանդների շրջանում, ովքեր տառապում են սրտային բնույթի որևէ հիվանդությամբ:

Էֆեդրինի կենսափոխարկումն (Նկ. 2.15) ընթանում է հետևյալ ուղղություններով՝

ա) նորէֆեդրինի առաջացմամբ, որը հիմնականում կողմնային շղթայի N-դեզալկիլացման արգասիքն է,

բ) արոմատիկ հիդրօքսիլ ածանցյալի՝ պ-հիդրօքսի էֆեդրինի առաջացմամբ, որը դեղի օքսիդացման արգասիքն է: Դեղի 80%-ը դուրս է գալիս անփոփոխ:

**1-ֆենիլ, 2-մեթիլ ամինապրոպանոլ-1**



Նկար 2.15. Էֆեդրինի կենսափոխարկման գծանկարը:

**2.9. Հոգեխթանիչներ (քսանտինի մեթիլացված ածանցյալներ)**

Քսանտինի մեթիլացված ածանցյալները (մասնավորապես կոֆեինը) օժտված են արտահայտված հոգեխթանիչ ազդեցությամբ: Մեծ քանակներով կոֆեին է պարունակվում է թյի տերևներում (The sinensis), սուրճի (Cofea arabica) և կակաոի (Theobroma cacao) սերմերում:

	Հոգեխթանիչ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
	կոֆեին	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
թեոֆիլին	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
թեոբրոմին	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

Նկար 2.16. Մեթիլացված քսանտինների ընդհանուր բանաձևը:

Նրանում համակցված են հոգեխթանիչ և անալեպտիկ հատկությունները, ընդ որում անալեպտիկ ակտիվությունը կապված է երկարավուն ուղեղի կենտրոնների վրա դեղի ունեցած ազդեցությամբ: Բարձրագույն նյարդային գործունեության վրա ունեցած ազդեցությունը կախված է ինչպես դեղի չափաքանակներից, այնպես էլ նյարդային համակարգի վիճակից: Բնականաբար թույլ նյար-



դային համակարգի դեպքում այդ ազդեցությանը հասնելու համար անհրաժեշտ է ցածր դեղաբաժիններ: Եթե ցածր դեղաչափերով կոֆեինը ցուցաբերում է հոգեխթանիչ ազդեցություն՝ բարձրացնելով մտավոր և ֆիզիկական աշխատունակությունը, շարժողական ակտիվությունը, ապա մեծ դեղաչափերով՝ այն ընկճող է:

Կոֆեինի ֆարմակոդինամիկայում խիստ կարևորվում է սիրտ-անոթային համակարգի վրա ցուցաբերած ազդեցությունը, որը ձևավորվում է կենտրոնական և պերիֆերիկ ազդեցություններից: Ցուցաբերելով ուղիղ խթանիչ ազդեցություն սրտամկանի վրա, միաժամանակ գրգռում է թափառող նյարդի կենտրոնը և այդ երկու հատկություններից որևէ մեկի գերակշիռ ազդեցությունից կախված, ձևավորվում է վերջնական էֆեկտը: Մասնագիտական գրականության վերջին տվյալների հիման վրա՝ մեթիլացված քսանտինների կենսաբանական ազդեցության իմաստով կարևորվում է ադենոզինի հետ նրանց ներհակորդությունը:

Ընտրողաբար պաշարելով ադենոզինը, դեղը հանդես է գալիս որպես ադենոզինային Ա<sub>1</sub> և Ա<sub>2</sub> ընկալիչների մրցակցային ներհակորդ: Ադենոզինային Ա<sub>1</sub> ընկալիչների պաշարումը հանգեցնում է դողերոցքի, որը տիպիկ դեպքերում ինքն իրեն չի վերանում: Միաժամանակ խանգարվում է վազոդիլատացիայի պրոցեսը, վատանում է ուղեղային արյան շրջանառությունը, որով էլ բացատրվում է կոֆեինով հարուցվող բարձր մահացությունը: Կոֆեինը մասնակցում է նաև միջաձիգ զոլավոր մկանների և սրտամկանի սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի բջիջներում Ca<sup>2+</sup> իոնների հետզավթման և պահպանման գործընթացին, ինչը ուժեղացնում և երկարացնում է այդ մկանների կծկման տևողությունը: Ցիկլիկ նուկլեոտիդների ֆոսֆոդիէսթերազների պաշարման հաշվին կոֆեինը բարձրացնում է gԱՄՖ-ի ներքջային պարունակությունը, որն առաջացնում է բրոնխիոլների և անոթային հարթ մկանների թուլացում և որպես հետևանք՝ բրոնխոդիլատացիա և հիպոթենզիա: Կոֆեինի ազդեցությամբ խթանվում է ստամոքսագեղձի սեկրեցիան, որը նույնպես պայմանավորված է ստամոքսի լորձաթաղանթում gԱՄՖ-ի պարունակության աճով և որն ունի ախտորոշիչ նշանակություն: Այն որոշ չափով ցուցաբերում է միզամուղ հատկություններ՝ պայմանավորված երիկամային խողովակներում նատրիումի և ջրի հետներծծումն արգելակելու հատկությամբ, լայնացնում է երիկամային անոթները և արագացնում երիկամային քանազատումը:

### **Կոֆեին պարունակող և առանց դեղատոմսի բաց թողնվող դեղերից են՝**

1. անալգետիկները (պենտալգին, կաֆետին),
2. հակաայտուցային միջոցները, որոնց գերդեղաչափերի դեպքում զարգանում է սուր սիմպթոմիներտիկ համախտանիշ՝ ցնցումների, հիպերթենզիայի, գլխացավի դրսևորումներով,
3. հակահիստամինային դեղերը, որոնք հանգեցնում են հակախլիներգիկ համախտանիշի՝ տենդի, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացմամբ, լորձաթաղանթների չորությամբ, բքի լայնացմամբ և ցնցումներով,

4. քաշի կորստին նպաստող որոշ հաբեր,
5. հոգեֆիզիկական ակտիվության խթանիչները:

Մասնագիտական գրականությանը հայտնի են տվյալներ այն մասին, որ սուրճի քրոնիկական և մեծաքանակ կիրառումը կարող է ուղեկցվել սրտի իշեմիկ հիվանդությունների, ենթաստամոքսային գեղձի, ձվարանների և կաթնագեղձի քաղցկեղի զարգացման վտանգով:

Աղ 2.12.-ում տրված է կոֆեինի պարունակությունը որոշ սննդամթերքներում և ընպելիքներում:

Աղյուսակ 2.12.

<b>Կոֆեինի պարունակությունը որոշ սննդատեսակներում և ընպելիքներում</b>	
<i>սև սուրճ</i>	100 մգ/բաժակ
<i>արագ լուծվող սուրճ</i>	70 մգ/բաժակ
<i>կոֆեինազրկված սուրճ</i>	4 մգ/բաժակ
<i>թեյ</i>	30-50 մգ/բաժակ
<i>կոֆեինացված կոլա</i>	35-72 մգ/բաժակ
<i>կակաո</i>	2-20 մգ/բաժակ
<i>սև շոկոլադ</i>	70-100 մգ/100գ
<i>կաթնային շոկոլադ</i>	20-100 մգ/100գ
<i>մրսածության միջոցներ</i>	30-75 մգ/հաբում
<i>ցավազրկող դեղեր</i>	25-65 մգ/հաբում
<i>հոգեֆիզիկական ակտիվությունը խթանող դեղեր</i>	100-350 մգ/հաբում
<i>քաշի կորստին նպաստող միջոցներ</i>	75-200 մգ/հաբում

**Կոֆեինի հետ անհամատեղելի դեղային որոշ փոխազդեցություններ:** Որպես սիմպաթոմիմետիկ, այն կարող է վերացնել հակահիպերթենզիվ դեղերի ազդեցությունը: Եթե ընդհանուր առմամբ սիմպաթոմիմետիկները կարող են վերացնել որոշ հակահիպերթենզիվների ազդեցությունը, β-պաշարիչների զուգակցման դեպքում սիմպաթոմիմետիկները ազդում են ավելի ուժեղ՝ իրենց անկառավարելի α-ադրեներգիկ ակտիվության պատճառով հանգեցնում Ձճ-ն բարձրացման, հաճախասրտության և զրգռվածության: Առավել հաճախ կոֆեինի մեծ քանակներն առաջացնում են անքնություն, զգացողության խանգարումներ՝ զառանցանք և տեսիլքներ:

Դեղի սուր և քրոնիկական թունավորումների դեպքում հնարավոր են ռիթմաշեղումներ, կմախքային գերլարվածության և փորոքների արտահերթ կծկման դրսևորումներ: Մեծանում է նաև պեպտիկ խոցերի, ստամոքսաաղիքային արյունահոսությունների առաջացման հավանականությունը: Կոֆեինը ուժեղացնում է նաև որոշ դեղերի դիուրեզը:

**Մետաբոլիզմ:** Կոֆեինի մետաբոլիզմը (դեզմեթիլացում և օքսիդացում) ընթանում է ցիտոքրոմ P-450-կախյալ մոնոօքսիդենազի և N-ացետիլտրանսֆերազների կրկնակի վերահսկողությամբ: Հիշյալ համակարգերի հասունությունը

պայմանավորված է տարիքային գործոնով: Հետևաբար կոֆեինի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը նորածինների և մանկահասակների դեպքում 60-100 ժամ է, իսկ մեծերի դեպքում՝ 3-6 ժամ: Կոֆեինի պոտենցիալ տոքսիկ դեղաբաժինը 10 մգ/կգ է, որին գերազանցող քանակները կարող են հանգեցնել ռիթմաշեղումների, ստրիխնին նմանակ ցնցումների և դողերոցքի:

### Աղյուսակ 2.13

Կոֆեինի մահացու չափաբաժինները՝ ըստ տարիքի

Տարիքը	Չափաբաժինը (գ)	Կոնցենտրացիան արյան մեջ մկգ/մլ
15ամս.	18	104
5տ.	3	15,85
19տ.	18	18,1
15տ.	16	108
32տ.	20	30

Հասուն մարդու դեպքում կոֆեինի բաշխման ծավալը 0,5-0,7լ/կգ է, ուստի 10մգ/կգ-ի դեպքում նրա թունավոր մետաբոլիտի (նորկոֆեին) առավելագույն կոնցենտրացիան արյան պլազմայում հասնում է 20մկգ/մլ-ի (դեղի թերապևտիկ մակարդակի վերին եզրագիծ): Աղ 2.13.-ում ներկայացված է կոֆեինի մահացու չափաբաժինները՝ ըստ տարիքի:

#### 2.9.1. Կոֆեինով թունավորումների դեպքում իրականացվող վոլ միջոցառումներ

Կոֆեինով թունավորման դեպքում ցուցաբերվող առաջին օգնությունը ներառում է.

ա) Ադենոզինի Գ/ե ներարկում, եթե հիվանդն ընդունել է 1գ-ից ավելի կոֆեին կամ էլ վերջինիս կոնցենտրացիան արյան մեջ 20մկգ/մլ-ից բարձր է: Նման դեպքերում առիթմիան և ցնցումներն առաջանում են անսպասելի:

բ) Ջարկերակային ճնշման և ԷՍԳ-ի պատկերի անընդհատ վերահսկում:

գ) Ակտիվացված ածխի կիրառում՝ ԱՍՏ-ն թունազերծելու նպատակով:

դ) Փորոքային առիթմիա ծագելու դեպքում՝ կարճատև ազդեցության  $\beta$ -ադրենապաշարիչի կիրառում (եսմոլուլի Գ/ե իֆուզիոն ներարկում նախ 500մգ/կգ.րոպ, այնուհետև ԷՍԳ-ի վերահսկման պայմաններում 50-200 մկգ/կգ.րոպ-ում):

ե) ադենոզինի (Գ/ե 0,2 մգ/կգ) ներարկում, եթե  $\beta$ -ադրենապաշարիչներն արդյունավետ չեն:

զ) Ցնցումների դեպքում՝ շնչառական ուղիների անցանելիության և թոքերի արհեստական օդափոխության ապահովելու նպատակով ուլտրակարճատև ազդեցության բենզոդիազեպինների կիրառում (միդազոլամ) 0,2 մգ/կգ:

**Հանման համախտանիշը:** Կոֆեինի մեծ քանակներ ընդունողների շրջանում դեղի կիրառման դադարից հետո առաջանում են անհանգստության նշաններ, հոգնածություն, գլխացավ, զրգռվածություն: Առավելապես վտանգավոր է ցնցումների առաջացումը: Հանման համախտանիշի այլ դրսևորումներ են ընկճախտը և անհարմարավետությունը (դիսկոմֆորտը): Նշված դրսևորումները զարգանում են կոֆեինի վերջին օգտագործումից 12-24ժ անց և պահպանվում մեկ շա-

բաթ տևողությամբ: Կոֆեին կիրառող հղիների դեպքում նորածնի թունավորման ախտանշանները կարող են դրսևորվել ծնվելուց երկու օր հետո և ավելի ուշ, քանի որ կոֆեինի կիսադուրսբերման տևողությունը այդ շրջանում բավականին երկար է:

Սուրճը դադարեցնողների  $\approx 50\%$ -ի դեպքում առաջանում են դադարի համախտանիշին բնորոշ դրսևորումներ:

**Թեոֆիլին:** Թեոֆիլինի կենտրոնական խթանիչ ազդեցությունը կոֆեինի համեմատ թույլ է արտահայտված (դժվար է ներթափանցում ԿՆՀ), սակայն հարթ մկանները թուլացնելու ունակությունն՝ ավելի ուժեղ: Այդ առումով էլ այն ուղղակի ազդող միոտրոպ սպազմոլիտիկ է, որի ազդեցությունը ուղղված է ադենոզինային ընկալիչների բրոնխիոլների հարթ մկանների վրա:

Սակայն որոշ մասնագետներ համաձայն չեն այդ վարկածի ճշտության մեջ այնքանով, որ կառուցվածքով նրան նման և բրոնխոլույծ ակտիվությամբ որոշ դեղեր, այդ թվում նաև 3-պրոպիլքսանտինը, չեն պաշարում բրոնխիոլների ադենոզինային ընկալիչները: Թեոֆիլինը ցուցաբերում է նաև չափավոր դիուրետիկ ազդեցություն:

Թերապևտիկ դեղաբաժիններին գերազանցող կոնցենտրացիաներով այն արգելակում է ֆոսֆոդիէսթերազը, որի հետևանքով էլ աճում է ցԱՄՖ-ի բաղադրությունը, և որն ուղեկցվում է ներքջային կալցիումի մակարդակի կրճատմամբ և բրոնխների մկանների թուլացմամբ:

Թեոֆիլինը ԿՆՀ-ի վրա ցուցաբերում է դրդող ազդեցություն: Իրենց արդյունավետությամբ այս շարքի դեղերը համադրելի են  $\beta$ -ադրենամիմետիկների հետ: Դա պայմանավորված է նրանով, որ խթանելով էնդոգեն կատեխոլամինները (կենտրոնական խթանիչ ազդեցություն) և ուղղակիորեն նպաստելով ներքջային կալցիումի մոբիլիզացիային, ցուցաբերում են  $\beta$ -ադրեներգիկ ազդեցություն, խթանում սրտամկանի աշխատանքը: Թերևս խիստ կարևորվում է թեոֆիլինի ոչ մեծ թերապևտիկ սահմանի գնահատումը այնքանով, որ արյան մեջ նրա տոքսիկ կոնցենտրացիան թերապևտիկ կոնցենտրացիային գերազանցում է ընդամենը 2-4 անգամ, հետևաբար դեղաչափերի ճշգրտման հարցում անհրաժեշտ է ցուցաբերել խիստ զգուշություն: Երկարատև կիրառելու դեպքում անհրաժեշտ է արյան պլազմայում պարբերաբար ստուգել դեղի կոնցենտրացիան: Թեոֆիլինով ընթացող քրոնիկական և սուր ինտոքսիկացիաները ունեն անհամեմատ ծանր ընթացք: Դողերոցքը կանխարգելելու նպատակով առաջանում է հենոդիալիզ և հենոպերֆուզիա իրականացնելու անհրաժեշտություն:

**Էուֆիլին:** Դեղի երկարատև և պարենտերալ կիրառումն առաջացնում է օրթոստատիկ (ուղղակեցվածքային) կորդինացիայի խախտում: Ավելին՝ նախակլինիկական հետազոտություններից պարզվել է, որ էուֆիլինով բուժվող և կրծքահեղձուկի ու հիպերթենզիայի խնդիր ունեցող հիվանդների շրջանում ի հայտ են եկել օրթոստատիկ-կոլապսի ծանր դրսևորումներ:

## 2.10. Հակախոլիներգիկ ազդեցություն ցուցաբերող դեղեր

Սինթետիկ և բուսական ծագման որոշ դեղեր, ցուցաբերելով հակախոլիներգիկ հատկություններ, հանդես են գալիս որպես ացետիլխոլինի մրցակցային ներհակորդներ՝ ցուցաբերելով ուրույն ազդեցություն ԿՆՅ-ի ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ պերիֆերիկ մուսկարինազգայուն և նիկոտինազգայուն ընկալիչների վրա: Թեև հակախոլիներգիկ հատկություն ցուցաբերում են ամենատարբեր դեղաբանական խմբերի (հակահիստամինային, հակապսիխոտիկները, ցիկլիկ հակադեպրեսանտները, Պարկինսոնի բուժման դեղերը, ատրոպինը և ատրոպինանման միջոցները) ներկայացուցիչները, սակայն առավել կարողոդեպրեսիվ ազդեցություն բնութագրական է ներքորբերյալ խմբերի որոշ ներկայացուցիչներին՝

- ա) հակահիստամինային,
- բ) հակապսիխոտիկ (հակահոգեզարային),
- գ) պարկինսոնի բուժման (ցիկլոդոլ, տրիհեքսիֆենիդիլ, ակինետոն):

### 2.10.1. Հակահիստամինային դեղեր

Հիստամինը, լինելով կենսածին բարձրակտիվ նյութ, կարևոր դեր է կատարում օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական ռեակցիաների կարգավորման գործում: Հյուսվածքներում այն սինթեզվում է հիստիդին ամինաթթվից՝ հիստիդինդեկարբօքսիլազի մասնակցությամբ: Առաջացած հիստամինը պահեստավորվում է, և ավելցուկը ակտիվազերծվում մեթիլտրանսֆերազի մասնակցությամբ: Թերևս ակտիվազերծման մեթիլացման ուղուց զատ, գոյություն ունի հիստամինազով ընթացող օքսիդիչ դեզամինացման ուղի: Նորմալ պայմաններում հիստամինի մեծ մասը կապված և ֆիզիոլոգիապես ոչ ակտիվ վիճակում է: Վերջինս՝ ի տարբերություն հիստամինի լաբիլ ձևի, չի մասնակցում ֆիզիոլոգիական ռեակցիաներին, այլ ձերբազատվում է ալերգիայի և ախտաբանական այլ պրոցեսների (սթրես, այրվածք, տրավմա, նորագոյակցություններ) ընթացքում: Ինուն համակարգի տարբեր օրգանների վրա այն այն թողնում է առավելապես ընկճող ազդեցություն և մյուս կողմից հավելյալ քանակներով մասնակցում է մի շարք ախտաբանական գործընթացների: Հիստամինը անհապաղ տիպի ալերգիայի միջնորդանյութ է և մասնակցում է ցանկացած բնույթի (ոչ միայն ալերգիկ) բորբոքային գործընթացների ձևավորմանը, ցավի, քրոի ընկալմանը:

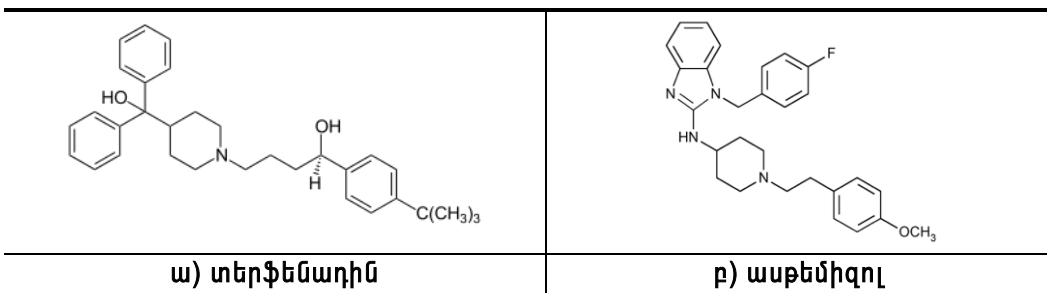
Հիստամինը իր ազդեցությունը հասունացնում է՝ ներգործելով սպեցիֆիկ հիստամինային H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> ընկալիչների վրա: Հիստամինի մասնակցությունը ալերգիկ և բորբոքային պրոցեսներին պայմանավորված է հիմնականում H<sub>1</sub> և մասամբ էլ H<sub>2</sub> ընկալիչների պաշարմամբ: H<sub>3</sub> ընկալիչները նախասինապտիկ տեղակայում ունեն և կարգավորում են ԿՆՅ-ում միջնորդանյութերի հետզավթումը: H<sub>4</sub> ընկալիչների դերը դեռևս պարզաբանված չէ:

Հակահիստամինային միջոցները գործնականորեն չեն ազդում հիստամինի սինթեզի, պահեստավորման, ձերբազատման և ակտիվազերծման վրա, այլ պաշարում են ազատ, հիստամինով չզբաղեցրած H<sub>1</sub> ընկալիչները և պաշտպանում դրանց ալերգիկ միջնորդանյութի ազդեցությունից: Դեղերը ի վիճակի չեն դուրս

մղելու արդեն իսկ ընկալիչների հետ կապված հիստամինը, քանի որ ընկալիչների համեմատ, վերջինիս նկատմամբ ունեն ավելի թույլ խնամակցություն:

Կարդիոտոքսիկ հատկություններ ցուցաբերող դեղերի շարքում որոշակի տեղ են զբաղեցնում H<sub>1</sub> հիստամինային պաշարիչների երկրորդ սերնդի ներկայացուցիչները՝ հատկապես ասթեմիզոլը (հիսմանալ) և տերֆենադինը (նկ 2.17): Այս խմբի դեղերի համար բնութագրական է այն տարբերակիչ առանձնահատկությունը, որ նրանք միմյանց նմանակում են առավելապես դեղաբանական, քան կառուցվածքային առումով:

Եթե առաջին սերնդի հիստամինային պաշարիչները, որոնք կիրառվում են որպես քնաբեր, սեդատիվ և կինետոզների բուժման (վեստիբուլյար համակարգի խանգարումներ) նպատակով, առավել արտահայտված ճնշող ազդեցություն են ցուցաբերում ԿՆՅ-ի և ԱՍՏ-ի վրա, ապա երկրորդ սերնդի դեղերը՝ զուրկ լինելով ՈՒԱՊ ներթափանցելու հնարավորությունից, ցուցաբերում են ցածր խնամակցություն ադրենա-, սերոտոնինա-, դոֆամինա- և խոլինընկալիչների նկատմամբ (հատկապես կենտրոնական), համեմատաբար սակավ են առաջացնում կողմնակի ազդեցություններ: Այնուամենայնիվ դրանցից որոշները ցուցաբերում են արտահայտված կարդիոտոքսիկություն:

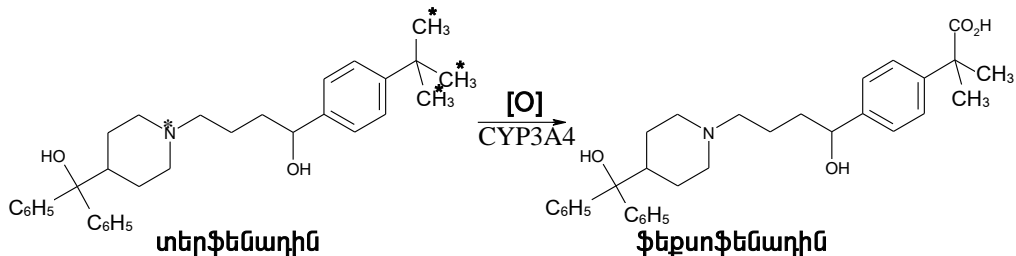


**Նկար 2.17.** Երկրորդ սերնդի հակահիստամինային դեղեր:

Օրինակ՝ տերֆենադինի (գերդեղաչափերով) և ասթեմիզոլի (սահմանային և թերապևտիկ դեղաչափերով) կարդիոտոքսիկ ազդեցության հիմքում սրտամկանի կալիումական անցուղիների պաշարումն է, որն առավել խիստ է դրսևորվում հակասնկային որոշ դեղերի (հմիդազոլի ածանցյալների) կամ մակրոլիդային հակաբիոտիկների (երիթրոմիցին) հետ համակցելու դեպքում, ինչը պայմանավորված է CYP3A4 ֆերմենտի պաշարմամբ: Վերջինիս ակտիվության անկումը կարող է ազդեցություն ունենալ դեղի ֆարմակոկինետիկայի վրա հետևյալ առումով. երկու դեղերի համատեղ կիրառումը, որոնցից մեկը պաշարում է ֆերմենտը, մյուսը՝ կենսափոխարկվում նրանով, կհանգեցնի օրգանիզմում կենսափոխարկման չենթարկված սուբստրատի քանակի կտրուկ մեծացմանը: Եթե դա վերաբերում է տերֆենադինին, ապա ընկճվում է ինակտիվ մետաբոլիտի՝ ֆեքսոֆենադինի առաջացումը և արյան պլազմայում մեծանում տերֆենադինի և կոնցենտրացիան (նկ. 2.18):

Տերֆենադինի մոլեկուլի կառուցվածքային առանձնահատկությունից բխում

է, որ ֆերմենտի կապումը սուբստրատին ընտրողական չէ, քանի որ սուբստրատին կապվելով ֆերմենտը կարող է ենթարկվել կոնֆորմացիոն փոփոխությունների:

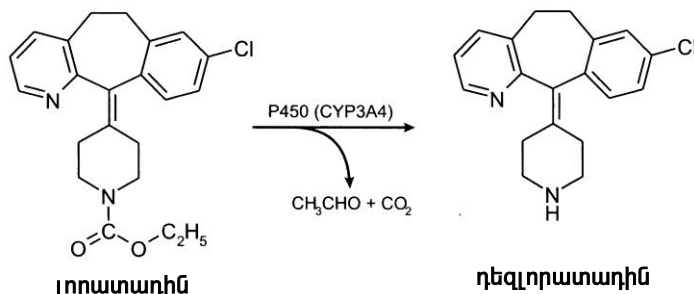


**Նկար 2.18.** Տերֆենադինի կենսափոխարկման գծապատկերը:

CYP3A4 ֆերմենտով միջնորդավորված օքսիդացման գործընթացում՝ թիրախ հանդիսացող ֆունկցիոնալ խմբերի թվից կախված, դեղը կարող է առաջացնել մեկից ավելի մետաբոլիտներ: Տերֆենադինի մոլեկուլում այդպիսի ակտիվ կենտրոնների դերում կարող են հայտնվել մեթիլ խմբերը և երրորդային ազոտը:

Այս դեղերով հարուցվող կարդիոտոքսիկության դրսևորումներն են՝ նախասիրտ-փորոքային էքստրասիստոլաները, հաճախասրտությունը, առիթմիայի զարգացումը, QT ինտերվալի աճը: Սրանք ցուցված են տարբեր սուր ալերգիկ հիվանդությունների, անոթանյարդային այտուցի, համակարգային անաֆիլաքսային ռեակցիաների դեպքում: Լյարդի և երիկամային ախտահարումների դեպքում անհրաժեշտ է ցուցաբերել հատուկ զգուշություն:

H<sub>1</sub> հակահիստամինային դեղերի երկրորդ սերնդի մեկ այլ ներկայացուցիչ է լորատադինը: Չնայած վերջինիս եռացիկլայնությանը, նրա կենսափոխարկման արգասիք դեզլորատադինը (նկ. 2.19)՝ կառուցվածքային առանձնահատկություններից կախված, զուրկ է սեդատիվությունից, թեև կենսափոխարկումը ուղեկցվում է թունավոր ացետալդեհիդի (օքսիդացման արգասիք) առաջացմամբ:



**Նկար 2.19.** Լորատադինի կենսափոխակերպման գծանկարը:

Չետևաբար այդ մետաբոլիտի հիման վրա ստեղծվեց դեզլորատադինը, որի կիրառումը (ի տարբերություն ուժեղ սեդատիվությամբ օժտված հակահիստամինային դեղերի՝ դիմեդրոլ, դիպրազին, սուպրաստին) արագ ռեակցիա և մեծ

ուշադրություն պահանջող պրոֆեսիոնալներին հակացուցված չէ:

### **2.10.2. Հակապսիխոտիկ դեղեր (նեյրոլեպտիկներ)**

Մեծ տրանզիլիզատորները կամ հակապսիխոտիկ (հակահոգեգարային) դեղամիջոցները ներկայումս վերանվանվել են «նեյրոլեպտիկներ», որոնք հաճախ են կիրառվում հոգեհուզական խանգարումների և գրգռված վիճակների դեպքում: Վերջիններս, հակապսիխոտիկ ազդեցության հետ մեկտեղ՝ այս կամ այն չափով ցուցաբերում են սեղատիվ ազդեցություն: Անցյալում նեյրոլեպտիկներ էին համարվում բոլոր այն դեղերը, որոնց հակապսիխոտիկ հատկություններն ուղեկցվում էին արտաբրգային (էքստրապիրամիդալ) դրսևորումներով, որը դոֆամինային համակարգերի վրա ունեցած պաշարիչ ազդեցության հետևանքն է:

Հակապսիխոտիկները դասակարգվում են՝ ըստ քիմիական պատկանելիության

- ա) ֆենոթիազինի ածանցյալներ (մելերիլ, ամինազին),
- բ) թիոքսանտենի ածանցյալներ (քլորպրոտիկսեն, տրուկսալ),
- գ) բուֆիրոֆենոնի ածանցյալներ (դրոպիրիդոլ, հալոպիրիդոլ),
- դ) դիֆենհիլբուֆիլամինի ածանցյալներ,
- ե) տեղակալված բենզամիդի ածանցյալներ,
- զ) ինդոլի ածանցյալներ,
- է) արիլպիպերազինի ածանցյալներ,
- ը) քիմիական այլ խմբերի դեղամիջոցներ:

Ներկայացված դեղերից առաջին երեք խմբերի մասնավոր ներկայացուցիչները, որոնք պատկանում են տիպիկ հակապսիխոտիկների շարքին, ցուցաբերում են որոշակի կարդիոթունայնություն:

Ինչպես ֆենոթիազինի, այնպես էլ թիոքսանտենային հակապսիխոտիկների նմանօրինակ ակտիվությունը պայմանավորված է եռացիկ կառուցվածքով, ամինախմբով և կողմնային շղթայի կառուցվածքային նմանությամբ: Սակայն հակապսիխոտիկների և հակադեպրեսանտների կենսաբանական հատկությունների տարբերությունները որոշակիորեն կախված են դրանց կառուցվածքային առանձնահատկություններից.

ա) եթե հակապսիխոտիկ ակտիվության առումով կողմնային շղթայում անհրաժեշտ է ածխածնի երեք ատոմ, ապա հակադեպրեսանտների դեպքում դա պարտադիր չէ,

բ) եթե հակապսիխոտիկների դեպքում ամինախումբը երրորդային է, ապա հակադեպրեսանտների դեպքում՝ այն հիմնականում երկրորդային է:

Խմբի բոլոր դեղերը տարբերվում են միմյանցից իրենց դեղաբանական ակտիվությամբ և կողմնակի ազդեցությունների սպեկտրով (սեղատիվ և հակախոլիներգիկ արտահայտվածությամբ, սիրտ-անոթային և արտաբրգային խանգարումներով): Այնուամենայնիվ, լինելով արդյունավետ հակապսիխոտիկ դեղեր, որոնք հանում կամ կրճատում են հալյուցինացիան, զառանցանքը, գրգռվածությունը, մասնավոր ներկայացուցիչների դեպքում ի հայտ է գալիս H<sub>1</sub> ռեցեպտորների նկատմամբ ունեցած ներհակորդություն (պրոմետազին, քլորպրոմազին), իսկ որոշներն (դրոպիրիդոլ) էլ կիրառվում են անզգայացում մակածելու նպա-



տակով:

Սիրտ-անոթային համակարգին պատճառած առավել վտանգավոր ազդեցությունների շարքում կարևորվում են նեյրոլեպտիկների հետևյալ հատկությունները՝

ա) խինիդինանման ազդեցությունը սրտի վրա, որը հանգեցնում է սրտային առիթմիաների և դրսևորվում էլեկտրասրտագրական տարբեր խախտումներով,

բ) պերիֆերիկ  $\alpha$ -ադրենալնկալիչների պաշարումը, որը կարող է դրսևորվել հիպոթենզիայով:

Հատկապես ուսումնասիրված են նեյրոլեպտիկների մեծ չափաքանակներից զարգացող ինֆարկտները, որի պատճառը այդ դեղերի արտահայտված հիպոթենզիկ ազդեցությունն է՝ համապատասխան հեմոդինամիկական խանգարումներով: Օրինակ՝ արտահայտված պսակային անբավարարություն է դրսևորվում ամինազինի երկարատև կիրառման արդյունքում: Վերջինս սիրտ-անոթային համակարգի վրա ազդում է կենտրոնական և պերիֆերիկ մեխանիզմներով: Նրա ազդեցությամբ՝ ՁՃ-ն իջեցումը պայմանավորված է ինչպես ծայրամասային  $\alpha$ -ադրենալույծ հատկությամբ, այնպես էլ կենտրոնական բնույթի անոթասեղմիչ ռեֆլեքսների ընկճմամբ:

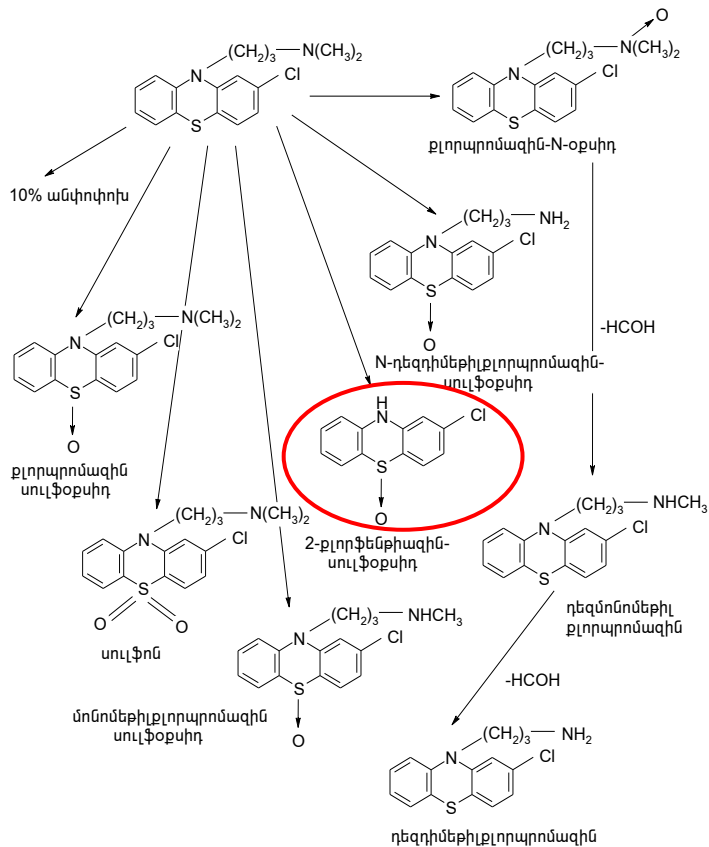
Կարդիոտոքիկությանը վերաբերող ուսումնասիրությունների նպատակով կատարած հետազոտությունների (Ռոզատ) արդյունքում բացահայտվել է նեյրոլեպտիկների մեծ դեղաչափերից առաջացող ինֆարկտների հնարավորությունը: Դա պայմանավորված է դեղի խիստ արտահայտված հիպոթենզիկ ազդեցությամբ և սրտի արյունամատակարարումը կարգավորող մեխանիզմների պաշարումով:

**Ամինազին:** Ամինազինի (քլորպրոմազին) անմիջական ազդեցությունը սրտամկանի վրա արտահայտվում է ռիթմի ընկճումով, սակայն ՁՃ-ն անկման հետևանքով առաջանում է հաճախասրտություն:

Ամինազինին հատուկ է նաև Մ-խոլինապաշարիչ հատկությունը, որը դրսևորվում է թքա-, բրոնխա- և ստամոքսագեղձերի սեկրեցիայի ընկճմամբ: Դեղի երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել նաև կախյալության զարգացմանը:

Նեյրոլեպտիկների գերդեղաչափերից առաջացող սուր թունավորումների դեպքում մահացության աճը կարող է պայմանավորված լինել նաև այնպիսի ազդակներով, ինչպիսիք են զուգորդված դեղերը: Այսպես՝ շիզոաֆեկտիկ խաթարումներով հիվանդների դեպքում, որոնք բուժվում են նեյրոլեպտիկներով և հակադեպրեսանտներով, մահվան վտանգը մեծանում է:

Թեև քլորպրոմազինը ԱՄՏ-ից ներծծվում է դժվարությամբ, այնուամենայնիվ՝ այս կամ այն ուղիով օրգանիզմ ներմուծված քանակի հիմնական մասը ենթարկվում է կենսափոխարկման: Կենսափոխարկված արգասիքների հետազոտությունից պարզվել է, որ նշված մետաբոլիտների, դրանց գլուկուրոնիդային և սուլֆատային կոնյուգատների հետ համատեղ առաջանում է 2-քլորֆենթիազին-սուլֆօքսիդը (լետալ արգասիք), որը դեղի կողմնային շղթայի միաժամանակյա ճեղքման և S-օքսիդացման արդյունքն է (նկ. 2.20):



**Նկար 2.20.** Քլորպրոմագինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Վերջինս մեծ ակտիվություն է ցուցաբերում պսիխոզը կարգավորելու ընթացքին և միաժամանակ կարող է ուղղակեցվածքային թերճնշման պատճառ դառնալ: Ակտիվագուրկ և պակաս թունավոր հիդրօքսի-տեղակալված մետաբոլիտների առաջացումը քիչ հավանական է այնքանով, որ քլորպրոմագինի մոլեկուլում էլեկտրոակցեպտոր տեղակալիչի (Cl) առկայության պայմաններում հիդրօքսիլացումը պարա դիրքում խիստ ընկճվում է:

Թեև քիչ հավանական, բայց հնարավոր կենսափոխարկում է նաև առավել կայուն արենօքսիդների առաջացումը: Վերջիններս ունակ են ակտիվագերծվելու էպօքսիդհիդրալազ ֆերմենտով մինչև տրանս-դիհիդրոդիոլների կամ էլ որպես ուժեղ էլեկտրոֆիլներ՝ օրգանածին նուկլեոֆիլների հետ փոխազդելով հարուցել մուտագենություն:

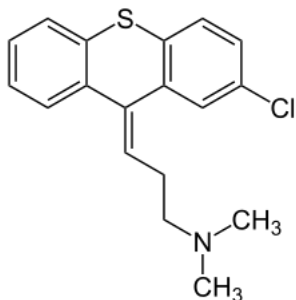
Մասնագիտական գրականության տվյալների համաձայն՝ մեզում հայտնաբերվել է քլորպրոմագինի 20 մետաբոլիտ:

Արձանագրված են մահվան դեպքեր թիոռիդագինի և մեզոռիդագինի գերդեղաչափերից, որը պայմանավորված է վերջիններիս նախաառիթմածին ազդեցությամբ:

**Թիոքսանտենի ածանցյալներ:** Թիոքսանտենի ածանցյալներից է քլորպրո-

տիքսենը (տրուքսալ): Տրուքսալը (նկ. 2.21) քիմիապես տարբերվում է ամինազինից այնքանով, որ նրանում ֆենոթիազինի օղակում գոյություն ունեցող ազոտը փոխարինված է օղակին կրկնակի կապով միացած ածխածնի ատոմով:

Թեև հակապսիխոտիկ ազդեցությամբ քլորպրոտիքսենը զիջում է ֆենոթիազինի ածանցյալներին, սակայն ցուցաբերում է ուժեղ սեդատիվ հատկություն: Այն օժտված է նաև հակափսխումային ակտիվությամբ, ուժեղացնում է



**Նկար 2.21.**

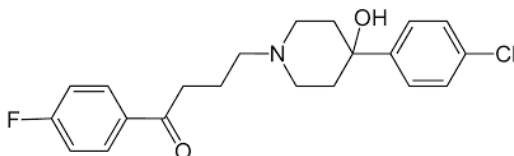
Քլորպրոտիքսենի մոլեկուլի կառուցվածքը:

քնաբերների, թմրաբերների, թմրաբեր-ցավազրկողների ազդեցությունը, մինչդեռ  $\alpha$ -ադրենալընկալիչները պաշարում է ավելի թույլ: Թեև կողմնակի ազդեցություններով և կարդիոտոքսիկ հատկություններով քլորպրոտիքսենը նմանակում է քլորպրոմազինին, սակայն որոշ ցուցանիշներով զիջում է նրան: Այնուամենայնիվ տրուքսալով բուժվող 6 հիվանդներից 5-ի դեպքում բուժման 15-20-րդ օրերի ժամանակահատվածում դրսևորվել են օրթոստատիկ, սակայն դեղի դադարից հետո դարձելի ընթացք ցուցաբերող հիպոթենզիայի երևույթներ:

**Բուֆիրոֆենոններ:** Չոգեգարային հիվանդությունները բուժելու նպատակով կիրառվող բուֆիրոֆենոնները (հալոպերիդոլ, դրոպերիդոլ) դեղաբանական ազդեցությամբ բավականին մոտ են ֆենոթիազիններին, սակայն նրանցից տարբերվում են քիմիական կառուցվածքով: Բուֆիրոֆենոնները կարագաթթվի ածանցյալներ են, որոնց հիդրօքսիլ խումբը փոխարինված է ֆենիլ խմբով: Սրանք լավ ներծծվում են ԱՍՏ-ով և մետաբոլիզվում

յարդում: Ազդեցությունը սկսվում է համեմատաբար արագ և տևում բավական երկար ժամանակ: Առավելագույն կոնցենտրացիան արյան պլազմայում արձանագրվում է ընդունումից 2-6ժ հետո և պահպանվում է 3 օր: 5 օր հետո արտազատվում է դեղի 40%-ը: Բարձր հակահոգեգարային ակտիվությունը զուգորդվում է դրանց չափավոր սեդատիվ ազդեցության հետ:

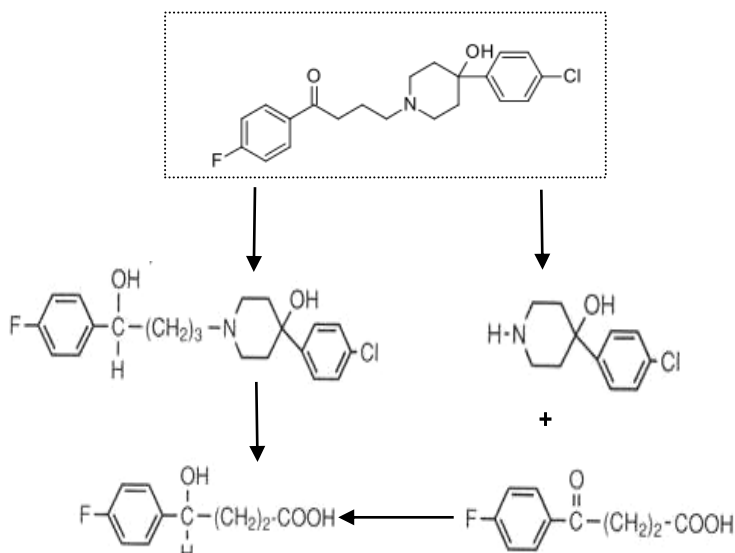
**Հալոպերիդոլ:** Բուֆիրոֆենոնի ածանցյալներից է հալոպերիդոլը (նկ. 2.22), որը կիրառվում է շիզոֆրենիայի, մոլագարային-դեպրեսիվ վիճակների, ալկոհոլային պսիխոզների դեպքում: Դեղի բարձր հակապսիխոտիկ ակտիվությունը զուգակցվում է չափավոր սեդատիվ ազդեցության հետ:



**Նկար 2.22.** Հալոպերիդոլի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Դեղի պսիխոտրոպ ազդեցությունը պայմանավորված է ինչպես դոֆամինային, կենտրոնական  $\alpha$ -ադրեներգիկ, կենտրոնական դոֆամիներգիկ ընկալիչները պաշարելու ունակությամբ, այնպես էլ նորադրենալինի նեյրոնալ զավթման և պահեստավորման գործընթացի խանգարման հետ: Դեղը պոտենցնում է քնաբեր-

ների և թմրաբերների ազդեցությունը, մինչդեռ թերապևտիկ դեղաբաժիններով բացակայում են դեղի հանգուցապաշարիչ և ատրոպինանման ազդեցությունները: Այն անցան է ընկճում ծայրամասային  $\alpha$ -ադրենառեցեպտորները և չի առաջացնում ուղղակեցվածքային թերճնշում: Բուժման պրոցեսում առաջացող բարդությունները պայմանավորված են արտաբրգային՝ հատկապես պարկինսոնյան բնույթի խանգարումներով, մկանային տարբեր խմբերի ցնցումածին կծկումներով: Հազվադեպ ընկճվում է լեյկոպոեզը: Հալոպերիդոլի կենսափոխարկման գործընթացը համապատասխանում է 2.23 գծանկարին:



Նկար 2.23. Հալոպերիդոլի կենսափոխարկման գծանկարը:

### 2.10.3. Նեյրոլեպտիկներից առաջացող սրտային առիթմիաների դեմ կիրառվող միջոցներ

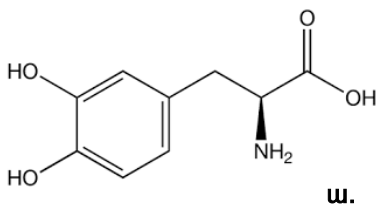
Նեյրոլեպտիկների գերդեղաչափերից հազվադեպ է արձանագրվում մահացու արդյունք, սակայն դրանցով հարուցվող սրտային առիթմիաները հետազայում կարող են մահվան պատճառ դառնալ, որը պայմանավորված է դրանց խինիդինանման ազդեցության արդյունքում զարգացող սրտային պաշարմամբ (դրսևորվում է QRS համալիրի և QT միջակայքի աճով): Ֆենոթիազոլիների գերդեղաչափերի դեպքում հաճախ է դիտվում փորոքային հաճախասրտություն և փորոքների ֆիբրիլյացիա: Փորոքային առիթմիայի դեպքում կիրառում են լիդոկաին, իսկ փորոքների ֆիբրիլյացիան հանում են կարդիոլեյտիայով:

Ինչպես եռացիկլ հակադեպրեսանտների, այնպես էլ նեյրոլեպտիկների գերդեղաչափերի դեպքում QRS համալիրի աճը կարելի է վերացնել նատրիումի հիդրոկարբոնատով: Խորհուրդ չի տրվում 1ա խմբի հակառիթմիկ դեղերի (խինիդինի, պրոկաինամիդի, դիզոպիրամիդի) նշանակումը, քանի որ դրանք ունակ են խորացնելու հաղորդչականության խանգարումները:

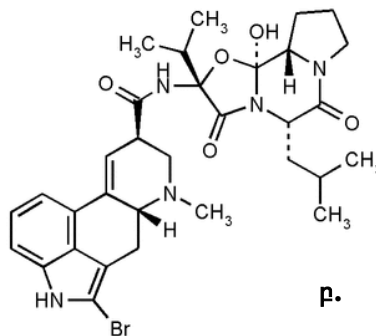
#### 2.10.4. Հակապարկինսոնիկ դեղեր

Պարկինսոնի հիվանդության բուժման նպատակով կիրառվող դեղերից՝ լևոդոպան, տրիհեքսիֆենիլիդիլը և բրոմոկրիպտինը (ի տարբերություն ցիկլոդոլի և տրոպացինի) առավել հաճախ են հարուցում կողմնակի և թունավոր հետևանքներ՝ այդ թվում կարդիոտոքսիկ, որոնք արտահայտված են թերճնշմամբ, հոգեկան գրգռվածությամբ, շաժողական խաթարումներով, սրտային ռիթմաշեղումներով:

**Լևոդոպա:** Լևոդոպայի (նկ. 2.24ա) դեպքում վերոհիշյալ բարդությունները թեև հիմնականում դարձելի են և կարելի է վերացնել դեղաչափերի ճշգրտմամբ, սակայն որոշ դեպքերում դրանք պայմանավորված են ծայրամասային հյուսվածքներում դեղից առաջացող դոֆամինով:



**Նկար 2.24.** ա) Լևոդոպա, բ) Բրոմոկրիպտինի կառուցվածքները:



Տոքսիկ գործընթացը կանխարգելելու նպատակով լևոդոպան համատեղում են պերիֆերիկ ԴՕՖԱ դեկարբօքսիլազի ինհիբիտորների հետ (կարբիդոպա, սինեմետ, մադոպար և այլն): Նման զուգակցումները մեծացնում են ԿՆՉ ներթափանցող լևոդոպայի քանակը այն պատճառով, որ արգելակվում է վերջինիս դեկարբօքսիլացումը աղիքներում, լյարդում, երիկամներում, ինչպես նաև ուղեղի մազանոթների էնդոթելում: Պսիխոզի զարգացման դեպքում կիրառում են գլխուղեղի դոֆամինային ընկալիչների պաշարիչներ՝ հատկապես կլոզապին: ՍԱՕ-ի ոչ ընտրողական արգելակիչներ (կարող է զարգանալ կտրուկ հիպերթենզիա) և պիրիդոքսին (ընկճում է լևոդոպայի ակտիվությունը) խորհուրդ չի տրվում:

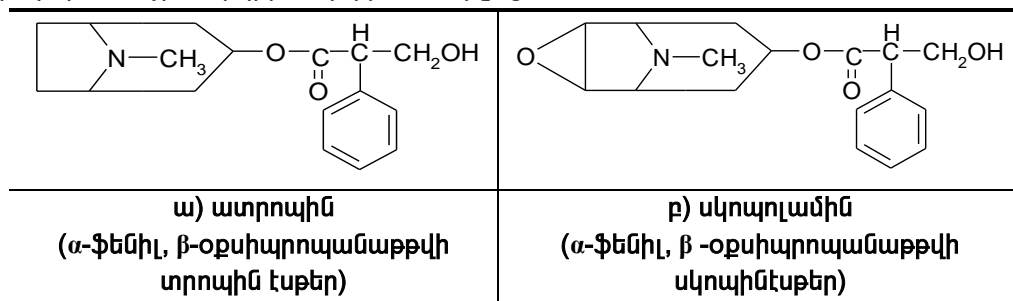
**Բրոմոկրիպտին.** քիմիական կառուցվածքով այն էրգոկրիպտին (լիզերգինաթթվի ածանցյալ) ալկալոիդի կիսասինթետիկ ածանցյալն է: Դոֆամինային D<sub>2</sub> ընկալիչների համազդիչ է և D<sub>1</sub> ընկալիչների ներհակորդ: Բրոմոկրիպտինին (նկ. 2.24բ) բնորոշ հակապարկինսոնիկ ակտիվությունը պայմանավորված է դոֆամինի ինակտիվացման պրոցեսի ընկճմամբ, հետևաբար դոֆամինի մակարդակի աճով:

Դեղի 30%-ը ներծծվում է ԱՍՏ-ով, որի նշանակալի քանակները ակտիվազրրկվում են լյարդային պատնեշով առաջնային անցման պրոցեսում: Դեղի առավելագույն կոնցենտրացիան պլազմայում ստեղծվում է 1,5-3ժ ընթացքում, իսկ կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը t<sub>1/2</sub>=3-6ժ է: Այն կիրառվում է լևոդոպայի հետ զուգակցված և անհամատեղելի է էթիլ սպիրտի հետ: Բուժման պրոցե-

սի սկզբնական փուլում զարգանում է ուղղակեցվածքային թերճնշում, իսկ երկարատև կիրառման հետևանքով՝ հոգեկան խախտումներ, դիսկինեզիա: Դեղն ունակ է առաջացնելու երիկամների ախտահարում, որը մեֆրոմների դիստալ խողովակիկների անմիջական խցանման հետևանքն է՝ միջնորդավորված դեղով կամ իր մետաբոլիտներով:

### 2.10.5. Տրոպանի ածանցյալներ (ատրոպին, սկոպոլամին)

Քիմիական կառուցվածքով ատրոպինը՝ տրոպին սպիրտի և տրոպաթթվի, իսկ սկոպոլամինը՝ սկոպին սպիրտի և տրոպաթթվի բարդ էսթերներ են (նկ. 2.25): Ֆիզիոլոգիական ազդեցությամբ երկուսն էլ նման են միմյանց, սակայն առաջինը ԿՆՅ-ի վրա առավել ուժեղ ազդեցություն է ցուցաբերում: Սկոպոլամինի պարասիմպաթիկ ազդեցությունն առավել թույլ է արտահայտված և ի հայտ է գալիս միայն մեծ քանակների դեպքում: Բժշկության մեջ ներդրվել է որպես հակափսխումային, միդրիատիկ բուժամիջոց:



Նկար 2.25

Սկոպոլամինի ձախ իզոմերի ֆիզիոլոգիական ազդեցությունը ռացեմատի համեմատությամբ 2 անգամ ուժեղ է: Օրգանիզմում ցուցաբերած մետաբոլիկ վարքով դեղը նմանակում է ատրոպինին (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա»):

Հակախոլիներգիկ մյուս դեղերին նմանակ՝ ատրոպինի ցուցաբերած վտանգը սիրտ-անոթային համակարգի նկատմամբ պայմանավորված է սինուսային հաճախասրտության առաջացմամբ և հաղորդչականության խանգարումներով:

Ընդհանուր առմամբ դեղային սինուսային հաճախասրտությունը և հազվաճրտությունը արագ հանվում են դեղի ազդեցությունը դադարեցնելուց հետո, սակայն ատրոպինային թունավորումից առաջացող ձգված հաճախատությունը չի վերանում նույնիսկ դեղն ընդհատելուց շաբաթներ անց: Ենթադրվում է, որ դեղի երկարատև ազդեցության պատճառը պայմանավորված է M-խոլինակտիվ համակարգերի վրա ցուցաբերած ազդեցության կայունությամբ: Մյուս կողմից, եթե ատրոպինային բուժման գործընթացում՝ իր բնորոշ առանձնահատկություններով պայմանավորված, դեղն ունակ է առաջացնելու սրտի M-խոլինազգայուն համակարգերի լրիվ պաշարում, ապա կայուն հաճախասրտությունը կլինի անխուսափելի:

**Թունավորումների դեպքում իրականացվող բուժումը աջակցող թերապիան է:** ԿՆՅ-ի ախտահարման ախտանշանները վերացնելու նպատակով կիրառում են

Ֆիզոստիզմին, որն ընկճում է ացետիլխոլինէսթերազի ակտիվությունը: Արդյունքում սինապտիկ ճեղքերում աճում է մուսկարինային ընկալիչների հետ փոխազդող ացետիլխոլինի քանակը:

Նկատի ունենալով ատրոպինային հակաթույն ֆիզոստիզմինից զարգացող թունավոր հետևանքները՝ վերջինիս կիրառումը մասամբ սահմանափակվել է և փոխարինվել նիվալինով (ստանում են ճահճային ձնօղկից): Նիվալինը դեմենցիայի տարբեր աստիճանների դեպքում լավացնում է կոգնիտիվ թերաթեթությամբ տառապող հիվանդների հիշողության ֆունկցիան: Ցածր և միջին դեղաչափերով այն ցուցաբերում է չափավոր հիպոթենզիվ ազդեցություն: 20մգ նիվալինի ներերակային ներմուծումը վերացնում է ինչպես վերոհիշյալ դեղերի և ալկալոիդների, այնպես էլ կենտրոնական հակախոլինէրգիկների, հակահիստամինայինների (դիմեդոլ, սուպրաստին) և եռացիկլ հակադեպրեսանտների առաջացրած կողմնակի դրսևորումները:

### 2.11. Հակադեպրեսանտներ

Դեպրեսիայի (ընկճախտի) պատճառը հիմնականում ԿՆՀ-ում մոնոամինների քանակության նվազումն է: Մոնոամիններն ապահովում են գրգռի փոխանցումը նյարդային հանգույցներով, և քանի որ դրանց ակտիվազրկման համար պատասխանատու է քսենոբիոտիկների օքսիդիչ դեզամինացումը ապահովող մոնոամինօքսիդազ (ՄԱՕ) ֆերմենտը, հետևաբար, լրիվ հասկանալի է դառնում դեպրեսիան բուժելու նպատակով ՄԱՕ-ն ընկճող դեղերի կիրառումը (սկսած 1958-ից):

Վերջիններս հայտնաբերվել են ավելի վաղ և պատահաբար, երբ պալարախտը բուժելու նպատակով առաջին անգամ կիրառվեց իպրոնիազիդը: Հակապալարախտային, հակաընկճախտային հատկություններին համատեղ՝ իպրոնիազիդը օժտված է որոշ թունավոր հատկանիշներով: Նախ՝ հանդիսանալով ՄԱՕ-ի անդարձելի ինհիբիտոր, որի ընկճումը տեղի է ունենում դեղի ներծծումից մի քանի ժամ անց, առաջանում է ՄԱՕ-ի վերականգնման և հետևաբար վերջինիս սինթեզի պահանջը, որի համար անհրաժեշտ է որոշակի (մոտ երկու շաբաթ) ժամանակ, իսկ հակաընկճախտային ազդեցությունը զարգանում է յոթից-տասնչորս օրվա ընթացքում: Տոքսիկ հետևանքների դրսևորումները հիմնականում վերաբերում են լյարդին (կարող է հարուցել ծանր հեպատիտ), ԿՆՀ-ի ախտահարումներին, ինչպես նաև ուղղակեցվածքային հիպոթենզիայի հակվածությանը: Այս բոլորից հնարավորինս զերծ մնալու նպատակով իպրոնիազիդը փոխարինվեց իզոնիազիդով (իզոնիկատինաթթվի հիդրազիդը):

Թեպետ մոնոամինօքսիդազի արգելակիչները (ՄԱՕԱ) քիմիական ամենատարբեր խմբերի ներկայացուցիչներ են (ինդոլիլալկիլամիններ, ամինապիրազիններ, ցիկլոպրոպիլամիններ, հիդրազիններ, հիդրազիդներ, օքսազոլիդոններ), սակայն թունայնության առումով դրանց մեջ առանձնանում են հատկապես հիդրազինների և հիդրազիդների ածանցյալները: Թերևս հիդրազինի ածանցյալ հանդիսացող դեղերի մեջ նիալամիդը այն եզակի հակադեպրեսանտն

է, որի դեպքում յարդի և այլ օրգան համակարգերին վերաբերող վտանգավոր ազդեցությունները այդքան էլ արտահայտված չեն:

Հիդրագինային խմբի արտահայտված ակտիվության պատճառով նշված դեղերն ամուր կապ են առաջացնում ՄԱՕ-ի (ինչպես ԿՆՅ-ում, այնպես էլ պերիֆերիաներում) հետ՝ անդարձելի պաշարելով նրան: Թերևս որոշ դեպքերում կարող են առավելապես օգտակար լինել ընտրողական արգելակիչները, անկախ առաջացող կողմնակի ազդեցություններից (այդ թվում «պանրի»<sup>2</sup> համախտանիշը): Վերջիններս՝ հանդիսանալով ՄԱՕ-ի դարձելի արգելակիչներ (մոկլոբեմիդ, պիրագլիդ), ի տարբերություն անդարձելի արգելակիչների, ոչ միայն ազդում են կարճատև, այլև փոքրացնում են հիպերթենզիվ կրիզի հավանականությունը թիրամին պարունակող սննդանյութերի հետ համատեղելիս: Այնուամենայնիվ, ՄԱՕ-երի ցանկացած տեսակի զուգորդումը ցանկալի չէ ներքոբերյալ, այն էլ մեծաթիվ դեղամիջոցների հետ (աղ. 2.14):

**Աղյուսակ 2.14.**

Տարածված սիմպաթոմիմետիկ դեղեր, որոնց թունայնությունն ի հայտ է գալիս ՄԱՕ-ի ինհիբիտորների զուգորդմամբ

1. ադրենալին	6. դոպամին
2. ֆենիլպրոպանոլամին	7. կոկաին
3. ամֆետամիններ	8. կետամին
4. նորադրենալին	9. էֆեդրին
5. պսևդոէֆեդրին	10. մեթիլդոպա

Հայտնաբերվել են թիրամինով հարուստ 17 անուն սննդատեսակներ, որոնց կիրառումն անհրաժեշտ է սահմանափակել ՄԱՕ-ի ինհիբիտորներով բուժման պրոցեսում:

Դրանք են՝

- 1) հնացած պանիրը,
- 2) ապխտած երշիկը և ձուկը,
- 3) խտացված խմորիչային հանուկը,
- 4) չոր երշիկը,
- 5) թթու կաղամբը,
- 6) սոյայի կաթը,
- 7) տակառի գարեջուրը:

Սյս պայմաններում առաջացող սիրտ-անոթային խաթարումները վերացնելու մեթոդները նույնն են, ինչը պահանջվում է ՄԱՕ-ի ինհիբիտորների գերդեղաչափերի դեպքում, իսկ թունավորման թույլ ախտանշանների դեպքում կարելի է հիվանդին պահել բժշկի հսկողության ներքո՝ մինչև 24 ժամ:

<sup>2</sup> Պանրի բաղադրության մեջ պարունակվում է թիրամին, որը ցուցաբերում է անուղղակի ազդեցության սիմպաթոմիմետիկների բնութագրական հատկություններ: Վերջիններս ԿՆՅ-ում և որոշ չափով նաև պարասիմպաթիկ նյարդային հանգույցներում ձերբազատում են կատեխոլամիններ: Ինչպես ՄԱՕ-ի ինհիբիտորների գերչափաքանակների, այնպես էլ թիրամին պարունակող սննդի չարաշահումով հիվանդների մոտ առաջանում է հիպերթենզիա, զլխացավ, հաճախասրտություն, դողդոցք, անգամ գիտակցության կորուստ: Հնարավոր է նաև ներգանգային արյունահոսություն կամ սերոտոնինային սինդրոմ: Ի տարբերություն ՄԱՕ-ի ինհիբիտորներով ընթացող դեղային թունավորումների, սննդային թունավորումների ախտանշանները կարող են ի հայտ գալ մի քանի րոպեից մինչև մի քանի ժամվա ընթացքում:



### **2.11.1. Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ**

Ի տարբերություն սերոտոնինի դարձելի զավթման ընտրողական արգելակիչների (ՍՂՁԱ), սրանք ազդում են ընկալիչների տարբեր հատվածների վրա՝ հանգեցնելով արտահայտված կողմնակի և թունավոր հետևանքների: Դրանց տարբեր դեղաբանական խմբերի ներկայացուցիչներն ունեն կառուցվածքային խիստ նմանություն, հետևաբար բոլորի նկատմամբ առաջադրվում են նույն պահանջները՝

ա) հիմնական կառուցվածքով նմանակեն  $\beta$ -արիլամիններին,

բ) սուբստրատի և սպիտակուցի միջև ավելի սերտ կապ հաստատելու նպատակով անհրաժեշտ է երկրորդ լրացուցիչ արիլ խումբ:

Սինթեզվեցին այդ պահանջներին բավարարող ֆենոթիազինի և թիոքսանտենի ածանցյալներ (եռացիկլ հակադեպրեսանտներ), և որոնցով թունավորումները մեծ մասամբ ի հայտ են գալիս, երբ դրանց դեղաբաժինները մոտ տասը անգամ գերազանցում են թերապևտիկ քանակները:

Հայտնի է, որ առաջին սերնդի հակադեպրեսանտները (եռացիկլ հակադեպրեսանտներ) ընկճում են նյարդամիջնորդանյութերի (սերոտոնին, դոֆամին, նորադրենալին) դարձելի հետզավթումը՝ մեծացնելով դրանց սինապսներ ներթափանցելու հնարավորությունը, մինչդեռ դեպրեսիոն խաթարումները պայմանավորված են հատկապես ԿՆՅ-ում նյարդամիջնորդանյութերի անբավարար քանակներով: Կողմնային շղթայի կառուցվածքով դրանք նմանակում են  $\beta$ -արիլամիններին, ավելին, ունեն սպիտակուցի հետ կապն ապահովող ծավալուն արոմատիկ խումբ, որը միաժամանակ ապահովում է կապը սուբստրատի հետ: Նյարդամիջնորդանյութերի դարձելի հետզավթումը ընկճելուց զատ, անգամ ոչ մեծ դեղաչափերով, ցուցաբերում են այնպիսի վտանգավոր ազդեցություններ, ինչպիսիք են.

#### **ա) Նատրիումական անցուղիների պաշարումը**

Պաշարելով սրտամկանում արագ նատրիումական անցուղիներն այնպես, ինչպես ևա խմբի հակաառիթմիկ դեղերը (ՑՅ-ի «խինիդինանման ազդեցություն»), ՑՅ-երի ազդեցությամբ երկարում է միոկարդի ապաբլեեռացման զրոյական փուլը, որի պատճառով փորոքներում դանդաղում է հաղորդչականությունը (QRS համալիրի ընդլայնում): Նատրիումական անցուղիների պաշարման արդյունքում խաթարվում է կալցիումի փոխադրումը միոկարդի բջիջներ և համապատասխանորեն նվազում սրտի կծկողականությունը:

#### **բ) Հակախոլիներգիկ ակտիվությունը**

ՑՅ-ով խոլինաընկալիչների պաշարումը հանգեցնում է դասական (կլասիկ) հակախոլիներգիկ համախտանիշի զարգացմանը, որին բնորոշ է մաշկի չորությունը, միդրիազը, աղիքային մոտորիկայի ընկճումը, հալյուցիմացիան և առավել վտանգավոր հաճախասրտությունը և հիպերթերմիան:

#### **գ) $\alpha$ -ադրեներգիկ համակարգերի պաշարումը**

Պաշարելով  $\alpha$ -ադրենաընկալիչները, ՑՅ-երը նպաստում են պերիֆերիկ անոթալայնացմանը:

Կենսաբանական ակտիվության իմաստով բոլոր եռացիկլ հակադեպրեսանտները հիմնականում ցուցաբերում են նույն ակտիվությունը: Թերևս կառուցվածքային առանձնահատկություններից կախված՝ որպես մոնո- և դիմեթիլամինո ածանցյալներ որոշ հատկություններով տարբերվում են միմյանցից: Եթե առաջինները խթանիչ են, թույլ են արգելակում մոնոամինների դարձելի զավթումը և ունեն թույլ հակախոլիներգիկ ակտիվություն, ապա դիմեթիլամինաածանցյալների հակախոլիներգիկ ազդեցությունն առավել ուժեղ է դրսևորվում: ՄԱՕ-ի ընտրողական արգելակիչների համեմատ եռացիկլ հակադեպրեսանտների կիրառումն առավել նպատակահարմար է, քանի որ նախ՝ դրանց հակադեպրեսիվ և փսիխոսեդատիվ ազդեցությունն առավել արտահայտված է, և երկրորդը՝ դրանց ազդեցությունն ուղղված է մոնոամինների դարձելի զավթման գործընթացին՝ ապահովելով դրանց ինտենսիվ անցումը սինապսներ: Այնուամենայնիվ ոչ ընտրողական ներկայացուցիչներին հատուկ են բազմաթիվ հակացուցումներ և տոքսիկ դրսևորումներ:

ՑՅ-ի գերդեղաչափերի դեպքում թունավորվածի մոտ կարող են դրսևորվել թույլ արտահայտված հակախոլիներգիկ համախտանիշից մինչև կյանքին սպառնացող ռիթմաչեղումներ և հիպոթենզիա, իսկ թունավորման առավել տիպիկ դրսևորումներ են ԷՍԳ-ի տվյալները՝ որն արտահայտվում է հատկապես QRS համալիրի աճով:

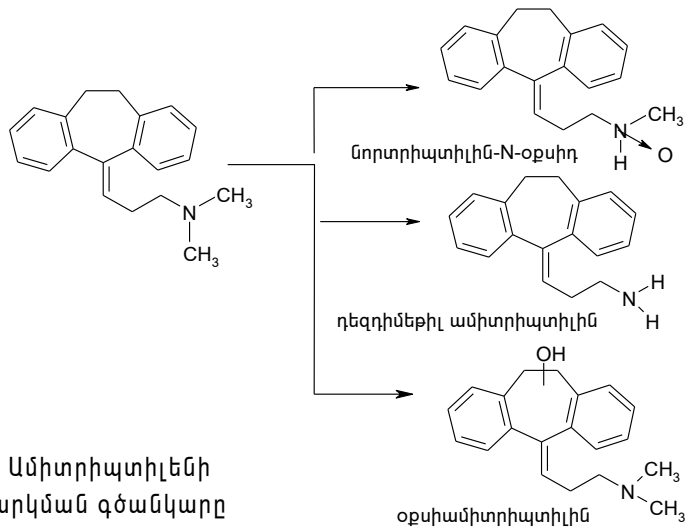
Քանի որ ՑՅ-երը, այդ թվում նաև ԵՑՅ-երը պաշարում են սրտամկանի նատրիումական անցուղիները, ուստի նատրիումով բեռնավորումը պայքարի արդյունավետ միջոց է QRS համալիրի աճի և առիթմիայի զարգացման դեմ: Առաջին հերթին տրվում է նատրիումի հիդրոկարբոնատ, բայց ոչ I և II դ հակաառիթմիկ դեղեր, որովհետև վերջիններս պոտենցում են նատրիումական անցուղիների պաշարումը: Օժանդակ միջոց տրվում է լիդոկաին՝ որպես երկրորդ կարգի պատրաստուկ կայուն առիթմիաների դեպքում:

ԵՑՅ-երի կենսափոխարկումը (նկ. 2.26) հիմնականում ընթանում է երկու ուղղությամբ՝

1. օքսիդացմամբ (արոմատիկ կամ ցիկլոհեպտադիենային օղակի մեթիլենային խմբերից որևէ մեկի հիդրօքսիլացում),
2. N-դեզալկիլացմամբ:

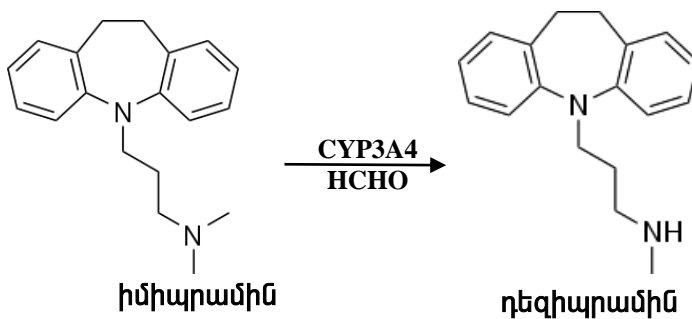
Առաջացող յուրաքանչյուր մետաբոլիտ՝ ինչպես ԿԼՅ-ում, այնպես էլ ծայրամասային խոլիներգիկ սինապսներում ցուցաբերում է համեմատաբար ցածր հակախոլիներգիկ ակտիվություն, քան ելանյութը (դիմեթիլամինաածանցյալներն ունեն առավել արտահայտված հակախոլիներգիկ և սեդատիվ հատկություններ) և առավելապես հակված են համապատասխան ընկալիչների խթանմանը:

Հարկ է նշել, որ մետաբոլիտների շարքում ինքնուրույն դեղաբանական ակտիվություն են ցուցաբերում N-դեզմեթիլացված մետաբոլիտները՝ նորտրիպտիլինը և դեզիպրամինը (իմիպրամինի կենսափոխարկման արգասիք):



**Նկար 2.26** Ամիտրիպտիլենի կենսափոխարկման գծանկարը

Իսկ իմիպրամինը ամիտրիպտիլենի վերականգնված և ազոտային նմանակն է, որից առաջացող մետաբոլիտի՝ դեզիպրամինի առավելությունը հանդիսանում է նոր ադրենալինի նեյրոնալ զավթման գործընթացի վրա ունեցած առավելագույն ազդեցությունը:



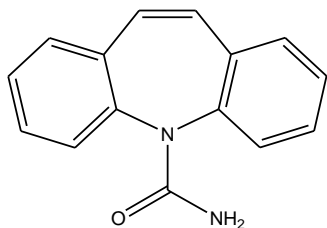
Հակադեպրեսանտների էքսպրես ախտորոշումն արյան և մեզի մեջ իրականացնում են իմունաքիմիական մեթոդներով: Թունավոր ազդեցությունը պայմանավորված է հատկապես դեզդիմեթիլամիտրիպտիլին մետաբոլիտով:

Թունավորումների դեպքում անհետաձգելի բուժօգնություն ցուցաբերելու նպատակով կիրառվում են՝

- ✓ հեմոդիալիզ,
- ✓ արագացված դիուրեզ,
- ✓ ստամոքսի լվացում,
- ✓ խոլինընկալիչների պաշարումը վերացնել ֆիզոստիգմինով կամ նիվալինով,
- ✓ առիթմիայի վերացում β-ադրենապաշարիչներով և դիֆենինով,
- ✓ ցնցումների, միոկլոնուսի և դիստոնիայի վերացում սիբազոնի ներարկմամբ,
- ✓ ցնցումների վերացում բենզոդիազեպիններով:

**Կարբամազեպին:** Կարբամազեպինը բարձր կարդիոտոքսիկություն ցուցաբերող դեղ է, ինչը փաստում է եռացիկլ հակադեպրեսանտների հետ դեղի ունեցած կառուցվածքային նմանությունը և նատրիումական անցուղիները պաշարելու վերջինիս ունակությունը: Տոքսիկ ազդեցության դրսևորումները ԷՍԳ-ի վրա QRS համալիրի ընդլայնումն է, նախասիրտ-փորոքային պաշարումը, ցիկլիկ հակադեպրեսանտներին բնութագրական փորոքային առիթմիան:

Կարբամազեպինով (նկ. 2.27) թունավորումների դեպքում դեղի կոնցենտրացիայի և ախտանշանների կլինիկական դրսևորվածության միջև ուղիղ կախվածություն չի գործում: Թերևս 40մգ/լ և ավելի կոնցենտրացիայի պայմաններում մեծանում է կոմայի, ցնցումների և կարդիոտոքսիկ երևույթների առաջացման հաճախականությունը:



**Նկար 2.27.** Կարբամազեպինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Սուր և քրոնիկական թունավորումների դեպքում զարգանում է ատաքսիա, արգելակվածություն, միոկլոնուս, դողերոցք, և դրսևորվում է նցեֆալոպաթիայի ախտանշաններ: Սուր թունավորումներին կարող են ուղեկցել հիպոթենզիան, հաճախասրտությունը, սրտային հաղորդչականության խանգարումները:

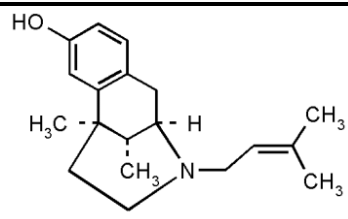
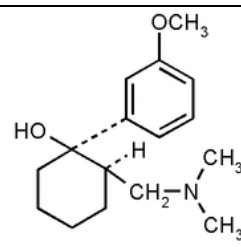
Կարբամազեպինով թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներն են՝ ա) աջակցող թերապիան,

բ) սրտի ֆունկցիայի մոնիտորինգը (հաղորդչականության խանգարումները և առիթմիան հայտաբերելու նպատակով),

գ) ակտիվացված ածխի բազմակի կիրառումը (դեղը օրգանիզմից էլիմինացնելու նպատակով):

## 2.12. Օպիոիդներ

Օպիոիդները նյութեր են, որոնք օրգանիզմում ցուցաբերելով մորֆինանան ազդեցություն, ազդում են նույն ռեցեպտորների վրա, սակայն նախորդներից տարբերվում են իրենց քիմիական կառուցվածքով: Օպիոիդների գերդեղաչափերը կյանքի համար վտանգավոր են այնքանով, որքանով դրանք ընկճում են շնչառությունը: Մինչդեռ օպիոիդներով հարուցվող սրտային բնույթի խանգարումները և ցնցումները հիվանդի կյանքին սպառնացող վտանգ չեն ներկայացնում: Մասնավորապես դեղաչափ-կախյալ պաշարում են առաջացնում  $\mu$ -ընկալիչների համակորդները: Թեև գործնականում ցանկացած օպիոիդով թունավորումը վտանգավոր է՝ պայմանավորված ոչ կարդիոգեն ծագման թոքերի այտուցի զարգացմամբ (որը դիտվում է որպես շնչառական ֆունկցիայի ընկճման և նրան ուղեկցող հիպօքսիայի բարդություններ), այնուամենայնիվ որոշ դեղեր (պրոպոքսիֆեն, պենտազոցին), ցուցաբերում են արտահայտված կարդիոտոքսիկություն (աղ. 2.15):

Կարդիոտոքսիկություն ցուցաբերող օպիոիդներ	
Պենտազոցին	
Տրամադոլ	

**2.12.1. Պենտազոցին**

Դեղը սինթեզվել է մորֆինի ձևափոխության հետևյալ սկզբունքի համաձայն. թեև նրա որոշ կառուցվածքային նմանակների դեպքում բացակայում է թթվածնային կամրջակը և այդ միացություններին հատուկ երրորդ վեցանդամ ցիկլը (արդյունքում խախտված է ֆենանտրենային ցիկլը), այնուամենայնիվ դրանք ցուցաբերում են արտահայտված ցավազրկող հատկություններ: Դեղի կառուցվածքը բացահայտող բանաձևից հետևում է, որ պիպերիդինային ազոտի N-մեթիլ տեղակալիչը փոխարինված է ալիլային մնացորդով ( $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), որը պենտազոցինի մոլեկուլին հաղորդում է մորֆինին ներհակորդ հատկություններ:

Առավելապես ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ պենտազոցինի կիրառմամբ համեմատաբար փոքրանում է դեղային կախյալության վտանգը, և քիչ է ընկճվում շնչառական համակարգը, սակայն թոքային զարկերակում բարձրանում է ճնշումը, աճում կենտրոնական երակային ճնշումը, որն էլ առաջացնում է սրտի նախաբեռնվածություն, ընկճում վերջինիս աշխատանքը: Նման հեմոդինամիկ ազդեցության հետևանքով դեղը ցուցված չէ սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում: Պենտազոցինի վտանգը դրսևորվում է համանա համախտանիշի զարգացմամբ, մասնավորապես թմրաբեր անալգետիկների նկատմամբ դեղային կախյալություն ունեցող հիվանդների դեպքում:

**2.12.2. Տրամադոլ**

Տրամադոլը կենտրոնական ազդեցության անալգետիկ է: Այն կողերին սինթետիկ նմանակն է և շատ ցածր աֆինություն ունի օպիոիդային ռեցեպտորների նկատմամբ: Այն ցուցված է քրոնիկական սուր ցավերի (հետվիրահատական և նախավիրահատական, օնկոլոգիական և վնասվածքներից առաջացած), ալկոհոլային ինտոքսիկացիաների, ՄԱՕ-ի արգելակիչներ կիրառող հիվանդների դեպքում: ԱՍՏ արյունահոսությունների և թրոմբոցիտների ֆունկցիայի խախտ-

ման դեպքում նրա կիրառումը վտանգավոր չէ, քանի որ չի ընկճում պրոստագլանդինների սինթեզը: Տրամադուլի ազդեցության հիմքում մոնոամինների մետաբոլիզմի խախտումն է ԿՆՅ-ում, մասնավորապես 5-հիդրօքսիտրիպտամինի (սերոտոնին) և ադրենալինի դարձելի զավթման պաշարումը: Տրամադուլի գերդեղաչափերով պայմանավորված թունավորման կլինիկական դրսևորումները նույնն են, ինչ մյուս օպիոիդների դեպքում: Դեղը կարող է առաջացնել ցնցումներ և դողերոցք, հետևաբար էպիլեպտիկներին այն խորհուրդ չի տրվում: Ինչպես  $\alpha_2$ , այնպես էլ  $\mu$ -ընկալիչների ակտիվացման պրոցեսում ընթանում է կալիումի G-սպիտակուց-կախյալ ներթափանցումը բջիջ, որին հաջորդում է ԿՆՅ-ի նյարդային բջիջների գերբևեռացումը:

### **2.12.3. Օպիոիդային թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույններ**

Թեև օպիոիդների գերդեղաչափերի դեպքում սրտային խաթարումները և դողերոցքը հազվադեպ են դառնում մահվան պատճառ, այնուամենայնիվ նկարագրվել են մորֆինի երկարատև կիրառման հետևանքով զարգացող սրտամկանի ինֆարկտի դեպքեր: Հիմնական վտանգը պայմանավորված է շնչառական ֆունկցիայի ընկճմամբ:

Օպիոիդների գերդեղաչափերից առաջացած թունավորումների բուժմանը ուղղված միջոցներ են՝ թոքերի արհեստական օդափոխությունը և թթվածնաբուժությունը: Անհետաձգելի դեպքերում դրանց թունավորումները վերացնելու ամենահուսալի դեղամիջոցը նալոքսոնն է, որը զուրկ է երկարատև ազդեցության մյուս ներհակորդներին հատուկ թունային բարդություններից: Հակաթույնի ներարկումը սկսվում է փոքր դեղաբաժիններով (0,4մգ մ/ե), յուրաքանչյուր 2-3 րոպեում՝ մինչև համապատասխան ռեակցիան: Նալոքսոնի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը 1 ժամ է: Երկարատև ազդեցության ներհակորդ-հակաթույնների կիրառման պրոցեսում չեն բացառվում ԿՆՅ-ի և շնչառական համակարգի արգելակման կրկնվող ախտանշանները, ուստի այն տրվում է կաթիլային՝ վերահաշվարկված տասնապատիկ դեղաչափով՝ համակցելով 5%-անոց գլյուկոզի 1լ լուծույթի հետ:

### **2.13. Սիրտ-անոթային ախտահարումներ քլորալ հիդրատով**

Քլորալհիդրատով հարուցվող սիրտ-անոթային բնույթի տոքսիկ դրսևորումներից է սրտամկանի կծողականության թուլացումը և զգայնության աճը կատեխոլամինների ազդեցության նկատմամբ: Վերջինս կարող է առիթմիայի զարգացման պատճառ դառնալ՝ հանգեցնելով նախասրտերի ֆիբրիլյացիայի, վերփորոքային և փորոքային հաճախասրտության, այդ թվում բազմաօջախային փորոքային էքստրասիստոլաների և սրտի կանգի: Առիթմիայի զարգացմամբ աճում է քսենոբիոտիկով հարուցվող մահվան ելքի հավանականությունը: Արտահայտված թունայնության պատճառով քլորալհիդրատը աստիճանաբար դուրս է մղվում գործնական կիրառությունից:

Քլորալհիդրատի գերդեղաչափերից առաջացող թունավորումների դեպքում որպես բուժամիջոց նախընտրելի են  $\beta$ -պաշարիչները:

## 2.14. Միզամուղներ

Միզամուղների գերդեղաչափերի դեպքում դրսևորվող թունավոր երևույթները հիմնականում պայմանավորված են մետաբոլիկ խանգարումներով: Դրանք ավելի հաճախ առաջանում են դեղի երկարատև կիրառման արդյունքում զարգացող հիպոկալեմիայով, հիպոնատրեմիայով (թիազիդային միզամուղներ), հիպերկալեմիայով (կալիումը խնայող միզամուղներ): Երբ էլեկտրոլիտային հաշվեշիջող դեռևս մեծ չափով խախտված չէ, էՍԳ-ի վրա դա դրսևորվում է QT-պարբերության կրճատումով և T-ատամիկի ամպլիտուդի աճով: Էլեկտրոլիտների կոնցենտրացիայի կտրուկ փոփոխության դեպքում դրսևորվում է նաև PR միջակայքի և QRS համալիրի փոփոխություններ: Այսպիսով, գերդեղաչափերի դեպքում կտրուկ մեծանում է դիուրեզը, զարգանում է հիպովոլեմիա, էլեկտրոլիտային խաթարումներ, երբեմն նաև գիտակցության կորուստ: Ծանր հիպոթենզիան դիտվում է հազվադեպ, սակայն մետաբոլիկ խախտումների հետևանքով առաջանում է կյանքին սպառնացող փորոքային ռիթմաչեղումներ, սրտամկանի սնուցման խանգարում և անգամ հանկարծամահություն, որը հատկապես բնորոշ է թիազիդային միզամուղներին (հիպոթիազիդ, հիդրոքլորթիազիդ, ցիկլոմեթիազիդ, էզիդրեքս):

Անհրաժեշտ է նկատի ունենալ, որ մեծ դեղաչափերով հզոր կանթային միզամուղները (ֆուրոսեմիդ, էթակրինաթթու, բումեթանիդ) պաշարում են նատրիում, քլոր և մասամբ էլ կալիում իոնների փոխադրումը Դենլեյի կանթի վերընթաց ծնկում՝ ընկճելով դրանց հետներծծման գործընթացը պրոքսիմալ խողովակներում, արագացնում կալիում և մագնեզիում իոնների դուրսբերումը: Դրանց կիրառումից հնարավոր է արյան պլազմայի ծավալի արտահայտված կտրուկ նվազում, թրոմբոկլինազի ակտիվության միաժամանակյա աճ, որն իր հերթին վտանգավոր է թրոմբոէմբոլիայի զարգացման առումով (հատկապես սրտի իշեմիկ հիվանդություն ունեցողների համար): Նման բարդություններն առավելապես վտանգավոր են այն հիվանդների շրջանում, որոնց դեպքում դեղի միզամուղ ազդեցությունը բարդացած է նաև այլ գործոններով՝ ջրազրկմանը նպաստող փորլուծությամբ, փսխումներով և ոչ ճիշտ սննդակարգով: Ջարգացող հիպոկալեմիան արտահայտվում է թուլությամբ, հևցով, գերհոգնածությամբ, զարգանում է փորկապություն, աղիքների անանցանելիություն, էնցեֆալոպաթիա, զարկերակային հիպերթենզիա, մետաբոլիկ ացիդոզ և առիթմիա: ԷՍԳ-ում արձանագրվում են բնորոշ փոփոխություններ՝ ST-ատամիկի հարթեցում, լրացուցիչ «Ս» ատամիկի առաջացում: Բացի այդ՝  $Na^+K^+$ -ԱՏՖ-ազի պաշարման հետևանքով բարակ աղիքում նույնպես նվազում է նատրիումի, կալիումի և ջրի ներծծումը: Այն դեպքում, երբ կծիկային քանազատման արագությունը փոքր է (~30մլ/րոպ), թիազիդային միզամուղները ցուցված չեն:

Թրոմբոէմբոլիկ բարդությունները կանխելու նպատակով անհրաժեշտություն է առաջանում խուսափելու ուժեղ միզամուղներից, կամ էլ վերջիններիս հետ համատեղել հակամակարդիչներ: Միզամուղների գերդեղաչափերով պայմանա-

վորված մահվան վտանգի պատճառը միայն դրանցով հրահրվող հիպոկալեմիան չէ, այլ դրանց որոշակի պրոաթերոզեն ազդեցությունն է:

Թիազիդային միզամուղներն ազդում են դիստալ խողովակների մակարդակով և հիմնականում արգելակում են նատրիում և քլոր իոնների հետներծծումը և ի տարբերություն կանթային միզամուղների՝ ընկճում կալցիումի դուրսբերումը: Ընդհանուր առմամբ այս երկու շարքի միզամուղներն էլ արագացնում են կալցիումի և մագնեզիումի դուրսբերումը: Հատկապես տարեց հիվանդների շրջանում թիազիդային միզամուղներն առանց այլ հակազերճնշումային դեղերի համատեղման, հանգեցնում են ճարպասպիտակուցային սպեկտրի աթերոզեն շեղման՝ արյան մեջ խոլեստերինի և եռգլիցերիդների քանակության մեծացմանը: Հիպերխոլեսթերինեմիան ուղեկցվում է հիպոկալեմիայով, և վերջինիս չշտկման դեպքում նպաստավոր պայմաններ են ստեղծվում պսակային անբավարարության և նրա բարդությունների զարգացման համար: Կանթային և թիազիդային միզամուղները հիմնականում համակցում են ԱՓՖ-երի արգելակիչների հետ:

Կալիումպահպան և մագնեզիումպահպան միզամուղներ են տրիամտերենը (պտերիդինի ածանցյալ), սպիրոնոլակտոնը և ամիլորիդը: Միզամուղ հատկությունը վերջիններիս դեպքում աճում է նատրիում իոնի հետներծծումն արգելակվելու և միաժամանակ քլոր իոնի արտազատման ուժգնացման շնորհիվ: Սրանք որոշակի չափով նպաստում են միզաթթվի արդյունավետ արտազատմանը: Կալիում պահպանող միզամուղները սովորաբար կիրառվում են ԱՓՖ-ի արգելակիչներով համակցված բուժումը սկսելուց հետո՝ կայուն հիպոկալեմիայի դեպքում: Ծանր սրտային անբավարարության դեպքում սպիրոնոլակտոնը նշանակում են նույնիսկ հիպոկալեմիայի բացակայության դեպքում (ցածր դեղաբաժիններով և ԱՓՖ-երի արգելակիչների հետ): Այս շարքի միզամուղների պատճառած հիմնական վտանգը պայմանավորված է առաջացող հիպերկալեմիայով, որը դրսևորվում է հարուստ կլինիկայով՝ հազվապատված, ռիթմաշեղումներով, շնչառական համակարգի ֆունկցիայի ընկճումով, ԷՍԳ-ի փոփոխություններով:

Հաշվի առնելով սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարման վտանգը՝ թունագիտության տեսանկյունից կարևորվում են նաև այլ գործոններ, որոնք կարող են հիպերկալեմիայի զարգացման պատճառ դառնալ՝

1. արտաերիկամային բնույթի տարբեր պատճառներ (կալիում պարունակող սնունդ, հեղուկների խիստ սահմանափակում),

2. β-ադրենապաշարիչներով բուժման ընթացքում կալիումական աղերի՝ պլազմայից-բջիջ ներթափանցման պրոցեսի արգելակում,

3. մետաբոլիկ գործընթացների ինտենսիվացում (բարձր ջերմություն, տրավմաներ, հեմոլիզ, ինֆեկցիաներ),

4. աղազրկված սննդակարգ, որը հանգեցնում է կալիում-նատրիում հաշվեկշռի խաթարմանը և արյան մեջ կալիումական աղերի կուտակմանը,

5. կալիում պարունակող դեղերի, կալիում պահպանող միզամուղների, հակաբիոտիկներից՝ բենզիլպենիցիլինի կալիումական աղի երկարատև կիրառումը,

6. արյան փոխներարկումը,



7. երիկամային փոխապատվաստումից հետո կիրառվող որոշ դեղերի ցիկլոսպորինի) իմունաընկճող ազդեցությունը,

8. մետաբոլիկ ացիդոզը, որը նպաստում է բջջից կալիումի դուրսբերմանը,

9. հյուսվածքների զգայունության նվազումը ինսուլինի հանդեպ, որն իրականացնում է կալիումի տրանսմեմբրանային փոխադրումը,

10. մեզի քանակի նվազումը, որն արյան մեջ բարձրացնում է կալիումի բաղադրությունը: Վերջինս կարող է առաջանալ նաև, երբ տարբեր պատճառներով (ԱՓՖ-ի ինհիբիտորներ) արյան մեջ նվազում է ալդոստերոնի մակարդակը:

Թունավորումների դեպքում բուժումը կանխատեսում է նշված խաթարումների վերացում, մասնավորապես գիտակցության վերականգնում, հիպովոլեմիայի վերացում, էլեկտրոլիտային անհավասարակշռության (դիսբալանսի) կարգավորում և արյանը փոխարինող հեղուկների ներարկում:

## **2.15. Ֆտորիսինոլոններ**

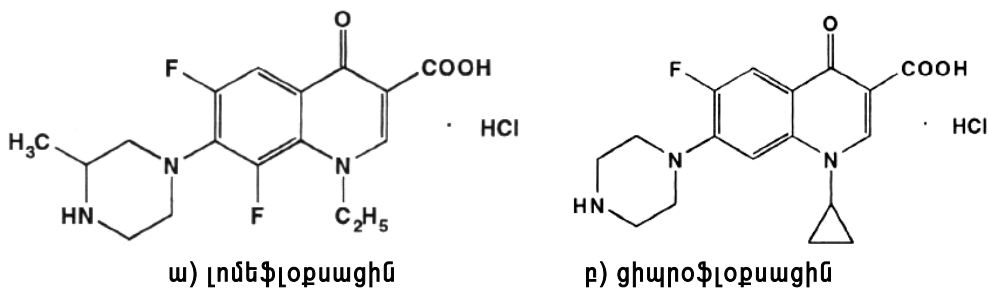
Թունաբանության ուղանումով առավելապես ուսումնասիրված համակարգեր են ֆտորտեդակալված խինոլոնները: Առաջին սերնդի խինոլոնների (նալիդիքսինաթու, ցինոքսացին) համեմատ, վերջիններս օժտված են կենսաբանական մեծ ակտիվությամբ, որը պայմանավորված է դրանց մոլեկուլում ֆտորի ներմուծումով: Ֆտորի ներմուծումը հանգեցնում է այդ շարքի դեղերի լիպոֆիլության և ազդեցության տևողության աճին՝ միաժամանակ մեծացնելով ԴՆԹ-հիդրազն ընկճող ակտիվությունը: Այդպիսի ներկայացուցիչներ են լոմեֆլօքսացինը, օֆլօքսացինը, նորֆլօքսացինը, ցիպրօֆլօքսացինը:

Լինելով բացարձակ սինթետիկ միացություններ՝ դրանցում որոշակիորեն արտահայտված են տոքսիկ երևույթներ (հեմոլիզ, թրոմբոցիտոպենիա, ֆոտոսենսիբիլիզացիա) առաջացնելու հատկությունը: ԴՆԹ-հիդրազ և տոպոիզոմերազ IV-ը այն երկու ֆերմենտատիվ համակարգերն են, որոնք մասնակցում են մանրէային բջջի թե՛ կենսագործունեության և թե՛ մահվան գործընթացին: Չարկ է նշել, որ այս երկու ֆերմենտների նկատմամբ տարբեր խինոլոններ ցուցաբերում են տարբեր խնամակցություն: Օրինակ՝ տոպոիզոմերազն արտահայտված խնամակցություն ունի գրամդրական մանրէների, իսկ ԴՆԹ-հիդրազը՝ գրամբացասականների նկատմամբ (մարդու բջիջներում պարունակվում է տոպոիզոմերազ II, որը կայուն է ֆտորիսինոլոնների թերապևտիկ դեղաչափերի նկատմամբ, ինչն էլ այս շարքի դեղերի ընտրողականության հիմքն է): Այն պահին, երբ մանրէային ԴՆԹ-հիդրազը ճեղքում է ԴՆԹ-ի շղթան, խինոլինի մոլեկուլը կապվում է ԴՆԹ-ի հետ՝ առաջացնելով չորս մոլեկուլ խինոլոնից, ԴՆԹ- կրկնակի շղթայից և ԴՆԹ-հիդրազից բաղկացած համալիր: Մանրէային ԴՆԹ-ֆերմենտը երկու ենթամիավորներից կազմված քառաչափ ֆերմենտ է, որը կողավորված է երկու գեներով: Քանի որ գենային մուտացիաները հանգեցնում են ենթամիավորների կառուցվածքային փոփոխությունների, ուստի խինոլոնների հանդեպ կայուն մանրէների խնամակցությունը ֆերմենտի նկատմամբ փոքրանում է:

Սյուս կողմից՝ խինոլոններն իրենց բևեռայնության պատճառով մանրէային

բջիջ կարող են ներթափանցել միայն հատուկ պորիններով, և դրանց մուտա-  
ցիան նույնպես կհանգեցնի կայունության զարգացմանը: Այդպիսի ներկայա-  
ցուցիչներ են լոմեֆլօքսացինը, օֆլօքսացինը, նորֆլօքսացինը, ցիպրօֆլօքսա-  
ցինը: Վերջիններս, թեև ազդեցության մեխանիզմով տարբերվում են դասական  
(կլասիկ) հակաբիոտիկներից, որը կարևոր գործոն է այլ հակաբիոտիկների  
նկատմամբ կայուն վարակները բուժելու հարցում, այնուամենայնիվ ցու-  
ցաբերում են արտահայտված կարդիոտոքսիկություն:

Ֆտորի երկրորդ ատոմի մուտքով և լոմեֆլօքսացինի ստեղծմամբ (նկ.  
2.28ա) մեծանում է դեղի ակտիվությունը, ներծծման ունակությունը և ազդման  
տևողությունը: Նման կառուցվածքային փոփոխությունը կարող է նպաստել նաև  
պատրաստուկից առաջացող լուսազգայնության աճին (ֆոտոսենսիբիլիզացիա):  
Չետերոցիկլի ներմուծումը ֆտորիսինոլոնի մոլեկուլ, ինչպես օրինակ, պիպերա-  
զինիլ տեղակալիչի մուտքը ցիպրօֆլօքսացին, մեծացնում է դեղի ազդման  
սպեկտրը: Սակայն նույն պիպերազինիլ տեղակալիչը մեծացնում է ԳԱԿԹ-ընկա-  
լիչների հետ կապը ԿՆՅ-ում, որը նպաստում է ԿՆՅ-ի մակարդակով կողմնակի  
երևույթների դրսևորմանը:



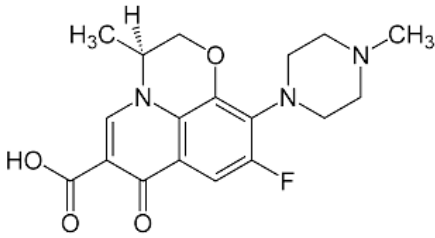
**Նկար 2.28.** Կարդիոտոքսիկությամբ օժտված որոշ ֆտորիսինոլոններ:

Չետազա ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ երբ պիպերազինի օղակում  
ներառվում են ալկիլ տեղակալիչներ (գատիֆլօքսացին, սպարֆլօքսացին), մո-  
լեկուլի կապը ԳԱԿԹ-ի ընկալիչների հետ փոքրանում է: Ցիկլոպրոպիլ ռադիկալի  
ներմուծումով ցիպրօֆլօքսացինի (նկ. 2.28 բ) ակտիվությունն աճում է մոտ յոթ  
անգամ, մեծանում է ազդեցության սպեկտրը ատիպիկ մանրէների նկատմամբ  
(Mycoplasma, Legionella, Chlamydia):

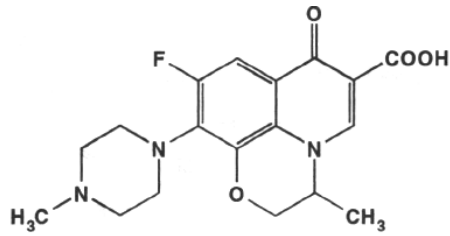
Կառուցվածքային հիմքում ունենալով պիպերազինիլ տեղակալված արո-  
մատիկ և վերջինիս զուգորդված չհագեցած օղակները՝ երրորդ հետերոցիկլի  
ներմուծումը նպաստում է դեղի ակտիվության աճին, որը, սակայն, զուգակցվում  
է արտահայտված կարդիոտոքսիկությամբ:

Օրինակ՝ ասիմետրիկ ածխածին ունեցող օֆլօքսացինի ձախ (S) իզոմերը  
(լեօֆլօքսացինը) կրկնակի ակտիվ է ռացեմատից (օֆլօքսինցին) և մոտ հարյուր  
անգամ՝ աջ (R) իզոմերից, թեև հարկ է նշել, որ նման գնահատման համար շատ  
կարևոր է մանրէի տեսակը (նկ. 2.29):

Ակտիվության նման աճը պայմանավորված է ԴՆԹ-հիդրազա ֆերմենտին  
տվյալ իզոմերի առավել ամուր կապվելու հնարավորությամբ:



ա) օֆլօքսացին (ռացենմատ)



բ) լևօֆլօքսացին (1-S)

Նկար 2.29. Արտահայտված կարդիոտոքսիկություն ցուցաբերող որոշ ֆտորիտիմոլոններ:

### 2.16. Հակամենոպլաստիկ կարդիոտոքսիկ հակաբիոտիկներ

**Դօքսոռուբիցին:** Անտրացիկլինային շարքի հակաբիոտիկ է՝ օժտված հակալեյկոզային և հակառուռոցքային ակտիվությամբ: Ունենալով գլիկոզիդային կառուցվածք, հիդրոլիզի պրոցեսում քայքայվում է ջրում լուծելի դաունոզամին ամինաազաքարի և անլուծելի ազլիկոնի: Հակառուռոցքային ազդեցությունը կապված է ԴՆԹ-ի թաղանթային ակտիվության արգելակումով, որն էլ հանգեցնում է նուկլեինաթթուների սինթեզի խանգարմանը: Դեղը կիրառվում է կաթնագեղձերի, վահանագեղձի, ձվարանների քաղցկեղի, փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների և սուր լեյկոզների բուժման նպատակով:

Դօքսոռուբիցինին բնորոշ բունաբանական առանձնահատկություններից մեկը նրա կարդիոտոքսիկ ազդեցությունն է: Դեղով բուժման պրոցեսում կարող է զարգանալ կարդիոմիոպաթիա, ցավ սրտի շրջանում, ռիթմի խանգարումներ, ՁՃ-ն իջեցում և կանգային սրտային անբավարարություն: Դօքսոռուբիցինի կիրառումից հնարավոր է լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիայի, ենթամաշկային ճարպաբջջանքի նեկրոզի, ալերգիայի դրսևորումներ:

### 2.17. Կարդիոտոքսիկություն ցուցաբերող ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային (ՈՍՀԲԴ) դեղեր

Բորբոքային պրոցեսներին պատասխանատու ֆոսֆոլիպազ-A<sub>2</sub> (ՖLA<sub>2</sub>) ֆերմենտը ֆոսֆոլիպիդներից ձերբազատում է թրոմբոցիտներն ակտիվացնող գործոնը (ԹԱԳ) և արախիդոնաթթուն: Վերջինս մետաբոլիզվում է երկու (ցիկլոօքսիգենազային և լիպօքսիգենազային) ուղիներով: Ցիկլոօքսիգենազային փուլում արախիդոնաթթվից առաջանում են բորբոքային այլ միջնորդանյութեր՝ պրոստագլանդիններ, պրոստացիկլին, թրոմբօքսան A<sub>2</sub>: Վերջին փուլի վրա կարելի է ազդել՝ ընկճելով ՑՕԳ (ցիկլոօքսիգենազ) ֆերմենտը:

Տարբերակվում են մի քանի տեսակի ՑՕԳ ֆերմենտներ՝ ՑՕԳ-1, ՑՕԳ-2, ՑՕԳ-3, ի դեպ՝ վերջինիս դեղը լիարժեք պարզաբանված չէ (աղ. 2.16):

ՑՕԳ-1-ը կառուցվածքային ֆերմենտ է և էրիթրոցիտներից զատ առկա է բոլոր բջիջներում: Վերջինս ապահովում է օրգանիզմում ֆիզիոլոգիական գործըն-

թացները կարգավորող պրոստագլանդինների սինթեզը:

ՑՕԳ-2-ը առաջանում է բորբոքային բջիջներում՝ որոշ բորբոքածին գործոնների ազդեցությամբ և խթանում է առավելապես այն պրոստագլանդինների սինթեզը, որոնք հանգեցնում են ախտաբանական տարաբնույթ տեղաշարժերի՝ այդ թվում բորբոքային, հիպերալերգիկ, քաղցկեղածին (գենային մակարդակով) և այլն:

**Աղյուսակ 2.16.**

ՈՍՅԲԴ-ի դսակարգումը՝ ըստ ՑՕԳ-ի նկատմամբ ունեցած ընտրողականության

Անվանումը	Սելեկտիվությունը
ասպիրին ինդոմետացին	արտահայտված ընտրողականություն ՑՕԳ -1-ի նկատմամբ
իբոպրոֆեն կետոպրոֆեն կետոռոլակ սուլինդակ պիրոքսիկան	թույլ ընտրողականություն ՑՕԳ-1-ի նկատմամբ
դիկլոֆենակ նապրոքսեն	հավասարաչափ ընտրողականություն ՑՕԳ -1-ի և ՑՕԳ-2-ի նկատմամբ
Էտոդոլակ մելոքսիկան նաբումետոն նիմեսուլիդ ացեկլոֆենակ	արտահայտված ընտրողականություն ՑՕԳ-2-ի նկատմամբ
ցելեկոքսիբ ռեֆեկոքսիբ վալդեկոքսիբ	ՑՕԳ-2-ի ընտրողական եռացիկ պաշարիչներ

ՈՍՅԲԴ դեղերը դարձելիորեն են արգելակում ՑՕԳ-1-ը և ՑՕԳ-2-ը՝ յուրաքանչյուրի նկատմամբ ցուցաբերելով տարբեր ընտրողականություն: Ասպիրինը անդարձելիորեն է կապվում ՑՕԳ-1-ին՝ ացետիլացնելով ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի Serine-530 հատվածը: Արդյունքում խանգարվում է թրոմբոքսան A<sub>2</sub>-ի սինթեզը, որով էլ պայմանավորում է ասպիրինի հակաագրեգանտ հատկությունները:

Ասպիրինի ոչ դարձելի ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, որ թրոմբոցիտները չունեն կորիզ և չեն կարող վերականգնել ՑՕԳ-1-ի ակտիվությունը: Էնդոթելում նույնպես խախտվում է պրոստացիկլինի սինթեզը, իսկ դա ցանկալի չէ այնքանով, որքանով պրոստացիկլինը ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան և լայնացնում անոթները: Սակայն պրոստացիկլինի սինթեզի պաշարումը դարձելի բնույթ ունի, քանի որ էնդոթելային բջիջները պրոստացիկլինը վերականգնում են մի քանի ժամվա ընթացքում: Եվ քանի որ էնդոթելի ՑՕԳ-1-ի

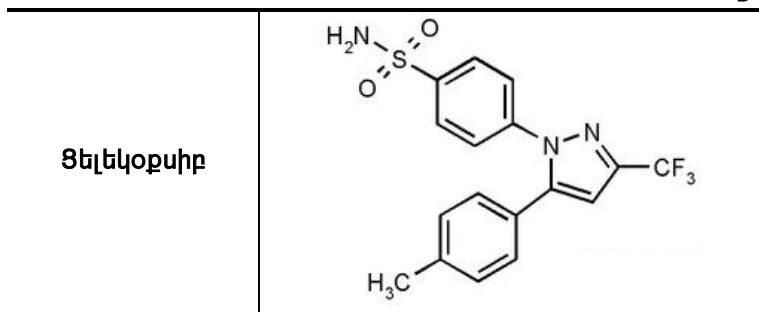
համեմատ՝ թրոմբոցիտների ՑՕԳ-1-ի զգայնությունը ասպիրինի նկատմամբ ավելի բարձր է, հետևաբար այն փոքր քանակներով ցուցաբերում է լիարժեք հակաագրեգացիոն հատկություններ, մինչդեռ մյուս ոչ ստերոիդայինները պաշարում են ֆերմենտը կարճատև և դարձելիորեն: Ինչքան արտահայտված է ՑՕԳ-1-ի պաշարումը, այնքան հաճախակի է կողմնակի երևույթների դրսևորումները (ստամոքսի լորփաթաղանթի խոցոտում և արյունահոսություն, երիկամային ֆունկցիայի վրա անբարենպաստ ազդեցություն):

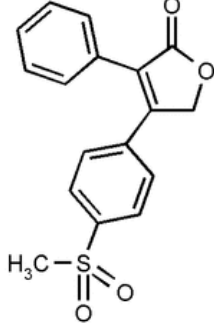
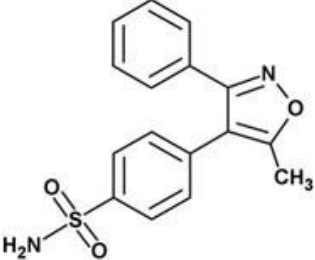
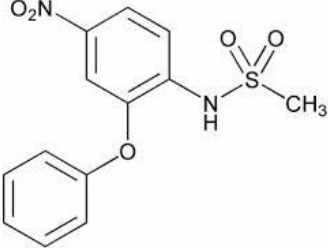
Թերևս ՑՕԳ-2-ը ընտրողաբար պաշարող դեղերը կարող են սրտամկանի ինֆարկտի, սրտային անբավարարության զարգացման և զարկերակային գերճընչման պատճառ դառնալ: Մասնագիտական գրականությանը հայտնի են տվյալներ այն մասին, որ կօքսիբները (մասնավորապես ռեֆեկօքսիբը), որոնք պարունակում են 1,2 դիարիլ տեղակալիչներով կապված կենտրոնական հետերոցիկլիկ օղակ՝ ՑՕԳ-2-ի սելեկտիվ պաշարիչներ են:

Հավանաբար դա պայմանավորված է նրանով, որ ընտրողաբար պաշարող դեղերը զուրկ են հակամակարդիչ ակտիվությունից և նույնիսկ ավելին՝ հակված են ցուցաբերելու ագրեգացիոն հատկություններ, ինչը պայմանավորված է ՑՕԳ-2-ով կատալիզվող պրոստացիկլինի սինթեզի պաշարմամբ:

Վերջին երեք կօքսիբները (ցելեկօքսիբի, ռեֆեկօքսիբի, վալդեկօքսիբի), որոնցից յուրաքանչյուրում հետերոատոմներ պարունակող կենտրոնական օղակը տեղակալված է սուֆոնիլամիդային կողմնային շղթա պարունակող դիարիլ տեղակալիչներով, ՑՕԳ-2 սպեցիֆիկ պաշարիչներ են (աղ. 2.17): Սրանց մոլեկուլներում առկա սուլֆոնամիդային խումբը կապվում է համապատասխան ընկալիչի կողմնային գրպանիկում վալինային մնացորդներից մեկի հետ:

Աղյուսակ 2.17.



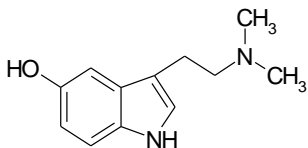
<p><b>Ռեֆեկոքսիբ</b></p>	
<p><b>Վալդեկոքսիբ</b></p>	
<p><b>Նիմեսուլիդ</b></p>	

Թերևս հայտնի են տվյալներ նաև այն մասին, որ արտահայտված ՑՕԳ-2 ընտրողականությունը ցուցաբերող դեղերին է հարում նաև նիմեսուլիդը, որի երկարատև կիրառման պայմաններում՝ հեպատոտոքսիկությունից (արտազատվում է լյարդով) զատ, ի հայտ է գալիս կարդիոտոքսիկության որոշակի դրսևորումներ: Այդ վարկածը հիմնավորվում է այնքանով, որ թեև նիմեսուլիդը եռացիկլ միացություն չէ, այնուամենայնիվ մեթիլսուլֆամոիլ խմբի առկայությունը կարող է հանգեցնել ՑՕԳ-2-ի նկատմամբ արտահայտված, սակայն ոչ սելեկտիվ պաշարման:

### 2.18. Գորտի թույն

Կոլորադո գետում բնակվող ամերիկյան տրոպիկական Bufonidae ընտանիքի գորտերը, ի տարբերություն Դրիմի, Կովկասի, Սիբիրի միջին տարածքներում եղած գորշ կամ սովորական գորտերի (Bufo bufo L), առավելապես աչքի են ընկնում մաշկային գեղձերում տոքսիններ կուտակելու յուրահատկությամբ: Չպաշտպանված լինելով արյունածուծ միջատներով վտանգվելուց՝ մաշկային ծածկույթներում տեղակայված թունավոր գեղձերը ծառայում են որպես արտաքին մակա-

բույժներից պաշտպանվելու հիմնական միջոց:



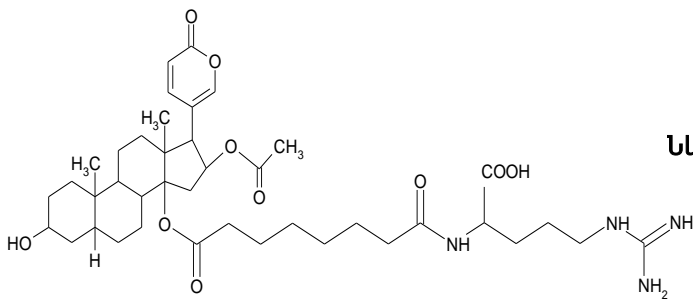
**Նկար 2.30.** Բուֆոտենին:

Գորտի մաշկում առկա բազմաթիվ թունավոր գեղձերի շարքում կան երկու վերանրակային գեղձեր, որից հանվում է թույնը: Մշակելով թարմ հանված թույնը, որը սպիտակ ծորուն հեղուկ է, և չորացնելով  $\text{CaCl}_2$ -ի վրա, այն փոխվում է դեղնաշագանակագույնի և երկար տարիներ պահպանում իր թունավորությունը և ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը: Գորտի թույնի ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը ցուցաբերող նյութերը իրենց քիմիական պատկանելիությամբ տարբեր դասերի ներկայացուցիչներ են, որոնց շարքում կարևորվում է ինդոլի ածանցյալ բուֆոտենինը (նկ. 2.30):

Գորտի թույնի մեջ առավել մեծ քանակներով հայտնաբերվել է բուֆոտենինի չորրորդային աղը՝ բուֆոտենիդինը, թեև կան հավաստի տվյալներ նաև տրիպտամինի, սերոտոնինի, կատեխոլամինների և մասնավորապես ադրենալինի առկայության մասին: Թունավոր ազդեցությունը հիմնականում պայմանավորված է նրանում առկա կարդիոտոնիկ ստերոիդներով, որոնք հանդես են գալիս ազատ և կապված զենիմների ձևով (բուֆոզենիմներ): Կարդենոլիդները կառուցվածքով նման են մատնոցուկի գլիկոզիդների ազլիկոնային հատվածին: Կարդենոլիդների շարքում առավել ուսումնասիրված է բուֆոտոքսինը, որը բուֆոզենինի և սուբերիլարգինին դիպեպտիդի առաջացրած եթերն է (նկ. 2.31):

Քիմիական յուրատեսակ բաղադրությանը համապատասխան՝ գորտի թույնը ցուցաբերում է ֆիզիոլոգիական ակտիվության մեծ շառավիղ:

Գորտի թույնի տարատեսակները միմյանցից տարբերվում են բուֆադիենոլիդների հավաքածուով: Օրինակ՝ կանաչ գորտի թույնը պարունակում է ռեզիբուֆոզենին, բայց ոչ բուֆոտալիդին և մարինոբուֆագին (վերջիններս, սակայն, հայտնաբերվել են գորշ գորտի թույնում): Ֆերմենտներից բավարար քանակով նրանում պարունակվում է ֆոսֆոլիպազ:



**Նկար 2.31.** Բուֆոտոքսին:

Գորտի թույնը ոչ թունավոր չափաբաժիններով ցուցաբերում է հակահելմինթային, հակաշոկային, հակաճառագայթային և հակաուռուցքային ակտիվություն: Դրա կարդիոտոնիկ հատկությունը հնարավորություն է տալիս այն կանխա-

տեսելու որպես հեռանկարային ելանյութ նոր դեղեր սինթեզելու համար (գորտի թույնի հիման վրա ճապոնիայում և Հնդկաստանում արտադրվում են նոր դեղանյութեր):

## **2.19. Սիրտ-անոթային համակարգի խաթարումները ՖՕՍ-երով թունավորումների դեպքում**

Սիրտ-անոթային համագի ֆունկցիոնալ խանգարումները ՖՕՍ-երով թունավորումների դեպքում պայմանավորված են բազմաթիվ գործոններով՝ սրտի վեգետատիվ հանգույցների, մակերիկամի, կարոտիսյան ծոցի վրա թույների ունեցած ազդեցությամբ և հիպօքսիայի զարգացմամբ: ՖՕՍ-երի հիպոտենզիվ ազդեցությունը հանգեցնում է սրտի գործունեության թուլացմանը, սրտամկանում կատարվող դեգեներատիվ և դեստրուկտիվ փոփոխությունների, որի հետևանքով առաջանում են սրտի հաղորդչականության, ռիթմի և կծկողունակության խանգարումներ: Այդ փոփոխությունների դրսևորվումները ԷՍԳ-ի վրա հետևյալներն են. PQ միջակայքի ընդլայնում մինչև լրիվ նախասիրտ-փորոքային պաշարում, P- և T- ատամիկների փոփոխություն, T- ալիքների առաջացում, ST- ինտերվալի շեղում իզոգծից: Այնպիսի երևույթներ, ինչպիսիք են ՁՃ-ն բարձրացումը և հաճախասրտությունը, երբեմն դրսևորվում են միջին աստիճանի ծանրության և ծանր ախտահարման սկզբնական շրջանի դեպքում: Ինտենսիվանում է նորադրենալինի ձերբազատումը, և բարձրանում է բոլոր սիմպաթիկ նյարդերի տոնուսը: Հետագայում նկատվում է ՁՃ-ն իջեցում և զարգացող հազվասրտություն: Սիրտ-անոթային համակարգի գործունեությունը բարելավելու նպատակով առաջին հերթին հարկավոր է վերականգնել շնչառությունը, առավել ևս, որ հիպօքսիայի առկայությամբ խլիճոլիտիկների օգտագործումը կարող է հանգեցնել միոկարդի թելիկախաղի: Թունավոր նյութի հայտնաբերումը արյան մեջ, պլազմայում և կենսաբանական միջավայրերում իրականացվում է ԳՀԶ-ի միջոցով:

## **2.20. Սիրտ-անոթային ախտահարումներ մետաղական միացություններով 2.20.1. Արսենի միացություններ**

Սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումներով ուղեկցվող արսենային թունավորումները (ֆյուլերի հեղուկ, որը 1%-անոց արսենիտ է) դրսևորվում են բազմաթիվ ԷՍԳ փոփոխություններով՝ հաղորդչականության խանգարմամբ, ՉՏ պարբերության ձգվածությամբ և T-ատամիկի ձևափոխմամբ: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում զարգանում են միոկարդիտ (սրտամկանաբորբ) և պերիկարդիտ (սրտապարկաբորբ): Արսենի միացություններն առաջացնում են արյունատար անոթների դիլատացիա և արգելակում են դոթեղի ֆունկցիան: Դա ուղեկցվում է հիպոթենզիայով և «երրորդ փորոքում» հեղուկի կուտակմամբ: Նշված պրոցեսները հանգեցնում են զարգացող հեմոդինամիկ խանգարումների և շոկային վիճակի:

## **2.20.2. Բարիումի միացություններ**

Ճառագայթային հետազոտությունների նպատակով կիրառվող նյութերից է բարիումի սուլֆատը ( $\text{BaSO}_4$ ), որը անլուծելի աղ է, հետևաբար և քիչ թունավոր:



Սակայն բարիումի լուծելի միացությունների թունավորությունը պայմանավորված է վերջինիս՝ ստամոքսահյութում առկա թթվի հետ ունեցած փոխազդեցությամբ, որի հետևանքով առաջանում է թունավոր բարիումի քլորիդը:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Հայտնի է, որ բարիումը խանգարում է կալիումի փոխադրմանը բջջից՝ արտաբջջային տարածություն: Մինչդեռ բջջի ներսում վերջինիս կոնցենտրացիայի աճով գերբևեռանում են բջջաթաղանթները, որն իր հերթին հանգեցնում է սրտային հաղորդականության դանդաղմանը և կմախքային մկանների թուլացմանը: Բնականաբար արտաբջջային տարածության մեջ կալիումի կոնցենտրացիայի նվազումը հանգեցնում է ծանր համակարգային ախտահարումների: Ձարգանում են և արագ հարածում են ցեֆալոպաթիան, զարկերակային հիպերթենզիան, ռիթմաշեղումները և դրսևորվում էլեկտրասրտագրային փոփոխություններ: Առաջանում են ԷՍԳ փոփոխություններ: Հիպոկալեմիայի հետևանքով հնարավոր վտանգ է կայանում մկանների երկրորդային կաթվածը:

Բարիումի հարուցած թունավորումները դրսևորվում են այնպիսի ախտանշաններով, ինչպիսիք են փսխումը, լուծը, գալարանման ցավերը որովայնում: Բարիումը բարձրացնում է կմախքային մկանների և սրտամկանի տոնուսը, որի հետևանքով զարգանում են միոկլոնուս, մկանային լարվածություն:

Բարիումով թունավորումների դեպքում անհրաժեշտ բուժիչ միջոցառումները բավականին սպեցիֆիկ են և հիմնականում ներառում հետևյալը. եթե թունավորումը նոր է կատարվել, լվացվում է ստամոքսը և տրվում մագնեզիումի կամ կալիումի սուլֆատ (բարիումի լուծելի միացությունները անլուծելի սուլֆատների վերածելու նպատակով): Այնուամենայնիվ բուժման պրոցեսում զրլխավոր խնդիրը կալիումի հաշվեկշռի պահպանումն է (հիպոկալեմիայի վերացումը), որը հնարավորություն է տալիս լավացնելու սրտային գործունեությունը, վերացնելու նյարդային և աղեստամոքսային բնույթի ֆունկցիոնալ խանգարումները:

## ԲԱԺԻՆ 3. ՀԵՄԱՏՈՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

Հեմատոտոքսիկությունը (թունարյունությունը) օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով արյան բջջային կազմը (ծնավոր տարրերի քանակական տեղաշարժ) կամ բջջային ֆունկցիան ընտրողաբար խաթարելու ունակությունն է:

Հայտնի է, որ արյան բջիջների կարևորագույն ֆունկցիաներից են թթվածինը փոխադրելու, հեմոստատիկությունը և իմունիտետը ապահովելու գործընթացները:

Ձևավոր տարրերի քանակական փոփոխություններ հնարավոր է ինչպես արյան հունում բջիջների ուղղակի քայքայման, այնպես էլ արյունաստեղծ օրգաններում բջջի բաժանման և հասունացման գործընթացների վտանգման հետևանքով: Հասուն տարիքի մարդու օրգանիզմում օրական միջինը քայքայվում և կրկին ստեղծվում են 200-400 մլն. արյան բջիջներ: Հեմոպոեզի (արյունաստեղծման) գործընթացի վտանգումը կարող է ուղեկցվել նաև բնականոն պայմաններում հանգստի վիճակում գտնվող ցողունային բջիջների զգալի մասի ակտիվացմամբ:

Հեմատոքսիկության մասնավոր դրսևորումներից է հեմոգլոբինի հատկությունների փոփոխությունը՝ մեթեմոգլոբինեմիան, կարբօքսիհեմոգլոբինեմիան, սուլֆհեմոգլոբինեմիան, անեմիան (սակավարյունությունը), այդ թվում նաև հեմոլիտիկ (հեմալույծ) անեմիան, թրոմբոցիտոպենիան, լեյկոպենիան, լեյկեմիան, պանցիտոպենիան, ագրանուլոցիտոզը և այլն:

### 3.1. Հեմոգլոբինի ֆունկցիայի խանգարումները

Արյան կարևորագույն ֆունկցիաներից մեկը՝ թթվածնի փոխադրման գործընթացը թոքերից դեպի հյուսվածքներ, իրականանում է երկու հնարավոր մեխանիզմներով՝

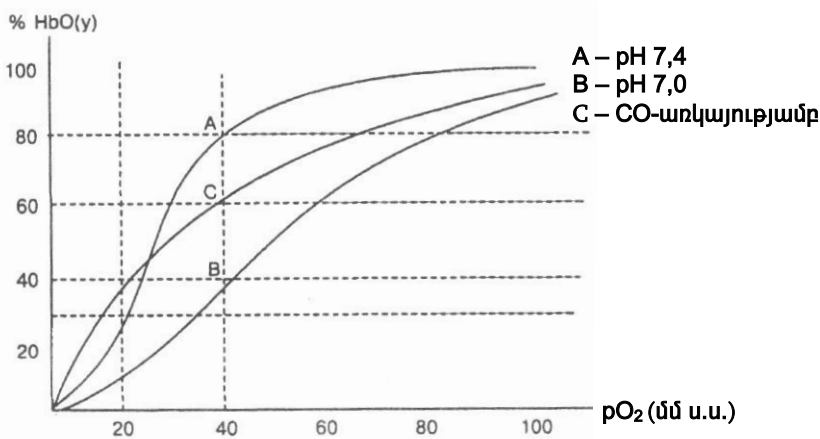
1. հեմոգլոբինի հետ առաջացրած միացության ձևով ( $\text{HbO}_2$ ),
2. պլազմայով՝ լուծված վիճակում:

Արյան պլազմայով լուծված վիճակում հյուսվածքներ է փոխադրվում մոտ 0,2 մլ թթվածին/100 մլ արյամբ: Մինչդեռ էրիթրոցիտները հեմի հետ կապված վիճակում 100 անգամ ավելի շատ քանակությամբ (20 մլ  $\text{O}_2$ /100 մլ արյամբ) թթվածին փոխադրելու հնարավորություն ունեն:

Թթվածնի և հեմոգլոբինի փոխազդեցության հետևանքով առաջանում է անկայուն օքսիհեմոգլոբին: Թոքերում թթվածնի մոտ 100 մմ ս.ս. մասնակի (պարցիալ) ճնշման պայմաններում արյան սատուրացիան (հագեցվածությունը)  $\text{O}_2$ -ով աճում է, և օքսիհեմոգլոբինի պարունակությունը հասնում է 100%-ի: Իսկ երբ հյուսվածքներում ընկնում է թթվածնի պարցիալ ճնշումը, էրիթրոցիտներում փոքրանում է հեմոգլոբինի խնամակցությունը հանդեպ թթվածինը, հեշտանում է վերջինիս անջատումը և արտամղումը էրիթրոցիտներից դեպի հյուսվածքներ:

Այս երևույթը դրսևորվում է օքսիհեմոգլոբինի ( $\text{HbO}_2$ ) փեղեկման կորի դեպի աջ ունեցած տեղաշարժով (նկ. 3.1): Ներկայացված գծապատկերից հետևում է, որ հեմոգլոբինի թթվածնով հագեցման և փեղեկման գործընթացը բնութագրվում է S-աձև կորով:

Թթվածնի մասնակի (պարցիալ) ճնշման ( $p\text{O}_2$ ) և օքսիհեմոգլոբինի ( $\text{HbO}_2\%$ ) քանակական կախվածության մեծ ձևը մոլեկուլային համալիրում հեմոգլոբինային ենթամիավորների (հեմ-հեմ) փոխազդեցության հետևանք է, որի ֆիզիոլոգիական իմաստը հետևյալն է. արյան մեջ և հյուսվածքներում գազի մասնակի ճնշումների աննշան տարբերությունների դեպքում ապահովվում է թթվածնի առավելագույն անջատումը (երբ արյան մեջ թթվածնի մասնակի ճնշումը 40մմ սս. է ( $p\text{O}_2$ ), իսկ հյուսվածքներում՝ 20մմ ս.ս., անջատվում է կապված թթվածնի 50%-ը):



Նկար 3.1. Օքսիհեմոգլոբինի փեղեկման կորը:

### 3.2. Հեմ- թթվածին խնամակցության վրա ազդող գործոնները

Հեմոգլոբինի նկատմամբ թթվածնի ունեցած խնամակցությունը, հետևաբար նրան միացումը և նրանից ձերբազատումը կարող է փոփոխվել բազմաթիվ գործոններից, որոնք են՝ միջավայրի ջեմաստիճանը, արյան pH-ը, Բորի էֆեկտը ( $p\text{CO}_2$ -ը), և օրգանական գործոնը (2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի մակարդակը էրիթրոցիտներում): Վերջինս լինելով օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման գործընթացի կենսակարգավորիչ, նպաստում է հեմի նկատմամբ թթվածնի խնամակցության փոքրացմանը: Հյուսվածքներում, որտեղ բարձր է  $\text{H}^+$  իոնների պարցիալ ճնշումը (հետևաբար և ցածր pH-ը), այդ լիզանդները ունակ են կապվելու հեմոգլոբինի հետ և թուլացնելու վերջինիս խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ: Մինչդեռ թոքերում, երբ  $\text{CO}_2$ -ի մասնակի ճնշումն ընկնում է, իսկ թթվածնինը՝ աճում, վերջինս առավել ամուր է կապվում հեմոգլոբինի հետ:

Օքսիհեմոգլոբինի փեղեկման կորի տեղաշարժ դեպի աջ դիտարկվում է մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացման, արյան շիճուկում pH-ի իջեցման և 2,3-

դիֆուզիոն հեղուկացման ազատ շրջանառվող քանակության նվազման դեպքում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ  $H^+$ -իոնի միացումով ( $H^+Hb$ ) ձևավորվում է 2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի լիգանդը կապող կենտրոնը (վերջինս ունի հեմոգլոբինի հետ կապվելու առավել մեծ ունակություն): 2,3-ԴՖԳ-ի միացումը ավելի է կայունացնում դեֆոսֆիհեմոգլոբինի ( $H^+Hb$ ) կառուցվածքը և փոքրացնում խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ: Հետևաբար բնականոն ֆիզիոլոգիական պայմաններում էրիթրոցիտներում 2,3-ԴՖԳ-ի կոնցենտրացիայի աճով հեշտանում է թթվածնի մատակարարումը հյուսվածքներին: Սակայն ախտածին պայմաններում թթվածնի անջատմանը զուգընթաց հեշտանում է  $CO$ -ի միացման գործընթացը հեմին՝ շնորհիվ վերջինիս նկատմամբ ունեցած բարձր խնամակցության: Դա դրսևորվում է փեղեկման կորի դեպի աջ ունեցած տեղաշարժով (նկ. 3.1C): Անգամ 0,1%  $CO$ -ի պարունակությունն օդում կարող է հանգեցնել մահացու ելքի նախ այն պատճառով, որ հյուսվածքներում կարթոքսիհեմոգլոբինը չի քայքայվում և երկրորդ՝ հեմոգլոբինի նույնիսկ մեկ պրոտոմերին կապված  $CO$ -ն այնպես է փոխում մոլեկուլի կոնֆորմացիան, որ թթվածին կապած մյուս պրոտոմերները չեն կարող այն փոխանցել հյուսվածքներ:

Վերոհիշյալ բոլոր փաստարկներից հետևում է, որ հեմոգլոբինի հետ փոխազդող և նրա հատկությունները փոփոխող նյութերը կարող են էապես ազդել արյան թթվածնափոխադրիչ հատկությունների վրա՝ հարուցելով հեմային տիպի թթվածնաքաղց:

### 3.3. Մեթեմոգլոբինեմիան և նրա առաջացման պատճառները

Օրգանիզմի կենսագործընթացում հեմոգլոբինի կազմում եղած հեմային երկաթը ( $Fe^{2+}$ ) մշտապես օքսիդանում է՝ վերածվելով հեմինայինի ( $Fe^{3+}$ ): Օրվա ընթացքում հեմոգլոբինի մոտ 3%-ը կարող է վերածվել մեթեմոգլոբինի, մինչդեռ այդ կարգավիճակում հեմը չի կարող մասնակցել թթվածնի փոխադրման գործընթացին: Ուստի բնականոնում՝ էրիթրոցիտներում գործող մեթեմոգլոբին ռեդուկտազ համակարգի մշտական հսկողությամբ ընթանում է հեմինային երկաթի ( $Fe^{3+}$ ) վերականգնումը հեմայինի ( $Fe^{2+}$ ):

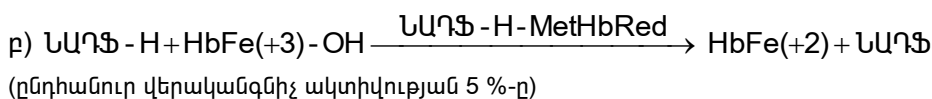
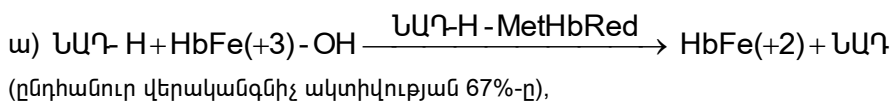
Մեթեմոգլոբին պարունակող էրիթրոցիտները հակված են հեմոլիզի: Բնականոնում մեթեմոգլոբինի ֆիզիոլոգիական մակարդակը արյան մեջ ցածր է 1%-ից, հետևաբար նրա մակարդակի զգալի աճը, որը հիմնականում որոշ թունավոր նյութերի ազդեցության հետևանք է, հանգեցնում է արյան թթվածնափոխադրիչ ֆունկցիայի խանգարմանը, ապա նաև հեմոլիզի: Նշված գործընթացները հյուսվածքներում ուղեկցվում են ծանրագույն հիպօքսիայի (թթվածնաքաղցի) առաջացմամբ:

Արյան մեջ մեթեմոգլոբինի մակարդակի պահպանումը (մինչև 1%-ի սահմաններում) իրականացվում է ֆիզիոլոգիական երկու մեխանիզմների մասնակցությամբ:

Առաջինը պայմանավորված է քսենոբիոտիկ-օքսիդիչի (մինչև հեմոգլոբինի վրա ունեցած ազդեցության պահը) կրած փոփոխությամբ՝ վերականգնմամբ

կամ միացմամբ: Վերականգնված գլուտաթիոնը՝ գլուտաթիոնպերօքսիդազա ֆերմենտի (ԳՊՕ) մասնակցությամբ փոխազդում է էրիթրոցիտ անցած մոլեկուլ-օքսիդիչի հետ՝ կանխելով վերջինիս մեթեմոգլոբինեմիա հարուցելու վտանգը: Յետևաբար սուբստրատի (գլուտաթիոնի) անբավարարությունը (վերջինս ապահովում է օքսիդիչի ցածր մակարդակը էրիթրոցիտներում) կարող է հանգեցնել քսենոբիոտիկ-օքսիդիչի կուտակմանը, մեթեմոգլոբինեմիայի, հեմոլիզի զարգացմանը և արյան մեջ «Յայնսի մարմնիկների» ձևավորմանը: Վերջինս հեմոգլոբինի բնափոխման արգասիք է, որի հարուցման մեխանիզմները դեռևս լիովին պարզաբանված չեն:

Երկրորդ մեխանիզմը, որն ապահովում է արյան մեջ առաջացած մեթեմոգլոբինի վերականգնման գործընթացը մինչև հեմոգլոբին, ընթանում է երկու ֆերմենտային համակարգերի միջոցով (Նկ. 3.2), որտեղ էլեկտրոնների դոնոր են հեքսոզոնոնոֆոսֆատային փոխարկման և գլյուկոզի մետաբոլիզմի անատերոք փուլի արգասիքները: Քանի որ էրիթրոցիտներում բացակայում են եռլարբոնաթթուների ցիկլի ֆերմենտները և շնչառական ֆերմենտների շղթան, ապա բջիջներում էներգիայի միակ աղբյուրը հանդիսանում է գլիկոլիզը և հեքսոզոնոֆոսֆատային փոխարկումը:



**Նկար 3.2.** Մեթեմոգլոբինի վերականգնման գործընթացն ապահովող մեխանիզմները:

Քանակական առումով առավել կարևորվում են գլիկոլիզին առնչվող մեխանիզմը (վերականգնիչ ակտիվության 95%-ը in vivo և ընդհանուր վերականգնիչ ակտիվության 67%-ը in vitro):

Մեթեմոգլոբինից-հեմոգլոբին վերականգնման գործընթացում հեմինային երկաթի վերականգնմանն անհրաժեշտ էլեկտրոնի հիմնական դոնորը վերականգնված նիկոտինամիդադենինիդինուկլեոտիդն (ՆԱԴ-Հ) է, որն առաջանում է գլիկոլիզի ընթացքում, երբ գլյուկոզը փոխարկվում է պիրուվատի: Ռեակցիան ընթանում է ՆԱԴ-Հ մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի (Նկ. 3.2ա) մասնակցությամբ (նշված համակարգը իր լիարժեք զարգացմանն է հասնում նորածնի կյանքի չորրորդ ամսում):

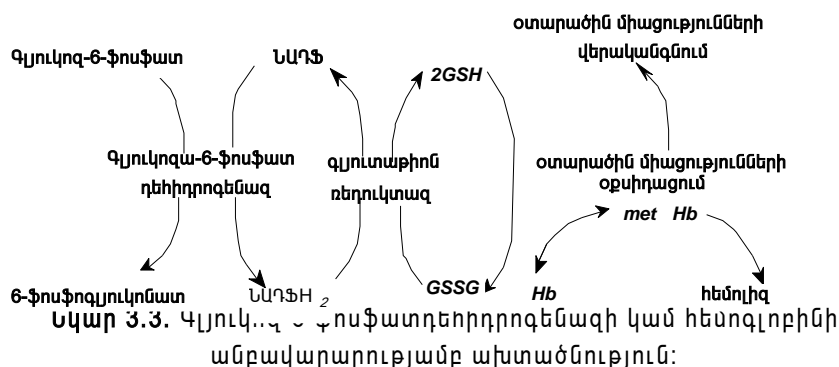
Նկ. 3.2 (բ)-ում ներկայացված մյուս մեխանիզմի վերլուծությունից հետևում է, որ մեթեմոգլոբինի վերականգնմանը մասնակցություն է ցուցաբերում նաև հեքսոզոնոնոֆոսֆատային փոխարկման գործընթացում վերականգնված նիկոտինամիդադենինիդինուկլեոտիդֆոսֆատը (ՆԱԴՖ-Հ):

Երբ հեքսոզ-6-մոնոֆոսֆատդեհիդրոգենազի (Գ-6Ֆ-ԴՀ) մասնակցությամբ

գլյուկոզ-6-ֆոսֆատը փոխարկվում է 6-ֆոսֆոգլյուկոնատի, միաժամանակ ՆԱԴՖ-ը վերածվում է իր վերականգնված ձևին (ՆԱԴՖ-H): Վերջինս ոչ միայն ՆԱԴՖH-մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի միջնորդությամբ հեմինային երկաթը ( $Fe^{3+}$ ) ներգրավվում է հեմայինի ( $Fe^{2+}$ ) վերականգնման գործընթացում, այլև օքսիդացված գլուտաթիոնը վերածում է վերականգնված ձևի, որն էլ կապում է քսենոբիոտիկ օքսիդիչներին (նկ. 3.3):

Հետևաբար ՆԱԴՖH-ի անբավարարությունը նույնպես կարող է ուղեկցվել «Հայնսի մարմնիկների» առաջացմամբ:

Ֆերմենտատիվ այս համակարգին բաժին է ընկնում ընդհանուր վերականգնիչ ակտիվության 5%-ը:



### 3.4. Բնածին և ձեռքբերովի մեթեմոգլոբինեմիաներ

Արյան մեջ 1%-ից ավելի մեթեմոգլոբինի (MetHb) առկայությունը բնութագրվում է ախտաբանական այնպիսի վիճակով, որը կոչվում է մեթեմոգլոբինեմիա: Մեթեմոգլոբինեմիան լինում է բնածին և ձեռքբերովի:

#### 3.4.1. Բնածին մեթեմոգլոբինեմիա

Ախտածնության մասն ձևը կարող է պայմանավորված լինել օրգանիզմում հեմոգլոբին M-ի (որում երկաթը մշտապես եռավալենտ է) սինթեզով կամ շատ հաճախ նաև ՆԱԴ-H մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի անբավարարությամբ:

Հեմոգլոբին M-ը հեմի ձևափոխված մոլեկուլն է՝ գլոբինի  $\alpha$  կամ  $\beta$  ենթամիավորների ոչ ստանդարտ ամինաթթվային բաղադրությամբ: Մինչդեռ գլոբինի ցանկացած կառուցվածքային խախտումների դեպքում երկաթը եռավալենտ վիճակում է: Նման ախտածնությունը պայմանավորված է այնպիսի մուտացիաներով, որի հետևանքով հեմոգլոբինի մոլեկուլի սպիտակուցային հատվածի  $\alpha$  կամ  $\beta$  ենթամիավորներում հիստիդինը տեղակալված է թիրոզինով: Թե՛ ֆիզիոլոգիական և թե՛ ներարկվող վերականգնիչները (ասկորբինաթթու, մեթիլեն կապույտ) չեն կարող արյան մեջ կրճատել մեթեմոգլոբինի քանակը: Այն փոխանցվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ մուտացիա և մեթեմոգլոբինի մակարդակը հետերոզիգոտների արյան մեջ 25-30% է: Կլինիկական ախտածնությունը դրսևորվում

է արտահայտված ցիանոզով: Հոմոզիգոտային տարբերակը անհամատեղելի է կյանքի հետ, որովհետև այդ դեպքում օրգանիզմում սինթեզվող ամբողջ հեմոգլոբինը մեթեմոգլոբինի կարգավիճակում է:

Առավել հաճախ բնածին մետհեմոգլոբինեմիայի պատճառ է դառնում ՆԱԴ-Ի մեթեմոգլոբինոբեռուկտազի անբավարարությունը: Այդպիսի կարգավիճակով հիվանդների շրջանում մեթեմոգլոբինի պերմանենտ առաջացումն անխուսափելի է: Այն հիվանդների դեպքում, երբ մետհեմոգլոբինի մակարդակը 40% և ավելի է, դրսևորվում են կլինիկական հետևյալ ախտանշանները՝ դիսպնոե, արագ հոգնածություն, գլխացավեր: Կիրառվող հակաթույները մետհեմոգլոբինի մակարդակը պահում են մինչև 10%, իսկ ՆԱԴ-Ի մեթեմոգլոբինոբեռուկտազի անբավարարությամբ հետերոզիգոտների դեպքում՝ 2% մակարդակի վրա:

ՆԱԴՖ-Ի մեթեմոգլոբինոբեռուկտազի բնածին անբավարարությունը հազվադեպ դրսևորվող երևույթ է: Քանի որ այս ֆերմենտը չունի մեծ ֆունկցիոնալ նշանակություն, ուստի արյան մեջ ի հայտ է գալիս հեմոգլոբինի բնականոն քանակություն: Թերևս գոյություն ունի ՆԱԴ-Ի մեթեմոգլոբինոբեռուկտազի անբավարարությամբ զարգացող ժառանգական մեթեմոգլոբինեմիայի ևս մի տեսակ, որն առաջանում է ցիտոքրոմ b<sub>5</sub>-ի կամ ցիտոքրոմ b<sub>5</sub>-ռեդուկտազի դեֆիցիտի դեպքում: Այն փոխանցվում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ մեխանիզմով, հետևաբար մեթեմոգլոբինեմիայով պայմանավորված կլինիկորեն ակնհայտ ցիանոզ դիտվում է միայն հոմոզիգոտների դեպքում:

Բավական ուշ հայտնաբերվել է, որ այս երկու համակարգերը ոչ միայն մասնակցում են երկաթի վերականգնման գործընթացին, այլև in vitro պատասխանատու են մետհեմոգլոբինի 95% և ավելի վերականգնելու համար:

Մինչդեռ Գ-6Ֆ-դեհիդրոգենազի (որը մասնակցում է ՆԱԴՖ-ը՝ ՆԱԴՖ-Ի-ի փոխարկման գործընթացին) բնածին արատի դեպքում էրիթրոցիտներում նվազում է ՆԱԴՖ-Ի-ի և վերականգնված գլուտաթիոնի մակարդակը: Թերևս ՆԱԴՖ-Ի-ը հանդես էր գալու մեթիլենային կապույտին էլեկտրոն տրամադրողի՝ դոնորի դերում, իսկ մեթիլենային կապույտը մեկից երկու ժամվա ընթացքում էլեկտրոնը փոխադրում է հեմինային երկաթին և իրագործում նրա վերականգնման գործընթացը (տես 3.10): Հետևաբար, որպեսզի մեթիլենային կապույտը իրագործի հակաթույնի ֆունկցիան, անհրաժեշտ է էրիթրոցիտներում վերականգնված ՆԱԴՖ-ի բավարար քանակություն in vivo: Այստեղից հետևում է, որ օքսվեր համակարգը, որը ձևավորվում է մեթիլենային կապույտով և նրա լեյկո ձևով, գործում է դարձելիորեն և օքսիդիչ ձևի ավելցուկ քանակների դեպքում կարող է դառնալ մեթեմոգլոբինեմիայի պատճառ: Բնականաբար, եթե գոյություն ունի Գ-6Ֆ-դեհիդրոգենազի ժառանգական արատ, ապա մեթիլենային կապույտի ֆունկցիան լիովին փոխվում է. հակաթույնից այն վերափոխվում է հեմոլիզ հարուցող ազդակի (վերականգնված ՆԱԴՖ-ի բացակայության պատճառով): Բջջներում նկատվում է մեթիլենային կապույտի օքսիդացված ձևի քանակական գերակշռություն, որը հարուցում է հեմոլիզ, սակավարյունություն, արյան մեջ «Հայնցի մարմնիկների» աճ:

Գ-6Ֆ-դեփիդրոգենազի արատով մարդկանց օրգանիզմում հատկապես ծանր են ընթանում վարակիչ և թունավորման գործընթացները, իսկ առավելապես օքսիդիչ հատկություններով օժտված նյութերի ազդեցությամբ հաճախ է առաջանում սուր հեմոլիտիկ ճգնաժամ: Այդպիսի իրավիճակներում վերականգնիչների, այդ թվում նաև մեթիլենային կապույտի նշանակումը չի կանխարգելում մեթենոզլոբինեմիայի բուռն զարգացումը, և արյան փոխներարկման կամ էրիթրոցիտային զանգվածի ինֆուզիայի անհրաժեշտություն է առաջանում:

### 3.4.2. Ձեռքբերովի մեթենոզլոբինեմիա

Ձեռքբերովի մեթենոզլոբինեմիան զարգանում է օրգանիզմի վրա որոշ դեղերի, արդյունաբերական թույների, էկոտոքսիկանտների ազդեցությամբ: Դրանք կան անմիջապես են օքսիդացնում հեմոզլոբինի կազմության մեջ մտնող երկաթը, կան էլ օրգանիզմում փոխարկվում են նույն հատկություններով օժտված ակտիվ մետաբոլիտների: Մեթենոզլոբինեմիան զարգանում է այն դեպքում, երբ թույնի ազդեցությամբ մեթենոզլոբինի առաջացման արագությունը գերազանցում է վերջինիս՝ մինչև հեմոզլոբին վերականգնման արագությամբ: Ախտահարման ծանրությունը որոշվում է քսենոբիոտիկի՝ նախ օրգանիզմ, իսկ այնուհետև էրիթրոցիտներ ներթափանցելու արագությամբ, դրա օքսիդացման պոտենցիալի (Eo) արժեքով, չափաքանակներով, արտազատման արագությամբ: Եթե ազդող նյութը ոչ թե ելանյութ է, այլ նրա կենսափոխարկման արգասիքը, ապա ախտահարման ծանրությունը պայմանավորված է նաև կենսակտիվացման գործընթացի ինտենսիվությամբ:

Փորձնականորեն հաստատվել է, որ նույն նյութով հարուցվող մեթենոզլոբինեմիայի առաջացման արագությունները տարբեր ֆիլոգենետիկ տեսակների մոտ տարբերվում են:

#### **Մեթենոզլոբինեմիա առաջացնող հիմնական նյութերն են՝**

- ալօքսոնը,
- նատրիումի նիտրոպրուսիդը,
- ամինաֆենոլը,
- տետրալինը,
- նիտրատները (այդ թվում և օրգանական),
- նիտրիտները (այդ թվում և օրգանական),
- եռնիտրոտոլուոլը,
- սուլֆանիլամիդները,
- բենզոլը (ալկիլ- և նիտրոածանցյալներ),
- պարա-տոլուիդինը,
- անիլին և նրա ածանցյալները,
- սուլֆոնները,
- անտիպիրինը,
- ֆենացետինը,



- լիդոկաինը,
- ֆենոլները,
- ազոտի օքսիդները,
- ֆենիլլիդրոազինը,
- պիրիդինը,
- ֆենիլլենդիամինը,
- նիտրոֆուրանները,
- քլորբենզոլը,
- օզոնը,
- քլորատները,
- դապսոնը,
- քլորանիլինը,
- $\alpha$ -նավթիլամինը,
- մեթիլենային կապույտը,
- ջրածնի պերօքսիդը:

Արձանագրվել է տեղային անզգայացնողներից՝ բենզոկաինով ինդուկցված մեթենոզլորբինեմիայի դրսևորումներ, որը պայմանավորված է բրոնխազննումային և ներզննումային (էնդոսկոպիական) հետազոտություններով:

Մեթենոզլորբինեմիան կարող է զարգանալ նաև «Gyromitra» տեսակի սնկերից (վերջինիս թունայնության մեխանիզմը տե՛ս «Հեպատոտոքսիկություն» բաժնում): Մեթենոզլորբինեմիայի ուշացած դրսևորումներ կարող են առաջանալ նաև նիտրոթանի ( $C_2H_5NO_2$ ) և քլորպիկրինի ներթափանցմամբ: Այսպիսով, մեթենոզլորբինը կրճատում է արյան թթվածնային տարողությունը երկու պատճառով.

1. այն ունակ չէ փոխադրել թթվածին.
2. Մեթենոզլորբինի առակայությամբ օքսիհենոզլորբինի դիսոցման կորը տեղաշարժվում է ձախ, որի շնորհիվ մնացած հենոզլորբինի խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ աճում է, սակայն վերջինիս կապելով հանդերձ՝ այն դժվար է մատակարարում հյուսվածքներին:

### 3.5. Սուլֆահենոզլորբինեմիա

Սուլֆահենոզլորբինեմիան առաջանում է հեմի պորֆիրինային օղակում ծծմբի ատոմի ներառմամբ: Դա կարող է զարգանալ սուլֆանիլամիդների (սուլֆաթիազոլի, սուլֆապիրիդինի), դապսոնի, որոշ արոմատիկ միացությունների, այդ թվում նաև ֆենացետիմի մեկուսի կամ այլ անալգետիկների համատեղ կիրառումից: Սուլֆահենոզլորբինեմիա կարող է առաջանալ նաև ՊԱՍԹ-ի մանրէազերծման դեպքում (պայմանավորված վերջինիս կենսափոխարկման արգասիք պարաամինաֆենոլով): Այս դեպքում դրսևորվող ցիանոզը հաճախ կարելի է շփոթել մեթենոզլորբինեմիային բնորոշ ախտանշանների հետ, թեև այն համեմատաբար թույլ է արտահայտված:

Տոքսիկանտներով հարուցվող սուլֆիենոզլոբինեմիան զարգանում է որպես հենոզլոբինի անդարձելի օքսիդացման գործընթաց: Դրանց առավել մեծ քանակները կարող են հանգեցնել հյուսվածքային թթվածնամատակարարման պրոցեսի խաթարմանը:

Ֆիզիոլոգիական պայմաններում սուլֆիենոզլոբինի քանակությունը արյան մեջ 0,1% է: Ծանր դեպքերում, երբ սուլֆիդիդիլ իոնների պարունակությունը 1-4% է, որը համապատասխանում է արյան մեջ սուլֆիենոզլոբինի 5գ/լ մակարդակին, դրսևորվում է լորձաթաղանթների ուժեղ ցիանոզով (մուգ կանաչավուն երանգով) արտահայտված թուլություն և գլխացավ: Հիվանդությանը բնորոշ կլինիկական դրսևորումներն են՝ արյան գունափոխությունը և թթվածնային քաղցր: Սուլֆիենոզլոբինեմիայի դեպքում մեծանում է հեմոլիզի հավանականությունը, թեև այն հստակ չի դրսևորվում: Նման ձևափոխություն կրած հենոզլոբինը ևս չի կարող փոխադրել թթվածին, սակայն ի տարբերություն մեթեմոզլոբինեմիայի՝ հիվանդն այն ավելի հեշտ է տանում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ թթվածնի փոխադրումը հյուսվածքներ համեմատաբար քիչ է արգելակվում և արդյունքում օքսիհենոզլոբինի փեղեկման կորի կրած տեղաշարժ դեպի աջ նվազ է արտահայտվում, քան մեթեմոզլոբինեմիայի դեպքում: Սուլֆիենոզլոբինի գոյատևման ժամանակահատվածը հավասարվում է էրիթրոցիտների կյանքի տևողությանը, և քանի որ սուլֆուրացման պրոցեսը դարձելի չէ, ուստի ախտահարված հենոզլոբինի նման ձևը մեթիլենային կապույտից չի փոփոխվում: Ախտորոշման առումով մեծ նշանակություն ունի էրիթրոցիտներում «Հայնսի մարմնիկների» հայտնաբերումը և վերջինիս սպեկտրալուսաչափական կլանմանը (617-620մմ) համապատասխանող դրսևորումները (որը ցիանիդներից չի անհետանում): Ծանր դեպքերում անհրաժեշտ է կիրառել արյան փոխներարկում, քանի որ սուլֆիենոզլոբինը՝ հենոզլոբինի անդարձելի օքսիդացման արգասիք է: Ախտահարման ենթարկված էրիթրոցիտներն աստիճանաբար հեռանում են և փոխարինվում առողջ էրիթրոցիտներով:

### 3.6. Դեղային պորֆիրինուրիա

Դեղային պորֆիրինուրիան (պորֆիրինամիզություն) կարող է հարուցվել սուլֆանիլամիդներով, պալարախտաստատիկներով, ցիտոստատիկներով, բարբիտուրատներով, սեդատիվ, ցավազրկող և ջերմիջեցնող միջոցներով բուժման գործընթացում:

Պորֆիրինուրիան հեմի սինթեզի գործընթացի տոքսիկ ախտահարում է, որն ի հայտ է գալիս հատկապես այն դեպքերում, երբ զարգանում են երկրորդային պորֆիրիաներ (պայմանավորված առաջին հերթին լյարդի տոքսիկ ախտահարումներով, ապա նաև քիմիական բազմաթիվ ազդակներով և դեղերով): Նման դեղերով կարող են ընկճվել հեմի սինթեզի մեկ կամ մի քանի փուլերը՝ ներառյալ ամինալևուլինատսինթեզով, ամինալևուլինատդեհիդրատազով, ուրոպորֆիրինոզենսինթեզով, ֆերոխելատազով կատալիզվող ռեակցիաները (կենսաքիմիական վերլուծությունը տե՛ս կապարային թունավորումներին վերաբերող մեկնա-

բանություններում):

Եթե բնականում ամինալուլինաթթվից ամինալուլինատդեհիդրատազով (երկու մոլեկուլ ջրի անջատմամբ) առաջանում է պորֆոբիլինոգեն, իսկ շարունակական փուլերում՝ պրոտոպորֆին և կոպրոպորֆին, ապա որոշ քսենոբիոտիկներով ախտահարումների դեպքում արյան մեջ և մեզում ի հայտ են գալիս հեմի և նրա նախորդանյութերի ավելցուկ քանակներ, հետևաբար նաև՝ պրոտոպորֆինների և կոպրոպորֆինների զգալի քանակների արտազատում մեզով և կղանքով: Ծանր դեպքերի կլինիկական նկարագիրը բնութագրվում է մեզի վառ կարմիր գույնով, որը լուսածորվում է ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությամբ: Առավել թեթև ձևերն ախտորոշվում են լաբորատոր թեստերով, երբ արձանագրվում է պորֆիրիների մակարդակի աճ: Հիվանդությունը բուժելու նպատակով առաջնայինը համապատասխան դեղի ընդհատումն է: Բուժման կանխատեսումը բարենպաստ է:

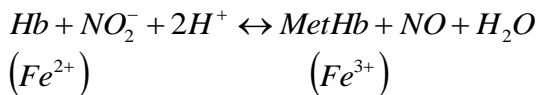
### 3.7. Մեթեմոգլոբինեմիա հարուցող նյութերի որոշ ներկայացուցիչներ

#### 3.7.1. Նիտրիտներ և նիտրատներ

Ե՛վ անօրգանական, և՛ օրգանական նիտրոմիացությունները, որոնք մոլեկուլում պարունակում են մեկ կամ մի քանի նիտրիտային (-O-N=O) խմբեր, ունակ են հարուցելու մեթեմոգլոբինեմիա:

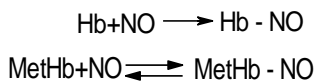
Օրգանական նիտրոմիացությունները (ամիլնիտրիտ, իզոամիլնիտրիտ, պրոպիլնիտրիտ, եռնիտրոգլիցիրին) ազոտական թթվի առաջացրած բարդ եթերներն են՝ համապատասխան միատոմ կամ բազմատոմ սպիրտների հետ: Դրանք հիմնականում կիրառվում են օրգանական սինթեզի, մասնավորապես դեղերի սինթեզի բնագավառում, իսկ որոշ նիտրատներ էլ անոթալայնիչ և սպազմոլիտիկ ակտիվությամբ օժտված դեղամիջոցներ են (նիտրոգլիցերինը և կառուցվածքով անօրգանական համալիր հանդիսացող նատրիումի նիտրոպրուսիդը (Sodium Nitroprusside- $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$ ):

Հեմոգլոբինի օքսիդացման գործընթացը նիտրիտներով (ըստ Վ.Պ. Ռեուտովի) համապատասխանում է ներքոբերյալ գծանկարին՝



Նկար 3.4

Առաջացող ազոտի մոնօքսիդը կարող է առաջացնել կայուն համալիրներ վերականգնված Hb-ի և անկայուն համալիրներ մեթեմոգլոբինի հետ.

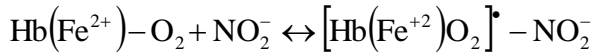


Ռեուտովի կողմից առաջադրած ռեակցիայի (նկ. 3.4) ընթանալու հավանականությունը կարելի է կանխատեսել հեմոգլոբինի օքսիդացման գործընթացին մասնակցող վերօքս զույգերի ռեդօքս պոտենցիալների արժեքների համեմա-

տությունից.

$$[E^0 \text{MetHb} / \text{Hb} = 0,15219 \text{ վ}] < [E^0 (\text{NO}_2^- / \text{NO}) = 0,374 \text{ վ}]$$

Մյուս կողմից օքսիհեմոգլոբինում հեմին կապված  $\text{O}_2$ -ի առկայությունը խոչընդոտում է նիտրիտ ( $\text{NO}_2^-$ ) իոնի մոտեցմանը հեմի երկաթին: Հավանաբար այդ դեպքում տեղի է ունենում էլեկտրոնային խտության վերաբաշխում լի-գանդին կապված թթվածնի նկատմամբ.

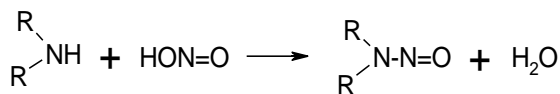


**Նկար 3.5.** Կվազիմեթեմոգլոբինային համալիրի առաջացումը նիտրիտների ազդեցությամբ

Դրա հետևանքով առաջանում են կվազիմեթեմոգլոբինային համալիրներ ( $\text{Hb}(\text{Fe}^{3+}\text{O}_2)^+ - \text{NO}_2^-$ ), որում թթվածինը առավել ամուր է կապված հեմին, և որի առկայությունը հաստատվել է սպեկտրալուսաչափությամբ (նկ. 3.5): Օքսիհեմոգլոբինի հետ նատրիումի նիտրիտի ( $\text{NaNO}_2$ )-ի ինկուբացիայի (ծվադրման) առաջին երեք ժամերի ընթացքում օպտիկական լուսակներում դիտարկվում է օքսիհեմոգլոբինին բնորոշ առավելագույն կլանման ինտենսիվության նվազում, բայց ոչ լրիվ վերացում: Կվազիօքսիդացված հեմոգլոբինները թույլ չեն տալիս մեթեմոգլոբինին լրացուցիչ էլեկտրոն ընդունելու այնպիսի վերականգնիչներից, ինչպիսիք են վերականգնված գլուտաթիոնը, ասկորբինաթթուն և խոչընդոտում են նրա անցումը լրիվ վերականգնված վիճակի: Լրիվ վերականգնումը հնարավոր է դեզօքսի ձևին անցնելուց հետո:

Մասնագետների մեկ այլ խումբ նշում է, որ մեթեմոգլոբինի կենսաբանական վերականգնումը երիթրոցիտներում դանդաղում է, քանի որ կաթնաթթուն դեհիդրվում է պիրոխաղողաթթվի: Կան հավաստի տվյալներ, որ անիլինային թունավորման դեպքում վերոհիշյալ փոփոխությունները կատարվում է ժամում 5,4%-ով:

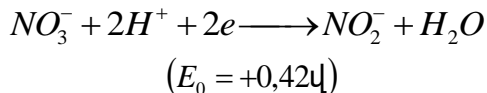
Նիտրիտներով հարուցվող մեկ այլ ախտաքիմիական գործընթաց է ստամոքսում քաղցկեղածին նյութեր առաջացնելու վերջիններիս ունակությունը: Ստամոքսում կայուն ձև հանդիսացող (տե՛ս նկ.3.6) ազոտային թթուն ( $\text{HNO}_2$ ) կենսածին երկրորդային ամինների հետ առաջացնում է քաղցկեղածին նիտրոզոամին (այս մետաբոլիտի թունավորությամբ է պայմանավորված նիտրիտների կիրառումից սպասվող վտանգը մսամթերքների վերանշակման տեխնոլոգիայում):



**Նկար 3.6.** Նիտրիտների կենսափոխարկումը քաղցկեղածին նիտրոզոամինների:

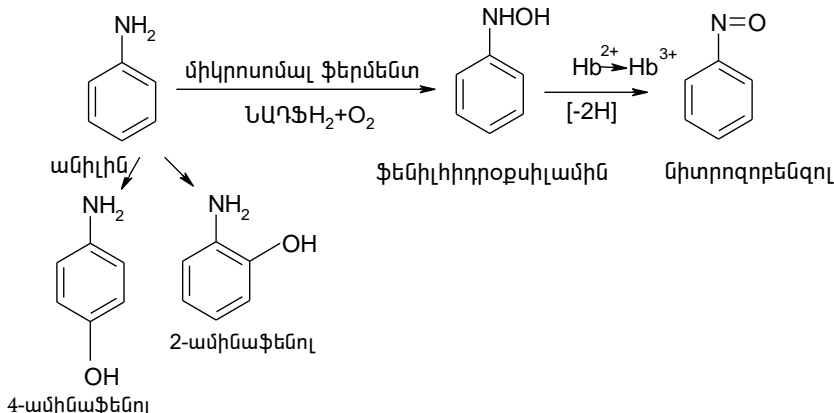
Որոշ սննդամթերքներում, այդ թվում նաև բանջարեղենում եղած մեծաքանակ նիտրատները կաթնասունների օրգանիզմում կարող են կենսափոխարկվել

թունավոր նիտրիտների: Մասնավորապես մանկահասակների դեպքում, երբ նիտրիտռեդուկտազը դեռևս ակտիվացված չէ, այդ սննդանյութերը կարող են լուրջ թունավորումների պատճառ դառնալ:



### 3.7.2. Արոմատիկ ամիններ և դրա ածանցյալները

Հակաօքսիդիչ հատկությամբ օժտված ներկանյութերի և դեղանյութերի սինթեզում խիստ անհրաժեշտ նյութ է անիլինը: Անիլինով պայմանավորված ախտահարումները կարող են ընթանալ վերջինիս ներթափանցմամբ՝ մաշկով, աղեստամոքսային և ներշնչական ուղիներով: Այս պայմաններում առկա է ինչպես մեթեմոգլոբինեմիայի, այնպես էլ հեմոլիտիկ սակավարյունության («Հայնսի մարմնիկների») զարգացման վտանգը՝



**Նկար 3.7.** Անիլինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Անիլինի ազդեցության մեխանիզմը լիովին ուսումնասիրված չէ, սակայն վերջինիս *in vitro* ձևադրումը էրիթրոցիտների սուսպենզիայում՝ չի հարուցում մեթեմոգլոբինեմիա: Միաժամանակյա կատարված *in vitro* այլ հետազոտություններից պարզվել է մեթեմոգլոբինեմիա հարուցում են անիլինի մետաբոլիկ փոխարկումների արգասիք հանդիսացող 2-ամինաֆենոլը, 4-ամինաֆենոլը և մասնավորապես ֆենիլհիդրօքսիլ ամինը (նկ. 3.7):

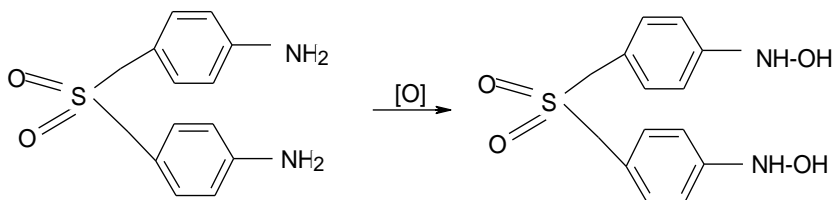
Քանի որ անիլինային սակավարյունությունը զարգանում է սուր թունավորումից մի քանի օր անց, ուստի մեթեմոգլոբինեմիայի բուժումը պետք է իրականացվի երկարատև բժշկական հսկողությամբ:

### 3.7.3. Դապսոն

Դապսոնը (4,4-դիամինադիֆենիլսուլֆատ) սուլֆանիլամիդների կառուցվածքային նմանակն է՝ սինթետիկ սուլֆոն, որը կիրառվում է որպես կանխարգելիչ միջոց մալարիայի, որոշ տեսակի դերմատիտների (մաշկաբորբերի), պսորիազի և ՁԻԱՀ-ի որոշ բարդությունների դեպքում (վերջին տարիներին սուլֆա-

նիլամիդներին համատեղ այն կիրառվում է «Pneumocystis carinii»-ով հարուցվող թոքաբորբերի դեպքում):

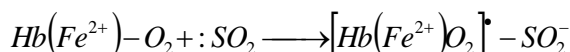
Դեղի թունավոր ազդեցությունը պայմանավորված է վերջինիս մեթենոզլոբինենիա հարուցող հիդրօքսիլամինային մետաբոլիտներով (նկ. 3.8):



**Նկար 3.8.** Դապսոնի կենսափոխարկման գծանկարը:

Դապսոնի թերապևտիկ ինդեքսը բավական ցածր է, և 200 մգ/կգ-ի դեղաբաժինների երկարատև ընդունումը կարող է հանգեցնել «Հայնսի մարմնիկների» առաջացմանը, որը կանխարգելելու նպատակով հիվանդին երկարատև ներարկվում է մեթիլենային կապույտ:

Դապսոնի գերդեղաչափերի դեպքում հնարավոր է հենոզլոբինի անդարձելի օքսիդացում՝ սուլֆմեթենոզլոբինենիայի դրսևորմամբ, որի ենթադրվող ախտաքիմիական մեխանիզմը նմանակում է (պայմանավորված սուլֆիտ և միտրիտ իոնների խիստ կառուցվածքային նմանությամբ) միտրիտներով հարուցվող ախտածնությանը.



Հենոլիզը կարող է զարգանալ թույնի ազդեցությունից 6-9 օր հետո և հանգեցնել սրտային և նյարդային խաթարումների, իսկ 4-6-րդ օրերին՝ մահացու ելքի: Օքսիդացիոն սթրեսը ձևավորվում է հիմնականում մեթենոզլոբինենիայի և ավելի պակաս՝ սուլֆմեթենոզլոբինենիայի զարգացմանը զուգընթաց: Թունայնությունը կարելի է կրճատել ստամոքսի լվացմամբ և ակտիվացված ածխի մեծ քանակների ներմուծմամբ: Այս դեպքում հենոդիալիզը, հեմոպերֆուզիան և արագացված դիուրեզը ցուցված չեն: Ծանր դեպքերում խորհուրդ է տրվում արյան փոխներարկում:

### 3.7.4. Նատրիումի միտրոպրուսիդ

**Նատրիումի միտրոպրուսիդը** ( $Na_2Fe(CN)_5NO$ ) հակազերճնշունային դեղ է, որը լայնացնում է զարկերակային և երակային անոթները: Երակային անոթալայնացման շնորհիվ (ի տարբերություն միայն զարկերակային անոթալայնիչների) նվազում է ընդհանուր ծայրամասային դիմադրությունը (ԸԾԴ) և Ջճ-ն (հատկապես դիաստոլիկը): Այն չի նպաստում սրտային արտամղման ավելացմանը այն պարզ պատճառով, որ նվազեցնում է դեպի սիրտ երակային արյան վերադարձը: Լինելով ազոտի օքսիդի դոնոր՝ դեղն իր ազդեցության մեխանիզմով նմանվում է միտրոզլիցերինին: Նրա անոթալայնիչ ազդեցությունը պայմանավորվում է NO ձերբազատող ունակությամբ, որը, ներթափանցելով անոթի հարթ մկանների

բջիջներ, ակտիվացնում է գուանիլատցիկլազը, մեծացնում է (ԳՊՄՖ)-ի քանակը և նվազեցնում ցիտոզոլային Ca-ի քանակությունը:

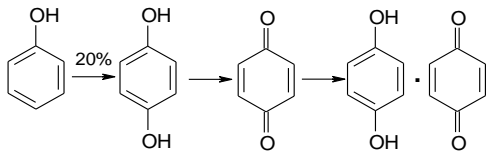
Մինչդեռ թունայնության հարցում որոշիչ դեր ունի էրիթրոցիտների կողմից կլամվող դեղի և քայքայման պրոցեսում նրանից անջատվող նիտրոզո (NO) և ցիան (CN<sup>-</sup>) խմբերի քիմիական հատկությունները: Այդ խմբերի կամ էլ վերջիններիս մասնակի վերականգնման հետևանքով առաջացող մետաբոլիտներով (հիդրօքսիլամին, ֆորմալդեհիդ, ամոնիակ) է պայմանավորվում դեղի բարձր թունայնությունը:

Մյուս կողմից նիտրոպրուսիդի մոլեկուլում առկա ցիանիդ իոնը լյարդի միտոքոնդրիումներում առաջացնում է ռոդանիտ (SCN<sup>-</sup>) իոններ, որը թեև իր թունայնությամբ զիջում է ցիանիդներին, սակայն առաջացնում է մետաբոլիկ գործընթացի որոշ բարդություններ՝ արգելակելով յոդի փոխադրումը վահանագեղձ (հատկապես դեղի 24 ժամ և ավելի կիրառելու կամ էլ երկամային անբավարարության պայմաններում): Թերևս մասնագիտական գրականությանը հայտնի են իրարամերժ տվյալներ, ըստ որի ռոդանատ և պերքլորատ անիոնները այնքան չեն խանգարում յոդիդ իոնների օքսիդիչ ներառմանը թիոքսիմի մոլեկուլ, որքան արգելակում են նրա կուտակումները վահանագեղձում:

Թունայնության ախտանշանների դրսևորումների դեպքում կիրառվում է ցիանիդային թունավորումների համալիր հակաթույներից նատրիումի նիտրիտը կամ թիոսուլֆատ պարունակող հավաքածու (հակաթունային մեխանիզմը տե՛ս «Ցիանիդներ» բաժնում): Այդ առումով երբեմն նատրիումի նիտրոպրուսիդին զուգահեռ ներարկվում է նատրիումի թիոսուլֆատ և օքսոկոբալամին:

**3.7.5. Միատոմ և բազմատոմ ֆենոլներ, քլորֆենոլներ, կրեզոլներ**

Ֆենոլները, նրանց քլորածանցյալները, այդ թվում նաև բազմատոմ ֆենոլները (պիրոկատեխին, ռեզորցին, հիդրոխինոն) բարձր թունայնությամբ օժտված նյութեր են, որոնց բնորոշ են ընդհանուր տոքսիկ հատկություններ: Այնուամենայնիվ, դրանք ներառվում են հեմատոտոքսիկների շարքում՝ պայմանավորված օքսիդացման արգասիք հանդիսացող այն ակտիվ մետաբոլիտների (խինոն և խինհիդրոն) առաջացմամբ, որոնք ունակ են հարուցելու մեթեմոգլոբինեմիա և հեմոլիզ (նկ. 3.9): Ֆենոլային թունավորումների դրսևորումներից են մեզի մուգ կանաչ գույնը, որը պայմանավորված հատկապես խինհիդրոնային մետաբոլիտով:



**Ֆենոլ հիդրոխինոն խինոն խինհիդրոն**  
**Նկար 3.9.** Ֆենոլի կենսափոխարկման գործընթացը:

Թունավորումների դեպքում ֆենոլը մեզում հայտնաբերվում է ֆենոլ-ծծմբական թթվի ձևով (Ph-OSO<sub>3</sub>H): Այդ պատճառով էլ սուլֆատ իոնների (SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>) քանակը մեզում խիստ պակասում է և, որն էլ հաշվի է առնվում ախտորոշման գործընթացում:

### 3.7.6. Մեթենոզլորինեմիայի դրսևորումները

Ախտանշանների դրսևորվածության չափը, որը հիմնականում մաշկային ծածկույթների և տեսանելի լորձաթաղանթների ցիանոզն է, պայմանավորված է արյան մեջ առկա մեթենոզլորինի պարունակությամբ (աղ.3.1):

Աղյուսակ 3.1

Մեթենոզլորինի բաղադրությունը (%)	Դրսևորումները
0-15	բացակայում է
15-20	շոկոլադագույն արյուն
20-45	գրգռվածություն, հևոցներ՝ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պահին, թուլություն, հոգնածություն, անհանգստություն, խլություն, գլխացավ
45-55	գիտակցության ընկճում
55-70	դողդրոցք, կոմա, հազվասրտություն, ռիթմաշեղումներ
70-ից բարձր	սրտային անբավարարություն, մահ

Մաշկի ցիանոզված հատվածներն ունեն կապույտից մինչև շոկոլադագույն երանգ, իսկ լորձաթաղանթներն առավել մուգ են: Տարբերակում են պերիֆերիկ (ծայրամասային) և կենտրոնական ցիանոզ: Պերիֆերիկ ցիանոզը պերիֆերիկ օրգանների հեմոպերֆուզիայի անբավարարության և հեմոդինամիկայի խանգարման, ինչպես նաև վերականգնված հեմոզլորինի ավելցուկ քանակների հետևանքն է:

Կենտրոնական ցիանոզը զարգանում է արյան մեջ սուլֆհեմոզլորինի (0,5գ/դլ և ավելի), մեթենոզլորինի (1,5 գ/դլ և ավելի) և վերականգնված հեմոզլորինի (5գ/դլ ավելի) որոշակի կոնցենտրացիաների դեպքում: Մեթենոզլորինի 15%-ից ցածր պարունակության դեպքում ցիանոզը բացակայում է, իսկ 55%-ից բարձրի դեպքում ձևավորվում են թթվածնաքաղցի դրսևորումներ:

Պերիֆերիկ (ծայրամասային) ցիանոզի դեպքում ցուցված է թթվածնային ինհալացիա, որն արդյունավետ չէ արյան մեջ մեթենոզլորինի կամ սուլֆհեմոզլորինի մեծ քանակների առկայության պայմաններում: Կախված պայմաններից՝ առանձին քսենոբիոտիկներ ունակ են հարուցելու ինչպես սուլֆ-, այնպես է մեթենոզլորինեմիա: Արդեն նշվել է, որ սուլֆհեմոզլորինեմիայի հետևանքով օքսիհեմոզլորինի փեղեկման կորը (մեթենոզլորինեմիայի համեմատ) տեղաշարժվում է դեպի աջ: Դա է պատճառը, որ արտահայտված ցիանոզի զուգակցմամբ դրսևորվում է ընդամենը աննշան շնչահեղձություն: Ջարկերակային արյունը ձեռք է բերում շագանակագույն երանգ: Սուլֆհեմոզլորինեմիան սովորաբար կյանքին սպառնացող վտանգ չի ներկայացնում:

**Լաբորատոր ախտորոշումը:** Մեթենոզլորինեմիան սուլֆհեմոզլորինեմիայից կարելի է տարբերակել հետազոտության սպեկտրագունաչափության մեթոդով: Մեթոդը հնարավորություն է տալիս իրականացնելու մեթենոզլորինի



նաև քանակական որոշումը արյան մեջ:

Լաբորատոր ախտորոշման նույնիսկ պարզագույն մեթոդների կիրառումը կարող է հնարավորություն տալ արյան մեջ հայտնաբերելու մեթեմոգլոբինի առկայությունը:

ա) Եթե գունակի (պիգմենտի) քանակությունը արյան մեջ գերազանցում է 15%-ը, ֆիլտրի թուղթը արյան կաթիլից գունավորում է շոկոլադագույն, որն արտահայտվում է նորմալ արյան գույնի հետ համեմատելու դեպքում:

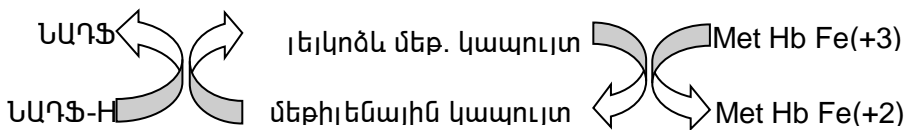
բ) Երակային արյան բալակարմիրը փոխվում է ալ կարմրի, երբ նրանում ներմուծվում է թթվածին, մինչդեռ մեթեմոգլոբին պարունակող արյան դեպքում գունափոխություն չի կատարվում:

Մեթեմոգլոբին պարունակող և հարյուր անգամ նոսրացված արյանը մի քանի բյուրեղ կալիումի ցիանիդ ավելացնելու դեպքում այն գունափոխվում է վարդագույնի (պայմանավորված ցիանմեթեմոգլոբինի առաջացմամբ): Ջանգվածային մեթեմոգլոբինենմիայի առաջացման ախտորոշիչ ախտանշաններից է մեզի շագանակագույն-սև գունավորումը և նրանում սպիտակուցների հայտնաբերումը:

### 3.7.7. Օգնություն ցուցաբերելու սկզբունքները

Սուր ինտոքսիկացիաների բուժումը մեթեմոգլոբին առաջացնող քսենոբիոտիկներով ներառում է վերջինիս օրգանիզմ ներթափանցման կանխարգելումը, թթվածնաբուժությունը, մեթեմոգլոբինը հեմոգլոբինի փոխարկող դեղերի ներարկումը, թթվահիմնային հավասարակշռության կարգավորումը, աջակցող ախտանշանային թերապիայի կիրառումը:

Մեթեմոգլոբինային հակաթույն հանդիսացող մեթիլեն կապույտը (տեստամեթիլթրոնինքլորիդ) նշանակվում է արյան մեջ 30% մեթեմոգլոբինի առկայության դեպքում, թերևս ուղեկցող սակավարյունության դեպքում այս ցուցանիշը կարող է որոշակիորեն նվազել: Մեթիլենային կապույտը կատարում է լրացուցիչ կոֆակտորի դեր. այն ՆԱԴՖ-Հ-ից էլեկտրոնը փոխանցում է մեթեմոգլոբինին (նկ. 3.10): Վերջինիս վերականգնման գործընթացը տևում է 1-2 ժամ: Ռեակցիայի ընթացքում առաջանում է հակաթույնի լեյկո ձևը, որն էլ իրականացնում է էլեկտրոնի դոնորի ֆունկցիան:



Սկար 3.10. Մեթեմոգլոբինի վերականգնման մեխանիզմը:

Չեռևաբար, որպեսզի մեթիլենային կապույտը էրիթրոցիտներում իրագործի հակաթույնի ֆունկցիան, անհրաժեշտ է ՆԱԴՖ-Հ-ի չափավոր բաղադրություն: Մեթիլենային կապույտով և նրա լեյկո ձևով ձևավորված վեր-օքս համակարգը գործում է դարձելիորեն: Օքսիդացված ձևի ավելցուկային քանակների (դեղի մեծ չափաբաժինների ներմուծում) դեպքում կարող է զարգանալ լրացուցիչ մեթեմոգլոբինենմիա:

երիթրոցիտներում ՆԱԴՖԻ-ի և Գ-6ՖԴԻ-ի անբավարարությամբ հիվանդներին մեթիլենային կապույտի նշանակումը հենոլիզի հարուցման վտանգ է ներկայացնում:

Մեթիլենային կապույտը ներարկվում է 6/ե (0,1-0,2 մլ/կգ 1%-անոց լուծույթի ձևով): Եթե ինտոքսիկացիայի ախտանշանները չեն վերանում, խորհուրդ է տրվում ներարկումը կրկնել մեկ ժամ հետո՝ նախապես արյան մեջ որոշելով մեթ-հենոգլոբինի քանակը: Դեղի թունավոր չափաբաժինը 7-15 մգ/կգ է: Թունայնությունը պայմանավորվում է հակաթույնի օքսիդացված ձևի՝ հենոգլոբինը օքսիդացնելու ունակությամբ: Ջարգանում է հենոլիզ, հիպերբիլիռուբինեմիա, սակավարյունություն, և արյան մեջ ձևավորվում են «Յայնցի մարմնիկներ»: Հակաթույնի կիրառումից հնարավոր են այնպիսի կողմնակի երևույթների զարգացում, ինչպիսիք են գլխացավը, գիտակցության կորուստը, դողը (տրեմորը), փսխումը: ԷՍԳ-ի վրա ի հայտ են գալիս T և R ատամիկների ամպլիտուդի իջեցում: Թույնի հետ անմիջական փոխազդեցության ունակ է նաև ասկորբինաթթուն, որի դեպքում թերևս փոքր է թունազերծման պրոցեսի արագությունը, և այն կիրառելի է միայն ռեդուկտազի անբավարարությամբ պայմանավորված մեթ-հենոգլոբինեմիայի դեպքում:

### 3.8. Թունավորումներ ազոտի անօրգանական միացություններով

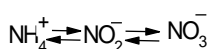
Օրգանիզմ ներթափանցող ազոտի օրական քանակը տատանվում է 7,13-15,8գ սահմաններում: Օրգանիզմում մշտապես ընթանում են սպիտակուցների միաժամանակյա սինթեզ և ճեղքում: Արյան միջոցով հյուսվածքներ են փոխադրվում ամինաթթուներ և ցածրամոլեկուլային պեպտիդներ: Երիթրոցիտներում պարունակվում է 4 անգամ ավելի շատ ազոտ, քան արյան պլազմայում:

- Ազոտի անօրգանական միացությունները, այդ թվում նաև նրա օքսիդները ( $\text{NO}$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $\text{N}_4\text{O}_{10}$ ), ջրածնական միացություններից՝ ամոնիակը ( $\text{NH}_3$ ), ամոնիումային աղերը ( $\text{NH}_4^+$ ), հիդրազինը ( $\text{N}_2\text{H}_4$ ), հիդրօքսիլ ամինը ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) միմյանցից տարբերվում են իրենց թունայնություն հարուցող մեխանիզմներով: Սակայն որպես ընդհանուր օրինաչափություն դրանք բոլորը (բացառությամբ նիտրատների) անհամամասնական ճեղքման հետևանքով օքսիդանում են նիտրատների ( $\text{NO}_3^-$ ) և ազատ ազոտի ( $\text{N}_2$ ): Դա բնորոշ է օրգանիզմի ինչպես թթվային, այնպես էլ հիմնային միջավայրերին:

- Կլինիկական գործընթացում հաճախ են պատահում հիպերամոնիումեմիաների դեպքեր, որոնք լյարդի ախտահարման և հիմնականում հեպատիտի և ցիռոզի հետևանքներ են: Օրգանիզմում այն կարող է առաջանալ ինչպես ամինաթթուների դեզամինացման ռեակցիաների հետևանքով, այնպես էլ աղիքների մանրէային միկրոֆլորայի ազդեցությամբ՝ սպիտակուցների նեխման գործընթացում: Դրանց ավելանում է նաև էկզոգեն (արտածին) թունավորումների վտանգը: Բոլոր դեպքերում ամոնիակը չափազանց թունավոր միացություն է, որի թունազերծումն ընթանում է լյարդում: Ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում, արյան մեջ և բջիջների ցիտոզոլում այն ամոնիում իոնի ( $\text{NH}_4^+$ ) կարգավիճակում է, որի կոնցենտրացիան կազմում է 0,5-0,7 մգ/լ:

• Հետևաբար բարձր թթվայնության (pH-ի ցածր ցուցանիշների) պայմաններում ամոնիակը վտանգավոր է միայն մեծ կոնցենտրացիաներով, իսկ ալկալոզի (pH-ի առավել բարձր ցուցանիշների) դեպքում լետալ արդյունքի կարող են հանգեցնել նրա նույնիսկ փոքր քանակները, որն ակնհայտ երևում է pH-պոտենցիալ կախվածությունը բացահայտող 3.11 գրաֆիկից: Անցնելով օրգանիզմ՝ այն պրոտոնացվում է համաձայն ներքոբերյալ հավասարման՝  $NH_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+$ , որից նույնպես կարելի է ենթադրել, որ ամոնիակի թունայնությունը պայմանավորված է ոչ թե ամոնիում  $NH_4^+$  իոնով, այլ անմիջական ամոնիակի  $NH_3$  մոլեկուլներով:

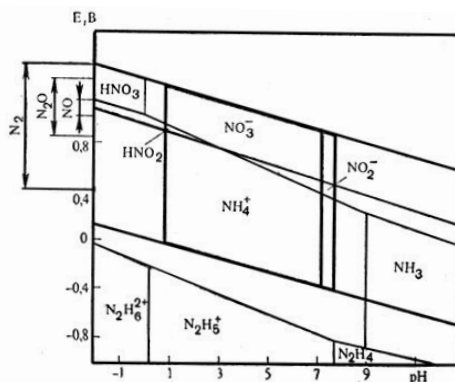
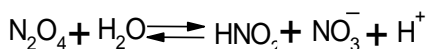
Նույն գրաֆիկից հետևում է, որ թթվային միջավայրում հնարավոր է ամոնիումային միացությունների անմիջական փոխարկումը նիտրատների՝  $NH_4^+ \leftrightarrow NO_3^-$ , իսկ pH-ի մյուս բոլոր ցուցանիշների դեպքում կանխատեսվում է նաև ազոտ պարունակող միջանկյալ այլ միացությունների առաջացում՝ համաձայն հետևյալ սխեմայի.



Բոլոր դեպքերում արյան մեջ ամոնիում իոնի կոնցենտրացիայի նույնիսկ աննշան բարձրացումը հանգեցնում է բազմապիսի թունային հետևանքների, այդ թվում նաև արյան համակարգը վտանգող ալկալոզի առաջացմանը: Դրա հետևանքով մեծանում է հենոզլոբինի խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ, և զարգանում են հյուսվածքային թթվածնաքաղց, հիպերկապնիա, հիպոէներգետիկ վիճակ: Թերևս հիպերամոնիումենմիան ԿՆՀ-ի համար առավելապես վտանգավոր է այնքանով, որ,  $NH_4^+$ -իոնը խոչընդոտելով  $Na^+, K^+$  իոնների ներթափանցումը թաղանթներով, կարող է ընկճել նյարդային ինպուլսի առաջացումը: Այդ նկատառումով ամոնիակի նյարդատոքսիկ ազդեցության մեխանիզմը կքննարկվի համապատասխան բաժնում:

Քանի որ ազոտային փոխանակության վերջնական արգասիքը միզանյութն է (urea), ապա հիպերամոնիումենմիայի դեպքում ժամանակակից բժշկության ամենաարդյունավետ դեղամիջոցներից է L-օրնիտինասպարտաը (Hepamerz), որն առաջին հերթին կապում է ամոնիակը և ակտիվացնում միզանյութի սինթեզը:

• Եթե ազոտի մոնօքսիդը արյան մեջ կարող է առաջացնել կայուն համալիրներ վերականգնված Hb-ի և անկայուն համալիրներ մեթեմոզլոբինի հետ, ապա  $N_2O_4$ -ը ենթարկվում է անհամասնական ճեղքման՝ համաձայն հետևյալ հավասարման՝



Նկար 3.11. pH-պոտենցիալ կախվածությունն ազոտի միացությունների համար:

Անշուշտ, նշված բոլոր պրոցեսներն ուղեկցվում են արյան պատկերի կենսաքիմիական փոփոխություններով:

**Ազոտի ենթօքսիդ:** Ցնդող և ընդհանուր անզգայացնողներից է նաև ազոտի ենթօքսիդը ( $N_2O$ ), որը կիրառվում է ոչ միայն վիրահատական միջամտությունների ժամանակ ներշնչական անզգայացնողի դերում, այլև ծանր ցավային համախտանիշների և սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է վերջինիս երկարատև ինհալացիա (5-7 ժամ), որը, սակայն, կհանգեցնի լեյկոպենիայի, մեգալոբլաստային սակավարյունության, թրոմբոցիտոպենիայի, նյարդախտի: Դա պայմանավորված է վիտամին  $B_{12}$ -ի մոլեկուլում կոբալտի օքսիդացմամբ՝ հանգեցնելով ոսկրածուծում ԴՆԹ-ի սինթեզին մասնակցող մեթիոնինսինթետազի ակտիվության որոշակի կորստի: Նման կողմնակի ազդեցություններն անհրաժեշտ է հաշվի առնել՝ որպես վիրահատարաններում աշխատող բուժանձնակազմին սպառնացող վտանգի գործոն:

### 3.9. Կարբոքսի հեմոգլոբինեմիա

Կարբոքսիհեմոգլոբինեմիայի առաջացման վտանգը հիմնականում պայմանավորված է ածխածնի (II) օքսիդով ( $CO$ ) և մետաղկարբոնիլային համալիրներով (հատկապես երկաթի և նիկելի կարբոնիլներով ( $Ni(CO)_4$ ,  $Fe(CO)_5$ ) հարուցվող թունավորումների դեպքում:

Նման տեսակի ախտածնության մասնավոր դեպքեր են դիտվել նաև որոշ օրգանական լուծիչներով՝ մասնավորապես դիքլորմեթանով թունավորումների դեպքում, քանի որ վերջինիս մետաբոլիկ արգասիքներից մեկը ածխածնի (II) օքսիդն ( $CO$ ) է: Վերջինս ծայրահեղ թունավոր գազ է, որը տեղակալում է հեմի թթվածնին և այլ հեմ պարունակող սպիտակուցներին (միոգլոբին, ցիտոքրոմօքսիդազ)՝ սահմանափակելով թթվածնի մուտքը հյուսվածքներ և ընկճելով հյուսվածքային շնչառությունը: Առաջացած կարբոքսիհեմոգլոբինն ունի բոսոր կարմիր գույն, որով էլ բացատրվում է մաշկի և լորձաթաղանթների վառ կարմիր գունավորումը հիշյալ թունավորումների դեպքում: Հեմոգլոբինում կենտրոնական ատոմ հանդիսացող  $Fe(II)$ -ի և լիգանդի դերում հանդես եկող  $CO$ -ի քիմիական կապի ամրությունը բնութագրվում է կարբոքսիհեմոգլոբինի գոյացման հաստատունով ( $K_{HbCO}$ ), որը 200-300 անգամ մեծ է օքսիհեմոգլոբինի գոյացման հաստատունից ( $K_{HbO_2}$ ):

#### 3.9.1. Շնոլ գազով թունավորման ախտածնությունը

Թունավորման դեպքում առաջանում է հեմային հիպօքսիա, որը առանձնահատուկ տեղ է գրավում սուր շնչառական անբավարարություն առաջացնող էկզոգեն ինտոքսիկացիաների շարքում: Էրիթրոցիտների տոքսիկ ախտահարումից զատ հնարավոր է նաև հյուսվածքային շնչառության խանգարումներ՝ պայմանավորված երկվալենտ երկաթ պարունակող ցիտոքրոմօքսիդազի պաշարմամբ (տես «Թոքերի թուլներ»): Հեմային և որոշակի չափով նաև հյուսվածքային հիպօքսիա զարգանալու հետևանքով առաջին հերթին տուժում են ԿՆՀ-ի

Ֆունկցիաները, որն էլ հիմնականում պայմանավորում է ինտոքսիկացիայի ախտանշանների դրսևորումները: Սկզբնական ախտանշաններն ի հայտ են գալիս արյան մեջ կարբօքսիհեմոգլոբինի 10-20% կոնցենտրացիայի դեպքում, իսկ մահը զարգանում է, երբ վերջինիս է վերածվում հեմոգլոբինի 70%-ը:

ԿՆՅ-ի կողմից զարգացող ախտահարումների հիմնական կլինիկական դրսևորումներն են գլխացավը, անհանգստությունը, սրտխառնոցը, փսխումը, առիթմիան, գիտակցության մթազնումը, իսկ ծանր դեպքերում՝ նաև կոմատոզ վիճակը: Ուղեղային հյուսվածքներում հաճախ են զարգանում կազմալուծիչ պրոցեսներ: Սուր ախտահարման առավել հաճախ արձանագրվող դրսևորումներն են հիպօքսիայի հետևանքով զարգացող թոքերի չափավոր այտուցը, սուր երիկամային անբավարարությունը: Ցիանոզը սովորաբար բացակայում է, հետևաբար մաշկը, նույնիսկ ծանր հիպօքսիայի դեպքում մնում է վարդագույն: Մահը հաճախ վրա է հասնում շնչառական անբավարարությունից: Թունավորման բարենպաստ ավարտի դեպքում որպես հետևանքներ դրսևորվում են տեսողության, լսողության, հիշողության խանգարումներ, հնարավոր է նաև պարեզների, կաթվածների, հոգեկան խանգարումների տարբեր ծանրության աստիճաններով դրսևորումներ, ինչպես նաև մաշկի տրոֆիկ ախտահարումներ: Հոգեկան խանգարումները կարող են ի հայտ գալ անգամ թունավորումից մի քանի շաբաթ անց, ավելին՝ զարգանալ և պահպանվել ամբողջ կյանքի ընթացքում:

Ընդհանուր առմամբ, ելնելով միայն կլինիկական տվյալներից, ախտորոշումը դժվարանում է, ուստի անհրաժեշտ է իրականացնել նաև արյան, իսկ որոշ դեպքերում էլ թունավորված տեղանքի հետազոտություն:

### **3.9.2. Շնոլ գազի հայտնաբերման եղանակները արյան մեջ և թունավորված տեղանքում**

Շնոլ գազով սուր թունավորումները ախտորոշելու նպատակով անհրաժեշտ է որոշել կամ կարբօքսիհեմոգլոբինի առկայությունը արյան մեջ, կամ CO-ի քանակը արտաշնչած օդում:

Որպես ծանր թունավորման ցուցանիշ՝ արյան մեջ CO-ի կոնցենտրացիան որոշելու անհրաժեշտությունն առաջանում է դատական թունագիտության պահանջներից ելնելով: Գոյություն ունեն արյան մեջ CO-ն հայտնաբերելու պարզագույն մեթոդներ.

1) Հետազոտման համար վերցվում է հեպարինով կամ այլ կայունացուցիչով (արյան մակարդելիությունը կանխելու նպատակով) մշակված արյուն: Թունավորված և նորմալ արյան մուշներին (նոսրացված 1:4 հարաբերությամբ) համապատասխանաբար ավելացվում է եռակի ծավալով 1%-անոց տանինի լուծույթ: Նորմալ արյունն ընդունում է գորշ գույն, իսկ կարբօքսիհեմոգլոբին պարունակող արյունը պահպանում է գույնը:

2) Նույնանման փորձարկում կատարվում է ֆորմալինով, որի դեպքում նորմալ արյունն ընդունում է գորշ կարմրավուն գույն, կարբօքսիհեմոգլոբինային խառնուրդը, անգամ մի քանի շաբաթ տևողությամբ պահպանում է իր գույնը:

3) Նշված ազդանյութերի բացակայության դեպքում կարելի է օգտագործել 30%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդ, որն ավելացվում է 1:100 հարաբերությամբ նոսրացրած (արյուն-ջուր) մոնոչին: Կարբօքսի հեմոգլոբինի բացակայության դեպքում այն ստանում է սև կանաչավուն երանգ, իսկ հակառակ դեպքում վարդագույնը պահպանվում է:

4) Արյան մեջ կարբօքսիհեմոգլոբինը հայտնաբերելու զգայուն եղանակ է միկրոդիֆուզիայի մեթոդը: Վերջինս հիմնված է թթվային միջավայրում պալադիումի քլորիդի ( $PdCl_2$ ) և ածխածնի մոնօքսիդի փոխազդեցության ռեակցիայի վրա (միկրոդիֆուզիայի մեթոդի նկարագրությունը տես «Թունագիտական քիմիա», Կ.Ս. Մարգարյան):

**CO-ի հայտնաբերումը օդում:** Մեթոդը հիմնված է այն բանի վրա, որ օդում եղած CO-ն կլանվում է կենդանու (ցուլի) արյամբ, երբ 20մլ օդը հաջորդաբար բաց են թողնում երկաթարջասպ և NaOH պարունակող թարմ լուծույթի, այնուհետև՝ ցուլի 5մլ նոսրացված արյան միջով: Այդ ձևով մշակված արյունը հետազոտում են սպեկտրալ և քիմիական ճանապարհով: Ստացված լուսակը համեմատվում է ստուգիչ (ցուլի արյուն) արյան հետ, որը կարբօքսիհեմոգլոբին չի պարունակում:

### 3.9.3. Արյան մեջ կարբօքսիհեմոգլոբինի հայտնաբերման սպեկտրալուսաչափական մեթոդ

Դատական թունագիտության պահանջները բավարարելու նպատակով կարբօքսիհեմոգլոբինի քանակական որոշումն արյան մեջ հիմնված է նատրիումի դիթիոնիտով ( $Na_2S_2O_4 \cdot 2H_2O$ )՝ օքսիհեմոգլոբինի ( $HbO_2$ ) և մեթեմոգլոբինի վերականգնման ռեակցիաների վրա, մինչդեռ կարբօքսի-հեմոգլոբինը դիթիոնիտի հետ չի փոխազդում:

0,2մլ արյանն ավելացվում է 25մլ ամոնիակի լուծույթ և խառնվում: Նմուշը բաժանվում է երեք հավասար բաժինների՝ A (լուծ.1), B (լուծ.2), C (լուծ.3):

Առաջին բաժինը (լուծ.1) պահվում է հերմետիկ փակված փորձանոթում, երկրորդ բաժինը (լուծ. 2) 5-10 րոպե տևողությամբ հազեցվում է ածխածնի մոնօքսիդով, մինչև ընթանա  $O_2$ -ի լրիվ տեղակալում (100%-անոց HbCO ստանալու նպատակով): Երրորդ բաժինը (լուծ. 3) մոտ 10 րոպե տևողությամբ հազեցվում է մաքուր թթվածնով ( $O_2$ -ով խտացված օդ), մինչև վերջինիս ամբողջությամբ տեղակալի CO-ն (0% HbCO): Բոլոր երեք բաժիններին էլ ավելացվում է ոչ մեծ քանակությամբ (մոտ 20 մգ) նատրիումի դիթիոնատ ( $Na_2S_2O_4 \cdot 2H_2O$ ), 10 մլ ամոնիակի լուծույթ և խառնվում: Կարբօքսիհեմոգլոբինը (HbCO) դիթիոնատի հետ չի փոխազդում, մինչդեռ մեթեմոգլոբինը վերականգնվում է: Սպեկտրի տեսանելի մարզում չափվում է 540 և 579նմ ալիքի երկարությամբ համապատասխանող կլանումը: Որպես համեմատական լուծույթ օգտագործվում է նատրիումի դիթիոնիտը ամոնիակի ջրային լուծույթում: Կարբօքսիհեմոգլոբինի կլանման չափը կարելի է հաշվել հետևյալ բանաձևով:

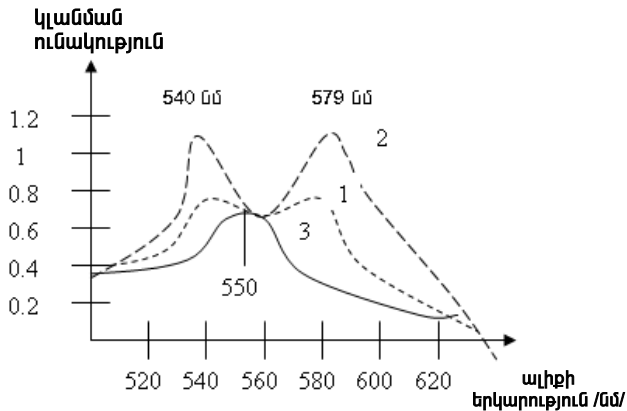
$$HbCO\% = \frac{(A_{540}/A_{579}\text{լուծույթ1}) - (A_{540}/A_{579}\text{լուծույթ3})}{(A_{540}/A_{579}\text{լուծույթ2}) - (A_{540}/A_{579}\text{լուծույթ3})} \cdot 100$$

որտեղ՝

$A_{540}/A_{579}$  (լուծ.2) = 1,5, համապատասխանում է 100%-անոց HbCO

$A_{540}/A_{579}$  (լուծ.3) = 1,1, համապատասխանում է 0% HbCO:

A (լուծ.1) լուծույթի կլանման սպեկտրում (նկ. 3.12.) երկու համաչափ էլուստների առկայությունը (ճագարի ականջներ) CO-ով թունավորմանը բնութագրական ցուցանիշ է:

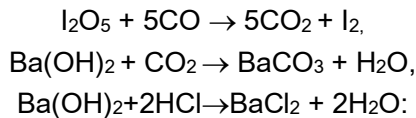


**Նկար 3.12.** CO-ով թունավորված արյան նմուշի էլեկտրոնային լուսակները՝

1. թունավորված արյունը առանց CO-ով մշակման,
2. թունավորված արյունը CO - ով լրացուցիչ մշակումից հետո (100%-անոց HbCO),
3. արյունը թթվածնով մշակելուց հետո (0% HbCO):

### 3.9.4. Շնուլ գազի քանակական որոշումը թունավորված տեղանքներում

Մեթոդի հիմքում որոշակի քանակով օդում պարունակվող ածխածնի մոնօքսիդի (CO) օքսիդացումն է յոդային անհիդրիդով ( $I_2O_5$ ) և առաջացող (IV) օքսիդի ( $CO_2$ ) կլանումը բարիտաջրով: Բարիումի հիդրօքսիդի ավելցուկը տիտրվում է աղաթթվով: Քանակական գործընթացի հիմքում հետևյալ քիմիական ռեակցիաներն են՝



### 3.9.5. Շնուլ գազով թունավորումների բուժումը և կանխարգելման մեթոդները

Թունագերծման բոլոր մեթոդներն ուղղված են նպաստելու կարբօքսիհեմոգլոբինի դիսոցման տեղաշաժին և օրգանիզմից թույնի (ածխածնի մոնօքսիդի) դուրսբերմանը:

Բուժումը սահմանափակվում է՝ տուժածին հեռացնելով աղտոտված տեղանքից՝ կիրառելով արհեստական շնչառություն, սիրտ-անոթային միջոցներ և թթվածնաբուժություն. օգտագործվում է 100%-անոց թթվածնով թրջված դիմակներ: Այս պայմաններում CO-ի հետ հեմոգլոբինի ունեցած դարձելի կապի պատճառով կարբօքսի հեմոգլոբինն (HbCO) արագ քայքայվում է: Որոշ դեպքերում թթվածինը տրվում է բարձր ճնշման պայմաններում, որն առավել արդյունավետ է հետագա բարդությունները կանխելու նպատակով:

Միջին և ծանր աստիճանի թունավորումների դեպքում հակաթույն է ացի-  
զոլը, որի ներարկումը լավացնում է թթվածնի փոխադրման ֆունկցիան:

Թոքերի օդափոխումը ուժեղացնելու նպատակով որպես շնչառական  
կենտրոնի խթանիչ ներմուծվում են ցիտիտոն (1մլ ե/մ, 0,3մլ ն/ե), կորդիամին  
(կորազոլ, կոֆեին ե/մ), իսկ արյան փոքր շրջանառության արյունահոսքը դան-  
դաղելու դեպքում բաց է թողնվում 250-300մլ արյուն: Խիստ գրգռվածության  
դեպքում տրվում է MgSO<sub>4</sub>-ի 25% լ-թ, 5-10մլ մ/մ:

### 3.10. Արյան ձևավոր տարրերի քանակական փոփոխություններ

Որոշ թունավոր նյութերի ազդեցությամբ հնարավոր են արյան բջջային  
կազմի էական փոփոխություններ: Ինտոքսիկացիայի առավել արտահայտված  
դրսևորումներից են սակավարյունությունը (հեմալույծ և ապլաստիկ), լեյկոպե-  
նիան, թրոմբոցիտոպենիան, լեյկեմիան:

#### 3.10.1. Հեմոլիտիկ սակավարյունություն

Քիմիական ծագմամբ սակավարյունությունների շարքում առավել հաճախ  
առաջացող ախտածնության տեսակ է հեմոլիտիկ (հեմալույծ) սակավարյունու-  
թյունը: Ներանոթային հեմոլիզ առաջացնող քիմիական նյութերը կարելի է դա-  
սակարգել հետևյալ ենթախմբերում՝

1. էրիթրոցիտներ քայքայող (որոշակի չափաբաժիններից և բոլոր թունա-  
վորվածների դեպքում),
2. ձևավոր տարրերի հեմոլիզ հարուցող (Գ-6Ֆ-դեհիդրոգենազի ժառան-  
գական անբավարարությամբ անհատների դեպքում),
3. իմունոալերգիկ հեմոլիտիկ սակավարյունություն հարուցող:

Հիշյալ դասակարգումը որոշակիորեն պայմանական է: Հետևաբար նշված  
նյութերի շարքում բավականին շատ են այնպիսիք, որոնց դեպքում բացակայում  
է ընտրողականությունը:

### Ներանոթային հեմոլիզ առաջացնող նյութեր

#### 1. էրիթրոցիտներ քայքայող

անհլին ֆենոլ	քլորոֆորմ կապար, պղինձ	եռբրոմֆենոլ եռնիտրոբենզոլ
արսին	հիդրոխինոն	եռնիտրոտոլուոլ
բենզոլ	նավթալեն	միտրոբենզոլ
տոլուոլ	միտրիտներ	սարդի և օձի թույներ
մեթիլքլորիդ	միտրատներ	

#### 2. Ձևավոր տարրերի հեմոլիզ հարուցող նյութեր

#### (Գ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի պակասուրդով անհատների դեպքում)

ացետանիլիդ	մեթիլեն կապույտ	քլորամֆենիկոլ
ացետիլսալիցիլաթու	ֆուրազոլիդոն	սուլֆամեթօքսի-պիրիդազին
ասկորբինաթու	նավթալեն	սուլֆամիլամիդներ
հիդրազին	N -ացետիլսուլֆամիդ	նավթալեն



### 3. Ինունալերգիկ հենոլիտիկ սակավարյունություն առաջացնող նյութեր

<i>պարա-ամինոսալիցիլաթթու</i>	ֆենիլբութազոն (բութադոն)
ալֆամեթիլդոֆա	ինդոնետացին
ցեֆալոսպորիններ	իզոնիազիդ
խինիդին	պենիցիլին
խինին	ռիֆամպիցին
քլորպրոմազին	սուլֆանիլամիդներ
քլորդիազեպոքսիդ	տոլուբութամիդ
դիֆենիլհիդանտոին	ֆենացետին

Հենոլիտիկների I խմբին պատկանող նյութերի մի մասի (բենզոլը, տոլուոլը, դինիտրոբենզոլը, քլորոֆորմը) ունեցած ազդեցությունը էրիթրոցիտների թաղանթների վրա ընթանում է արյան մեջ շրջանառվող նյութի ուղղակի ազդեցությամբ՝ կամ անմիջականորեն քայքայելով դրանք, կամ էլ համապատասխան մետաբոլիտներով (որոնք հիմնականում օքսիդացման արգասիքներ են):

Էրիթրոցիտներ քայքայող նյութերի մյուս մասը հիմնականում մեփեմոգլոբինեմիա առաջացնողներ են, հետևաբար դրանց ազդեցությամբ զարգացող ինտոքսիկացիաների դեպքում հենոլիզը դրսևորվում է որպես կողմնակի ազդեցություն: Այդպիսի տոքսիկանտների նկատմամբ առանձնապես զգայուն են գլուտաթիոն-ռեդուկտազի և Գ-6Ֆ-ԴՅ-ի անբավարարություն ունեցող հիվանդները: Սակայն նշված նյութերի բարձր դեղաբաժինները հենոլիզ կարող են հարուցել նաև ֆերմենտների արատից զերծ անհատների դեպքում:

#### 3.10.2. Առաջին խմբի որոշ թույլների համառոտ բնութագիրը:

##### Արսեն և դրա միացությունները

Քանի որ թունագիտության մեջ հաճախ է ծագում արսեն պարունակող տոքսիկանտներով (ռեդ-օքս պոտենցիալի տարբեր արժեքներ ունեցող) հարուցվող թունավոր մեխանիզմները տարբերակելու և համապատասխան հակաթույների ճիշտ ընտրության հարցում կողմնորոշվելու խնդիրներ, ուստի նպատակահարմար ենք գտնում արսենի բոլոր միացություններով հարուցված թունավորումներին վերաբերող օրինաչափությունները քննարկել համատեղ՝ անկախ ախտածնության ձևից:

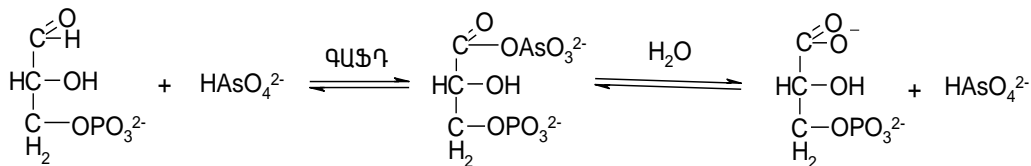
Դեռևս Էրլիխի վաղ շրջանի աշխատանքներում բացահայտվել է, որ արսենի միացությունների նյութափոխանակությունը և թունայնության չափը կախման մեջ է դրանց քիմիական կայունությունից, որն իր հերթին պայմանավորված է օրգանիզմի ներքին վիճակը բնորոշող պարամետրերով՝

1. կենսահամակարգի pH-ով,
2. ֆիզիոլոգիական վերօքս պոտենցիալով ( $E_0$ ):

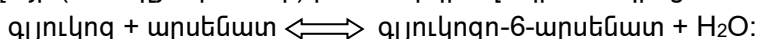
Գրաֆիկում (3.13) ֆիզիոլոգիական տիրույթի կենտրոնական հատվածը ( $-0,414 < E_0 < 0,8$ ), ( $1 < pH < 8$ ) զբաղեցնում է արսենային ( $HAsO_2$ ) թթուն: Առավել դրական պոտենցիալների տիրույթը ( $E_0 > 0,0$ ) համապատասխանում է դիհիդրոարսեն-



ծընթաց հանդիսացող ֆոսֆորոլիտիկ ռեակցիաներից մեկի՝ ԱԿՖ-ից ԱեռՖ-ի առաջացման ուղղությունը, որի հետևանքով չի արգելակվում գլիցերալդեհիդ-3-ֆոսֆատի օքսիդացումը, այլ ընդհատվում է ԱեռՖ-ի սինթեզը՝



• Համանման մեխանիզմով արսենատները կարող են համապատասխան արսենատային եթերներ առաջացնել գլյուկոզի հետ, ընդ որում ոչ միայն սախարոզայի ֆերմենտատիվ ճեղքման դեպքում, այլ նաև ինքնաբերաբար՝ արսենատների և գլյուկազայի (նաև գլյուկոնատի) խառնուրդի ձվադրման պրոցեսում:



• Տեղակալելով ֆոսֆատներին՝ արսենատները պաշարում են նաև ԴՆԹ-պոլիմերազը: Թունազերծման պրոցեսում արսենատներն օրգանիզմում կարող են կենսափոխարկվել արսենիտների, որոնք այնուհետև մեթիլացվում են, և որը սպեցիֆիկ է մարդու, բայց ոչ կենդանիների մետաբոլիկ համակարգին (մեթիլացման տոքսիկոկինետիկային և տոքսիկոդինամիկային վերաբերող մանրամասները տե՛ս «Թունաբանական քիմիա» դասագրքում):

• Տարրային արսենը (կոլոիդ կարգավիճակում) պերօրալ կամ մկանային ներարկման դեպքում ցուցաբերում է թունայնություն այն չափով, ինչ չափով կենսահամակարգում այն ունակ է փոխակերպվելու կայուն արսենային թթվի՝



Թեպետ թերմոդինամիկորեն այս գործընթացը հնարավոր է, սակայն այն փոքր արագություն ունի, հետևաբար տարրային արսենն ավելի քիչ թունավոր է, քան նրա միացությունները:

**Արսին:** Արսինը ( $\text{AsH}_3$ ) անգույն, սխտորի հոտով գազ է, որով թունավորման վտանգը հավանական է ինչպես քիմիական սինթեզում, այնպես էլ կենցաղում (առաջանում է մարտկոցները լիցքավորելու գործընթացում): Արսինի հարուցած սուր թունավորումները պայմանավորված են էրիթրոցիտների հետ ունեցած փոխազդեցությամբ, որը հանգեցնում է վերջիններիս հեմոլիզի, և որին կարող է հետևել պանցիտոպենիայի և էրոզիոֆիլիայի դրսևորումները (հեմոգլոբինն ընկնում է մինչև 30, նույնիսկ 20 միավոր), ինչպես նաև սուր երիկամային անբավարարության զարգացումը:

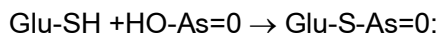
Արդյունաբերական վթարների դեպքում մահացությունը մոտ 20% է: Մահացու դեղաբաժինը՝  $\text{LD}_{100}=250$  մգ/մ<sup>3</sup>:

Այն փաստը, որ կենսահամակարգերում արսինի կայունության տիրույթը ( $E_{\text{As}/\text{AsH}_3}=-0,225\text{վ}$ ) դուրս է ֆիզիոլոգիական pH-ի ցուցանիշից և ֆիզիոլոգիական պոտենցիալին (0,82վ) համապատասխանող մարզից, պայմանավորում է նրա ցուցաբերած վերականգնիչ հատկությունները: Հետևաբար, արսինի արագ օքսիդացման գործընթացը օքսիհեմոգլոբինով համապատասխանում է հետևյալ

քիմիական փոխարկմանը՝  $\text{HbO}_2 + 2\text{AsH}_3 \rightarrow \text{Hb} + 2\text{HAsO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ :

Նման վերլուծությունը հիմք է հանդիսանում ենթադրելու, որ արսինի կենսափոխարկման արգասիք հանդիսացող արսինային թթուն ( $\text{HAsO}_2$ ) պաշարում է էրիթրոցիտների SH-խմբերը, ինչը հավանաբար իր ազդեցությունն է ունենում էրիթրոցիտների վրա՝ պրոտոպլազմայի կոլոիդներին կապվելու պրոցեսում: Լրիվ օրինաչափ է, որ արսինով ծանր թունավորումների դեպքում թիոլային հակաթույներն արդյունավետ չեն, այլ անհրաժեշտ է արյան փոխներարկում:

Դրա գործնական ապացույցն այն է, որ արսինի առաջացրած ախտահարումները դրսևորվում են էրիթրոցիտներում գլուտաթիոնի կոնցենտրացիայի նվազմամբ, ինչը պայմանավորված է վերջինիս (Glu-SH-ի) և արսենային թթվի (արսինի օքսիդացման արգասիք) փոխազդեցությամբ՝



Մինչդեռ հայտնի է, որ գլուտաթիոնը խիստ անհրաժեշտ է էրիթրոցիտների թաղանթների ամբողջականությունը պահպանելու համար: Եթե գլուտաթիոնի սինթեզման արագությունը գերազանցում է վերջինիս քայքայման (արսինի առկայությամբ) արագությանը, հեմոլիզ չի ընթանում, իսկ հակառակ դեպքում սուր հեմոլիտիկ ռեակցիան անխուսափելի է. հետևաբար թունավորման դրսևորումները և կլինիկական ախտանշանները բնորոշ են էրիթրոցիտների հեմոլիզի դրսևորումներին:

Արսինով թունավորումներին բնորոշ ախտանշանների եռյակ է որովայնային ցավերը, դեղնությունը, արյունամիզությունը: Գաղտնի շրջանը տևում է 2-24 ժամ:

Խելատագոյացնող նյութերից բրիտանական անտիուլիզիտը (այն լավ է լուծվում գետնանուշի յուղում, իսկ վերջինս ն/ե չի տրվում), ցուցված չէ ալերգիկ հիվանդներին: Առավել արդյունավետ է դիմերկապտոսաթաթթուն, որն ընդհանուր առմամբ կապում և արագացնում է մետաղների, իսկ տվյալ դեպքում արսենի միացությունների դուրսբերումն օրգանիզմից: Կիրառվում է նաև D-պենիցիլամին, թեև առավել ծանր դեպքերում նպատակահարմար է արյան փոխներարկում:

Սուր թունավորումների դեպքում հնարավոր են նաև թոքերի թունավոր այտուցի զարգացում, սուր շնչառական դիսթրես համախտանիշ և շնչառական անբավարարություն, որը հիմնականում պայմանավորվում է մկանային թուլությամբ:

### 3.10.3. Ֆոսֆին

Ֆոսֆինով ( $\text{PH}_3$ ) թունավորումները պայմանավորված են ֆոսֆիդային ռոդենտիցիդների (ցինկի և ալյումինի ֆոսֆիդ) per os և վնասված մաշկով ներթափանցմամբ: Թունավորության պատճառը ստամոքսի թթվային մարզում թույլ թթուների և ֆոսֆիդների փոխազդեցությունից առաջացող ֆոսֆինն է, որը ծայրահեղ թունավոր գազ է՝  $\text{Zn}_3\text{P}_2 + 6\text{HCl} \rightarrow 3\text{ZnCl}_2 + 2\text{PH}_3$ :

Թունավորվածին բնորոշ ախտանշան է արտաշնչած օդից զգացվող նե-

խած ձկան հոտը, որի դեպքում անմիջապես լվացվում է ստամոքսը, չեզոքացվում նատրիումի հիդրկարբոնատով և տրվում է ակտիվացված ածուխ: Խորհուրդ է տրվում արյունը հարստացնել թթվածնով, իսկ թոքերի այտուցի դեպքում իրականացնել թոքային օդափոխություն: Մահը վրա է հասնում թույնի ազդեցությունից 30 ժամ անց՝ հիմնականում սրտային և շնչառական անբավարարությունից:

### 3.10.4. Ստիբին

Անգույն, անհոտ գազ է, որի ինհալացիոն ներթափանցումը առաջացնում է հեմոլիզ: Վերջինս ուղեկցվում է լյարդի և երիկամների ախտահարմամբ: Ստիբինով ( $SbH_3$ ) թունավորման վտանգը առաջանում է փակ կառույցներում էլեկտրական մարտկոցները լիցքավորելու (ստիբինի ՍԹԿ-ն  $50մգ/մ^3$  է) գործընթացում: Ինչպես արսենի, ազոտի, քիսմութի, այնպես էլ ծարիրի (անտիմոն) անօրգանական միացությունների փոփոխական օքսիդացման աստիճանով է պայմանավորվում դրանց մասնակցությամբ ընթացող օքս-վեր տեղաշարժերը օրգանիզմում:

Այն հանգամանքը, որ թունավորումների դեպքում կիրառվում է թիոլային հակաթույներ (վերջիններիս բնորոշ է ռեդօքս պոտենցիալի բացասական արժեք), փաստում է, որ ունիթիոլով թունազերծվում է ստիբինի օքսիդացման հետևանքով առաջացող ստիբինային թթուն ( $HSbO_2$ )՝



Թե՛ ինտոքսիկացիոն դրսևորումներով, և թե՛ բուժման սխեմայով՝ ստիբինով թունավորումները նման են արսինով թունավորումներին: Թունավորումների երկու դեպքում էլ ( $AsH_3$ ,  $SbH_3$ ) բուժումը սկսվում է՝ թունավորվածին մեկուսացնելով վարակակիր մթնոլորտից, իսկ պլազմայում մեթեմոգլոբինի 1,5 մգ/մլ-ից ավելի կոնցենտրացիայի դեպքում ցուցվում է արյան փոխներարկում, քանի որ այդպիսի չափաքանակների դեպքում խելատագոյացնող միջոցները քիչ արդյունավետ են: Հեմոլիզ զարգանալու դեպքում երիկամային անբավարարությունը կանխարգելելու նպատակով արդյունավետ միջոց է մեզի հիմնայնացումը:

Թերապևտիկ կիրառություն ունի «փսխաբեր քարը», որը բաղադրությամբ կրկնակի աղ հանդիսացող կալիում-անտիմոնային տարտրատն է ( $KSbOC_4H_4O_6$ ): Դժվարալույծ լինելով՝ այն ստամոքսում առաջացնում է խոցային, գրգռվածությամբ, ԱՍՏ-ի մուկոզիտների շերտազատման և փսխման երևույթներ: Ներերակային ներարկման պայմաններում ծարիրի լուծելի աղերը աբսորբվում են էրիթրոցիտներով և բաշխվում տարբեր հյուսվածքներում՝ հիմնականում մակերիկամում, փայծաղում, վահանագեղձում:

### 3.10.5. Քիսմութ և դրա միացությունները

Ընդհանուր առմամբ քիսմութի միացությունները խիստ տոքսիկ են, սակայն նրանց ցածր լուծելիությունը սահմանափակում է դրանց թունայնության

սահմանները: Բիսմութի միացություններից թունաբանական նշանակություն է ձեռք բերել բիսմութինը ( $\text{BiH}_3$ ), որն իր ազդեցության մեխանիզմով նմանակում է վերոհիշյալ մյուս վերականգնիչ տոքսիկանտներին: Բիսմութինը, ինչպես նաև բիսմութի եռալկիլացված ածանցյալները դասվում են արյան ախտաբանություն հարուցող քսենոբիոտիկների շարքին: Որպես  $V^w$  խմբի  $p$  էլեմենտներից ամենափոքր էլեկտրաբացասականությամբ օժտված տարր՝ հալոգենիդ իոնների հետ այն առաջացնում է  $[\text{Bi}(\text{X}_5)]^{2-}$  կառուցվածքով համալիրներ: Այդ անիոններին համապատասխանող կալիումական աղերը կիրառվում են որոշ հակաբիոտիկների նստեցման համար: Սննդի միջոցով օրգանիզմ է մտնում օրական 5-20մգ բիսմութ: Վերջինս կարող է անցնել օրգանիզմ նաև թերապևտիկ և կոսմետիկ կիրառության պայմաններում:

Եթե բիսմութատները ( $\text{BiO}_3^-$ ) և  $\text{Bi}_2\text{O}_5$ -ը ծայրահեղ օքսիդիչ միացություններ են, բիսմութինը ( $\text{BiH}_3$ )՝ կենսածին միջավայրերի վերականգնիչ, ապա տարրային բիսմութը և բիսմութի օքսիդը ( $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ) կենսահամակարգերում հանդես են գալիս բավական կայուն նյութերի դերում:

Ներերակային ներարկման պայմաններում Bi-ի աղերը բաշխվում են տարբեր հյուսվածքներում, իսկ արյան մեջ հիդրոլիզվում են՝ առաջացնելով չլիցքավորված կոլոիդ մասնիկներ, որի հետևանքով խախտվում է արյան կոլոիդների ֆիզիկական հավասարակշռությունը՝ ներկայացնելով կոլոիդ շոկի զարգացման վտանգ:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը և թունաբանական նշանակությունը:** Բիսմութի և դրա միացությունների թունաբանական հատկությունները բավականին քիչ են ուսումնասիրված, քանի որ Bi(III)-ի աղերը հեշտ հիդրոլիզվում են հիմնային աղերի, որոնք քիչ լուծելի են և աննշան են ներծծվում:

Բիսմութի աղերը, առավելապես նրա հիմնային նիտրատը (Vicalinum-ը և կարբոնատը) թերապիայում կիրառվում են խոցային հիվանդությունները բուժելու նպատակով:

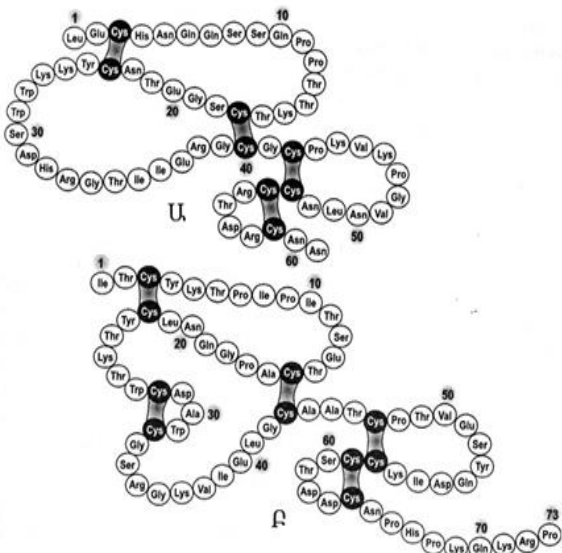
Բիսմութի նիտրատը ( $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ) աղիքային միկրոֆլորայում վերականգնվում է մինչև նիտրիտ, իսկ վերջինիս ներծծումը հանգեցնում է մեթեմոգլոբինեմիայի (արդեն իսկ հայտնի մեխանիզմով) զարգացմանը:

ԱՄՏ-կլինիկական ախտորոշման նպատակով 42 հիվանդներին նշանակված բիսմութիլ կարբոնատի ( $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ ) ներմուծումով՝ վերջինիս կոնցենտրացիայի աճին զուգընթաց, նվազում է ցերուլոպլազմինի ակտիվությունը: Բիսմութի առկայությամբ օրգանիզմում բարձրանում է պղնձի և ցինկի մակարդակը, միաժամանակ մակածվում մետաղթիոնեմիային կառույցով ցածրամոլեկուլյար սպիտակուցներ, որոնք նմանակում են կադմիումով և սնդիկով ինտոքսիկացիաների դեպքում առաջացող ցածրամոլեկուլյար սպիտակուցներին:

### 3.11. Օձի թույն

Օձի թույնը սպիտակուցների և պեպտիդների, որոշակի թվով մակրոտարրերի կատիոնների ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) և ոչ մեծ քանակով միկրոտարրերի

[Zn(II), Fe(II), Fe(III), Co(II), Mn(II) և Ni (II)] խառնուրդ է: Օձի թույների որոշ տեսակներ պարունակում են նաև ածխաջրեր, լիպիդներ, ամիններ, ազատ ամինաթթուներ (նկ. 3.14): Ամբողջությամբ վերցված՝ բոլոր տեսակի օձերի թույներում առկա են մոտ 25 տեսակի ֆերմենտներ, սակայն առանձին տեսակի թույներում հայտնաբերվել են դրանցից ընդամենը մի քանիսը, հատկապես որոշ սպիտակույծ ֆերմենտներ, որոնք կատալիզում են հյուսվածքային սպիտակուցների ու պեպտիդների քայքայումը:



**Նկար 3.14.** Նեյրոտոքսին II (U)-ի և նեյրոտոքսին I (B)-ի առաջնային կառուցվածքը միջինասիական կոբրայի թույնում:

Գոյություն ունեցող 3500 տեսակի թույների շարքում մարդու համար թունավոր են 400 տեսակի օձերի թույն: Այս թույնի տոքսիկ բնույթը (կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգի ախտահարում, սրտի ռիթմի և հաղորդչականության խանգարման հարուցում), պայմանավորված է առավելապես նրա սպիտակուցային բաղադրությամբ: Հաճախ զարգանում է նաև ներանոթային մակարդելիության համախտանիշը, որը կտրուկ խախտում է հյուսվածքային և անոթային արյունամատակարարման գործընթացը:

Ըստ թունավոր ազդեցության մեխանիզմի՝ օձերի բոլոր տեսակի թույները բաժանվում են երեք խմբի՝ նյարդատոքսիկ, հեմոռագիկ և խառը բնույթի (ինչպես հեմոռագիկ, այնպես էլ նյարդատոքսիկ ազդեցության):

1. Առավելապես *նյարդատոքսիկ թույները*, որոնք առաջացնում են շնչառական և շարժողական համակարգի կաթված (հնարավոր է նաև երկարավուն ուղեղի անոթաշարժ կենտրոնի ընկճում), հայտնաբերվել են կոբրայի, ասպիդների ընտանիքի (միջինասիական կոբրա, արևադարձային ծովային օձեր) և ուրիշ տեսակների դեպքում:

2. *Հեմոռագիկ թույները*, որոնք ցուցաբերում են հեմատոտոքսիկ, ցիտոտոքսիկ, արյունը մակարդող և այտուց-մեռուկային ազդեցություն և որոնք պարունակում են վիպերոտոքսին, հայտնաբերվել են գյուրգայի, տափաստանային էֆայի, սովորական իժի դեպքում:

3. *Խառը*, որոնք ինչպես հեմոռագիկ, այնպես էլ նյարդատոքսիկ ազդեցու-

թյան թույլներ են և պարունակում են կրոտոտոքսին, վիպերոտոքսին: Դրանք հանդիպում են Հարավային Ամերիկայի բոժոժավոր (շառաչող) օձերի, ավստրալիական ասպիդների, արևադարձային ֆաունաների դեպքում:

Արյան ախտածնություն հարուցող նյութերի առումով առավելապես հետաքրքրության են արժանի վերջին երկու խմբերում ներառված օձերի թույլները:

Մասնավորապես շառաչող օձի և իժի թույլներում առկա են մեծ քանակներով ֆոսֆոլիպազներ (հատկապես ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>), հիալուրոնիդազ, լեցիտինազ և այլ ֆերմենտներ: Չնայած թույլի բազմաֆունկցիոնալությանը, ամբողջությամբ վերցրած այն թողնում է հեմատոտոքսիկ ազդեցություն՝ պայմանավորված վերջինիս ցուցաբերած խիստ մակարդիչ ազդեցությամբ և անոթի պատերի թափանցելիության մեծացմամբ: Դա զարգացնում է ախտահարված հյուսվածքների բջիջների այտուց, ցիտոլիզ և մեռուկացում:

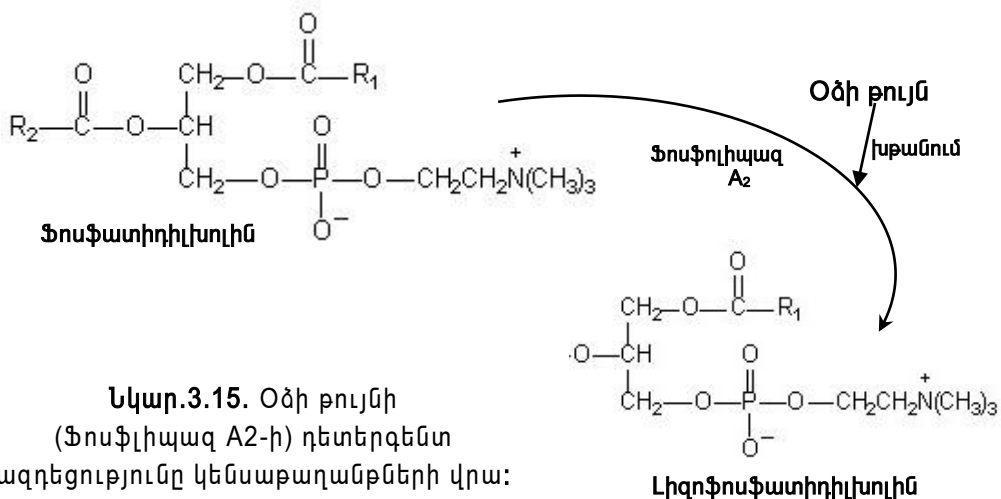
Ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ը առկա է կենսաթաղանթների բջիջներում և կարևոր դեր ունի ֆոսֆոլիպիդների նոսրացման և նյութափոխանակության կարգավորման գործընթացում: Թաղանթները վտանգող մեխանիզմների շարքում առկա է սեփական ֆոսֆոլիպազով քայքայման մեխանիզմի տեսակ, որն ակտիվանում է Ca<sup>2+</sup> իոններով և բնորոշ է նաև օձերի թույլներին:

- Ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ը, որը օձի թույլով հարուցվող թունավորումների հիմնական պատճառն է, թողնում է դեղաչափ-կախյալ ազդեցություն: Մեկնարկելով արախիդոնաթթվի կասկադը՝ այն հանգեցնում է էյկոզանոիդների ներկայացուցիչ թրոմբօքսան A<sub>2</sub>-ի (TxA<sub>2</sub>) կուտակմանը, որը հայտնի է որպես թրոմբոցիտների հզոր միացքավորման գործոն: Արդյունքում զգալիորեն խթանվում է թրոմբագոյացումը, կամ թրոմբոտիկ համախտանիշի գործընթացը:

- Մյուս կողմից ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ի մեծ քանակները՝ օքսիդանալով Ca<sup>2+</sup>-ով, նպաստում են ֆոսֆատիդիլ խոլինի հիդրոլիզին, հանգեցնում են լիզոֆոսֆատիդիլխոլինի զգալի չափաքանակների առաջացմանը (նկ. 3.15): Վերջինիս ֆիզիոլոգիական մակարդակները դեր ունեն կենսաթաղանթների բնականոն ֆիզիկաքիմիական հատկությունների ապահովման մեջ, սակայն ավելցուկային քանակներով այն կենսաթաղանթների վրա թողնում է դետերգենտ ազդեցություն, վնասում և քայքայում դրանց, խթանում էրիթրոցիտների հեմոլիզը: Թրոմբոցիտների և էրիթրոցիտների զանգվածային քայքայումն առաջացնում է հեմոռագիկ դրսևորումներ, որն ի վերջո պայմանավորում է ԴՆՄ (դիսեմինացված ներանոթային մակարդման) համախտանիշի անդարձելի ընթացքը:

- Հայտնի է, որ մակարդելիության բնականոն գործընթացի դեպքում թրոմբինը ֆիբրինոգենից ձերբազատում է ֆիբինային մոնոմերներ հանդիսացող A և B ֆիբրինոպեպտիդները և միաժամանակ ակտիվացնում ֆիբրինը կայունացնող XIII գործոնը՝ նպաստելով թրոմբագոյացման նորմալ գործընթացին: Մինչդեռ օձի թույլը, պարունակելով «թրոմբինիմանման» ֆերմենտ, պաշարում է A և B ֆիբրինոպեպտիդների լիարժեք ձերբազատումը ֆիբրինոգենից և խաթարում XIII գործոնի ակտիվացումը:





**Սկար.3.15.** Օձի թույնի (Ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ի) դետերգենտ ազդեցությունը կենսաթաղանթների վրա:

Ընդհանրացնելով վերոհիշյալ բոլոր փաստերը, կարելի է եզրակացնել, որ որոշ օձերի թույներ հանգեցնում են արյան մակարոդելիության մեխանիզմների խաթարումներին, ներանոթային մակարդման համախտանիշին, նյարդային և արյան համակարգերի, սիրտ-թոքային դինամիկայի ուղղակի կամ անուղղակի խաթարումներին:

**Անհրաժեշտ լաբորատոր հետազոտություններ:** Սրանք ներառում են արյան ձևավոր տարրերի՝ ֆիբրինոգենի, ֆիբրինի դեգրադացիայի արգասիքների քանակական որոշումը, պրոթրոմբինային ժամանակի ճիշտ գնահատումը: Անհրաժեշտ է կատարել արյան քսուլքի, մեզի հետազոտություն և կրեատինֆոսֆոկինազի ակտիվության որոշում, քանի որ անգամ թույլ այտուցվածության դեպքում՝ տուժողներից որոշների շրջանում զարգանում են ծանր հիպոֆիբրինոգենեմիա և թրոմբոցիտոպենիա:

**Ինտոքսիկացիայի կլինիկական նկարագիրը:** Ուժեղ և տևական ցավերին հաջորդում են հյուսվածքների ցիանոզը (խայթի տեղում) և զարգացող այտուցը, իսկ հաջորդող օրերին աճում են ենթամաշկային արյունազեղումները: Ինտոքսիկացիայի ընդհանուր դրսևորումներն են քնկոտությունը, երբեմն գրգռվածությունը և դողերոցը: Հնարավոր է նաև կոլապսի զարգացում՝ անաֆիլակտիկ շոկի դրսևորմամբ:

Օձի թույնով ԿՆՀ-ի ախտահարումը դրսևորվում է խլությամբ, թունավոր հոգեզարության (փսիխոզի) զարգացմամբ (դող և շարժողական ֆունկցիայի խանգարումներ): Այդ իմաստով առանձնապես վտանգավոր է ասպիդների ընտանիքին պատկանող միջինասիական կոբրայի թույնը, որում ակտիվ նյութը տետրադոտոքսինն է: Կոբրայի խայթի դեպքում ձևավորում է շարժողական մկանների կաթված՝ խայթի տեղից մինչև դեմքի մկանները: Խանգարվում է կլման ակտը, դժվարանում է շնչառությունը, սակայն խայթի տեղում այտուցը թույլ է արտահայտված և մաշկի գունափոխությունը բացակայում է:

Տետրադոտոքսինի թունայնության մեխանիզմին վերաբերող մանրամասները կնկարագրվեն «Նյարդատոքսիկություն» բաժնում:

**Առաջին օգնությունը:** Թեև օձի խայթից առաջացած թունավորումները բուժելու համար անհրաժեշտ է անհատական ընտրողական մոտեցում, սակայն ընդհանուր դեպքերում պետք է հիշել, որ`

ա) թունավորումը պահանջում է անհետաձգելի բժշկական օգնություն,

բ) օձի թույնը նյութերի բարդ խառնուրդ է, և հակաթույնի ճիշտ ընտրությունը պետք է կատարվի` վերջինիս բազմաֆունկցիոնալությունից ելնելով,

գ) օձերի ոչ բուլոր խայթերն են ավարտվում թունավորմամբ:

Սպիտակուցային բնույթի բազմաթիվ տոքսիներ հանգեցնում են հակամարմնի ձևավորմանը: Ինունային պատասխանի նման մեխանիզմը կիրառվում է որպես հակաթույն-պատվաստանյութեր ստանալու համար:

Բուլոր հակաթույնները պատրաստվում են կենդանիների իմունիզացիայի ճանապարհով, որը երբեմն մեծացնում է գերզգայնության առաջացման հավանականությունը: Հետևաբար անհրաժեշտ է հաշվի առնել անաֆիլակտիկ շոկի զարգացման վտանգը:

Հարկավոր է վերքից դուրս քաշել արյան մի քանի կաթիլ և թույնը, ապա ներարկել սպեցիֆիկ հակաշիճուկը և խայթի վերին հատվածում շրջանաձև իրականացնել նովոկահինային պաշարում, վերքը լվանալ 1%-անոց պերմանգանատի լուծույթով, վերքի շրջանում ներարկել 3 մլ 0,5%-անոց ադրենալինի լուծույթ` ապահովելու տեղային սառեցումը: Մկանում պետք է ներարկել 2մլ 1%-անոց պրոմեդոլի լուծույթ, 1մլ 2,5%-անոց ամինազին և 2մլ 1%-անոց դիմեդոլ: Ն/ե ներարկվում է 10 մլ 10%-անոց կալցիումի քլորիդ, 20%-անոց 300մլ գլյուկոզ, ինսուլին (10 միավոր), հեպարին (15000 միավոր), իսկ 300մգ/օր հիդրոկորտիզոն (ն/մ): Հակափայտացման նպատակով խորհուրդ է տրվում հակաբիոտիկներ և շիճուկ ներարկել, իսկ կոբրայի խայթի դեպքում` իրականացնել նաև արիեստական շնչառություն:

### 3.12. Մեղվի թույն

Մեղվի թույնը (ապիտոքսինը) անգույն, թափանցիկ կոլոիդ լուծույթ է` մեղրին բնորոշ հոտով և դառը (տտիպ) համով: Այն պարունակում է 41% պինդ նյութեր, որոնց քիմիական բաղադրությունը և ազդեցության մեխանիզմը մինչև այժմ լիովին պարզաբանված չէ: Թերևս ենթադրվում է, որ այն ամինաթթուների, սպիտակուցների, ճարպաման և հանքային նյութերի բարդ համալիր է: Այլ նյութերի շարքում թույնը պարունակում է ապամին և մելիտին, որոնք ֆոսֆոլիպազ A2-ի, հիալուրոնիդազի, հիստամինի, դոֆամինի և այլ սպիտակուցների հետ առաջացնում են սիներգիզմ: Մեղվի թույնը պարունակում է նաև մակրո- և միկրոտարրերի խառնուրդ: Թթուների և հիմքերի, ջերմաստիճանային տատանումների նկատմամբ այն խիստ կայուն է և չոր տեսքով կարող է պահպանել իր ակտիվությունը մի քանի տարի, սակայն օդում արագ քայքայվում է` դառնալով ակտիվազուրկ: Թույնի քիմիական բաղադրությունը մեղվի աճի հետ փոխվում է, և մելիտինի ամենամեծ քանակը նրանում պահեստավորվում է 10-րդ, իսկ հիստամինը` 35-40-րդ օրը: Ֆոսֆոլիպազ A2 ֆերմենտը, որի բաղադրությունը թույնի մեջ 12% է, պարունակում է 129 ամինաթթվային մնացորդ (հ.մ.գ.=14629), ինչպես նաև ած-

խածին, թթվածին, ազոտ, կալիում, կալցիում, երկաթ, մագնեզիում, ֆոսֆոր, պղինձ, ցինկ տարրերը: Մեղվի թույնի ֆիզիոլոգիական ազդեցության լայն սպեկտրը պայմանավորված է վերջինիս յուրատեսակ քիմիական բաղադրությամբ: Մինչև 100° տաքացումը և անգամ սառեցումը չի փոխում դրա բաղադրությունը, սակայն ԱՍՏ-ֆերմենտների ազդեցությամբ այն քայքայվում է, իսկ օդում՝ արագ չորանում և չոր վիճակով պահպանում իր ակտիվությունը նույնիսկ տարիներ: 1:50000 նոսրացման պայմաններում պահպանվում է նրա մանրէազերծությունը, իսկ միկրոօրգանիզմներ բացառապես չի պարունակում: Ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-ը կատալիզելով ֆոսֆոլիպիդների հիդրոլիզը, հանգեցնում է էրիթրոցիտների թաղանթները քայքայող ցիտոլիտիկ լիզոլեցիտինի առաջացմանը: Ֆերմենտը ցուցաբերում է նյարդախթանիչ ազդեցություն և ընկճում նյարդային վերջույթներից միջնորդանյութերի ձերբազատումը: Հայտնաբերվել է, որ մեղվի 50 խայթը կարող է հանգեցնել շնչառական դիսֆունկցիայի, ներանոթայի հեմոլիզի, զարկերակային ճնշման բարձրացման, սրտամկանի ախտահարման, լյարդի և երիկամային անբավարարության, իսկ 100 խայթը՝ մահվան: Մեղվի թույնը ցուցաբերում է հանգուցապաշարիչ ազդեցություն, որը պայմանավորված է հիմնականում մելիտինի՝ նյարդային բջջաթաղանթները ապաբևեռացնող ունակությամբ: Վերջինիս ազդեցությամբ զարկերակային ճնշման իջեցման ֆոնի վրա աճում է ուղեղային արյունահոսքը, որը հիպերտոնիկ հիվանդություններ բուժելու նախահիմքն է: Մեղվի թույնի ազդեցությամբ ինտենսիվանում է պսակային արյունահոսքը, որը նրա հակաառիթմիկ ազդեցության հետ զուգակցված, օգտակար է դառնում որոշ սրտանոթային հիվանդություններ բուժելու գործընթացում:

Ներկայումս հայտնի են մեղվի թույն պարունակող բազմաթիվ դեղամիջոցներ՝ ներարկման, քուլքային, ինհալացիոն կիրառման, սակայն առավել արդյունավետ է մեղվի թարմ թույնը:

Մշակված են ապիթերապիայի նորագույն մեթոդներ, որոնց նպատակը հորդերում բորբոքային պրոցեսները և մկաններում ցավը հանելն է, ինչպես նաև այն նյարդային, հիպերտոնիկ հիվանդությունների, ողնաշարի օստեոխոնդրոզի, միգրենի, թոնոբոֆլեքիտների դեպքում կիրառելը: Մինչև ապիթերապիայի կուրս ընդունելը անհրաժեշտ է հետազոտել հիվանդին՝ հակացուցումները պարզելու նպատակով: Բուժման ընթացքում պարբերաբար վերահսկվում են արյունը և մեզը:

Զգայնությունն այս թույնի նկատմամբ անհատական է: Մեղվի թույնի տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմը բավականին բարդ է և հանդիսանում է թույնում եղած բաղադրամասերի համալիր ազդեցությունների արդյունք՝ տարբեր օրգանների և համակարգերի վրա: Դեղաչափերի խախտման դեպքում տեղային ռեակցիաներին զուգահեռ (ցավի զգացում, գլխացավ, եղնջացան, այրոցք) դրսևորվում են նաև ընդհանուր բնույթի ռեակցիաներ՝ շնչահեղձություն, ցիանոզ, զարկերակային ճնշման անկում, ցնցումներ, գիտակցության կորուստ: Մինչդեռ թունավոր չափաքանակները հանգեցնում են՝

1. էրիթրոցիտների քայքայմանը (հեմոլիզի), հեմատուրիայի,

2. ֆոսֆոլիպազով արյան մակարդուևակությունն ապահովող ֆերմենտի (թրոմբոլիզինազի) ընկճման հետևանքով խանգարվում է բնականոն մակարդե-լիության գործընթացը: Ուստի ենթամաշկային արյունազեղումները և արյունա-հոսությունը վկայում են թունավորման վտանգի մասին: Այս թույնի գերչափաքա-նակները կարող են հանգեցնել ծանր հետևանքների՝ անաֆիլակտիկ շոկի և լետալ ելքի:

### Առաջին օգնությունը կենդանական թույներով թունավորվելու դեպքում

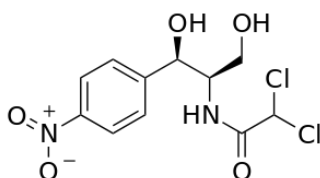
Կենդանական թույների թունավոր ազդեցության արագ զարգացման պատճառով խիստ անհրաժեշտ է բուժօգնության շտապ կազմակերպումը:

1. Անհրաժեշտ է վերքից բերանով արագ ներքաշել արյունը (եթե բերանի լոր-ձաթաղանթը վնասված չէ), թքել այն և բերանը ողողել ջրով:
2. Մեղվի թույնի դեպքում ունելիով հանել թույնով լցված խայթը, իսկ վերքը լվանալ 1%-անոց  $KMnO_4$ -ով:
3. Վերքի ախտահարման առաջին նշանների դեպքում անհրաժեշտ է կիրառել հակաբիոտիկներ և կորտիկոստերոիդներ պարունակող քսուքներ: Թույնի տարածումը կանխարգելելու նպատակով անհրաժեշտ է անշարժացնել վնասված վերջույթները:
4. Խստիվ արգելվում է ոգելից խմիչք օգտագործելը:
5. Ինտոքսիկացիայի ընդհանուր դրսևորումների և արտահայտված այտուցի դեպքում ցուցված է արյան հիմնայնացում:

## 3.13. Հեմոլիզ առաջացնող դեղերի II խումբ

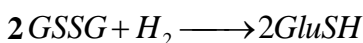
### 3.13.1. Լևոմիցետին

Ընդհանուր առմամբ դեղորայքային սուր հեմոլիզը, իսկ մասնավորապես, եթե այն հարուցվել է Լևոմիցետինով (քլորամֆենիկոլ), ժառանգականությամբ պայմանավորված ռեակցիա է և ի հայտ է գալիս գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգե-նազի (Գ-6-ՖԴՀ) անբավարարության դեպքում (նկ. 3.16):



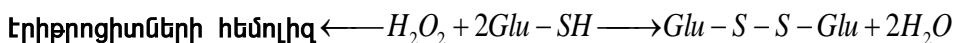
**Նկար 3.16.** Լևոմիցետինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

**Ախտածնությունը:** Էրիթրոցիտների գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազը բնականոնում մասնակցում է գլյուկոզ-6-ֆոսֆատի դեհիդրման պրոցեսին: Այդ գործընթացում անջատված ջրածնի իոնը ( $H^+$ ), փոխանցվելով նիկոտինամիդա-դենինդինուկլեոտիդֆոսֆատին (ՆԱԴՖ), վերջինիս վերածում է վերականգնված ձևի (ՆԱԴՖՀ): Գլուտաթիոն ռեդուկտազի միջնորդությամբ ջրածնի իոնը ՆԱԴՖՀ-ից փոխանցվում է օքսիդացված գլուտաթիոնին (GSSG)՝ նրան վերականգնելով մինչև գլուտաթիոն (GluSH), ինչը հանդիսանում է բջջային ամբողջականության պահպանման կարևոր պայմանը:



Գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ-դեհիդրոգենազի դեֆիցիտի դեպքում դեղով կան այլ նյութերով օքսիդացող էրիթրոցիտները կորցնում են վերականգնված գլյուտաթիոնը պահպանելու հատկությունը, որի հետևանքով վերջինիս օքսիդացված ձևի և հեմոգլոբինային ամինաթթուների սուլֆիդիլ (SH) խմբերի միջև առաջանում են բիսուլֆիդային կամրջակներ (S-S): Վերջիններս նստում են «Չայնսիներքին մարմնիկների» ձևով, որոնք հանգեցնում են բջջաթաղանթների ֆունկցիայի խաթարումներին և նպաստում հեմոլիզին: Վերականգնված նիկոտինամիդադեհինոլիմուկլեոտիդֆոսֆատի (ՆԱԴՖH) քչացումը միաժամանակ արգելակում է ադենոզինեռֆոսֆատի սինթեզը, որն էլ արագացնում է հեմոլիզը: Ուժեղացված հեմոլիզի պատճառով ռետիկուլոէնդոթելային համակարգում ինտենսիվորեն առաջանում է անուղղակի բիլիռուբին, և լյարդը չի հասցնում նույն արագությամբ կապել այն, թեև բարձրանում է նրա կոնյուգացնող հնարավորությունը: Դրա հետևանքով արյան մեջ և հյուսվածքներում կուտակվում է զգալի քանակությամբ ազատ բիլիռուբին: Անուղղակի բիլիռուբինը չի անցնում երիկամային շենով, և դա է պատճառը, որ հեմոլիտիկ դեղնության ժամանակ մեզի մեջ ազատ բիլիռուբին չի հայտնաբերվում:

• Ազդող դեղը, փոխազդելով օքսիհեմոգլոբինի հետ, առաջացնում է էրիթրոցիտները քայքայող պերօքսիդ ( $H_2O_2$ ): Քանի որ վերջինիս հեռացումը կատարվում է գլյուտաթիոնպերօքսիդազի միջոցով, որի պարունակությունը գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի անբավարարության պայմաններում ցածր է, հետևաբար պերօքսիդի առաջացած կուտակումները մի կողմից արագացնում են հեմոլիզը, իսկ մյուս կողմից պաշարում վերականգնիչ սուլբուտրատը՝ վերածելով նրան իր օքսիդացված ձևին (նկ 3.17):



**Նկար 3.17.** Էրիթրոցիտների հեմոլիզը և գլյուտաթիոնի արգելակումը պերօքսիդով

Գ-6ՖԴH-ի անբավարարությամբ հիվանդների էրիթրոցիտների և դեղի համատեղ (in vitro) ձվադրումից, ի տարբերություն in vivo ներմուծման, չի զարգանում հեմոլիզ, քանի որ վերջինս ընթանում է միայն մեծ ռեդօքս պոտենցիալով օժտված մետաբոլիտների շնորհիվ:

• Լևոմիցետինի թունայնությունը պայմանավորող կողմնակի ազդակներից է ոչ հեմալույծ սակավարյունությունը: Վերջինս նույնպես ժառանգականությամբ պայմանավորված ռեակցիա է, որն ի հայտ է գալիս ուրիդիլդիֆոսֆոգլյուկոլոնիլտրանսֆերազի դեֆիցիտի պատճառով: Դեղն ընդունելուց հետո հիվանդը դեղնում է, քանի որ խանգարվում է անուղղակի բիլիռուբինի կոնյուգացումը, սակայն հեմոլիզի ախտանշանները բացակայում են:

• Լևոմեցիտինն առաջացնում է երկաթ-դեֆիցիտային սակավարյունություն, հիպոտրոֆիա, միոդիստրոֆիա, որը պայմանավորված է միտոքոնդրիումային ֆերմենտի՝ ֆերոխելատազի պաշարմամբ: Նորածինների, 2-3 ամսական երեխաների, անչափահասների շրջանում լևոմիցետինը հաճախ է առաջացնում

«գորշ կոլապս», երբ դեղի խտությունը արյան պլազմայում գերազանցում է 50մկգ/մլ և արգելակվում են շնչառական ֆերմենտների սինթեզն ու ֆունկցիաները միտոքոնդրիումներում: Տվյալ բարդության զարգացման մեխանիզմի հիմքում հեմի սինթեզի խանգարումն է: Այս բարդությունը նյութափոխանակության չենթարկված լևոմիցետինի առաջացրած թունավորման հետևանքն է: Նրանով բուժվող երեխաների 40-60%-ի դեպքում՝ թունավորումները կարող են ունենալ մահվան ելք:

- Լևոմիցետինային թունավորումներին բնորոշ է միելոտոքսիկ ազդեցությունը, որը պայմանավորված է արյունաստեղծման էրիթրոցիտային ծիլի ընկճումով (դեղի ընդունումից 3-5 օր անց), և որը հանգեցնում է սակավարյունության զարգացմանը:

- Ամերիկյան բժշկական ասոցիացիայի տվյալներով տասը տարվա ժամանակահատվածում քլորամֆենիկոլով բուժվող 700 հվանդներից 45%-ի դեպքում հայտնաբերվել է ապլաստիկ սակավարյունության զարգացում: Ընդհանուր առմամբ արյան ախտաբանության տեսանկյունից ամենածանրը ոսկրածուծի ապլազիան է: Որոշ հիվանդների շրջանում քլորամֆենիկոլով հարուցված ապլաստիկ անեմիան հայտնաբերվում է ցողունային բջիջների ախտահարմամբ, դրանց քանակի կրճատմամբ, ԴՆԹ-սինթեզի խափանմամբ, հետագա մուտացիոն փոփոխություններով և գենետիկորեն նոր բջջային պոպուլյացիաների ձևավորմամբ (որը բնորոշ է լեյկեմիային):

- Լևոմիցետինին հատուկ է նաև դեղային պանցիտոպենիան, քանի որ այս դեպքում ոսկրածուծի ապլազիան ավարտվում է սուր լեյկոզի նկարագրով: Հետևաբար որոշ դեղերի, այդ թվում նաև լևոմիցետինի լեյկոծին ազդեցության հավանականությունը բացառված չէ:

- Լևոմիցետինին բնորոշ են նաև՝
  - ա) մաշկաալերգիկ ռեակցիաները,
  - բ) դիսբակտերիոզը,
  - գ) ծայրամասային ներհտները (նյարդաբորբերը), որոնք զուգորդվում են վերջավորություններում այրոցի զգացումով և պուլսացիայով,
  - դ) դիսպեպտիկ երևույթները,
  - ե) վերքերի ապաքինման դանդաղումը:

### 3.13.2. Պարա-ամինաֆենոլ և նրա ածանցյալներ

Որպես անիլինի նյութափոխանակության արգասիք՝ պարա-ամինաֆենոլը դրսևորվել է ելանյութի համեմատ պակաս թունավոր, միաժամանակ ջերմիջեցնող և ցավազրկող հատկությամբ նյութ, որը թեև դեղ կիրառելու նպատակով մնում է թունավոր նյութի կարգավիճակում:

Ազատ ամինատեղակալիչի առկայության պայմաններում՝ սահմանափակվելով միայն ֆենոլային հիդրոքսիլի (OH) պաշարումով ակիլ խմբով, հնարավոր չեղավ կանխել մեթեմոզոլոբինի առաջացումը: Ամինախմբի ացետիլացմամբ (պարացետամոլ), իսկ հետագայում դրան համատեղելով պարա դիրքի հիդ-

ռօքսիլ խմբի էթիլացունը (ֆենացետին)՝ բժշկության մեջ ներմուծվեցին համապատասխանորեն պարացետամոլ և ֆենացետին դեղերը: Մյուս կողմից՝ ֆենացետինի ներմուծման նպատակը մինչ այդ կլինիկայում կիրառվող անտիֆեբրիցի (ացետանիլիդ) բարձր թունայնության բացահայտումն էր (պայմանավորված էր վերջինիս հիդրոլիզի արգասիք անհիլինի մեթենոզլոբինեմիա հարուցելու ունակությամբ) և նրանից հնարավորինս զերծ մնալու միտումը: Մինչդեռ ացետանիլիդ ստեղծելու նպատակը եղել էր ացետիլացման ճանապարհով մեթենոզլոբինեմիան կանխելու փորձերը: Հետևաբար կանխատեսվող էական փոփոխությունը պետք է որ լիներ ցածր թունայնությունը և երկարաժամկետ ցավազրկման ապահովումը, որի օգտին, թերևս, չէին վկայում երկու փաստ.

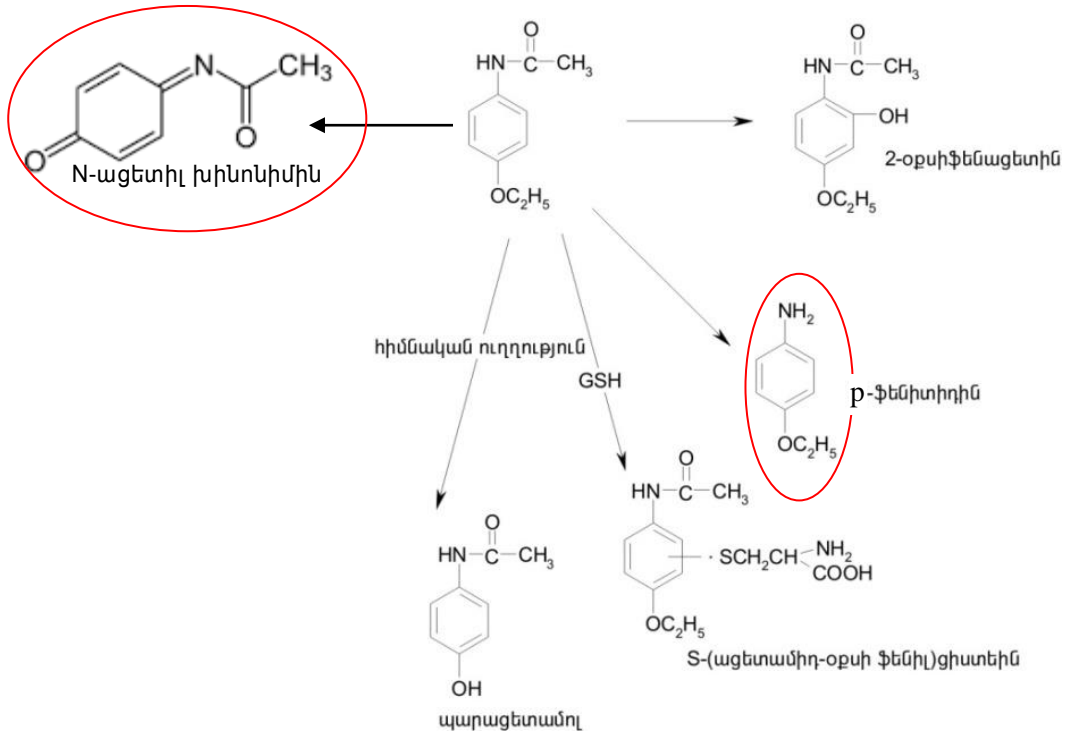
**առաջինը**, որ նոր դեղը չէր կարող զուրկ լինել թունայնությունից՝ պայմանավորված կենսափոխարկման հետևանքով առաջացող այն մետաբոլիտներով, որոնք թեև փոխում են իրենց բնույթը, բայց մնում են թունավոր պրոցես հարուցող ակտիվ նյութերի կարգավիճակում և

**երկրորդը** այն փորձարարական ապացույցն էր, որը վերաբերում էր սինթեզված մեկ այլ՝ երկտեղակալված ամինաածանցյալի (էկզալգին) թունայնության, այն էլ կտրուկ աճով, հայտնաբերմանը:

Այնուամենայնիվ, երկու նորաստեղծ ամինոֆենոլային ածանցյալներ հանդիսացող դեղերը որոշակի չափով հուսալի եղան՝ թունավոր սալիցիլատների կիրառումից սպասվող վտանգից խուսափելու նպատակով: Հետագայում ֆենացետինն իր հայտնի հեպատոտոքսիկ (N-ացետիլխինոնիմին), ինչպես նաև մեթենոզլոբինեմիա և հեմոլիտիկ անեմիա հարուցող p-ֆենիտիդին (դեզացետիլացման արգասիք) մետաբոլիտների առաջացման պատճառով, դուրս մղվեց թերապևտիկ կիրառությունից:

Դեռևս 1889-ից մասնագիտական գրականությանը հայտնի են ֆենացետինի կենսափոխարկմանը վերաբերող ուսումնասիրություններ. Սերներին հաջողվեց մարդու մեզից անջատել պարաացետամիդոֆենոլի (պարացետամոլ) սուլֆատային և գլյուկուրոնիդային կոնյուգատները, ինչպես նաև վերջինիս հիդրօքսիլացված (2-օքսիֆենացետին) և դեզացիլացված (p-ամինաֆենոլը) արգասիքները (նկ. 3.18): Ավելի ուշ նրան հաջողվեց ացետոնային լուծազատման ճանապարհով մեզից անջատել p-ֆենտիդինը (լետալ արգասիք), որը հեմային ախտահարման պատասխանատու մետաբոլիտն է:

Հարկ է նշել, որ մեթենոզլոբինեմիայի, հեմոլիտիկ սակավարյունության առաջացման վտանգը առկա է նաև բոլոր ամինատեղակալված ՈՍՀԲԴ-երի դեպքում:



Նկար 3.18. Ֆենացետինի կենսափոխարկման գծանկարը:

### 3.14. Ինունալերգիկ հենուլիտիկ սակավարյունություն հարուցող թունավոր նյութերի III խումբ

Թեև հիվանդությունը հազվադեպ է պատահում, այնուամենայնիվ հայտնի են վերջինիս դրսևորման դեպքեր պենիցիլին, խինիդին, ֆենացետին, պ-ամինա-սալիցիլաթթու, սուլֆամիլամիններ, (մանավորապես սուլֆամիլիդանյութային), քլորպրոմազին, ռիֆամպին, ալֆա-մեթիլդոֆա և որոշ այլ դեղեր կիրառելուց հետո:

Ինունալերգիկ սակավարյունության զարգացման հիմքում առկա է երկու մեխանիզմ:

- Առաջինը պայմանավորված է էրիթրոցիտների թաղանթների որոշակի հատվածների վրա թույնի տեղակայմամբ և համալիր հակածնի առաջացմամբ, որը հանդես է գալիս հապտենի դեբում և որի նկատմամբ սինթեզվում են հակամարմիններ: Հենուլիզը զարգանում է կոմպլեմենտի առկայությամբ՝ ձևափոխված էրիթրոցիտների թաղանթների վրա հակամարմինների (IgG) գրոհով:

- Երկրորդ մեխանիզմի հիմքում դեղի՝ բջջային ընկալիչների հետ փոխազդեցության գործընթացում՝ դեղ-պլազմային սպիտակուց համալիր հակածնի առաջացումն է, և ապա տեղակայումը էրիթրոցիտների թաղանթների վրա: Այնուհետև դեղի հետ կապված էրիթրոցիտները, անկախ թաղանթների հետ միացման



ձևից, դառնում են առաջացող հակամարմնի (IgM) թիրախը և կոմպլեմենտի ներկայությամբ ընթանում է դրանց հենոլիզը (այս դեպքում հենոլիզն ընթանում է ավելի բուռն, սակայն իմունաալերգիկ անենիան չափավոր է արտահայտվում):

Նկարագրված մեխանիզմներից առաջինը համապատասխանում է պենիցիլինով, ՊԱՍԹ-ով նրա ածանցյալներով, իսկ երկրորդը՝ խինինով, խինիդինով, ինսուլինով հարուցված հենոլիզի ընթացակարգին: Հեմոլիտիկները քայքայում են էրիթրոցիտները, և հեմոգլոբինն անցնում է արյան պլազմա: Արյան մեջ լուծված հեմոգլոբինն ունակ է կապելու թթվածինը նույն չափով, ինչ չափով այն կարող է կապվել էրիթրոցիտներում: Այդ պատճառով թույնի ազդեցության սկզբնական պահերին հիպօքսիայի կլինիկական նկարագիր գործնականում չի դրսևորվում, սակայն հենոլիզը ուղեկցվում է՝

- արյան կոլոիդ-օսմոտիկական հատկությունների էական աճով (պլազմայում սպիտակուցների քանակությունն աճում է 7-20%),
- հեմոգլոբինի արագացված քայքայմամբ (ծանր հենոլիզի պատկեր), երբ էրիթրոցիտների քանակը նվազում է 800 000/մմ<sup>3</sup> (մի օրվա ընթացքում հեմոգլոբինի մակարդակը դառնում է բնականոնից 30% -ով ցածր),
- օքսիհեմոգլոբինի փեղկեկման գործընթացի դժվարացմամբ, հետևաբար հյուսվածքների թթվածնամատակարարման վատթարացմամբ,
- արյան պլազմայում ազատ շրջանառվող հեմոգլոբինի նեֆրոտոքսիկ ազդեցությամբ:

Դեղերով հարուցված իմունային հենոլիտիկ սակավարյունության դեպքում հնարավոր է հայտնաբերել նաև աուտոհակամարմին: Օրինակ,  $\alpha$ -մեթիլդոֆայով հարուցված անենիայի դեպքում ենթադրվում է, որ դեղը կապվում է էրիթրոցիտների հակածինների հետ: Միաժամանակ դեղի նկատմամբ զգայուն T-լիմֆոցիտները փոխազդում են B-լիմֆոցիտների հետ, որոնք էլ առաջացնում են աուտոհակամարմին սեփական էրիթրոցիտների նկատմամբ:

Կլինիկական նկարագիրը դրսևորվում է բուռն կերպով զարգացող ծանր ներանոթային հենոլիզով, բարձր ջերմությամբ, որովայնի ցավերով, դեղնությամբ և հեմոգլոբինամիզությամբ, իսկ որոշ դեպքերում՝ նաև սուր երիկամային անբավարարությամբ: Ախտորոշումը կատարվում է հիվանդի շիժուկուն ալերգիկ էրիթրոհակամարմինների հայտնաբերման և Կուլբսի դրական թեստի հիման վրա: Նման հիվանդների դեպքում անհրաժեշտ է բացառել ֆերմենտային արատները էրիթրոցիտներում: Բուժումը սահմանափակվում է ալերգիկ դեղերի ընդհատմամբ, իսկ հենոլիտիկ կրիզի զարգացման դեպքում՝ կորտիկոստերոիդների նշանակմամբ: Ծանր սակավարյունության դեպքում ներարկվում է էրիթրոցիտային զանգված:

### **3.15. Դեղային մեզալոբլոստային սակավարյունություն**

Մեզալոբլաստային սակավարյունության զարգացումը պայմանավորված է հիմնականում վիտամին B<sub>12</sub>-ի կամ ֆոլաթթվի անբավարար քանակներով: Առավել հաճախ այն զարգանում է ֆոլաթթվի ներհակորդներով (ամինոպտերին,

ամետոպտերին, մետոտրեքսանտ, դիքլորմետոպտերին), որոշ հակացնցումային (դիֆենհիլիդանտոին, ցեմտրոպիլ, մեֆիլֆենիլէթիլիդրատոին, լյունինալ) և քիմաթերապևտիկ այլ միջոցներով (ացիկլովիր, ցիկլոսերին, տրիմետոպրիմ, ներլնդունման հակաբեղմնավորիչներ) բուժման գործընթացում, որոնք կբերեն B<sub>12</sub>-ի կամ ֆոլաթթվի ներծծման, յուրացման կամ էլ ԴՆԹ-ի սինթեզի արգելակմանը:

**Ախտածնությունը:** Ֆոլաթթվի ներհակորդները խոչընդոտում են ֆոլաթթվի կենսափոխարկումը մինչ ֆոլինաթթու և այդ ճանապարհով պաշարում նրա ազդեցությունը: Հակացնցումային միջոցները, ժամանակավորապես (դեղի ընդունումից հետո՝ մինչև երկու ժամ) ընկճելով ֆոլաթթվի ներծծումը աղիներ (որի հետ զուգակցվում է սննդում վերջինիս ոչ լիարժեք քանակների գործոնը), կարող են հանգեցնել մեգալոբլաստային տեսակի արյունաստեղծմանը: Վերջինս առավել հաճախ առաջանում է, երբ օրգանիզմն ունի ֆոլաթթվի մեծ պահանջ (հղիության շրջան): Ֆոլաթթվի անբավարարությունը ստեղծում է անհամամասնություն ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզում՝ զարգացնելով մեգալոբլաստային սակավարյունությանը նպաստող պայմաններ: Մեգալոբլաստային սակավարյունությունը կարող է զարգանալ նաև Գ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի անբավարարություն ունեցող անհատների շրջանում՝ հենոլիտիկ կրիզի պայմաններում (վիտամին B<sub>12</sub>-ի ներծծումը և ակտիվությունը նորմալում է): Կլինիկական նկարագրին բնորոշ է թուլությունը, հոգնածությունը, մաշկի և լորձաթաղանթների գունատությունը: Ներծծման պրոցեսները աղիքներում խանգարված չեն, իսկ արյան պատկերում դրսևորվում է հիպերքրոմ սակավարյունություն, մեգալոցիտոզ, մակրոցիտոզ, լեյկոպենիա, հաճախ նաև արյան շիճուկում բիլիռուբինի և երկաթի մակարդակի բարձրացում: Ախտորոշման հիմքը պերֆերիկ արյան և ոսկրածուծի կրած փոփոխություններն են: Մեգալոբլաստային սակավարյունության բուժումը, եթե այն առաջացել է ֆոլաթթվի ներհակորդներով, ներառում է վերջիններիս դադարից հետո ֆոլաթթվի պատրաստուկների ներմուծում՝ զուգակցված հարուստ սննդի և վիտամին C-ի հետ՝ նույնիսկ առանց հակացնցումային դեղերի ընդհատման: Վիտամին B<sub>12</sub>-ի նշանակումն արդյունավետ չէ: Հիվանդության կանխատեսումը բարենպաստ է:

### **3.15.1. Պ-Ամինասալիցիլաթթու (ՊԱՍԹ) և նրա ածանցյալները**

Սուլեկուլում ունենալով կարթօքսիլ և ֆենոլային խմբեր՝ սալիցիլաթթուն օժտված է որոշակի թունայնությամբ և հակացուցված է ներքին կիրառման համար: Մինչդեռ սինթեզվել են նրա որոշ ածանցյալներ (առավելապես էսթերներ), որոնք ցուցաբերում են հակաբորբոքային, ցավազրկող, ջերմիջեցնող հատկություններ:

Վերականգնիչ ամինախումբ պարունակող ծավալուն արոմատիկ օղակը պատասխանատու է դեղի ցավազրկող, իսկ կարթօքսիլ խումբը՝ հակաբորբոքային ակտիվության համար:

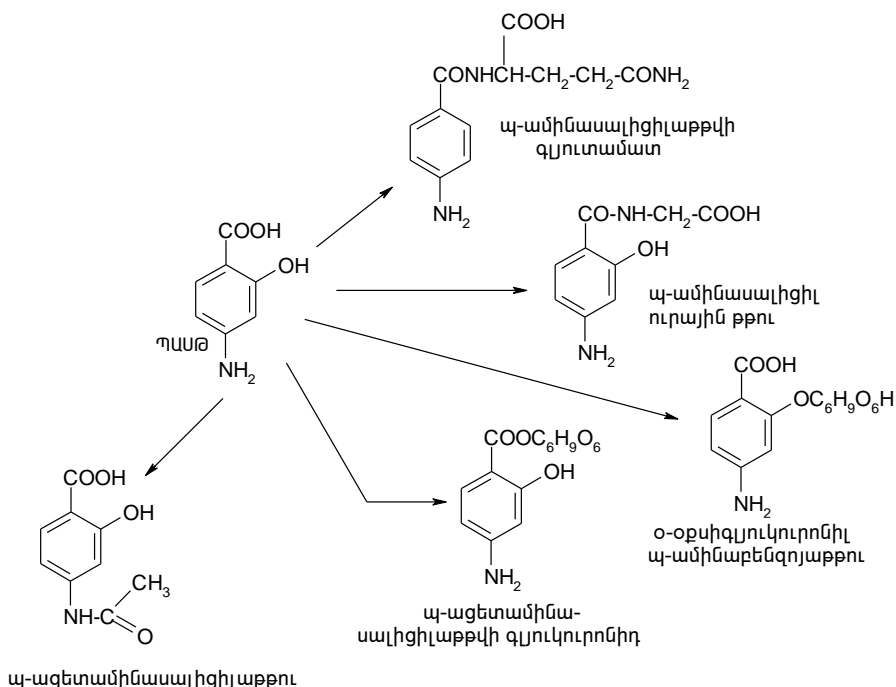
Հեմային ախտահարում հարուցելու առումով՝ թունաբանական նշանա-

կություն է ձեռք բերել պարամինասալիցիլաթթուն (**ՊԱՍԹ**): Արյան համակարգին վերաբերող ախտահարումների շարքում հայտնի են մեգալոբլաստային անեմիայի հարուցման դեպքեր ՊԱՍԹ-ով:

ՊԱՍԹ-ով հարուցվող հեմոլիտիկ ճգնաժամ է նկարագրվել Գ-6-ֆոսֆատ-դեհիդրոգենազի դեֆիցիտով անհատների շրջանում: Ընդհանուր առմամբ հեմոլիտիկ ճգնաժամը այս հիվանդների դեպքում հեշտ է սկսվում ոչ միայն ուժեղ օքսիդիչների, որոնց մասին արդեն ներկայացվել է, այլև որոշ ինդիֆերենտ դեղերի՝ այդ թվում սալիցիլատների ազդեցությամբ:

**ՊԱՍԹ-ը**՝ զուգակցված ստրեպտոմիցինի և իզոնիազոլի հետ, կիրառվում է պալարախտը բուժելու նպատակով: Ըստ որոշ մասնագետների մեկնաբանության՝ իմունաալերգիկ հեմոլիտիկ սակավարյունության հարուցման իմաստով այն պատասխանատու է 3.14 ենթազխում նկարագրված մեխանիզմներից առաջինին:

Դեղը արագ է ներծծվում և դուրս գալիս մեզով ինչպես անփոփոխ, այնպես էլ ացետիլ, գլյուկուրոնիդային, գլիցինային և գլուտամատային կոնյուգատների ձևով (նկ. 3.19):



**Նկար 3.19.** ՊԱՍԹ-ի կենսափոխարկման գծանկարը:

ՊԱՍԹ-ի երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել վիտամին B<sub>12</sub>-ի ներծրծման խանգարումներին, հազվադեպ նաև՝ մեգալոբլաստային սակավարյունության զարգացմանը: ՊԱՍԹ-ով բուժվող հիվանդների 75%-ի շրջանում 12 ամիս և ավելի կիրառելու դեպքում միայն հնարավոր է B<sub>12</sub>-ի մակարդակի նվազում՝ բուժման տևողությանը համեմատական: Նման էթիոլոգիայի (պատճա-

ռածնության) մեզալոբլաստային սակավարյունությունը հազվադեպ է առաջանում, քանի որ մարդու օրգանիզմում առկա է  $B_{12}$  վիտամինի պահուստներ, որը, անգամ վերջինիս ներծծման խանգարման պայմաններում, ի վիճակի է 1-3 տարի ժամանակահատվածում կանխարգելելու սակավարյունությունը:

ՊԱՍԹ-ով բուժման պրոցեսում հենոլիզ կարող է սկսվել նաև որոշ վարակների զարգացման դեպքում, որոնք ընթանում են քրոնիկական հենոլիտիկ անեմիաների կամ էլ էրիթրոցիտար էնզիմապաթիաների ձևով:

### 3.15.2. Ասպիրին

Չնայած դեղի թունավոր ցուցանիշների բացահայտմանը՝ 1915թ. ԱՄՆ-ում սինթեզվեց ասպիրին, որը մեծ ճանաչում ստացավ: Հետագայում բազմաթիվ դեղամիջոցներ իրենց ջերմիջեցնող և ցավազրկող հատկություններով գերազանցեցին վերջինիս: Մանկաբուժության մեջ ասպիրինի կիրառման սահմանափակումը պայմանավորված էր վերջինիս՝ Ռեյի համախտանիշ հարուցելու ունակությամբ: Ասպիրինը, այնուամենայնիվ, դարձավ կանխամտածված և պատահական թունավորումների պատճառ, որոնց թիվը ԱՄՆ-ում հասնում է տարեկան 18000-ի: Քրոնիկական թունավորումները (1-2 օր և ավելի) իրենց թողած հետևանքներով խիստ տարբերվում են դեղի միանվագ ընդունումից (150-200 մգ/կգ) առաջացած չափավոր թունավորումներից: Հնարավոր է 300-400 մգ/կգ չափաբաժիններից առաջացող ծանր թունավորման դրսևորումներ:

ԱՄՆ-ում սալիցիլատները ներկայումս մտնում են 200-ից ավելի դեղամիջոցների բաղադրության մեջ:

Ասպիրինը հաճախ են զուգակցում հակահիստամինային, հակաայտուցային, հակաառիթմիկ և հակահոդաբորբային դեղերի հետ: Սալիցիլատների, այդ թվում նաև ասպիրինի թունայնության դրսևորումներն ի հայտ են գալիս նախ շնչառական կենտրոնների խթանմամբ, որի հետևանքով զարգանում է հիպերվենտիլացիա: Վերջինս հարուցում է շնչառական ալկալոզ, մետաբոլիկ ացիդոզ (փոխհատուցող մեխանիզմներով) և ջրազրկում: Կրեբսի ցիկլի պաշարումը ուղեկցվում է լակտատ-ացիդոզի զարգացմամբ: Հարկ է նշել, որ մեծ դեղաչափերի դեպքում սալիցիլատների կոնցենտրացիայի աճն արյան մեջ անխուսափելիորեն հանգեցնում է մետաբոլիկ ացիդոզի:

Խաթարելով օքսիդիչ ֆոսֆորիլացման գործընթացները՝ սալիցիլատները հանգեցնում են թթվածնի պահանջարկի աճին և գլյուկոզի սպառվելուն, որի հետևանքով նկատվում է մարմնի ջերմատվության աճ. դա ուղեկցվում է տենդի, հևոցի, հաճախասրտության և հիպոզլիկեմիայի զարգացմամբ:

Ընդհանուր առմամբ սալիցիլատները, իսկ մասնավորապես ասպիրինը կարող են առաջացնել լատենտ արյունազեղում ստամոքսում, իսկ որոշ հիվանդների շրջանում անգամ բուժումից հետո զարգանում է երկաթ-դեֆիցիտային անեմիա: Դեղային արյունազեղման ճշգրիտ մեխանիզմները լիարժեք հայտնաբերված չեն, սակայն որոշ մասնագետների տեղեկատվությամբ ասպիրին ընդունող հիվանդների 74%-ի դեպքում հայտնաբերվել է ( $^{51}\text{Cr}$  իզոտոպի կիրառմամբ)

ստամոքսի լորձաթաղանթի արյունազեղումներ՝ առանց խոցոտումների (իսկ որոշ դեպքերում արյունազեղումներին հաջորդում է երկաթ-դեֆիցիտային սակավարյունությունը): Արյան կորստի չափը պայմանավորված է դեղի ընդունման հաճախականությամբ և դեղաչափերով:

Այս դեղի նկատմամբ առկա է նաև անհատական զգայնություն:

Արյան համակարգի վրա ունեցած ազդեցությունը դրսևորվում է թրոմբոցիտների ֆունկցիայի խանգարմամբ, պլազմայի պրոթրոմբինային ժամանակի աճով, որն առաջացնում է հիպոպրոթրոմբինեմիա՝ հանգեցնելով արյունազեղումների և արյունահոսությունների: Ժամանակակից կլինիկական թունագիտության հիմնադիր Ալան Դաունը ներկայացրել է նոմոգրամա, որում տրված է միանըվազ և մեծ չափաբաժիններով սալիցիլատների ներընդունումից հետո՝ տարբեր ժամկետներում արյան մեջ դեղի ստեղծած կոնցենտրացիաները: Թեև այդ նոմոգրաման հնարավորություն է տալիս որոշել ինտոքսիկացիայի ծանրությունը, սակայն ի տարբերություն ացետամինոֆենի գործող նոմոգրամայի, այն չի ստացել կիրառական նշանակություն, քանի որ սալիցիլատներին բնութագրական է դանդաղ ներծծումը: Հետևաբար հակաթույների կիրառման անհրաժեշտության և բուժման ընթացքի վերաբերյալ կողմնորոշվում են ինտոքսիկացիայի կլինիկական դրսևորումների և լաբորատոր հետազոտությունների հիման վրա:

**Թունավորման կլինիկական նկարագիրը:** Սալիցիլատներով զարգացող սակավարյունությունը դրսևորվում է էրիթրոցիտների քանակի աննշան կրճատմամբ, հեմոգլոբինի մակարդակի արտահայտված իջեցմամբ, շիճուկում երկաթի ցածր մակարդակով և հեմոլիզի նշանների բացակայությամբ:

Երկաթի քրոնիկական անբավարարության հետևանքով դրսևորվում են նաև բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի ախտահարումներ:

### Աղյուսակ 3.1.

Սալիցիլատների կոնցենտրացիայի և թունավորման ծանրության միջև եղած կախվածությունը

Ծանրության աստիճան	Արյան շիճուկում սալիցիլատի կոնցենտրացիան
միջին	500 մգ/լ
ծանր	750 մգ/լ
պոտենցիալ մահացու	1000 մգ/լ (հնարավոր են ցնցումներ)

Հեմատոլոգիական այլ տեղաշարժերից է նաև լեյկոպենիան, ազրանուլոցիտոզը (արտահայտված է նաև անալգիմի, ինդոմետացիմի, բութադիոնի, դիկլոֆենակի, նապրոքսենի, պիրոքսիկամի դեպքում):

Սալիցիլատներով սուր թունավորման դրսևորումներ են՝ սրտխառնոցը, գրգռվածությունը, ԱՍՏ-ի արյունահոսությունը, որից հետո զարգանում է ալկալոզ և մետաբոլիկ ացիդոզ: Ծանր թունավորումներն ուղեկցվում են ցնցումներով, հիպերթերմիայով, հիպոգլիկեմիայով, ինչպես նաև թոքերի այտուցով: Մահը

պայմանավորված է սրտային և շնչառական անբավարարությամբ կամ ԿՆՅ-ի ախտահարմամբ: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում հաճախ են առաջանում ոչ սպեցիֆիկ ախտանշաններ՝ արգելակվածություն, հալուցիմացիա, մետաբոլիկ ացիդոզ և ջրազրկում:

Թոքերի և ուղեղի այտուցից առաջացող մահվան դեպքերը բնորոշ են սալիցիլատների ավելի ցածր կոնցենտրացիաներին, քան կարող էր զարգանալ սուր թունավորումների դեպքում: Չնայած արյան մեջ ունեցած ցածր կոնցենտրացիաներին՝ սալիցիլատներով հարուցված քրոնիկական թունավորումներն առավել վտանգավոր են: Լինելով բևեռային միացություններ՝ դրանք (մասնավորապես ասպիրինը) շատ դանդաղ են ներթափանցում ՈՒԱՊ-ով: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում ժամանակի երկարատևության գործոնը նպաստում է շիճուկում և ուղեղում դեղի կոնցենտրացիաների հավասարեցմանը:

Թունավորման ախտանշանները դրսևորվում են ընդունումից 1-2ժ հետո (սուր թունավորումների դեպքում), իսկ երբեմն միայն 4-6ժ հետո, որը պայմանավորված է թաղանթապատ հարբերից դեղի դանդաղ ձերբագատման գործոնով: Բացի դրանից, սալիցիլատներն ունակ են ստամոքսում առաջացնելու կոնգլոմերատներ, որից դեղը անջատվում է դանդաղ, և շիճուկում նրա բաղադրությունը կարող է մինչև 12ժ աստիճանաբար աճել: Ընդհանուր առմամբ ախտանշանների ծանրությունը առավելագույնի է հասնում 24 ժամվա ընթացքում, և եթե մինչև 6ժ համապատասխան դրսևորումները բացակայում են, ապա ծանր թունավորման հավանականությունը փոքր է: Թերապևտիկ դեղաչափերի դեպքում կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը 3-4 ժամ է, իսկ մեծ դեղաբաժինների դեպքում՝ 24 ժամ:

**Թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցներ:** Ակտիվացված ածուխը արդյունավետ է սորբում սալիցիլատները, և վերջինիս կիրառումը ցանկալի է, թեև այդ կապը ժամանակավոր է և դեղը կարող է դեսորբվել: Հետևաբար անհրաժեշտ է համոզվել ածխի հետ ասպիրինի ԱՍՏ-ից հեռացված լինելու վերաբերյալ:

Սալիցիլատների կոնցենտրացիան արյան շիճուկում անհրաժեշտ է վերահսկել պարբերաբար (յուրաքանչյուր 3-4 ժամը մեկ)՝ համոզվելու, որ այն չի աճում: Բացառված չէ, որ դեղի կոնցենտրացիան մոտ 9-12 ժամ կարող է մնալ հաստատուն, իսկ այնուհետև աճել: Արյան մեջ գազի քանակի հետևողական որոշումը անհրաժեշտ է մետաբոլիկ կարգավիճակի վերահսկման նպատակով, հատկապես մետաբոլիկ խախտումների հայտնաբերման պայմաններում:

Ծանր թունավորումների դեպքում՝ թոքերի այտուցը ժամանակին հայտնաբերելու նպատակով անհրաժեշտ է գազի մակարդակի պարբերաբար որոշում և կրծքավանդակի ռենտգենագրություն: Վերահսկվում է նաև օրգանիզմի ջրազրկման չափը և էլեկտրոլիտների քանակն արյան մեջ:

Թեև սալիցիլատներով թունավորումների դեպքում հատուկ անտիդոտներ գոյություն չունեն, այնուամենայնիվ անհրաժեշտ է՝

- կիրառել աջակցող թերապիա (ապահովել շնչառական համակարգի անցանելիությունը, վերացնել ցնցումները, թոքերի այտուցը և հիպերթերմիան),

- մետաբոլիկ ացիդոզը չեզոքացնելու նպատակով ներարկել նատրիումի հիդրոկարբոնատ: Վերջինս անհրաժեշտ է, քանի որ արյան մեջ թթվի բարձր կոնցենտրացիայի դեպքում ԿՆՅ-ում մեծանում է սալիցիլատների կոնցենտրացիան (նատրիումի հիդրոկարբոնատը հիմնայնացնում է մեզը և արագացնում սալիցիլատների էլիմինացումը, թեև անհրաժեշտ է հետևողական լինել արյան գերհիմնայնացման վտանգի նկատմամբ),

- վերացնել էլեկտրոլիտային անհաշվեկշռությունը (դիսբալանսը),

- կոագուլապաթիայի դեպքում նշանակել վիտամին K:

- կիրառել ակտիվացված ածուխ, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ անհրաժեշտություն է առաջանում վերացնելու կյանքին սպառնացող վտանգը:

Չենոդիալիզը ցուցված է՝

- ծանր ախտահարումների դեպքում, երբ թթվահիմնային հավասարակշռությունը խախտված է, և սալիցիլատները արյան կազմից արագ հեռացնելու անհրաժեշտություն կա,

- շիճուկում դեղի 1000մգ/լ կամ ավելի կոնցենտրացիայի և ծանր ացիդոզի դեպքում,

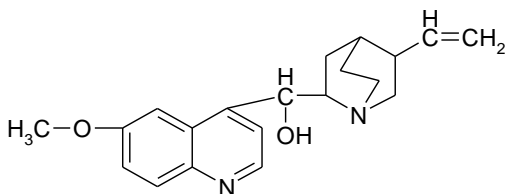
- քրոնիկական ախտահարումների դեպքում, երբ շիճուկում սալիցիլատների կոնցենտրացիան մեծ է 600 մգ/լ-ից, և հիվանդն անգիտակից է,

- կոմայի և դողերոցքի դեպքում՝ անկախ դեղի շիճուկում ստեղծված կոնցենտրացիայից:

Այնուամենայնիվ սալիցիլատներով բուժումն անհրաժեշտ է իրականացնել բժշկի հսկողության ներքո, որի վկայությունն է այն փաստը, որ յուրաքանչյուր տարում ԱՄՆ-ում դրանցով թունավորումներից մահանում են միջինում 350 մարդ:

### 3.16. Խինիդին

Արյան համակարգի վրա ազդող թույների շարքում որոշակի տեղ են զբաղեցնում հակամալարիային դեղերը: Առավել տարածված միջոցներից են խինիդինը (նկ. 3.20), քլորաքինը, մեֆլոքինը և պիրիմեթամինը՝ սուլֆադոքսինի հետ (ֆանսիդար): Ելնելով դեղերի նկատմամբ հարուցիչ դիմակայունությունից՝ խինիդինը կիրառում են դօքսիցիկլինի հետ:



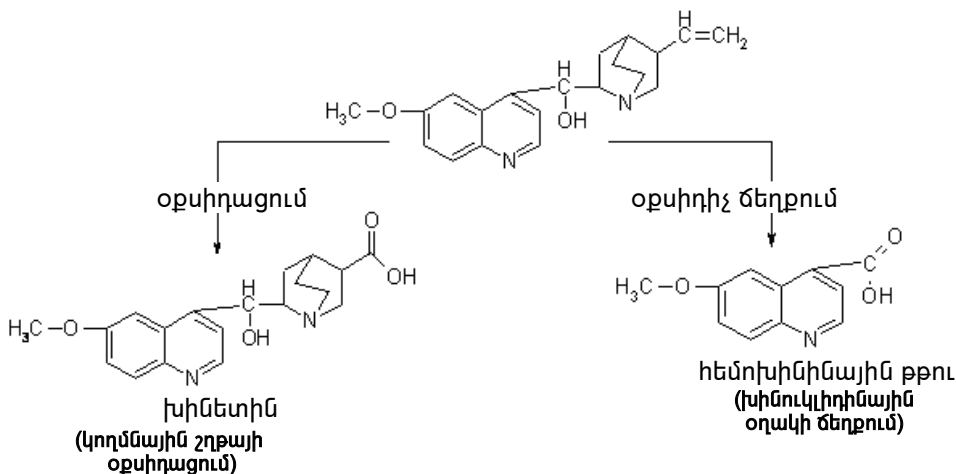
Նկար 3.20. Խինիդին:

Խինիդինն նախորդող հակամալարիային պատրաստուկները, (պիրիմեթամին, քլորգուանիդին) վտանգելով ֆոլաթթվի մետաբոլիզմը, մակաբույծին վտանգում են բաժանման փուլում՝ դրանով իսկ խանգարելով միտոզը: Մինչդեռ խինիդինը, այդ թվում նաև մեպակրինը և քլորաքինը նուկլեինաթթուներին ակտիվազրկել կարող են ցանկացած փուլում՝ այն պատճառով, որ դրանք անցնում են էրիթրո-

ցիտներ: Երբ մալարիայի մակաբույժը էրիթրոցիտներում քայքայում է հեմոգլոբինը, ապա վերջիններս ձեռք են բերում այդ դեղը կլանելու սովորականից ավելի մեծ ունակություն:

Մետաբոլիզմի մանրամասն ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ խինիդինի կենսափոխարկումը բնականոն նյութափոխանակության դեպքում կարող է ընթանալ երկու հնարավոր ուղղություններով՝

ա) կողմնային շղթայի 5-րդ դիրքի վինիլային մնացորդի օքսիդացում, որը կհանգեցնի խինետինի առաջացմանը,

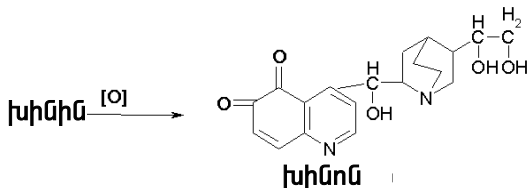


Նկար 3.21. խինիդինի բնականոն կենսափոխարկման գծապատկերը:

բ) խինուկլիդինային օղակի օքսիդիչ ճեղքում, որը կհանգեցնի հեմոխինինային թթվի առաջացմանը:

Երկու մետաբոլիտներն էլ ունակ են մեզով հեռանալու գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների ձևով:

Մինչդեռ Գ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի արատով հիվանդների (հիմնականում Միջին Արևելքի և աֆրիկյան երկրներում) բուժումը հակամալարիային պատրաստուկներով հանգեցնում է հեմալոյժ սակավարյունության բուռն զարգացմանը, որի հարուցման անմիջական պատճառը խինոնն է:



Նկար 3.22. Հեմոլիտիկ սակավարյունություն հարուցող մետաբոլիտի առաջացումը:

Վերջինիս առաջացումը հնարավոր է դառնում մետաբոլիկ փոխարկման առաջին փուլում, երբ Գ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի դեֆիցիտի պատճառով՝ այն չի կարող կենսափոխակերպվել անվտանգ մետաբոլիտների:

Խինիդինը գլխավոր տեղ է զբաղեցնում նաև իմունալերգիկ թրոմբոցիտո-



պենիա առաջացնող դեղերի շարքում: Թեև բուժման ողջ ժամանակահատվածում (ամիս կամ շաբաթներ) ալերգիա հարուցող դեղերին՝ այդ թվում նաև խիճիդինին բնորոշ է ախտանշանների բացակայությունը, սակայն որոշակի քանակների կիրառումից ի հայտ են գալիս թրոմբոպենիկ պուրպուրայի հանկարծահաս դրսևորումներ: Առաջին նոպան թեթև է լինում, իսկ այնուհետև դրսևորվում են կրկնվող հեմոռագիկ նոպաներ, որոնցից յուրաքանչյուր հաջորդը նախորդից ավելի ծանր է: Դեղը չընդհատելու դեպքում կարող է առաջանալ թրոմբոպոեզի անդարձելի ախտահարումներ:

Տարբեր դեղերից առաջացող ինունաալերգիկ ծագման հիվանդությունները միմյանց հետ կապվում են հետևյալ տվյալներով՝

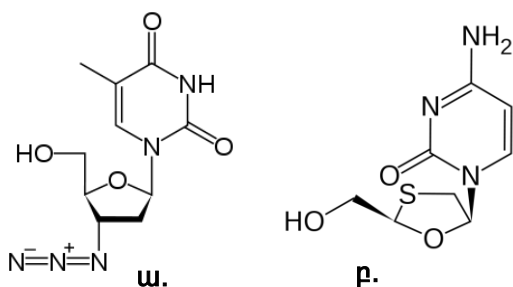
- ա) սենսիբիլիզացիա առաջացնող դեղի առկայություն, որը հարուցում է հիվանդություն,
- բ) շիճուկում հակամարմնի հայտնաբերում, որը վտանգ ներկայացնող դեղի առկայության պայմաններում քայքայում է թրոմբոցիտները,
- գ) արյան կամ պլազմայի փոխներարկումից հետո թրոմբոպենիայի զարգացում (ալերգիայի պասսիվ ձև),
- դ) թրոմբոպենիայի զարգացում ռեմիսիայի (ախտադադարի) ժամանակահատվածում:

### 3.17. Նուկլեոզիդային դարձելի տրանսկրիպտազի արգելակիչներ

1980-ական թվականներին ՉԻԱՀ-ի (ձեռքբերովի ինունաանբավարարության համախտանիշ) համալիր թերապիայի նպատակին ուղղված հակավիրուսային դեղերի ուսումնասիրության ընթացքում՝ վիրուսն անջատելուց և հետազոտելուց հետո պարզվեց, որ ռետրովիրուսի, ներառյալ ՄԻԱՎ-ի (մարդու ինունադեֆիցիտային վիրուսի) ռեպլիկացիան կարող է հիմնականում ընկճվել՝

- ա) նուկլեոզիդային դարձելի տրանսկրիպտազայի արգելակիչներով,
- բ) ոչ նուկլեոզիդային դարձելի տրանսկրիպտազայի արգելակիչներով,
- գ) վիրուսային պրոտեազայի արգելակիչներով:

Սինթեզվեցին նուկլեոզիդային դարձելի տրանսկրիպտազի արգելակիչներ, որոնք պաշարում են ռետրովիրուսի ռեպլիկացիան:



**Նկար 3.23.** Ջիդավուդինի ա) և Լամիվուդինի բ) մոլեկուլի կառուցվածքները:

Հակավիրուսային զիդավուդինին, որը դեզօքսիթիմիդինի ածանցյալ է, և որում շաքարային հատվածի երրորդ դիրքի հիդրօքսիլը փոխարինված է ազիդային խմբով, բնորոշ է անեմիկ ախտահարում առաջացնելու վտանգը: Թեև

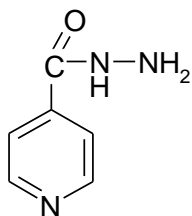
հարկ է նշել, որ նույն խմբով էլ պայմանավորվում է ԴՆԹ վիրուսի շղթայի աճի արգելակումը՝ փաստ, որը պատճառ դարձավ պակաս թունավոր լամիվուդինը (ծծմբային նմանակը) ստեղծելու համար:

Վերջինս երրորդ դիրքի ածխածնի ատոմը ծծմբով փոխարինված դեզօքսիցիտիդին է և կիրառվում է հեպատիտ B-ն բուժելու նպատակով:

Այնուամենայնիվ, և՛ լամիվուդինին և՛ զիդավուդինին բնութագրական է արտահայտված լեյկոպենիա, գրանուլոցիտոպենիա, անեմիա և արյան այլ տեսակի հիվանդություններ:

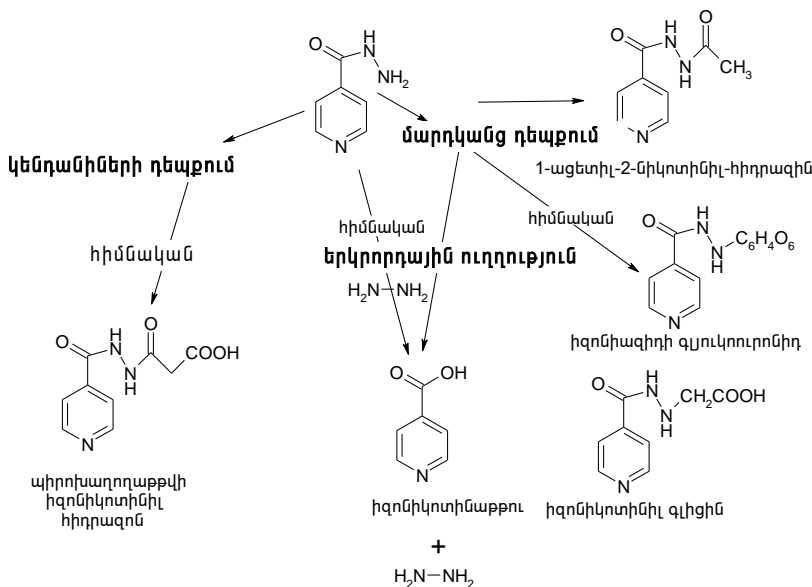
### 3.18. Իզոնիազիդային ախտահարումներ

Իզոնիազիդը հակապալարախտային դեղ է, որի ֆերմենտատիվ թունագերծումը վերահսկվում է գենի կոդմից: Իզոնիազիդը (թույլ է ազդում ՄԱՕ-ի վրա) կլինիկական գործածության է ներառվել՝ փոխարինելու ՄԱՕ-ի ակտիվությունը խիստ ընկճող իպրոնիազիդին:



**Նկար 3.24.**  
Իզոնիկոտինաթթվի  
հիդրազիդ:

Փորձարարական տվյալների համաձայն իզոնիազիդի կենսափոխարկման բնականոն գործընթացում մարդու մոտ առաջանում է հիմնականում ացետիլ և գլյուկուրոնիդային ածանցյալներ և որոշ չափով էլ իզոնիկոտինաթթու և հիդրազին: Վերջինս հայտնաբերվել է որպես հիմնական մետաբոլիտ կենդանիների դեպքում (նկ. 3.25):



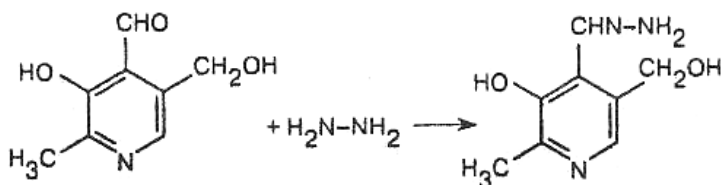
**Նկար 3.25.** Իզոնիազիդի կենսափոխարկման սխեման տարբեր ֆիլոգենետիկ տեսակների դեպքում:

Ակնհայտ է, որ թունավորության չափը պայմանավորված է նախ՝ դեղի կիրառման տևողությամբ, ապա՝ նաև գենետիկական պոլիմորֆիզմով (թե ացետիլյատորների որ տեսակին է պատկանում հիվանդը): Դանդաղ ացետիլյատորների դեպքում (poor metaboliser), որոնց հատուկ է ացետիլացման փոքր արագություն (իսկ ացիլացումը դեղի թունազերծման հիմնական ուղին է), պլազմայում արձանագրվում է իզոնիազիդի մեծ կոնցենտրացիա:

Որպես հետևանք՝ նման հիվանդների զգայությունը դեղի թունավոր ազդեցության նկատմամբ առավել խիստ է դրսևորվում: Իզոնիազիդի դանդաղ թունազերծում արձանագրվել է հիմնականում եվրոպացիների, կովկասցիների և սևամորթների 50%-ի, ճապոնացիների և էսկիմոսների՝ 10%-ի շրջանում: Այդ պատճառով արյան պլազմայում իզոնիազիդի կոնցենտրացիան՝ տեսակից կախված, կարող է տարբերվել մոտ չորս անգամ:

Հարկ է նշել, որ թեև դեղի ներծծման արագությունը երկու դեպքում էլ նույնն է, սակայն կիսատրոհման ժամանակամիջոցները տարբերվում են (արագ ացետիլյատորների դեպքում այն 0,5-1,5 ժամ է, իսկ դանդաղ ացետիլյատորների՝ 2-6 ժամ): Բնականաբար երկրորդ դեպքում դեղի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում ցանկացած պահի մեծ է, որը և հանգեցնում է յուրաքանչյուր նոր հիվանդի համար սկզբնական դեղաչափերը ճշգրիտ որոշելու դժվարություններին:

Որպես կողմնակի ազդեցություն՝ իզոնիազիդի (և նրա մետաբոլիտների) փոխազդեցությունը պիրիդոքսալի հետ պատճառ է դառնում բազմաթիվ, այդ թվում նաև արյան ախտածնության, իսկ մեզում հայտնաբերվում է պիրիդոքսինի՝ հիդրազին տեղակալված ածանցյալների որոշակի քանակներ:



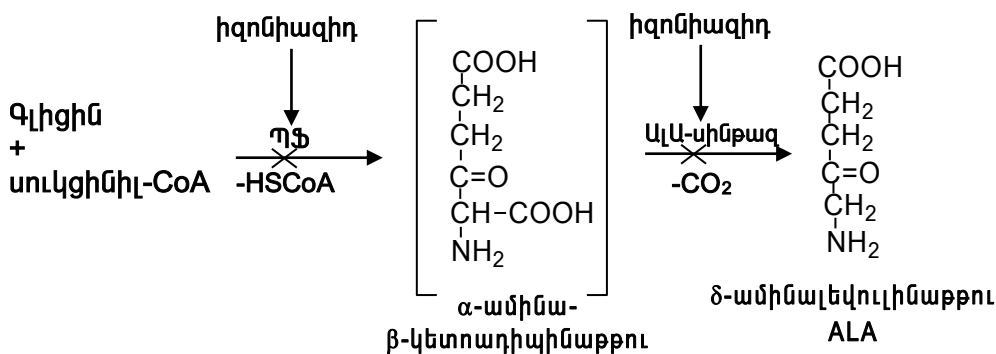
Նկար 3.26. Պիրիդոքսալի արգելակումը հիդրազինով:

### 3.18. 1. Իզոնիազիդով հարուցվող սիդերոբլաստային անեմիա

Արդեն նշվեց, որ իզոնիազիդը կապվում է վիտամին B<sub>6</sub>-ի հետ՝ առաջացնելով մեզով արտազատվող պիրիդոքսալիզոնիկոտինիլհիդրազին: B<sub>6</sub>-ի դեֆիցիտը խոչընդոտում է հեմի սինթեզի առաջին փուլը՝ այն է. սուկցինիլ CoA-ի (վերջինս առաջանում է լիմոնաթթվի ցիկլում) և գլիցինի փոխազդեցության արդյունքում δ-ամինալեվուլինատի առաջացման գործընթացը (քանի որ կրճատվում է գլիցինի ակտիվացման համար անհրաժեշտ պիրիդոքսալ ֆոսֆատի քանակները) (նկ. 3.27): Սուկցինիլ CoA-ի և գլիցինի կոնդենսացումը հանգեցնում է α-ամինո, β-կետոադիպինաթթվի առաջացմանը, որը բնականոնում՝ միտոքոնդրիումներում դեկարբոքսիլացվում է ԱլԱ սինթազով (վերջինս հեմի սինթեզը լի-

միտավորող ֆերմենտ է և նրա ակտիվությամբ է պայմանավորված պրոցեսի արագությունը): Սակայն պիրիդոքսալ ֆոսֆատի անբավարարության պայմաններում ընկճվում է վերը նկարագրված գործընթացը՝ հանգեցնելով էրիթրոբլաստներում կոպրոպորֆինի և պրոտոպորֆինի անբավարար քանակներին և դրանցում երկաթի կուտակմանը: Ախտահարման կլինիկական նկարագիրն արտահայտվում է ծանր սակավարյունությամբ՝ առանց հեմոլիզի դրսևորումների: Էրիթրոցիտների կյանքի տևողությունը նորմալի սահմաններում է, իսկ ոսկրածուծում դիտվում է կարմիր տեսակի հիպերպլազիա, ընդ որում՝ էրիթրոբլաստների 70-80%-ը կոպիտ հատիկավոր սիդերոբլաստներ են:

Սիդերոցիտների քանակը պերիֆերիկ արյան մեջ աճում է, իսկ ռետիկուլոցիտներինը մնում անփոփոխ: Երկաթի մակարդակը շիճուկում բարձրանում է, և առանձին օրգաններում կարող է զարգանալ հեմոսիդերոզ:



Նկար 3. 27. Իզոնիզիդի և ՊՖ-ի մրցակցային ներհակորդությունը հեմի սինթեզի առաջին փուլում:

Երկրորդ փուլում հուսալի տվյալներ է տալիս տրիպտոֆանի ավելցուկային թեստը: Բուժման նպատակով օրական 200մգ պիրիդոքսալի ներարկումը հանգեցնում հեմոգրամայի նորմալացմանը և արյան շիճուկում երկաթի մակարդակի կարգավորմանը:

### 3.19. Թրոմբոցիտոպենիա

Թրոմբոցիտոպենիան՝ որպես ինտոքսիկացիայի դրսևորման ձևերից մեկը, պայմանավորված է տոքսիկանտներով հարուցվող և ծանրության տարբեր աստիճան ունեցող արյունահոսությունների առաջացմամբ: Հեմոռագիկ ախտանշաններն են պուրպուրան, հեմոռագիկ բշտիկները բերանի խոռոչի լորձաթաղանթներում, աղեստամոքսային արյունահոսությունները: Ծանր ալերգիկ պրոցեսների դեպքում արյան թրոմբոցիտների քանակը նվազում է մինչև 1000 մմ<sup>3</sup>, որի դեպքում մեզակարիոցիտների թիվը ոսկրածուծում կրճատվում է աննշան:

#### 3.19.1. Դեղային թրոմբոցիտոպենիա

Որոշ դեղեր և դրանց մետաբոլիտները ախտածին ազդեցություն են ցուցաբերում թրոմբոցիտների ֆունկցիայի վրա՝ խաթարելով հեմոստազը, չնվազեցնելով հանդերձ թրոմբոցիտների քանակը: Այդ նյութերը կարող են ազդել թրոմբո-

ցիտների եռաշերտ թաղանթների արտաքին մասի, ամբողջությամբ վերցրած թաղանթի և բջջային մետաբոլիզմի վրա, կամ էլ շատ հաճախ նրանց ազդեցության մեխանիզմը մնում է չբացահայտված: Թրոմբոցիտար թաղանթների արտաքին մակերևույթը իր վրա ադսորբում է մեծ քանակությամբ պլազմային սպիտակուցներ:

Թրոմբոցիտների ամբողջական թաղանթի վրա ազդող նյութերից են հակաբորբոքային, ՈՍՀԴ-երը (ասպիրին, ինդոմետացին, ամիդոպիրին, իբոպրոֆեն, մեֆամինային և մեկլոմեֆամինային թթուներ):

Հակաբորբոքային դեղերն արյան մեջ պահպանվում են ավելի երկար և ընկճում են պրոստագլանդինների սինթեզը: Իսկ վեջիններս անհրաժեշտ են թրոմբոցիտների ճիշտ ֆունկցիան պահպանելու համար: Դրանց քանակության նվազումը հանգեցնում է ցիկլիկ ադենոզինմոնոֆոսֆատի և ադենոզիներկֆոսֆատի կոնցենտրացիայի անկմանը, որն էլ իր հերթին դանդաղեցնում է թրոմբոցիտների ադիեզիան:

Կատեխոլամիններից՝ ադրենալինը ազդելով ցիկլիկ ԱՄՖ-ի և ադենիլատ ցիկլազի վրա, մեծացնում է թրոմբոցիտների սոսնձվելու կաչունակությունը: Թրոմբոցիտների շփումը ադրենալինի կամ կոլագենի հետ, որը հանգեցնում է (release) մեխանիզմին, ընկճվում է հատկապես հակաբորբոքային դեղամիջոցներով:

Ասպիրինն ընկճում է թրոմբոցիտար թաղանթներում կոլագենային գլուկոզիլ-տրանսֆերազը և կարող է հարուցել արյունազեղումներ, իսկ ամենահավանականը՝ նրա հակամակարդիչ ազդեցությունն է: Ասպիրինաման ազդեցություն են ցուցաբերում բութադիոնը, որոշ տազնապամարիչներ, հակահիստամինային և հակադեպրեսանտ ազդեցության դեղերը:

Բարբիտուրատները, կոկաինը և գազային անէսթետիկներն ազդում են թրոմբոցիտար թաղանթների լիպիդների վրա՝ առաջացնելով նույն հետևանքները:

Թրոմբոցիտոպաթիան կարող է պայմանավորված լինել նաև բջջային նյութափոխանակության վրա դեղի ունեցած ազդեցությամբ: Հյուսվածքների ավտահարման դեպքում ԱերկՖ-ի աճը ցուցաբերում է հակառակ ազդեցություն թրոմբոցիտների վրա՝ իջեցնելով նրանց ադիեզիվելու և մակարդվելու ունակությունը: Այդ նույն ազդեցությանն է հանգեցնում ցիկլիկ ԱՄՖ-ի աճը:

Մեթիլքսանտինի ածանցյալներից կոֆեինը և թեոբրոմինը՝ ֆոսֆոդիէսթերազի արգելակման և ԱերկՖ-ինդուկցված ագրեգացիայի (in vitro) դանդաղեցման ճանապարհով նպաստում են թրոմբոցիտներում ցիկլիկ ԱՄՖ-ի աճին: Սերոտոնինն արագացնում է թրոմբոցիտների in vitro ագրեգացիան:

### 3.19.2. Տոքսիկ թրոմբոցիտոպենիա

Տոքսիկ թրոմբոցիտոպենիա սովորաբար առաջացնում են ցիտոստատիկները, քլորամֆենիկոլը, որոշ օրգանական լուծիչներ (բենզոլին, բենզոլ և այլն), որոնք ունակ են ուղղակիորեն ավտահարել թրոմբոպոեզը: Կլինիկորեն հիվան-

դություններն առավել հաճախ դրսևորվում են որոշ դեղերի երկարատև կիրառումից դանդաղ զարգացող հեմոռագիկ դիաթեզով, որն աստիճանաբար փոխվում է առավել դիֆուզ տեսակի: Արտահայտված դեպքերում, հատկապես ցիտոստատիկներով բուժման գործընթացում լորձաթաղանթներում դրսևորվում են նաև արյունազեղման երևույթներ: Պերիֆերիկ արյան մեջ հայտնաբերվում են թրոմբոցիտոպենիայի և կոագուլացիոն մոնոչի խախտման, երբեմն նաև լեյկոցիտոպենիայի, էրիթրոցիտոպենիայի և սկավոզ պանցիտոպենիայի դրսևորումներ: Ոսկրածուծում որոշ չափով քչանում են մեգակարիոցիտները, իսկ հաճախ ենթարկվում նաև կառուցվածքային փոփոխությունների: Տարածուն արյունազեղումների դեպքում ներարկվում է ցիտրատային թարմ արյուն և թրոմբոցիտար զանգված:

### 3.20. Ապլաստիկ փոփոխություններ ոսկրածուծում

Սուր և քրոնիկական թունավորումները կարող են նպաստել ոսկրածուծում ապլաստիկ փոփոխությունների զարգացմանը, որը դրսևորվում է սուր լեյկոզի նկարագրով: Նման դեպքերում նվազում է լեյկոցիտների, էրիթրոցիտների, թրոմբոցիտների քանակը, և զարգանում է պանցիտոպենիայի համախտանիշը: Որոշ թույլներ, այդ թվում նաև բենզոլը, կարող են առաջացնել ոչ միայն ապլաստիկ, այլև հիպերապլաստիկ տիպի փոփոխություններ: Միայն մեկ տեսակի ձևավոր տարրի քանակների մեկուսի ընկճումը խիստ հազվադեպ է դրսևորվում: Արյան ձևավոր տարրերի քանակի կրճատման պատճառ կարող են դառնալ մեծաքանակ կենցաղային տոքսիկանտներ, որոշ դեղեր և բազմաթիվ բնական նյութեր: Այդպիսի ազդեցությամբ օժտված են քլորամֆենիկոլը, սուլֆանիլամիդները, ֆենիլբութազոնը (բութադիոն), բենզոլը և իոնացնող ճառագայթները: Որոշ դեպքերում քլորամֆենիկոլով հարուցված ապլաստիկ անեմիայով հիվանդների շրջանում հայտնաբերվել են ցողունային բջիջների ախտահարման, դրանց քանակի կրճատման և ոչ կենսունակ նոր բջիջների ստեղծման դեպքեր, որոնք ենթակա են հետագա մուտացիոն փոփոխությունների: Թունավորման հետևանքների խորությունը պայմանավորված է թույնի չափաբաժնով, ազդեցության պայմաններով, թույնի նկատմամբ տեսակային առանձնահատկությամբ, արյան ձևավոր տարրերի կենսունակությամբ, որը դրսևորվում է պանցիտոպենիայով, լիմֆոպենիայով, ապլաստիկ անեմիայով և լեյկեմիայով:

Ըստ թվարկված դրսևորումների վերարտադրման աստճանի՝ նյութերը բաժանում են երկու խմբի՝

ա) նյութեր, որոնք առաջացնում են ապլաստիկ պրոցեսներ ոսկրածուծում՝ անկախ ազդման ձևից և չափաքանակից,

բ) նյութեր, որոնք նման ախտաբանական վիճակներ առաջացնում են միայն սահմանափակ թվով մարդկանց դեպքում, այն էլ հաճախ կրկնվող չափաբաժիններից:

Առաջին խմբին պատկանող նյութերը, որոնք թիվը թեև սահմանափակ է, վերախմբավորված են երեք ենթախմբերում և ներգրավված են աղյուսակ 3.2-ում:

**Արյան բջջային կազմը խախտող քիմիական նյութեր են**

Ալկիլացնող նյութեր	Չակամետաբոլիտներ	Արոյունաբերական թույները և էկոտոքսիկանտները	Այլ ցիտոստատիկներ
ծծմբային իպրիտներ թթվածնային իպրիտներ ազոտային իպրիտներ և նրա ածանցյալներ (ցիկլոֆոսֆամիդ) էթիլենիմինի ածանցյալներ մեթիլսուլֆոնաթթվի ածանցյալները մեթիլհիդրազին և նրա ածանցյալները ալկիլ միզանյութի ածանցյալները (լոնուստին) էթիլենօքսիդ	պիպերիդինի ածանցյալներ (ամինոպատերին) պուրինի ածանցյալներ (ազաթիոպուրին) պիրիմիդինի ածանցյալներ (ֆտորաֆուր)	կապար արսեն և նրա միացություններ գլիկոլի էսթերներ եռնիտրոտոլուլ քլորդան, հեպտաքլորան	(բնական ծագման որոշ ցիտոստատիկներ՝ կոլխիցին, կոլխամին, վինկրիստին, (տե՛ս կանցերոգենների շարքում) ցիտոստատիկ ազդեցությամբ հակաբիոտիկներ (ակտինոմիցին, օլիվիմիցին, պուրոմիցին

Առաջին խմբի նյութերի թունավոր ազդեցության հիմքում ՂՆԹ և ՌՆԹ փոխանակությունն ընկճելու ունակությունն է (ծծմբային, ազոտային, թթվածնային իպրիտներ), բջիջների միտոտիկ բաժանման պրոցեսի արգելակումը (վինկրիստին, վինբլաստին), որոշ բջջային կառույցներում սպիտակուցների սինթեզի պաշարումը:

Երկրորդ խմբի նյութերի ազդեցության մեխանիզմը հիմնականում պայմանավորված է իմունաալերգիկ պրոցեսներով կամ տոքսիկակինետիկական այլ օրինաչափություններով:

**3.21. Դեղային տոքսիկ պանցիտոպենիա**

Դեղային տոքսիկ պանցիտոպենիայի պատճառ առավել հաճախ կարող են դառնալ ցիտոստատիկները և հակամետաբոլիտները: Այս դեղերի բնորոշ առանձնահատկությունն այն է, որ դրանք ցանկացած օրգանիզմում հարուցում են ախտածնություն սովորական դեղաբաժինների դեպքում՝ ի տարբերություն այն դեղամիջոցների (քլորամֆենիկոլ, սուլֆամիլամիդներ, բութադիոն, բենզին), որոնց ազդող նյութը անվտանգ է և հազվադեպ՝ այն էլ միայն օրգանիզմի բարձր զգայնության դեպքում կարող է առաջացնել նման ախտահարումներ: Կլինիկական նկարագիրը զարգանում է պանցիտոպենիայի դանդաղ դրսևորումներով: Վերջինիս կողմնորոշող ախտանշաններն են հենոռագիկ դիաթեզը և սակավարյունությունը: Սրան զուգահեռ կամ ավելի ուշ զարգանում են գրանուլոպենիայի ախտանշաններ: Արյան նկարագրում դիտվում են թրոմբոպենիա, սակավարյունություն, լեյկոպենիա, լիմֆոցիտոզ և անէոզինոֆիլիա:

Ախտահարման ծանրության աստիճանից կախված՝ որոշակի փոփոխություններ են արձանագրվում նաև ոսկրածուծում: Բուժման նպատակով անհրաժեշտ է ցիտոստատիկի չափաքանակի կրճատում և սովորական պանցիտոպեցիայի դեպքում կիրառվող համալիր թերապիա:

### **3.22. Դեղային տոքսիկ լեյկոպենիա և ագրանուլոցիտոզ**

Առավել հաճախ արյան համակարգի նման ախտահարումների պատճառ կարող են դառնալ ցիտոստատիկները, ֆեոթիազինային դեղերը, անալգետիկները և հակամանրէային դեղերը: Երբեմն նման ախտահարումներ կարող են առաջացնել որոշ հակաբիոտիկները, սուլֆանիլամիդները, հասկահիստամինային, թիրեո- և պալարախտաստատիկ դեղերը, որոնցով հարուցվող ախտահարումները կազմում են արյան համակարգի դեղային ախտահարումների մոտ 40%-ը: Լեյկոցիտոպենիայի և ագրանուլոցիտոզի զարգացման հավանականությունը երկարատև բուժվող հիվանդների շրջանում 1-10% է: Ցիտոստատիկներով առաջացած ագրանուլոցիտոզին բնորոշ է դրա զարգացումը որոշակի քանակ ընդունելուց հետո՝ ցանկացած հիվանդի դեպքում: Կլինիկական դրսևորումները զարգանում են աստիճանաբար: Ալերգիկ ագրանուլոցիտոզը բուռն սկիզբ չի ունենում: Հիվանդության ծանրությունը պայմանավորված է դեղի չափաբաժիններով, կիրառման տևողությամբ և անհատական զգայնությամբ:

Դեղային լեյկոպենիայի և ագրանուլոցիտոզի զարգացման մեխանիզմներն ամբողջովին պարզաբանված չեն: Եթե որոշ դեղեր ազդում են իմունալերգիկ անենիայի հարուցմանը նմանակ մեխանիզմով, ապա ցիտոստատիկ դեղերը խանգարում են գրանուլոցիտոպոեզը՝ պաշարելով ԴՆԹ-ի սինթեզը: Վերջինիս արգելակումը տեղի է ունենում ինակտիվ նյութերը մետաբոլիկ շղթա ներառելու կամ գլիկոլիտիկ ցիկլի ֆերմենտների ակտիվազրկման պատճառով: Նման ազդեցություն կարող են ունենալ ֆեոթիազինային դեղերը, որոնք ամենայն հավանականությամբ առաջացնում են նուկլեոտիդների սինթեզի դանդաղում կամ խանգարում համապատասխանաբար արգելակելով բջիջների զարգացումը և տրոհումը: Ոսկրածուծի բջիջների in vitro հետազոտություններից պարզվել է, որ քլորպրոմազինը դանդաղեցնում է բջջային տրոհման գործընթացը (տես առաջին բաժին):

Ցիտոստատիկների կամ այլ դեղերի կիրառման դեպքում, որոնք կարող են խանգարել լեյկոցիտոպոեզը, լեյկոցիտների քանակի սիստեմատիկ վերահսկումը դառնում է խիստ անհրաժեշտություն, իսկ բնականոնից շատ ցածր լինելու դեպքում՝ ծանր ագրանուլոցիտոզի զարգացումը կանխարգելելու նպատակով անհրաժեշտ է ձեռնարկել պրոֆիլակտիկ միջոցառումներ (կորտիկոստերոիդներ և արյան փոխներարկում):

### **3.23. Դեղային կոագուլապաթիա**

Թրոմբոէմբոլիկ հիվանդությունները բուժելու նպատակով կիրառվում են ուղղակի (հեպարինի շարքի) և անուղղակի (դիկումարինի, ինդանդիոնի) ազդեցության հակամակարդիչներ:



Հակամակարդիչների հիմնական նշանակումը թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների կանխարգելումն է, երբ կան դրանց զարգացման համապատասխան պայմանները: Հեպարինը ֆիզիոլոգիական հակամակարդիչ է, որն առաջանում է լյարդի մաստոցիտներում և արյան բազոֆիլ բջիջներում: Նրա ազդեցությունը վերաբերում է մակարդման առաջին և երկրորդ փուլերին, ընդ որում, այն արգելակում է թրոմբոպլաստինի, պրոթրոմբինի և թրոմբինի առաջացումը՝ ընկճելով արյան մակարդելիությունը: Թեև ազդեցությունն ի հայտ է գալիս ն/ե ներարկումից անմիջապես 5-10 րոպե անց, սակայն այն երկարատև է (5-6 ժամ), քանի որ հեպարինն ակտիվազերծվում է հեպարինազ ֆերմենտով, և հիմնական մասը ուրոհեպարինի ձևով արտազատվում է մեզով: Թեև հեպարինային բուժման դեպքում արյունահոսության վտանգը քիչ հավանական է, սակայն հեմատոմա և հեմոռագիկ բարդություններ երբեմն հնարավոր են դեղի նույնիսկ թերապևտիկ չափաբաժինների, ինչպես նաև արյունատար անոթների վիրահատությունների դեպքում (երբ գործ ունեն հեպարինացված արյան հետ) և նույն պատճառով էլ խորհուրդ չի տրվում հեպարինի միջմկանային ներարկումը:

**Ախտահարման կլինիկական նկարագիրը:** Հեպարինով հարուցված հեմոռագիկ դիաթեզը դրսևորվում է տեղային արյունազեղումների և հեմատոմայի և համեմատաբար հազվադեպ՝ հեմատուրիայի ձևով: Հիվանդության հազվագյուտ դրսևորումներից են նաև արյունազեղման երևույթներն ուղեղում, երկկողմանի հեմոռագիկ պրոցեսները մակերիկամում և ծանր արյունազեղումները՝ աղեստամոքսային համակարգում: Հեպարինային բուժման դեպքում կարող է դիտվել նաև թրոմբոցիտոպենիա, որի դեպքում խորհուրդ է տրվում հեպարինի ընդունման ժամանակավոր կամ լրիվ ընդհատում, իսկ ծանր արյունազեղումների դեպքում պրոտամին-սուլֆատի ն/ե ներարկում (50-100մգ), որը կատարվում է դանդաղ: Պրոտամին-սուլֆատի ներարկումից 10-20 րոպե անց մակարդելիության ժամանակամիջոցը կարգավորվում է, արյունազեղումը՝ դադարում: Արյան փոխներարկումն ցուցվում է սակավարյունության զարգացման և արյան մեծ կորուստների դեպքում:

### 3.23.1. Վարձարին և սուպերվարձարիններ

Սրանք անուղղակի ազդեցության հակամակարդիչներ են, որոնք ԱՍՏ են ներծծվում արագ և ամբողջությամբ: Թեև հակամակարդիչներին հատուկ է մակարդման գործոնների սինթեզի խանգարումը լյարդում, սակայն հակամակարդիչ ազդեցության կլինիկական ախտանշանների դրսևորման համար անհրաժեշտ է, որ վիտամին K-ի պահուստները օրգանիզմում կրճատվեն: Դրանից հետո միայն՝ ամենաարագը արյան հոսքից հեռանում է VII գործոնը, որն ունի կիսաքայքայման ամենակարճ ժամանակամիջոցը՝ յոթ ժամ: Պրոթրոմբինային ժամանակը (ՊԺ) երկարացնելու համար այդ գործոնը պետք է փոքրանա մինչև ելայինի 25%, որն իրականացվում է երկու-երեք անգամ ավելի երկար ժամանակահատվածում, քան կիսաքայքայման ժամանակամիջոցն է: Բնականաբար հակամակարդիչներով թունավորման առաջին նշանները դրսևորվում են նրանց ընդունումից 21 ժամ անց:

**Սուլպերվարֆարիններ:** Թունաբանական նշանակություն են ձեռք բերել սուլպերվարֆարինները (բրոդիֆակոլում, ինդանդին): Սրանք ստեղծվել են վարֆարինի նկատմամբ դիմակայություն ցուցաբերող կրծողներին ոչնչացնելու նպատակով: Թեև ազդեցության մեխանիզմը նմանակում է վարֆարիններին, սակայն կենդանիները մահանում են սուլպերվարֆարինների միանվագ կիրառումից հետո՝ այն դեպքում, երբ վարֆարինը արդյունավետ է միայն 21 օրվա ընթացքում: Սրանց խիստ թունայնությունը պայմանավորված է բարձր ճարպալուծությամբ և հեպատոցիտների նկատմամբ ունեցած ընտրողականությամբ: Բացի այդ, շիճուկի բավական ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում դրանք պաշարում են լյարդի ֆերմենտները, որով էլ պայմանավորվում է վարֆարինի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցի երկարատևությունը (156 ժամ): Այն բոլոր հիվանդների շրջանում, ովքեր կանխամտածված ընդունել են սուլպերվարֆարինների մեծ չափաքանակներ, մեծանում է ՊԺ-ը, առաջանում են արյունահոսություններ, այդ թվում նաև քթի և ներգանգի արյունազեղումներ:

Բուժելու նպատակով կանգնեցնում են քթից արյունահոսությունը և վերականգնում արյան կորուստը: Վիտամին K-ն տրվում է միայն այն դեպքում, երբ կասկած կա երկարատև ազդեցության հակամակարդիչներով թունավորումների վերաբերյալ: ՊԺ-ի մեծացումը կանխելու նպատակով խորհուրդ է տրվում միայն K<sub>1</sub>-ի ընդունումը, որը գործում է ավելի արագ, քան այլ K վիտամիններ (K<sub>3</sub> և K<sub>4</sub>):

**Առաջին օգնությունը:** Եթե հայտնի չէ ընդունած սուլպերվարֆարինի քանակը, ապա վիտամին K<sub>1</sub>-ը տրվում է 3-4 անգամ՝ մեծահասակներին՝ 15-25մգ, չափաքանակով, իսկ երեխաներին՝ 5-10մգ չափաքանակով: Վիտամինի պարենտերալ (միջմկանային) ներարկման դեպքում տրվում է ակվամեֆիտոնի կոլոիդ լուծույթը: Ծանր թունավորումների դեպքում այն ցուցված է 100-125 մգ/օր չափաքանակով՝ մի քանի շաբաթ կամ ամիս:

### 3.24. Լեյկեմիա

#### 3.24.1. Բենզոլ և նրա արյան ախտածնություն հարուցող մեխանիզմները

**Բենզոլ ( $C_6H_6$ ):** Սինչև վերջին ժամանակներս բենզոլը պատճառագիտական հիմնական գործոններից մեկն է, որն առաջացնում է արյան ախտաբանություն: Բենզոլը ստանում են առավելապես նավթից և կիրառում են ինչպես քիմիական միացությունների սինթեզի բնագավառում, այնպես էլ կաշվենշակման տեխնոլոգիայում, նավթամշակման արդյունաբերության, դեղագործության մեջ, որպես լուծիչ՝ կենցաղում և այլն: Որպես հակապայթուցիկ նյութ՝ բենզոլը մտնում է այն բենզինի բաղադրության մեջ, որը չի պարունակում տետրաէթիլկապար:

Օրգանիզմ ներթափանցելու հիմնական ճանապարհը ինհալացիոն ուղին է, թեև կարող է օրգանիզմ անցնել նաև ծխախոտի ծխի հետ: Ներքին օրգաններ ներթափանցած քանակի մի մասը արտազատվում է թոքերով՝ գրեթե անփոփոխ, իսկ մյուս մասն էլ մեզով՝ կոնյուգատի ձևով: Պարզվել է, որ ոսկրածուծի ընկճումը պայմանավորված է հիմնականում բենզոլի մետաբոլիտներով: Նյութափոխանակության սկզբնական փուլն ընթանում է լյարդում՝ ցիտոքրոմ P-450 կախ-

յալ օքսիդագով, որի արդյունքն են ֆենոլը և պոլիֆենոլային մետաբոլիտների որոշ քանակներ: Բենզոլի նմանօրինակ մետաբոլիտները կովալենտ կապով կապվում են գլյուտաթիոնի, սպիտակուցների, ԴՆԹ-ի, ՌՆԹ-ի հետ, և ֆերմենտային որոշ համակարգերի պաշարման պատճառով հանգեցնել արյունաստեղծ համակարգի ֆունկցիայի ընկճմանը:

Մյուս կողմից պերօքսիդազի ազդեցությամբ բենզոլը վերածվում է հիդրոխինոնի և պարա-բենզոխինոնի: Երկար ժամանակ ենթադրվում էր, որ թունավորվածների շրջանում, թեև աննշան, բայց մեզով անջատվող մուկոնային ալդեհիդը և մուկոնաթթուն ( $\text{HOOCCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ ) կարևոր դեր ունեն բենզոլի թունավոր ազդեցությունը բացահայտելու գործընթացում: Հիմնական ֆերմենտը, որը պատասխանատու է ոսկրածուծի վրա բենզոլի տոքսիկ ազդեցության առումով, հավանաբար միելոպերօքսիդազն է: Դրա ակտիվությունը բավականին բարձր է ոսկրածուծում, և այն կատալիզում է հիդրոխինոնի փոխարկումը 1,4-բենզոխինոնի (թունավոր մետաբոլիտներ): Հարկ է նշել, որ մետաբոլիտի ներարկման ճանապարհով չհաջողվեց վերարտադրել բենզոլով թունավորման կլինիկական նկարագիրը:

Փորձարարական ճանապարհով ապացուցված է, որ բենզոլի հետ ինդոմետացինի միաժամանակյա ներարկումը էականորեն թուլացնում է նյութի միելոտոքսիկ ազդեցությունը: Դա ապացուցում է պրոստագլանդինսինթետազի (կամ ցիկլօքսիգենազ) նշանակությունը բենզոլով հարուցվող միելոտոքսիկ ազդեցությունների զարգացման գործընթացում: Թերևս հայտնի է, որ ինդոմետացինը միաժամանակ ընկճում է նաև միելոպերօքսիդազի ակտիվությունը (արգելակում է հիդրոխինոնի օքսիդացումը): Բենզոլի քրոնիկական ազդեցությամբ պայմանավորված թունավորումները գործնականորեն սահմանափակվում են հեմոպոեզի և իմունային համակարգի կողմից դրսևորվող փոփոխություններով: Բենզոլով հարուցված քրոնիկական ինտոքսիկացիայի ախտանշաններն են սակավարյունությունը, թրոմբոցիտոպենիան, լիմֆոցիտոպենիան, պանցիտոպենիան:

### 3.24.2. Կապարը և նրա միացությունները

Կապարի և նրա միացությունների թունաբանական նշանակությունն առավելապես պայմանավորված է ժողովրդական տնտեսության տարբեր բնագավառներում դրանց կիրառությամբ՝

- 1) հանքերից կապարի արտահանման,
- 2) կապարի հալման,
- 3) կապարային մարտկոցների արտադրության,
- 4) կապարային ներկերի՝ որպես կերամիկայի երեսապատման միջոցի (կապարային գլազուրի ( $\text{PbSiO}_3$ ), ներկանյութերի գունակի (սուրիկ- $\text{Pb}_3\text{O}_4$ ) ստեղծման տեխնոլոգիաներում:

5) Թունավորումը կարող է հարուցվել ինհալացիոն (աղտոտված օդից) և պերօրալ (ջրի և սննդի միջոցով) ներթափանցման ուղիներով: Հասուն մարդու օրգանիզմում նրա քանակությունը մոտ 120մգ է, իսկ թույլատրելի մակարդակը մազերում՝ 2-4 մկգ/գ:

Կապարի անօրգանական միացությունները հեշտությամբ թափանցում են ընկերքային և ուղեղ-արյունային պատնեշներով, ընդ որում, երեխաների շրջանում ներծծումն առավել ինտենսիվ բնույթ ունի: Արյուն ներթափանցող կապարը արագ տարաբաշխվում է օրգաններով, որից հետո վերաբաշխվում է՝ առաջացնելով երկու փոխանակային հոսք՝

ա) արագ, որն անցնում է արյուն և փափուկ հյուսվածքներ,

բ) դանդաղ, որն անցնում է կմախք:

Թունավորումների դեպքում կապարի միացությունների 95%-ը պահեստավորվում է ոսկրային հյուսվածքներում: Այլ օրգանների համեմատ կապարի կոնցենտրացիան ոսկրային հյուսվածքներում մի քանի անգամ մեծ է և տատանվում է լայն սահմաններում՝ պայմանավորված տարիքով, բնակության վայրով և սեռով:

Կապարի առաջացրած անօրգանական աղերը, հատկապես ֆոսֆատները, հեղուկ միջավայրերում վատ են լուծվում, իսկ լուծվելու դեպքում մասնակիորեն հիդրոլիզվում են՝ առաջացնելով թթուներում և հիմքերում լուծվելու ունակ ամֆոտեր հիդրօքսիդներ՝  $Pb^{2+} + 2H_2O \rightarrow Pb(OH)^+ + H_3O^+$  ( $pH < 7$ ):

Կապարի աղերով հարուցվող սուր երիկամային տոքսիկությունն ուղեկցվում է երիկամների պրոքսիմալ խողովակների ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական փոփոխություններով և դրսևորվում ամինաացիդուրիայով և գլյուկոզուրիայով: Տոքսիկ մետաղների շարքում ամենափափուկ թթուն լինելով՝ կապարի երկարժեք իոնները՝ փափուկ հիմքերի, մասնավորապես օրգանական նյութերի սուլֆիդիդի ( $SH$ ) խմբերի հետ առաջացնում են ամուր կապեր բոլոր մակարդակներում՝ կլինեն դրանք գենետիկական համակարգեր, թե պոտենցիալ-կարգավորիչ թաղանթային համակարգեր՝  $Pb^{2+} + 2RSH \rightarrow RS-Pb-SR + 2H^+$ :

Մինչդեռ կապարի քառարժեք ( $Pb^{4+}$ ) միացությունները՝ որպես Լյուիսի կոշտ թթուներ, զերծ են վերոհիշյալ ֆերմենտների հետ փոխազդելու ունակությունից:

Կապարի ազդեցության հիմնական թիրախն արյունաստեղծ օրգաններն են և նյարդային համակարգը:

Թեև կապարի միացությունները ներծծվում են արյան մեջ կամ էպիթելային փոխադրիչներով անցնում աղեստամոքսային ուղի, սակայն թոքերում դրանց կուտակումներ չեն հայտաբերվել: Կապարի միացությունների ներծծումը մեծանում է ացետատների, նիտրատների և համեմատաբար ընկճվում՝ սուլֆատների, սուլֆիդների և քրոմատների առկայությամբ: Սննդում  $Ca$ -ի,  $Fe$ -ի անբավարար քանակների, ինչպես նաև վիտամին  $D$ -ի ավելցուկի դեպքում մեծանում է կապարի լուծելի աղերի ներծծման աստիճանը:

Կապարն օրգանիզմից արտազատվում է երկֆազային մեխանիզմով, որի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցն արյան հոսքից 20 օր է, իսկ կմախքից՝ 20 տարի:

Կապարային թունավորման ախտանշաններից է սակավարյունությունը,

որի դեպքում երիթրոցիտները չափսերով փոքրանում են (միկրոցիտոզ) և ձեռք բերում առավել բաց գունավորում (Hb-ի քանակության նվազման պատճառով):

Հայտնաբերվել է, որ կապարի երկարժեք միացություններն ազդում են պորֆիրինային փոխանակության վրա՝ պաշարելով Fe-ի ներառումը պրոտոպորֆինի մոլեկուլ:

Ախտածնության հիմքում առկա է երկու հիմնական մեխանիզմ՝

ա) երիթրոպոեզի ընկճումը՝ միջնորդավորված հեմի սինթեզի արգելակումով (δ-ամինալեվուլինատդեհիդրոգենազի ակտիվության անկում),

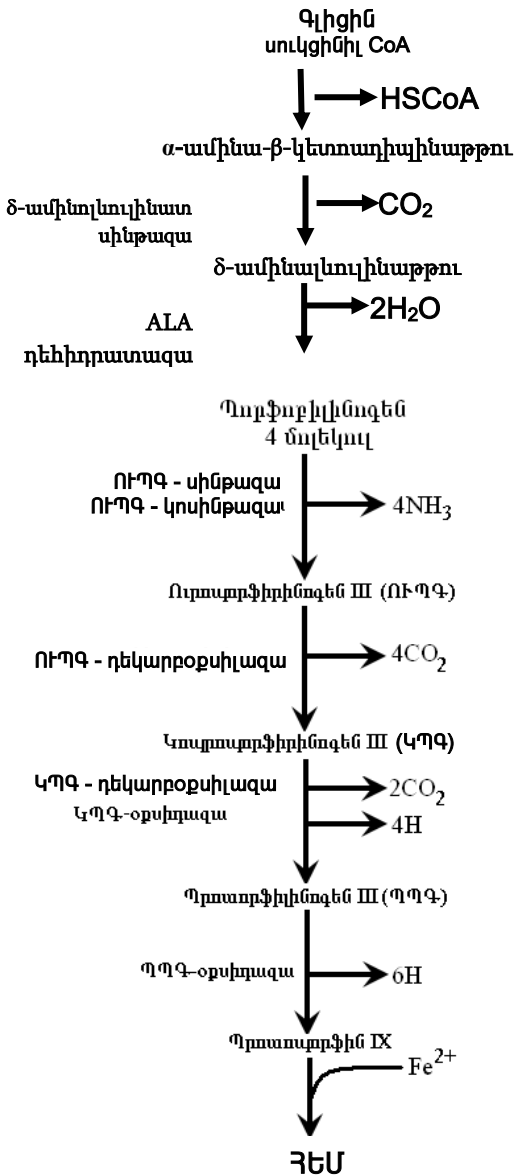
բ) երիթրոցիտների թաղանթների վտանգումը, որը դրսևորվում է երիթրոցիտների կայունության անկումով:

Հեմի կենսասինթեզն ընթանում է լյարդում, ոսկրածուծում, աղիքի լորձաթաղանթում, կորիզ պարունակող ոչ հասուն երիթրոցիտներում, երիկամներում, բուրբուխում համակարգերում, որտեղ առկա են համապատասխան ֆերմենտատիվ համակարգերը: Կապարի ազդեցության նկատմամբ առավել զգայուն են δ-ամինալեվուլինաթթվի դեհիդրատազը (ALU-D) և հեմսինթետազը:

Կապարով թունավորումների վաղ փուլում անեմիային կարող է նախորդել պորֆիրինների հատկապես կոպրոպորֆինի քանակության աճը ոսկրածուծում և երիթրոցիտներում, մինչդեռ մեզում այն արձանագրվում է ավելի ուշ: Կապարային քրոնիկական ինտոքսիկացիայի հուսալի ախտանշան է արյան պլազմայում կապար իոնների մակարդակի աճը և մեզում δ-ամինալեվուլինաթթվի հայտնաբերումը:

Համեմատաբար մեծ կոնցենտրացիաներով կապարը պաշարում է ամինալեվուլինատ-սինթետազը (ALU) միտոքոնդրիումներում, որը պորֆիրինների կենսասինթեզը լիմֆոցիտներում ֆերմենտն է և կատալիզում է ամինալեվուլինատի առաջացումը գլիցինից և սուկցինատից:

Հետևաբար այդ ֆերմենտի ակտիվության որոշումը երիթրոցիտներում կարող է համարվել որպես կապարային թունավորման ցուցանիշ: Այս փուլում առաջացած ամինալեվուլինատն այնուհետև անցնելով ցիտոզոլ, ամինալեվուլինատդեհիդրատազով (երկու մոլեկուլ ջրի պոկմամբ) պետք է առաջացներ պորֆիրիլինոգեն, որը սակայն արգելակվում է կապարի անգամ չհչին քանակներից: Մեծ հավանականությամբ ցիտոզոլում ուրոպորֆիրինոգեն սինթեզով (որին անվանում են նաև պորֆիրինոգեն դեզամինազ) կատալիզվում է պորֆոբիլինոգենից ուրոպորֆիրինոգեն III-ի սինթեզը, մինչդեռ կապարը արգելակում է նաև այս փուլը կատալիզող ֆերմենտը: Թերևս կապարը ընկճում է նաև կոպրոպորֆինոգենի կարբոքսիլազը, որի ազդեցությամբ կոպրոպորֆիրինոգենը փոխարկվում է ՊՊ-III-ի և հաջորդաբար՝ ՊՊԳ օքսիդազը, որով կատալիզվում է ՊՊ-IX-ի սինթեզը:



**Սկար 3.28.** Հեմի սինթեզի հիմնական փուլերը:

թաղանթներում ֆոսֆատային և կարբոքսիլային խմբերի հետ՝ մեծացնում նրանց կոշտությունը և նվազեցնում կայունությունը օսմոտիկ շոկի նկատմամբ:

**Արյան հետազոտությունը:** Թունավորման դասական ախտանշանը լեյկոցիտների բազոֆիլային հատիկայնությունն է (նկ. 3.29):

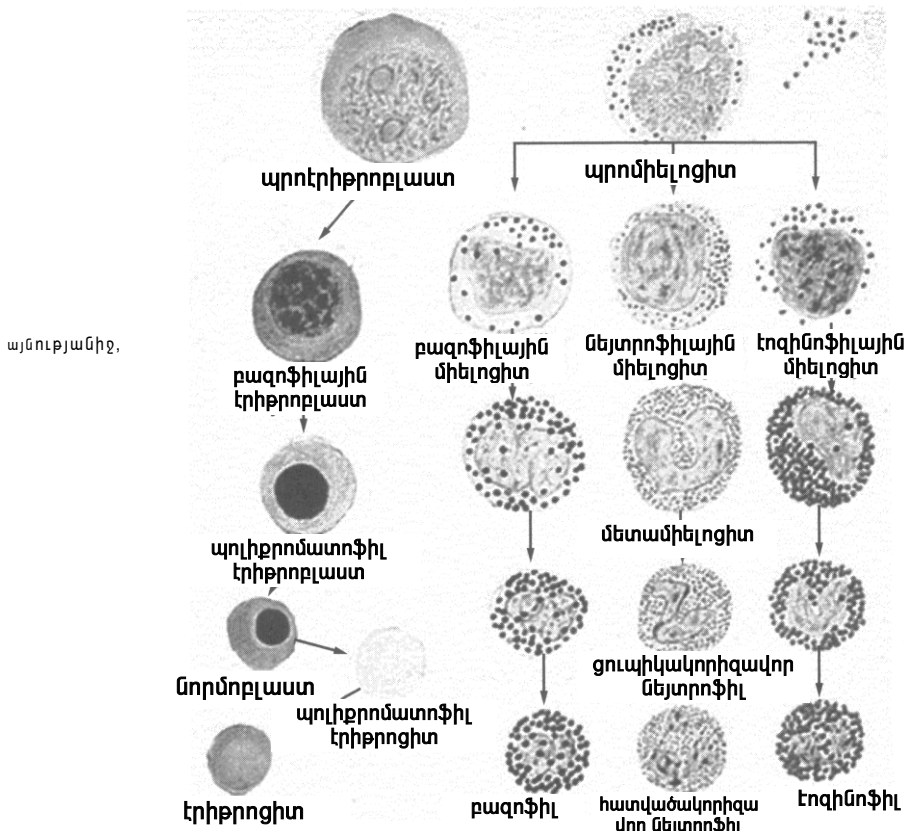
Արյան մեջ 0,1 մգ/լ կապարի քանակի դեպքում՝ տրվում է «կապարային թունավորում» ախտորոշումը: Քրոնիկական ինտոքսիկացիայի բացահայտման

Եվ վերջապես կապարը արգելակում է հեմի սինթեզի վերջնական փուլը կատալիզող ֆերոլիտե-լատազը միտոքոնդրիումներում, որը կապում է երկաթ իոնը (Fe<sup>2+</sup>) պրոտոպորֆինի մոլեկուլում (նկ. 3.28):

Օրգանիզմում կուտակվում են հսկայական քանակով ուրոպորֆիրինոզեն և հեմի սինթեզի այլ սինտրիկ արգասիքներ, որոնք համապատասխան պորֆիրինոզենների օքսիդացված ձևերն են: Նշված միացությունների կոնցենտրացիայի աճը նպաստում է էրիթրոցիտների վաղաժամ քայքայմանը, կապարային սակավարյունության (պլոմբիզմի) զարգացմանը: Իսկ ամինալուլինատի, պորֆոբիլինոզենի, պրոտոպորֆինի և հատկապես կոպրոպորֆինի կուտակումները մեզում արդեն իսկ թունավորման ցուցանիշներ են: Հիվանդի մեզը և կղանքը ձեռք են բերում կարմիր գունավորում: Մոլեկուլային մակարդակով ֆերմենտների թունավորումը կատարվում է, երբ ակտիվ կենտրոնում SH-պարունակող կենտրոնները կապվում են Pb<sup>2+</sup>-ով, այդ թվում փոքրանում է նաև լակտատդեհիդրոզենագի, վերականգնված գլուտաթիոնի կոնցենտրացիան: Կապարի երկարժեք միացությունները կապվում են

ցուցանիշ է երիթրոցիտներում պրոտոպորֆինի մակարդակը որոշումը:

Կապարի միացություններն ընկճում են հեմի սինթեզը կարգավորող ֆերմենտների մի ամբողջ շարք նաև ոսկրածուծում՝ առաջացնելով լեյկեմիա, ապլաստիկ սակավարյունություն: Բոլոր դեպքերում տոքսիկ սակավարյունությունը առաջին հերթին երիթրոցիտների արագ ծերացման և երկրորդը՝ նաև հեմոպոեզի խանգարման արդյունք է:



**Նկար 3.29.** Լեյկոցիտների բազոֆիլային հատիկայնության դրսևորումը կապարային թունավորումների դեպքում:

Նյարդային համակարգին կապարի միացություններով հարուցվող վտանգը ներկայացված է «Նյարդատոքսիկություն» բաժնում:

**Թունագերծման մեթոդները կապարային թունավորումների դեպքում:** Արյան մեջ կապարի մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում կիրառվող հակաթույներն են.

ա) Ներբջջային և արտաբջջային կապարը կապող բրիտանական անտիլուկոզիտը (ԲԱԼ), որը տրվում է միջ/մկ: Վերջինս հակացուցված է գետնանուշի յուղի (լուծիչի) հանդեպ ալերգիա ունեցող հիվանդներին:

բ) Էթիլենդիամինտետրաքացախաթթվիդիմատրիումական աղը ( $\text{CaNa}_2\text{E-7SA}$ ), որը տրվում է մ/ե: Այն հեռացնում է արտաբջջային կալցիումը և մոտ 20-50

անգամ մեծացնում նրա արտազատումը մեզով, սակայն նվազեցնում նրա արտաբջջային կոնցենտրացիան, միաժամանակ փոխադրիչ դեր է կատարում՝ տեղափոխելով այն փափուկ հյուսվածքներից դեպի ԿՆՀ և արյան պլազմա: Հինգ օրից ավելի բուժման կուրս չի տարվում, որպեսզի օրգանիզմը կարողանա վերականգնել այլ մետաղների պաշարները:

դ) Դիմերկապտոսաթաթթուն, որը ջրալույծ, պերօրալ կիրառման խելատագոյացնող նյութ է և որը հեռացնում է կապարը փափուկ հյուսվածքներից և ոսկրերից: Ի տարբերություն նախորդ հակաթույների՝ չի մեծացնում ուրիշ մետաղների քանակությունը արյան մեջ և կապարի քանակը ԿՆՀ-ում:

### 3.24.3. Ալյումինը և նրա միացությունները

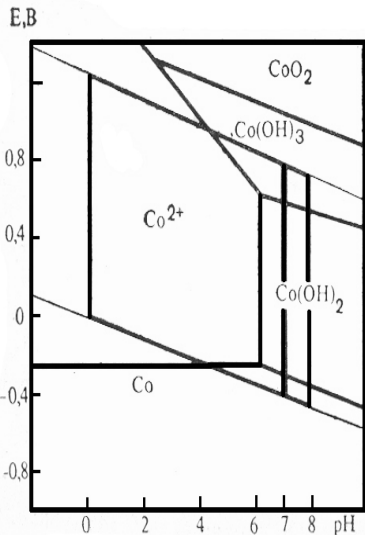
Ընդհանուր օրգանիզմի և մասնավորապես նյարդային համակարգի վրա ալյումինի ցուցաբերած թունավոր ազդեցության և մեխանիզմների վերաբերող մանրամասները կարգաբանվեն «Նյարդատոքսիկություն» բաժնում: Արյան համակարգի վրա ալյումինի ունեցած վտանգավոր ազդեցություններից է երկաթի փոխադրման գործընթացի արգելակումը, որը հանգեցնում է երկաթ-դեֆիցիտային սակավարյունության առաջացմանը: Դա հիմնականում պայմանավորված է նրանով, որ ալյումինի իոններն ( $Al^{3+}$ ) իրենց չափերով շատ մոտ են  $Fe^{3+}$ -ին և կարող են տրանսֆերիցվել մրցակցել երկաթ-եռարժեքը կապող կենտրոններին: Ալյումինին բնորոշ է գլխուղեղում մորֆոլոգիական փոփոխություններ առաջացնելու հատկությունը, որը մասնավորապես վերաբերում է թուլամտության համախտանիշի զարգացմանը: Կան տվյալներ, որոնք կապ են հաստատում օրգանիզմում  $Al^{3+}$ -ի պարունակության և Ալցհեյմերի հիվանդության միջև: Վերջինիս դեպքում արյան ուղեղային պատնեշի խախտումը հեշտացնում է  $Al^{3+}$ -ի անցումն ուղեղ, հետևաբար  $Al^{3+}$ -ի մակարդակի աճը ոչ թե այս հիվանդության պատճառն է, այլ հետևանքը: Մահացու չափաքանակի մասին տվյալները բացակայում են, սակայն արյան մեջ մետաղի կոնցենտրացիան  $3\text{մկգ/լ}$  է:

### 3.24. 5. Կոբալտը և դրա միացությունները

Հասուն մարդու օրգանիզմում պարունակվում է  $\approx 1,2\text{մգ}$  կոբալտ, որից 14% պարունակվում է ոսկրային համակարգում, 43%՝ մկաններում, մնացածը՝ փափուկ հյուսվածքներում: Մոտ 100 մկգ կոբալտ օրգանիզմում կապված է վիտամին  $B_{12}$  ձևով: Տարիքին զուգընթաց՝ կոբալտի քանակն օրգանիզմում չի աճում: Օրգանիզմի օրական պահանջը այս մետաղի նկատմամբ կազմում է 300 մկգ, որից 40 մկգ-ը ներծծվում է  $B_{12}$ -ի ձևով: Բացառությամբ վերջինիս, կոբալտի դերը օրգանիզմում հայտնի չէ: Գլխի գլխից մպեպտիդազում այն գտնվում է կապված վիճակում: Ի տարբերություն այլ անցումային մետաղների, կաթնասուների օրգանիզմը չունի իոնական կոբալտի կամ էլ վերջինիս՝ օրգանական լիզանոզների հետ կապված անկայուն միացությունների անհրաժեշտություն: Կաթնասուների օրգանիզմը տոլերանտություն է ցուցաբերում կոբալտի նկատմամբ: Որոշակի քանակով կոբալտի լուծելի աղերի peros ներթափանցումը (մարդու դեպքում 2-



7մգ/կգ/օր, առնետների՝ 25-200 մգ/կգ/օր) թունավոր հետևանքներ չի զարգացնում: Մինչդեռ երեխաների դեպքում՝ միջին տարիքի համեմատ, այս մետաղն առավել տոքսիկ է: Թունավորումներ են գրանցվել թե՛ ռադիոակտիվ կոբալտի (ուռուցքաբանության բնագավառում կիրառվող), թե՛ սակավարյունության բուժմանը ցուցված դեղերից, և թե՛ արդյունաբերողների շրջանում:



**Նկար 3.30 .**  
Co-ի միացությունների pH-պոտենցիալ գծանկարը:

pH-պոտենցիալ (նկ. 30) գրաֆիկի վերլուծությունից ի հայտ է դառնում, որ կենսահամակարգերում առավել կայուն ձև են կոբալտի երկարժեք ( $Co^{2+}$ ) միացությունները, մինչդեռ կոբալտի եռարժեք ( $Co^{3+}$ ) միացություններն ուժեղ օքսիդիչներ են ( $E^{\circ}(Co^{2+}/Co^{3+})=184$ վ): Նշված իոնների խնամակցությունը հատկապես մեծ է դոնորային ատոմ (ազոտ, թթվածին, ծծումբ) պարունակող լիգանդների նկատմամբ, և համապատասխանաբար փոփոխվում է՝ պայմանավորված մետաղի իոնի վեր-օքս վիճակով:

Կոբալտի կենսաբանորեն ակտիվ խելատներն առաջացնում են ցիան-կոբալամինի կոորդինացիոն մոլեկուլը, որը լիգանդներից մեկի դերում պարունակում է ցիանիդ իոն ( $CN^{-}$ ): Վիտամին  $B_{12}$ -ի նշված տարատեսակը բնական նյութերում աննշան է: Բնության մեջ գոյություն ունեն հիդրօքսո ( $OH^{-}$ ) կամ ակվա- $(H_2O)$  կոբալամին, ինչպես նաև  $B_{12}$ -ի կոֆերմենտային ձևերը (վերջինիս մեջ  $CN^{-}$  իոնը տեղակալված է ալկիլ խմբով):

VIII խմբի մյուս մետաղների համեմատությամբ՝ կոբալտի ադսորբցիոն ունակությունն առավել մեծ է, և այն աճում է երկաթի դեֆիցիտի դեպքում: Սննդի միջոցով օրգանիզմ ներթափանցող կոբալտի քանակները կազմում են 170-440մկգ/կգ:

Օրգան-համակարգերում կոբալտը կուտակվում է հետևյալ հաջորդականությամբ՝ ոսկրածուծ>ենթաստամոքսային գեղձ>լարդ>փայծաղ>երիկամներ> սիրտ: Արտազատումն ընթանում է երիկամներով:

**Թունաբանական ազդեցության մեխանիզմը:** Կոբալտն in vitro ակտիվացնում է մի ամբողջ շարք ֆերմենտներ և կարող է տեղակալել դրանց մեջ գտնվող ցինկը ( $Zn^{2+}$ ) առանց ֆերմենտի ակտիվության կրճատման: Թունավոր չափաբաժիններով կոբալտն առաջացնում է պոլիցիտեմիա, որը պայմանավորված է ոսկրածուծի և այլ օրգանների արյունաստեղծ հյուսվածքների վրա այդ տարրի խթանիչ ազդեցությամբ: Լյարդում կոբալտը խանգարում է հեմոգլոբինի սինթեզին անհրաժեշտ նյութերի առաջացմանը: Նրա ավելցուկ քանակներն արգելակում են երկաթի ներծծումը՝ պաշարելով վերջինս փոխադրող համակարգերը:

Կոբալտի երկարժեք ( $\text{Co}^{2+}$ ) միացություններն ընկճում են սրտամկանի բջիջների միտոքոնդրիումներում թթվածնի մասնակցությամբ ընթացող պրոցեսները՝ արգելակելով L-կետոգլուտարատ և պիրուվատ դեհիդրոգենազները: Այդ պրոցեսի մեխանիզմը պայմանավորված է կոբալտի առաջացած սուլպերօքս- և պերօքսիհամալիրներով:



(Co(II))-ի երկարժեք աղերն ընկճում են օքսիդիչ ֆերմենտները, միաժամանակ վերականգնում են Zn-ի ձերբազատումից ակտիվազրկված լակտատ դեհիդրոգենազը:

Կոբալտի թունայնությունը բացահայտող մասնավոր փաստ է հյուսվածքներում թիոլային խմբերն ակտիվազրկելու նրա հատկությունը: Օրինակ՝ առաջացնելով համալիրներ լիպոյաթթվի սուլֆիդիլ խմբերի հետ՝ կոբալտն ընկճում է L-կետոգլուտարատ դեհիդրոգենազը: Ծծումբ պարունակող ամինաթթուների և հիստիդինի պերօրալ ներմուծմամբ ընկճվում է կոբալտի թունայնությունը՝ պայմանավորված թիոլային խմբերի և հիստիդինի հետ մետաղի առաջացրած ոչ իոնացված և լուծելի խելատներով: Վերջիններս թիոխմբեր պարունակող կոֆակտորներին և ֆերմենտներին պաշտպանում են մետաղի ազդեցությունից: Նման պաշտպանիչ դեր են կատարում մեծ թվով ամինո խմբեր պարունակող բազմաթիվ ամինաթթուներ:

Կոբալտային թունազերծման մեխանիզմներին վերաբերող ուղղակի ապացույցներ հայտնի չեն, սակայն մեզում կոբալտ-հիստամինային համալիրների առկայությունը հուշում է թունազերծման հնարավոր ուղիների մասին:

## ԲԱԺԻՆ 4. ՆՅԱՐԴԱՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

Նյարդատոքսիկությունը օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով նյարդային համակարգի կառուցվածքային կամ ֆունկցիոնալ խախտումներ առաջացնելու հատկությունն է:

Ձարգացող թունավոր գործընթացների հիմքում կարող է լինել նյարդային համակարգի ցանկացած կառուցվածքային տարրի ախտահարումը:

Ընդհանուր առմամբ, նյարդատոքսիկանտների մեծամասնության թունայնության հիմքում դրանց ընդգծված (ընկճող կամ դրդող) ազդեցությունն է նյարդային գրգիռների հաղորդման և սինապսներում դրանց փոխանցման մեխանիզմների վրա: Թերևս նյարդային համակարգի համար կարող են կործանարար լինել նաև էներգետիկ (հիպօքսիա, իշեմիա) և պլաստիկ փոխանակության խանգարման հետևանքները: Մինչդեռ էներգամատակարարման դեֆիցիտը կարող է լինել նյարդային բջիջների առաջնային ախտահարման, ինչպես նաև արյան թթվածնափոխադրիչ ֆունկցիայի և հեմոդինամիկայի վրա թույնի ունեցած ազդեցության հետևանքը:

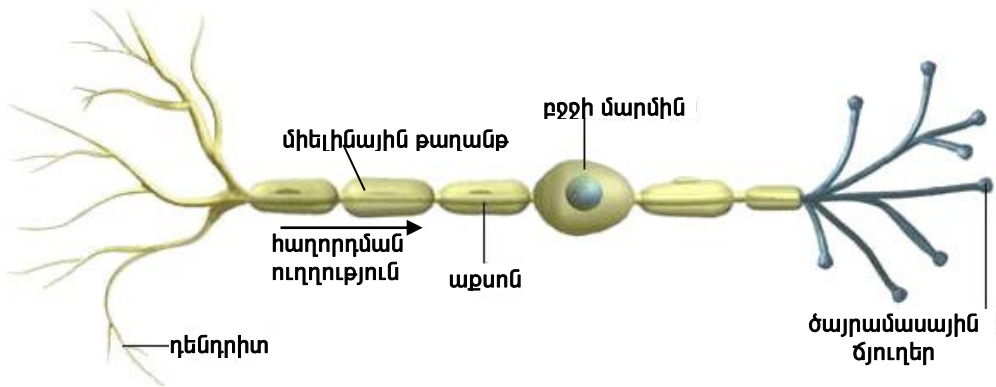
Նյարդատոքսիկությունը կարող է դրսևորվել որպես նյարդային համակարգի նկատմամբ նյութի ցուցաբերած ուղղակի կամ միջնորդավորված ազդեցության հետևանք: Հետևաբար ցանկացած սուր ինտոքսիկացիա այս կամ այն չափով ուղեկցվում է նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ խանգարումներով:

Այն նյութերը, որոնց նկատմամբ նյարդային համակարգի (նրա առանձին հյուսվածաբանական և անատոմիական կառույցների) զգայնության շեմը էապես ցածր է այլ օրգան-համակարգերի համեմատ, և որոնցով հարուցվող ինտոքսիկացիաների հիմքում նույն այդ համակարգի շարժողական, զգայական (հիշողության, զգայնության, վարքի, մտածողության խաթարումները) խանգարումներն են, պայմանականորեն դասվում են նյարդատոքսիկանտների շարքին, եթե անգամ հայտնի չեն դրանց հարուցման մեխանիզմները: Օրինակ՝ հայտնի է, որ կապարային ինտոքսիկացիան հանգեցնում է երեխաների մտավոր ունակությունների թուլացմանը: Թեև այս ֆենոմենի ազդեցության մեխանիզմը դեռևս լիարժեք բացահայտված չէ, այնուամենայնիվ, կապարը դասակարգվում է նյարդատոքսիկ թույների շարքում:

Քանի որ նյարդային համակարգը ներկայացվում է իր երկու (ԿՆՀ և ԾՆՀ) փոխկապակցված մասերով, ուստի առաջինի կազմում գտնվող անատոմիական կառույցները և համապատասխանաբար երկրորդում ներառվող սոմատիկ և ինքնավար (սիմպատիկ, պարասիմպատիկ նյարդերը և հանգույցները) բաժինները դառնում են թույնի ազդեցության պոտենցիալ թիրախներ:

#### 4.1. Նյարդային թույների և նյարդատոքսիկ գործընթացների ընդհանուր բնութագիրը

ԿՆՅ-ի վրա նյարդատոքսիկների ունեցած ուղղակի ազդեցության կարևոր գործոնը արյուն-ուղեղային պատնեշով (ԱՌԻՊ) ներթափանցելու ունակությունն է: Մինչդեռ այն նյութերը, որոնք ունակ չեն հաղթահարելու այդ պատնեշը, առաջացնում են հիմնականում ծայրամասային տոքսիկ ազդեցություն թե՛ նյարդաթելերի սինապտիկ կոնտակտի տիրույթում, թե՛ վեգետատիվ և զգայական հանգույցներում: Հնարավոր է նաև թույների ընտրողական ազդեցությունը նյարդային համակարգի առանձին էլեմենտների վրա: Այսպես՝ որոշ նյութեր, վտանգելով նեյրոններին, ազդում են առավելապես նյարդաբջջի մարմնի կամ աքսոնի վրա, մյուսները՝ սինապսների, մեկ այլ խումբ՝ գլխալ բջիջների կամ միելինային թաղանթների վրա (աղ. 4.1):



Նկար 4.1. Նյարդաբջջի կառուցվածքային գծապատկերը:

Հարկ է նշել, որ ընտրողական թունայնությունն ունի համեմատական բնույթ: Սովորաբար թույնի չափաբաժինների մեծացմանը զուգընթաց՝ ախտահարումը դառնում է պակաս ընտրողական:

Նյարդային համակարգի հիմնական ֆունկցիոնալ տարրերը նեյրոններն են, որոնք այլ տեսակի բջիջներից տարբերվում են ելուստների՝ դենդրիտների և աքսոնների առկայությամբ (նկ. 4.1): Դենդրիտը նյարդաբջջի ձևափոխված մասն է, որը ծառայում է նյարդային ազդանշանն ընդունելու և դեպի կենտրոն հաղորդելու համար: Այն նյարդաբջջի մարմնի ցանկացած հատվածից դուրս եկող և բազմակի ճյուղավորված ելուստ է, որի երկարությունը հազվադեպ կարող է գերազանցել 1մմ-ը: Դենդրիտներն առաջացնում են բարդ կառուցվածքային ցանց, որն ապահովում է նյարդաբջիջների հաղորդակցությունը (կոմունիկացիան) և նյարդային համակարգի ինտեգրացիան: Նյարդաբջիջն ունի միայն մեկ աքսոն, որը կոչված է ծառայելու նյարդային գրգիռների հաղորդմանը կենտրոնից դուրս՝ նյարդաբջջի մարմնից այլ բջիջներին, թեև դա նրա միակ ֆունկցիան չէ (նրա միջոցով է իրակացվում սպիտակուցների, էնզիմների նյարդամիջնորդանյութերի նախորդանյութերի փոխադրման և ուրիշ այլ ֆունկցիաներ):

Նյարդային համակարգում միջբջջային փոխազդեցություններն իրագործվում են սինապսների միջոցով: Ազդանշանը սինապսներում փոխանցվում է նյարդային վերջավորություններից անջատվող հատուկ քիմիական նյութերի՝ նյարդամիջնորդանյութերի մասնակցությամբ: Վերջիններս, անցնելով սինապտիկ ճեղք, կապվում են հետսինապտիկ թաղանթի սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ՝ փոփոխելով նրանց հատկությունները: Ընկալիչների հատկությունների փոփոխությունները բջիջներում առաջացնում են դրանց ֆունկցիոնալ վիճակի փոփոխություններ (ակտիվացում կամ ընկճում): Այսպես, օրինակ՝ նյարդանկանային սինապսներում նյարդային վերջավորություններն անջատում են ացետիլ խոլին, որը, փոխազդելով խոլինընկալիչների հետ, առաջացնում է հետսինապտիկ թաղանթի (սարկոլեմայի) ապաբևեռացում՝ հանգեցնելով մկանի դրդման և կծկման:

**Աղյուսակ 4.1.**

Նյարդային համակարգի առանձին կառուցվածքային տարրերի վրա ընտրողաբար ազդող նյութերի օրինակներ

<b>Նյարդաբջջի մարմնի և դենդրիտների վրա ազդող նյութեր</b>	<b>Աքսոնների վրա ազդող նյութեր</b>	<b>Սինապսների վրա ազդող նյութեր</b>	<b>Միելինային թաղանթների վրա ազդող նյութեր</b>
Սնդիկ-օրգանական միացություններ Մանգանի միացություններ Ալյումինի միացություններ Թալիումի միացություններ Լիթիումի միացություններ Ցիանիդներ Գլուտամատ ՄՖՏՅՊ-(1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդին) <sup>3</sup>	տետրոդոտոքսին սակսիտոքսին վերատրին ն-հեքսան ծծմբածխածին կոլխինցին ակրիլամիդ	նիկոտին կարբամատներ ֆոսֆորօրգանական միացություններ (ֆՕՍ) լիզերգինաթթվի դիէթիլամիդ (ԼԳՊԱ) բիցիկլոֆոսֆատներ կանաքինոլ ֆենամին բոտոլլոտոքսին տետանոտոքսին	եռթիլկապար տելուր բազմաքլորացված ֆենոլներ

Հսկայական քանակով քիմիական նյութեր իրենց կենսաբանական դերը իրականացնում են՝ ներառվելով սինապսներում ընթացող նյարդային գրգռների փոխանցումներն ակտիվացնելու կամ ընկճելու գործընթացին: Դրանց հաճախ անվանում են սինապտիկ թույներ:

Միելինային բջիջները ծայրահեղ զգայուն են թույների ազդեցության

<sup>3</sup> ՄՖՏՅՊ-ն սինթետիկ հերոինին ուղեկցող խառնուրդ է, որն առաջացնում է ուղեղի ախտահարման անդարձելի երևույթներ և դրսևորվում է պարկինսոնիզմին բնութագրական ախտանշաններով:

նկատմամբ, քանի որ ունեն ցիտոպլազմատիկ ելուստներ, որոնցում փոխանակման պրոցեսներն ընթանում են պակաս ինտենսիվ, քան նյարդաբջջի մարմնում: Սակայն միելինային բջիջները այլ տեսակի բջիջների համեմատ ունեն թույնի ազդեցության համար թիրախ հանդիսացող ավելի մեծ մակերևույթ, որի պատճառով էլ ինտոքսիկացիանների դեպքում առավել հաճախ են ախտահարվում:

## **4.2. Նյարդատոքսիկ պրոցեսների դրսևորումները**

Նյարդատոքսիկ պրոցեսները դրսևորվում են շարժողական, զգայական ֆունկցիաների, հուզական վիճակի, կոգնիտիվ ֆունկցիաների (հիշողություն, խոսք, ուսուցում) և վեգետատիվ բնույթի այլ խանգարումներով: Կախված ազդեցության պայմաններից, թույնի կառուցվածքից և նրա նյարդատոքսիկ պոտենցիալից՝ զարգացող գործընթացները կարող են ունենալ սուր կամ քրոնիկական ընթացք:

### **4.2.1. Սուր նյարդատոքսիկ պրոցեսներ**

Սուր նյարդատոքսիկ պրոցեսները պայմանավորված են նյարդային համակարգում բնականոն կենսաքիմիական և ֆիզիոլոգիական մեխանիզմների խաթարումներով և կապված չեն նյարդաբջջային տարրերի դեգեներատիվ փոփոխությունների հետ: Նման երևույթները զարգանում են նյարդատոքսիկ նյութի համեմատաբար մեծ քանակների միանվագ ազդեցությունից և դարձելի են:

Ինտոքսիկացիան սովորաբար զարգանում է այնպիսի նյութերով, որոնք արգելակում են նյարդային գրգիռների փոխանցումը սինապսներում և ազդանշանների հաղորդումը դրդունակ թաղանթներով (վերատրին, տետրոդոտոքսին, սակսիտոքսին, էթանոլ, քլորոֆորմ և այլն):

Սուր նյարդատոքսիկ պրոցեսներ հարուցող ազդակների շարքին կարելի է դասել նաև ուղեղում ընթացող էներգետիկ փոխանակությունը խաթարող որոշ նյութեր (կապտաթթու, դինիտրոֆենոլ, ֆտորքացախաթթու, շմոլ գազ):

ԿՆՅ-ի սուր նյարդատոքսիկ պրոցեսները դրսևորվում են՝

ա) նյարդային կառույցների գերակտիվացմամբ (գրգռվածություն, ցնցումային համախտանիշ),

բ) նյարդային կառույցների ընկճմամբ (գիտակցության կորուստ, արգելակվածություն),

գ) բարձրագույն նյարդային գործունեության կազմալուծման հետևանքով զարգացող պսիխոդիսլեպտիկ վիճակով (ոչ համարժեք հույզեր, հալյուցիոցիա, տեսիլքածնություն):

Ցանկացած կենտրոնական նյարդատոքսիկանտով ձևավորված սուր ինտոքսիկացիանների դեպքում՝ դեղաչափից կախված, կարելի է նկատել թվարկված ազդեցություններից յուրաքանչյուրի այս կամ այն չափով դրսևորումներ (դրդող, արգելակող կամ հոգեդիսլեպտիկ): Սակայն կախված վերը նշված տոքսիկ դրսևորումներից որևէ մեկի գերակշիռ ազդեցությունից՝ հնարավորություն է ընձեռվում այդ նյութերը պայմանականորեն դասակարգելու ցնցումային, սեղատիվ-հիպնոտիկ կամ փսիխոդիսլեպտիկ ազդակների շարքին:

#### **4.2.2. Քրոնիկական նյարդատոքսիկ պրոցեսներ**

Քրոնիկական ընթացք ունեցող նյարդատոքսիկ պրոցեսները պայմանավորված են այն նյութերի տևական կամ երբեմն նաև միանվագ ազդեցությամբ, որոնք առավելապես խախտում են պլաստիկ (կապար, տետրաէթիլկապար, եռմէթիլանագ, թալիում, սնդիկ) կամ էներգետիկ (ածխածնի մոնօքսիդ, ֆտորօրգանական թթուներ, ցիանիդներ) փոխանակությունը: Կենտրոնական նյարդատոքսիկ գործընթացները սովորաբար քիչ սպեցիֆիկ են, բացառությամբ որոշ նյութերի, որոնց դեպքում (տետրաէթիլկապար) քրոնիկական երևույթների զարգացման փուլին նախորդում է ուղեղի ֆունկցիայի սուր խանգարումներին սպեցիֆիկ կլինիկական նկարագիրը:

Ծայրամասային նյարդատոքսիկ ազդեցությունները դրսևորվում են կայուն նյարդախտով, և քանի որ նյարդային համակարգի վերականգնողական հնարավորությունները համեմատաբար փոքր են, անգամ սուր ինտոքսիկացիաները կարող են ուղեկցվել երկարատև և ձգձգվող խաթարումներով: Օրինակ՝ ՖՕՍ-երով թունավորումները շատ հաճախ հանգեցնում են կայուն պոլիներոպաթիայի զարգացմանը: Նույն տոքսիկաները՝ չափաքանակներից կախված, կարող է հարուցել ամենատարբեր բնույթի ախտահարումներ: Օրինակ՝ եթե հեքսանը սուր թունավորումների և մեծ չափաքանակների դեպքում հարուցում է խլություն, թմրեցում, և ձևավորվում են սուր տոքսիկ պրոցեսներ՝ ընդհուպ կոմատիկ վիճակի զարգացում, ապա քիչ քանակների երկարատև ազդեցությամբ ձևավորվում է դիստալ ակսոնապաթիա (քրոնիկական ընթացող պրոցես):

#### **4.3. Ցնցումային համախտանիշ հարուցող կոնվուլսանտներ**

Հայտնաբերված են բնական և սինթետիկ ծագման բազմաթիվ տոքսիկանտներ, և փորձնականորեն ապացուցված դրանց՝ որպես մարդու և կենդանիների դեպքում ցնցումային համախտանիշ հարուցելու հատկությունները: Դրանց մեծամասնությունը չեն դասվում ընտրողական նյարդատոքսիկների շարքին, հետևաբար, ի տարբերություն ընտրողականների (որոնց ազդեցությունը դրսևորվում է նույնիսկ աննշան քանակներից), դրանք ցնցումներ առաջացնում են համեմատաբար բարձր դեղաչափերի դեպքում: Այդպիսի նյութերին անվանում են կոնվուլսանտներ կամ ցնցումային ազդակներ:

Ցնցումներն առաջանում են կան դրդման պրոցեսները գերակտիվանալու, կան արգելակման պրոցեսներն ընկճվելու հետևանքով: Արգելակման պրոցեսները ԿՆՀ-ում ընթանում են նախասինապտիկ և հետսինապտիկ մեխանիզմների միջոցով: Երկու մեխանիզմներում էլ մասնակցում են ուղեղի սպեցիֆիկ նյարդամիջնորդային համակարգերը: Ողնուղեղում և երկարավուն ուղեղում հետսինապտիկ արգելակումն իրականացվում է գլիցինի մասնակցությամբ: ԿՆՀ-ի բարձրագույն հատվածներում նախա- և հետսինապտիկ արգելակման մեխանիզմները միջնորդավորված են սինապտիկ ճեղքում  $\gamma$ -ամինակարազաթթվի (ԳԱԿԹ) ձերբազատումով:

Էներգափոխանակման սուր խախտումներ առաջացնող թույները (շնու

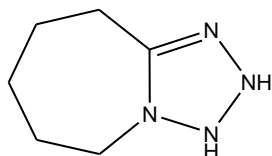
գագ, ցիանիդներ, սուլֆիդներ և ֆտորքացախաթթու) նույնպես կարող են հարուցել ցնցումներ:

### 4.3.1. ԿՆՅ-ում դրդման պրոցեսները գերակտիվացնող կոնվուլսանտներ

Ուղեղի դրդող համակարգերի ակտիվացման ճանապարհով ցնցումներ հարուցող նյութեր են նրանք, որոնք անմիջականորեն են ազդում նյարդաբջջների թաղանթների վրա կամ էլ որևէ այլ ճանապարհով ուժեղացնում են նյարդային գրգռների հաղորդումը խոլիներգիկ և գլուտամատերգիկ սինապսներում:

#### ա) Անմիջականորեն ազդող կոնվուլսանտներ (տետրազոլի ածանցյալներ)

Փորձարարական բժշկության մեջ նոր հակացնցումային դեղերի սկրինինգի գործընթացում՝ ցնցումային համախտանիշը մոդելավորելու նպատակով լայնորեն կիրառվում են տետրազոլի ցիկլիկ ածանցյալները: Այդ իմաստով ուսումնասիրվել է ցիկլոպենտիլենտետրազոլը՝ Ցիկլոպենտիլենտետրազոլից (նկ. 4.2.) մինչև ցիկլոհեպտիլեն տետրազոլ՝ մոլեկուլի ցնցումային ակտիվությունն աճում է, իսկ վերջինս որոշվում է լիպիդներում լուծվելու ունակությամբ: Որքան մեծ է տվյալ նյութի լիպիդ-ջուր բաշխման գործակցի արժեքը, այնքան ակտիվ է կոնվուլսանտը:



Նկար 4.2. Ցիկլոպենտիլենտետրազոլ:

Ցիկլոպենտիլենտետրազոլը (մետրազոլ) ԿՆՅ-ի նեյրոնների վրա անմիջականորեն ազդող կոնվուլսանտներից է: Նման ազդեցությունը վերարտադրվել է մեկուսացված նեյրոնների վրա կատարված փորձերում, այնպիսի պայմաններում, երբ սինապտիկ ազդեցությունը բացառվում է:

Ցիկլոպենտիլենտետրազոլն արագ է ներծծվում ներարկման տեղից և նույնքան հեշտությամբ էլ բաշխվում է առավելապես օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում: Ներմուծված քանակության 9%-ը կապվում է արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ, ~ 5%-ը դուրս է գալիս անփոփոխ, իսկ մնացածը միկրոսոմալ ֆերմենտի ազդեցությամբ ենթարկվում է նյութափոխանակության: Արտազատման հիմնական ուղին երիկամներն են: Արյան պլազմայից նյութի կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը ~ 2,5-6 ժամ է: Նախացնցումային չափաբաժիններով այն հարուցում է շարժողական գերակտիվություն, իսկ զգայական խաթարումները (լույս, ձայն, հպում) այդ ֆոնի վրա չեն հանգեցնում ցնցումային նոպաների զարգացմանը: Նյութի առավել մեծ չափաբաժիններն առաջացնում են տարածուն տոնիկոկլոնիկ ցնցումներ:

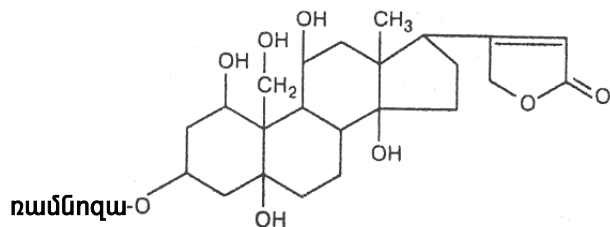
Ենթադրվում է, որ տոքսիկանտի ազդեցության հիմքում՝ կալիում և քլոր իոնների անցանելիությունը թաղանթներով ընկճելու ունակությունն է, դրանով իսկ հարուցելով թաղանթների ապաբևեռացում: Ցիկլոպենտիլենտետրազոլի



ազդեցության այլ կարևոր մեխանիզմներից է նյարդաբջջների ԳԱԿԹ-ով միջնորդավորված հետսինապտիկ արգելակումը ընտրողաբար պաշարելու ունակությունը: Մասնագիտական գրականությանը հայտնի տվյալների համաձայն, ցիկլոպենտիլենտետրազոլն ունակ է ընկճելու նաև  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , -ԱեռՖ-ազի ակտիվությունը:

**բ) Օուաբաին**

Ցնցումային համախտանիշ առաջացնող նյութերի տիպիկ ներկայացուցիչ է սրտային գլիկոզիդ հանդիսացող օուաբաինը (նկ. 4.3):



**Նկար 4.3.** Օուաբաինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Վերջինս, որը էնդոգեն օուաբաինի (Endogenous Oubain) կառուցվածքային նմանակն է, ագլիկոնի (բազմահիդրօքսիլացված պոլիցիկլիկ կառուցվածքով ստերոիդային նյութ) առաջացրած համալիրն է ռամնոզայի մեկ մոլեկուլ մնացորդի հետ: Ագլիկոնի կառուցվածքում առկա հիդրօքսիլ խմբերը կարևոր դեր ունեն նյութի թունաբանական և դեղաբանական ցուցանիշների իմաստով: Օրինակ՝ հիդրօքսիլ խմբերի քանակի ավելացումը հանգեցնում է ազդեցության առավել արագ զարգացմանը և ազդման տևողության կրճատմանը: Սակայն դեղի տոքսիկոկինետիկ բնութագիրը, մասնավորապես կենսաբանական պատենցներով ներթափանցելու ունակությունը պայմանավորված է դեղի շաքարային հատվածի (գլիկոնի) կառուցվածքով: Այն ներծծվում է աղեստամոքսային ուղիով, ազդեցությունը սկսվում է ընդունումից 5-10 րոպե անց, առավելագույն ակտիվությունը դրսևորվում է 30 րոպեից և տևում մոտ 1,5 ժամ: Արտազատումն ընթանում է երիկամներով:

Դեղի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը 21 ժամ է: Համակարգային ներմուծման դեպքում ԿՆՀ-ի վրա ունեցած ազդեցությունը թույլ է, որը պայմանավորված է դեղի ՈՒԱՊ-ը ներթափանցելու դժվարությամբ: Հասուն առնետների դեպքում, նույնիսկ լետալին ( $\text{LD}_{50}=70$  մգ/կգ) մոտ չափաքանակներով, ցնցումային ազդեցություն չի դրսևորվում: Դեղի խիստ արտահայտված կենտրոնական ազդեցությունը դրսևորվում է հյուսվածքներ կամ ուղեղի փոքր անմիջական ներարկման դեպքում, իսկ առավելագույն կոնցենտրացիան ստեղծվում է հիպոկամպում և հիպոթալամուսում:

Ենթադրվում է, որ գլիկոզիդի ներթափանցումը նյարդաբջջներ ուղեկցվում է կալիումի՝ բջիջ ունեցած ներհոսքի նշանակալի կրճատմամբ, որը պայմանավորված է  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ԱեռՖ-ազի ակտիվության վրա դեղի ցուցաբերած ազդեցությամբ: Ինչպես դիգիտալիսի խմբի գլիկոզիդների, այնպես էլ օուաբաինի ցնցու-

մածին ազդեցության հիմքում Na/K-ԱԵՌՖ-ազի ակտիվության ընկճումն է, հանգեցնելով նյարդաբջիջների ներսում կալիումի քանակության կրճատմանը և նատրիումի մեծացմանը, բջջաթաղանթների ապաբևեռացմանը, նյարդային բջիջների գերակտիվացմանը և ցնցումների առաջացմանը:

Այսպիսով, գլխոգիդները չի կարելի ամբողջությամբ վերագրել կոնվուլսանտներին, սակայն ենթադրվում է, որ սրանց հիման վրա՝ մոլեկուլում կառուցվածքային այնպիսի ձևափոխությունների պայմաններում, որը կապահովի դեղի՝ ուղեղ ներթափանցելու հնարավորությունը ՈՒԱՊ-ով, կհայտնաբերվեն բարձր ցնցումային ակտիվություն ցուցաբերող նյութեր:

զ) **Ֆտորէթիլ (հեքսաֆտորդիէթիլ եթեր):** Ֆտորէթիլը ( $F_3CCH_2OCH_2CF_3$ ) ցնդող նյութ է, որը թեև կառուցվածքով և հատկություններով նման է ֆտոր պարունակող ժամանակակից ընդհանուր անզգայացնողներին (ֆտորոթան, հալոտան), սակայն վերջիններից տարբերվում է ֆիզիոլոգիական ակտիվության բնույթով:

Թե՛ համակարգային ներմուծման և թե՛ ինհալացիոն ներթափանցման դեպքում ֆտորէթիլը հարուցում է տոնիկո-կլոնիկ ծանր ցնցումներ: Նյութը հեշտ է արտազատվում թոքերով և այդ պատճառով էլ ունի կարճատև ազդեցություն: Ենթադրվում է, որ ֆտորէթիլի ազդեցության հիմքում առկա է թաղանթներով նատրիումի ներհոսքն ակտիվացնելու և դրանով իսկ նյարդային բջիջների ակտիվացում հարուցելու ունակությունը: Հայտնի է, որ ֆտորկարբոնաթթուները, նրանց եթերները և ֆտորտեղակալված սպիրտները իրենց հերթին ունակ են մետաբոլիկ փոխարկման պրոցեսում առաջացնելու կոնվուլսանտներին բնորոշ ցնցումածին հատկություններով նյութ՝ ֆտորքացախաթթու, հետևաբար մնում է ենթադրելու, որ նյութափոխանակության պրոցեսում ֆտորէթիլից առաջանում է ֆտորացետատի կառուցվածքային նմանակ եռֆտորացետատը: Մինչդեռ ֆտորէթիլի (հեքսաֆտորդիէթիլեթեր) իզոմեր հեքսաֆտորիզոբութանոլը ( $(CF_3)_2C(OH)CH_3$  գործնականորեն զուրկ է ցնցումածին հատկություններից, քանի որ վերջինիս կառուցվածքային առանձնահատկություններից բխում է, որ այդ իզոմերի կենսափոխարկումից չի կարող առաջանալ ցնցումածին մետաբոլիտ: Դա մեկ անգամ ևս հաստատում է ակտիվ մետաբոլիտի վարկածի ճշմարտությունը: Ֆենոբարբիտալը և դիազեպամը վերացնում են ֆտորէթիլով հարուցվող ցնցումածին համախտանիշը:

#### 4.4. Ուղեղի խլիներգիկ կառույցներն ակտիվացնող նյութեր

##### 4.4.1. Ֆոսֆորոզանական միացություններ (ՖՕՍ)

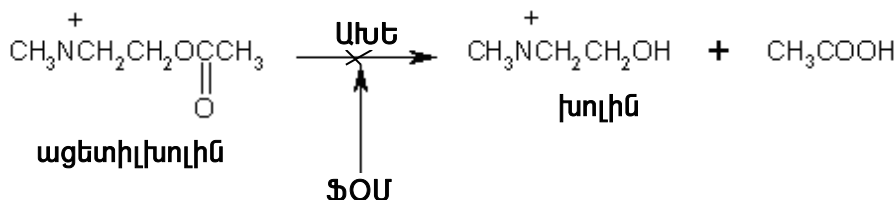
Ֆոսֆորոզանական միացությունները կիրառվում են միջատազերծիչների (քլորոֆոս, կարբոֆոս, թիոֆոս, մեթաֆոս, պարաթիոն), ակնաբուժության մեջ որոշ դեղամիջոցների (ֆոսֆակոլ, արմին), իսկ առավել թունավոր ներկայացուցիչները՝ ռազմական թույների (զարին, զոման, վե-գազեր) դերում: Ինչպես ֆոսֆորոզանական միացությունները, այնպես էլ կարբամատները ացետիլխլիններազի և պսևոփսլիններազի պաշարիչներ են: Սակայն այն հան-

գամանքը, որ վերջինս առաջանում է լյարդի բջիջներում, ապա ՖՕՄ-երով թունավորումների պարագայում պսևդոխոլինէսթերազի պաշարումը գործնական նշանակություն չունի:

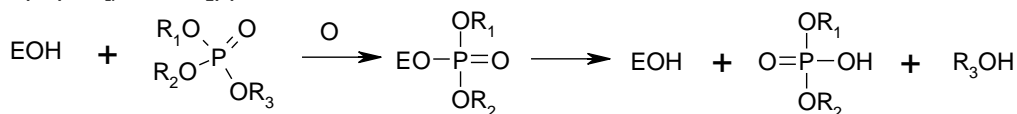
Սինապտիկ կառույցները, որտեղ նյարդամիջնորդանյութային ֆունկցիան իրականացնում է Ախ-ը, հայտնաբերվել են ինչպես ԿՆՅ-ում, այնպես էլ պերիֆերիաներում (ինքնավար և սոմատիկ բաժիններ): Յետևաբար առաջացնելով ախտաբանական տեղաշարժեր սինապսիկ և պարասինապսիկ նյարդային համակարգի բոլոր հանգույցներում, ՖՕՄ-երը ցուցաբերում են նյարդալուծանքային ազդեցություն թե նյարդականային, և թե կենտրոնական նյարդային համակարգի հանգույցներում, միաժամանակ հարուցելով շնչառական, սրտային, տեսողական, մկանային բնույթի խանգարումներ:

#### 4.4.2. ՖՕՄ-երի թունավոր ազդեցության խոլիներգիկ և ոչ խոլիներգիկ մեխանիզմները

ՖՕՄ-երի ազդեցության մեխանիզմը բավական բարդ է և ընդգրկում է խոլիներգիկ (հակախոլինէսթերազային և ոչ հակախոլինէսթերազային) և ոչ խոլիներգիկ ազդեցություններ: Հակախոլինէսթերազային ակտիվությունը հիմնավորող տեսության համաձայն՝ լիպիդներում լավ լուծելիության շնորհիվ այս նյութերը ներթափանցում են ՈՒՄՊ-ով և անմիջական ազդում ուղեղի խոլիներգիկ սինապսների վրա: Եթե բնականոնում ացետիլխոլինէսթերազով ընթացող միջնորդանյութի հիդրոլիզը ընթանում է ներքոբերյալ գծանկարի համաձայն,



ապա Ախտ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի (սերինի հիդրօքսիլ խմբի) և ֆոսֆորօգանական էսթերի միջև ընթացող ռեակցիան հանգեցնում է անցումային համալիրի առաջացմանը, որը մասամբ հիդրոլիզվում է տեղակալիչի կորստով՝ առաջացնելով կայուն ֆոսֆորիլացված և ոչ ռեակցիոնունակ (ՖՕՄ-ացետիլխոլինէսթերազ) համալիր՝



Ացետիլխոլինէսթերազը կորցնում է ակտիվությունը, ուստի արգելակվում է միջնորդանյութի հիդրոլիզը: Միջնորդանյութը կուտակվում է սինապտիկ ճեղքերում և հարուցում հետսինապտիկ խոլիներգիկ ռեցեպտորների գերակտիվացում: Գծանկարից հետևում է, որ ֆոսֆորիլացված ֆերմենտը հետագայում ունակ է հիդրոլիզվելու՝ վերականգնելով ֆերմենտի ակտիվությունը, որը, սակայն, ֆերմենտ-պաշարիչ համալիրի ծեղացման պատճառով ընթանում է չափազանց դանդաղ, կամ էլ գործնականորեն չի ընթանում:

ՖՕՄ-երի ոչ հակախուլիմէսթերազային ակտիվությունը լուսաբանող մեխանիզմներն ավելի բարդ են և ընդգրկում են թույների ինչպես խուլիմընկալիչների վրա ունեցած անմիջական (խուլիմամիմետիկ և խուլիմոլիտիկ), այնպես էլ խուլիմ-սենսիբիլիզացնող ազդեցությունը: Նշված ազդեցությունները հանգեցնում են ացետիլխուլինային փոխանակության և նյարդային ազդակների սինապսային հաղորդականության խանգարմանը: Ացետիլխուլինի կուտակումը խուլիմերգիկ սինապսներում հանգեցնում է խուլիմազգայուն կառույցների գերդրդմանը և ախտաբանական բազմաբնույթ տեղաշարժերի:

Մուսկարինի նկատմամբ զգայուն կառույցների (Մ-խուլիմոռեցեպտորներ) ռեակցիան դրսևորվում է բրոնխոկոնստրիկցիայով, ստամոքսի և աղիքների գալարակրծկանքի ուժեղացմամբ, բազմաթիվ գեղձերի արտազատողական ֆունկցիաների ակտիվացմամբ:

Նիկոտինի նկատմամբ զգայուն կառույցների (Ն-խուլիմոռեցեպտորներ) գերդրդումն առաջացնում է մկանային թուլություն, հաճախասրտություն, զարկերակային ճնշման իջեցում, և այնուհետև ռեֆլեկտոր մեխանիզմներով՝ ճնշման բարձրացում:

Թերևս ախտահարումների կլինիկական դրսևորման առանձնահատկությունների վրա էական ազդեցություն կարող է ցուցաբերել թույնի քանակությունը. թեթև ախտահարումները հանգեցնում են մուսկարինաման ազդեցության դրսևորմանը՝ առաջացնելով պերիֆերիկ խուլիմազգայուն կառույցների դրդում, իսկ մեծ քանակների դեպքում ի հայտ են գալիս միկոտինաման և կենտրոնական ազդեցություններ, որոնք դրսևորվում են ցնցումային համախտանիշի զարգացմամբ, անոթաշարժ և շնչառական կենտրոնների ընկճմամբ:

Թեև ՖՕՄ-երով հարուցվող սուր թունավորումները հիմնականում հանգեցնում են խուլիմերգիկ համակարգերի վտանգմանը, սակայն դրանք ունակ են ցուցաբերելու նաև ոչ խուլիմերգիկ բնույթի ազդեցություններ: Մասնավորապես ռազմական թույների բնութագրական են էրիթրոցիտների սպիտակուցների կոնֆորմացիոն փոփոխություններ առաջացնելու, հակաօքսիդիչ պաշտպանություն ցուցաբերող ֆերմենտային համակարգերի, ինչպես նաև՝ միելինային թաղանթների և լյարդի բջջաթաղանթների ֆերմենտատիվ համակարգերի վրա ազդելու ունակություններ:

Սպիտակուցների հետ փոխազդեցության պրոցեսում՝ ՖՕՄ-երը բավական երկար պահպանվում են այն օրգան համակարգում, որն առաջին թիրախը կլինի նրա ճանապարհին:

Մերինային հիդրօքսիլ խմբի նկատմամբ ունեցած խնամակցությամբ է պայմանավորվում ՖՕՄ-ի հնարավոր փոխազդեցությունները բազմաթիվ ֆերմենտների (տրիպսինի, ֆոսֆատազների, ալդոլազի, արիլէսթերազի, սուկցինատդեհիդրոգենազի,  $K^+$ ,  $Na^+$ - ԱԵՖ-ազի) հետ, ինչը հանգեցնում է դրանց ակտիվության անկմանը (տես «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքները» բաժին): Մինչդեռ ալդոլազ, սուկցինատդեհիդրոգենազ, ԱԵՖ-ազ ֆերմենտների ակտիվազրկումը, որոնք որոշիչ դեր ունեն ուղեղում նյութափոխանակության խանգարումների զարգացման գործընթացում, հաճախ է դառնում շնչառական

կենտրոնների երկրորդային լուծանքի պատճառ:

ՖՕՍ-երով ծանր թունավորումների դեպքում զգալի են նաև սիրտ-անոթային համակարգի փոփոխություններ: Սրտամկանի ախտահարման հարցում ՖՕՍ-ի ցուցաբերած ազդեցությունը պայմանավորված է մի կողմից սրտամկանում ընթացող վերօքս պրոցեսների վրա ացետիլխոլինի հավելյալ և բացասական ազդեցությամբ, և մյուս կողմից՝ կատեխոլամինների կտրուկ աճով, որը ադրեներգիկ նյարդավորման ուժեղացման հետևանքն է: Այն, որ նման թունավորումների դեպքում ընթանում է կալիումի բջջային գրադիենտի փոփոխություն, դրսևորվում է սրտի ռիթմի և հաղորդչականության խանգարումներով, էՍԳ-ում էքստրասիստոլաների առաջացմամբ (մանրամասնությունները հիմնավորված են «Կարդիոտոքսիկություն» բաժնում):

Թունավորման սկզբնական շրջանում թույնի Մ-խոլինամիմետիկ ազդեցության հետևանքով զարգանում են սրտամկանի հիպօքսիկ դիստրոֆիա, հազվասրտություն, թեև հնարավոր են նաև հաճախասրտության դրսևորումներ: Անոթաշարժ կենտրոնի վրա թույնի ուղղակի ազդեցության արդյունքում՝ կոմայի և շնչառության լուծանքի զուգակցմամբ կարող է զարգանալ կոլապտոիդ վիճակ, իսկ ավելի ծանր ախտահարումների դեպքում՝ դեկոմպենսացված էկզոտիկ շոկ:

Թեև խոլիներգիկի համեմատ ոչ խոլիներգիկ բնույթի ախտահարումներն ունեն երկրորդային մշանակություն, այնուամենայնիվ դրանք հանգեցնում են հիստամինի, սերոտոնինի ձերբազատման աճին, թունազերծման մեխանիզմների ընկճմանը, էլեկտրոլիտային կազմի փոփոխությունների, զարկերակային և հյուսվածքային հիպօքսիայի զարգացմանը:

ՖՕՍ-երով թունավորումներին բնորոշ չեն պարենքիմատոզ օրգանների (լյարդ, երիկամ, ենթաստամոքսային գեղծ) լուրջ ախտահարումները:

Ընդհանրացնելով վերոհիշյալ ախտահարումների ողջ համալիրը՝ կարելի է համակարգել ՖՕՍ-երով հարուցվող թունավորումներից առաջացող հիմնական բարդությունները.

ա) նյարդային (պերիֆերիկ և կենտրոնական, այդ թվում հոգեկանի կայուն խանգարումները), ծայրահեղ ծանր թունավորումների դեպքում՝ ցնցումային և լուծանքային համախտանիշներ,

բ) շնչառական և պերիֆերիկ լուծանքներ (առավել հաճախ թոքաբորբ),

գ) սիրտ-անոթային (միոկարդիոդիստրոֆիա) խաթարումները:

Ընդհանուր առմամբ ախտահարման հետևանքները (մասնավորապես ՖՕՍ-երով) պայմանավորված են և՛ թույնի քանակով, և՛ ներթափանցման ուղիով, թեև երբեմն՝ անգամ թույնի ոչ մեծ քանակների հետ կարճատև շփումը կարող է հանգեցնել ծանր հետևանքների:

#### **4.4.3 ՖՕՍ-երով թունավորումների կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները և կիրառվող սպեցիֆիկ հակաթույները**

ՖՕՍ-երի տարբեր ներկայացուցիչներով հարուցված թունավորումների կլինիկական նկարագիրը հիմնականում մույնն է, սակայն կախված ներթափանցման տարբեր ուղիներից հնարավոր են կլինիկական ընթացքի տարբեր

առանձնահատկություններ (տե՛ս «Դերնատոքսիկներ»):

Տոքսիկ պրոցեսների որոշ տարբերությունները պայմանավորված են ինչպես դրանց զարգացման արագությամբ, այնպես էլ ներծծման, բաշխման և արտազատման առանձնահատկություններով:

Թունավորմանը սովորաբար նախորդում է գաղտնի շրջանը, որի տևողությունը պայմանավորված է թույնի ներթափանցման ուղիով և թունավորման ծանրության աստիճանով:

ՖՕՄ-ի շնչառական ուղիներով անցման դեպքում գաղտնի շրջանը կարճ է, իսկ չվնասված մաշկով ներթափանցելու դեպքում՝ ավելի երկար:

Թունավորման սուր փուլի տևողությունը մի քանի ժամից մինչև մեկ օր է: ՖՕՄ-երով սուր թունավորման կլինիկական ախտանշանները՝ զարգացող տոքսիկ պրոցեսների արտացոլումն են տոքսիկոզեն և սոմատոզեն փուլերում: Եթե առաջին փուլում ընթանում է փոխազդեցություն ԽԷ-ի և ինհիբիտորի միջև, ապա սոմատոզեն փուլում օրգանիզմը հարմարվում է ԽԷ-ի ցածր մակարդակին:

Բոլոր դեպքերում ՖՕՄ-երով հարուցվող սուր թունավորումները հանգեցնում են ԿՆՉ-բնույթի խաթարումների, որոնք դրսևորվում են հոգեկան և ուղեղի կենսաէներգետիկ ակտիվության արտահայտված փոփոխություններով: Ինտոքսիկացիոն հոգեզարության դեպքում դրսևորվում են արտահայտված պսիխոնոտոր դրդում, շարժողական դիսֆունկցիա, վախի զգացողություն, ապակողմնորոշում ժամանակի և շրջապատող իրադրության մեջ: Սրանք ուղեկցվում են մկանային տոնուսի անկմամբ, լուսային ռեակցիայի բացակայությամբ, երբեմն կրկնատեսությամբ: ՖՕՄ-ով ախտահարման ամենաբնորոշ ախտանշաններից է միոզը, որը դիտվում է թունավորման արտահայտված կլինիկա ունեցող ցանկացած հիվանդի դեպքում, երբեմն նույնիսկ հիվանդի մահից հետո՝ մի քանի ժամվա ընթացքում:

**Սպեցիֆիկ հակաթույներ:** Հակաթույները, որոնք արդյունավետ են և կիրառվում են ՖՕՄ-երով թունավորումների վաղ փուլերում, բաժանվում են երկու խմբի:

ա) Մ- և Ն-կենտրոնական և ծայրամասային խոլինոլիտիկներ, որոնք ցուցաբերում են խոլինազգայուն կառույցների հետսինապսային թաղանթները պաշարելու ունակություն:

Որպես խոլինոլիտիկ կիրառվում է ատրոպինը, որը լինելով Մ-խոլինապաշարիչ, խոչընդոտում է նյարդային սինապսներում ԱԽ-ի անցանկալի կուտակումներին՝ վերացնում բրոնխոկծկանքը, մկանակծկանքը, կարգավորում շնչառական, անոթաշարժ կենտրոնները:

բ) Խոլինէսթերազի ակտիվարարներ (դիպիրոքսիմ, պրալիդոքսիմ, տոքսոզոնին), որոնք ունակ են վերականգնելու ՖՕՄ-ի ազդեցությամբ ընկճված ֆերմենտի ակտիվությունը: Թերևս առավել արդյունավետ է խոլինոլիտիկների և խոլինէսթերազի ակտիվարարների համակցումը: Խոլինէսթերազի ակտիվարարների ազդեցության մեխանիզմի հիմքում՝ ՖՕՄ-ից ընկճված խոլինէսթերազը վե-

րականգնելու ունակությունն է՝ վերջինիս ակտիվ կենտրոնի հետ դարձելի կապված թույնի նկատմամբ ցուցաբերելով մրցակցային ներհակորդություն: Խուլին-էսթերազի ակտիվարարների արդյունավետությունը զգալի նվազում է ֆերմենտ-պաշարիչ համալիրի ծերացմանը զուգընթաց, որի պատճառը դարձելի կապը ոչ դարձելիով (կովալենտ) փոխարինվելն է:

Ֆերմենտը վերականգնելու ունակությունից զատ, այս նյութերը ցուցաբերում են թերապևտիկ ազդեցություն՝ ուղղակի փոխազդում են թույնի հետ և քայքայելով նրան, միաժամանակ պաշտպանում են խուլինը նկալիչներին թույնի ազդեցությունից: Սակայն վերոհիշյալ հակաթույների լետալ և թերապևտիկ չափաքանակների աննշան տարբերության պատճառով դրանց կիրառումը դառնում է վտանգավոր: Վերջինիս ավելանում են հետևյալ պատճառները.

ա) Չորրորդային ազոտի առկայության պատճառով դիպիրոքսինը չի փանցում ԶԵՊ-ը:

բ) Այն առաջացնում է լյարդի խաթարումներ, սրտի ռիթմի և հաղորդչակա-նության խանգարումներ:

Այդ իմաստով առավել գերադասելի է պրալիդոքսիմ քլորիդը (PAM-Cl), որի հակաթունային մեխանիզմի մանրամասները ներկայացված են «Ընտրողա-կանության քիմիական սկզբունքներ» բաժնում:

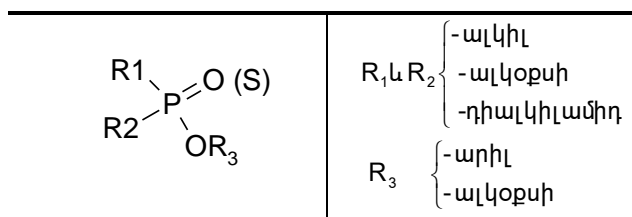
ՖՕՍ-երով ախտահարումը բուժելու անհետաձգելի միջոցառում է սըր-տային համակարգի գործունեության խթանումը, քանի որ վաղ տոքսիկոզեն փուլին բնորոշ են թունային միոկարդիոդիստրոֆիայի զարգացումը, արյան շըր-ջանառության սուր խանգարումները: Հետևաբար թթվածնաբուժությունն իր հեր-թին նպաստում է սրտամկանի անոթաշարժ կենտրոնի լավացմանը:

ՖՕՍ-երով ախտահարվելու դեպքում ցիտիտոնի և լրբելինի կիրառումը ցանկալի չէ, որովհետև այս պայմաններում դրանք առավել ուժեղացնում են շնչառական կենտրոնի գրգռվածությունը:

Թերևս կարևոր միջոցառում է թոքերի արհեստական շնչառությունը, իսկ նյարդային խանգարումների դեպքում ցուցված են տրանկվիլիզատորներ (բեն-զոդիազեպիններ) և սեդատիվ միջոցներ:

#### 4.4.4. Ֆոսֆորօրգանական միջատազերծիչներ

Ֆոսֆորօրգանական միջատազերծիչներն (ինսեկտիցիդներ) ունեն կիրա-ռության լայն շառավիղ: Դրանք ֆոսֆորային, թիոֆոսֆորային, ֆոսֆոնիումային թթուների էսթերներ են, որոնք կարելի է ներկայացնել նկ. 4.4 համապատասխա-նող ընդհանուր բանաձևով.

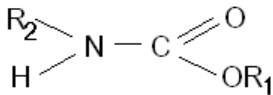


**Սկար 4.4.** Ֆոսֆորօրգանական ինսեկտիցիդների ընդհանուր կառուցվածքը:

Թեև բոլոր ֆոսֆորօրգանական էսթերները (ՖՕԷ) ստացվել են «նյարդային գազերից» (զարին, զոման, թաբուն), սակայն ժամանակակից ինսեկտիցիդները, որոնք ինսեկտիցիդների 4-րդ սերունդն են, որոշակիորեն տարբերվում են իրենց թունավոր նախորդներից (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա»):

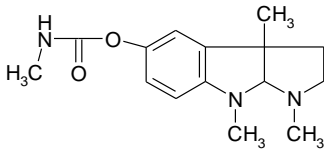
**4. 4.5. Կարբամատներ**

Որպես խոլինէսթերազի ակտիվ ներհակորդներ՝ վաղուց ի վեր հայտնի են կարբամինաթթվի ածանցյալները: Այս խմբի որոշ ներկայացուցիչներ, հատկապես մեծ ակտիվություն ցուցաբերող երրորդային ամինները (որոնք ունակ են ներթափանցելու ՌԻԱՊ-ով) և որոշ կարբամատ-ալկալոիդներներ (ֆիզոստիգմին, գալանտամին, ամինաստիգմինը) ընտրողականության շնորհիվ ձեռք են բերել թերապևտիկ կիրառություն, թեև օժտված են բարձր թունայնությամբ:

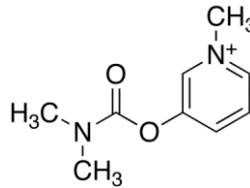


**Սկար 4.5.** Կարբամատների ընդհանուր բանաձևը:

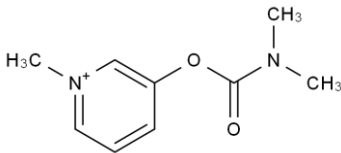
Մինչդեռ չորրորդային ամոնիումային աղեր հանդիսացող սինթետիկ նմանակները (նեոստիգմին, պիրիդոստիգմին), լինելով լիցքավորված մոլեկուլի (NR<sub>4</sub><sup>+</sup>) կարգավիճակում, չեն կարող ներթափանցել ՌԻԱՊ-ով: Դրանք կապվում են արյան պլազմայի էսթերազների հետ և կենտրոնական ազդեցություն չեն ցուցաբերում:



**Ֆիզոստիգմին**



**Նեոստիգմին**



**պիրիդոստիգմին**

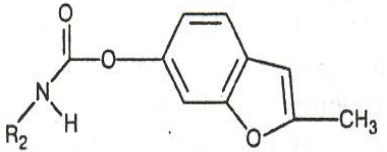
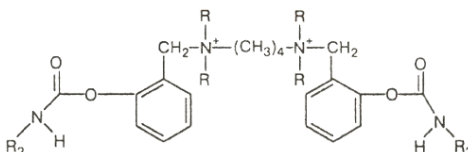
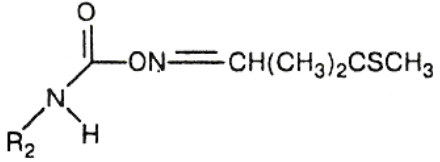
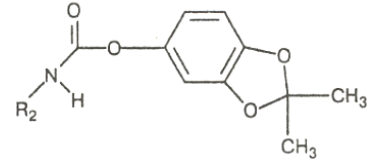
**Սկար 4.6.** Բնական և սինթետիկ կարբամատների որոշ ներկայացուցիչներ:

Կարբամատների բազմաթիվ սինթետիկ նմանակներ, որոնք պակաս թունավոր են կաթնասունների, բայց խիստ թունավոր միջատների համար, կիրառվում են որպես միջատազերծիչներ: Այդպիսինն է սևինը (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա») և ժամանակակից միջատազերծիչներից իզոպրոկարբը, դիօքսակարբը, բենդիակարբը, ալդիկարբը (նկ. 4.7):



**Նկար 4.7.**

Կարբամինաթթվի որոշ ածանցյալների կառուցվածքային բանաձևերը

 <p><b>դիօքսակարբ (LD<sub>50</sub>=60-80մգ/կգ)</b></p>	 <p><b>իզոպրոկարբ (LD<sub>50</sub>=0.005մգ/կգ)</b></p>
 <p><b>ալդիկարբ (LD<sub>50</sub>=1մգ/կգ)</b></p>	 <p><b>բենդիակարբ (LD<sub>50</sub>=60մգ/կգ)</b></p>

Լիպոֆիլ չլիցքավորված մասնիկները, հեշտությամբ ներթափանցելով ՌԻԱՊ, անմիջական ազդեցություն են ցուցաբերում խոլիներգիկ սինապսների վրա: Այն կարբամատները, որոնք ի տարբերություն ՖՕՍ-երի հիմնական ներկայացուցիչների՝ պարունակում են չորրորդային ազոտի ատոմ և վատ են ներթափանցում ՌԻԱՊ-ով, ազդում են հատկապես ՕՆՅ-ի (ծայրամասային նյարդային համակարգի) վեգետատիվ հատվածների վրա: Թեպետ ՖՕՍ-երով և կարբամատներով թունավորումների կլինիկական ախտանշանները բավականին նման են, սակայն վերջիններիս առանձնահատուկ է ԱխԷ-ի դարձելի պաշարումը: Նյարդային գրգռիչ վերականգնումը խոլիներգիկ սինապսներում իրականացվում է ԱխԷ-ի արագ դեկարբամիլացմամբ:

Ծանր ախտահարումների դրսևորումներից հիմնականը ցնցումային համախտանիշն է:

**4.5. Ուղեղի գլուտամատերգիկ համակարգերն ակտիվացնող նյութեր**

Գլուտամատը միջնորդանյութ է, որն անջատվում է հատուկ սինապտիկ կառույցներում և փոխազդում հետսինապտիկ թաղանթների գլուտամատ-զգայուն ընկալիչների հետ:

Այն առաջանում է ԱԼԱՏ (ալանինամինատրանսֆերազ) ֆերմենտի մասնակցությամբ՝ α-կետոգլուտարաթթվի ամինացման ճանապարհով (տես բաժին 6, նկ. 6.2):

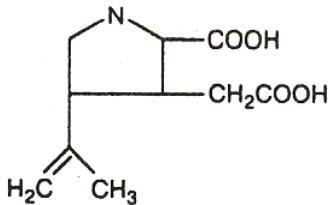
Գլուտամատ առաջանում է նաև ԱսԱՏ-ի (ասպարտատամինատրանսֆերազ) մասնակցությամբ, որը կատալիզում է ասպարտատի և α-կետո-գլուտարատի միջև ընթացող ռեակցիան (տես բաժին 6, նկ. 6.3):

Չետսինապտիկ թաղանթների ապաբևեռացումը, որը զարգանում է ընկալիչների վրա գլուտամատի ազդեցության արդյունքում, հանգեցնում է այդ թաղանթների թափանցելիության աճին՝ ապահովելով նատրիում իոնի ներթափանցումը:

Գլուտամատերգիկ ընկալիչներն ակտիվանում են այնպիսի նյութերով, ինչպիսիք են ասպարազինաթթուն, N-մեթիլ-D-ասպարզինաթթուն, կաինաթթուն:

**Կաինաթթու:** Կաինաթթուն (նկ. 4.8) ամինաթթուների ներկայացուցիչ է և առաջին անգամ անջատվել է 1978թ. ճապոնացի քիմիկոսների կողմից՝ օգտագործելով նրանով հարուստ բնական հումք՝ *Digenea simplex* տեսակի ծովային ջրիմուռներ, բույսեր, սնկեր: Այս շարքի բազմաթիվ ամինաթթուներ կառուցվածքով և հատկություններով նման են գլուտամատին, իսկ կաինաթթուն դրանցից ամենաակտիվն է:

Գլուտամատով թունավորումների նկարագիրը բնութագրվում է «չինական ռեստորանի» համախտանիշով, որը հուշում է գլուտամատով թունավորումների դրսևորումների նմանակումը գլուտամատով հարուստ սննդային թունավորումներին. ցավը մարմնի վերին հատվածում, այրոցը, գրգիռը և ցնցումների դրսևորումները:



**Նկար 4.8.** Կաինաթթվի մոլեկուլի կառուցվածքը

Չաշվի առնելով, որ նյութը դժվար է ներթափանցում ՌԻԱՊ-ով, փորձարարական ճանապահով ցնցումային համախտանիշ է հարուցվել ուղեղի փորոք կաինաթթու ներարկելով: Դրդող ամինաթթուների համակորդների ազդեցության հետաքրքիր առանձնահատկությունը հետևյալում է. գլուտամատային ընկալիչների գերակտիվացման միջոցով՝ հարուցել ուղեղի նյարդաբջիջների մահ (excitotoxic action): Ազդեցության հիմքում գերգրգռված նյարդաբջիջներում ներբջջային կալցիումի հոմեոստազի խանգարումն է:

Ներկայումս սինթեզված են գլուտամատի ինչպես մրցակցային (կինուրեցատ, 2-ամինա-5-ֆոսֆոնովալերիանաթթու, 2-ամինա-7-ֆոսֆոնոհեպտանային թթու), այնպես էլ ոչ մրցակցային ներհակորդները (կետամին, ֆենցիկլիդին), որոնք ցուցաբերում են հակացնցումային ակտիվություն:

#### 4.6. ԿՆՅ-ում նյարդային գրգռափոխանցումը պաշարող կոնվուլսանտներ

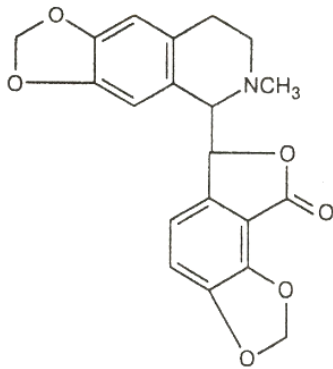
Մասնակցելով հետսինապտիկ և նախասինապտիկ արգելակման մեխանիզմներին՝ բազմաթիվ կոնվուլսանտներ սինապսներում պաշարում են նյարդային գրգիռների փոխանցումը:

Կախված այն հանգամանքից՝ թե գրգիռի փոխանցումն տոքսիկանտով արգելակվում է ԳԱԿԹ-երգիկ, թե գլիցիներգիկ սինապսներում, դրանք դասակարգվում են՝

- ա) ԳԱԿԹ-ի ներհակորդներ (բիկուկուլին, պիկրոտոքսին, ցնցումային բարբիտուրատներ, բիցիկլիկ ֆոսֆորօրգանական միացություններ, նորբորնան, հիդրազինի ածանցյալներ),
- բ) գլիցինի ներհակորդներ (ստրիխնին):

**4.6.1. ԳԱԿԹ-էրգիկ սինապսների վրա ազդող նյութեր**

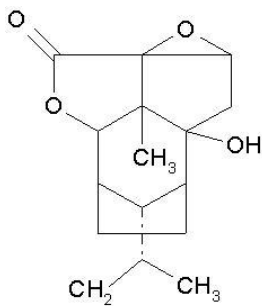
**Բիկուկուլին:** Բիկուկուլինը (նկ. 4.9ա) *Dicentra cucullaria* բույսից անջատված ալկալոիդ է և ներկայումս կիրառվում է փորձարարական աշխատանքների նպատակով (հակացնցումային դեղերի արդյունավետությունը ստուգելու համար): Ներկա պատկերացումների համաձայն՝ բիկուկուլինը ԳԱԿԹ-ի ընտրողական ներհակորդն է ողնուղեղային կառույցներում, ուղեղի ցողունում, ուղեղիկում և չի մասնակցում նյարդային գրգիռների հաղորդմանը գլիցիներգիկ սինապսներում, առաջացնելով էպիլեպսիա, ցնցումներ, որի ֆոնի վրա իրականացվում է հակացնցումային դեղերի արդյունավետության գնահատումը:



Ցնցումային համախտանիշը զարգանում է բիկուկուլինի (5մգ/կգ՝ առնետներիմ) ենթամաշկային ներարկմամբ:

**Նկար 4.9ա)** Բիկուկուլինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Բիկուկուլինը գործնականում հետաքրքիր է այնքանով, որ կեղևային նեյրոնների տարբեր ԳԱԿԹ ընկալիչների զգայնությունը թույնի նկատմամբ միատեսակ չէ: Ցնցումային չափաբաժիններով այն չի ազդում ԳԱԿԹ-տրանսամինազի և գլուտամինաթթվիդեկարբօքսիլազի (ԳԹԴ)-ի, ինչպես նաև ուղեղային կառույցներում եղած ԳԱԿԹ-ի մակարդակի վրա: Ենթադրվում է, որ բիկուկուլինային թունավորումների դեպքում արագ զարգացող ցնցումներն ունեն ենթակեղևային ծագում և պայմանավորված են նյարդային բջիջների գերակտիվացմամբ:



**Նկար 4.9 բ)**

Պիկրոտոքսինին:

**Պիկրոտոքին:** Պիկրոտոքինն անջատվել է Արևելյան Հնդկաստանում աճող *Anamerta cocculus* թփից: Ելային մզվածքը պարունակում է երկու դիլակտոն՝ պիկրոտին և պիկրոտոքսինին: Եթե առաջինը գործնականորեն իներտ նյութ է, ապա երկրորդը ակտիվ կոնվուլսանտ է և համապատասխանում է նկ. 4.9բ ներկայացված կառուցվածքին: Նյութի տոքսիկոկինետիկան բավարար ուսումնասիրված չէ, սակայն հայտնի է, որ ներմուծման բոլոր ձևերի դեպքում այն արագ ներծծվում է:

Պիկրոտոքսինի հարուցած ցնցումները զարգանում են գաղտնի ժամանակահատվածում, և չի բացառվում, որ թաքնված փուլը նյութի ԱՌԲՊ-ը դանդաղ հաղթահարելու հետևանքն է: Պիկրոտոքսինը հարուցում է կլոնիկ ցնցումներ, իսկ չափաքանակների ավելացման հետ գերակշռում է տոնիկ բաղադրամասը: Շարժողական ֆունկցիայի խաթարումների զուգակցմամբ դրսևորվում են վեգետատիվ բնույթի ռեակցիաներ և ՋԵ-ն բարձրացում: Նախացնցումային չափաքանակներով նյութը խթանում է շնչառությունը: Պիկրո-

տոքսիսինը գրգռում է ԿՆՅ-ի բլորի հատվածները, սակայն ողնաշարավորների մոտ ցնցումային համախտանիշը հարուցվում է թույնի առավել մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում: Փորձարարական տվյալներից հետևում է, որ պիկրոտոքսինը պաշարում է ինչպես նախասինապտիկ, այնպես էլ ստրիխնինի նկատմամբ դիմակայուն՝ հետսինապտիկ արգելակումները ԿՆՅ-ում: Մասնագիտական գրականությանը հայտնի են տվյալներ նյարդային թաղանթների վրա պիկրոտոքսինի ունեցած ուղղակի ազդեցության վերաբերյալ, որի դեպքում արգելակվում է քլոր իոնների ներթափանցումը իոնային անցուղիներով: Պիկրոտոքսինն առաջացնում է բիկուկուլինային թունավորումներին մնանակ դրսևորումներ:

#### 4.6.2. Ցնցումային բարբիտուրատներ

Ցնցումային բարբիտուրատները տեսականորեն և գործնականորեն հետաքրքիր են այն առումով, որ իրենց մնանակը հանդիսացող և ԿՆՅ-ում արգելակման պրոցեսները խթանող բարբիտուրատների (հեքսենալ, բարբիտալ) ներհակորդներն են: Փորձարարական կիրառություն են ստացել ՑՅԲԹ-ն (5- էթիլ (2-ցիկլոհեքսիլիդեն-էթիլ)-5 էթիլ բարբիտուրաթթու) և ԴՄԲԹ-ն (5-բուբիլ-5-էթիլ (1,3դիմեթիլ բարբիտուրաթթու): ՑՅԲԹ-ի ն/ե ներարկմամբ հարուցվող տոնիկուկլոնիկ ցնցումներն առաջանում են 2-5 մգ/կգ չափաքանակներից, իսկ ԴՄԲԹ-ի դեպքում՝ 3 մգ/կգ-ից (նկ. 4.10):

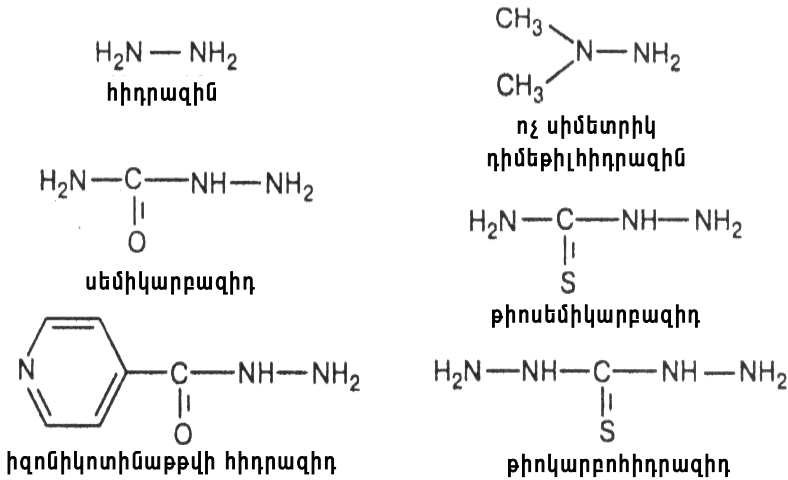
<p><b>5- (2-ցիկլոհեքսիլիդեն-էթիլ) 5-էթիլբարբիտուրաթթու (ՑՅԲԹ)</b></p>	<p><b>5-բուբիլ- 5 - էթիլ (1,3դիմեթիլ բարբիտուրաթթու (ԴՄԲԹ)</b></p>

Նկար 4.10

Այս նյութերի ցնցումածին ազդեցությանը հակազդում է պենտաբարբիտալը, սակայն այնպիսի հակացնցումային դեղեր, ինչպիսիք են ֆենիթիոնը, տրիմետադոնը, մեֆինեզինը, չեն կանխարգելում զարգացող ցնցումային համախտանիշը: Այս շարքի թույների և բարբիտուրաթթվի մյուս ածանցյալների տոքսիկոկինետիկական բնութագրերը նույնն են: Ազդեցության մեխանիզմը դեռևս հայտաբերված չէ, բայց ամենայն հավանականությամբ դրանք ազդում են բարբիտուրատները կապող կայքի վրա՝ հանդես գալով ԳԱԿԹ-ի ներհակորդների դերում: Ենթադրվում է, որ դրանց ազդեցությամբ ինչ-որ մեխանիզմով փոփոխվում է թաղանթների թափանցելիությունը կալցիում իոնների (Ca<sup>2+</sup>) համար, քանի որ in vitro հետազոտություններից պարզ է դարձել, որ ինկուբացիոն միջավայրերում, որտեղ բացակայում են կալցիում պարունակող կառույցները, այս նյութերը ցնցումային ազդեցություն չեն ցուցաբերում:

#### 4.7. ԳԱԿԹ-ի սինթեզի ներհակորդներ

ԳԱԿԹ-ի սինթեզը պաշարող նյութերից են գլուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազի (ԳԹԴ) ներհակորդները, մասնավորապես ալիլգլիցինը, 3-մերկապտոպրոպիոնաթթուն, պիրիդօքսալֆոսֆատի ներհակորդները: Գործնական կիրառության առումով հատկապես հետաքրքիր են հիդրազինի ածանցյալները (Նկ. 4.11):



Նկար 4.11 . Պիրիդօքսալ ֆոսֆատի ներհակորդներ (հիդրազինի ածանցյալներ):

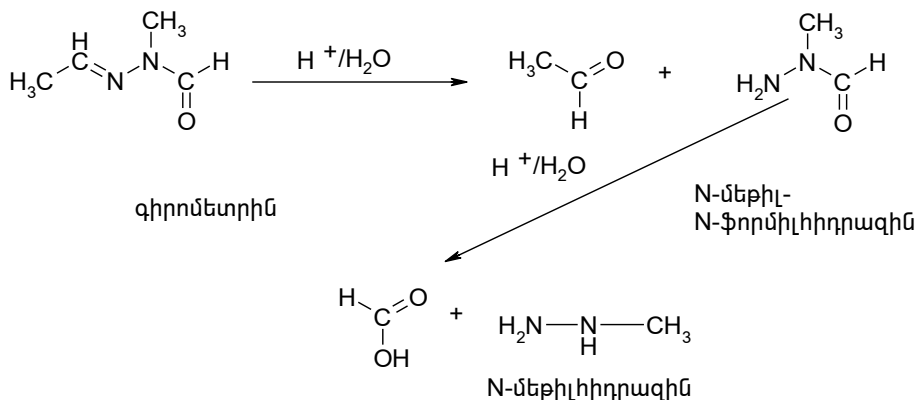
Այս նյութերի թունայնության հիմքում պիրիդօքսալի հետ կապվելու և պիրիդօքսալիդրազոններ առաջացնելու դրանց ունակությունն է: Փորձարարական ճանապարհով ապացուցվել է, որ վերոհիշյալ նյութերը ինչպես *in vivo*, այնպես էլ *in vitro* պայմաններում պիրիդօքսալկինազի ինհիբիտորներ են: Վերջինիս պաշարումը հանգեցնում է նյարդաբջջի ցտոպլազմում պիրիդօքսալֆոսֆատի (որը բազմաթիվ ֆերմենտների, այդ թվում ԳԱԿԹ-ը և ԳԹԴ-ի կոենզիմ է) սինթեզի խանգարմանը: Լետալ չափաբաժիններին հարող կոնցենտրացիաներով առաջացնում են կլոնիկո-տոնիկական ցնցումներ, որոնց նուպաները հերթափոխվում են ախտադադարի (ռեմիսիայի) փուլերով:

Ներկայացված նյութերից առավել թունավոր է թիոկարբոհիդրազիդը: Այդ հատկանիշով նյութերին զիջում է իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդը (իզոնիազիդ): Ոչ սինտրիկ դիմեթիլհիդրազինի լետալ չափաքանակը 100 մգ/կգ է:

Եթե հիդրազինը և նրա որոշ ածանցյալներ կիրառվում են որպես ինսեկտոֆունգիցիդներ, ապա մեթիլհիդրազինով (ալկիլացված ածանցյալ) թունավորման վտանգի գործոնը (որի ֆորմիլ տեղակալված ածանցյալը մտնում է որոշ սնկերի բաղադրության մեջ) գնահատելու նպատակով բավական է հիշել, որ այն հրթիռային վառելանյութի բաղադրամաս է: Վերոհիշյալ նյութերը կիրառվում են արդյունաբերության մեջ որպես հակաօքիդիչներ:

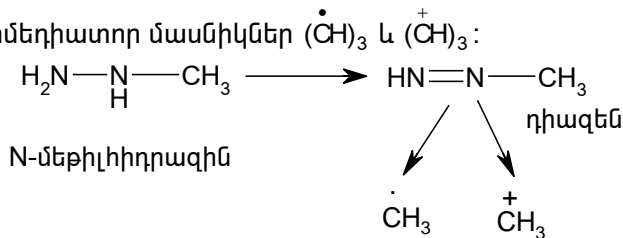
**Մորկեղասունկ:** Այս սունկը պայմանականորեն սննդային է և պատկանում է *Gyromitra esculanta* ընտանիքին: Սնկի բաղադրության մեջ մտնող ալտիլ նյութը հիդրազինի ածանցյալ գիրոմետրինն է, որը ստամոքսում հիդրոլիզվում է՝

առաջացնելով N-մեթիլ-N-ֆորմիլ հիդրազին, ինչպես նաև վերջինիս դեգալկիլացումից առաջացող թունավոր N-մեթիլ հիդրազին.



Վերջինիս միկրոսոմալ օքսիդացումը հանգեցնում է թունավոր և կանցերոգեն մետաբոլիտների առաջացմանը: Մեթիլ հիդրազինը *in vivo* փոխարկվում է անկայուն դիազենի, որից էլ առաջանում են բարձր ռեակցիոնունակությամբ

օժտված ինտերմեդիատոր մասնիկներ ( $\dot{\text{C}}\text{H}$ )<sub>3</sub> և ( $\text{C}^+\text{H}$ )<sub>3</sub>:



Վերջիններս՝ օժտված լինելով ալկիլացնող ազդեցությամբ, հանգեցնում են լյարդի բջիջների ցիտոլիզի:

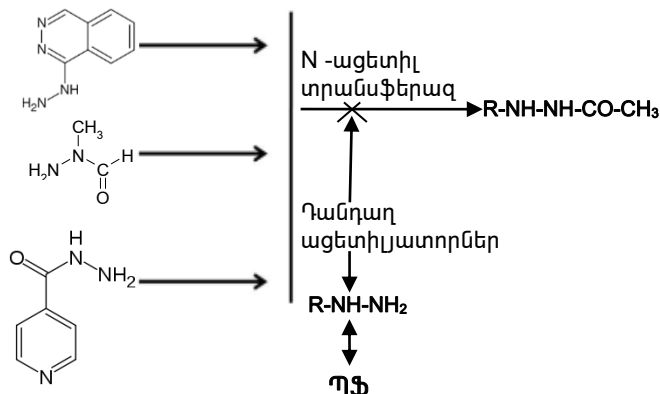
Ինչպես բոլոր սնկային թունավորումների, և մասնավորապես մորկեղասնկի դեպքում՝ տոքսինները ներթափանցում են ԱՍՏ-ով:

Մեթիլ հիդրազինի քանակը առավելագույնի է հասնում կիրառումից 2 ժամ անց: Թունավորումների մեծամասնության դեպքում դիտվում է լյարդի նկատելի մեծացում, թեև հիդրազինի ածանցյալներին հիմնականում բնութագրական ԿՆՅ-ի ֆունկցիոնալ և ռեֆլեքսային խանգարումներ:

Այսպիսով, հիդրազինի և նրա ածանցյալների պաշարիչ ազդեցությունը ԳԱԿԹ-ի սինթետիկ գործընթացների վրա առավել խիստ է արտահայտված, որի պատճառով էլ սրանցով հարուցված ախտահարումների դեպքում ԳԱԿԹ-ի քանակը ուղեղի հյուսվածքներում կրճատվում է: Սովորաբար ցնցումները զարգանում են ԳԹԴ-ի (գլուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազի) ակտիվության 40% և ավելի պաշարման դեպքում, թեպետ փորձարարության ընթացքում չի հաջողվել հայտնաբերել հստակ կախվածություն ինտոքսիկացիայի դրսևորման արտահայտվածության և ԳԱԿԹ-ի մակարդակի անկման աստիճանի միջև: Չավանաբար դա պայմանավորված է նրանով, որ նյարդամիջնորդանյութի սինթեզի ընկճումը նախասինապտիկ կառույցներում քողարկվում է վերջինիս կուտակումներով գլխալ բջիջներում:

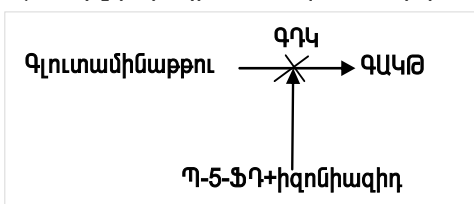
#### 4.7.2. Իզոնիազիդ

Որպես հիդրազինի ածանցյալ՝ իզոնիազինը իր կառուցվածքային նմանակների օրինակով՝ հիդրալազին, N-մեթիլ-ֆորմիլ հիդրազին (գիրոմետրինի ակտիվ նյութը) պետք է թունազերծվեր N-ացետիլացմամբ, մասամբ էլ հիդրազոնների առաջացմամբ և ուրիշ բնականոն ուղիներով:



**Նկար 4.12.** Հիդրազինի ածանցյալների կենսափոխարկման արգելակումը դանդաղ ացետիլյատորների դեպքում:

Դանդաղ ացետիլյատորների դեպքում (poor metaboliser), ոչ բնականոն նյութափոխանակային գործընթացները հանգեցնում են այնպիսի զարգացումների, որ հավանական է դառնում չթունազերծված հիդրազինի կամ նրա ածանցյալների փոխազդեցությունը պիրիդոքսալ ֆոսֆատի հետ՝ կրճատելով վերջինիս պաշարները (նկ. 4.12): Մյուս կողմից, թեև այս միացությունների ներծծման արագությունները երկու դեպքում էլ նույնն են, բայց վերջիններիս շրջանում (poor metaboliser) դեղը արյան մեջ ավելի երկար է պահպանվում և պլազմայում արձանագրվում է վերջինիս մեծ կոնցենտրացիաներ: Հետևաբար նրանց մոտ տոքսիկ պրոցեսների զարգացման ընթացքը առավել հավանական է դառնում (30մգ/լ-ի դեպքում առկա է սուր թունավորման վտանգը):

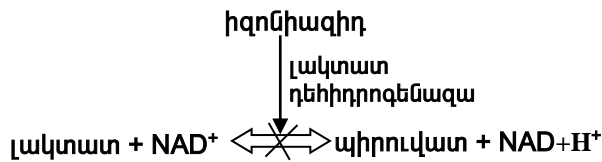


Մյուս կողմից պարզ է դառնում, որ իզոնիազինով և հիդրազինի ածանցյալ հանդիսացող ամենատարբեր դեղաբանական խմբերի դեղերով և որոշ ոչ թերապևտիկ ազդակներով կարող է ընկճվել նաև գլուտամինաթթվից-ԳԱԿԹ սինթեզը

ԿՆՀ-ում, որը կատալիզվում է գլուտամատդեկարբօքսիլազով (ԳԴԿ), և որի կոենզիմը պիրիդոքսալ ֆոսֆատն է:

Գլուտամինաթթվի շատացումը և ԳԱԿԹ-ի կտրուկ անկումը հանգեցնում է նյարդային գրգիռների փոխադրման խանգարումներին և դիլեպտիֆորմ ջղալըծկումների առաջացմանը, վտանգում գլյուկոզի յուրացման պրոցեսը, քանի որ գլխուղեղում ԳԱԿԹ-ը ցուցաբերում է ինսուլինանման ազդեցություն՝ բարձրացնելով բջջաթաղանթների թափանցելիությունը:

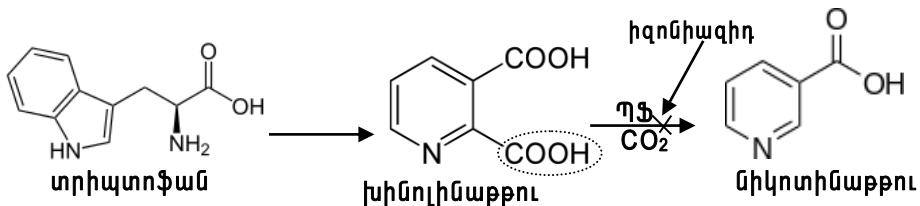
• Իզոնիազիդով հարուցվող ախտահարումների թվին է դասվում լակտատ դեհիդրոգենազի մրցակցային արգելակումը՝ կաթնաթթվից պիրուվատ կենսափոխարկման պրոցեսում, հետևաբար նաև լակտատ ացիդոզի հարուցումը.



Պիրիդոքսալ ֆոսֆատի ներհակորդներով առաջացած թունավորման ախտանշաններն են՝

- ✓ ցնցումները,
- ✓ մետաբոլիկ ացիդոզը,
- ✓ կոնատոզ վիճակը,
- ✓ լուսավախությունը,
- ✓ հիպերթերմիան,
- ✓ հիպերգլիկեմիան:

• Հայտնաբերվել է, որ նիկոտինաթթվի (նիացին) դեֆիցիտը միաժամանակ պելագրայի զարգացման նախապայմանն է: Մինչդեռ տրիպտոֆանից-նիացին կենսափոխարկման պրոցեսը խաթարվում է, որովհետև խինոլինաթթվից-նիացին փուլում դեկարբոքսիլացումը կատարվում է պիրիդոքսալ ֆոսֆատի մասնակցությամբ (4.13): Հետևաբար իզոնիազիդով բուժման գործընթացում զարգացող B-6 անբավարարությունը հանգեցնում է PP-ավիտամինոզի:



Նկար 4.13. Տրիպտոֆանից նիացին կենսափոխարկման պրոցեսի արգելակումը հիդրազինի ածանցյալներով:

#### 4.7.3. Պիրիդոքսալֆոսֆատի ներհակորդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներ

ՊՖ-ի (պիրիդոքսալֆոսֆատի) ներհակորդներից առաջացող նյարդային խաթարումներից են տեսողական նյարդի բորբոքումը և պերիֆերիկ նյարդախտը: Հետևաբար նման դեպքերում, մասնավորապես իզոնիազիդով թունավորումների դեպքում տրվում է պիրիդոքսին՝ 1:1 հարաբերությամբ, իսկ շնչուղիների լորձաթաղանթի գրգռման դեպքում ցուցված է տաք և խոնավ խորխաբեր ինհալացիա, ինչպես նաև կողեին, դիոնին և խորխաբեր միջոցներ:

Լյարդի ֆունկցիան (իզոնիազիդով հարուցվող հեպատոտոքսիկությունը տե՛ս համապատասխան բաժնում) խանգարվելու դեպքում ցուցված է ածխաջրե-



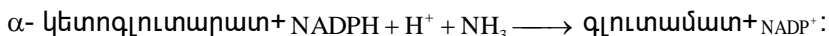
րով և սպիտակուցներով հարուստ սննդակարգ: Այդ թվում առաջանում է գլյուկոզի (ասկորբինաթթվի հետ համատեղ), լիպոտրոպ դեղերի, վիտամին B<sub>12</sub>-ի ներարկման անհրաժեշտություն: ԿՆՅ-ի խանգարումների դեպքում բուժման այլ մեթոդների հետ համատեղ նպատակահարմար է գլյուտամինաթթվի, վիտամիններ B<sub>1</sub>-ի, B<sub>6</sub>-ի, PP-ի կիրառումը: Հիդրազինի ածանցյալների առաջացրած ցնցումները կարող են հանել ֆենոբարբիտալը, տրիմետադիոնը:

#### 4.8. Ամոնիակը և նրա տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմը

Կլինիկական գործընթացում հաճախ են առաջանում հիպերամոնիումենիաներ, որոնք լյարդի ախտահարման, իսկ հիմնականում հեպատիտի և ցիռոզի հետևանքներ են: Օրգանիզմում ամոնիակն առաջանում է ինչպես ամինաթթուների դեզամինացման ռեակցիաների հետևանքով (տրանսդեզամինացում, օքսիդիչ դեզամինացում, հիդոլիտիկ դեզամինացում), այնպես էլ աղիքների մանրէային միկրոֆլորայի ազդեցությամբ ընթացող սպիտակուցների նեխման գործընթացում: Դրանց ավելանում է նաև արտածին (էկզոգեն) թունավորումների վտանգը: Բոլոր դեպքերում ամոնիակը չափազանց թունավոր միացություն է, որի թունազերծումն ընթանում է լյարդում: Ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում ազատ ամոնիակի կոնցենտրացիան չափազանց փոքր է (~1%), և թե՛ արյան մեջ, թե՛ բջիջների ցիտոզոլում այն շրջանառվում է ամոնիում իոնի (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) ձևով:

Բոլոր դեպքերում արյան մեջ ամոնիում իոնի կոնցենտրացիայի նույնիսկ աննշան մեծացումը հանգեցնում է բազմապիսի թունային հետևանքների, այդ թվում նաև ալկալոզի: Դրա հետևանքով ոչ միայն վտանգվում է արյան համակարգը, այլև մեծանում է հեմոգլոբինի խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ, և զարգանում հյուսվածքային թթվածնաքաղց, հիպերկապնիա, հիպոէներգետիկ վիճակ:

Թեև NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-իոնը գործնականորեն անթափանցելի է ցիտոպլազմատիկ և միտոքոնդրիումային թաղանթների համար, սակայն արյան մեջ նշված ֆիզիոլոգիական քանակից ավելի դեպքում այն վտանգավոր է դառնում ԿՆՅ-ի համար այնքանով, որ արգելակում է Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> իոնների ներթափանցումը անցուղիներով և խոչընդոտում նյարդային իմպուլսների հաղորդումը: Ներթափանցելով բջիջ և անցնելով միտոքոնդրիում՝ ամոնիակը գլյուտամատդեհիդրոգենազային ռեակցիան տեղաշարժում է գլյուտամատի առաջացման կողմը՝ դրանով իսկ փոքրացնելով α-կետոգլյուտարատի կոնցենտրացիան:



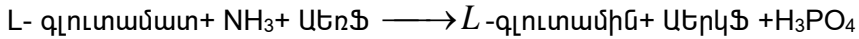
Մինչդեռ α-կետոգլյուտարատի քանակի նվազումը կարող է թունայնության ներքորբերյալ դրսևորումների պատճառը դառնալ՝

ա) ամինաթթուների փոխանակության, մասնավորապես տրանսամինացման ռեակցիաների ընկճման՝ հանգեցնելով նյարդամիջնորդանյութերի (դոֆամին, ացետիլխոլին, գլյուտամատ, ԳԱԿԹ) սինթեզի խափանմանը,

բ) Կրեբսի ցիկլի մետաբոլիտների կոնցենտրացիայի նվազմանը,

զ) Կրեբսի ցիկլի արագության անկմանը և կենսաէներգետիկայի խախտմանը (զարգանում է էներգադեֆիցիտ):

Ամոնիակի կոնցենտրացիայի մեծացումը նյարդային հյուսվածքներում գլուտամինսինթետազ միտոքոնդրիումային ֆերմենտի միջնորդությամբ (այն առկա է համարյա բոլոր հյուսվածքներում) խթանում է գլուտամատից ԱեռՖ կախյալ գլուտամինի սինթեզը:



դ) Թեև գլուտամինը ամոնիակի պահպանման և արյան միջոցով վերջինիս (ոչ տոքսիկ ձևով) լյարդ, երիկամներ, աղիքներ (որտեղ գլուտամինազով կատալիզվում է նրա հիդրոլիտիկ ճեղքումը) փոխադրելու միջոցն է, այնուամենայնիվ գլխայի բջիջներում գլուտամինի քանակի շատացումը հանգեցնում է օսմոտիկ ճնշման բարձրացմանը, աստրոցիտների ուռչելուն, իսկ ծանր դեպքերում՝ գլխուղեղի այտուցի և կոմայի զարգացմանը:

Գլուտամատի կոնցենտրացիայի փոքրացումը հանգեցնում է ամինաթթուների և նյարդամիջնորդանյութերի փոխանակության, մասնավորապես ԳԱԿԹ-ի սինթեզի խանգարմանը՝ ախտաբանական մի վիճակ, որի մասին արդեն ներկայացվել է հիդրազինի ածանցյալների նյարդատոքսիկությունը հիմնավորող վերլուծության մեջ:

Ամոնիակի թունազերծումը հիմնականում ընթանում է մեզով (միզանյութի ձևով), իսկ որոշ քանակներ թունազերծվում են ասպարագինի սինթեզի պրոցեսում: Ռեակցիան կարող է կատալիզվել երկու տեսակի՝ ամոնիակկախյալ ասպարագինսինթետազ (Ա<sub>կախ</sub>ԱՍ) և գլուտամինկախյալ ասպարագինսինթետազ (Գ<sub>կախ</sub>ԱՍ) ֆերմենտներով:

Ասպարագինի ֆունկցիան որոշակի չափով նմանակում է գլուտամինի ֆունկցիային: Ասպարագինը ևս սպիտակուցների կազմում պարունակվող այն ամինաթթուներից է, որի միջոցով իրագործվում է ամոնիակի ոչ տոքսիկ ձևով փոխադրումը արյուն:

Ամոնիակի կապման գործընթացին մասնակից, բայց թունազերծման նկատառումով ոչ էական դեր ունեցող մյուս մեխանիզմը, որն  $\alpha$ -կետոգլուտարատի վերականգնիչ դեզամինացումն է, արդեն քննարկվել է:

Ամոնիակի վնասազերծման ուղիներից է նաև սպիտակուցների ազատ կարբօքսիլ խմբերի ամիդացումը:

Օրգանիզմում առաջացող ամոնիակի 4%-ը դուրս է գալիս ամոնիումային աղերի ձևով: Ոչ իոնացված ձևի փոխարկումը իոնացվածի ընթանում է երիկամային խողովակիկների լուսանցքում թթվազարության պայմաններում, երբ գլուտամինազային ռեակցիայի հետևանքով առաջացող ամոնիակը չեզոքացնում է թթվին՝  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ :

Այստեղից հետևում է, որ ամոնիումային աղի ձևով ընթացող ամոնիակի էքսկրեցիան երիկամներով առավելապես ծառայում է ոչ թե ազոտի, այլ թթուների արտազատմանը,  $\text{NH}_4^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{NH}_4\text{Cl}$ : Դրա ապացույցն է ամոնիակի էքսկրե-

ցիայի նշանակալի արագությունը ացիդոզի և բացակայությունը՝ ալկալոզի պայմաններում: Միաժամանակ նույն գործընթացն ապահովում է նատրիում, կալիում իոնների պահպանումը օրգանիզմում, որոնք ամոնիում իոնի բացակայության պայմաններում կարտազատվեին թթուների անիոնների հետ առաջացրած միացությունների ձևով: Հետևաբար սա թթվահիմնային և աղաջրային փոխանակության կարգավորման կարևորագույն մեխանիզմներից մեկն է:

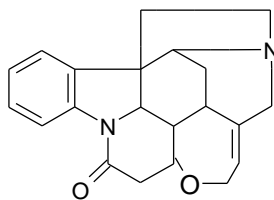
Վերոհիշյալ պնդումներից հետևում է, որ ամոնիակի տոքսիկությունը պայմանավորված է միջավայրի pH-ով: Վերջինիս ցածր ցուցանիշների դեպքում ամոնիակը տոքսիկ է միայն բարձր կոնցենտրացիաներով, իսկ pH-ի բարձր ցուցանիշների դեպքում թունավոր են անգամ ամոնիակի ցածր կոնցենտրացիաները:

Պրոտոնացումից զատ՝ ազատ ամոնիակի մոլեկուլը էլեկտրոնային զույգի հաշվին կենսածին էլեմենտների կատիոնների նկատմամբ ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) կարող է ցուցաբերել դոնորի հատկություններ:

Այսպիսով, գլուտամինի և ասպարագինի սինթեզի պրոցեսում ամոնիակի հեռացմամբ և երիկամներում ամոնիումային աղերի առաջացմամբ ընթանում է ամինային ազոտի (ամինաթթուների, ամինների, ազոտային հիմքերի կատաբոլիզմից առաջացող) ընդամենը 10%-ի թունազերծումը և արտազատումը: Մինչդեռ ամոնիակի վնասազերծման և ազոտի էքսկրեցիայի հիմնական ուղին ընթանում է իներտ, ջրալույծ, ոչ թունավոր միզանյութի առաջացմամբ, որի կազմում դուրս է բերվում օրգանիզմում առաջացող ազոտի մոտ 90%-ը (~30գ միզանյութ): Հետևաբար ամոնիումային թունավորումների դեմ ուղղված միջոցը ամոնիակի կապումն է և միզանյութի ցիկլի ակտիվացումը:

#### 4.9. Գլիցիներգիկ սինապսների վրա ազդող կոնվուլսանտներ

Գլիցիներգիկ սինապսների վրա ունեցած ազդեցությամբ գլիցինի ներհակորդները ցուցաբերում են կոնվուլսանտներին բնութագրական հատկություններ: Այդ իմաստով ուշադրության է արժանի ստրիխնինը (նկ. 4.14):



Նկար 4.14. Ստրիխնինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Ստրիխնինը բյուրեղական նյութ է՝ անգույն, դառը համով, որը լուծվում է ջրում և օրգանական լուծիչներում:

Այս ալկալոիդը հիմնականում պարունակվում է Հնդկաստանում աճող փսխաբեր ընկույզի՝ *Strychnos nux Vomica* պտուղների սերմերում: Վերջինիս հիմքի վրա ստեղծված որոշ դեղեր Եվրոպայում կիրառվել են որպես կրծողների դեմ պայքարի միջոց, որի պատճառով էլ ի հայտ են եկել կենցաղային թունավորման դեպքեր հատկապես երեխաների շրջանում: Այն տեղանքը, որտեղ աճել է *Strychnos* տեսակի բույսը, XVI դարից մինչև մեր օրերը Եվրոպայում համարվել

է խոշոր գազանների (նույնիսկ գիշատիչների) ոչնչացման տարածք (DL<sub>50</sub>=0,05-0,5գ): Փսխաբեր ընկույզի բաղադրության մեջ առկա է ստրիխնինի մերծավոր ածանցյալ և կառուցվածքային նմանակ բրուցինը (2,3-դիմեթօքսիստրիխնին), որը, սակայն, թունայնությամբ զիջում է ստրիխնինին: Հայտնի են նաև կիսասինթետիկ ծագման ստրիխնինի այլ նմանակներ, որոնք ևս պակաս թունավոր են: Քիմիական պատկանելիությամբ ստրիխնինը ինդոլի ածանցյալ է, արագ է ներծծվում ԱՍՏ-ով և արդյունավետ բաշխվում օրգանիզմում: Նրա կոնցենտրացիան ուղեղում չի գերազանցում հյուսվածքներում և այլ օրգաններում ունեցած կոնցենտրացիային, թեև դժվար է արտազատվում և օժտված է կունուլացվելու ունակությամբ: Այն հանդես է գալիս որպես փայտացում հարուցող (տետանիկ) թույնի բաղադրամաս:

Ստրիխնինի թունավոր ազդեցության մեխանիզմը և մետաբոլիզմին վերաբերող օրինաչափությունները հետազոտվել են Շերինգտոնի կողմից, այն էլ բավական մանրամասն: Պարզվել է, որ ողնուղեղում, ենթալեզվային նյարդի կորիզում և ցանցանման գոյացություններում, թալամուսի (տեսաթմբի) որոշակի հատվածներում ստրիխնինը գլիցինի բարձրասպեցիֆիկ մրցակցային ներհակորդն է ընկալիչների հետ ունեցած փոխազդեցության պրոցեսում: Փորձով հաստատվել է, որ ստրիխնինը նաև տաուրինի և β-ալանինի մրցակցային ներհակորդն է: Ենթամաշկային ներարկման ճանապարհով բացահայտվել են ալկալոիդի լետալ չափաքանակների հարուցած ախտահարումների գաղտնի և ցնցումային փուլերի տևողությունները (որոնք համապատասխանաբար 20 րոպե և 5 րոպե են), ընդ որում, ցնցումային նոպայի բարձրագույն փուլում կենդանին մահանում է: ԳԱԿԹ-էրգիկ կառույցների նկատմամբ ստրիխնինի ցուցաբերած ակտիվությունն աննշան է:

Փոքր դեղաչափերի դեպքում նյութը խթանիչ ազդեցություն է ցուցաբերում ԿՆՀ-ի վրա, որի հետևանքով կտրուկ նվազում է զգայական ընկալունակությունների շեմը, իսկ մեծ դեղաչափերի դեպքում առաջացնում է գրգռվածություն, վախի զգացողություն, աճում է մկանային (հատկապես ծոծրակային) լարվածությունը: Ցանկացած գրգռիչ ազդակ (ձայն, հպում)՝ դեղի ֆոնի վրա կարող է տոնիկ ցնցումների առաջացման պատճառ դառնալ, թեև գիտակցությունը նման վիճակներում պահպանվում է:

Ստրիխնինի մետաբոլիզմն ընթանում է լյարդի միկրոսոմալ էնզիմների մասնակցությամբ: Նրա հիմնական մետաբոլիտը 2-հիդրօքսիստրիխնինն է, մինչդեռ թույնի 20%-ը օրգանիզմից դուրս է գալիս անփոփոխ:

Թունավորումների դեպքում որպես հակաթույն կիրառվում են բարբիտուրատներ, քլորալիդրատ, իսկ ստամոքսը վլացվում է կալիումի պերմանգանատով (որը պետք է հաշվի առնել թունաբանական հետազոտությունների ժամանակ): Ստրիխնինի առաջացրած ցնցումները հանվում են բենզոդիազեպիններով:

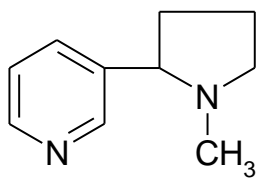
Ստրիխնինով թունավորումներին բնորոշ չէ ախտաբանաանատոմիական նկարագիրը: Նման դեպքերում ի հայտ են գալիս ընդամենը ներքին օրգանների

արյունագեղման թույլ նշաններ և ասֆիքսիայի (շնչահեղձության) երևույթներ: Դիակի օրգաններում այն պահպանվում է մինչև վեց տարի:

#### 4.10. Նիկոտինային թունավորման մեխանիզմի առանձնահատկությունը

**Նիկոտին:** Սինապտիկ թույների շարքում արդիական նշանակություն ունեն միկոտինով հարուցվող ախտահարումների և դրանց թունավոր մեխանիզմների բացահայտմանը վերաբերող վերլուծությունները:

Ըստ ազդեցության բնույթի՝ միկոտինը նյարդային թույն է, որը պարունակվում է ծխախոտի (*Nicotiana tabacum* և *Nicotiana rustica*) տերևներում: Այն թերապևտիկ արժեք չի ներկայացնում և փորձարարական դեղաբանության մեջ կիրառվում է որոշ նյութերի ազդեցության մեխանիզմները վերլուծելու նպատակով: Նիկոտինն ազդում է ինչպես ծայրամասային, այնպես էլ կենտրոնական Ն-խոլինա-



**Սկար 4.15.** Նիկոտինի մոլեկուլի կառուցվածքը  $\beta$ -(N-մեթիլ- $\alpha$ -պիրոլիդին) պիրիդին:

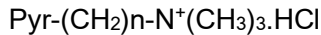
րենկալիչների վրա (հատկապես նրա նկատմամբ զգայուն են վեգետատիվ նյարդային հանգույցների Ն-խոլինը նկալիչները), որոնց նկատմամբ թույնն ունի երկփուլային ազդեցություն:

Առաջին փուլում այն հանդես է գալիս որպես միկոտինային ընկալիչների խթանիչ՝ ապաբևռացնելով նյարդաբջջիչների թաղանթները, իսկ երկրորդ՝ պաշարման փուլում դրսևորվում է ացետիլխոլինի հետ մրցակցային ներհակորդությունը՝ չազդելով վերջինիս սինթեզի, ձերբազատման և հիդրոլիզի գործընթացների վրա:

Առավել արտահայտված հիմնային հատկություններ ցուցաբերում է միկոտինի մոլեկուլում հագեցած հետերոցիկլի (պիրոլիդինային) կազմում եղած ազոտի ատոմը ( $pK_a=8,0$ ), որը կատարում է այն դերը, ինչը բնորոշ է ացետիլխոլինի մոլեկուլի կատիոնային գլխիկին: Սակայն փորձի արդյունքները փաստում են այն, որ վերջինիս կվատերնիզացիայի արդյունքում նյութի խթանող ազդեցությունը գործնականորեն չի աճում, իսկ պաշարողը՝ աճում է ամնշան: Եթե պատկերացնենք, որ պիրիդինի մոլեկուլում պիրոլիդինային օղակը ճեղքված է, ապա պիրիդինային օղակի կողմնային շղթայում կստացվի չորրորդային ազոտի ատոմ պարունակող պիրիդինային ածանցյալ, որն իր խթանող ազդեցությամբ չի զիջում միկոտինին (նկ. 4.15):

Այստեղից հետևում է, որ միկոտինային ակտիվություն դրսևորելու համար անհրաժեշտ է մոլեկուլում խիստ բևեռացված հատվածի առկայություն: Նման բևեռացված հատվածը գոյություն ունի միկոտինի մոլեկուլում պիրիդինային օղակի ազոտի (որը, ինչպես և ցանկացած կրկնակի կապին միացած ազոտ՝ իր վրա կրում է մասնակի բացասական լիցքերի ( $N^{\delta-}$ ) մեծ կուտակումներ) և նրան կապված ածխածնի ատոմի (որը կրում է մասնակի դրական լիցքերի համեմատաբար նվազ ( $C^{\delta+}$ ) կուտակումներ) միջև:

Այդ սկզբունքով է սինթեզվել նիկոտինին նմանակ միացությունների մի ամբողջ շարք, որոնք համապատասխանում են հետևյալ ընդհանուր բանաձևին՝



Շարքի բարձրագույն հոմոլոգը ( $n=2$ ) թեև իր ֆիզիկաքիմիական հատկություններով մոտ է, սակայն ակտիվությամբ 2,6 անգամ գերազանցում է նիկոտինին, քանի որ օժտված է առավել մեծ լիպոֆիլությամբ: Վերջինիս դեպքում քիչ հավանական է դառնում ֆերմենտի կատիոնային գլխիկի և պիրիդինային օղակի տարածական բախման հավանականությունը:

Անկախ այն բանից՝ դրանք ցուցաբերում են խթանող, թե պաշարող ազդեցություն, նիկոտինը և դրա նմանակներն ակտիվ վիճակում հանդես են գալիս մոնոկատիոնի ձևով: Ցածր չափաքանակներով դրդում են մակերիկամի քրոմաֆինային բջիջների N-խոլինաընկալիչները, որի հետևանքով մեծանում է անջատվող ադրենալինի քանակը (ուղիղ անոթասեղմիչ միոտրոպ ազդեցություն), բարձրանում է զարկերակային ճնշումը, իսկ բարձր չափաքանակներով ցուցաբերում են հակառակ ազդեցությունը: Վեգետատիվ հանգույցներին դրդող չափաքանակները գերազանցելու դեպքում նախ՝ հեշտանում, այնուհետև՝ ընկըճվում են նյարդամկանային փոխանցումները: Շնչառական կենտրոնի վրա ևս նիկոտինը ազդում է երկփուլային մեխանիզմով. ցածր չափաքանակներով դրդում, իսկ մեծ չափաքանակներով պաշարում է այն:

Նիկոտինի հակամիզամուղ ազդեցությունը նույնպես առնչվում է կենտրոնական ազդեցության հետ, որը հավանաբար կապված է հիպոֆիզի հետին հատվածի հակամիզամուղ հորմոնների ինտենսիվացման հետ:

Ընդհանուր առմամբ նիկոտինային թունավորումը համալիր համախտանիշ է այն հիվանդների շրջանում, որոնց սիրտ-անոթային ախտահարման դրսևորումները տատանվում են հազվասրտության և հաճախասրտության միջև: Նիկոտինի գերչափաքանակներից առաջացող թունավորման ախտանշանները, որոնք դրսևորվում են ընդունումից մեկ ժամ հետո, ներառում են սկզբնական տարածուն (գեներալիզացված) խթանումը (բարձրանում է զարկերակային ճնշումը, որը պայմանավորված է անոթաշարժ կենտրոնի և սիմպաթիկ հանգույցների գրգռմամբ), և որին հաջորդում է արդեն գերակշռող պարասիմպաթիկ համակարգի խթանումը (թքարտադրություն, արցունքահոսություն, միզարձակում): Յետագա ընդունումից առաջանում է կմախքային մկանների թուլություն, դող, հազվասրտություն, հիպոթենզիա:

Սուր թունավորումների դեպքում դրսևորվում են այրոցքի և չորության զգացողություններ, գլխապտույտ, գլխացավ, փսխում, ցավեր սրտի շրջանում, հաճախասրտություն, առիթմիա, սուր հևոցներ, մարմնի ջերմաստիճանի անկում, մաշկային ցան: Առավել ծանր դեպքերում առաջանում են գիտակցության կորուստ, զառանցանք, ցնցումներ: Մահը վրա է հասնում շնչառության և սրտի կաթվածից: ԷՍԳ-ում հնարավոր են նաև մկանային փոփոխությունների դրսևորումներ: Նիկոտինով հարուցվող քրոնիկական թունավորումները հիմնականում պայմանավորված են ծխախոտի չարաշահման գործոնի հետ, թեև ծխախոտի

ծուխը պարունակում է նաև թունավոր այլ նյութեր:

Նիկոտինային թունավորումներից նկարագրված են նյարդային բնույթի օրգանական փոփոխություններ՝ խոսակցական խաթարումներ, ատաքսիա, տեսողության անկում, նաև լսողական նյարդի ախտահարում: Արյան համակարգում առաջացնում է չափավոր սակավարյունություն, լիմֆոցիտոզ, արյան պահուստային հիմնայնության անկում:

Նիկոտինային թունավորումների դեպքում կտրուկ ընկնում է նաև օրգանիզմի C վիտամինային հագեցվածությունը: Մահացու չափաքանակը չծխողների դեպքում կազմում է 0,05գ: Քրոնիկական թունավորումների առաջացման հավանականությունը մեծանում է ծխողների դեպքում. դրսևորվում է թունավորման առավել ծանր նկարագիր: Տիպիկ ախտանշաններից են շնչուղիների լորձաթաղանթների բորբոքային պրոցեսները, ստամոքսահյութի թթվայնության անկումը, հաստ աղիքի մոտորիկայի խթանումը:

Նիկոտինային թունավորումները խորացնում են նաև խոցային հիվանդությունների ընթացքը:

Նիկոտինից աստիճանաբար զարգանում է կախյալություն:

Նիկոտինն արդյունավետ ներծծվում է լորձաթաղանթներով և մաշկային ծածկույթներով, կենսափոխարկվում է հիմնականում լյարդում, մասամբ նաև թոքերում և երիկամներում:

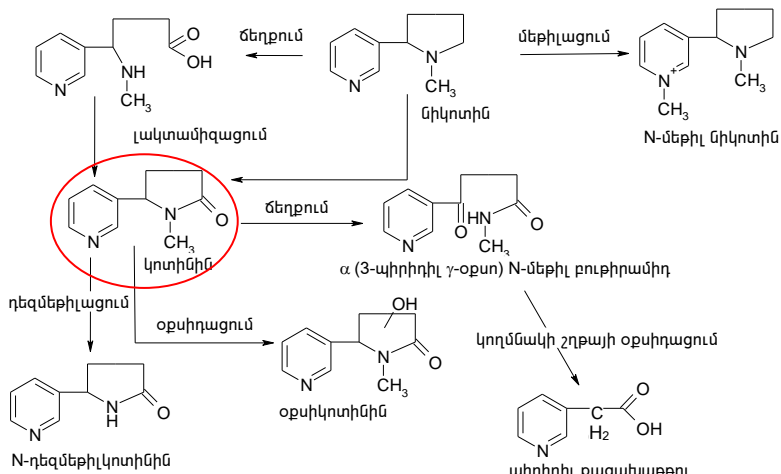
Նիկոտինի կենսափոխարկումն ընթանում է հետևյալ ուղղություններով՝

1. օքսիդացում (որն ընթանում է ինչպես պիրոլային օղակի ճեղքմանը համատեղ, այնպես էլ կողմնային շղթայի օքսիդացմամբ),
2. N-մեթիլացում,
3. N-դեզմեթիլացում:

Մեզում (հատկապես ծխողների) հայտնաբերվել է նիկոտինի՝ թվով յոթ մետաբոլիտ, որոնցից լետալ արգասիք է կոտինինը (նկ. 4.16):

Նիկոտինի և նրա մետաբոլիտների դուրսբերումն ընթանում է հիմնականում մեզով՝ 10-15ժ ընթացքում, իսկ լակտացիայի ժամանակ այն մասամբ անջատվում է կաթնագեղձերով:

Սուր թունավորումների դեպքում պետք է ապահովել արհեստական շնչառություն, քանի որ մահը վրա է հասնում շնչառական կենտրոնի կաթվածից:



Սկար 4.16. Նիկոտինի կենսափոխարկման սխեման:

### 4.11. Ուղեղի կենսաէներգետիկան խախտող թույներ

Էներգետիկ փոխանակության սուր խանգարումներն օրգանիզմում նույնպես կարող են ուղեկցվել ցնցումային համախտանիշով: Ցիանիդների, սուլֆիդների, շնոլ գազի (CO) թունավորումների կայծակնային ձևերի դեպքերում թունավորման պրոցեսի բնորոշ դրսևորումներից են ցնցումները, որոնք հավանաբար նյարդային բջիջներում էներգետիկ պրոցեսների անմիջական վտանգման հետևանք են:

#### 4.11.1. Ֆտորօրգանական միացություններ

Կլինիկական թունագիտության տեսանկյունից հատկապես հետաքրքիր են կարբոնաթթուների ֆտորածանցյալները, դրանց էսթերները (ֆտորքացախաթթվի մեթիլ էսթեր) և ֆտորացված սպիրտները (ֆտորէթանոլ):

Ֆտորօրգանական միացությունների, հատկապես ֆտորէթանոլի բարձր թունայնության որոշիչ գործոնը, ըստ Սանդերսի (1957թ.), պայմանավորված է օրգանիզմում նրանց կենսափոխարկվելու և թունավոր մետաբոլիտներ առաջացնելու ունակությամբ: Տոքսիկ պրոցեսների հարուցումը հատկապես պայմանավորված է կենսափոխարկման միջանկյալ արգասիք ֆտորքացախաթթվով և հիմնականում այն պատճառով, որ վերջինս մասամբ կենսափոխարկվում է թունավոր ֆտորլիմոնաթթվի (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա» («Պիտերսի լետալ սինթեզ»)): Հոմոլոգիական շարքի սահմաններում՝ այս նյութերի թունայնության փոփոխությունը բացատրվում է օրգանիզմում ճարպաթթուների β-օքսիդացման տեսության հիման վրա, համաձայն որի՝ նյութը ենթարկվում է աստիճանական ճեղքման՝ ելային մոլեկուլից հաջորդաբար անջատելով ացետատ ռադիկալը:

Թունայնություն հարուցելու հարցում կան հստակ օրինաչափություններ, որոնք պայմանավորված են մեթիլենային խմբի զույգ կամ կենտ լինելու գործոնով: Ընդհանուր առմամբ գերթունավոր են այն ֆտորտեղակալված կարբոնաթթուները (F<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR), որոնց մոլեկուլում պարունակվում են կենտ թվով



մեթիլենային (CH<sub>2</sub>)ո խմբեր: Եթե ուղ զույգ թիվ է, ապա մետաբոլիզմի վերջնական արգասիքը ցուցաբերում է համեմատաբար ցածր թունայնություն: Ռա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ ճեղքման վերջնական արգասիքը պակաս թունավոր 3-ֆտորպրոպիոնաթթուն է (վերջինիս ներորովայնային ներարկումից հարուցվող լետալ դեղաչափը առնետների դեպքում LD=60մգ/կգ է): Մինչդեռ ու-ի կենտ արժեքի դեպքում առաջանում է ֆտորքացախաթթու (LD=0,6 մգ/կգ/), որը համարվում է ֆտորկարբոնաթթուների ամենաթունավոր ներկայացուցիչը՝ այն պատճառով, որ վերջինս վերածվում է կենսափոխարկման կրկնակի արգասիք հանդիսացող ֆտորկիտրոնաթթվի:

**Ֆտորքացախաթթուն** սինթեզվել է 1900թ. Սվարտի կողմից, իսկ ավելի ուշ անջատվել է հարավաֆրիկյան բույսերից մեկի՝ Dichapetalum cymosum-ի տերևներից: Այն բյուրեղական նյութ է, լավ լուծվում է ջրում: Տարբեր ֆիլոգենետիկ տեսակների զգայնությունը այս թույնի նկատմամբ միատեսակ չէ (մարդու դեպքում LD=2-5մգ/կգ է): Նյութը լավ ներծծվում է ԱՄՏ-ով և արագ բաշխվում օրգանիզմում, ԱՌԴ-ով թափանցելիությունը չափավոր է: Մետաբոլիտներն արտազատվում են մեզով և թորերով: Ինտոքսիկացիայի բարձրագույն փուլում ի հայտ են գալիս տոնիկո-կլոնիկ ցնցումներ, որի դադարից հետո անգամ հիվանդը մոտ 6 օր մնում է անգիտակից վիճակում: Ֆտորացետատի տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմի հիմքում վերջինիս (FA<sub>4</sub>CoA-ի ձևով) ներթափանցումն է միտոքոնդրիում և ներառումը Կրեբսի ցիկլ:

Ֆտորկիտրոնաթթուն, որը ֆտորքացախաթթվի կենսափոխարկման հիմնական արգասիքն է, կովալենտ կապով կապվում է միտոքոնդրիումի ներքին թաղանթային ֆերմենտ տրանսլոկազի հետ՝ դրանով իսկ խոչընդոտելով ցիտրատի փոխադրման գործընթացը: Տրանսլոկազի կոֆակտոր հանդիսացող գլուտաթիոնը նույնպես կապվում է ֆտորցիտրատի հետ: Միտոքոնդրիումում ընթացող գործընթացների խանգարման նկարագրված մեխանիզմը միակը չէ: Այսպիսի համալիր ազդեցության հետևանքով այնտեղ վտանգվում են այն գործընթացները, որոնք ընկած են շնչառության անբաց փուլի սուբստրատների առաջացման հիմքում: Սուր թունավորումների ընթացքը մեղմացնող միջոցներ են էթանոլը, մազնեզիումի սուլֆատը, բենզոդիազեպինները:

#### **4 11.2. Ցիանիդներով և ածխածնի մոնօքսիդով (CO) հարուցված թունավորումների համեմատական բնութագրերը**

Թունաբանության տեսանկյունից խիստ կարևորվում են ածխածնի մոնօքսիդի (CO) և ցիանիդ (CN<sup>-</sup>) իոնի թունավորում հարուցող մեխանիզմների համեմատական բնութագրերը: Պայմանավորված կառուցվածքային նմանությամբ, ինչպես նաև կենսածին մետաղների հետ համալիրազոյացման ունակությամբ՝ այս երկու թույների ցուցաբերած վարքը կենսածին միջավայրերում ունեն բավականին ընդհանրություններ: Սակայն ի տարբերություն ածխածնի մոնօքսիդի՝ ցիանիդներն օրգանական և ջրային միջավայրերում օժտված են լավ լուծելիությամբ, որի շնորհիվ էլ մեծ արագությամբ ներթափանցում են կենսաբանական

թաղանթներով: Ցնդող ցիանաջրածինը, թոքերից հեշտությամբ անցնելով արյուն, պլազմայի հիմնային միջավայրում (pH=7,4) դարձելիորեն վերածվում է ցիանիդ իոնի՝ համաձայն հետևյալ հավասարակշռության՝  $\text{HCN} + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CN}^-$ :

Պերորալ ներթափանցման դեպքում հիմնային ցիանիդների զգալի մասն առաջացնում է ցիանաջրածին՝  $\text{CN}^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HCN}$ :

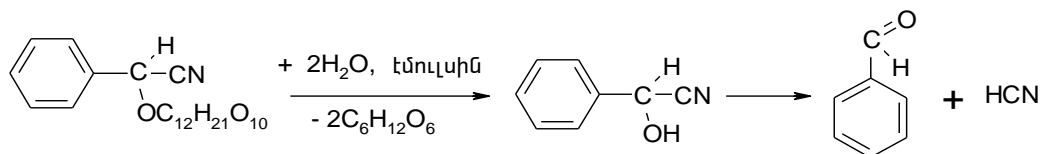
Թե՛ պլազմա անցած CO-ն, որը դարձելիորեն կապվում է Hb-ի հետ՝ առաջացնելով կարբոնիլհեմոգլոբին ( $\text{Hb} + \text{CO} \leftrightarrow \text{HbCO}$ ), թե՛ պլազմայում լուծված ցիանիդներն, արյան հոսքով տարածվում են բոլոր հյուսվածքներով:

Եթե էնդոգեն CO-ն կարող է առաջանալ տարբեր հեն պարունակող նյութերի (հեմոգլոբինի, ցիտոքրոմի, կատալազի) կատաբոլիզմի պրոցեսում (ընդամենը 1%-ի չափով), ինչպես նաև լիպիդների պերօքսիդային օքսիդացման պրոցեսում, ապա ցիանիդների էնդոգեն առաջացումը հնարավոր է՝

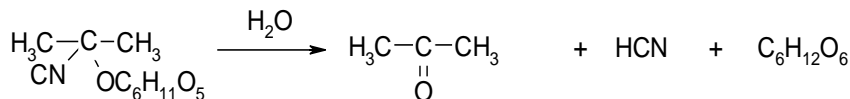
ա) որոշ ամինաթթուներից (ամինաօքսիդազ ֆերմենտի ազդեցությամբ),

բ) սննդի հետ այնպիսի հարուստ ցիանածին գլիկոզիդների ներմուծմամբ, ինչպիսիք են ամիգդալինը, պրունալինը, դուրինը, ֆասեոլյանատինը և այլն:

Առավել հաճախ հանդիպող ցիանածին գլիկոզիդ է դեղձի, ծիրանի, բալի և դառը նշի կորիզներում պարունակվող ամիգդալինը, որն էնուլսին ֆերմենտի ազդեցությամբ տրոհվում է թունավոր ցիանիդների՝



Ցիանածին գլիկոզիդների շարքին է պատկանում հնդկական լոբազգիներում պարունակվող ֆասեոլյանատինը, որի ֆերմենտատիվ հիդրոլիզն ընթանում է համաձայն ստորև նշված ռեակցիայի՝



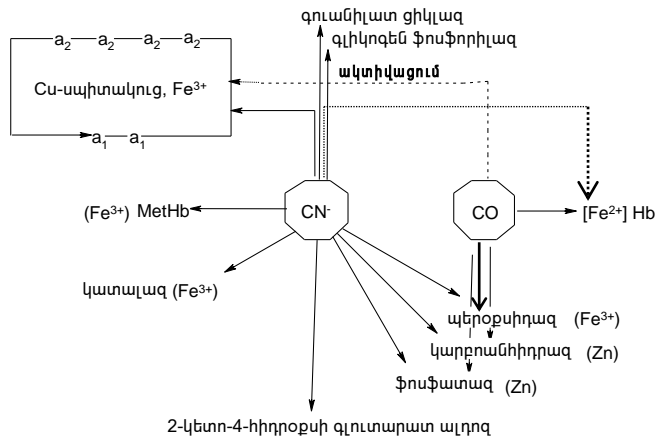
Այդ պատճառով էլ ցիանիդների մակարդակը որոշվում է ինչպես էկզոգեն ցիանիդների ներթափանցման արագությամբ, այնպես էլ էնդոգեն ցիանիդների (կարող են առաջանալ որոշ ամինաթթուներից՝ ամինաօքսիդազի ազդեցությամբ) գումարային պարունակությամբ: Փորձարարական հետազոտություններից պարզվել է, որ այս երկու լիգանդները (և՛ CO-ն, և՛ CN<sup>-</sup> իոնը) կապում են շնչառական համակարգի հեն պարունակող ֆերմենտ ցիտոքրոմօքսիդազին և միաժամանակ ցիտոքրոմին: Ցիտոքրոմօքսիդազը օլիգոմեր ֆերմենտ է՝ բաղկացած 6 սպիտակուցային ենթամիավորներից (4a<sub>2</sub> և 2a<sub>1</sub>), որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 2 հեմինային երկաթ (Fe<sup>3+</sup>) և 2 ատոմ Cu-սպիտակուց: Ընդ որում, CN<sup>-</sup> իոնը ցիտոքրոմօքսիդազին կապվում է երկու, մինչդեռ CO-ն մեկ կենտրոնով, որը նշանակում է, որ այդ ենթաբջջային մակարդակում CO-ի ավելի մեծ կոնցենտրացիա է անհրաժեշտ հիշյալ ֆերմենտն ընկճելու համար: Ռենտգեն-կա-

ռուցվածքային հետազոտության արդյունքներից հայտնի է դարձել, որ ցիանիդ իոնները կապվում են ցիտոքրոմի ոչ թե Cu-սպիտակուցային, այլ Fe-սպիտակուցային կենտրոնին, թեև պարզվել է, որ ցիանիդներով թունավորվելու դեպքում այս ֆերմենտի ակտիվությունը լյարդում գործնականորեն չի փոխվում: Դա նշանակում է, որ ցիանիդների դեպքում կրիտիկական օրգան է ուղեղը:

Լյարդում թունագերծումը կատարվում է շատ արագ, որը պայմանավորված է ռոդանեզի մեծ քանակներով: Թույլ կապվելով հեմոգլոբինի հետ՝ ցիանիդները պոտենցիալ խնամակցություն ունեն մեթեմոգլոբինի (MetHb) նկատմամբ: Ազատ հեմի ( $Fe^{2+}$ ) նկատմամբ այս երկու լիգանդների (CO,  $CN^-$ ) խնամակցությունը նույնն է, բայց հավանաբար հեմոգլոբինի գրպանիկում սպիտակուցային հիդրոֆոբ խմբերի փոքր խնամակցությունը ցիանիդ ( $CN^-$ ) իոնի հանդեպ թուլացնում է կապը վերջինիս և ազատ հեմի միջև:

Չնայած ցիանիդ իոնի և ածխածնի օքսիդի կառուցվածքային նմանությանը և իզոէլեկտրոնայնությանը<sup>4</sup>, սրանք տարբերվում են լիցքերով, որով էլ հիմնավորվում է դրանց հատկությունների որոշակի տարբերությունները:

Փորձով ապացուցվել է, որ պլազմա ներթափանցած ածխածնի մոնօքսիդի 1%-ը կարող է կարբոնիլհեմոգլոբինի (HbCO) վերածել 95% հեմոգլոբին, որի դեպքում արագանում է գլիկոլիզը, կուտակվում են լակտատն ու պիրուվատը, ընթանում է հյուսվածքների սուրօքսիդացում: Մինչդեռ ցիանիդներով թունավորվելու դեպքում արձանագրվում է թթվածնի կուտակում, որի ծախսը թերևս կրճատվում է շնչառական ուղիների պաշարմամբ:

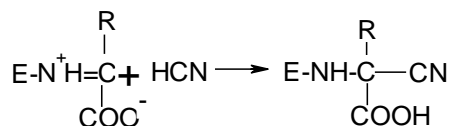


**Նկար 4.17.** Ցիանիդների և ածխածնի օքսիդի ֆերմենտատիվ փոխազդեցության համեմատական բնութագրերը:

<sup>4</sup>  $c \equiv \delta$ ,  $-(C \equiv \dot{N}) \leftarrow \overset{\ominus}{C}N$  ներկայացված սխեմայից երևում է, որ անկախ այն հանգամանքից, որ տրված կենսածին լիգանդներից երկրորդը լիցքակիր է և հանդես է գալիս իոնի ( $CN^-$ ) կարգավիճակով, իսկ առաջինը չեզոք է (CO), դրանք ունեն կառուցվածքային ընդհանրություն այնքանով, որ երկու մոլեկուլներն էլ իզոէլեկտրոն են (դրա վկայությունն է դրանց էլեկտրոնային բանաձևերում էլեկտրոնների թվի նույնությունը): Այդ է պատճառը, որ կենսածին միջավայրերում այս երկու լիգանդներն իրենց վարքով ունեն քավականին շատ ընդհանրություններ:

Այս դեպքում արյունը հագեցած է  $O_2$ -ով, սակայն մահը վրա է հասնում շնչառության կանգից: Թե՛ ցիանիդները և թե՛  $CO$ -ն, սուբլետալ չափաքանակներով կարող են ընկճել մետաղ պարունակող այնպիսի ֆերմենտների, ինչպիսիք են  $Zn$  պարունակող կարբոանհիդրազը և ֆոսֆատազը (նկ. 4.17): Յեմինային երկաթ ( $Fe^{3+}$ ) պարունակող ֆերմենտների դեպքում  $CN$ -ն ընկճում է և՛ կատալազին, և՛ պերօքսիդազին, իսկ  $CO$ -ն՝ միայն պերօքսիդազին: Մանրամասն ուսումնասիրված է մոլիբդեն պարունակող ֆերմենտների նկատմամբ ցիանիդների ինհիբիտորային ազդեցությունը:

Ցիանիդներն ընկճում են նաև այնպիսի ֆերմենտներ, որոնք ակտիվ կենտրոնում մետաղի ատոմ չեն պարունակում: Այդպիսի ֆերմենտ է Շիֆի հիմքերի սինթեզը կատալիզող 2-կետո-4-հիդրօքսի գլյուտարատալդոզը: Այդ և նման ֆերմենտների ակտիվազրկումը պայմանավորված է վերջիններիս՝ ցիանիդների հետ ունեցած փոխազդեցությամբ և նիտրիլների առաջացմամբ՝



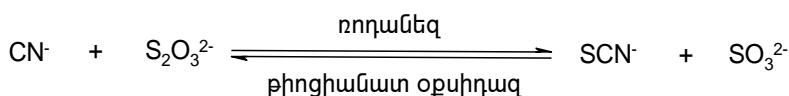
Թեև ընդհանուր առմամբ ցիանիդներն ընկճում են մեծաթիվ ֆերմենտների, սակայն մասնավոր դեպքերում դրանց ազդեցությամբ նկատվում է որոշ ֆերմենտների ակտիվացում: Օրինակ՝ 0,1-3 մմոլ/լ կոնցենտրացիային համարժեք ցիանիդների ներմուծումը մեծացնում է թոքերում, երիկամներում, հաստ աղիքում և լյարդում գործող գուանիլատցիկլազի, ինչպես նաև գլիկոգեն ֆոսֆորիլազի ակտիվությունը (տես նկ. 4.17):

### 4.11.3. Ցիանիդների թունազերծման մեխանիզմները

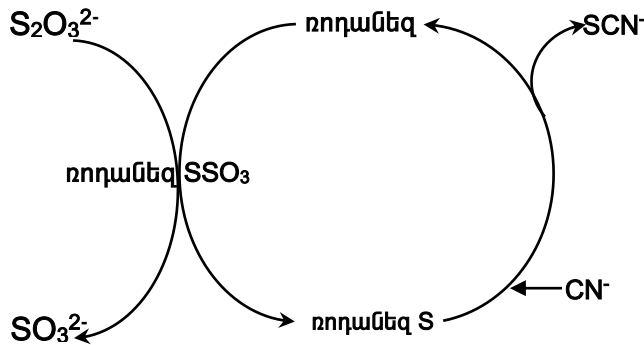
Քիմիական նյութերի ներթափանցման դեպքում օրգանիզմի հոմեոստազը պահպանող մեխանիզմների շարքում կարևոր տեղ են զբաղեցնում ցիանիդների թունազերծման մեխանիզմները: Դրանց շարքում առավելապես կարևորվում է ռոդանեզային թունազերծումը:

**S**-ռոդանեզը (33000 մոլ զանգվածով) բավականին կայուն համալիր է, պատկանում է տարածված ֆերմենտների շարքին (բույսերում, սնկերում, տարբեր կենդանի համակարգերում): Վերջինիս մեծ քանակներ են պարունակվում նյարդային հյուսվածքներում՝ հատկապես ԿՆՅ-ում, իսկ ավելի քիչ՝ լյարդում և երիկամներում:

Ռոդանեզային թունազերծման կենտրոնական ռեակցիան թիոսուլֆատ իոնից սուլֆիտային խմբի դուրսմղումն է՝

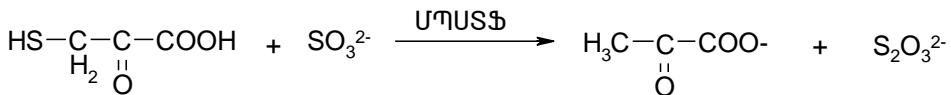


Ռեակցիան կատալիզում է ռոդանեզ ֆերմենտը, որի թունազերծող մեխանիզմը գործում է հետևյալ շրջապտույտով (նկ. 4.18):



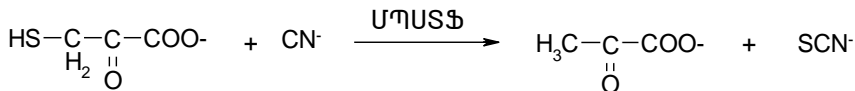
Նկար 4.18. Ռողանեզային թունագերծման մեխանիզմը:

Թունագերծմանն անհրաժեշտ օրգանածին թիոսուլֆատն առաջանում է 3-մերկապտոպիրոլիսաղողաթթվի և սուլֆիտ ( $\text{SO}_3^{2-}$ ) իոնի էնդոգեն փոխազդեցությամբ՝

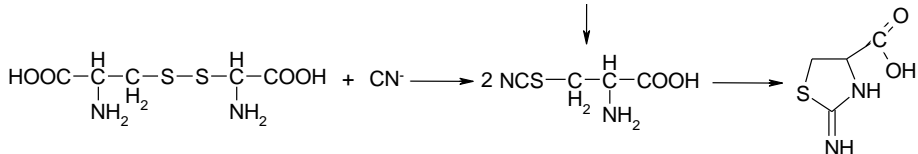


Այս ռեակցիան կատալիզում է 3-մերկապտոպիրուվատ-սուլֆիդտրանսֆերազը, որը 24000 մմոլ զանգվածով սպիտակուց է՝ կենտրոնացված հիմնականում երիկամներում և լյարդում:

Այդ նույն ֆերմենտով օրգանիզմում թեոցիանատների առաջացմամբ ընթանում է մերկապտոպիրոլիսաղողաթթվի և ցիանիդների փոխազդեցությունը՝



Ռողանեզային թունագերծման հետևանքով թեև ցիանիդային թունավորման վտանգը նվազում է մոտ 200 անգամ, այնուամենայնիվ, ռողանեզն ունակ է թունագերծելու ցիանիդների սահմանափակ քանակներ, քանի որ վերոհիշյալ ռեակցիան դարձելի է և թիոցիանատօքսիդազով (գործում է էրիթրոցիտներում) ռողանիդ ( $\text{SCN}^-$ ) իոնը *in vivo* փոխակերպվում է ցիանիդի: Մինչդեռ առավել հուսալի է ցիստինային թունագերծումը, որն անդարձելի գործընթաց է և ընթանում է մինչև 2-իմինաթիազոլիդին-4-կարբոնաթթվի առաջացումը՝



Այդուհանդերձ, պետք է նշել, որ թունագերծման կենսաքիմիական համակարգը կատարյալ չէ, որի պատճառով էլ ցիանիդների ներթափանցումն օրգանիզմում է ոչ միայն օրգանիզմի զգայունության աճին, այլև հարուցում է ծանր նյարդախտ: Այն կարող է զարգանալ նաև ցիանածին գլիկոզիդներով հարուստ սնունդը, դեղերը, ծխախոտը չարաշահելու դեպքում:

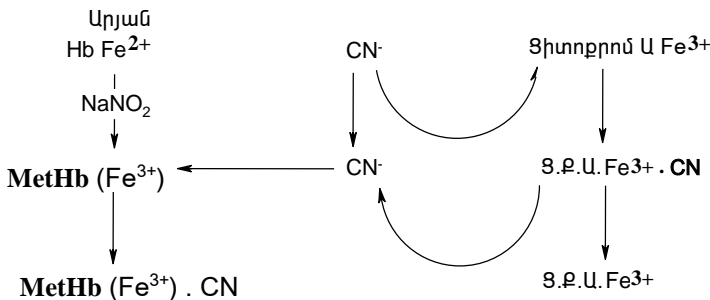
Բացի թունազերծման ֆերմենտատիվ մեխանիզմներից, թունազերծման լրացուցիչ մեխանիզմներն ի հայտ են դառնում հակաթույների ազդեցության մեխանիզմների բացահայտման գործընթացում:

#### 4.11.4 Ցիանիդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ

Ցիանիդներով ախտահարումների դեպքում կիրառվող հակաթույները բաժանվում են երկու խմբի:

1) Կենսաքիմիական հակաթույներ, որոնք փոխում են թունավոր նյութի կենսափոխարկման ուղղությունը: Դրանք մեթեմոգլոբին (Met-Hb) առաջացնող (ամիլ նիտրիտ, նատրիումի նիտրիտ, անտիցիան, մեթիլեն կապույտ) նյութեր են: Դրանց հակաթունային ազդեցության մեխանիզմը կայանում է հետևյալում.

Արյուն ներթափանցելու դեպքում ընթանում է ցիանիդների փոխազդեցությունը ՑՔՕ-ի Fe(III) կենտրոնի հետ, որի հետևանքով արձանագրվում է ֆերմենտի ֆիզիոլոգիական ակտիվության կորուստ: Թունավորվածին ներարկելով մեթեմոգլոբին առաջացնող հակաթույներ (նիտրիտներ), հեմոգլոբինը մասամբ օքսիդանում է՝ առաջացնելով Met-Hb, որի նկատմամբ ցիանիդների խնամակցությունը ավելի մեծ է: Արդյունքում թունավոր ցիանիդը ձերբազատվում է ցիտոքրոմօքսիդազից, ակտիվանում է հյուսվածքային շնչառությունը և հիպօքսիայի հանդեպ հյուսվածքների կայունության բարձրացման ճանապարհով բարելավվում է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը, սրտի կծկողական ֆունկցիան (նկ. 4.19): Առաջացող ցիանիդ-մեթեմոգլոբինային համալիրը թունավոր չէ և հեշտությամբ քայքայվում է:



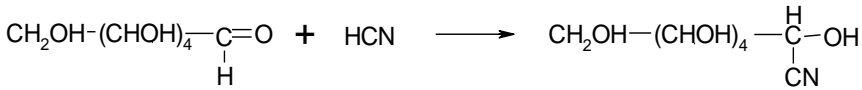
**Նկար 4.19.** Մեթեմոգլոբին առաջացնող հակաթույների ազդեցության մեխանիզմը:

2) Քիմիական հակաթույներ (գլյուկոզ, նատրիումի թիոսուլֆատ (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), Co-ԷԴՏԱ, Vit B<sub>12</sub> և մոլեկուլային թթվածին), որոնց ազդեցության հիմքում՝ վերջիններիս և թույնի սպեցիֆիկ քիմիական փոխազդեցությունն է.

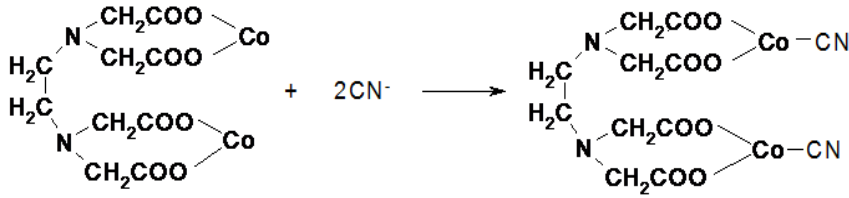
ա) Նատրիումի թիոսուլֆատի 30%-անոց 20 մլ լուծույթի ն/ե ներարկմամբ թունավոր ցիանիդները վերածվում են տոքսիկ հատկություններից համեմատաբար զերծ ռոդանիտների, համապատասխան հետևյալ ռեակցիային՝



բ) Գլյուկոզի 20%-անոց 10-20 մլ լուծույթի (ն/ե) ներարկումից՝ վերջինիս և կապտաթթվի փոխազդեցության արդյունքում առաջանում է համեմատաբար քիչ թունավոր գլյուկոզայի ցիանհիդրին՝



զ) Էթիլենդիամինտետրաքալսաթթվի կոբալտային աղ,



որի արդյունավետությունը հայտնի դարձավ այն բանից հետո, երբ ցիանիդային թունավորումների թունագերծման գործընթացում, որոշ երկրներում կլինիկական փորձարկման փուլ մտան կոբալտի մի շարք օրգանական աղեր (գլյուտամատ, գլյուկոնատ, ացետատ), այդ թվում հիդրօքսոկոբալամինը:

#### 4.12. Սեդատիվ հիպնոտիկ ազդեցությամբ դեղեր և նրանցով պայմանավորված թունահարումներ

Սեդատիվ հիպնոտիկ ազդեցություն կարող է զարգանալ օրգանիզմի վրա բավականաչափ մեծ թվով քիմիական նյութերի ազդեցությամբ, որոնք միմյանցից տարբերվում են և՛ կառուցվածքով, և՛ թունայնություն հարուցող մեխանիզմներով: Այդ նյութերով սուր թունավորումները մեր օրերում խիստ տարածված են, և դրանք պայմանականորեն կարելի է բաժանել երկու խմբի:

**Առաջին** խմբին են պատկանում այն դեղերը, որոնք ընտրողաբար փոխազդում են ԿՆՉ-ի ԳԱԿԹս ընկալիչների բենզոդիազեպինային, բարբիտուրատային, ստերոիդային կայքերի հետ, բարձրացնելով դրանց զգայնությունը արգելակիչ նյարդամիջնորդանյութի նկատմամբ: Դրանք կլինիկայում լայն կիրառություն գտած հետևյալ խմբերն են՝

- ✓ սեդատիվները,
- ✓ քնաբերները,
- ✓ ներերակային թմրեցման միջոցները:

Նշված խմբերի հիմնական ներկայացուցիչներն են բարբիտուրաթթվի ածանցյալները (ֆենոբարբիտալ, պենտաբարբիտալ, սեկոբարբիտալ), բենզոդիազեպինները (դիազեպամ, միտրազեպամ, ֆեմազեպամ) և ստերոիդային որոշ պատրաստուկներ (ալֆակսոլոն): Վերջիններիս չափաքանակները խախտվելու դեպքում (կանխամտածված կամ պատահական) զարգանում է ինտոքսիկացիա, որի հիմքում են հետևյալ ուսումնասիրված ազդեցությունները՝

✓ **սեդատիվ**. արտաքին գրգռիչների նկատմամբ օրգանիզմի պատասխան ռեակցիայի ընկճում, շարժողական ակտիվության և մտավոր ունակության անկում,

✓ **քնաբեր**. քունը կարող է լինել ծայրահեղ խոր և վերածվել կոմայի,

✓ **միոռելաքսային**. կմախքային մկանների լրիվ թուլացում, որը դրսևորվում է միայն ծանր թունավորումների դեպքում,

✓ շնչառական և սրտային գործունեության թուլացում, որը զարգանում է շնչառական ու անոթաշարժ կենտրոնների ախտահարման հետևանքով և դառնում է մահվան հիմնական պատճառ:

**Երկրորդ** խմբին են պատկանում ԿՆՅ-ի վրա ոչ սպեցիֆիկ ազդեցություն ցուցաբերող նյութերը, որոնք հիմնականում ոչ էլեկտրոլիտներ են: Դրանց վերաբերող որոշակի տեղեկություններ տրվել են ցնցումային համախտանիշ առաջացնող տոքսիկանտների շարքում:

#### **4.12.1. Սեղատիվ հիպնոտիկ դեղերի առաջին խումբ**

Առաջին խմբի ներկայացուցիչներից են՝ բրոմիդները, քլորալիդրատը, բարբիտուրատները, մեպրոբամատը, բեզոդիազեպինները, մետակվալոնը, բուսպիրոնը, զոլպիդեմը:

Սեղատիվ հիպնոտիկ դեղերը նվազեցնում են նյարդային համակարգի գրգռվածությունը, թուլացնում լարվածությունը՝ ստեղծելով հանգիստ վիճակ: Յիպնոտիկ միջոցներն ընդհանուր ոչ մի նմանություն չունեն հիպնոսի և գիտակցական մանիպուլյացիաների հետ: Դրանք ուղղակի առաջացնում են քուն: Սեղատիվ հիպնոտիկ միջոցները ցուցված են ցնցումների, մկանային կծկանքի, անքնության, շարժողական գերակտվության և ալկոհոլային հանման համախտանիշը բուժելու նպատակով:

1826-ից գործնական բժշկության մեջ կիրառվում են բրոմիդները:

Բրոմիդների կիրառումը դադարեցվեց բարբիտուրատների կլինիկական կիրառմանը զուգընթաց, որոնք մինչ այդ կիրառում էին ցավը, հիպերթենզիան, էպիլեպսիան և հոգեկան տագնապը հանելու համար և որոնք ի վերջո պետք է փոխարինվեին այլ քնաբեր-հանգստացնողներով՝ քլորալ հիդրատով և մեպրոբամատով: Դրանց հաջորդեց բենզոդիազեպինների հայտաբերումը, որոնք առավել արդյունավետ էին այնքանով, որ քիչ տոքսիկ էին, թույլ էին ազդում շնչառական կենտրոնների և սրտի վրա, իսկ կախյալությունը համեմատաբար թույլ էր արտահայտվում:

**Բրոմիդներ:** Բրոմիդներից թերապևտիկ նշանակություն են ձեռք բերել նատրիումի և կալիումի բրոմիդները: Ազդող բաղադրամասը բրոմի անիոնն է՝ այն հիմնավորումով, որ բրոմի չդիսոցվող օրգանական միացությունները զուրկ են սեղատիվ ազդեցությունից: Բրոմի աղերը ջուր կլանող փոշիներ են, որոնք ներքին ընդունման դեպքում առաջացնում են ուժեղ տեղային գրգռիչ ազդեցություն, և որի պատճառով էլ դրանք օգտագործում են լուծույթների կամ լորձերով խառնուրդների ձևով: Ենթադրվում է, որ դրանց ազդեցության մեխանիզմի հիմքում ուղեղի միջբջջային տարածությունից քլոր անիոնների վանումն է բրոմ անիոններով: Թեև բրոմիդները օժտված են նաև հակաէպիլեպտիկ ազդեցությամբ, սակայն այդ հատկությամբ զիջում են էպիլեպսիայի դեպքում ցուցվող դեղամիջոցներին:

Բրոմիդները առավել ցայտուն ազդեցություն են դրսևորում նկրոզների, անքնության դեպքում, դրանց բարձր դեղաչափերի հակացնցումային ազդեցութ-



յունը էպիլեպսիայի դեպքում պայմանավորված է ուղեղի կեղևի շարժողական գոտիներում արգելակման գործընթացների ուժեղացմամբ: Թունային դեղաչափերով բրոմի աղերն առաջացնում են խոր քուն և կոմա:

**Տոքոսիկոկինետիկան:** Լուծելի բրոմիդներն արագ են ներծծվում, արյան մեջ և միջբջջային հեղուկում ստեղծում են բարձր խտություն, վատ են ներթափանցում քիչներ և դանդաղ էլ դուրս են գալիս օրգանիզմից: Այդ պաճառով էլ բրոմիդներն օժտված են կուտակվելու (կունուլացվելու) արտահայտված ունակությամբ և կարող են քրոնիկական թունավորման՝ բրոմիզմի պատճառ դառնալ: Բրոմիդների խտությունը գլխուղեղում 3-4 անգամ ցածր է արյան մեջ եղած քանակների համեմատ:

Միջին դեղաչափի միանվագ ներմուծումից 12 օր անց արյան մեջ բրոմի բարձր խտությունը պահպանվում է, որը նվազում է միայն 20 օր անց: Բրոմիդների էքսկրեցիան իրականանում է երիկամներով: Բրոմիդների և քլորիդների հետներծումը երիկամային խողովակներում կատարվում է մրցակցային սկզբունքով: Ներմուծված դեղաչափի չնչին մասը օրգանիզմից հեռացվում է բրոնխա-, քրտնա-, անցունքա- և թքագեղձերով, ընդ որում, դեղի արտահայտված տեղային գրգռիչ ազդեցությունը նպաստում է նշված գեղձերի ֆունկցիաների ուժեղացմանը:

**Քրոնիկական թունավորումներ բրոմիդներով:** Բրոմի նատրիումական և կալիումական աղերը նշանակում են ներասթեմիայի, ներզգի, անքնության, էսենցիալ գերճնշման դեպքում: Դեղաչափն ընտրում են անհատականորեն: Բարձրագույն նյարդային գործունեության խախտման ծանր տեսակի դեպքում նշանակվում է 0,1-1գ, թույլ տեսակի դեպքում՝ 0,01-0,1գ, օրը 3-4 անգամ: Բրոմիդների թերապևտիկ ազդեցությունը դրսևորվում է 2-3 օր անց և շարունակվում է դարձից մի քանի օր հետո: Բուժման կուրսի տևողությունը 2-3 շաբաթ է:

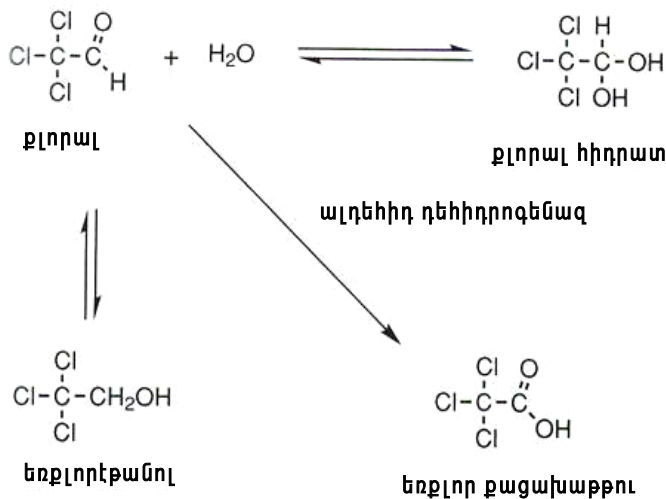
Բրոմիդներով քրոնիկական թունավորումը պայմանավորված է դրանց նշանակմամբ՝ առանց կուտակման հավանականությունը հաշվի առնելու, և դրսևորվում է քնկոտությամբ, հիշողության թուլացմամբ, տեսողական ցնորքներով, մտածողության խանգարմամբ, ձեռքերի, կոպերի և լեզվի դողով, խոսքի խանգարմամբ, ախորժակի վատացմամբ, փորկապությամբ: Ջարգանում է նաև շաղկապենաբորբ, հարբուխ, բրոնխիտ, յուրահատուկ մաշկացան (բրոմոդերմա կան *acne bromica*):

Թունավորման առաջին ախտանշանների դեպքում բրոմիդների ընդունումը դադարեցվում է, իսկ օրգանիզմում եղած բրոմի անիոնների դուրսբերումը արագացնելու նպատակով (վերջինիս ներծծումը ընկճելու համար) տրվում է 5-10գ կերակրի աղ՝ համատեղելով 3-4լ հեղուկի և միզամուղ սալուրետիկների ներմուծմամբ:

**Քլորալիդրատ:** Գործնական բժշկության մեջ կիրառում ստացած առաջին սինթետիկ քնաբերներից է և ապահովում է 8ժ տևողությամբ քուն: Ի տարբերություն բարբիտուրատների՝ քլորալիդրատը չի փոփոխում քնի ֆիզիոլոգիական կառուցվածքը, «արագ» քնի վրա ազդեցություն չի թողնում: Աղեստամոքսային

ուղուց արագ է ներծծվում և հեշտությամբ էլ անցնում է հյուսվածքային պատ-  
 նեշներով: Քլորալիիդրատը թեթև մակածում է լյարդի միկրոտոմալ ֆերմենտ-  
 ները:

Կրկնակի ներմուծումների դեպքում զարգանում է ընտելացում, հնարավոր  
 է նաև դեղային կախյալության (հոգեկան և ֆիզիկական) առաջացում, սակայն



**Նկար 4.20.** Քլորալ հիդրատի կենսափոխարկման գծանկարը:

կուտակումներ գրեթե  
 չի առաջացնում:

Ընդհանուր ան-  
 զգայացում առաջաց-  
 նում է մեծ դեղաչափե-  
 րով, անզգայացնող  
 ազդեցության սպեկտ-  
 րը մեծ չէ: Այն ունի  
 շատ մեղ թերապևտիկ  
 դիապազոն. անբարե-  
 նպաստ ազդեցություն  
 է թողնում պարենքիմ  
 օրգանների՝ լյարդի,  
 երիկամների, սրտի  
 վրա, հնարավոր են  
 մույնիսկ մահացու թու-  
 նավորումներ, որն էլ

սահմանափակում է նրա կլինիկական գործածությունը: Քլորալիիդրատով հա-  
 րուցվող դեպրեսիան պայմանավորված է օրգանիզմում երկար ազդող մետա-  
 բոլիտ՝ եռքլորեթանոլով (նկ. 4.20):

Այն իմաստով առավել նպատակահարմար է քլորալիիդրատի կարճատև  
 կիրառումը (1-3 օր): Տոքսիկ դրսևորումներն են՝

- ✓ ԿՆՅ-ի ընկճումը,
- ✓ ԱՍՏ-ի գրգռումը (նշանակվում է լորձերի հետ),
- ✓ հեպատիտը,
- ✓ սպիտամիզությունը,
- ✓ խոր կոման:

Քլորալիիդրատը մեծացնում է սրտամկանի զգայությունը կատեխոլամին-  
 ների նկատմամբ: Այն կարող է հանգեցնել՝

- ✓ առիթմիայի զարգացման,
- ✓ նախասրտերի ֆիբրիլյացիայի,
- ✓ փորոքային հաճախասրտության,
- ✓ փորոքային էքստրասիստոլաների,
- ✓ փորոքների ֆիբրիլյացիայի,
- ✓ սրտի կանգի:

Առիթմիայի ի հայտ գալը մեծացնում է լետալ ելքի վտանգը (տե՛ս «Կար-

դիտողքսիկներ»)։ Դեղի մետաբոլիտներն ու կոնյուգատները արտազատվում են երիկամներով։

Քլորալիհիդրատի գերդեղաչափերից առաջացող թունավորումները բուժելու նպատակով խորհուրդ է տրվում կիրառել  $\beta$ -պաշարիչներ և բարբիտուրատներ։

#### 4.12.2. Բարբիտուրատներ

Թեև բարբիտուրատներն աստիճանաբար դուրս են մղվում կիրառությունից, այնուամենայնիվ տարեկան գրանցվում են դրանցով թունավորումների շուրջ 50.000 պատահական կամ մտադրված դեպքեր, որի մեծ մասի պատճառը այդ դեղերի ցածր թերապևտիկ ինդեքսն է և ազդեցության գերզումարային (սինեբոլիզմ) գործոնի դերը որոշ նյութերի՝ հատկապես ալկոհոլի հետ համակցելիս։

Դեղաբանորեն և կլինիկորեն բարբիտուրատները դասակարգվում են ըստ ազդեցության տևողության՝

- ✓ գերկարճ,
- ✓ կարճատև,
- ✓ միջին,
- ✓ երկարատև։

Դրանք առաջին սերնդի քնաբերներն են և բացի բուն քնաբեր հատկությունից, ազդում են նաև կմախքային մկանների, հարթ մկանների և սրտամկանի վրա։ Բարբիտուրատները կարող են դրսևորել տարբեր՝ հանգստացնող, քնաբեր, հակացնցումային ազդեցություններ, որոնք պայմանավորված են՝

- դեղաչափով,
- ներմուծման ուղիով,
- հիվանդի հոգեվիճակով,
- դեղի ներծծման առանձնահատկություններով,
- ազդեցության տևողությամբ,
- այդ դասի դեղերի նկատմամբ ունեցած անհատական տոլերանտությամբ։

**Ազդեցության թունաբանական մեխանիզմը։** Ե՛վ բենզոդիազեպինները, և՛ բարբիտուրատները ալոստերիկ փոխազդեցության մեջ են մտնում ԳԱԿԹ<sub>u</sub>-բենզոդիազեպին-բարբիտուրատային ընկալիչային համալիրի հետ՝ հանգեցնելով քլորային անցուղիների բացմանը և քլորի ներհոսքի առավել երկարատև ապահովմանը։ Եթե թերապևտիկ բաժիններով բարբիտուրատները ուժեղացնում են հիմնական արգելակիչ միջնորդանյութի (ԳԱԿԹ)-ի ազդեցությունը ԳԱԿԹ<sub>u</sub> ընկալիչների նկատմամբ՝ ցուցաբերելով ընտրողական ազդեցություն ԿՆՅ-ի վրա, ապա տոքսիկ դեղաբաժիններով ընկճում են այն։ Փոխազդելով նյարդաթաղանթների հետ և փոխելով նրանց ֆիզիկաքիմիական հատկությունները՝ բարբիտուրատները միաժամանակ խանգարում են այլ իոնական անցուղիների (նատրիումական, կալիումական, կալցիումական) ֆունկցիաները։ Կան ենթադրություններ նաև բարբիտուրատների՝ գլուտամատի նկատմամբ ցուցաբերած ներհակորդության վերաբերյալ։

Բարբիտուրատների գերդեղաչափերի դեպքում հնարավոր են նաև այլ բնույթի ախտահարումներ: Դրանք են՝ ԱՍՏ-ի և վեգետատիվ նյարդային համակարգի ապակտիվացումը, կմախքային մկանների թուլությունը, սրտամկանի ֆունկցիայի ընկճումը:

Բարբիտուրատներով սուր թունավորումները բացահայտվել են վերջիններիս՝ կլինիկական գործառույթյան ներմուծման հետ միաժամանակ, դեռևս XXդ. (Գերմանիայում): Թունավորման առաջին դեպքը բացահայտվել է վերոնալից (էթիլ բարբիտալ) Ֆիշերի լաբորատորիայում: Եթե 50-ական թվականներին դրանց թիվը հասնում էր մի քանի տասնյակի, ապա ներկայումս այն կազմում է բոլոր մահացու թունավորումների 5%-ը:

Բարբիտուրատային սուր թունավորումներին հատուկ են 4 գլխավոր կլինիկական համախտանիշներ՝

1. կոմատոզ վիճակը և նյարդային խաթարումները,
2. շնչառական ֆունկցիայի խանգարումները,
3. սիրտ-անոթային համակարգի խաթարումները,
4. տրոֆիկ և երիկամների ֆունկցիոնալ խանգարումները:

Կոմատոզ վիճակը, որն առաջանում է ԿՆՅ-ի վրա այդ դեղերի ընկճող ազդեցությամբ, բնութագրվում է որոշակի փուլայնությամբ, երբ աստիճանաբար զարգանում են խլացման և խոր քնի փուլերը (թունավորման I փուլ), մակերևութային կոման՝ չոր ջլային ռեֆլեքսների ակտիվացմամբ կամ թուլացմամբ և բիբերի լուսային ռեակցիայով (թունավորման II փուլ), և վերջապես խոր կոման՝ ցավի համախտանիշի բացակայությամբ (թունավորման III փուլ): Վերջինս ընթանում է առավել ծանր՝ շնչառական ֆունկցիայի և արյունամատակարարման խանգարումներով: Մյուս երեք համախտանիշների (շնչառական, սիրտանոթային և երիկամային) կլինիկական նկարագիրը կներկայացվի համապատասխան բաժիններում:

**Տոքսիկոկինետիկան և մետաբոլիզմը:** Ընդհանուր առմամբ բարբիտուրատներին, իսկ մասնավորապես ֆենոբարբիտալին բնութագրական հատկություն է լյարդի միկրոսոմալ ֆերմենտների մակածումը: Հետևաբար կրկնակի ներմուծումների հետևանքով մեծանում է դրանց մետաբոլիզմի արագությունը, որը դառնում է կախյալության առաջացման պատճառ: Թեև գործնականում կիրառվող բարբիտուրատների քմաբեր ազդեցության տևողությունը մոտ 8ժ է, սակայն այն հիմնականում պայմանավորված է օրգանիզմում դեղի վերաբաշխման ձևով և տարբեր օրգաններում կունուլացվելու չափով: Օրինակ՝ ի հաշիվ ճարպային հյուսվածքներում առաջացող կուտակումների, ուղեղային հյուսվածքներում լիպոֆիլ բարբիտուրատների կոնցենտրացիան բավականին փոքր է:

1) Ընդհանուր առմամբ բարբիտուրատները ոչ բևեռային, ճարպալույծ նյութեր են ( $pK=7,2-7,9$ ), և դրանց ազդեցության տևողությունը կախված է նաև դիսոլվման հաստատունից:

2) Կողմնային շղթայի ճյուղավորման, ինչպես նաև շղթայում ածխածնի

ատոմների թվի աճին զուգընթաց մեծանում է բարբիտուրատների լուծելիությունը լիպիդներում, հետևաբար և մեծանում է տոքսիկությունը:

3) Ծծմբի մուտքը մոլեկուլ (թեոպենտալ) փոքրացնում է մոլեկուլի էլեկտրաբացասականությունը՝ դարձնելով այն ավելի քիչ թթվային և առավել ճարպալույծ: Հետևաբար թեոպենտալը գերկարճ ազդող բարբիտալ է և կիրառվում է որպես նախավիրահատական սեդատիվ-քնաբեր միջոց:

4) Դեպի ԿՆՀ-ն արագ մուտքը և ելքը պայմանավորում է դեղի ազդեցության արագ մեկնարկը և կարճատև ազդեցությունը:

5) Բարբիտուրատները, որոնք ավելի ուշ են ազդում և երկարատև ազդեցության դեղեր են, պարունակում են բևեռային խմբեր (էթիլ, ֆենիլ), օրինակ՝ ֆենոբարբիտալը: Ի տարբերություն լիպոֆիլ թեոպենտալի՝ վեջինս շատ դանդաղ է մտնում ԿՆՀ և այնտեղից դուրս է գալիս մույնպես դանդաղ: Ինչքան դանդաղ է ակտիվազրկվում դեղը, այնքան արտահայտված են կողմնակի հետևանքները:

6) Օքսիբարբիտուրատների առաջնային մետաբոլիզմն ընթանում է լյարդում, մինչդեռ թիոբարբիտուրատները քիչ քանակներով մետաբոլվում են նաև երիկամներում և ուղեղում: Մետաբոլիզմի առաջին փուլում օքսիբարբիտուրատների C<sub>5</sub>-ին միացած բևեռային խմբերը օքսիդանում են մինչև սպիրտների, կետոնների կամ կարբոնաթթուների: Այս ինակտիվ մետաբոլիտները հեռացվում են մեզով՝ գլուկուրոնիդային կոնյուգատների տեսքով:

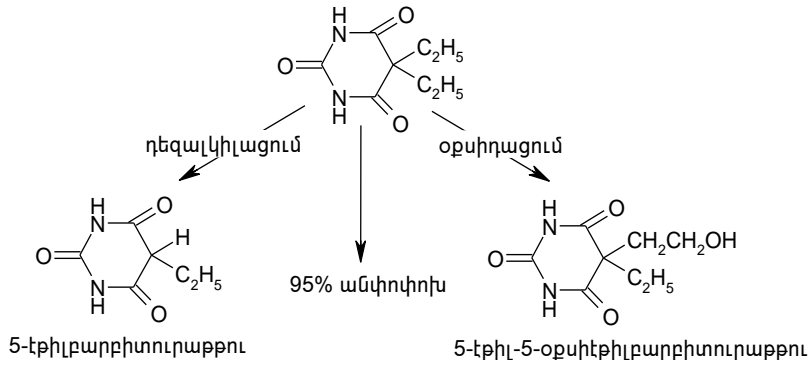
7) Թիոբարբիտուրատները դետալֆուրացվում են մինչև համապատասխան օքսիբարբիտուրատներ, որին հաջորդում է պիրիմիդինի օղակի ճեղքումը: C<sub>5</sub> դիրքի տեղակալիչների օքսիդացումը դեղի թունազերծման կարևորագույն փուլն է:

Ընդհանուր առմամբ բարբիտուրատներն օրգանիզմում կենսափոխարկվում են 4 հիմնական ուղղություններով՝

- 1) 5-րդ դիրքի տեղակալիչի օքսիդացումով,
- 2) 1-ին և 3-րդ դիրքերի N-ալկիլ խմբերի դեզալկիլացումով,
- 3) թիոբարբիտուրատները՝ բարբիտուրատների փոխարկումով,
- 4) պիրիմիդինային օղակի ճեղքումով:

ա) Երկարատև ազդեցության բարբիտուրատներին (4.21) բնորոշ են կենսափոխարկման հետևյալ ուղղությունները՝

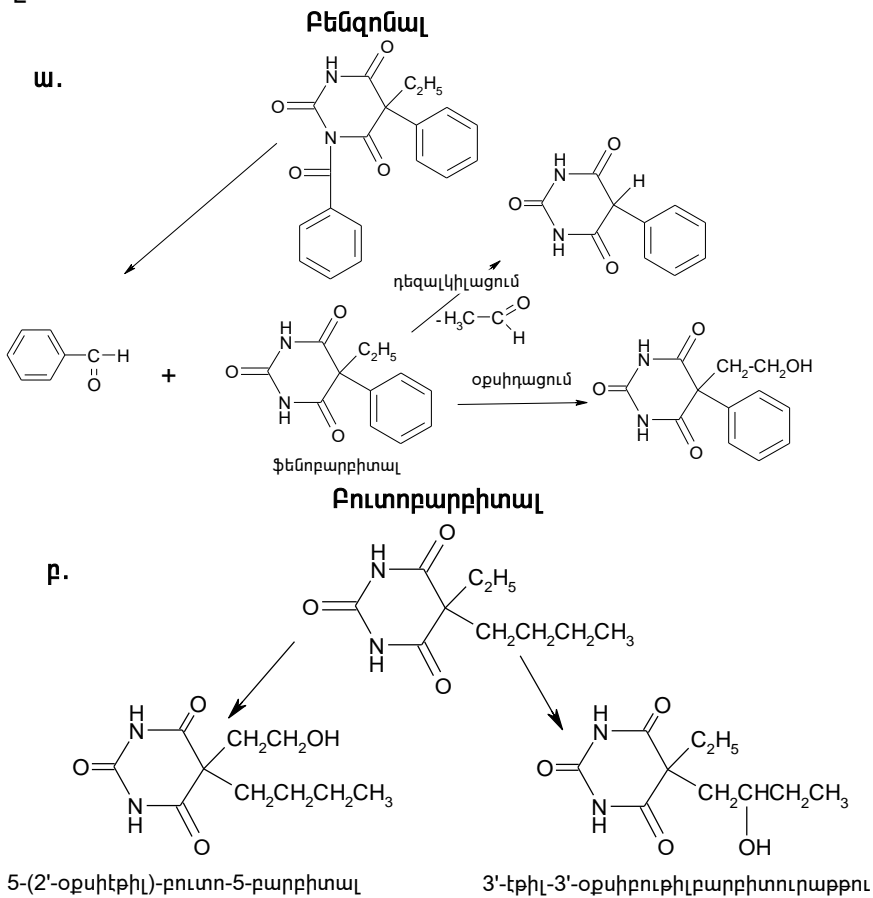
- 1) 95%-ը օրգանիզմից դուրս է գալիս անփոփոխ,
- 2) 5-րդ դիրքի տեղակալիչի օքսիդացումը և մասնավոր դեպքերում դեզալկիլացումը,
- 3) 1-ին և 3-րդ դիրքերի N- դեզալկիլացումը:



**Նկար 4.21.** Բարբիտալի կենսասփոխարկման գծանկարը:

բ) Միջին ազդեցության բարբիտուրատներին հիմնականում հատուկ են կենսասփոխարկման հետևյալ ուղղությունները (4.22 ա,բ)՝

- 1) 5-րդ դիրքի տեղակալիչի օքսիդացումը,
- 2) պիրիմիդինային օղակի մասնակի ճեղքումը,
- 3) 3-րդ դիրքում N-տեղակալիչի առկայության դեպքում վերջինիս դեզալկիլացումը:



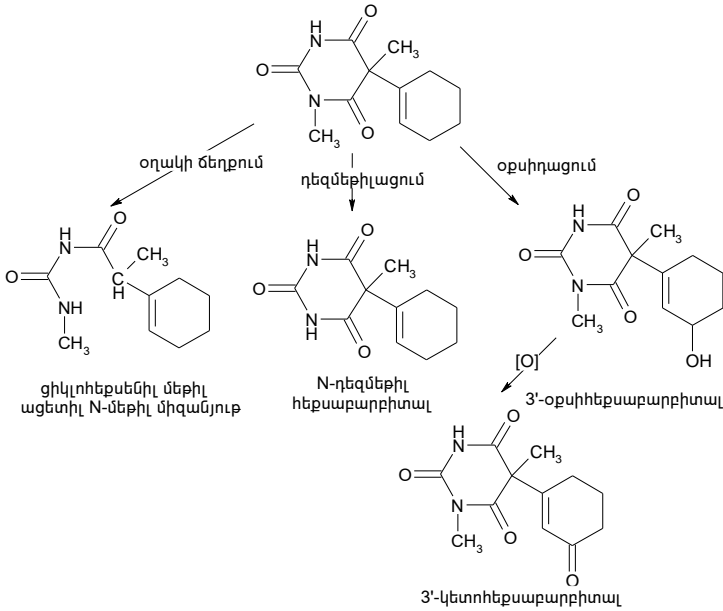
**Նկար 4.22.** Բենզոնալի (ա) և քուտոբարբիտալի (բ) կենսասփոխարկման գծանկարը:

գ) Կարճատև ազդեցության բարբիտուրատների մեծ մասին (ճկ. 23, 24)

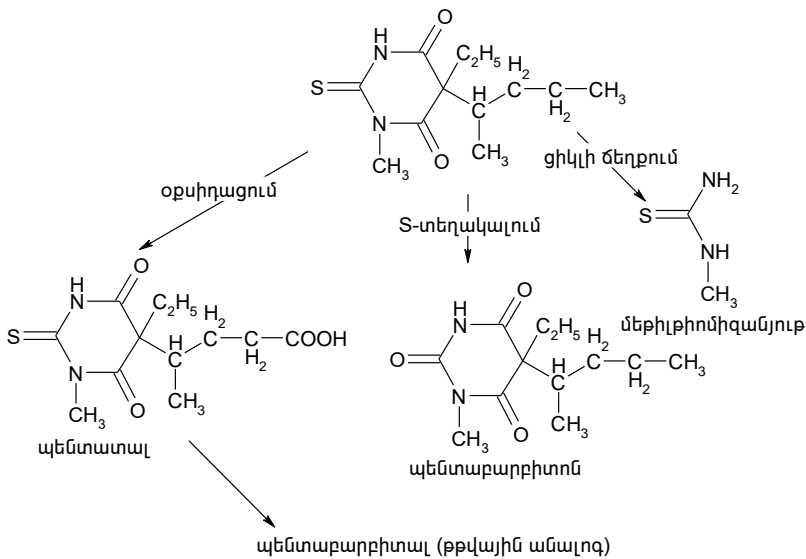
բնորոշ են՝

- 1) պիրիմիդինային օղակի ճեղքումը,
- 2) դեզմեթիլացումը,
- 3) 5-րդ դիրքի տեղակալիչի օքսիդացումը,
- 4) թիոբարբիտուրատների կենսափոխարկումը բարբիտուրատների:

**Չեքսաբարբիտալ**



**Նկար 4.23** Չեքսաբարբիտալի կենսափոխարկման գծանկարը:



**Նկար 4.24.** Թիոպենտալի կենսափոխարկման գծանկարը:

#### **4.12.3. Բարբիտուրատների սուր և քրոնիկական թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումները**

Բարբիտուրատներով թունավորումներն ընթանում են բավական ծանր: Մահը վրա է հասնում շնչառական կենտրոնների կաթվածից: Բուժումն իրականացվում է վերակենդանացնող միջոցների կիրառմամբ, որոնք նպատակաուղղված են թույնի էլիմինացման գործընթացի արագացմանը (Սկանդինավսկու մեթոդ): Երկարատև ազդեցության բարբիտուրատների՝ մասնավորապես ֆենոբարբիտալի, դեպքում արդյունավետ են պերիտոնեալ դիալիզը, հենոսորբցիան և հեմոդիալիզը: Կարճատև և միջին ազդեցության դեղերի դեպքում վերջինիս կիրառումը նպատակահարմար չէ, քանի որ դրանք ամուր են կապվում արյան սպիտակուցների հետ և տեղաբաշխվում հյուսվածքներում, բայց ոչ արյան մեջ: Երկամյակների ֆունկցիան պահպանելու նպատակով լավագույն արդյունքներ են ստացվում արագացված դիուրեզ կիրառելու դեպքում: Կարելի է ադիքները լվանալ ակտիվացված ածուխով (1գ ածուխն ադսորբում է 300-350 մգ բարբիտուրատ): Բարբիտուրատների դասական հակաթույն հանդիսացող բեմեգրիդը տրվում է միայն ծանր թունավորումների դեպքում այն հիմնավորմամբ, որ առաջացնում է դողերոցք, և ոչ ադեկվատ է մեծանում ուղեղի պահանջը թթվածնի հանդեպ: Ծանր թունավորումների դեպքում նպատակահարմար է իրականացնել թոքերի արհեստական շնչառություն:

Քրոնիկական թունավորումները առավել հաճախ առաջանում են համեմատաբար մեծ կուտակային հատկությամբ օժտված դեղերով (ֆենոբարբիտալ) կամ պայմանավորված են բարբիտուրատների երկարատև կիրառմամբ: Դրա հետևանքը կենսափոխարկող ֆերմենտների մակածումն է լյարդում, որը հանգեցնում է կախյալության, իսկ դրան հաջորդող մեծ դեղաբաժինների ընդունումը՝ ոչ միայն սեղատիվ և քնաբեր ազդեցության կորստին, այլև էֆորիայի զարգացմանը, պսիխոմոտոր զրգռմանը, ցնցումների և հալյուցիմացիայի առաջացմանը:

#### **4.12.4. Բենզոդիազեպիններ**

Ազդեցության մեխանիզմով բենզոդիազեպինները նման են բարբիտուրատներին, որը պայմանավորված է ԳԱԿԹ-ու ընկալիչի բենզոդիազեպինային կայքի նկատմամբ ունեցած խնամակցությամբ՝ կարգավորելով քլորային անցուղիների անցանելիությունը: Գոյություն ունի բենզոդիազեպին-1 տեսակի ընկալիչ, որը պայմանավորում է դեղի ոչ սեղատիվ ազդեցությունը և բենզոդիազեպին-2 տեսակի, որը պատասխանատու է քնաբեր ազդեցությանը (փոփոխելով հանդերձ քնի կառուցվածքը):

Հիմնականում դասական բենզոդիազեպինները դրական մոդուլյատորներ են և ոչ ընտրողաբար են կապվում բենզոդիազեպինային ընկալիչների տարբեր ենթատիպերի հետ: Դրանց մի մասը ցուցաբերում է սելեկտիվություն՝ որպես մասնակի ներհակորդ կապվելով սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ և դրսևորում բենզոդիազեպիններին բնութագրական ընդամենը որոշ հատկություններ: Գոյություն ունեն նաև դեղեր, որոնք բացասական մոդուլյատորներ են և փոքրացնում



են ԳԱԿԹ-ի ազդեցությունը քլորային անցուղիների վրա:

Ընդհանուր առմամբ էլեկտրաբացասական խմբերի ներմուծումը (մասնավորապես քլորի մուտքը դիագեպամի մոլեկուլ) մեծացնում է դեղի տագնապամարիչ ակտիվությունը:

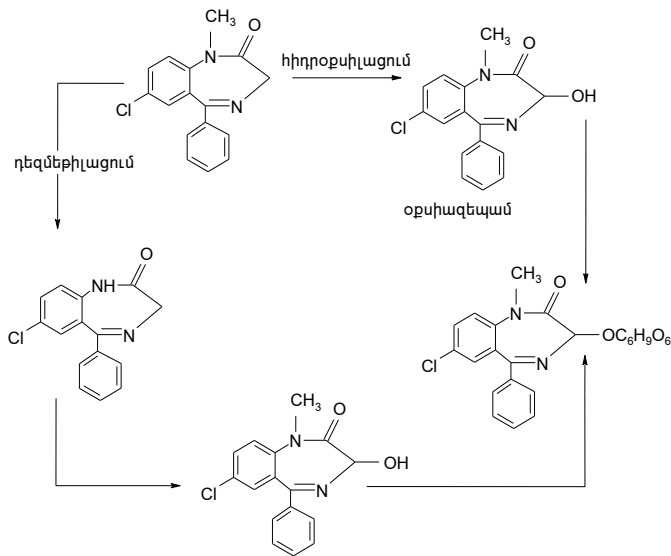
Ֆենիլ խմբի ներմուծումը՝ բենզոդիագեպինային համապատասխան ընկալիչին կապվելու իմաստով խիստ անհրաժեշտություն է, սակայն ցանկացած հավելյալ արոմատիկ օղակ կարող է ինչ որ չափով դրական ազդեցություն թողնել ընկալիչների հետ կապվելու գործընթացի վրա: Դրա հիմնավորումը տրիագոլամ, ալպրազոլամ, միդազոլամ ածանցյալների սինթեզն է, որոնցում համապատասխան լրացուցիչ հետերոցիկլերի ներառումով առաջանում են բենզոդիագեպինային ընկալիչների նկատմամբ բարձր խնամակցությամբ քնաբերներ:

**Մետաբոլիզմը և թունաբանական նշանակությունը:** Կիրառվող բենզոդիագեպինները միմյանցից տարբերվում են հիմնականում իրենց ֆարմակոկինետիկայով: Նրանց մի մասը (ֆլուրագեպամ, դիագեպամ և այլն) ենթարկվում է կենսափոխարկման՝ առաջացնելով ակտիվ, երկարատև ազդեցության մետաբոլիտ, իսկ որոշները (լորագեպամ, տենագեպամ) ակտիվ մետաբոլիտներ չեն առաջացնում կամ էլ առաջանալու դեպքում ակտիվազրկվում են բավականին արագ: Հետևաբար վերջիններս նախընտրելի են որպես քնաբեր միջոցներ և ցուցաբերում են ավելի թույլ արտահայտված կողմնակի հետևանքներ: Պսիխոսեդատիվ ազդեցության տևողության առումով բենզոդիագեպինի ածանցյալները դասվում են հետևյալ խմբերում.

1. կարճատև ազդեցության՝ ( $t_{1/2}=1,5-3\text{ժ}$ ) տրիագոլամ,
2. միջին ազդեցության՝ ( $t_{1/2}=12-18\text{ժ}$ ) լորագեպամ, նոզեպամ, տենագեպամ, նիտրագեպամ ( $t_{1/2}=24\text{ժ}$ ),
3. երկարատև ազդեցության՝ ( $t_{1/2}=30-40\text{ժ}$ ) ֆենագեպամ, դիագեպամ, ֆլուրագեպամ:

Դիագեպամն արագ ներծծվում է (առավելագույն քանակը արյան մեջ կուտակվում է 1-3 ժամից), պլազմայի և սպիտակուցների հետ կապն ամուր է և կազում է մոտ 70-90%: Որպես լիպոֆիլ նյութեր՝ դիագեպամի բոլոր ածանցյալները պահեստավորվում են ճարպային հյուսվածքներում՝ հետագայում անցնելով արյուն: Այդ պատճառով էլ կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը բավականին մեծ է (մոտավորապես 98 ժամ):

Կենսափոխարկումն ընթանում է մի քանի ուղղություններով: Առաջնային մետաբոլիզմի արգասիքը օքսագեպամն է, (օքսիդացման արգասիք), որը ցուցաբերում է դեղաբանական բարձր ակտիվություն և դուրս գալիս մեզով՝ գլուկուրոնիդային կոնյուգատի ձևով: Դեղին բնորոշ է մետաբոլիկ կենսափոխակերպման մեկ այլ՝ դեզմեթիլացման ուղին, որի հետևանքով առաջանում է ճարպային հյուսվածքներում գոյատևող լիպոֆիլ (դեզմեթիլդիագեպամ) մետաբոլիտը (նկ. 4.25):



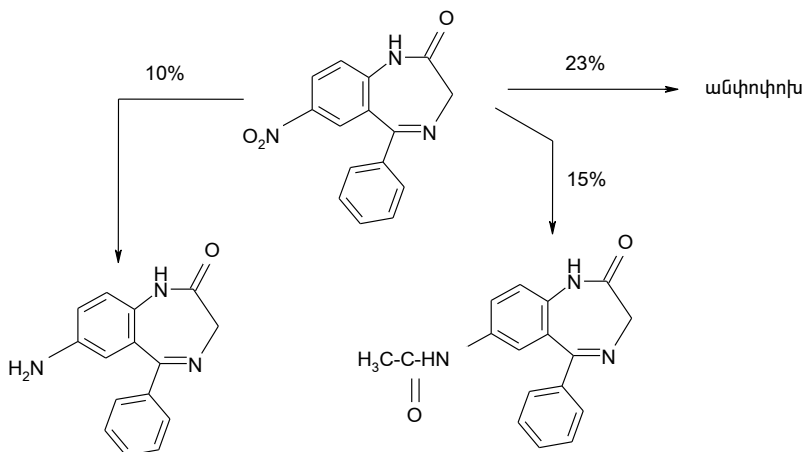
**Նկար 4.25.** Դիագեպամի կենսասփոխարկման հնարավոր ուղղությունները:

**Նիտրազեպամ:** Տեղակալիչի էլեկտրոնակցեպտոր (նիտրո) հատկության աճին զուգընթաց դեղի տագնապամարիչ ակտիվությունը մեծանում է, որը հավանաբար նիտրո խմբից մակածվող լրացուցիչ (բացի ընկալիչի ամինաթթվային մնացորդի և արոմատիկ օղակների միջև առկա փոխազդեցություններից)  $p - \pi$ ,  $\pi - \pi$  զուգորդման արդյունք է: Դեղի կարբոնիլային խումբը ( $-C=O$ ) ապահովում է կապը ընկալիչի հիստիդինային մնացորդի (ջրածնի դոնոր) հետ:

Նիտրազեպամը ուժեղացնում է քնաբերների և անալգետիկների ազդեցությունը, կիրառվում է նաև էպիլեպսիայի, հոգեգարության դեպքում: Քնաբեր ազդեցությունը սկսվում է ներարկումից 30-60 րոպե հետո և տևում մինչև 8ժ: Բարբիտուրատներից տարբերվում է այնքանով, որ քիչ է փոխում քնի կառուցվածքը, ցուցաբերում է լայն սպեկտրի թերապևտիկ ազդեցություն, հետևաբար փոքր է սուր թունավորումներ առաջացնելու հավանականությունը: Միաժամանակ թույլ է դրսևորվում լյարդի միկրոսոմալ ֆերմենտների մակածումը և փոքր է դեղային կախյալության զարգացման վտանգը: Նիտրազեպամը թեև չի ազդում առողջ մարդու սիրտ-անոթային համակարգի վրա, սակայն ունակ է կունուլացվելու:

**Մետարոլիզմը և թունաբանական նշանակությունը:** 48 ժամվա ընթացքում օրգանիզմից անջատվում է նիտրազեպամի ընդունած քանակի 23%-ը: Նրա 10%-ն անջատվում է 7-ամինաածանցյալի, 15%-ը 7-ացետամիդային ածանցյալի ձևով, մնացածն անցնում է լեղի (նկ. 4.26):

Բենզոդիագեպամի բոլոր ածանցյալներն առաջացնում են հոգեկան և ֆիզիկական կախյալություն (կրկնվող քանակների դեպքում), թեև դրանցով հարուցվածած թունավորումներն իրենց հետևանքներով զիջում են բարբիտուրատային թունավորումներին:



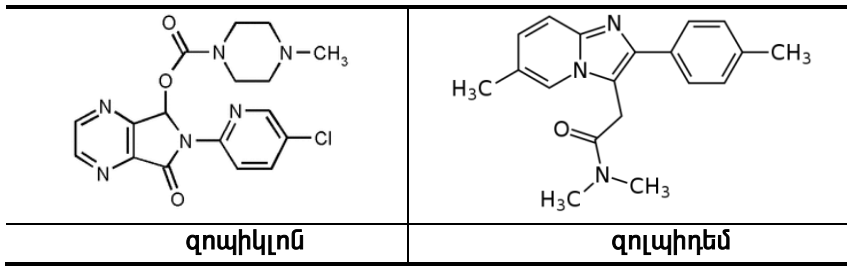
**Նկար 4.26.** Նիտրազեպամի կենսափոխարկման հնարավոր ուղղությունները:

Ինտոքսիկացիայի հիմնական դրսևորումներից է ատաքսիան: Նման դեպքերում կիրառվում են ներհակորդներ, որոնք, կապվելով ընկալիչների հետ, ոչ մի ազդեցություն չեն ցուցաբերում քլորային անցուղիների վրա (գրոյական մոդուլատորներ) և արգելակում են ԳԱԿԹ-ի կապումը ԳԱԿԹ-ու ընկալչին: Որպես այդպիսին կիրառվում է ֆլունազենիլը, որը վերացնում է ոչ միայն բենզոզոլիազեպինների մնացորդային երևույթները, այլև հզոր միջոց է բենզոզոլիազեպինների գերդեղաբաժիններից առաջացող թունավորումների դեպքում: Վերջինս ոչ սպեցիֆիկ մրցակցային ներհակորդ է՝ բենզոզոլիազեպինների մեկուսի կիրառումից առաջացող թունավորումների դեպքում: Այն կարգավորում է հիվանդի հոգեվիճակը և մի քանի րոպեի ընթացքում նրան դուրս հանում կոմայից: Երբեմն ֆլունազենիլի կիրառումը որոշ իրադրություններում (անհետաձգելի ցուցումներով պայմանավորված) կարող է հանգեցնել բարդությունների, եթե, օրինակ, հիվանդը բենզոզոլիազեպիններին համատեղ ընդունել է դողերոցք հարուցող (կոկաին, ամֆետամիններ) դեղեր կամ եռացիկլ հակադեպրեսանտներ:

Բենզոզոլիազեպիններին բնութագրական է նաև հանման համախտանիշը: Բենզոզոլիազեպիններ և բարբիտուրատներ կիրառող հիվանդների դեպքում այդ դրսևորումները նույնն են, ինչ ակոհոլային արստինենտ համախտանիշի դեպքում. դրանք են՝ հաճախասրտությունը, հիպերթենզիան, հիպերթերմիան, գրգռվածությունը, դողերոցքը, հոգեվիճակի փոփոխությունը, մկանային ատոնիան: Արստինենտ համախտանիշի սկիզբը բարբիտուրատների և բենզոզոլիազեպինների դեպքում կարող է ձգվել մինչև երկու շաբաթ, քանի որ դեղերի մեծամասնությամբ հատուկ է կիսադուրսբերման երկար ժամանակահատված:

#### 4.12.5. Ցիկլոպիրոլոնի և իմիդազոպիրիդինի ածանցյալներ

Ցիկլոպիրոլոնի ածանցյալ զոպիկլոնը և իմիդազոպիրիդինի ածանցյալ զոլպիդենը (ամբիեն)՝ որպես ԳԱԿԹ-ու-ընկալիչների ալոստերիկ հատվածների լիգանդներ, ուժեղացնում են ԳԱԿԹ-երգիկ արգելակումը այնպես՝ ինչպես բենզոզոլիազեպինները:



**Նկար 4.27.**

Սրանք ընկճում են լիմբիկ համակարգը, ցուցաբերում են քնաբեր, տազնապամարիչ և հակացնցումային ազդեցություն, և չեն առաջացնում օբստրուկտիվ ապնոե (շնչահեղձություն) քնի մեջ: Ջոլպիդեմ և զոպիկլոն (նկ. 4.27) ընդունող հիվանդների շրջանում արհեստական քնի զգացողություն չի առաջանում: Քնից հետո դիտվում է առույգության, թարմության զգացողություն, աշխատունակության բարձրացում: Դեղամիջոցի կիրառումը դադարեցնելուց հետո քնաբեր ազդեցությունը պահպանվում է 1 շաբաթվա ընթացքում:

**Ջոպիկլոն:** Ջոպիկլոնը կապվում է ԳԱԿԹՍ մակրոընկալիչային համալիրի բենզոդիազեպին-բարբիտուրատային կայքին: Ջոպիկլոնը չի ազդում «արագ քնի» ընդհանուր տևողության վրա, երկարացնում է դանդաղ քնի 3-րդ և 4-րդ փուլերը: Այսպիսով՝ դեղը քնի կառուցվածքը չի խախտում, հետազդեցություն չունի, հանման համախտանիշ չի առաջացնում: Ցուցված է անքնությամբ տառապող (սակայն կարճատև անքնության բուժման) հիվանդների բուժմանը: Բենզոդիազեպինների երկարատև կիրառումից հետո վերջինիս կիրառումը նպատակաուղղված է թեթև քնի ընդհատման նպատակին և որի կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը՝  $t_{1/2}$  = 5-6ժ է: Կողմնակի ազդեցություններն են մետաղական կամ դառը համը դեղը ընդունումնելուց հետո, դատողության, առույգության և հոգեկան խանգարումները, բերանի չորությունը, ալերգիկ ռեակցիաները: Երկարատև կիրառելու դեպքում առաջանում է հոգեկան, վարքի, հենաշարժական համակարգի խաթարումներ և սպառնում դեղային կախյալության (ֆիզիկական և հոգեկան) վտանգը: Հետևաբար 4 շաբաթից ավելի կիրառումը խորհուրդ չի տրվում: Կենսափոխարկումը ընթանում է հիմնականում լյարդում, դուրսբերումը՝ երիկամներով, մասամբ՝ թթագեղձերով: Լակտացիայի շրջանում զոպիկլոնի կոնցենտրացիան կրճճի կաթում երկու անգամ քիչ է, քան արյան պլազմայում:

**Ջոլպիդեմ:** Ջոլպիդեմը ցուցաբերում է արտահայտված քնաբեր և սեղատիվ ազդեցություն: Կապվում է բենզոդիազեպինային ընկալիչի 1-ենթատիպին ( $\omega_1$ -ենթատիպ) և դրդում այն: Ընդ որում բենզոդիազեպինների քնաբեր ազդեցությունը միջնորդավորված է հենց այս ընկալիչների դրդմամբ: Քնաբեր ազդեցությունը ցայտուն է արտահայտված, քնի մակածումը հեշտանում է, քնի տևողությունը՝ մեծանում, սակայն հակացնցումային, մկանապալարիչ, տազնապամարիչ ազդեցություններն ապացուցված չեն: Այս դեղի առավելություններից են քնի ֆիզիոլոգիական կառուցվածքը (արագ քնի փուլն ընկճվում է նվազագույն

չափով) և օրվա ընթացքում նվազագույն սեդատիվ ազդեցության պահպանումը: Դեղի ընդունումը դադարեցնելուց հետո անքնությունը թույլ է արտահայտվում, ընտելացում և ֆիզիկական կախյալություն գրեթե չեն զարգանում, սակայն երկարատև կիրառումից՝ պայմանավորված ֆիզիկական և հոգեկան կախյալություն զարգացման վտանգով անհրաժեշտ է զգուշանալ: Ձուլպիդենը ցուցված է կարճատև անքնության բուժման համար, լյարդում կենսափոխարկվում է գրեթե ամբողջությամբ, կարճատև ազդեցության ( $t_{1/2}=2,5\text{ժ}$ ) պատճառով կարող է կիրառվել նույնիսկ ուշ գիշերվա ժամերին, երբ բնական քնելու փորձը չի հաջողվում:

Ձուլպիդենը և զոպիկլոնը միայն որոշ դեպքերում (այն էլ քիչ չափով) են առաջացնում ընկճախտ, գրգռվածություն, գիտակցության մթազում, ամնեզիա (ամհիշություն), կախյալություն: Սրանք կարող են ցուցվել վեց ամիս մշտական անքնությամբ տառապող հիվանդներին: Մինչդեռ շնչառական անբավարարություն ունեցող հիվանդներին և երեխաներին՝ հակացուցված են: Բարձր դեղաչափերի դեպքում զարգանում է քնկոտություն, սակայն նույնիսկ դեղի գերդեղաբաժինների դեպքում կոմա և շնչառական անբավարարություն գործնականորեն չեն դիտվում:

#### **4.13. ԿՆՅ-ի վրա ոչ սպեցիֆիկ ազդեցություն ցուցաբերող նյութեր**

##### **4.13. 1. Ոչ էլեկտրոլիտներ**

Սրանք քիմիական տարբեր խմբերի պատկանելիության, բայց ֆիզիկաքիմիական հատկություններով միմյանց բավական նման նյութեր են, որոնք ոչ բևեռային լուծիչներում և լիպիդներում լավ լուծելի են, սակայն քիմիական առումով իներտ են և ջրում իոնների չեն դիսոցվում: Ոչ էլեկտրոլիտները բնականոն պայմաններում ցնդող հեղուկներ են կամ գազեր, որոնց մեծամասնությանը բնորոշ է անզգայացում առաջացնելու ունակությունը, քանի որ ցանկացած ոչ էլեկտրոլիտ այս կամ այն չափով օժտված է այդ հատկությամբ:

Ոչ էլեկտրոլիտներից որոշները կիրառվում են որպես ներշնչական անըզգայացնողներ (ազոտի ենթօքսիդ ( $N_2O$ ), հալոտան, նորֆլուրան, մեթօքսիֆլուրան): Ըստ «կրիտիկական ծավալի» տեսակետի՝ անզգայացումը սկսվում է այն պահին, երբ քիմիապես իներտ մոլեկուլների կուտակման հետևանքով նյարդային բջջաղանթների ծավալը աճում է մոտ 0,5%-ի չափով: Այս տեսությունը ապացուցվել է այն տվյալներով, որոնք ստացվել են ցնդող անզգայացնողների արդյունավետ դեղաբաժինների կիրառման պրոցեսում՝ էրիթրոցիտների թաղանթներում դրանց կոնցենտրացիայի ուղղակի որոնման նպատակով: Տեսությունը հաստատվել է Միլլերի և Վիլսոնի ներկայացրած տվյալներով, համաձայն որի՝ 10 և ավելի բարձր մթնոլորտային ճնշման պայմաններում (որը, հավանաբար խտացնելով թաղանթը, վերադարձնում է նրան ելային վիճակի) անզգայացման վիճակում գտնվող կենդանու մոտ հնարավոր է գիտակցության վերականգնում:

Նման ենթադրությունների շնորհիվ ձևավորվեց մի նոր տեսություն, ըստ

որի՝ ոչ էլեկտրոլիտը սահմանափակ քանակներով ընտրողաբար կուտակվում է թաղանթի որոշակի հատվածներում, որտեղ էլ իրագործվում է նրա ազդեցությունը: Դրա հետևանքով փոխվում է թաղանթի ծավալը, լիպիդների հատկությունները և որոշ սպիտակուցների ակտիվությունը:

Թեև ակնհայտ է, որ ընդհանուր անզգայացնողները գործող դեղաբաժիններով ընկճում են նյարդային գրգռի հաղորդումը սինապսներում, սակայն հայտնի չէ, թե այդ պրոցեսներից որն է տուժում ավելին՝ նյարդամիջնորդանյութի ձերբազատումը, թե՞ հետսինապտիկ թաղանթների ընկալիչների հետ նրա փոխազդեցությունը: Հայտնի չէ նաև այն, թե թունավոր նյութի ազդեցության նկատմամբ որ սինապսներն են առավել զգայուն՝ խթանող, թե՞ արգելակող:

Որոշ աշխատանքներում ներկայացված տվյալները հաստատում են այն փաստը, որ էթանոլն ունի ընտրողական ազդեցություն ԳԱԿԹ ընկալիչների նկատմամբ (հիշենք, որ այն հանում է պիկրոտոքսինի և բիկուկուլինի առաջացրած ցնցումները): Անկախ կառուցվածքից՝ ցանկացած ոչ էլեկտրոլիտով ընթացող ծանր թունավորում ուղեկցվում է գործնականորեն նույն ազդեցությունների արագ զարգացմամբ (գիտակցության կորուստ, զգայական և ինքնավար ռեֆլեքսների ընկճում, կոմա, միոռելաքսացիա, շնչառական և սրտային գործունեության ընկճում): Եթե ինտոքսիկացիան չի հանգեցրել լետալ ելքի, ապա նշված ազդեցությունները վերանում են թույնի ազդեցության դադարից հետո՝ տևական (ժամեր) ժամանակահատվածի ընթացքում:

Շատ հաճախ ախտաբանական գործընթաց են ներառվում ոչ միայն ԿՆՀ-ն, այլև ուրիշ օրգաններ և համակարգեր: Դա ոչ միայն նյարդակարգավորիչ մեխանիզմների խաթարման, այլև լյարդի, երիկամների, սրտամկանի, թոքերի և արյան համակարգի վրա նյութի կամ նրա մետաբոլիտների սպեցիֆիկ ազդեցության հետևանքն է: Այդ պատճառով ոչ էլեկտրոլիտներից շատերը միաժամանակ ցուցաբերում են հեպատո-, նեֆրո-, պուլմանոտոքսիկություն: Վերջապես նյարդային համակարգի վրա ունեցած սեդատիվ-հիպնոտիկ ազդեցությունից զատ որոշ էլեկտրոլիտներ առաջացնում են պլաստիկ և կենսաէներգետիկ խաթարումներ:

#### 4.13.2. Արոմատիկ ածխաջրածիններ

**Բենզոլ (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>):** Բենզոլի թունաբանական նշանակությունը պայմանավորված է նրա կիրառումով ինչպես քիմիական միացությունների սինթեզում, այնպես էլ հակապայթուցիկ նյութի դերում այն բենզինում, որը չի պարունակում տետրաէթիլկապար: Բենզոլը օրգանիզմ է ներթափանցում մաշկային ծածկույթներով, ինչպես նաև ծխախոտի ծխի հետ:

Բենզոլով սուր ախտահարումները հանգեցնում են ԿՆՀ-ի ֆունկցիայի խանգարումներին, որը դրսևորվում է գրգռվածությամբ, գիտակցության ընդմիջվող ընկճվածությամբ, շնչառության կանգով և անոթային կոլապսով: Բենզոլի փոքր քանակների կարճատև ազդեցությունն ուղեկցվում է էյֆորիայով, գլխապտույտով, գլխացավերով, գիտակցության կորստով, իսկ մեծ քանակների դեպքում մահը զարգանում է մի քանի րոպեի ընթացքում: Թույնի նկատմամբ գոյութ-

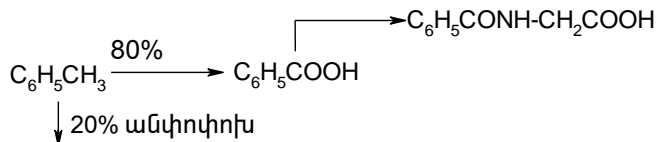
յուն ունի արտահայտված անհատական զգայնություն: Ախտահարման ծանրության հարցում որոշիչ գործոն է նաև ազդեցության տևողությունը: Ախտահարման ոչ մահացու ձևերի դեպքում վիճակի կարգավորումը կատարվում է արագ և լրիվ:

Բենզոլի թունավոր ազդեցությունը խիստ պայմանավորված է օքսիդացիոն սթրեսով: Ոսկրածուծում պերօքսիդազի մեծ ակտիվության պատճառով բենզոլից առաջացող ֆենոլային մետաբոլիտները կարող են վերածվել խինոնի ռեակցիոնունակ ածանցյալների՝ որոնք էլ հավանաբար վտանգում են ԴՆԹ-ն, միաժամանակ նաև արյունաստեղծումը:

**Տոլուոլ:** Թեև տոլուոլը մտնում է կենցաղային քիմիայի նյութերի (սոսինձ, ներկեր) բաղադրության մեջ և կիրառվում քիմիական սինթեզում (որպես բազմաթիվ դեղերի սինթեզի ելանյութ), սակայն բենզոլին, որն ընդամենը զանգվածի 5%-ի չափով է պարունակում տոլուոլ, առավել հաճախ է դառնում մթնոլորտի աղտոտման և թունավորումների պատճառ: Ներթափանցումը հիմնականում կատարվում է ինհալացիայի ճանապարհով, երբեմն նաև մաշկով:

ԿՆԴ-ն տոլուոլի և այլ ալկիլ տեղակալված արոմատիկների հիմնական օրգան-թիրախն է, թեպետ այդ ազդեցությունը դարձելի է թույնի ազդեցության դադարից հետո:

Օրգանիզմ ներթափանցած թույնի 20%-ը արտազատվում է թոքերով՝ անփոփոխ վիճակով, իսկ 80%-ը վերածվում է բենզոյաթթվի, որն էլ իր հերթին՝ երկաններով արտազատվող գիպուրաթթվի՝



Վերջինիս հայտաբերումը մեզում ապացույց է տոլուոլով թունավորման մասին:

Սահացու թունավորումների ( $DL_{50}=10$  մգ/լ) դեպքում օրգանիզմում թույնի բաշխումը ըստ կոնցենտրացիաների համապատասխանում է աղյուսակ 4.1-ում ներկայացված տվյալներին:

**Աղյուսակ 4.1.**

Ինհալացիոն ուղիով օրգանիզմ ներթափանցած տոլուոլի ( $DL_{50}=10$  մգ/լ) բաշխումը տարբեր օրգան-համակարգերում.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	արյուն	լեղի	մեզ	բարակ աղիք	գլխուղեղ	լյարդ
մգ/100գ	1,7	2	0,9	0,6	0,4	0,2

Թունայնության մեխանիզմի առումով նմանակ հատկություններով օժտված ոչ էլեկտրոլիտներ են քսիլոլը, էթիլ բենզոլը, ցիկլոպրոպանը, ցիկլոբութանը:

**4.14. Դոզետիսլեպտիկներ**

Դոզետետ ազդեցության դեղերն ունակ են նվազագույն չափաքանակներով (հարյուր հազար անգամ ավելի քիչ այն չափաքանակներից, որոնք առաջաց-

նում են գիտակցության ընկճում և մարմնածին խաթարումներ) փոխակերպելու հոգեկան ընկալման, հույզերի, հիշողության, մտածողության, նոր ունակությունների ձեռքբերման պրոցեսները, դարձնելու դրանք իրականությանն անհամապատասխան (ոչ ադեկվատ):

Յոգեդիսլեպտիկ ազդեցությունը բնութագրվում է արտաքին գրգռիչների հանդեպ անձի ոչ ադեկվատ ռեակցիայով, այլ կերպ դրանք առաջացնում են դարձելի հոգեկան շեղում՝ առանց սոմատոգեն (մարմնածին) խաթարումների:

Ըստ դեղաբանական խմբերի հոգեդիսլեպտիկ ազդեցության դեղամիջոցները դասակարգվում են՝

- նեյրոլեպտիկների,
- հակադեպրեսանտների,
- հոգեխթանիչների,
- տազնապամարիչների,
- նոոտրոպ միջոցների:

Ըստ թունավոր պրոցեսների ձևավորման առանձնահատկությունների՝ դրանք բաժանվում են՝

1. էյֆորիածինների (տետրահիդրոկանաբինոլ, մորֆին, կոկաին, մետադոն, այլ օպիատներ և օպիոիդներ),

2. հալյուցինածինների կամ տեսիլքածինների (ամֆետամիններ (ՄԴԱ, ՄԴՄԱ), ֆենցիկլիդին, ԼԳԴԱ, պսիլոցին, պսիլոցիբին, բուֆոտենին, մեսկալին),

3. դելիրիոգենների, որոնք առաջացնում են հոգեկան բնույթի խոր խանգարումներ՝ տարբեր դրսևորումներով (ատրոպին, սկոպոլամին, ֆտորացիզին, BZ՝ խինուկլիդինբենզիլատի ածանցյալ): Վերջինս ոչ մահացու ազդեցության ռազմական թույն է: Նման հատկություն ունակ են ցուցաբերելու կենտրոնական Մ-խոլինոլիտիկ ազդեցությամբ օժտված բոլոր դեղերը, այդ թվում որոշ նեյրոլեպտիկներ (ֆենոթիազինի ածանցյալները) և հակադեպրեսանտներ (ֆտորացիզին):

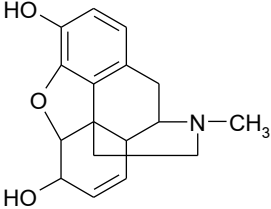
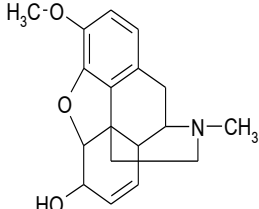
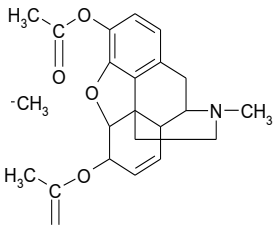
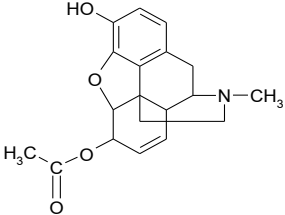
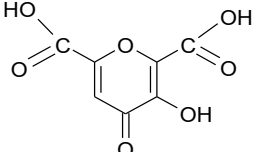
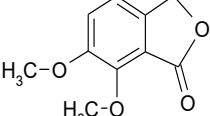
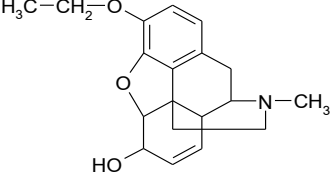
#### **4.14.1. էյֆորիածիններ: Օպիատներ և օպիոիդներ**

Օպիատները նյութեր են, որոնք քիմիական կառուցվածքով մոտ են մորֆինին կամ նրա ածանցյալներն են: Դրանց շարքում են՝ մորֆինը, կոդեինը, դրանց կիսասինթետիկ նմանակ հերոինը (դիացետիլմորֆին) և վերջինիս հիմնական մետաբոլիտ 6-մոնոացետիլմորֆինը (6-ՄԱՄ):

Օպիոիդները նյութեր են, որոնք թողնում են մորֆինանման ազդեցություն (ազդում են նույն ընկալիչների վրա), բայց ունեն այլ քիմիական կառուցվածք: Տարածված օպիոիդներ են՝ ֆենցիկլիդինը, մետադոնը, ֆենտանիլը:

Օպիատների հիմնական ներկայացուցիչներ տրված են աղ. 4.2:



<p>Ա</p> <p>Սորֆին</p>	 <p>Chemical structure of Sorbin: A complex polycyclic molecule with a central nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH<sub>3</sub>). It features two hydroxyl groups (HO) attached to the ring system.</p>
<p>Կորեին</p>	 <p>Chemical structure of Korein: A complex polycyclic molecule with a central nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH<sub>3</sub>). It features a methoxy group (H<sub>3</sub>C-O) and a hydroxyl group (HO) attached to the ring system.</p>
<p>Դիացետիլնորֆին</p>	 <p>Chemical structure of Diacetylnorbin: A complex polycyclic molecule with a central nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH<sub>3</sub>). It features two acetoxy groups (H<sub>3</sub>C-C(=O)-O) and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) attached to the ring system.</p>
<p>6-մոնոացետիլնորֆին (6-ՄԱՄ)</p>	 <p>Chemical structure of 6-Monacetylnorbin: A complex polycyclic molecule with a central nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH<sub>3</sub>). It features a hydroxyl group (HO) and an acetoxy group (H<sub>3</sub>C-C(=O)-O) attached to the ring system.</p>
<p>Մեկոնաթթու</p>	 <p>Chemical structure of Mekonacid: A six-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group. It has two hydroxyl groups (OH) and two carboxylic acid groups (HO-C=O) attached to the ring.</p>
<p>Մեկոնին</p>	 <p>Chemical structure of Mekonin: A five-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group. It has two methoxy groups (H<sub>3</sub>C-O) attached to the ring.</p>
<p>Էթիլնորֆին (դիոնին)</p>	 <p>Chemical structure of Ethylnorbin: A complex polycyclic molecule with a central nitrogen atom bonded to a methyl group (N-CH<sub>3</sub>). It features an ethoxy group (H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O) and a hydroxyl group (HO) attached to the ring system.</p>

**Ափիոնը** սպիտակուցների, շաքարների, լիպիդների, խեժերի, պիգմենտների, ջրի և 50-ից ավելի ավելալիոնների բազմաբաղադրիչ խառնուրդ է. բնական նյութ, որն ստացվում է քնաբեր կակաչի գլխիկից: Այս նյութերի քանակական հարաբերությունը պայմանավորված է բույսի տարիքով, տեսակով, աճելու տեղանքով և բնակլիմայական պայմաններով:

Հիմնական օպիատներն իրենցից ներկայացնում են ֆենամորենիզոլի-նոլինի (մորֆինանի) ածանցյալներ:

Դեռևս 19-րդ դարում տարբեր դեղապատրաստուկների ձևով ափիոնը կիրառություն էր գտել բժշկության մեջ, իսկ ավելի ուշ՝ նրանից անջատված մորֆինը հայտնի դարձավ որպես հիմնական ցավազրկող, որից հիսուն տարի անց սինթեզվեց հերոինը: Թերևս նշված բոլոր թմրաբերների ոչ բժշկական կիրառումը զուգահեռաբար տանում էր (պերօրալ, ծխելու և ներարկման ուղիներով) նրան, որ 20-րդ դարի սկզբին ակնհայտ դարձան օպիատների չարաշահման բազմաթիվ փաստեր, իսկ իրավաբանական հետապնդումների արդյունքում՝ 1924թ. ԱՄՆ-ում կայացվեց վերջիններիս անլեգալ սինթեզի և տարածման արգելքի վճիռը: Թեպետև բոլոր քաղաքակիրթ երկրներում տարվում է պայքար նշված թմրաբերների սինթեզի և տարածման դեմ, այնուամենայնիվ՝ Ավստրալիան, Ճապոնիան, Պակիստանը, Լաոսը և Մեքսիկան համարվում են դրանց հիմնական արտահանող երկրները:

Ներկայումս արգելվել է հերոինի՝ որպես ուժեղ կախյալություն առաջացնող նյութի արտադրությունը և համաձայն ՀՀ կառավարության 2003թ. օգոստոսի 21-ի N1129-Ն որոշման, այն ներառվել է «Հայաստանի Հանրապետությունում հսկման ենթակա թմրամիջոցների, հոգեմետ նյութերի և դրանց պրեկուրսորների» ցանկի 1-ին ցուցակում (արգելված թմրանյութեր): Օպիատներից որոշները՝ մորֆինը, կոդեինը թույլատրված են բժշկական կիրառման նպատակով և ներառված են նույն ցանկի 2-րդ ցուցակում (սահմանափակ կիրառությամբ թմրամիջոցներ, որոնց շրջանառությունը վերահսկվում է):

**Հերոին:** Առավել վտանգավոր թմրանյութ է, քան մորֆինը: Սինթեզվում է ընդհատակյա լաբորատորիաներում՝ մորֆինի ացետիլացման ճանապարհով: Մաքուր հերոինը դառը համով փոշի է: Արտադրական խառնուրդների և սննդային ներկանյութերի քանակությունից կախված, այն կարող է հանդես գալ տարբեր զույներով (սպիտակից մինչև մուգ շագանակագույն) և ազրեզատային վիճակով (բարձրադիսպերս փոշու, հատիկների կամ սառցե կտորների ձևով):

**Մորֆինը և նրա ազդեցության թունաբանական մեխանիզմը:** Առավելագույն դեղաբանական ազդեցություն առաջանում է մորֆինի ներարկումից (միջմկանային և ենթամաշկային) 15 րոպե անց, որի կոնցենտրացիան այնուհետև արյան մեջ արագ նվազում է: Ներարկված քանակի մոտ 80%-ն 8 ժամվա ընթացքում արտազատվում է մեզով: Սակայն մորֆինի հետքերը մեզում դեռևս հնարավոր է հայտնաբերել մինչև 72-100 ժամվա ընթացքում: Կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը 2-3 ժամ է:

Սազերում մորֆինի 1,5 մգ/կգ կոնցենտրացիայի դեպքում կարելի է ենթադրել թմրամոլության փաստի մասին:

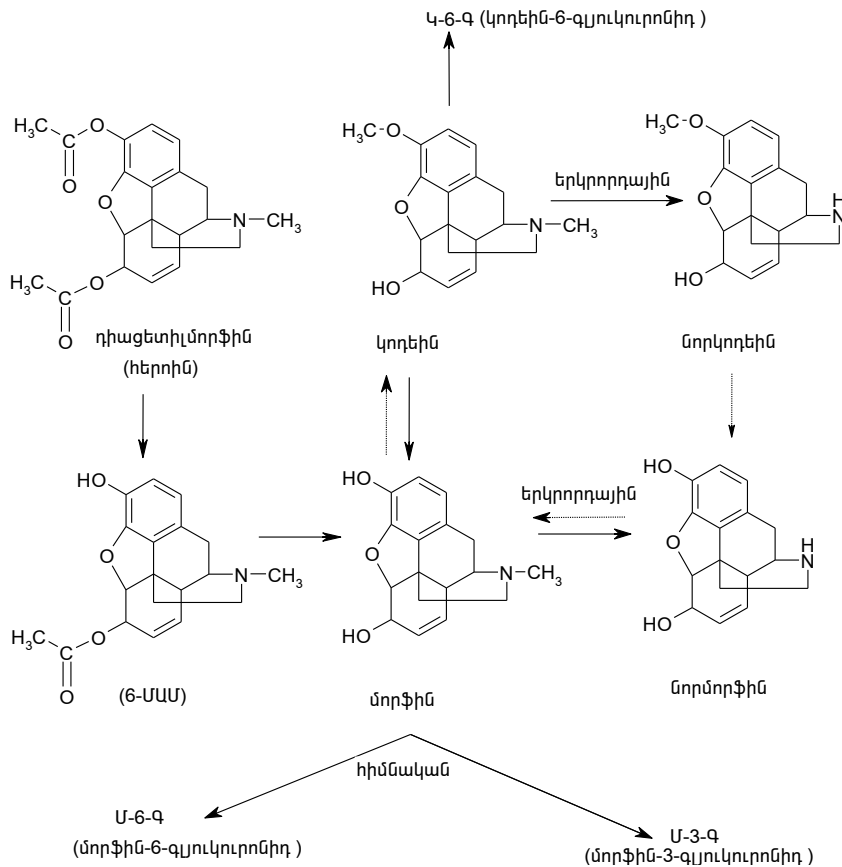
Մորֆինի և հերոինի համեմատությամբ կողեինը և դիոնինը ցուցաբերում են ցածր ակտիվություն: Սակայն վերջիններս գլխուղեղի միջին հատվածը պարալիզում են ավելի ուժեղ, ընկճում են երկարավուն ուղեղի ֆունկցիան, ազդում շնչառական և աչքի շարժողական կենտրոնների վրա: Բոլոր օպիատներն արագ են ներծծվում և լյարդում O և N դեզմեթիլացման արդյունքում համապատասխանաբար վերածվում մորֆինի կամ նորկոդեինի: Ընդունած կողեինի 80%-ն անջատվում է մեզի հետ ազատ կողեինի և կողեին-6-գլուկուրոնիդային մետաբոլիտների ձևով, 5-13 %-ը՝ մորֆինային կոնյուգատի ձևով, իսկ մնացածը՝ նորկոդեինի և նորմորֆինի կարգավիճակով:

**Յերոինի կենսափոխարկումը ընթանում է բավականին արագ՝ այնպես, որ ներարկման տեղից մինչև արյան հոսք փոխադրումը տևում է 3-5 րոպե:** Յերոինի կենսափոխարկման հիմնական ուղին դեզացետիլացումն է (մոնոացետիլմորֆին, մորֆին և դրանց գլուկուրոնիդացված կոնյուգատները), թերևս կենսափոխարկման արգասիքների մեջ քանակական առումով գերակշռում է O-6-մոնոացետիլմորֆինը (6 ՄԱՄ): Նշված մետաբոլիտի առկայությունը մեզում՝ որպես դեզացետիլացման արգասիք, արդեն իսկ ապացույց է հերոինյան կախյալության մասին, քանի որ մորֆինանի ածանցյալներից միայն հերոինն է այն առաջացնում:

Ըստ արյան քիմիաթունաբանական և դատաքիմիական հետազոտությունների՝ մորֆինից առաջացած մետաբոլիտները համապատասխանաբար մորֆին-3-, մորֆին-6- գլուկուրոնիդներն են, իսկ կողեինից՝ կողեին-6-գլուկուրոնիդը: Արյան կազմի հետմահու հետազոտությունների արդյունքում՝ վերջինիս մեջ հայտնաբերված 2,2' բիսմորֆինը (պսևդոմորֆին) կենսափոխարկումների հիմնական արգասիքն է:

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն փաստը, որ հերոինը երբեմն կարող է խառնուրդի դերում պարունակել մեծ քանակով ացետիլ կողեին, որն էլ կարող է կենսափոխակերպվել կողեինի և մորֆինի: Կողեինի թերապևտիկ չափաքանակներով (մոտ 30 մգ) կիրառումը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու միայն ազատ մորֆինը կամ կողեինը ընդունելուց հետո ոչ ավելի ուշ, քան մի քանի ժամվա ընթացքում, մինչդեռ այլ մետաբոլիտներ հնարավոր է հայտնաբերել նույնիսկ 2-3 օր անց:

4.28 գծանկարը բացահայտում է օպիատների կենսափոխարկման հնարավոր ուղղությունները և մետաբոլիկ արգասիքները:



**Նկար 4.28.** Օպիատների կենսասինթեսարկման հնարավոր ուղղությունները:

**Օպիատների հայտնաբերման մեթոդները:** Օպիատների և դրանց մետաբոլիտների քիմիաթունաբանական հետազոտման նյութը առավելապես կենդանի օրգանիզմի պլազմայի և/կամ արյան շիճուկն է: Օպիատների կոնցենտրացիան ամբողջական արյան մեջ ավելի բարձր է, քան շիճուկում կամ պլազմայում: Դատաքիմիական հետազոտությունների նպատակով արյունը վերլուծում են ամբողջությամբ՝ հաշվի առնելով այն, որ մորֆինն առավելապես կուտակվում է էրիթրոցիտներում, իսկ նրա գլյուկուրոնիդները պահեստավորվում են պլազմայում: Մեզում հայտնաբերում են հերոինը՝ առավելապես 6-ՄԱՍ մետաբոլիտի, մորֆինի և կորդեինի ձևով: Ներկայացված արդյունքները ստացվել են բարձրարդյունավետ գազ-հեղուկային քրոմատագրության (ԲԱՅՔ) միջոցով:

Չետազոտման արդյունքները որոշ չափով պայմանավորված են նաև վերլուծվող նյութի պահպանման պայմաններով: Մինչև անալիտիկ վերլուծություն կատարելը, արյունը սառեցվում է  $-20^{\circ}\text{C}$ -ում, իսկ վերլուծվող նյութերը պահպանելու նպատակով որպես կոնսերվանտ (կայունացնող) արյանն ավելացվում է բյուրեղական նատրիումի ֆտորիդ: Վերջինիս առկայությամբ մորֆինի ընդհանուր կոնցենտրացիան արյան մեջ անգամ սենյակային ջերմաստիճանում մնում է կայուն մինչև 2 տարի:

Ժամանակակից անալիտիկ թունաբանությունը հնարավորություն է տալիս 20մգ մազում իմունային կամ զանգված-լուսաչափ-քրոմատագրության մեթոդով հայտնաբերելու օպիատները:

Ընդհանուր առմամբ թմրաբեր ցավազրկողներով, իսկ մասնավորապես մորֆինով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույնները դասակարգվում են՝

ա) ֆիզիկական ներհակորդների (ակտիվացված ածուխ՝ աղիքների վացման նպատակով),

բ) քիմիական ներհակորդների (KMnO<sub>4</sub>-ի 0,05%-անոց լուծույթ աղիքների վացման նպատակով): Հակաթույնի ազդեցության հիմքում նրա քայքայումից առաջացող ատոմար թթվածնի՝ մորֆինին օքսիդացնելու (իր ոչ ակտիվ ածանցյալների) ունակությունն է: Երկու դեպքում էլ դրանց կիրառումը անկախ է մորֆինի ներարկման մեթոդից, որն արյան մեջ գոյություն ունի լիպիդներում լուծվող չեզոք մոլեկուլի ձևով և աղիքներ է ներթափանցում պարզագույն դիֆուզիայի ճանապարհով:

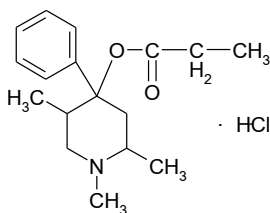
գ) Ֆիզիոլոգիական ներհակորդների, որոնք իրենց հերթին բաժանվում են մրցակցային և ոչ մրցակցային տեսակների:

Ոչ մրցակցային ներհակորդ է ատրոպինը, որը, լինելով M-խոլինապաշարիչ, կարգավորում է շնչառական կենտրոնները, հանում է մկանային սպազմը և հազվասրտությունը:

Մրցակցային ներհակորդներ են նալոքսոնը, նալտրեքսոնը, որոնք, լինելով բոլոր տիպի օպիատային ընկալիչների ներհակորդներ, արդյունավետ են ցանկացած թմրաբեր անալգետիկով թունավորումների դեպքում:

#### 4.14. 2. Պրոմեդոլ

Պրոմեդոլը մորֆինի դեղաբանական անալոգն է: Կիրառվում է տարբեր հիվանդությունների՝ վնասվածքների, խոցային հիվանդությունների և որպես ցավազրկող՝ սրտամկանի ինֆարկտի նախավիրահատական և հետվիրահատական միջամտությունների դեպքում: Այն թուլացնում է ուղեղի մեծ կիսագնդի գրգռվածությունը:

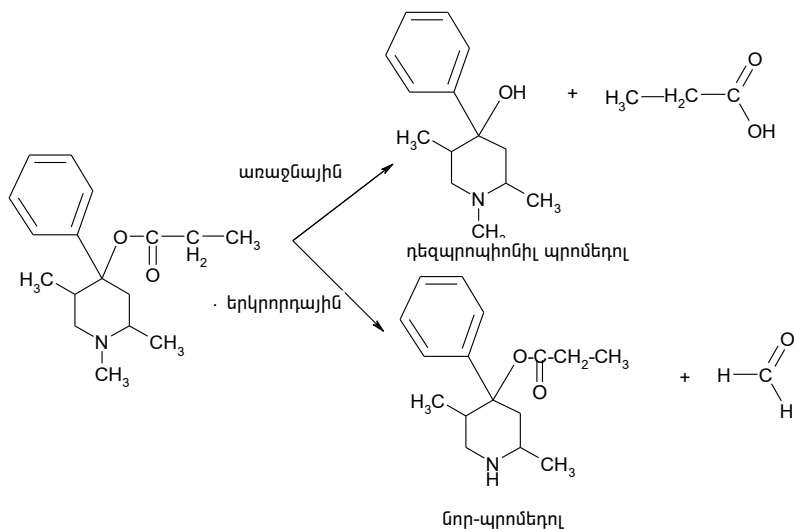


**Նկար 4.29. Պրոմեդոլ (1,2,5-տրմեթիլ-4-պրոպիոնիլ-օքսի-4-ֆենիլ պիպերիդինի հիդրոքլորիդ):**

ԿՆՀ-ի վրա ունեցած ազդեցությամբ մոտ է մորֆինին, սակայն ի տարբերություն վերջինիս՝ այն քիչ է ճնշում շնչառական և փսխումային համակարգը: Հաճախակի կիրառումը հանգեցնում է կախյալության առաջացման, որը թերևս առավել թույլ է արտահայտված, քան կարող են առաջացնել մորֆինը և նրա ածանցյալները:

Պրոմեդոլի մետաբոլիզմը մանրամասն ուսումնասիրված չէ: Սակայն փորձարարական հետազոտություններից ստացված տվյալների համաձայն՝ կենդա-

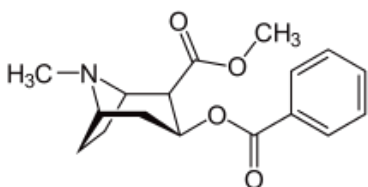
նինների դեպքում հայտաբերվել են մետաբոլիզմի և՛ առաջնային, և՛ երկրորդային նշանակության մետաբոլիտներ: Դրանք համապատասխանաբար դեղի հիդրոլիզի (4-դեզպրոպիոնիլ պրոմեդոլը) և N-դեզմեթիլացման (նորպրոմեդոլ) արգասիքներն են (նկ. 4.30):



**Նկար 4.30.** Պրոմեդոլի կենսափոխակերպման գծանկարը:

#### 4.14.3. Կոկաին և նրա տարածությունները

Կոկաինն ալկալոիդ է, որն անջատվել է 1860թ. կոկի թփի տերևներից (Erytroxylon coca), համարվել է բացառապես անվտանգ խթանիչ և կիրառություն գտել տեղային ցավազրկողի դերում: Որպես թմրաբեր միջոց՝ այն կիրառվում է տարբեր քիմիական մոդիֆիկացիաներով (հիմք, աղ), ինչպես նաև խառնուրդի կազմում՝ այլ թմրանյութերի հետ: Կոկաինը ներառվել է բազմաթիվ դեղամիջոցների և ըմպելիքների բաղադրության մեջ:



**Նկար 4.31** Կոկաին:

Սինթետիկ կոկաինը ստանում են էկգոնինից: Այն արդյունավետ խթանիչ է, առաջացնում է էյֆորիա, պաշարում դոֆամինի հետներծծումը: Հետևաբար կոկաինի կրկնվող քանակները կարող են սպառել դոֆամինի պահուստները, ինչը նույնպես բացատրում է հոգեկան կախյալության զարգացումը և կոկաինի նկատմամբ տոլերանտության ձևավորումը:

Կոկաինով սուր թունավորումներն արտահայտվում են ԿՆՅ-ի դրդմամբ, վայրէջք հերթականությամբ՝ կեղևից մինչև ողնուղեղ: Դիտվում է էյֆորիա, անհանգստություն, ցնորագարություն, ռեֆլեքսների ուժեղացում, հաճախասրտություն, գերճնշում, բերի լայնացում, փսխում: ԿՆՅ-ի դրդմանը հաջորդում է ծանր

ընկճախտը՝ գիտակցության կորուստ, պարանոիդ խաթարումներ, «կոկաինային փսիխոզ», ռեֆլեքսների բացակայություն, կմախքային լարվածության անկում: Հոգեկան շեղումներն ի հայտ են գալիս ձայնային հալյուցիցիաներով, ծանր դեպրեսիաներով, որին հաջորդում են տրամադրության արագ փոփոխությունները, իսկ մահը վրա է հասնում շնչառական կենտրոնի կաթվածից: Թերևս կոկաինին հատուկ է այն ծանր աբստինենտ համախտամիջը, ինչը դիտվում է թմրաբեր անալգետիկներով (մորֆինի և հերոինի) ձևավորող կախյալության դեպքում:

**Կոկի քսուք:** Ստացվում է կոկի թփի տերևներից: Կոկաինի բաղադրությունը քսուքում 40-90% է: Վերջինիս հետ առկա են որոշ լցանյութեր, ինչպես նաև հարակից ալկալոիդներ: Կոկի քսուքը կիրառում են ինչպես առանձին, այնպես էլ ձիափուշի խառնուրդի ձևով:

**Կոկաին հիդրոքլորիդ:** Հիմնականում սպիտակ, բարձրադիսպերս փոշի է, երբեմն խոնավ և բնութագրական հոտով: Արտահանող երկրներից ներմուծվող կոկաինը պարունակում է 80-90% կոկաինի հիդրոքլորիդ և հազվադեպ է պարունակում խառնուրդներ կամ լցանյութեր:

Անօրինական վաճառվող կոկաինին (կոկաինի «փողոցային» ձևեր) ավելացվում է 12-75% չվերահսկվող սինթետիկ տեղային անեսթետիկներ (լիդոկաին, պրոկաին, բենզոկաին), որոշ հոգեխթանիչներ (ամֆետամին, կոֆեին) կամ էլ ածխաջրեր (լակտոզ, գլյուկոզ, օսլա, մանիտոլ և այլն): Որոշ դեպքերում այն պարունակում է բորաթթու և սոդա, որոնցից կոկաինի արտաքին տեսքը չի փոխվում:

Կոկաինի հիդրոքլորիդի մահացու և թերապևտիկ չափաքանակները տարբերվում են մոտ 1000 անգամ (միջին թերապևտիկ չափաքանակը 1,5 մգ/կգ է, թունավորը՝ 500մգ/կգ, մահացուն՝ 1,2 գ/կգ):

Հոգեկան շեղումներն ի հայտ են գալիս ձայնային հալյուցիցիաներով, ծանր դեպրեսիաներով, որին հաջորդում են տրամադրության արագ փոփոխությունները: Չափաքանակները խախտելու դեպքում նկատվում է բքի լայնացում, հաճախասրտություն, հիպերտենզիա:

**Կրեկ:** Կոկաինի հիմնային ձևն է, ստանում են՝ հիմնային միջավայրից կոկաինի հիդրոքլորիդը օրգանական լուծիչով (եթերով) լուծազատելով: Հիմնային կոկաինն անջատվում է շագանակագույն նստվածքի ձևով, որը չորացնում են, կտրտում մանր կտորների կամ հատիկների: Ծխելու դեպքում կոկաինն անցնում է թոքեր: Ազդեցությունը սկսվում է անմիջապես և տևում մոտ 10 րոպե:

**Սպիդդոլ:** Սպիդդոլը կրեկի և հերոինի խառնուրդ է՝ օժտված խիստ թմրաբեր ակտիվությամբ: Այն առավելապես ծխում են:

Կրեկն այս խառնուրդում ծայրահեղ ինտենսիվ, բայց կարճատև ազդեցության (8-10 րոպե տևողությամբ) խթանիչ է, որին հաջորդում է ուժեղ նյարդային գրգռումը և ծանր ընկճախտը: Հերոինը ցուցաբերում է սեղատիվ ազդեցություն, որը տևում է 4 ժամ՝ հակազդելով կրեկի առաջացրած ընկճախտին: Սպիդդոլի մշտական օգտագործումն առաջացնում է կոկորդի, թոքերի հիվանդություններ:

**Կոկաինի տոքսիկոկինետիկան:** Կոկաինի կինետիկական առանձնահատկությունները՝ ներծծման, բաշխման, մետաբոլիզմի և արտազատման արագությունները խիստ պայմանավորված են վերջինիս օրգանիզմ ներթափանցելու ուղիներով:

ա) Ծխելու ճանապարհով 5 րոպեի ընթացքում արյան մեջ ստեղծվում է դրա առավելագույն կոնցենտրացիան, որն այնուհետև արագ նվազում է: Այս դեպքում դիտվում է արտահայտված, բայց ոչ տևական ազդեցություն:

բ) Կոկաին հիդրոքլորիդի ն/ե ներարկման դեպքում ազդեցությունն ի հայտ է գալիս 0,5-2 րոպեի ընթացքում: Կենսամատչելիությունն այս դեպքում 20-40% է:

Կոկաինը և դրա մետաբոլիտ նորկոկաինը լիպոֆիլ նյութեր են, հեշտությամբ հաղթահարում են ԱՌԴ-ը: Հատկապես նման ունակությամբ է օժտված կոկաեթիլեն մետաբոլիտը, որին վերագրում են արտահայտված կարդիոտոքսիկ հատկություններ: Մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում դրանք կուտակվում են ճարպային հյուսվածքներում:

Կոկաինի մյուս մետաբոլիտները՝ բենզոիլէկոնինը և էկոնինը բևեռային միացություններ են և ունակ չեն (ծայրահեղ դեպքում թերապևտիկ չափաքանակներով) հաղթահարելու ՈԲԱՊ-ը:

Ոչ ֆերմենտատիվ հիդրոլիզի հետևանքով կորցնելով բարդ եթերային մեթիլ խումբը՝ կոկաինը հիդրոլիզվում է մինչև բենզոիլէկոնին, իսկ N-դեզմեթիլացման շնորհիվ վերածվում է նորկոկաինի:

Վերոհիշյալ վերլուծություններից հետևում է, որ կոկաինի և էթանոլի համատեղ կիրառումը կարող է հանգեցնել կոկաեթիլենի, նորկոկաեթիլենի, էկոնինի էթիլ էսթերի առաջացմանը, որոնցից առավել թունավոր կոկաեթիլենի առաջացման կիսապարբերությունը 148 րոպե է: Արյան մեջ, լյարդում, ուղեղում, մեզում նրա կոնցենտրացիան գերազանցում է կոկաինին և հատկապես երկար է պահպանվում դիակի լյարդում: Այն կարող է առաջանալ նաև կոկաինը սպիրտում երկար պահելու դեպքում:

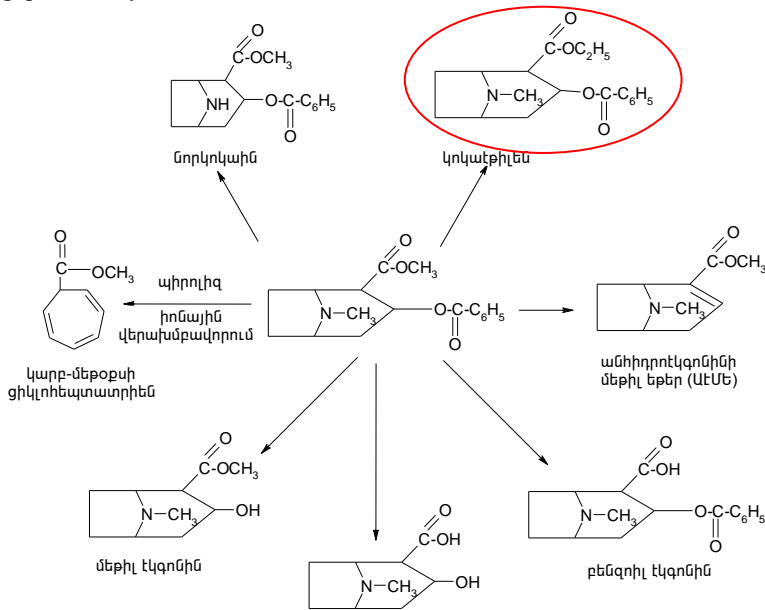
Քանի որ էկոնինը կոկաինի, մեթիլէկոնինի և բենզոիլէկոնինի in vivo և in vitro քիմիական հիդրոլիզի վերջնանյութն է, ուստի կոկաինով թունավորումների դեպքում այն կարելի է օգտագործել որպես փորձանմուշ: Մինչդեռ կոկաինի միջին պիրոլիզից՝ ծխելու դեպքում առաջանում է ցնդող նյութ՝ անհիդրոկոկաինի մեթիլէսթերը, որն էլ իր հերթին կարող է փորձանմուշ ծառայել կրեկ ծխելու դեպքում:

Ֆերմենտատիվ հիդրոլիզի հետևանքով (պլազմայի խլինէսթերազի մասնակցությամբ) պլազմայում և լյարդում կոկաինն արագ մետաբոլվում է և կորցնելով բենզոիլ խումբը՝ առաջացնում է մեթիլէկոնին, մինչդեռ բենզոիլէկոնինը իներտ է այդ ֆերմենտի նկատմամբ:

Արյան մեջ՝ pH-ի ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում (7,4) դեպքում կոկաինը և մեթիլէկոնինը քիմիական հիդրոլիզի հետևանքով կորցնում են բարդ



Եթերային մեթիլ խումբը՝ համապատասխանաբար առաջացնելով բենզոիլ-կոգնին և էկոգնին: Հիդրոլիտիկ փոխանակության հետևանքով կոկաինի և մեթիլէկոգնինի քանակությունն արագ նվազում է: Այսպիսով, pH-ի ֆիզիոլոգիական ցուցանիշների դեպքում, ի տարբերություն բենզոիլէկոգնինի, մեթիլէկոգնինը չի պահեստավորվում արյան մեջ: Կոկաինը ենթարկվում է սպոնտան հիդրոլիզին մեզում, կենդանի մարդու արյան պլազմայում և հիմնային լուծույթներում: Կոկաինի մետաբոլիտներ բենզոիլէկոգնինը և մեթիլէկոգնինը մեզում հիմնային pH-ի դեպքում հիդրոլիզվում են մինչև էկոգնին: Կոկաինի կենսափոխարկումը ներկայացված է նկ. 4.32-ում:



**Նկար 4.32.** Կոկաինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Որպես կոկաինի ներհակորդ՝ գրգռման փուլը ճնշելու նպատակով կիրառվում են.

- սեդատիվ տազնապամարիչներ՝ սիբազոն, ֆենագեպամ:
  - Ծանր աստիճանի թունավորումների դեպքում իրականացնում են՝
  - շնչափողահատում (տրախեոտոմիա),
  - թոքերի արհեստական օդափոխություն:
- Հակակոկաինային թերապիայի նպատակով կիրառում են՝
- եռափուլ հակադեպրեսանտ դեզիպրամին (նորադրենալինի ներյոնային հետզավթումը ընկճելու նպատակով):
  - հակադեպրեսանտներից՝ ֆլուօքսետինը և թմրաբեր ցավազրկեղներից՝ բուպրոպրոֆինը կիրառում են սերոտոնինի ներյոնային հետզավթումը ընկճելու նպատակով:

Թունավորման դեպքում կիրառում են դոֆամոմինետիկ (միդանտան):

**4.14.4. Կոկաինը հայտնաբերող կենսաբանական հումքեր**

Թույլը որոշելու համար անհրաժեշտ է հետազոտել թուքը: Ծխելու հետևանքով կոկաին հիմքը ենթարկվում է պիրոլիզի, և առաջանում է անհիդրոէկզոնինի մեթիլ էսթերը, որը հայտնաբերելու հավանականությունը բավականին մեծ է և կրել ծխողների դեպքում կարող է կոկաինը հայտնաբերելու փորձանմուշ լինել: Վերջինիս բաղադրությունը թքում հասնում է 558-4374 մգ/մլ (ծխելուց 2 րոպե հետո): Կոկաինը արագ հայտնաբերելու մեթոդ է նաև մոմլաթների օգտագործումը, որը կլանում է անջատվող քրտինքը: Կոկաինը չարաշահելու փաստն ակնհայտ է դառնում, երբ հետազոտման են ենթարկում մազերը: Գերկրիտիկական հեղուկ լուծազատման մեթոդով այն կարելի է առանձնացնել և ենթարկել քրոմատագրային վերլուծության:

Թմրամոլների մազերում դրա քանակը տատանվում է մինչև 0,037-129,68 մգ/մգ: Կոկաին երկարատև օգտագործելու հետևանքով (մինչ թունավոր ախտանշանների ի հայտ գալը) թմրամոլների մազերում (արմատից 2 սմ վեր) հայտաբերվել է 53,7մգ/մգ թմրանյութ, որի քանակությունը ծանր թունավորման սուր փուլում աճում է մինչև 98,0 մգ/մգ, երբ արյան մեջ դրա կոնցենտրացիան 2,3մկգ/գ է:

Քանի որ կոկաինի համեմատաբար մեծ քանակները կուտակվում են ուղեղում և միաժամանակ կայուն են, ուստի հնարավորություն է ընձեռվում դատաբիմիական հետազոտման առարկան դարձնելու ուղեղային հյուսվածքները:

#### 4.14.5. Կոկաինով թունավորումների դեպքում ցուցաբերվող առաջին օգնությունը

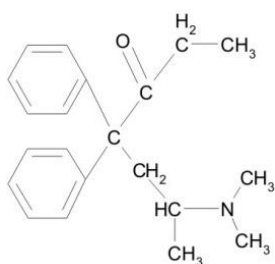
Կոկաինով սուր թունավորումների դեպքում, եթե այն ԱՄՏ բնույթի է, անհրաժեշտ է կատարել ստամոքսի լվացում 0,1%-անոց  $KMnO_4$ -ով, միաժամանակ նշանակել թույլը ադսորբող միջոցներ և լուծողական: Լորձաթաղանթներից հեռացնելու նպատակով խորհուրդ է տրվում կատարել լվացում նատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթով:

Ջարկերակային բարձր ճնշումը իջեցնելու նպատակով կիրառում են նիտրոգլիցերին, նատրիումի նիտրոպրուսիդ, իսկ առիթմիան վերացնում են լիդոկաինով և դիֆենինով: Ծանր ինտոքսիկացիաների դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել արհեստական շնչառություն:

Առավել լուրջ խնդիր են քրոնիկական թունավորումները՝ կոկաինիզմը, որին վերաբերող մյուս մանրամասնությունները կքննարկվեն «Պուլմանոտոքսիկներ» բաժնում:

#### 4.14.6. Մետադոն

Մետադոնը կիրառվում է որպես թմրաբեր-ցավազրկող, պատկանում է օպիոիդների շարքին և ունի սինթետիկ ծագում: Ի տարբերություն մորֆինի՝ այն արդյունավետ է ներքին ընդունման դեպքում:



**Նկար 4.33.** Մետադոն (6-դիմեթիլամինա-4,4դիֆենիլ-3-հեպտանոն):

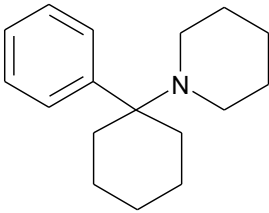
Ունի մեծ խնամակցություն օպիոիդային ընկալիչների նկատմամբ և ցուցված է հերոինային կախյալությանը հիվանդներին:

#### 4.15. Հայլուցինածիններ

Սրանք հայլուցինացիա առաջացնող այն միջոցներն են, որոնք ընդունելու դեպքում մարդը լսում և տեսնում է այն, ինչը իրականում գոյություն չունի: Գեր-չափաքանակների դեպքում աճում է ձայնային և գունային ընկալունակությունը, պատկերավոր ասած, թվում է, թե առարկաների առջև երևում է առյուծ՝ «галло»: Փոխվում է նաև ժամանակի զգացողությունը, ձևի և հեռավորության ընկալումը, խախտվում է մտածողության գործընթացը:

##### 4.15.1.Ֆենցիկլիդին (PCP)

Դեղը սիթեզվել է ներերակային թմրեցման նպատակով՝ 1950թ. ԱՄՆ-ում: «PeaCe Pillo» (խաղաղ հար). այսպես էր վերանվանվել դեղը Սան Ֆրանցիսկոյում թմրամոլների կողմից, իսկ 1960-ական թվականներին «թմրամոլների աշխարհին» հայտնի «կետամին» անվանումը ԱՄՆ-ում դարձավ Special K, որը PCP-ի քիմիական նմանակն է (նկ 4.34):



**Նկար 4.34.** Ֆենցիկլիդին  
1-(1-ֆենիլցիկլոհեքսիլ)  
-պիրոլիդին

Ներմուծման բոլոր ուղիների դեպքում PCP-ն ներծծվում է բավական լավ: Ծխելու դեպքում նրա առավելագույն կոնցենտրացիան արյան մեջ ստեղծվում է 5-15 րոպեում:

Լիարժեք տարաբաշխումը պայմանավորված է վերջինիս բաշխման ծավալի բարձր արժեքով: Մյուս կողմից դեղի կիսադուրսբերման երկարատև ժամանակամիջոցը (մի քանի ժամից մինչև մեկ օր) արդեն պայմանավորում է նրա տոքսիկ հատկությունները: Մետաբոլիզմի օքսիդացված արգասիքը (հիդրօքսիլացված ածանցյալը) և նրա գլյուկուրոնիդային մետաբոլիտների 10%-ը հայտնվում են մեզում:

Ի տարբերություն օպիատների շարքի մյուս դեղերի՝ այն չի ընկճում սըր-տանոթային և շնչառական համակարգերը: 5մգ ընդունելու դեպքում զարգանում է ալկոհոլային արբեցման պատկեր, հայլուցինացիայի դրսևորումներ, խանգարվում է ժամանակի զգացողությունը:

Կլինիկական կիրառման ընթացքում ֆենցիկլիդինային թունավորումներից ի հայտ են դառնում հոգեդիսլեպտիկ բնույթի և կողմնակի ազդեցությունների այնպիսի դրսևորումներ, ինչպիսիք են՝

- հետվիրահատական հայլուցինացիաները,
- գրգռվածությունը,
- ժամանակի զգացողության կորուստը:

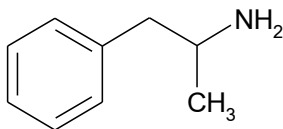
Մահացու չափաքանակը 100 մգ է: Նրա թունավոր ազդեցության հիմքում ԿՆՅ-ի գլուտամատերզիկ սինապսներում նյարդային գրգիռների փոխանցման պաշարումն է: Սակայն մեծ չափաքանակների դեպքում դիտվում են նաև այլ նյարդամիջնորդանյութային համակարգերի խաթարումներ:

• Միջին աստիճանի ծանրության թունավորումների դեպքում տրվում են բենզոլիազեպիններ:

• Ծանր թունավորումների դեպքում խորհուրդ է տրվում ախտանշանային թերապիայի կիրառում:

#### 4.15.2. Ամֆետամիններ

Քիմիական պատկանելիությանը ամֆետամինները ֆենիլալկիլամինի ածանցյալներն են և դասվում են հոգեխթանիչ դեղերի շարքին: Ծարքի առաջին ներկայացուցիչը ֆենիլ իզոպրոպիլամինն է, որն ի շնորհիվ ավագության՝ ստացել է ամֆետամին անունը:



Նկար 4.35. Ամֆետամին (ֆենիլ-իզոպրոպիլամին):

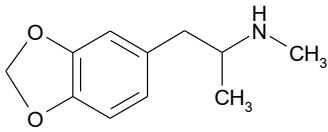
Ամֆետամինը դրդում է գլխուղեղի կեղևի ֆունկցիաները՝ բարելավելով միջնեյրոնային փոխանցումը, բարձրացնում հիվանդի շարժողական և հոգեկան ակտիվությունը, իսկ մեծ քանակներով՝ խթանում շնչառական համակարգը: Լինելով ֆենիլալկիլամինի ածանցյալ՝ ամֆետամինը ցուցաբերում է սիմպաթոմիմետիկ ակտիվություն, բայց ի տարբերություն կատեխոլամինների՝ արոմատիկ հիդրօքսիլների բացակայությունը մեծացնում է դեղի ՈԲԱՊ ներթափանցելու ունակությունը և մեծանում է ԿՆՅ-ն խթանող ակտիվությունը: Դեղի հոգեխթանիչ ակտիվությանը նպաստում է ազատ ամինախմբի առկայությունը, որովհետև այդ հատկությամբ առաջնային ամինները գերազանցում են երկրորդայիններին և ավելի մեծ չափով՝ երրորդայիններին:  $\alpha$ -դիրքում մեթիլ խմբի առկայությունը պայմանավորում է դեղի ստերիոիզոմերների գոյությունը, հետևաբար և ստերիոսելեկտիվությունը (ընդ որում, ակտիվ է դեղի S իզոմերը):

Ամֆետամինների կարդիոտոքսիկությանը վերաբերող վերլուծությունները մանրամասնորեն ներկայացվել է համապատասխան բաժնում, իսկ նյարդային համակարգի վրա ցուցաբերած ազդեցության առումով՝ նրանք կարող են առաջացնել.

- ա) շարժողական և հոգեկան գրգռվածություն,
- բ) զառանցանք (հալյուցինացիա),
- գ) ագրեսիվություն (գերակտիվություն),
- դ) էյֆորիա,
- ե) գլխացավ,
- զ) ցնցումներ,
- է) ինսուլտ,
- ը) հեմոռագիկ ախտահարում և ուղեղի այուց:

Ամֆետամինների ընդհատումը հանգեցնում է հանման ամֆետամինային համախտանիշի զարգացմանը:

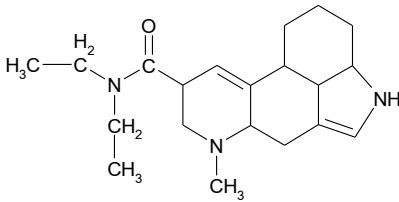
**ՄԴՄԱ<sup>5</sup>:** Առաջացնում է սերոտոնիներգիկ համակարգերի ծանր նյարդաթու-  
նային ախտահարումներ, որոնք ուղեկցվում են  
երկարատև դեպրեսիայով:



**Նկար 4.36.** ՄԴՄԱ 3,4- մեթիլենդիօքսի-  
մետամֆետամին:

#### 4.15.3. D-լիզերգինաթթվի դիէթիլամիդ (ԼԳՊԱ)

Առաջին անգամ սինթեզել է շվեյցարացի գիտնական Ալբերտ Յոֆմանը՝  
տարեկանի վրա աճած սնկերից: Հետագայում  
նույն կառուցվածքը հաստատվել է *Psilocybe*  
*Semilan oceaata* սնկում պարունակվող ակտիվ  
նյութերի համար:



**Նկար 4.37.** ԼԳՊԱ-ի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Ուժեղ հալուցիմածին միջոց է, ազդում է 30-90 րոպեի ընթացքում, 2-12ժ  
տևողությամբ, նվազագույն արդյունավետ չափաքանակը 10-25մգ է: Կիսադուրս-  
բերման ժամանակահատվածը 3-6ժ է: Սետաբոլիզմը մինչև վերջ ուսումնասիր-  
ված չէ: Թողարկվում է պատիճների, փոշու, հաբերի, երբեմն ժելատինային (դոն-  
դոլային) թաղանթների և շաքարածև կտորների տեսքով: ԼԳՊԱ-ին բնորոշ հատ-  
կություններ են.

ա) ունակ է ընկճելու ուղեղի սերոտոնիներգիկ նեյրոնների սպոնտան ակ-  
տիվությունը,

բ) օժտված է դոֆամինմետիկ ազդեցությամբ,

գ) օժտված է թույլ, բայց որոշակի խլիմոլիտիկ ազդեցությամբ,

դ) ամենավտանգավոր հետևանքը քրոնոսոմային շեղումներով ուղեկցվող  
հոգեկան խախտումներն են:

• ԼԳՊԱ-ի սպեցիֆիկ հակաթույն գոյություն չունի, սակայն թունավորումնե-  
րի դեպքում որպես սեդատիվ միջոց տրվում են բենզադիազեպիններ, բայց ոչ՝  
ֆենոթիազիններ:

• Եթե հիպերթենզիան բենզոդիազեպիններով չի հանվում, խորհուրդ է  
տրվում ֆենթոլամին կամ նատրիումի միտրոպրոլոլի:

• Որպես նեյրոլեպտիկ կիրառելի է նաև տրիֆթազինը:

• Ստամոքսի լվացումն ավելորդ է, որովհետև ԼԳՊԱ-ն ԱՍՏ-ից

ներծծվում է բավական արագ:

\* Թմրամոլների աշխատանքային մետամֆետամինները հայտնի են «Ադամ», «Եվա», «Էքստագ», «Իքս-Սի-Թի»  
(XCT) անվանումներով, որոնք համապատասխանաբար ներկայացնում են ՄԴԱ-ն (3-մեթիլենդիօքսիամ-  
ֆետամին), ՄԴՄԱ-ն (3,4-մեթիլենդիօքսիմետամֆետամին) և այլն (տես «Թունագիտական քննիչ» դասա-  
գիրքը):

#### 4.16. Պերիֆերիկ օրգան-համակարգերի նյարդային կարգավորումը խաթարող նյութեր

Նյարդատոքսիկանտների ազդեցության հիմնական դրսևորումները կենսականորեն կարևոր օրգանների և համակարգերի (սիրտ-անոթային, շնչառական, շարժողական) նյարդային կարգավորման մեխանիզմների խաթարումներն են: Կոնվուլսանտներով, թմրաբերներով, հոգեդիսլեպտիկներով հարուցված թունավորումները հանգեցնում են ինչպես շնչառության հաճախականության և խորության, սրտային ռիթմի և զարկերակային ճնշման խաթարումների, այնպես էլ բազմաթիվ վեգետատիվ ռեակցիաների ինտենսիվացման, որոնք հաճախ կարող են մահվան պատճառ դառնալ: Գոյություն ունեն նյութեր, որոնց ազդեցության հիմքում կենսականորեն կարևոր օրգանների և համակարգերի նյարդային կարգավորման պերիֆերիկ մեխանիզմներն ընտրողաբար խաթարելու ունակությունն է: Լինելով ՌԻԱՊ-ը չներթափանցող (կամ վատ ներթափանցողներ)՝ վերջիններս իրենց ազդեցությունն են թողնում նյարդային բջիջներից դեպի տարբեր օրգաններ գրգռի փոխանցման գործընթացի վրա և դրանով իսկ վտանգում ազդանշանների փոխանցումը նյարդաթելերով:

Նյարդային համակարգի պերիֆերիկ հատվածի խոլիներգիկ և կատեխոլիներգիկ սինապսներում նյարդային գրգռների փոխանցումը խաթարող նյութերից առավել հայտնի են կարբամատները, օձի թույնից անջատված որոշ նեյրոտոքսիններ և բոտուլոտոքսինները:

##### 4.16.1. Օձի թույն

Elapidae ընտանիքին պատկանող օձի թույնը պարունակում է տարբեր նեյրոտոքսիններ, որոնք խոլիներգիկ նյարդամկանային հանգույցներում ընտրողաբար են ազդում նյարդային գրգռի փոխանցման մեխանիզմների վրա:

Օձի թույներում առկա բոլոր նեյրոտոքսինները (կրոտոքսին, նոտեքսին,  $\beta$ -բունդոտոքսին) ցուցաբերում են ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub> ակտիվություն, ընդ որում, ֆերմենտի կատալիտիկ կենտրոնն ունի ֆունկցիոնալ նշանակություն տոքսիկ ազդեցության իրագործման հարցում: Հետաքրքիր է նաև այն փաստը, որ բազմաթիվ հայտնի և միանգամայն տարբեր համակարգերից (կաթնասունների ենթաստամոքսային գեղձից, մեղվի թույնից) անջատած ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub>-երի մեծամասնությունը, չնայած իրենց բարձրասպեցիֆիկ ֆերմենտային ակտիվությանը, նյարդատոքսիկություն չեն ցուցաբերում: Եթե վերջիններս ոչ ընտրողաբար են կապվում ցանկացած տեսակի ֆոսֆոլիպերիդների, այդ թվում նաև ոչ սինապտիկ կենսաբանական թաղանթների հետ (հետևաբար դրանք սպեցիֆիկ նյարդատոքսիկանտների շարքին չեն դասվում), ապա օձի թույնում եղած նյարդատոքսիկ ֆոսֆոլիպազները ընկճում են սպոնտան և դրդամբ (շարժիչ նեյրոնների նյարդային վերջավորություններով և վեգետատիվ նյարդային համակարգի խոլիներգիկ նյարդաբջիջներով) հարուցվող ացետիլխոլինի ձերբազատումը:

Տոքսինների ազդեցության մեխանիզմին վերաբերող մանրամասները մինչև վերջ պարզաբանված չեն, սակայն ենթադրվում է, որ տարբեր տոքսիններ

կապվում են նախասինապտիկ կառույցների տարբեր կայքերի հետ: Ենթադրվում է, որ նյարդատոքսիկ ֆոսֆոլիպազները ընտրողաբար կապվելով այդ թաղանթների որոշակի կայքերի հետ, առաջացնում են կայքի շուրջ եղած թաղանթների ֆոսֆոլիպցերիդների ոչ սպեցիֆիկ քայքայում՝ ակտիվագրելով սինապտիկ կառույցները: Զուրկ լինելով ՌԻԱՊ ներթափանցելու ունակությունից (կառուցվածքային որոշակի տարբերությունների պատճառով)՝ իրենց ազդեցությունը իրացնում են ընդամենը պերիֆերիաներում, հիմնականում նյարդամկանային սինապսներում, որտեղ նյարդային գրգիռների փոխանցման պաշարումը զարգանում է երեք փուլով.

✓ Առաջին 5-10 րոպեների ընթացքում՝ ազդեցությունից անմիջապես հետո, առաջանում է նյարդաթելերի դրդումից ձերբազատվող ացետիլ խոլինի աննշան քանակներ:

✓ Հաջորդող 30-60 րոպեների ընթացքում նեյրոնների ակտիվացման հետևանքով գրանցվում է միջնորդանյութի առատ ձերբազատում:

✓ Հետագա 60-120 րոպեների ընթացքում նկատվում է ացետիլ խոլինի ձերբազատման աստիճանական նվազում՝ ընդհուպ լրիվ սպառում: Այն դեպքում, երբ փորձարարական պայմաններում կիրառվում է ֆոսֆոլիպազային ակտիվությունը ընկճված տոքսիններ, ապա վերարտադրվում է թույնի տոքսիկ ազդեցության միայն առաջին փուլը: Լատենտ ժամանակահատվածի կլինիկական տևողությունը 60 րոպեից պակաս չէ: Ներթափանցող թույնի չափաքանակների ավելացումը չի հանգեցնում այդ ժամանակահատվածի կրճատման: Լատենտ ժամանակահատվածում տոքսինները անդարձելի են կապվում նյարդային վերջավորությունների հետ: Ինտոքսիկացիայի պարալիտիկ փուլում էլեկտրոնամիկրոսկոպիկ հետազոտություններով հաջողվել է հայտնաբերել խոլիներգիկ սինապսների նախասինապտիկ հատվածի կառուցվածքային խախտումներ, ինչպես նաև միտոքոնդրիումների ուռճացում և քայքայում, սինապտիկ վեզիկուլների (բշտերի) նշանակալի նվազում:

Կենսապատվաստանյութ ստանալու նպատակով երկու տարբեր նյարդատոքսիկ ֆոսֆոլիպազների (A<sub>2</sub>) միաժամանակյա ձվադրման պայմաններում նյարդային գրգիռի փոխանցման պաշարումն ընթանում է առավել մեծ արագությամբ, քան առանձին-առանձին՝ անգամ տոքսիններից յուրաքանչյուրի կրկնակի չափաքանակների ներմուծման դեպքում: Վերոհիշյալ բոլոր տոքսինները, բացառությամբ β-բուլգոտոքսինի, միաժամանակ ցուցաբերում են միտոքսիկ ազդեցություն՝ հատկապես կաթնասունների կմախքային մկանների վրա: Նյութի միջմկանային ներարկումն ուղեկցվում է ներարկման տեղում զարգացող սուր նյարդային միոպաթիայով:

#### 4.16.2. Բոտուլոտոքսին

Բոտուլոտոքսինը սպիտակուցային բաղադրությամբ նյութ է, և թունավորումը հարուցվում է *Clostridium botulinum* միկրոօրգանիզմներով: Այդ մանրէները զարգանում են սպիտակուցային միջավայրերում (անաերոբ պայմաններում) և



դառնում են զանգվածային սննդային թունավորումների (ապխտած սննդամթերք, հին պահածոներ, սնկեր) պատճառ:

Ներկայումս հայտնի են տոքսինների A, B, C, D, E, F տիպեր, որոնք նմանակում են միմյանց կառուցվածքով և թունավոր ակտիվությամբ: Բոտուլոտոքսինը 150 000 մոլ զանգվածով սպիտակուց է՝ բաղկացած երկու ենթամիավորներից (M.Ձ=100 000 և 50 000) և գուրկ սպիտակույծ և ֆոսֆոլիպազային ակտիվությունից: Տոքսիններն անջատվում են բյուրեղական ձևով, ջրային լուծույթում մասամբ հիդրոլիզվում են, սակայն լուծույթի թունավորությունը պահպանվում է նույնիսկ մեկ ժամ տևողությամբ եռալու պայմաններում: Մահացու չափաքանակը 5 մգ/կգ է:

Ապացուցվել է, որ բոտուլոտոքսինն *in vitro* պաշարում է նյարդամիջնորդանյութի ինչպես ինքնաբուխ (սպոնտան), այնպես էլ միջնորդավորված ձերբազատումը նյարդամկանային սինապսներում: Յետսինապտիկ ընկալիչների զգայնությունը ացետիլխոլինի նկատմամբ չի փոխվում: Ազդանշանի փոխանցման պաշարումը չի ուղեկցվում ացետիլխոլինի սինթեզի և պահպանման գործընթացին թույնի ցուցաբերած մասնակցությամբ:

*In vitro* հետազոտություններից պարզվել է, որ նյարդաբջջի ծայրամասի սպոնտան և մակածված ակտիվությունը, երբ ինկուբացիոն միջավայր է ներմուծվում թույնի  $10^{-8}$ M կոնցենտրացիային համարժեք քանակ, 60-90ր. ընթացքում ընկճվում է 90%-ով, իսկ հաշվարկները ցույց են տվել որ սինապսի լրիվ պաշարման համար բավարար է թույնի 10 մոլեկուլ: Յատկապես բոտուլոտոքսին B-ն վնասում է VAMP-ը (vesicle-associated membrane protein), կապում սինապտոթազմինը (SNAP-25)՝ հանգեցնելով կաթվածի: Սինապտոթազմինը համալիր է, որի միջոցով իրագործվում է մեդիատորներով լցված վեզիկուլների միաձուլումը նախասինապսային թաղանթի հետ:

Թեպետ տոքսինի լետալ չափաքանակների դեպքում 4-ամինապիրիդինը (*in vitro* և *in vivo* փորձարկումներում) ժամանակավորապես (մոտ 1-2 ժամ) կարգավորում է տուժածի շարժողական ակտիվությունը, բայց խիստ թունայնության և կարճատև ազդեցության պատճառով այն չի կարող հանդես գալ արդյունավետ հակաթույնի դերում:

#### 4.17. Իոնային անցուղիների պաշարիչներ

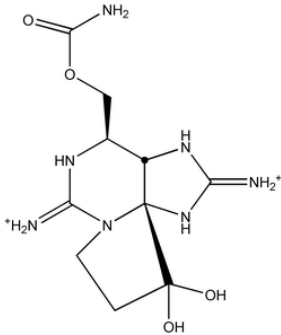
Այս խմբի նյութերը չեն կարող համարվել ընտրողական նյարդատոքսիկանտներ այնքանով, որ, պաշարելով իոնային անցուղիները, ազդում են օրգանիզմի բոլոր տեսակի բջջաթաղանթների (նյարդային, մկանային, գեղձային) վրա: Յետևաբար դժվար է որոշել, թե սուր ինտոքսիկացիայի պաթոգենեզում նշված կառույցներից որի ախտահարումն է առաջնայինը: Այնուամենայնիվ, անկախ ազդեցության մեխանիզմի յուրատեսակությունից՝ ներքոբերյալ տոքսիններով հարուցվող ծանր ախտահարումների դրսևորումները հիշեցնում են ավանդական նյարդատոքսիկներով հարուցվող թունավորումներ և նպատակահարմար ենք գտնում դրանք դասակարգել այս բաժնում:

Այս խմբի տոքսիկանտների մանրամասն ուսումնասիրված ներկայացուցիչներից են սակսիտոքսինը և տետրոդոտոքսինը:

#### 4.17.1.Սաքսիտոքսին

Սաքսիտոքսինը (նկ. 4.38) ոչ սպիտակուցային բնույթի և խիստ թունավոր նյութ է, որն անջատվել է *Saxidomus* տեսակի կակղամորթների հյուսվածքներից և ստացել «կակղամորթերի կաթվածային թույն» անվանումը:

Առավել ուշ հայտաբերվել է, որ սակսիտոքսինը վերջիններիս օրգանիզմ է ներթափանցել *Conyaulax catenella* տեսակի միաբջջիչներով, որոնք սնունդ են *Saxidomus* տեսակի համար: Ձանգվածային բազմացման պայմաններում դրանք իրենց հյուսվածքներում կուտակում են մեծաքանակ տոքսիններ, որոնք, չվտանգելով իրենք իրենց, դառնում են բնակչության զանգվածային թունավորումների պատճառ:



**Սկար 4.38.**

Սաքսիտոքսինի մոլեկուլի կառուցվածքը

տարվա եղանակով և այլ պայմաններով:

Ջրում և օրգանական լուծիչներում լավ լուծելի, ամորֆ փոշի է, որը, պայմանավորված հումքի տեսակով՝ չունի հաստատուն բաղադրություն (միջին  $M_r=372$ ) և որի ապացույցն է այն փաստը, որ տարբեր «աղբյուրներից» ստացված սաքսիտոքսինի մոլեկուլները ամբողջությամբ նույնական (իդենտիկ) չեն:

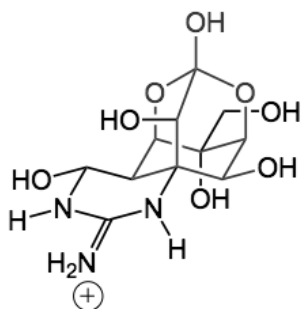
Սահացու չափաքանակը մարդու համար 0,004-0,01 մգ/կգ է: Այն հեշտությամբ ներծծվում է աղիքներով և նույն արագությամբ էլ արտազատվում մեզով: Սակսիտոքսինի տոքսիկոկինետիկան մանրամասն ուսումնասիրված է, սակայն ԱՌԴ-ներթափանցելու հարցը դեռևս վիճելի է: Սաքսիտոքսինով թունավորումները կարող են ունենալ զարգացումների տարբեր՝ ա) ստամոքսաղիքային, բ) ալերգիկ, գ) պարալիտիկ ընթացք: Վերջինս հանդիսանում է տիպիկ ձև: Թունավորման ախտանշաններն ի հայտ են գալիս թույնի ներթափանցումից 30 րոպե անց և ուղեկցվում են ատաքսիայով, մարմնի անկշռելիության զգացումով: Սկսվելով վերջավորություններով՝ շարժողական մկանների կաթվածը տարածվում է մկանների ուրիշ խմբերում:

Սաքսիտոքսինի թունավոր ազդեցության թիրախը նյարդային բջջիչների և միոցիտների թաղանթների Na-ական անցուղիների արտաքին ակտիվացման

դարպասներն են, երբ թույնն առաջացնելով դարձելի համալիր թաղանթների էլեկտրագրգիռ նատրիումական անցուղիների սպիտակուցների հետ՝ ամբողջությամբ պաշարում է  $\text{Na}^+$  իոնի մուտքը բջջի ներս, դրանով իսկ ընկճելով գործողության պոտենցիալի ձևավորումը: Մահը զարգանում է շնչառական մկանների կաթվածից և կտրուկ թերճնշումից՝ անոթաշարժ նյարդերի ազդակների փոխանցման խանգարման հետևանքով: Ապացուցվել է, որ սպիտակուցի համար փոխազդեցության թիրախ է թույնի բաղադրության մեջ առկա գուանիդինային խմբավորումը:

#### 4.17.2. Տետրոդոտոքսին

Տետրոդոտոքսինը (նկ. 4.39) հայտնաբերվել է մի շարք կենդանի օրգանիզմների, այդ թվում ձկների (70 տեսակից ավելի, որոնց շարքում նաև չորսատամնաձևերի (Tetrodontidae ընտանիքի), սալամանդների որոշ տեսակների հյուսվածքների, և մոտ երեք տեսակի (այդ թվում *Atelopus* ցեղերի) գորտերի մաշկում): Ճապոնիայում որպես դելիկատես կիրառվող ֆուգու ձկան խոհարարական ոչ ճիշտ մշակման պատճառներով պայմանավորված՝ յուրաքանչյուր տարի արձանագրվում են տասնյակ թունավորումներ: Տետրոդոտոքսինը նաև ԿՆՅ-ն ախտահարող միջին ասիական կորբայի թույնի (ասպիդների ընտանիքից) հիմնական բաղադրամասն է:



Այն անգույն փոշի է, լավ լուծվում է ջրում, կայուն է սենյակային ջերմաստիճանում ( $M_r=319,3$ ), և անկախ ներմուծման ձևից՝ թունավորման ախտանշանները գործնականորեն նույնն են:

**Նկար 4.39.** Տետրոդոտոքսինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Օրգանիզմ անցնելուց 10-40 րոպե հետո դրսևորվող ախտանշանները (ատաքսիա, գլխապտույտ, խոսքի աղավաղում) կարող են պայմանավորված լինել թույնի՝ ԿՆՅ-ի բջիջների վրա ունեցած ազդեցությամբ: Թունավորման ամբողջ ընթացքում գիտակցությունը պահպանվում է, աստիճանական զարգացող կաթվածը տարածվում է վերջույթներից մինչև ամբողջ մկանային համակարգ: 6 մգ/կգ չափաքանակները կարող են հանգեցնել մահացու ելքի: Ընդհանուր առմամբ մահը վրա է հասնում 6-24 ժամվա ընթացքում, սակայն շնչառական մկանների կաթվածի և ասֆիքսիայի հետևանքով երբեմն դրսևորվում են թունավորման առավել արագացված դեպքեր (մեկ ժամվա ընթացքում):

ԿՆՅ-ի ախտահարումը դրսևորվում է խլությամբ, թունավոր հոգեզարույթյան (փսիխոզի) զարգացմամբ, դողով և շարժողական ֆունկցիայի խանգարումներով, իսկ խայթի տեղում առաջանում է հյուսվածքների այտուց, հիպերեմիա և հեմատոմա:

Ենթադրվում է, որ տեսորոտոքսիների հիպոթենզիվ ազդեցությունը կարող է պայմանավորված լինել արյունատար անոթների մկանների հարաձուղ կաթվածով և նյարդային գրգռի հաղորդչականության խաթարմամբ:

Տեսորոտոքսինն ազդում է բջջի միայն արտաքին թաղանթի կողմից՝ պաշարելով նատրիում իոնների ներթափանցումը բջիջ և ընկճելով գործողության պոտենցիալի ձևավորումը:

Ենթադրվում է, որ տեսորոտոքսիների մեկ մոլեկուլն ամբողջապես պաշարում է մեկ իոնային անցուղի: Իոնային անցուղիների սպիտակուցների փոխազդեցությունը տոքսիների հետ՝ դարձելի պրոցես է: Նյութը հեշտությամբ կարող է հեռացվել թաղանթների մակերևույթից:

#### **4.18. Քրոնիկական նյարդատոքսիկ պրոցեսներ**

Քրոնիկական գործընթացները, որոնք զարգանում են նյարդային համակարգի կողմից տոքսիկանտների սուր, ենթասուր և քրոնիկական ազդեցության հետևանքով, կարելի է դասակարգել՝

ա) ըստ ախտածնության հիմքում ընկած մեխանիզմների,

բ) ըստ ախտահարված նյարդային տարրերի տեսակի (նյարդային բջջի մարմին, միելինային թաղանթ, աքսոն),

գ) ըստ նյարդային համակարգի ախտահարման բնույթի:

Քրոնիկական գործընթացների հաճախակի դրսևորվող ձևերից է տոքսիկ նյարդախտը: Վերջինս հարուցող նյութերից շատերը միաժամանակ վտանգում են ԿՆԳ-ի կառույցները, իսկ տոքսիկ դրսևորումներն երբեմն ուղեկցվում են էնցեֆալոպաթիայի ախտանշաններով: Քրոնիկական պրոցեսների հիմքում սովորաբար նյարդային համակարգի պլաստիկ փոխանակման խաթարումներն են, որոնք ուղեկցվում են նույն համակարգի կառուցվածքա-մորֆոլոգիական փոփոխություններով:

Քրոնիկական տոքսիկ նյարդախտ, տոքսիկ դիստալ աքսոնոպաթիա հարուցող նյութերի (ամֆետամին, դապսոն, իզոնիազիդ, պեմիցիլին, քլորամֆենիկոլ, ցիսպլատին) ազդեցության մեխանիզմներին կանդրադառնալով այդ նյութերին վերաբերող համապատասխան վերլուծություններում, սակայն թունաբանության առումով քրոնիկական նյարդախտ հարուցող նյութերի շարքում խիստ կարևորվում է հարարմատային նյարդախտ հարուցող նյութերի վերլուծությունը:

##### **4.18.1. Տոքսիկ հարարմատային նյարդախտ հարուցող նյութեր**

Նյարդային բջիջների հարարմատային ախտահարում հարուցող նյութերը համեմատաբար քիչ են: Դրանցից են՝

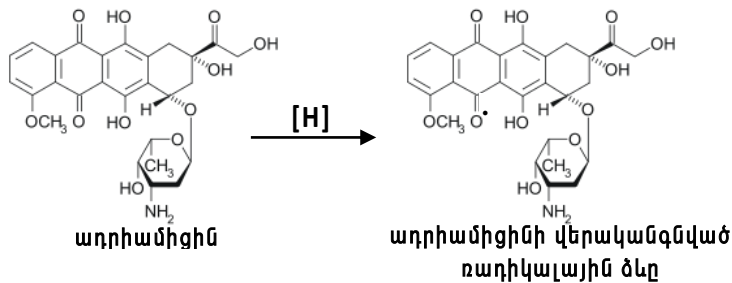
- ✓ ադրիամիցինը,
- ✓ վինկրիստինը,
- ✓ թալիումը,
- ✓ ալյումինը,
- ✓ տետրաէթիլկապարը,

- ✓ ալկիլներկուրատները (մեթիլ-, էթիլ-, պրոպիլներկուրատներ)
- ✓ մանգանի միացությունները,
- ✓ ծծմբածխածինը,
- ✓ վինիլքլորիդը,
- ✓ գազոյլը (գազոլին) և այլն:

Ծայրամասային նյարդախտը, որն առաջանում է նշված նյութերով թունահարումների դեպքում, սովորաբար ուղեկցվում է ուղեղի ախտահարման դրսևորումներով, իսկ որոշ ներկայացուցիչների դեպքում հիմնականը դրանց կենտրոնական ազդեցությունն է (տետրաէթիլկապար):

#### 4.18.2. Ադրիամիցին

Կլինիկական գործընթացում ադրամիցինը կիրառվում է որպես ցիտոստատիկ և դասվում է ընտրողական նյարդատոքսիկների շարքին: Դեղն ընտրողաբար է վտանգում ողնուղեղի դորսալ արմատիկների հանգույցների նեյրոնները և սիմպաթիկ նեյրոնները՝ պայմանավորված նյարդային համակարգի այդ հատվածի անոթային մեծ թափանցելիությամբ: Յարկ է նշել, որ եթե նյարդատոքսիկ ազդեցություն զարգանում է միայն փորձարարության ընթացքում՝ պատրաստուկի մեծ չափաքանակների միանվագ ներարկումից, ապա ինտոքսիկացիայի դեպքում տեսանելի են դառնում ողնուղեղի դորսալ արմատիկների, ծայրամասային նյարդերի դեգեներատիվ կազմափոխություններ, ինչպես նաև նյարդաբջջի մարմնի դետորուկտիվ փոփոխություններ: ԱՌԴ-ը խոցելի չէ ադրիամիցինի համար: Ապացուցված է ադրիամիցինի (ինչպես նաև անտրացիկլինային խմբի մյուս ցիտոստատիկների) ռադիկալային մեխանիզմներով ախտահարումներ հարուցելու ունակությունը: Առաջացող ակտիվ մասնիկները կապվում են նյարդաբջջի ներքին ՌՆԹ-ի հետ և արգելակում ՌՆԹ-ի սինթեզը: Ամփոփելով՝ կարելի է հիմնավորել, որ տոքսիկ պրոցեսը հարուցվում է դեղի նյութափոխանական արգասիքի մասնակցությամբ (նկ 4.40), որը թթվածնային ազեսիվ ձև (ԹԱԶ) հանդիսացող մետաբոլիտ է:



**Սկար 4.40.** Ադրիամիցինի կենսափոխակերպումը ԹԱԶ-ի:

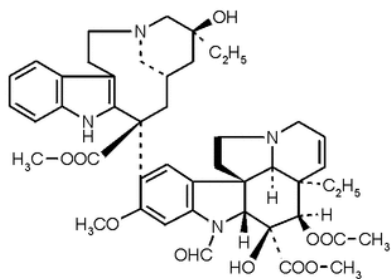
Արտաքին օրբիտալում չզույգված էլեկտրոնի առկայությունը ադրիամիցինի մետաբոլիտը դարձնում է ծայրահեղ ռեակցիոնունակ, որը, այնուհետև անցնելով բջիջ, մտնում է բազմաթիվ ռեակցիաների մեջ, կապվում չհագեցած ճարպաթթուների հետ, միաժամանակ կենսածին մոլեկուլներից ճեղքում ջրածին

և առաջացնում բարդ դիմերներ:

Ադրիամիցին ներարկված փորձակենդանու օրգանիզմ ներմուծելով նշանակիր իզոտոպով ( $H^3$ ) լեյցին, դիտվել է սպիտակուցի՝ նյարդաբջջով միջնորդավորված ասիմիլացիայի դանդաղում, որը փաստում է սպիտակուցների սինթեզի պաշարման գործընթացի մասին:

### 4.18.3. Վինկրիստին

Ցիտոտոքսիկ նյութ է, կիրառվում է լեյկեմիայի և նեոպլաստիկ այլ հիվանդություններ բուժելու նպատակով:



**Նկար 4.41.** Վինկրիստինի մոլեկուլի կառուցվածքը

Կլինիկական կիրառումից հետո ի հայտ է եկել վերջինիս նյարդաթունայնությունը: Դեղն առաջացում է ատաքսիա, նյարդամկանային հաղորդակցման խաթարումներ, որոնք վերարտադրվել են լաբորատոր կենդանիների վրա ներուղեղային ներարկման փորձարկումներում: Վինկրիստինի (ինչպես նաև այլ հակաքաղցկեղային դեղերի) ցիտոտոքսիկ ազդեցության վերլուծությունն արդեն իսկ հուշում է նյարդատոքսիկության նմանակ մեխանիզմի մասին. նյութը միանում է սպիտակուցային մոնոմերներին (տուբուլինին), որոնցից բջջի ցիտոպլազմում պետք է ձևավորվեն միկրոխողովակները՝ դրանով իսկ խափանելով պոլիմերացման գործընթացը և միտոզը՝ մետաֆազի փուլում: Եթե տուբուլինի հետ կապը կանխում է պոլիմերացում-ապապոլիմերում ցիկլը՝ արգելակելով ուռուցքի աճը, ապա ենթադրվում է, որ նյարդային բջիջներում ևս խաթարվում է միկրոխողովակների առաջացման այն գործընթացը, որը կարևոր նշանակություն ունի նեյրոնների ցիտոպլազմայի պլաստիկ տարրերի քսոնային հոսքը ապահովելու համար: Թերևս չի բացառվում, որ վինկրիստինի նյարդատոքսիկ ազդեցության հիմքում կարող են լինել միանգամայն այլ մեխանիզմներ:

### 4.18.4. Սնդիկ-օրգանական միացություններ

ԿԼՅ-ի ախտահարման առումով առավելապես վտանգավոր են սնդիկ-օրգանական միացությունները ( $DL_{50}=0,5$  գ):

Ալկիլ մերկուրատների՝ հյուսվածաարյունային պատնեշներով և բջջաթաղանթներով թափանցելիությունը պայմանավորված է վերջիններիս լիպիդներում ունեցած լավ լուծելիությամբ (նաև հեշտ թափանցելիությամբ ՅԵՊ): Մեթիլ ռադիկալի և սնդիկի ( $Hg$ ) միջև եղած ամուր կապի պատճառով նյութի նշանակալի մասը օրգանիզմից արտազատվում է անփոփոխ, և քանի որ մեզով անջատումը դժվարացված է, իսկ լեղիով արտազատվող նյութը մասնակիորեն ներծծվում է աղիքներով, ուստի նյութի կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը կարող է տևել

մինչև 200 օր:

Ալկիլ մերկուրատները հարուցում են գլխուղեղի կեղևի և ուղեղի նեյրոնների (հատկապես տեսողական տիրույթում) օջախային դեգեներացիա՝ ախտաբանական գործընթացում ներառելով նաև առաջնային զգայական նեյրոնները: Ալկիլ մերկուրատների նկատմամբ զգայուն ԿՆՅ-ի նյարդային բջիջների բնորոշ առանձնահատկությունը դրանց փոքր չափսերն են և կորիզի մեծ ծավալը: Կենսաքիմիական հետազոտությունների շնորհիվ պարզվել է, որ ալկիլ մերկուրատները ռիբոսոմային թույներ են: Այս մասին վկայում է այն փաստը, որ սնդիկօրգանական նիացոլթունների ազդեցությամբ դժվարանում է նշանակիր ամինաթթուների ներառումը սինթեզվող սպիտակուցների կառույցներ: Նյութը բնութագրվում է մեծ խնամակցությամբ սուլֆիդիդիլ (SH) խմբերի նկատմամբ: Գոյություն ունեցող ռիբոսոմային 120 սուլֆիդիդիլ խմբերից մոտավոր կեսը ֆունկցիոնալ նշանակություն են ցուցաբերում սպիտակուցների սինթեզը իրագործելու պրոցեսում: Լինելով ակտիվ վիճակում՝ այդ խմբերն առավել հաճախ են փոխազդում թունավոր նյութերի հետ:

Ալկիլ մերկուրատներում Hg-C կապը բավականին ամուր կապ է և չի քայքայվում ջրով, թթուներով և հիմքերով, որը պայմանավորված է թթվածնի նկատմամբ սնդիկի ունեցած թույլ խնամակցությամբ: Սակայն եթե ալկիլ ռադիկալը փոխարինվի ֆենիլ կամ մեթօքսիալկիլ ռադիկալներով, կապը սնդիկի հետ խզվում է հեշտությամբ:

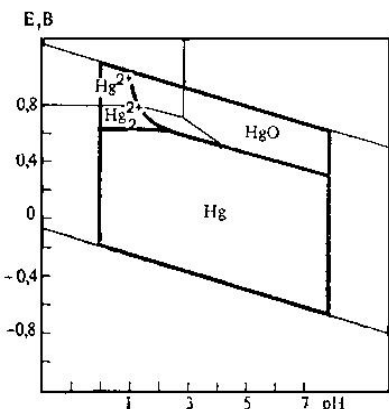
Թունագիտության առումով մետաղ-օրգանական միացությունների շարքում գլխավոր տեղ են զբաղեցնում կարճ շղթայով ալկիլմերկուրատները (մեթիլ-, էթիլ-, պրոպիլմերկուրատները):

(CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup>) իոնի խնամակցությունը տարբեր լիզանդների նկատմամբ կարելի է գնահատել ներքոբերյալ կենսածին ռեակցիայի՝ CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup>+L<sup>-</sup>⇌ CH<sub>3</sub>HgL հավասարակշռության հաստատունի լոգարիթմական ցուցանիշի մեծությամբ.

$$K = \frac{[CH_3HgL]}{[CH_3Hg^+][L^-]} \quad L = \overline{RS}, \overline{OH}, \overline{I}, \overline{Br}, \overline{Cl},$$

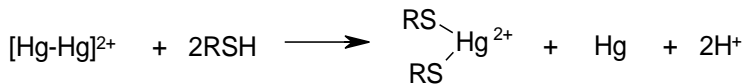
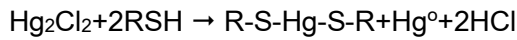
որտեղ թթվահիմնային իոնացման հաստատունները համապատասխանաբար հավասար են pK(RS<sup>-</sup>)=7, pK(OH<sup>-</sup>)=9,7 pK(I<sup>-</sup>)=8, pK(Br<sup>-</sup>)=7, pK(Cl<sup>-</sup>)=5,7, իսկ ալկիլմերկուրատ-օրգանածին լիզանդ (CH<sub>3</sub>HgL) կապի ամրությունը թուլանում է նշված շարքին համապատասխան (RS<sup>-</sup> > OH<sup>-</sup> > I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup>):

pH-պոտենցիալ գրաֆիկից ի հայտ է դառնում կենսահամակարգում սնդիկի (Hg<sup>+1</sup>, Hg<sup>+2</sup>) միացությունների թունավորումներից կանխատեսվող վտանգի չափը (նկ. 4. 42):



Նկար 4.42. Սնդիկի միացությունների pH-պոտենցիալ գրաֆիկը

Միավալենտ սնդիկի ( $Hg^{2+}$ ) միացությունների (կալոմել) թույլ տոքսիկությունը բացատրվում է վերջինիս բիոհամակարգերում ունեցած քիչ լուծելիությամբ, թեև սուլֆիդիդիլ ( $SH$ ) խմբեր պարունակող ֆերմենտների առկայությամբ  $Hg(I)$  միացությունները ենթարկվում են անհամամասնական ճեղքման՝ առաջացնելով ինքնատոքսիզացման և ինքնավերականգնման արգասիքներ.



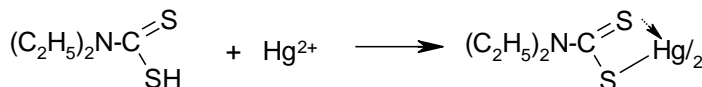
Հյուսվածքներն ու էրիթրոցիտներն իրենց հերթին օքսիդացնում են  $Hg(I)$ -ին՝ մինչև  $Hg(II)$ : Մինչդեռ վերջիններս, դրանց շարքում նաև թունավոր սուլեման ( $HgCl_2$ ), կենսաբանական համակարգերում ցուցաբերած վարքով միանգամայն տարբերվում են նախորդներից: Լինելով բարձրակտիվ միացություն, որը պայմանավորված է կենսահամակարգում գործող վերօքս զույգի և ֆիզիոլոգիական ռեդօքս պոտենցիալների արժեքային մեծ տարբերությամբ՝ այն առավել լուրջ ախտահարումների պատճառ է դառնում: Փոխազդելով սպիտակուցների հետ՝ հանգեցնում է դրանց և էրիթրոցիտների ագլյուտինացիայի, ինչպես նաև որոշ ֆերմենտների պաշարման: Սուլեմայի 6-10 մոլ/լ-ին համարժեք չափաքանակներն առաջացնում են էրիթրոցիտների չափերի փոփոխություն, դեֆորմացիոն ունակությունների կրճատում և օսմոտիկ փխրունություն:

**Թունագերծման առանձնահատկությունները:** Թունագերծման այս կամ այն մեթոդի կիրառումը (ստամոքսի և աղիքների լվացում, հեմոդիալիզ, լիմֆոդիալիզ, լիմֆոսորբցիա և հակաթունային թերապիա) պայմանավորված է ինչպես թունավորում հարուցող նյութի բնույթով, այնպես էլ թունավորման բարդության աստիճանով: Սովորաբար կիրառվում են խելատագոյացնող միջոցներ, որոնց հակաթունային ազդեցության հիմքում ներքոբերյալ քիմիական ռեակցիաներն են՝

1) բրիտանական անտիլոկիտ (FUL)՝



2) դիթիոթիոկարբամատ՝



3) դիմեթիլսաթաթթու, որը կրճատում է ԿՆՀ-ի ախտահարումը,

4) դիմերկապտոսաթաթթու (սուկցիմեր), որն ակտիվացնում է թույնի արտազատումն ապահովող երիկամային էքսկրեցիան,

5) ԷՂՏԱ, պենիցիլամին և այնպիսի հակաթույների կիրառում, որոնք պարունակում են սուլֆիդիդիլ(-SH), կարբամիդ (-CONH<sub>2</sub>), ամինո (-NH<sub>2</sub>), կարբօքսիլ



(-COOH), ֆոսֆատ (-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) ֆունկցիոնալ խմբեր, և որոնց խնամակցությունը թունազերծվող նյութի նկատմամբ նվազում է հետևյալ հաջորդականությամբ (SH > CONH<sub>2</sub> > NH<sub>2</sub> > COOH > PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>),

6) կոշտ և փափուկ թթուների տեսության համաձայն՝ մեծ շառավիղ ունեցող տոքսիկ իոնները (Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>) փափուկ թթուներ են և առաջին հերթին կապվում են կենսածին նյութերի սուլֆիդիդիլ (SH) խմբերի (փափուկ հիմքերի) հետ: Մինչդեռ նույն լիցքով, բայց փոքր շառավիղով դրանց ներհակորդները (Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>) կոշտ թթուներ են և համապատասխանաբար կփոխազդեն կոշտ հիմքերի (OH<sup>-</sup>) հետ: Ուստի՝ սնդիկ պարունակող միացությունների թունայնությունը կարելի է մեղմացնել՝ կենսահամակարգերում մակածելով մետաղ թիոնեիդների սինթեզ: Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> իոններ պարունակող մետաղ թիոնեիդների մակածմամբ՝ լիզանտի նկատմամբ երկու իոնների (որոնցից մեկը թունավոր Hg<sup>2+</sup> իոնն է) միջև առաջացող մրցակցության գործընթացում սնդիկն առավել ամուր է կապվում ցածրամոլեկուլյար սպիտակուցի հետ, քան մետաղթիոնեիդների կազմում եղած մետաղը: Հետևաբար Hg<sup>2+</sup>-ը օրգանիզմում պահեստավորվում է պրոտեինատի ձևով

**մետաղ թիոնեիդ - Zn(Cd, Cu) + Hg<sup>2+</sup> → մետաղ թիոնեիդ - Hg + Zn<sup>2+</sup>(Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>),**

7) սնդիկ պարունակող թույների նկատմամբ գործում է նաև սելենային պաշտպանիչ համակարգերի կիրառումը, որոնց ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները դեռևս լիովին պարզաբանված չեն:

#### 4.19. Կապարի միացություններ

Կապարի միացությունների հարուցած վտանգը նյարդային համակարգին պայմանավորված է կենսածին ադրենալինի, դոֆամինի բաղադրության փոփոխությամբ: Այն կարող է արգելակել կալցիումի հոմեոստազը՝ Ca<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup>-ԱԵՌՖ-ազ պոմպում՝ Ca-ը փոխարինելով Pb-ով: Կապարի մեծ քանակների, հատկապես ալկիլմերկուրատների ներթափացումը ԿՆՀ, կարող են հանգեցնել մտավոր ունակությունների անկմանը՝ ընդհուպ էնցեֆալոպաթիայի:

Սովորաբար էնցեֆալոպաթիան դրսևորվում է երկարատև ժամանակահատվածում: Թունավորման պրոցեսի հիմքում ուղեղի բջիջներում պլաստիկ փոխանակության խանգարումներն են՝ պայմանավորված կապարի առաջացրած ամուր կովալենտ կապով այն կենսամոլեկուլների հետ, որոնց կազմում առկա են ամինո, կարբօքսի, իմիդազոլ, ֆոսֆատային և SH խմբեր: Այդպիսի փոխազդեցության հետևանքը մոլեկուլների բնափոխումն է, նրա հատկությունների և ֆունկցիաների փոփոխությունները: Մրցակցելով Ca-ի, Zn-ի հետ՝ կապարը պաշարում է մեծ քանակով ֆերմենտների և կենսական կարևոր պրոցեսների ակտիվությունը (ադենիլատոցիկլազ, Na-Ka-ԱԵՌՖ-ազ), խանգարում սպիտակուցների սինթեզը բջիջներում, միաժամանակ վտանգելով միտոքոնդրիումներում ընթացող պրոցեսները (ընկճվում է ճարպաթուրների օքսիդացումը, պիրոլիպոլիպթի դեկարբօքսիլացումը): Կապարի տոքսիկ քանակներից էականորեն տուժում է դոֆամինի փոխանակման պրոցեսը ԿՆՀ-ում, մեծանում է թիրոզինի պա-

հանջարկը, ինտենսիվանում է դոֆամինի ձերբազատումը, խանգարվում է նյարդամիջնորդանյութերի դարձելի զավթումը: Դա վկայում է այն մասին, որ վտանգված են ուղեղի դոֆամիներգիկ միջնորդանյութային կառույցները:

**Տետրաէթիլկապար (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>Pb:** Տետրաէթիլ կապարը կիրառվում է որպես հակապայթուցիկ նյութ բենզինի որոշ տեսակներում և օժտված է կունուլացվելու հատկությամբ, ազդում է ԿՆՅ-ի վրա՝ առաջացնելով գլխապտույտ, գլխացավ, անհանգիստ քուն: Օրգանիզմ ներթափանցելուց (ներշնչանքային ուղիով և չվտանգված մաշկով) 3-4 օր անց ՏԷԿ-ն առանց փոփոխության հայտնաբերվում է արյան և հյուսվածքների մեջ: Լյարդի և այլ օրգանների հյուսվածքներում այն կենսափոխարկվում է եռէթիլկապարի (ԵԷԿ), որով էլ պայմանավորվում է ախտածրնության զարգացումը: ԵԷԿ-ը երկարատև (մոտ քսան օր) շրջանառվում է արյան մեջ, աստիճանաբար կուտակվում լյարդում և ԿՆՅ-ում: Կապարի առավելապես մեծ քանակներ են կուտակվում՝

- ✓ թալամուսում (տեսաթմբում),
- ✓ հիպոթալամուսում (ենթատեսաթմբում),
- ✓ ուղեղի մեծ կիսագնդի կեղևի առանձին հատվածներում:

Ախտահարման դրսևորումները զարգանում են գաղտնի շրջանից հետո, որը տևում է մի քանի ժամից մինչև 10 օր:

Ախտահարման առավել վաղ շրջանի ախտանշաններն են՝

- ✓ հիպոտոնիան,
- ✓ հիպոթերմիան,
- ✓ հազվասրտությունը,
- ✓ քրտնարտադրությունը,
- ✓ նյարդային համակարգի վեգետատիվ հատվածը կարգավորող բարձրագույն կենտրոնների ախտահարումների դրսևորումները:

Թունավորման մյուս փուլերում նշված դրսևորումներին հաջորդում են՝

- ✓ տեսողական և լսողական բնույթի հալոցինացիաներ,
- ✓ դեպրեսիա,
- ✓ տազնապալի քուն:

Ծանր թունավորումների դեպքում դիտվում են՝

- ✓ խոսքի և քայլվածքի աղավաղում,
- ✓ հիպերռեֆլեքսիա,
- ✓ դիմային նյարդի պարեզ,
- ✓ հոգեշարժողական գրգռվածություն,
- ✓ գառանցանք:

Թունավորման բարձրագույն փուլում հնարավոր է սրտի կանգ: Ալկոհոլի զուգակցմամբ աճում է նյութի թունայնությունը պայմանավորված ֆունկցիոնալ կունուլացիայով:

Համաճարակաբանական հետազոտություններից պարզվել է, որ կապարի կուտակումներն առաջացնում են չարորակ գոյացություններ թոքերում, ուղեղում, միզապարկում: Միջին քանակն օրգանիզմում 120 մգ է, թույլատրելի սահմանները հասուն մարդու մազերում 2-4մգ/գ է, իսկ պրոֆեսիոնալների շրջանում՝

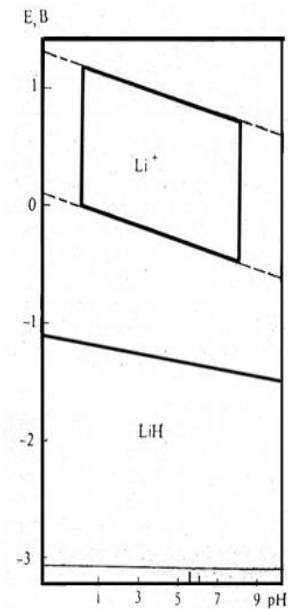
80-100 մգ/գ:

### 4.20. Լիթիումի միացություններ

Թեև Լիթիումը պատկանում է խառնուրդ (սակավ կենսաբանական դերով, բայց թունավոր) տարրերի շարքին, սակայն դեռևս XIX դարում նրա միացությունները հանդես են եկել որպես արթրիտի, նեֆրոլիթիազի (երիկամային քարերի), գլխացավերի և արյան որոշ հիվանդությունների բուժամիջոցներ: 1930թ. Լիթիում պարունակող «Bib-Label Lithiated Lemon Lime Soda» ընպելիքը թողարկվեց որպես ալկոհոլային դեպրեսիայի վերացման միջոց (7-AP), որը կիրառվում է մինչև այժմ՝ արդեն իսկ առանց Լիթիումային բաղադրամասի: Ներկայումս Լիթիումի աղերը կիրառվում են պողպատե բուժելու և երիկամաքարերը լուծելու նպատակով, իսկ Լիթիումի կարբոնատը՝ նաև հոգեբուժական պրակտիկայում՝ որպես մոլազարային դեպրեսիվ փսիխոզի (հոգեգարության) բուժման միջոց:

Լիթիումի իոնի փոքր շառավղով է պայմանավորված հիդրատացման պրոցեսում անջատվող Գիբսի էներգիայի մեծ ցուցանիշը ( $\Delta G = -480$  կջ/մոլ): Ուստի Լիթիումի հիդրատացված ( $Li^+aq$ ) իոնը գոյատևում է ոչ միայն լուծույթներում, այլև չոր աղերում ( $LiClO_4 \cdot 3H_2O$ ):

Այդ է պատճառը, որ Լիթիում իոնի հիդրատացված թաղանթի ( $Li^+aq$ ) շառավղի կալիումի հիդրատացված իոնի ( $K^+aq$ ) շառավղի համեմատ ավելի մեծ է, որն իր ազդեցությունն է թողնում ինչպես բուն Լիթիումի թունավոր հատկությունների, այնպես էլ մյուս խիստ հիմնային ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) մետաղների նյարդային և մկանային հյուսվածքների բջիջներ փոխադրման մրցակցային պրոցեսի վրա:



pH-պոտենցիալ գրաֆիկից (նկ. 4.43) հետևում է, որ ֆիզիոլոգիական ռեդ-օքս պոտենցիալի (Eo) և ֆիզիոլոգիական pH-ի մարզում կայուն է Լիթիումի իոնական ձևը ( $Li^+$ ):

**Նկար 4.43.** Լիթիումի միացությունների pH-պոտենցիալ գրաֆիկը:

Թեև Լիթիումի թունայնությունը հարուցող մեխանիզմները լիովին բացահայտված չեն, այնուամենայնիվ Լիթիում ( $Li^+$ ) իոնին վերագրվում են հետևյալ ախտաբանությունները.

- ա) Դժվարացնում է նատրիում ( $Na^+$ ) իոնների փոխադրումը մկանային և նյարդային հյուսվածքների բջիջները:
- բ) Ազդում է մագնեզիումի ( $Mg$ ) մետաբոլիզմի վրա, քանի որ երկուսն էլ

ունեն միատեսակ ատոմային շառավիղ:

զ) Փոխազդում է G սպիտակուցների պրոտեինկինազի հետ, որն ուղեկցվում է գլխուղեղում ինոզիտոլի կոնցենտրացիայի փոքրացմամբ, մինչդեռ ինոզիտոլը կարգավորում է կալցիումի ներթափանցումը:

դ) Լիթիումի ազդեցությամբ աճում է նորադրենալինի միջբջջային դեզամինացման պրոցեսը՝ կրճատելով նրա քանակությունը ինչպես միջբջջային, այնպես էլ ուղեղային հյուսվածքներում:

ե) Մասնագիտական գրականության մեջ հայտնի են տվյալներ, որոնք վերաբերում են լիթիումի իոնի անմիջական մասնակցությանը նուկլեինաթթուների մետաբոլիկ փոխարկումների պրոցեսին ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզի տարբեր փուլերում: Նման ազդեցության անուղղակի ապացույց է լիթիումի կարբոնատով ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) մոլագարային դեպրեսիվ պսիխոզի բուժման վաղ փուլերում միզաթթվի քանակի աճը: Դա պայմանավորված է նուկլեինաթթուների սինթեզի պրոցեսի խաթարմամբ, քանի որ միզաթթուն պուրինային փոխանակման վերջնական արգասիքն է: Լիթիումի կարբոնատի երկարատև կիրառումը կարող է առաջացնել մկանային թուլություն, ատաքսիա, քնկոտություն, սրտի ռիթմի շեղումներ:

Հետևաբար լիթիումով հարուցվող սուր և քրոնիկական թունավորումների դեպքում գերակշռում են նյարդային համակարգի ախտահարումները: Նախ առաջանում է թեթև տրեմոր, սակայն ինտոքսիկացիայի խորացմանը զուգընթաց զարգանում է գերզգայնություն, մկանային գրգռվածություն, ջղակծկումներ և անգամ հոգեկան կարգավիճակի խաթարումներ: Լիթիումով երկարատև բուժման դեպքում առաջանում է հիշողության կորուստ (դեմենցիա), Պարկինսոնի հիվանդություններ, սեփական ես-ի աղավաղում, հնարավոր են նաև այլ բարդություններ՝ նեֆրոզեն ոչ շաքարային դիաբետ, հիպոթիրեոզ:

Ուսումնասիրվել է ալկալիական մետաղների աղերի, մասնավորապես լիթիումի աղերի ազդեցությունը ԱեռՖ-ազ ֆերմենտների վրա: Թեև ԱեռՖ-ի հիդրոլիզի վրա լիթիումի ազդեցությունն ապացուցող փորձնական տվյալները միշտ չեն վերարտադրվում, սակայն հայտնաբերվել է, որ ալկալիական իոնների ակտիվացնող ունակությունը նվազում է ըստ հետևյալ հաջորդականության՝  $\text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Na}^+$ , որտեղ ամենաուժեղ ակտիվարարը  $\text{K}^+$  իոնն է և որը, սակայն, տարբերվում է լիպոտրոպ շարքի հաջորդականությունից: Որոշ հետազոտությունների արդյունքներից պարզվել է, որ հիմնային մետաղների ( $\text{K}^+, \text{Li}^+, \text{Cs}^+, \text{Rb}^+, \text{Na}^+$ ) ազդեցության դեպքում՝ բջջի ներսում ԱեռՖ-ի հիդրոլիզը քիչ է պայմանավորված իոնի բնույթով, եթե արտաքինից բացակայում են կալիումի իոնները: Մինչդեռ այն միջավայրերում, որտեղ առկա է  $\text{K}^+$ -իոն, «ներքինից»  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  իոնների ազդեցությամբ նկատվում է ԱեռՖ-ի հիդրոլիզի գործընթացի ինտենսիվացում, մինչդեռ  $\text{K}^+, \text{Cs}^+, \text{Rb}^+$ -ը նման ազդեցություն չեն ցուցաբերում: Այստեղից հետևում է, որ  $\text{Li}$ -ի իոնները կարող են բջջի արտաքինից տեղակալել  $\text{K}$ -ին, իսկ ներքինից  $\text{Na}$ -ին: Ի տարբերություն այլ հիմնային մետաղների՝  $\text{Li}^+$ -ի իոնները ունակ են ակտիվացնելու ԱեռՖ-ազին էրիթրոցիտների թաղանթի և՛ ներսի, և՛ դրսի կողմերից:

Լիթիումի աղերն անուղղակիորեն կարող են ազդել էրիթրոցիտներում խոլինի մակարդակի բարձրացման վրա: Եթե խոլինը բջջի ներսում վերածվում է ացետիլ խոլինի, ապա լիթիումի երկարատև ազդեցության դեպքում՝ խոլինի քանակը էրիթրոցիտներում հասնում է առավելագույնի: Դա պայմանավորված է ոչ թե խոլինի նկատմամբ այս իոնների ուղղակի խնամակցությամբ, այլ խոլինից՝ ացետիլ խոլինին անցման գործընթացի անդարձելի պաշարմամբ: Լիթիումի աղերն ազդում են տրիպտոֆանի, դոֆամինի, թիրոզինի մետաբոլիկ տեղաշարժերի վրա:

Հորմոնների և նյարդափոխադրիչների (մասնավորապես դոֆամինի) օգնությամբ բջջում ազդանշանների փոխանցման հնարավոր մեխանիզմներից մեկը ադենիլատցիկլազի (ԱՑ)-ի հետ նրա փոխազդեցությունն է, մինչդեռ ԱՑ-ն թաղանթային ֆերմենտ է և կարգավորում է ԱեռՖ-ը՝ ցիկլոադենոզինմոնոֆոսֆատի (ցԱՄՖ) փոխարկելու գործընթացը: Լիթիումի ընկճող ազդեցությունը ԱՑ-ի վրա հանվում է մագնեզիումով, որը պայմանավորված է այս երկու մետաղների դիֆազոնալ նմանությամբ: Մասնավորապես լիթիումը կարող է սպիտակուցներում և ֆերմենտներում զբաղեցնել մագնեզիումը կապող կենտրոնները: Հետևաբար հասկանալի է դառնում այն հետազոտությունների նպատակը, որոնք ուղղված են պարզաբանելու օրգանիզմում մագնեզիումի բաշխման և հնարավոր փոխարկումների վրա լիթիումի ունեցած դերը: Լիթիումի համար օրգան թիրախ է նաև կմախքը: Մյուս օրգանների համեմատ այստեղ արձանագրվել է լիթիումի ամենամեծ կոնցենտրացիան, որտեղ, անկասկած, ընթանում է վերջինիս փոխազդեցությունը մագնեզիումի, կալցիումի և ոսկրային հյուսվածքների այլ հանքային բաղադրամասերի հետ: Դրա պարզագույն ապացույցն է, որ մարդու կմախքում առկա 1000գ կալցիումի ընդհանուր քանակության 1%-ով նվազումը համապատասխանում է արյան կազմից 10գ Ca-ի արտամետմանը: Իր բաղադրությամբ մագնեզիումը ներբջջային հեղուկի երկրորդ հանքային բաղադրամասն է՝ կալիումից հետո: Ցիտոպլազմայում մագնեզիումի հաստատուն մակարդակի պահպանումը անհրաժեշտ է բջիջների, մասնավորապես նեյրոնների թաղանթների վրա էլեկտրաքիմիական հավասարակշռությունը պահպանելու գործում: Այդ դեպքում նյարդափոխադրիչը պահպանվում է սինապտիկ հանգույցներում, այսինքն՝ մագնեզիումը կատարում է կալցիումի ներհակորդի դերը: Կալցիումի կոնցենտրացիայի մեծացումը ակտոպլազմայում հանգեցնում է սինապթիկ հանգույցների նյարդափոխադրիչների ձերբազատմանը և նյարդային իմպուլսի փոխադրմանը: Ենթադրվում է, որ լիթիումը նպաստում է նաև մագնեզիումի ձերբազատմանը բջջային պահուստարաններից և նյարդային իմպուլսի փոխադրման ընկճումով թուլացնում նյարդային համակարգի գրգռվածությունը:

Հիմնական՝ նյարդահոգեկան ախտանշաններից զատ դրսևորվում է նաև ԱՍՏ-ին բնորոշ դրսևորումներ:

Մեծ քանակությամբ հեղուկի կորստով պայմանավորված՝ զարգանում են ուղղակեցվածքային հիպոթենզիա, գլխապտույտ, աղմուկ ականջներում: ԷՍԳ-ի

վրա դրսևորվում են T ատամիկի ոչ սպեցիֆիկ փոփոխություններ: Քանի որ լիթիումը ուղղակի կարդիոտոքսիկություն չի ցուցաբերում, ուստի չարորակ ռիթմաշեղումներ և սրտային ֆունկցիայի խաթարումներ հազվադեպ են զարգանում: Հիմնական խանգարումները, որոնք պահանջում են բժշկական հսկողություն և միջամտություն, դրսևորվում են նյարդային համակարգի կողմից:

**Լիթիումով թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումները:** Լիթիումը օրգանիզմից հեռացնելու գլխավոր նպատակը նրանով հարուցվող դեհիդրատացման և էլեկտրոլիտային խաթարումների վերացումն է: Կանթային և նույնիսկ նրանցից թույլ՝ թիազիդային միզամուղները խորհուրդ չեն տրվում քանի որ սկզբնական շրջանում դրանք ուժեղացնում են էքսկրեցիան, այնուհետև օրգանիզմում ջրի և նատրիումի դեֆիցիտի զարգացմանը զուգընթաց՝ ինտենսիվացնում է լիթիումի հետներծծումը, հետևաբար և աճում նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ՝ խորացնելով տոքսիկ երևույթները:

Ունենալով փոքր շառավիղ՝ լիթիումի իոնը չի կապվում սպիտակուցների հետ, ունի համեմատաբար ոչ մեծ բաշխման ծավալ և դիալիզի ճանապարհով հեշտ է դուրս բերվում օրգանիզմից: Հեմոդիալիզի նպատակը նյարդային բնույթի բարդությունների առաջացման կանխարգելումն է: Եթե արյան մեջ լիթիումի կոնցենտրացիան բնականոնին գերազանցում է 2-4 անգամ (լիթիումի թերապևտիկ մակարդակը արյան շիճուկում 0,6-1,2մէկվ/լ է), կամ էլ բնական դուրսբերման արագությունը այնքան բարձր չէ, որ կանխի լիթիումի կուտակումները ԿՆՀ-ում, ապա հեմոդիալիզի անհրաժեշտությունն անվիճելի է: Հեմոդիալիզի արագությունը (70-170 մլ/ր) 10-15 անգամ գերազանցում է լիթիումի կլիրենսին պերիտոնեալ դիալիզի պայմաններում և ցուցված է նյարդային ծանր խաթարումների և երկամային անբավարարության սպառնացող վտանգի (հիմնականում սուր թունավորումների) դեպքում: Մինչդեռ դեղի կիրառումից սպասվող քրոնիկական թունավորումների դեպքում հեմոդիալիզը չունի առավելություններ այլ անվտանգ մեթոդների նկատմամբ: Որպես իոնափոխանակային խեժ՝ նատրիումի պոլիստիրոլսուլֆոնատի կիրառումը (սովորաբար այն ցուցված է հիպերկալեմիայի դեպքում և տրվում է 70%-անոց սորբիտոլի սուսպենզիայում) թերևս ունի այն թերությունը, որ հաճախ գործում է բարձր կոնցենտրացիաներով (10գ/կգ), որի պայմաններում մեծանում է զարգացող հիպոկալեմիայի վտանգը:

Վերոհիշյալ բոլոր փաստերը վկայում են, որ լիթիումի թունայնությունը կարող է միանգամայն հակառակ ազդեցություն ունենալ նրա թերապևտիկ կիրառության գործընթացում, որը պետք է կլինիցիստների ուշադրության կենտրոնում լինի՝ լիթիումային դեղածևերի կիրառումը սահմանափակելու նպատակով:

#### 4.21. Մանգանի միացություններ

Չափահաս մարդու օրգանիզմում պարունակվում է 12մգ մանգան (Mn), որից 43%-ը կենտրոնացված է կմախքում, մնացածը՝ փափուկ հյուսվածքներում (ողնուղեղում, ենթաստամոքսային գեղձում, հիպոֆիզում), այդ թվում նաև ուղեղում: Մանգանի՝ օրգանիզմին անհրաժեշտ չափաքանակը 2,9 մգ/օր է:

Մանգանը պարունակվում է չմաքրված հացահատիկի, բանջարեղենի կանաչ տերևների, սև թեյի, ընկույզի, սոյայի, մասուրի, կարմիր հաղարջի և բանանի մեջ: Այն անհրաժեշտ է վերարտադրողական ֆունկցիան ապահովելու, գլյուկոզի և լիպիդների մետաբոլիզմին, որոշ ֆերմենտները ակտիվացնելու, ոսկրային հյուսվածքների բնականոն կառուցվածքը ձևավորելու համար: Մանգանը մասնակցում է՝

ա) աճառային հյուսվածքներում մուկոպոլիշաքարների սինթեզին,

բ) օրգանիզմում իրացվող նյարդային գրգիռների հաղորդմանը,

գ) մասնակցում է քլորոֆիլի սինթեզին և նպաստում վիտամին B<sub>1</sub>-ի յուրացմանը:

Մանգանի երկարժեք իոնը ( $Mn^{2+}$ ) ազոտային և ածխաջրային մետաբոլիզմին մասնակցող ֆերմենտներում հանդես է գալիս որպես կոֆակտոր:

Երկաթին նմանակ մեխանիզմով մանգանի միացությունները ազդեցություն են թողնում արյունաստեղծման պրոցեսի վրա: Չեռևաբար մանգանի անբավարարության դեպքում ծագում է սակավարյունություն:

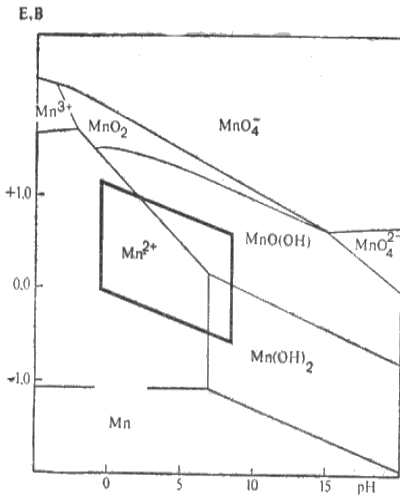
Մանգանի երկարժեք աղերը կենսահամակարգերում առաջացնում են հեքսակվա բաղադրությամբ ( $[Mn(H_2O)_6]^{2+}$ ) համալիր իոններ, որին համապատասխանող օքսիդը ( $MnO$ ) և հիդրօքսիդը ( $Mn(OH)_2$ ) ցուցաբերում են հիմնային հատկություններ:

Չակաթույների վերաբերող հետազոտություններից պարզվել է, որ ( $Mn^{2+}$ )-ի երկարժեք աղերը թույլ խնամակցություն ունեն տարբեր թիվային կառույցների, ամինա և հիդրօքսո տեղակալված բենզոլային թթուների, ինչպես նաև գլյուտաթին S-տրանսֆերազի նկատմամբ:

Նշված բոլոր փաստարկների հիմքում կոշտ թթուների ( $Mn^{2+}$ ) թույլ խնամակցությունն է փափուկ (SH) հիմքերի նկատմամբ: Ուստի՝ մանգանի երկարժեք ( $Mn^{2+}$ ) միացությունների համար առավել արտահայտված հակաթույներ են պոլիամինակարբոնաթթուները:

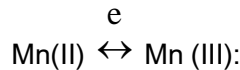
$Mn(II)$ -ի պերօրալ թունայնությունը պայմանավորված է նաև անիոնի տեսակով: Ցիտրատն իր համալիրագոյացնող հատկությամբ օժտված է ադսորբվելու ունակությամբ, հետևաբար առավել թունավոր է, քան քլորիդները և սուլֆատները:  $Mn(II)$ -ի մեծ քանակներն ընդհատում են օրգանիզմի աճը և հանգեցնում իր իսկ ներհակորդի՝ պղնձի ( $Cu$ )-ի քանակների կորստին: Ավելցուկը նպաստում է երկաթի ներծծման կրճատմանը և բնականաբար հեմոգլոբինի քանակության նվազմանը: Մանգանի աղերի էքսպոզիցիայի դեպքում նկատվում է հիպերգլիկեմիա, իսկ գլյուկոզի քանակական տեղաշարժերը կարող են հյուսվածքներում առաջացնել ֆիզիոլոգիական լուրջ փոփոխություններ: Ուստի՝ մանգանի քանակական փոփոխությունները կարող են իրենց ազդեցությունն ունենալ այնպիսի ֆերմենտների վրա, որոնք կարող են մասնակցել գլյուկոզի օքսիդացման պրոցեսին (գլիկոզեն ֆոսֆորիլազ):

pH-պոտենցիալ գրաֆիկից (Նկ. 4.44) երևում է, որ կենսահամակարգերում մեծանում է  $Mn^{2+}$ ,  $MnO(OH)$  և  $Mn(OH)_2$  միացությունների առաջացման հավանականությունը:



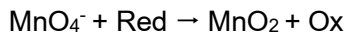
**Նկար 4.44.** Mn-ի միացությունների pH - պոտենցիալ գրաֆիկը:

Տասներկումատնյա աղիքի հիմնային մարզում ընթանում է  $Mn^{2+}$ -ի փոխարկումը  $Mn^{3+}$ -ի՝ հետևյալ սխեմայի համաձայն՝



Վերջինս ջրային լուծույթում անկայուն է և կայունանում է կենսալիզանդների միջամտությամբ: Հետևաբար  $Mn^{3+}$ -ն ունի առավել մեծ հակում համալիրազոյացման ռեակցիաների նկատմամբ՝ պայմանավորված կայուն, ջրալույծ համալիրների ( $MnF_6^{3-}$ ,  $Mn(C_2O_4)_3$ ) առաջացմամբ: Առավել թունավոր են  $Mn(VI)$  և  $Mn(VII)$  միացությունները՝ պայմանավորված բարձր օքսիդիչ հատկությամբ և լավ լուծելիությամբ ( $DL_{50}(KMnO_4)=6,92$ , երբ  $DL_{50} Mn(CH_3COO)_2=13,52$ ):

Պերմանգանատ իոնի ( $MnO_4^-$ ) թունավորությունն ի հայտ է գալիս ն/ե ներարկումների դեպքում՝ պայմանավորված կենսավերականգնիչների նկատմամբ ցուցաբերած օքսիդիչ ունակությամբ՝



**Սանգանի դիօքսիդ ( $MnO_2$ ):** Օրգանիզմ է ներթափանցում թոքերով, երբեմն՝ մաշկով, առավել հազվադեպ՝ աղեստամոքսային համակարգով: Այն պահեստավորվում է թոքերում, ուղեղում, լյարդում, հաստ աղիքում՝ ֆոսֆորաթթվական աղերի ձևով: Արտազատվում է հիմնականում կղանքով, մասամբ նաև մեզով: Արդյունաբերողների՝ հանքափորների և էլեկտրազոդողների շրջանում վերջինիս ավելցուկ քանակները կարող են առաջացնել բարորակ պնևմոկոնիոզ: Հիմնական թունավոր հետևանքը ԿՆՀ-ի ախտահարումն է՝ պարկինսոնիզմին բնորոշ ախտանշաններով (արտահայտված դող և շարժողական կենտրոնների կաթված): Սանգանով հարուցված քրոնիկական ինտոքսիկացիային բնորոշ է երեք փուլ:

Առաջին փուլին բնորոշ են վեգետատիվ դիսֆունկցիան, վահանագեղձի մեծացումը, հաճախասարտությունը, զարկերակային հիպոտոնիան, փորոքային սեկրեցիայի ընկճումը, գաստրիտը: Արյան համակարգում հնարավոր տեղաշարժերն են գլոբուլինի քանակի ավելացումը, լիմֆոցիտոզը, մոնոցիտոզը, էրկոֆորմուլայի տեղաշարժերը:

Ախտահարման երկրորդ փուլին բնորոշ է պոլիմեֆրիտի ախտանշաններով դրսևորվող սկզբնական տոքսիկ էնցեֆալոպաթիան: Սանգանային ինտոքսիկացիան ունի ոչ բարենպաստ ընթացք և ենթակա է խորացման:



Երրորդ փուլին բնորոշ է մանգանային պարկինսոնիզմ համախտանիշը, որին հատուկ են շարժումների, խոսքի, քայլվածքի շեղումները: Վերջինս թերևս առավել հազվադեպ է պատահում:

**Հակաթունային թերապիա:** Ինչպես առաջին, այնպես էլ երկրորդ փուլում ցուցված է վիտամին B<sub>1</sub> -ի ն/ե և մ/մ ներարկում՝ զուգակցված B<sub>6</sub>-ի հետ: Ներարկումը կարելի է համատեղել կաթնաթթվի կամ կալցիումի լակտատի հետ: Ծանր դեպքերում խորհուրդ է տրվում ԷԴՏԱ:

## 4.22. Այլումինը և նրա միացությունները

Այլումինը կենցաղում լայն տարածում ունեցող քիմիական նյութ է և շփումը վերջինիս հետ անխուսափելի է: Թերևս նրանով հարուցվող սուր և քրոնիկական թունավորումներ հազվադեպ են արձանագրվում, որը բացատրվում է մաշկի, թոքերի և ԱՍՏ-ի էպիթելների պատնեշներով այլումինի դժվարությամբ ներթափանցելու հատկությամբ:

Տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում այլումինի ֆիզիոլոգիական չափաբաժինը բավական ցածր մակարդակում է (կմախքում՝ 7,5, ուղեղում՝ 9, երկկամներում՝ 10, արյան մեջ՝ 14, լյարդում՝ 25, մաշկում՝ 73, կմախքում՝ 78, թոքերում՝ 450 մմոլ/լ): Նշված տվյալներից ակնհայտ է դառնում, որ այնուամենայնիվ, այլումինի հիմնական կուտակումներ կարող են առաջանալ թոքերում, կմախքում և մաշկում: Թեև այլումինը և նրա միացությունները դասակարգված են պոլիմանոտոքսիկների շարքում՝ պայմանավորված թոքային այլումինոզ հարուցելու վտանգով, սակայն մեծ է նաև նրանցով հարուցվող նյարդատոքսիկության վտանգը: Այլումինի լուծելի աղերը (սուլֆատներ, միտրատներ, քլորիդներ) աղեստամոքսային ուղուց արյուն են ներթափանցում ներմուծված քանակի ~5%–ի չափով: Օրգանիզմ ներթափանցած քանակության հիմնական մասը կապվում է սննդանյութերում եղած ֆոսֆատների հետ և հիդրոլիզվում մինչև անլուծելի հիդրոքսիմիացություններ, որոնք և արտազատվում են տարաբնույթ էքսկրետների ձևով: Al<sup>3+</sup> միացությունները սննդում եղած քացախաթթվի, կիտրոնաթթվի, կաթնաթթվի և գինեթթվի առկայությամբ վերածվում են լուծելի համալիրների՝ պայմանավորված վերջիններիս բաղադրության մեջ առկա թթվածնի դոնորային լիգանդներով, որի հետևանքով մեծանում է այս տարրի արյուն ներթափանցելու հնարավորությունը: Ցիտրատների և լակտատների հետ այլումինի առաջացրած կենսաօրգանական համալիրները ներծծվում են ավելի արդյունավետ, քան անօրգանական աղերը:

Ն/ե ներմուծման դեպքում այլումինի միացությունները կապվում են ֆոսֆատների հետ կամ հիդրոլիզի հետևանքով առաջացնում վատ դիսոցվող կոլոիդ մասնիկներ, որոնք արյան հոսքից հեռանում են ֆագոցիտոզի ճանապարհով: Այլումինի ոչ մեծ քանակները կապվում են ալբումինի, գլոբուլինի, տրանսֆերինի հետ՝ առաջացնելով պրոտեինատներ (Al-P), որոնք 2-3 օրվա ընթացքում թափանցում են փափուկ հյուսվածքներ, այդ թվում՝ ուղեղ:

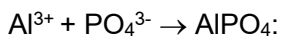
**Թունաբանական ազդեցության մեխանիզմը:** Թեև այլումինի թունայնու-

թյան մոլեկուլային մեխանիզմները կաթնասունների դեպքում վերջնական պարզաբանված չեն, սակայն համաձայն որոշ հետազոտություններից ստացված արդյունքների՝ դրանց թունայնությունն ի հայտ է գալիս ֆոսֆորի և ֆոսֆոր պարունակող միացությունների մետաբոլիկ պրոցեսների խախտմամբ՝ միաժամանակ թողնելով ազդեցություն կալցիումի մետաբոլիզմի վրա: Այդ առումով այլումինը (այդ թվում նաև գալիումը և ինդիումը) ցուցաբերում է որոշակի նմանություն Be-ին:

Այսպես՝ աղեստամոքսային ուղում Al(III) միացությունները անօրգանական և օրգանական ֆոսֆատների հետ առաջացնում են անլուծելի միացություններ, որի հետևանքով կրճատվում է ֆոսֆատների մուտքն օրգանիզմ և ընկճվում վերջիններիս հետ կապված ածխաջրերի տրանսէպիթելային փոխադրումը: Արյան պլազմայում ֆոսֆատների մակարդակը վերահսկելու նպատակով օգտագործում են այլումին պարունակող դոնորդանյութ (գել):

Al-ի աղերի քրոնիկական պերօրալ ներթափանցումն նվազեցնում է ֆոսֆատների մակարդակն արյան պլազմայում՝ ազդելով կալցիումի մետաբոլիզմի վրա. այն առաջացնում է մկանային սնուցախանգարում (դիստրոֆիա) և ռախիտ: Հյուսվածքային մետաբոլիզմի էներգետիկական պայմանավորված է ԱեռՖ-/ԱԿՖ հարաբերությամբ, որը որոշվում է հետևյալ հավասարակշռությամբ՝ ԱեռՖ ↔ ԱԿՖ+P ↔ ԱՄՖ +2P:

Այլումինի և ֆոսֆատ իոնների փոխազդեցության հետևանքով ԱեռՖ/ԱԿՖ հավասարակշռությունը շեղվում է աջ, ԱեռՖ-ի մակարդակն ընկնում է, որը հանգեցնում է հյուսվածքային մետաբոլիզմի խանգարման՝



Ֆոսֆատային փոխանակման խախտման վերջին փուլում կրճատվում է գլյուկոզի ներծծումը, զարգանում է հիպոգլիկեմիա, լյարդում նվազում է գլիկոգենի պարունակությունը և աճում լակտատի և պիրուվատի մակարդակը: Մյուս կողմից արյան մեջ ֆոսֆատների կապումը այլումինով նպաստում է Ca<sup>2+</sup>-ի կոնցենտրացիայի աճին, որի հետևանքով հարվահանաձև հորմոնի մակարդակը նվազում է:

ԿՆՀ-ն օրգան-թիրախ է այլումինի համար: Բացի վերը նկարագրված անոմալիաներից, որոնք վերաբերում են հիպոգլիկեմիային և ֆոսֆորի մետաբոլիզմին, այդ տարրի իոնները կարող են առաջացնել նյարդային ինպուլսի խոլիներգիկ փոխանցման խաթարումներ: Այլումինի 100մկմոլ/լ կոնցենտրացիային համարժեք քանակները մոտ երկու անգամ ընկճում են մաքրված խոլինէսթերազի ակտիվությունը: Ապացուցվել է, որ այլումինը հանդես է գալիս որպես խոլինէսթերազի ոչ մրցակցային ինհիբիտոր, իսկ կալցիումը վերացնում է այդ ազդեցությունը:

Բացի նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ շեղումներից, այլումինը կարող է հարուցել մորֆոլոգիական փոփոխություններ գլխուղեղում:

Մասնագիտական գրականությանը հայտնի են և նկարագրված են էնցե-

Ֆալոպաթիայի դեպքեր, որոնք ուղեկցվում են գլխուղեղի հյուսվածքներում ալյումինի կոնցենտրացիայի աճով: Դա հիմնականում վերաբերում է այն հիվանդներին, որոնք երկարատև բուժվել են դիալիզի փուլում, քանի որ ալյումին պարունակող դիալիզային հեղուկի երկարատև կիրառման հետևանքով մեծանում է մետաղի քանակն ուղեղում, մկաններում և ոսկրային հյուսվածքներում:

Գործնականորեն ալյումինի քանակների աճ ուղեղի համարյա բոլոր կառույցներում հայտնաբերվել է Ալցհեյմերի հիվանդությունից տառապող հիվանդների շրջանում: Դա ախտահարված հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշների փոփոխության և դրանցով ալյումինի ինտենսիվ ներթափանցման հետևանքն է: Ալյումինը հարուցում է գլխուղեղի մորֆոլոգիական ախտահարումներ, մասնավորապես նյարդաթելերի դեգեներատիվ փոփոխություններ:

ԱՄՏ-ի լորձաթաղանթի վրա ալյումինի աղերի գրգռիչ ազդեցությունն արգելակում է սնուցող նյութերի ներծծումը:

Ստամոքսի թթվայնությունը չեզոքացնելու նպատակով AI պարունակող դեղամիջոցների՝ անտացիդների երկարատև կիրառումն առաջացնում է ալյումինային թունավորմանը բնորոշ ախտանշաններ: Ալյումինի՝ ցիտրատի, ինչպես նաև դոնորային թթվածին պարունակող այլ միացությունների հետ ամուր քիմիական կապեր առաջացնելու ունակությունը նպաստում է ալյումին պարունակող պատրաստուկներ ընդունելուց հետո ածխաջրերի, որոշ հակաբիոտիկների (օրինակ՝ տետրացիկլինի), թթուների ներծծմանը:

#### 4.23. Թալիումի միացությունները

Թալիումը և դրա միացությունները կիրառվում են ժողովրդական տնտեսության տարբեր բնագավառներում: Թալիումի սուլֆատը կիրառվում է գյուղատնտեսության մեջ (որպես պեստիցիդներ), ացետատը՝ մազաթափող միջոց, իսկ օքսիդը՝ արհեստական թանկարժեք քարերի և հատուկ տեսակի ապակիների արտադրության մեջ:

Թալիումի միացություններով թունավորվելու դեպքում ախտահարվում է ԿՆՅ-ն՝ առաջացնելով պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի կաթված: Թունավորման ախտանշաններով այն նմանակում է կապարային և արսենային թունավորումներին: Թալիումի միացություններն արտազատվում են բավական դանդաղ (առկա է կունուլացվելու վտանգը):

Դատաբժշկական և հյուսվածաբանական հետազոտություններում թալիումով թունավորվածների շրջանում հայտնաբերվել են ինչպես կերակրափողի լորձաթաղանթի մեռուկացման նշաններ, այնպես էլ ախտաբանական փոփոխություններ լյարդում, երիկամներում և այլ օրգաններում:

#### 4.24 Վինիլ քլորիդ

Վինիլ քլորիդ ( $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ ) անգույն, անհոտ գազ է, որը կիրառվում է որպես մոնոմեր քլորվինիլային և պերքլորվինիլային խեժերի և դրանց հիման վրա պլաստմասսաներ և կաուչուկ ստանալու համար (ՍԹԿ-ն  $30\text{մգ/մ}^3$ ): Ներթափանցումը և արտազատումը կատարվում է թոքերով: Օժտված է թմրաբեր հատկու-

յամբ, հիմնականում առաջացնում է կենտրոնական նյարդային և վեգետատիվ, երբեմն էլ՝ ԱՍՏ և մաշկային բնույթի ախտահարումներ: Սուր թունավորումները հանգեցնում են գրգռվածության, հիշողության կորստի, գլխապտույտի, գլխացավի, կորդինացիոն խաթարումների, էյֆորիայի, որին հետևում է լրիվ անզգայացումը:

Քրոնիկական թունավորումների դեպքում առաջանում են վեգետատիվ-ատրոֆիկ խանգարումներ, անգիոդիստոնիկ երևույթներ, ձեռքերի մատների գունատություն՝ «մահացածի մատներ» համախտանիշի զարգացում: Ծանր դեպքերում առաջանում են ձեռքի մատների օստեոպորեզ, դիսպեպտիկ երևույթներ, հնարավոր են նաև լյարդի, փայծաղի մեծացում: Սուր թունավորումները բուժելու նպատակով խորհուրդ է տրվում կատվախոտի ոգեթուրմ, բրոմիդներ (պսիխոմոտոր գրգռվածության դեպքում), 20 մլ 40%-անոց գլյուկոզի լուծույթի ներերակային ներարկում ասկորբինաթթվի հետ: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում տրվում են սեդատիվ միջոցներ:

#### **4.25. Ծծմբածխածին (CS<sub>2</sub>)**

Ծծմբածխածինն (CS<sub>2</sub>) անգույն, քլորոֆորմին հիշեցնող յուրահատուկ հոտով հեղուկ է: Սենյակային ջերմաստիճանում ցնդում է և հեշտ գոլորշիանում: Կիրառվում է վիսկոզային մանրաթելերի, մոնլաթների ստացման բնագավառում, քիմիական արդյունաբերության մեջ՝ որպես լուծիչ ֆոսֆորի, ճարպերի, ռետինի, օպտիկական ապակիների համար, և գյուղատնտեսության մեջ՝ որպես միջատասպան միջոց: Ս.Թ.Կ.-ն 10մգ/կգ է: Ծծմբածխածինն օրգանիզմ է ներթափանցում առավելապես շնչառական համակարգով, հնարավոր է նաև չվնասված մաշկով: Այն մասամբ դուրս է գալիս անփոփոխ՝ արտաշնչվող օդով, իսկ հիմնական մասը ենթարկվում է քիմիական կենսափոխարկման և արտազատվում անօրգանական սուլֆատների և ծծումբ պարունակող որոշ միացությունների ձևով:

Սուր թունավորման ախտանշանները նման են ալկոհոլային արբեցման դրսևորումներին (գրգռվածություն, հուզային բռնկումներ), որոնք լուրջ հետևանքներ չեն թողնում: Ինտոքսիկացիայի առավել ծանր դեպքերում դիտվում են քլորոֆորմային անզգայացմանը բնորոշ ախտանշաններ՝ չբացառելով հոգեկան խանգարումները:

**Քրոնիկական ինտոքսիկացիայի** սկզբնական փուլը բնութագրվում է ասթենիկ կամ ներասթենիկ համախտանիշի զարգացմամբ և վեգետատիվ դիսֆունկցիայով: Չդադարող գլխացավեր, քնի խանգարումներ, զգայական բնույթի խանգարումներ, հիշողության և ուշադրության կորուստ, վեգետատիվ դիսֆունկցիայի երևույթներ. սրանք են թունավորման սկզբնական ախտանշանները: Ինտոքսիկացիայի զարգացմանը զուգընթաց՝ խորանում են վեգետատիվ բնույթի խանգարումները և այդ փուլում հնարավոր են ծայրամասային նյարդային համակարգի ախտահարմանը բնորոշ դրսևորումներ: Տոքսիկ պրոցեսների հետագա խորացումը զարգանում է ԿՆՅ-ի դիֆուզ օրգանական ախտահարմամբ, որն ընթանում է էնցեֆալոպաթիայի կամ էնցեֆալոպոլիենդրիտի դրսևորումներով,

թեն որոշ դեպքերում վերջինս կարող է և չդրսևորվել: Այս փուլին բնորոշ են ինտենսիվ գլխացավերը, հիշողության կորուստը, երբեմն հալուցինացիայի դրսևորումները, դեպրեսիոն վիճակը: Ծծմբածխածնով քրոնիկական ինտոքսիկացիայի դեպքում նյարդային բնույթի ախտահարումների հետ մեկտեղ նկատելի են էնդոկրին գեղձերի ֆունկցիոնալ խանգարումներ՝ իմպոտենցիայի ձևավորում, հղիության ընդհատում, սիրտ-անոթային և աղեստամոքսային բնույթի ախտահարումներ:

Ծծմբածխածնի հարատև ազդեցությունը կարող է նպաստել պսակային և ուղեղային անոթների աթերոսկլերոզի զարգացմանը: Արյան մեջ երբեմն նկատելի է չափավոր հիպոքրոմային անեմիա, մոնոցիտոզ և լեյկոցիտոզ:

Քրոնիկական ախտահարումների դեպքում որպես էթիոպաթոգենիկ (ախտապատճառային) թերապիայի միջոց նշանակվում է գլուտամինաթթու (0,5գ օրական 3 անգամ) և վիտամին B6-ի 1-2մլ 5%-անոց լուծույթի միջնկանային ներարկում՝ 3-4 շաբաթ տևողությամբ: Տոքսիկ էնցեֆալոպաթիայի դեպքում նշանակվում են հակահիստամինային դեղեր (դիմեդոլ, պիպոլֆեն), և իրականացվում է թթվածնաթերապիա (օքսիգենաթերապիա):

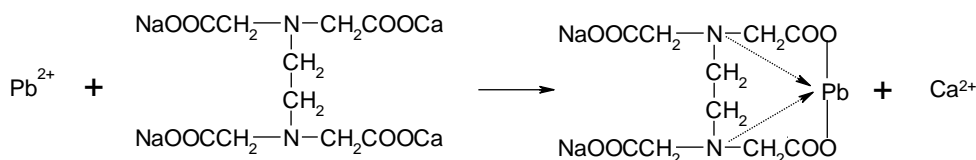
#### 4.26. Գազոլին

Գազոլինը ալիֆատիկ ածխաջրածինների որոշակի ֆրակցիան (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>) է, որը պարունակում է նաև որոշ քանակությամբ տետրաէթիլկապար և արոմատիկ հավելումներ (քսիլոլ, տոլուոլ, բենզոլ, պարաֆին և նավթեններ):

Չափեցած ածխաջրածինների առկայությունը հանգեցնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի ընկճմանը, իսկ արոմատիկ հավելումներն ավելի են խթանում այդ ազդեցությունը:

Գազոլինն արագ ներծծվում է թոքերում, իսկ կրկնվող քանակները՝ առաջացնում են քրոնիկական թունավորում՝ արտահայտված ատաքսիայի, տրեմորի և էնցեֆալոպաթիայի դրսևորումներով: Գազոլինի բաղադրության մեջ եղած տետրաէթիլ կապարը կենսափոխակերպվում է եռէթիլկապարի, որի հարուցած թունավորումները առաջացնում են էնցեֆալոպաթիային բնորոշ ախտանշաններ:

Թունավորվածի վիճակը լավացնելու նպատակով կիրառվում են խելատագոյացնող միջոցներ, մասնավորապես տետացին կալցիում (Ca<sub>2</sub>Na-ԷԴՏԱ), որի հակաթունային ազդեցության հիմքում հետևյալ ռեակցիան է՝

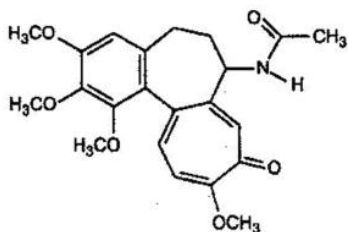


#### 4.27. Կոլխիցին

Որպես ծայրահեղ վտանգավոր նյութ՝ կոլխիցինային թունավորումները և նրա մեխանիզմի բացահայտմանը վերաբերող հարցերը միշտ եղել են մասնա-

գետների ուշադրության կենտրոնում և կարիք ունեն թունաբանական հետազոտությունների և վերլուծությունների:

Առաջին բաժնում, որը վերաբերում էր ընտրողականության քիմիական սկզբունքները հիմնավորող օրինաչափություններին, ներկայացվել է կենսաբանական դեպրեսանտների հատկությամբ օժտված



**Նկար 4.45.** Կոլխիցինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

իներտ միացությունների մի ամբողջ շարք, որոնք անբարենպաստ ազդեցություն են թողնում նաև միտոզի գործընթացի վրա:

Ազդեցությունը, որը դրսևորվում է այնպիսի կոնցենտրացիաներով, որով դեպրեսանտներն ազդում են ողնաշարավորների նյարդային համակարգի վրա, կենսաբանական ընկճախտի տիպիկ օրինակ է: Ընկճող ազդեցությունը վերանում է, երբ ազդող նյութի կոնցենտրացիան փոքրանում է:

Կոլխիցինը նույնպես միտոզը ընկճող դեղ է, սակայն ազդեցության մեխանիզմով այն տարբերվում է իր նմանակներից: Շնորհիվ միկրոտուբուլինային սպիտակուցների հետ ունեցած փոխազդեցության՝ այն ընկճում է շարժունակ բջիջների միտոտիկ ակտիվությունը, գրանուլոցիտների տեղաշարժը բորբոքման տեղանքում: Այն ցուցաբերում է բարձր թունայնություն և չունի թերապևտիկ ազդեցության լայն շառավիղ, իջեցնում է մարմնի ջերմաստիճանը, բարձրացնում Ձճ-ն, ընկճում շնչառական կենտրոնը, խաթարում նյարդամկանային փոխանցումները:

Կոլխիցինն արդյունավետ է թերմոդինամիկական ակտիվության շատ ցածր ցուցանիշների դեպքում, ուստի, ի տարբերություն քիմիական սպեցիֆիկությունից զուրկ ազդակների (սպիրտներ, քլորոֆորմ, ացետոն, ացետամինֆենոն, ածխաջրածիններ, բենզոլ, քլորբենզոլ, ազոտ, արգոն), մոլեկուլի նույնիսկ աննշան փոփոխությունների դեպքում փոխվում է վերջինիս ազդեցության բնույթը:

## ԲԱԺԻՆ 5. ՆԵՖՐՈՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

Նեֆրոտոքսիկությունը օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով երիկամների կառուցվածքաֆունկցիոնալ խաթարումներ առաջացնելու հատկությունն է: Դա կարող է դրսևորվել ինչպես երիկամների պարենքիմայի վրա տվյալ նյութի կամ նրա մետաբոլիտների անմիջական, այնպես էլ միջնորդավորված ազդեցությամբ՝ գլխավորապես հեմոդինամիկայի, ներքին միջավայրի թթվահիմնային հավասարակշռության փոփոխությամբ: Նման ախտաբանությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև երիկամներով արտազատվելու ունակ բջջային տարրերի տոքսիկ քայքայման արգասիքների զանգվածային առաջացմամբ:

Թեև գործնականում հայտնի են նեֆրոտոքսիկություն ցուցաբերող մոտ 300 անուն նյութեր, սակայն խիստ իմաստով դրանցից ոչ բոլորն են հանդիսանում նեֆրոտոքսիկանտներ, քանի որ ուղղակի ազդեցություն երիկամների պարենքիմայի վրա չեն ցուցաբերում: Հետևաբար երիկամային թուլյները երիկամի վրա անմիջականորեն ազդող այն նյութերն են, որոնց նկատմամբ այդ օրգանի զգայունության շեմը մյուս օրգան-համակարգերի համեմատությամբ էապես ցածր է: Սուր արտածին (էկզոգեն) թունավորումները հաճախ են հարուցում լյարդի և երիկամների ախտահարումներ, հետևաբար ցանկացած բնույթի սուր ինտոքսիկացիաների 30%-ի դեպքում ի հայտ են գալիս այդ օրգանների տոքսիկ ախտահարման կլինիկական դրսևորումներ: Այդ իմաստով տարբերակվում են լյարդի և երիկամների տոքսիկ ախտահարման երկու ախտածին մեխանիզմներ՝ սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ բնույթի:

Եթե սպեցիֆիկ բնույթի ախտահարումների հիմքում տոքսիկ նյութի հիմնական շփումն է լյարդի և երիկամների պարենքիմայի հետ, ապա ոչ սպեցիֆիկը պայմանավորված է հոմեոստազի պահպանման գործընթացում այդ օրգանների ցուցաբերած մասնակցությամբ: Նման մեկնաբանության հիմքի վրա էլ դասակարգվել են հալոգենածխաջրածինները (դիքլորէթան, քառաքլորածխածին, քլորոֆորմ, քլորալիդրատ):

Վերոհիշյալ բոլոր նյութերը այս կամ այն չափով ցուցաբերում են նեֆրոտոքսիկություն: Սակայն եթե առաջին երկուսը դասվում են սպեցիֆիկ հեպատոտոքսիկանտների, երրորդը՝ ուղղակի ազդեցության նեֆրոտոքսիկանտների շարքին, ապա քլորալիդրատին բնորոշ է առավելապես սիրտ-անոթային բնույթի ախտահարման դրսևորումներ: Հետևաբար այդ նյութերով (բացառությամբ քլորոֆորմի) հարուցվող նեֆրոտոքսիկությունն ունի միջնորդավորված բնույթ այնքանով, որ լյարդի պարենքիմայի զանգվածային ախտահարման պատճառով (որը նշված նյութերի ազդեցության հետևանքն է) այդ օրգանում դեզամինացվող որոշ ամինաթթուներ արտազատվում են երիկամներով՝ առաջացնելով ամինաթթվային երիկամախտ և անուղղակիորեն դառնում նեֆրոտոքսիկության պատճառ: Թունավորումների ախտակառուցվածքային նկարագիրը դիֆուզ երիկա-

մախտի, բայց ոչ մեռուկացման նկարագիրն է: Նշված օրինակներից հետևում է, որ երիկամների և լյարդի ոչ սպեցիֆիկ բնույթի տոքսիկ ախտահարումները դիտվում են որպես սուր թունավորումներով զարգացող ախտածին փոփոխությունների հետևանք:

Գոյություն ունեն քիմիական, կենդանական և բուսական թույլներ, որոնք լյարդի և երիկամների պարենխիմալի վրա ցուցաբերում են առավելապես ցիտոտոքսիկ ազդեցություն: Այդ նյութերով սուր թունավորումների ծանրության աստիճանը համեմատական է ներընդունած նյութի չափաքանակներին:

Բարձր նեֆրոտոքսիկություն են ցուցաբերում աղյուսակ 5.1-ում նշված նյութերը:

**Աղյուսակ 5.1.**

Երիկամների սուր և քրոնիկական ախտահարումներ հարուցող նյութեր

Մետաղներ	Տեխնիկական հեղուկներ	Դեղեր և որոշ սնկային թույլներ (միկոտոքսիններ)
արսեն պղինձ ոսկի կապար լիթիում սնդիկ պլատին արծաթ թալիում քրոմ բելիլիում սնդիկ-անօրգանական միացություններ բիքրոմատներ	եռքլորեթիլեն դիքլորեթիլեն դիքլորեթան քառաքլորածխածին տոլուոլ ստիրոլ մեթանոլ էթիլեն գլիկոլ էթիլեն գլիկոլի եթերներ էպիքլորհիդրին դիքլորացետիլեն ծծմբածխածին դիօքսան թրքնջուկաթթու	պարակվատ միկոտոքսիններ (զունատ պոզանկայի տոքսիններ) ֆենացետին ռիցին ցիսպլատին կարբոպլատին պենիցիլին ացետիլսալիցիլաթթվի ածանցյալներ ցեֆալորոդին ամինանոկլետզիդներ ինդոմետացին սնկեր (դժգույն պոզանկա)

Թեև երիկամային ֆունկցիայի ախտահարման դեպքերի մոտ 50%-ի պատճառը դեռևս հայտնի չէ, այնուամենայնիվ բնակչությունը կարող է ենթարկվել նեֆրոտոքսիկանտների ազդեցությանը թե՛ քիմիաթերապիայի, թե՛ պատահական և կանխանտածված թունավորումների պատճառով: Մյուս կողմից՝ երիկամները, որի զանգվածը (մոտ 300գ) մարդու մարմնի զանգվածի 1%-ն է, ստանում են սրտից արտամղված արյան թոպեական ծավալի մոտ 25%-ը (կամ 600-800մլ պլազմա): Երիկամներ անցնող արյան մոտ 20%-ը ֆիլտրվում է երիկամային մազանոթներում և անցնում կծիկային պատիժ: Այդքան արյունից մեկ թոպեում քամազատվում է 120 մլ առաջնային մեզ, որի մոտ 99%-ը ետ է մղվում արյուն: Այլ հյուսվածքների համեմատությամբ՝ տոքսինների ազդեցությունը խողովակների և ինտերստիցիալ հյուսվածքների վրա՝ ավելի մեծ է: Հետադարձ-հակահոսքային կոնցենտրացնող համակարգի հաշվին տոքսինները կուտակվում են երիկամի կեղևային շերտում և երիկամային պտկիկներում: Հետևաբար երիկամները առավել հակված են ախտահարման, թեև ոչ բնութագրական ախտանշանների պատճառով՝ այն մնում է թաքնված:



Երիկամի պարենքիմայի վրա քիմիական տարբեր նյութերի ազդեցությունից կարող է զարգանալ ինչպես սուր երիկամային անբավարարություն (ՍԵԱ), այնպես էլ քրոնիկական (ՔԵԱ): Այդ նյութերը կարող են լինել արտածին (էկզոգեն) և ներծին (էնդոգեն):

ՍԵԱ հարուցող էկզոգեն տոքսիկ նյութեր են ռենտգեն-կոնտրաստային նյութերը (ՍԵԱ թեթև ընթացք), դեղերից՝ ամֆոտերացին B-ն, ամինազլիկոզիդները, ցիտոստատիկները (ցիսպլատին), պարացետամոլը, օրգանական լուծիչներից՝ էթիլենգլիկոլը, քլորոֆորմը (ՍԵԱ ծանր ընթացք):

Քրոնիկական երիկամային անբավարարություն (ՔԵԱ) առաջացնող դեղեր և քիմիական այլ ազդակներ են անալգետիկները, ցիկլոսպորինները, ալկոհոլը, կոկահինը, հերոինը, ճառագայթումը և կապարի միացությունները:

Աղյուսակ (5.1)-ի երկրորդ սյունակում նշված նյութերի բնույթի վերլուծությունը թույլ է տալիս կատարելու հետևություն, որ ինհալացիոն թափանցելիություն ցուցաբերող նյութերի մեծ մասը, անցնելով երիկամներ, անվերապահորեն թողնում են տոքսիկ ազդեցություն: Իսկ տոքսիկ նյութերի տեղաբաշխումը օրգանիզմում պայմանավորված է երեք հիմնական ազդակներով՝ տարածական, ժամանակային և կոնցենտրացիոն: Տարածական ազդակը պայմանավորվում է նյութի ներթափանցման ուղիով և տեղաբաշխումով, որը մեծ մասամբ կապված է օրգանների և հյուսվածքների արյունամատակարարման հետ:

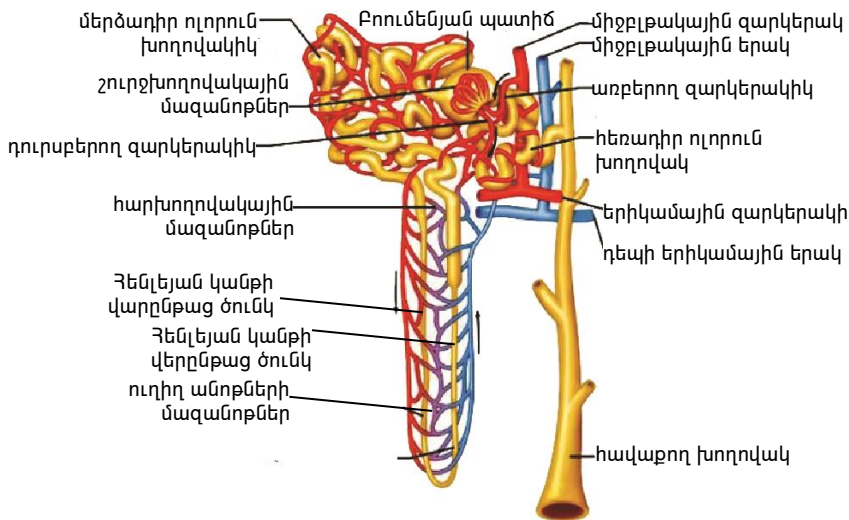
Հետազոտողների կարծիքով քրոնիկական թունավորում հարուցող քիմիական ազդակների մոտ 20%-ը դեղերն են, ընդ որում ըստ վիճակագրական տվյալների՝ դրանց մեկ երրորդի հիմքում ոչ թմրաբեր անալգետիկների չարաշահումն (ֆենացետիմային նեֆրիտ) է: Թեև հարկ է նշել, որ ծանր մետաղների թունավոր ազդեցությամբ ենթարկվող բնակչության շրջանում երիկամային անբավարարությունից մահացողների թիվը անհամեմատ մեծ է միջին վիճակագրականից:

### **5.1. Օրգանի ֆիզիոլոգիական որոշ առանձնահատկությունները և նրանց վրա ազդող գործոնները**

Ինչպես մորֆոլոգիապես, այնպես էլ ֆիզիոլոգիապես երիկամը ծայրահեղ բարդ օրգան է, որի հիմնական ֆունկցիան նյութափոխանակության արգասիքների դուրսբերումն է օրգանիզմից, ջրային և էլեկտրոլիտային հաշվեկշռի կարգավորումը: Հիմնական ֆունկցիաների (օրգանիզմում մետաբոլիտի կարգավիճակում եղող նյութերի դուրսբերումը) շարքում երիկամին է պատկանում նաև ռենինի, որոշ պրոստագլանդինների, ինչպես նաև վիտամին D-ի մետաբոլիզմը վերահսկող ֆերմենտների սինթեզը:

Սակայն այս կամ այն պատճառով քսենոբիատիկը ոչ լիարժեք կենսափոխարկելու երիկամային թերֆունկցիան կարող է (հատկապես մեզով են ֆիլտրվում և հեռացվում սպիտակուցային կառուցվածքի կրեատինինը, միզանյութը, միզաթթուն) օրգանիզմի թունավորման պատճառ հանդիսանալ: Թեև լյարդի համեմատ մետաբոլիզմի ինտենսիվությունը երիկամներում անհամեմատ ցածր է,

սակայն այստեղ ևս գործում են նույն ֆերմենտատիվ համակարգերը, և կենսափոխարկման լարվածությունը բավականին մեծ է: Հետևաբար լյարդում և երիկամներում ընթացող մետաբոլիկ պրոցեսների նմանությամբ է պայմանավորված՝ որոշ քսենոբիոտիկների (քլորացված ածխաջրածիններ, գունատ պոզանկայի տոքսիններ, պարակվատ, դիկվատ) նկատմամբ լյարդի և երիկամների ցուցաբերած միատեսակ զգայնությունը:



**Նկար 5.1.** Նեֆրոնի կառուցվածքը:

Ինտոքսիկացիաների դեպքում այս օրգաններից մեկի կամ մյուսի առավել ախտահարման հավանականությունը պայմանավորված է նաև նրանով, թե ինչ ուղիով է քսենոբիոտիկը ներթափանցում օրգանիզմ (ինհալացիոն, պարենտերալ, թե՞ ԱՍՏ): Այլ կերպ ասած, խիստ կարևորվում է, թե արյան հոսքով տարաբաշխման պրոցեսում այս օրգաններից որն է քսենոբիոտիկի առաջնային թիրախը: Թեև քառաքլորաածխածինը պատկանում է սպեցիֆիկ հեպատոտոքսիկանտների դասին, սակայն ինհալացիոն ախտահարման դեպքում մեծ չափով տուժում են երիկամները, իսկ per os անցմամբ՝ լյարդը:

### 5.2. Նեֆրոտոքսիկ ազդեցության բնութագիրը

Պայմանավորված նրանով, թե ախտածնությունը հարուցող մեխանիզմների հիմքում ինչպիսի տեղաշարժեր են ընկած (ախտաքիմիական, իմունային, հեմոդինամիկական), նեֆրոտոքսիկությունը կարող է ունենալ համապատասխանաբար կենսաքիմիական, իմունաբանական կամ հեմոդինամիկական բնույթ:

Թերևս երիկամի ախտահարումը որոշ տոքսիկանտներով ունի խառը բնույթ:

Օրինակ՝ Լեհրի առաջադրած տեսության համաձայն՝ երիկամների սուլֆանիլամիդային ախտահարումը սկզբունքորեն պայմանավորված է երեք ախտածրնային մեխանիզմներով, որոնց վերաբերող մանրամասները կմեկնաբանվեն

սուվֆանիլամիդային ախտահարումներին վերաբերող վերլուծություններում (տես 5.7.1):

Սուր երիկամային անբավարարության զարգացման պատճառները կարող են լինել նախաերիկամային, երիկամային, արտաերիկամային բնույթի ախտածրնությունները, որոնց մեխանիզմներին վերաբերող մեկնաբանությունները կներկայացվեն 5.3 ենթագլխում:

### **5.2.1. Նեֆրոտոքսիկության կենսաքիմիական մեխանիզմը**

Թեև տարբեր քսենոբիոտիկներով հարուցվող նեֆրոտոքսիկության մեխանիզմները տարբերվում են, այնուամենայնիվ դրանց զարգացման ընթացքը ենթարկվում է ընդհանուր օրինաչափությունների և կանոնների: Հաղթահարելով ֆիլտրացիոն պատնեշները, քսենոբիոտիկը խտանում է կծիկներում (մոտ 100 անգամ), ինչը ընթանում է առաջնային մեզում պարունակվող ջրի մեծ քանակների հետներծծման հաշվին: Ձևավորվող կոնցենտրացիայի գրադիենտի կամ ակտիվ հետներծծման շնորհիվ այն անցնում է մղանցքների էպիթելի բջիջներ, կուտակվում այնտեղ և միայն կրիտիկական կոնցենտրացիայի դեպքում զարգացնում է իր նեֆրոտոքսիկ ազդեցությունը: Նյութերի փոխազդեցությունը բջջային բաղադրիչներից որևէ մեկում առկա ընկալիչ-մոլեկուլների հետ (օրինակ՝ ամինոգլիկոզիդները լիզոսոմային ընկալիչների, ծանր մետաղները, մասնավորապես կադմիումը՝ ցիտոպլազմային ընկալիչների և այլն) պայմանավորված է այդ նյութերի ֆիզիկաքիմիական հատկություններով: Հիմնականում օրգանական միացությունների նեֆրոտոքսիկ ազդեցությանը նախորդում է այդ նյութերի կենսակտրոփացումը ֆերմենտային մետաբոլիկ համակարգերի մասնակցությամբ: Բազմաթիվ քսենոբիոտիկների (ցեֆալոսպին, պոլիմիցին, ամինոնուկլեոզիդներ, պարակվատ, տետրաքլորածխածին) նեֆրոտոքսիկություն հարուցող մեխանիզմներում գլխավոր դեր ունի դրանց ակտիվ ռադիկալներ առաջացնելու ունակությունը բջիջներում:

### **5.2.2. Նեֆրոտոքսիկության իմունաբանական մեխանիզմը**

Իմուն տեսակի նեֆրոտոքսիկ գործընթացները սովորաբար ընթանում են հետևյալ մեխանիզմներով՝

ա) երիկամների կծիկային (գլոմերուլյար) կառույցներում հակածին-հակամարմին համալիրի կուտակմամբ,

բ) երիկամային սպիտակուցների և թունավոր նյութերի փոխազդեցության արդյունքում (in situ) առաջացող համալիր հակածնով, որի թիրախը դառնում է արյան մեջ շրջանառվող հակամարմինը:

Քանի որ հակամարմինները և իմունային համալիրները բարձրամոլեկուլային միացություններ են, ուստի սովորաբար դրանք չեն հայտնաբերվում կծիկային համակարգի սահմաններից դուրս: Այդ իմաստով իմուն մեխանիզմները կարող են հանգեցնել գլոմերուլոնեֆրիտի (հարուցվում է, օրինակ, ոսկու, սըն-

դիկի աղերով, D-պենիցիլամինով) կամ սուր ինտերստիցիալ նեֆրիտի (պենիցիլին և նրա ածանցյալները) առաջացմանը: Մեծ մասամբ ճշգրտված չեն այն մեխանիզմները, որոնցով տոքսիկանտը հարուցում է երիկամային ախտահարման հանգեցնող գերիմունային ռեակցիաները: Երբեմն քսենոբիոտիկները ցուցաբերում են հապտենի հատկություններ (ալոպուրինոլ, ցեֆալոսպորիններ, մետիցիլին) կամ էլ նպաստում են թաքնված հակածիմների արյուն անցնելուն: Որոշ դեպքերում գերիմունային ռեակցիան կարող է առաջանալ որպես իմունակոմպետենտ բջիջների բազմակլոնալ ակտիվացման հետևանք: Այդպիսի օրինակ է ոսկու, սնդիկի աղերով և պենիցիլամինով հարուցված երիկամախտը:

### **5.2.3. Նեֆրոտոքսիկության հենոդինամիկական մեխանիզմները**

Հենոդինամիկայի խախտումը դառնում է տոքսիկ նեֆրոպաթիաների հաճախակի զարգացման պատճառ: Երիկամային խողովակների լուսանցքում էպիթելային բջիջների տրոհման արգասիքներից առաջացող խցանումների պատճառով այդ օրգանի ֆունկցիան կարող է խաթարվել: Դա հանգեցնում է միաժամանակ խողովակներում արյան ճնշման բարձրացմանը, ռենինի գերարտադրմանը: Ռենին-անգիոտենզին համակարգի տեղային ազդեցությունը ածանցում է զարկերակային նախակծիկային սպազմ, որը մի կողմից ընդհատում է արյան հոսքը կծիկներ, հանգեցնում գլոմերուլյար ֆիլտրացիայի դադարի, մյուս կողմից՝ երիկամային խողովակների իշեմիայի և երկրորդային մեռուկացման:

Հյուսվածքների ախտահարումը առավել ծանրանում է, երբ անոթային հուն են անցնում որոշ կենսաակտիվ նյութեր: Այն դեպքում, երբ կծիկային ֆիլտրացիան 70%-ից ավելի է ընկճվում, երիկամային անբավարարությունը դառնում է անդարձելի ախտաբանական գործընթաց՝ ներառելով չվտանգված նեֆրոնները:

### **5.2.4. Թունավոր ազդեցության դրսևորումները**

Երիկամային ախտահարումներով պայմանավորված թունավորումների հիմնական դրսևորումներն են՝

- արյան հետքերը մեզում (արյունամիզություն), որն առաջանում է կծիկային մազանոթների պատերը վտանգվելու հետևանքով,
- սպիտակուցի հայտնաբերումը մեզում՝ սպիտամիզություն (0,5 գ/օր և ավելի),
- արտազատվող մեզի քանակության նվազումը՝ օլիգուրիա (օրական 600մլ-ից պակաս),
- արյան պլազմայում ազոտ պարունակող ցածրամոլեկուլային միացությունների (միզանյութ, կրեատինին, β<sub>2</sub>-միկրոգլոբուլիններ) աճը և ազոտեմիան,
- ընդհանուր այտուց, որը լյարդի ցիռոզի կամ սրտային անբավարարության բացակայության դեպքում ցուցում է արյան մեջ սպիտակուցի քանակության կտրուկ նվազման (հիպոալբումինեմիա) վերաբերյալ,
- գլոմերուլոսկլերոզի հետևանքով զարգացող հիպերթենզիան:



### 5.3. Երիկամային, նախաերիկամային և արտաերիկամային պատճառներով պայմանավորված սուր երիկամախտ

Սուր երիկամային անբավարարությունը կարող է զարգանալ տարբեր պատճառներով: Ախտածնության նախաերիկամային պատճառները պայմանավորված են այնպիսի հենոդինամիկական խախտումներով, որն ուղեկցվում է երիկամների հեմոպերֆուզիայի նվազմամբ: Այս բնույթի տեղաշարժերը առավել հաճախ են դառնում տոքսիկ երիկամախտի պատճառ:

Ախտածնության երիկամային պատճառները պայմանավորված են երիկամային հյուսվածքների վտանգմամբ, մինչդեռ արտաերիկամային հիմքում՝ նեֆրոնների հեռադիր խողովակների խցանումն է: Ե՛վ երիկամային, և՛ արտաերիկամային գործոնների ազդեցությամբ նկատելի է դառնում կծիկային քամազատման բնականոնից ունեցած շեղումները: Դրանց առաջացմանը պատասխանատու համապատասխան քսենոբիոտիկները ներկայացված են աղյուսակ 5.2-ում:

#### Աղյուսակ 5.2.

Տոքսիկ երիկամախտով ուղեկցվող թունավորումներ

Տոքսիկ նեֆրոպաթիայի դեպքեր	Նեֆրոտոքսիկ նյութեր
<b>Սուր երիկամային անբավարարություն</b>	
1. նախաերիկամային պատճառներ	հակահիպերտենզիվ դեղեր, միզամուղներ, լուծողականներ, էրգոտամին,
2. արտաերիկամային պատճառներ	բութադիոն (ֆենիլբութազոն), ֆտորիսինոլոններ, բրոմոկրիպտին և այլն
<b>3. Երիկամային պատճառներ</b>	
ա) երիկամային խողովակների սուր նեկրոզ	ամանիտին, ֆալլոիդին, ծանր մետաղներ (սնդիկ, քրոմ, արսեն), հալոգենածխաջրածիններ, գլիկոլներ (էթիլենգլիկոլ), հեմոլիտիկներ (ստիբին, արսին), հակաբիոտիկներ (ցեֆալոսպորիններ, ամինագլիկոզիդներ), հակաուռուցքային դեղեր (ցիսպլատին, օքսալոպլատին այլն)
բ) սուր ինտերստիցիալ նեֆրիտ (երիկամաբորբ)	ալոպուրինոլ, ցեֆալոսպորիններ, ինդոմետացին, ռիֆամպիցին և այլն
<b>Քրոնիկական երիկամային անբավարարություն</b>	
ա) ինտերստիցիալ նեֆրիտ, գլոմերուլոսկլերոզ	մետաղներ (կադմիում, կապար, բերիլիում, լիթիում), ցիկլոսպորին
բ) նեֆրոտոքսիկ համախտանիշ	մետաղներ (սնդիկ, ոսկի), կապտոպրիլ, հերոին, D-պենիցիլամին

### 5.3.1. Քսենոբիոտիկի նեֆրոտոքսիկության գնահատումը

Նյութի նեֆրոտոքսիկությունը գնահատվում է սուր, ենթասուր, քրոնիկական թունաբանական փորձարկումների գործընթացում:

Ցանկալի է փորձերը իրականացնել լաբորատոր կենդանիների մի քանի տեսակների վրա: Հետազոտության ընթացքում երիկամի ֆունկցիոնալ վիճակը գնահատելու նպատակով կիրառում են կլինիկական մեթոդներ:

Քսենոբիոտիկի սկրինինգի ընթացքում կիրառելի են այնպիսի վերլուծություններ, ինչպիսիք են՝

ա) մեզի խտության որոշումը,

բ) մեզում շաքարի որոշումը,

գ) մեզում արյան ամլայության որոշումը հայտանյութային թղթով: Հարկ է նշել, որ նշվածներից և ոչ մեկը միանշանակ չի կարող գնահատել երիկամներում զարգացող ախտաբանական պրոցեսները:

Համեմատաբար պարզագույն, բայց հաճախ իրականացվող հետազոտություն, որը հնարավորություն է տալիս առավել պարզորոշ ենթադրություններ կատարել ախտահարման մեխանիզմի վերաբերյալ, հանդիսանում է կրեատինինային թեստը: Կծիկային քանազատման արագության փոքրացմանը զուգընթաց կրեատինինի մակարդակը արյան պլազմայում աճում է: Ընդ որում անհրաժեշտ է հաշվի առնել «կրեատինի կոնցենտրացիա-ֆիլտրման արագություն» կախվածության ոչ գծային բնույթը:

Զգայուն ցուցանիշ է նաև կրեատինինի կլիրենսի որոշման մեթոդը՝ քսենոբիոտիկների նշանակիր իզոտոպների կիրառմամբ: Սակայն մեթոդի կիրառումը ոչ միայն բարդ է, այլև ավելին՝ ախտահարման սկզբնական փուլում, երբ կոմպենսատոր մեխանիզմներն ապահովում են օրգանների կենսագործունեությունը և երիկամի պարենքիմը ախտահարված է 50%-ով, նյութի կլիրենսի ցուցանիշը տեղեկատվական չէ:

Երիկամային ախտահարման զգայուն ցուցանիշ է սպիտակուցների հայտնաբերումը մեզում: Բարձրամոլեկուլային (օրինակ ալբումինի) և ցածրամոլեկուլային ( $\beta_2$ -միկրոգլոբուլին, ռետինոլ կապող) սպիտակուցների քանակական հարաբերության վերլուծությունը մեզում հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու նյութի այս կամ այն տեսակի՝ առաջին դեպքում գլոմերուլյար և երկրորդ դեպքում՝ պրոքսիմալ խողովակների ախտահարումներ առաջացնելու առանձնահատկությունը: Երիկամային ֆերմենտների հայտնաբերումը մեզում վկայում է այդ օրգանի պարենքիմի ախտահարման մասին: Երիկամային հյուսվածքների տոքսիկ ախտահարումը ուղեկցվում է մեզում հակածնային հատկություն ցուցաբերող նրա կառուցվածքային բաղադրիչների հայտնաբերմամբ: Մշակված են կարբոանհիդրազի, ալանինամինապետիդազի իմունային որոշման տարբեր մեթոդներ: Մեզում երիկամային հակածնի հայտնաբերումը սովորաբար վկայում է այդ օրգանի սուր ախտահարման մասին:

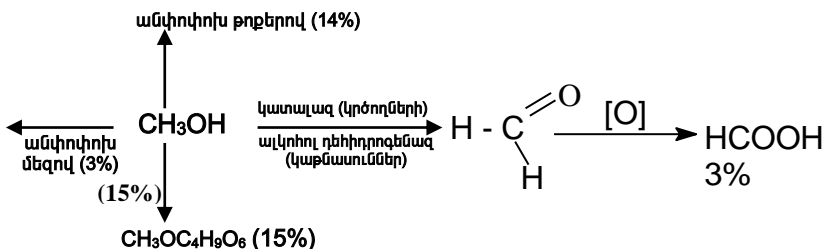
## 5.4. Որոշ նեֆրոտոքսիկանտների բնութագրերը

### 5.4.1. Միատոմ սպիրտներ: Մեթիլ սպիրտ (կարբիմոլ)

Շնորհիվ մոլեկուլում հաստատուն դիպոլի առկայության և ջրածնական կապ առաջացնելու ունակության՝ սպիրտների լուծելիությունը ջրում մեծ է, թեև ածխաջրածնային շղթայի աճով թուլանում է մոլեկուլի հիդրոֆիլությունը և մեծանում հիդրոֆոբությունը: 1869թ. սպիրտներին վերաբերող օրենքի խեղաթյուրված ձևակերպման (այն, որ մոլյար զանգվածի մեծացմանը զուգընթաց՝ մեծանում է սպիրտների թունայնությունը) հետևանքը եղավ այն, որ շատ երկրներում թուրմերի, օծանելիքի, խմիչքի, դեղանյութերի արտադրության մեջ կիրառվող առավել թանկ էթիլ սպիրտը փոխարինվեց մեթանոլով՝ դառնալով զանգվածային թունավորումների պատճառ:

Մեթանոլը կարևորագույն լուծիչ է օրգանական ներկանյութերի, ջնարակների, ճարպերի և միջանկյալ միացություն՝ պարզ և բարդ էթերների, դեղանյութերի, քիմիական միացությունների սինթեզի բնագավառում: Չնայած նրա լայն կիրառությանը, այնուամենայնիվ մեթանոլը ծայրահեղ թունավոր նյութ է:

**Ազդեցության թունաբանական մեխանիզմը և մետաբոլիզմը:** Քիմիական առումով սպիրտները համեմատաբար կայուն են: Ի տարբերություն այլ ոչ էլեկտրոլիտների՝ մեթանոլը օրգանիզմում պահպանվում է բավականին երկար: Դրա պարզագույն ապացույցներից է այն, որ վերջինիս թունազերծման և արտազատման արագությունը էթանոլի համեմատությամբ 5-7 անգամ փոքր է: Ընդունած քանակի մոտ 30%-ը դուր է գալիս անփոփոխ վիճակում, ընդ որում 3%-ը՝ մեզով, 14%-ը թոքերով, իսկ 15%-ը համապատասխան գլյուկուրոնիդի ձևով: Մնացած սպիրտը օքսիդանում է լյարդի ալկոհոլդեհիդրոզենազով՝ ֆորմալդեհիդի և մրջնաթթվի (նկ. 5.2): Մեթանոլի կենսափոխարկումը կլինիկական թունաբանությանը հայտնի այն մետաբոլիկ փոխարկումներից է, երբ համեմատաբար անվըտանգ նյութերը կենսասինթեզի կամ կենսաքայքայման շնորհիվ փոխարկվում են այնպիսի մետաբոլիտների, որոնք կենսական կարևորություն ունեցող ֆերմենտների պաշարիչներ են (տես «Պիտերսոնի լետալ սինթեզ», «Թունագիտական քիմիա», Կ.Ս. Մարգարյան):



Նկար 5.2 Մեթանոլի կենսափոխարկման գծանկարը:

Մեթանոլը սպեցիֆիկ ազդեցություն է թողնում հյուսվածքներում ընթացող էներգազոյացման գործընթացների վրա: Ազդելով ամբողջ մոլեկուլով՝ նախ առաջացնում է ալկոհոլային արբեցման պատկեր, իսկ օքսիդացման հետևանք



հանդիսացող ֆորմալդեհիդը և մրջնաթթուն հանգեցնում են մետաբոլիկ ացիդոզի և հյուսվածքային շնչառության խանգարումների: Նշված երկու մետաբոլիտներն էլ (հատկապես մրջնաթթուն) օժտված են տեսողական նյարդը ընտրողաբար ախտահարելու ունակությամբ: Ացիդոզի ֆոնի վրա աճում է չդիսոցված ֆորմիատի ներթափանցունը անոթային հունից՝ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ, ուղեղային հյուսվածք՝ միաժամանակ զարգացնելով աչքի և նրա ածանցյալների մորֆոֆունկցիոնալ ախտահանումներ: Ասվածից հետևում է, որ օրգանիզմում ԿՆՅ-ի և տեսողական օրգանների ծանր ախտահարումներից խուսափելու համար անհրաժեշտ է ինչպես արյան pH-ի կարգավորում, այնպես էլ ֆորմիատի առաջացման հնարավորինս արագ կանխարգելում, որը թունագերծող բուժման կարևորագույն ուղղությունն է:

**Թունավորման կլինիկան:** Մեթանոլով սուր թունավորումները դասակարգվում են արագ և դանդաղ ընթացող պրոցեսների: Արագ թունավորումն առաջանում է 250-300մլ մեթանոլի per os անցման պայմաններում, իսկ մահը վրա է հասնում 2-3 ժամ հետո, երբ արյան մեջ ստեղծվում է 800մգ/լ կոնցենտրացիա:

Պայմանավորված ախտահարման ծանրությամբ՝ դանդաղ թունավորումները ստորաբաժանվում են թեթև, միջին (օֆթալմիկ) և ծանր տեսակների:

*Թեթև* տեսակն ընթանում է գլխացավով, գլխապտույտով, որովայնի շրջանում ցավերով, որոնք ուղեկցվում են ստամոքսաբորբին բնորոշ ախտանշաններով, թեև այս դեպքում նույնպես զարգանում են տեսողության խանգարումներ (մշուշ, մթագնում): Նման դեպքերում առաջանում է միդրիազ: Հիվանդության ախտանշանները վերանում են 2-3 օրից, իսկ ընդհանուր թուլությունը, գլխացավերը և վերորովայնային շրջանում առաջացած ցավերը պահպանվում են ավելի երկար (մինչև 5-7 օր):

*Միջին (օֆթալմիկ)* տեսակի դեպքում թունավորման ախտանշաններն առավել արտահայտված են: Տեսողական օրգանի ախտահարման առաջին նշանը տեսողության թուլացումն է, որին մի քանի օր անց կարող է հաջորդել կուրությունը: Այս դեպքում նույնպես չեն բացառվում այլ բնույթի ախտահարումներ՝ տեսողական դաշտի նեղացումը, *n.opticus*-ի պտկիկի գերարյունությունը, ցանցենու և ակնային նյարդի (*n.opticus*) այտուցը, հետագայում նաև վերջիններիս ատրոֆիան (ապաճ), որը հաճախ դառնում է հաշմանդանության պատճառ:

*Ծանր* թունավորումների դեպքում ի հայտ են գալիս թեթև և միջին աստիճանի ախտահարումներին բնորոշ բոլոր դրսևորումները, որին հետևում է անգիտակից վիճակը, խանգարվում է շնչառությունը, սրտի աշխատանքը, երբեմն առաջանում են տոնիկոկլոնիկ ցնցումներ: Թունավորման այս տեսակը սովորաբար ուղեկցվում է վերորովայնային շրջանում ուժեղ ցավերով: Այդ պայմաններում բերը լայնացած են, լուսային ռեակցիան բացակայում է կամ շատ թույլ է: Մահը վրա է հասնում սրտի կամ շնչառության կանգից: Մահացու ելքերի մեծ մասը արձանագրվում է թունավորման առաջին երկու օրերին: Դիակը լինում է վառ վարդագույն, փայտացումը՝ արտահայտված: Հերձման ժամանակ ի հայտ են գալիս ներքին օրգանների և գլխուղեղի գերարյունություն, գլխուղեղի թա-

ղանթների և ցանցենու այտուց, ինչպես նաև դեգեներատիվ այլ փոփոխություններ:

Թունավորման դեպքում բժշկական օգնությունը ներառում է հետևյալ ուղղությունները.

- Մեթանոլի և նրա մետաբոլիտների հեռացումն օրգանիզմից:

Այդ նպատակով արդյունավետ մեթոդ է հեմոդիալիզը, թեև առավել մատչելի է (սակայն պակաս արդյունավետ) պերիտոնեալ դիալիզը:

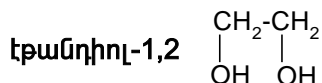
- Եթե նշված մեթոդները տվյալ պայմաններում անիրագործելի են, իսկ ստամոքսի լորձաթաղանթը մի քանի օր շարունակ ենթարկվում է մեթանոլի և նրա մետաբոլիտների ազդեցությանը (արտազատում է մեթանոլ և դրա մետաբոլիտները), ապա կատարվում է լորձաթաղանթի երկարատև ողողումներ և կըրկնակի վլացումներ սոդայի 2%-անոց լուծույթով:

- Ացիդոզի դեպքում լավագույն միջոց է (արյան pH-ի պահպանմամբ) հիմնային լուծույթների՝ սոդայի 5%-անոց լուծույթի և հիմնային պլազմայի երկարատև ներերակային կաթիլային ներմուծումը: Խորհուրդ է տրվում 5%-անոց գլյուկոզի ներարկում վիտամինների հետ (C՝ 500 մգ, B<sub>1</sub>՝ 20մգ, B<sub>2</sub>՝ 10 մգ, PP՝ 50 մգ)՝ մինչև կայուն վիճակի առաջանալը:

- Մեթանոլի թունավոր մետաբոլիտի առաջացումը կանխարգելող միջոց է էթանոլը. թեև երկու սպիրտներն էլ կենսափոխարկվում են ալկոհոլդեհիդրոզենագով, սակայն վերջինիս նկատմամբ էթանոլի ցուցաբերած խնամակցությունը 8-9 անգամ գերազանցում է մեթանոլին: Հետևաբար արյան մեջ էթանոլի 1մգ/մլ կոնցենտրացիայի դեպքում ընթանում է դրա օքսիդացումը ալկոհոլդեհիդրոզենագով: Արդյունքում դանդաղում է մեթանոլի մետաբոլիզմը, և վերջինս անփոփոխ ու մեծ քանակներով դուրս է գալիս մեզի և արտաշնչած օդի միջոցով: Ավելին՝ թեև էթանոլի մետաբոլիկ փոխարկման արգասիք ացետալդեհիդը, թունայնության առումով մի կարգ բարձր է ելային էթանոլից, սակայն անհամեմատ զիջում է մեթանոլից առաջացող մետաբոլիտներին (մրջնալդեհիդին և մրջնաթըթվին):

#### 5.4.2. Էթիլենգլիկոլ

Էթիլենգլիկոլը երկատոմ սպիրտների պարզագույն ներկայացուցիչն է: Այն անգույն, յուղանման, քաղցրահամ հեղուկ է, որը լավ է լուծվում ջրում, էթիլ սպիրտում:



Սուր թունավորումներն էթիլենգլիկոլով ընթանում են երեք հաջորդական փուլերով.

1) Արբեցման փուլ, որը դրսևորվում է ԿՆՀ բնույթի ախտահարումներով և տևում 1-12 ժամ և որին բնորոշ դրսևորումներ են՝ ատաքսիան, կոման, տեղային կամ գեներալիզացված ցնցումները: Երբեմն կարող է զարգանալ ուղեղի այտուց:

2) Սիրտ-թոքային անբավարարության փուլ, որը դրսևորվում է ընդունումից 12 ժամ անց և տևում մինչև 72 ժամ: Թունավորման հետևանքով զարգանում է գերճնշում, հազվասրտություն, հիպոթերմիա, ծանր թունավորումների դեպքում՝ թոքերի այտուց, թոքաբորբ, շնչառական ֆունկցիայի խանգարումներ, սրտային անբավարարություն և շոկ:

3) Նեֆրոտոքսիկ կամ երիկամային անբավարարության փուլ, որը դրսևորվում է 24-72 ժամվա ընթացքում և ուղեկցվում կողային և ողնաշարային հատվածներում առաջացող ցավերով, արտահայտվում սուր երիկամային և լյարդային բնույթի գերակշռող ախտահարումներով: Վերջինս կարող է վերածվել երիկամային անբավարարության և ունենալ անդարձելի բնույթ, եթե հիվանդը չստանա համապատասխան բժշկական օգնություն:

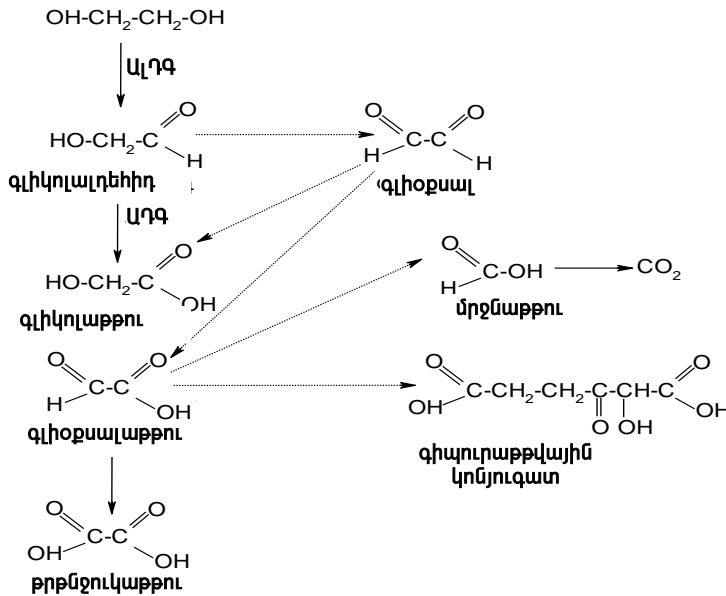
Թունավորման գաղտնի շրջանի տևողությունը 2-13 ժամ է:

**Մետաբոլիզմը և թունաբանական նշանակությունը:** Էթիլեն գլիկոլը լավազույն լուծիչ է և կիրառվում է դեղագործության, օժանելիքի, ծխախոտի, տեքստիլ արդյունաբերության մեջ: Նրա ամենակարևոր հատկությունը ջրի սառեցման ջերմաստիճանի իջեցումն է, որով և պայմանավորված է վերջինիս 50-60%-անոց ջրային լուծույթի (անտիֆրիզ) կիրառումը: Մի քանի ժամում արագ ներծծվելով արյան մեջ՝ այն դառնում է պրոտոպլազմատիկ և անոթային թույն: Մահացու չափաքանակը 90-100մլ է, թեև թունավորման դեպքեր ի հայտ են եկել նույնիսկ 50մլ-ից: 100մլ գլիկոլ ընդունելուց 6ժ անց օրգանիզմում սինթեզվում է 70մլ տոքսիկ նյութեր: Յուրաքանչյուր տարում ԱՄՆ-ում արձանագրվում է էթիլենգլիկոլով 100 մահացու թունավորում:

Գլիկոլն արագ է ներծծվում ԱՄՆ-ով: Ներթափանցած քսենոբիոտիկի 20-30%-ը դուրս է գալիս անփոփոխ, 60%-ը՝ կուտակվում է երիկամներում և լյարդում, որտեղ էլ ալկոհոլդեհիդրոգենազի ազդեցությամբ օքսիդանում է՝ առաջացնելով նոր թունավոր գործընթաց մեկնարկող մետաբոլիտներ:

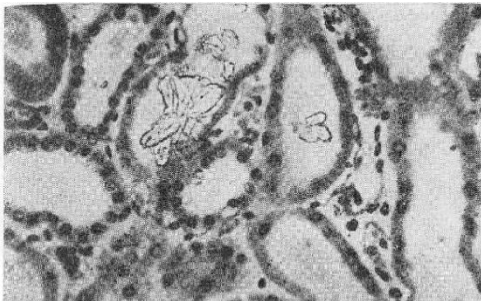
C<sup>14</sup> իզոտոպով էթիլենգլիկոլի մետաբոլիզմի (նկ. 5.3) վերլուծությունից բացահայտվել է, որ ՆԱԴ-կախյալ ԱԴԳ-ով այն մետաբոլվում է գլիկոլալդեհիդի, այնուհետև՝ գլիկոլաթթվի:

Վերջինս գլիկոլաթթվի օքսիդազով և լակտատ դեհիդրոգենազով օքսիդանում է մինչև գլիօքսալաթթու, որը կարող է փոխարկվել մրջնաթթվի և CO<sub>2</sub>-ի, որոշ քանակներ էլ՝ թրթնջուկաթթվի: Մետաբոլիկ ացիդոզը պայմանավորված է օրգանիզմում կուտակվող գլիկոլաթթվի և թրթնջուկաթթվի (առավել խոր օքսիդացման արգասիք) զգալի քանակներով: Հետևաբար էթիլենգլիկոլով թունավորումների դեպքում կիրառում են ալկոհոլդեհիդրոգենազի պաշարիչներ: Այդ նպատակին է ծառայում էթիլ սպիրտը (1մլ/կգ), որի կենսաքիմիական խնամակցությունը ալկոհոլդեհիդրոգենազի նկատմամբ անհամեմատ մեծ է նաև գլիկոլից:



**Նկար 5.3.** Էթիլենգլիկոլի կենսափոխարկման գծանկարը:

Ընդհանուր առմամբ գլիկոլով թունավորման ծանրությունն աճում է գլիկոլից-թթնջուկաթթու օքսիդացման պրոցեսի խորացմանը զուգընթաց: Կենսափոխարկման պրոցեսում առաջացող ալդեհիդները և օրգանական թթուներն առաջացնում են ոչ միայն մետաբոլիկ ացիդոզ, այլև ծանր դեպքերում (երբ արյան pH < 6,9-ից) հանգեցնում են հյուսվածքային շնչառության ընկճման: Ավելին՝ առաջացող թթնջուկաթթուն կալցիումի հետ կապվելով հանգեցնում է երիկամային հյուսվածքներում անլուծելի օքսալատների բյուրեղագոյացմանը (նկ. 5.4) և հիպոկալցեմիայի, որն էլ իր հերթին՝ ներքին միջավայրի փոփոխությունների և էներգիայի դեֆիցիտի նկատմամբ առավելապես զգայուն օրգանների (ԿՆՅ և երիկամներ) ախտահարմանը:



**Նկար 5.4.** Կալցիումի օքսալատի բյուրեղները գլիկոլով թունավորման դեպքում:

Էթիլենգլիկոլը և նրա կենսափոխարկման արգասիքները օրգանիզմից դուրս են գալիս դանդաղ և մեկ օրվա ընթացքում դեռևս կարող են հայտնաբերվել արյան մեջ:

Երիկամների ախտահարման նշանները սովորաբար զարգանում են անոթային երևույթներին հաջորդող փուլում՝ նյութի ներթափանցումից 2-5 օր անց: Ծանր դեպքերում դիտվում են գիտակցության կորուստ, տոնիկո-կլոնիկ ցնցումներ, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում: Շնչառությունը դառնում է խոր և աղմկոտ, ի հայտ են գալիս սիրտ-անոթային անբավարարության, ինչպես նաև տոքսիկ հեպատոպաթիայի և նեֆրոպաթիայի դրսևորումներ: Միաժամանակ զար-

գանում է օլիգուրիա, մեզում հայտնաբերվում են էրիթրոցիտներ, սպիտակուցներ, կալցիումի օքսալատի բյուրեղներ: 8-14-րդ օրերին ուրեմիայի պայմաններում զարգանում է երիկամների այտուց, և թունավորումը կարող է ավարտվել մահով:

Բժշկական օգնության նկատառումով անհրաժեշտ է.

1. Ացիդոզը նվազեցնելու նպատակով ներմուծել 50-100մլ  $\text{NaHCO}_3$ -ի 5%-անոց լուծույթ:
2. Արյան մեջ Ca-ի մակարդակը վերականգնելու համար նշանակել  $\text{CaCl}_2$ -ի կամ Ca-ի գլյուկոնատի 10%-անոց լուծույթ (10-20մլ):
3. Բյուրեղագոյացումը կանխելու նպատակով ն/ե ներմուծել 5մլ 25%-անոց  $\text{MgSO}_4$ -ի լուծույթ (Mg-ի իոնները թրթնջուկաթթվի հետ առաջացնում են լուծելի աղեր, որոնք համեմատաբար հեշտ են արտազատվում երիկամներով):
4. Հակաօքսիդիչների դերում ներմուծել գլյուկոզ և վիտամիններ (վիտամին C և վիտամին E):
5. Որպես հավելյալ միջամտություն՝ հնարավորություններից ելնելով, կարելի է կիրառել նախնական հեմոսորբիա և հեմոդիալիզ:

### 5.5. Ածխաջրածինների հալոգենածանցյալներ

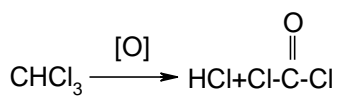
Թեև հայտնի է, որ հալոգեն տեղակալված ածանցյալները *in vivo* ցուցաբերած բարձր կենսաբանական ակտիվությունը, սակայն այս շարքում բացառություն են կազմում ածխաջրածինների ֆտորածանցյալները, որոնք թունայնությամբ զիջում են նախորդներին: Վերջիններիս թունավոր ազդեցության հիմքում գործող սկզբունքներին կանդրադառնալով ավելի ուշ: Եթե ալկանները՝ լինելով հիդրոֆոբ մոլեկուլներ, կենսաբանական մակրոմոլեկուլների հետ կապվում են վանդերվալսյան փոխազդեցությամբ, ապա համապատասխան հալոգենածանցյալներում էլեկտրաբացասական հալոգենի մուտքը մեծացնում է դրանց լիպիդներում լուծվելու ունակությունը: Հետևաբար ալկիլհալոգենիդների համար, որոնք փոխազդում են սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների նուկլեոֆիլ խմբերի հետ և ալկիլացնելում դրանք, իրատեսական է դառնում կանցերոգենության վարկածի հիմնավորումը, առավել ևս, որ դրանք զուրկ են ընտրողականությունից: Հարկ է նշել, որ արիլհալոգենիդների կայունությունը աճում է՝ պայմանավորված արոմատիկ օղակի և հալոգենի չբաժանված էլեկտրոնային զույգի միջև առաջացող զուգորդման:

Հետևաբար այդ նյութերը հնարավորինս զերծ են ալկիլացնող հատկությունից, և որն էլ դրանց համեմատական ցածր թունայնության պատճառն է: Այնուամենայնիվ թե՛ ալկիլ- և թե՛ արիլհալոգենիդների ունեցած կայունությունը մետաբոլիկ գործընթացի նկատմամբ՝ հնարավորինս մեծացնում է դրանցով կանխատեսվող թունավորումների վտանգը:

#### 5.5.1. Քլորոֆորմ

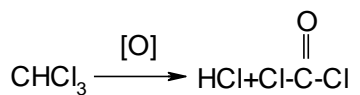
Քլորոֆորմը ( $\text{CHCl}_3$ ) լուծիչ է, որը կիրառվում է քիմիական արդյունաբերության մեջ և լաբորատորիայում: Ազդում է կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա՝ առաջացնելով թմրեցում, որի վրա հիմնված է եղել նախկինում

ունեցած կիրառությունը բժշկության մեջ: Փոքր քանակներից դրսևորվում է ալկոհոլային թունավորման ախտանշաններ, իսկ մեծ քանակներից՝ մեծանում է սրտամկանի զգայունությունը կատեխոլամինների նկատմամբ: Լույսից, ջերմությունից և խոնավությունից այն աստիճանաբար քայքայվում է՝ առաջացնելով ֆոսգեն, մրջնաթթու և աղաթթու (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա»), որով էլ պայմանավորված է նրանով թունավորվելու հավանականությունը:



Թունավորման դեպքում ներթափանցած քանակի 90%-ը 1 ժամվա ընթացքում արտազատվում է թոքերով, թեև մինչև 8 ժամ հնարավոր է արյան մեջ քլորոֆորմի որոշակի քանակների հայտնաբերումը: 5-10գ քլորոֆորմի ներթափանցումն արդեն իսկ կարող է թունավորման լուրջ պատճառ դառնալ, իսկ 50-70գ-ը մահացու է: Քլորոֆորմային թմրեցումը կարող է հանգեցնել նաև շնչառական կաթվածի:

Մետաբոլիկ գործընթացի ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ առնետներին չափավոր քանակներով ներարկված քլորոֆորմի ( $\text{C}^{14}$ -իզոտոպով) 4%-ը վերածվում է  $\text{CO}_2$ -ի, իսկ հիմնականում այն արտազատվում է անփոփոխ: Մինչդեռ թունավոր չափաքանակների դեպքում որպես նյութափոխանական հիմնական արգասիք հայտնաբերվել է ֆոսգենը (քլորոֆորմի օքսիդիզ դեհալոգենացման արգասիք), որը կովալենտ կապով կապվում է լյարդում և երիկամներում առկա լիպիդների և սպիտակուցների հետ (նկ. 5.5):



**Նկար 5.5.** Քլորոֆորմի կենսափոխարկման գծանկարը:

Նման դեպքերում վտանգվում են բջջաթաղանթների ներբջջային կառույցները, ընթանում է բջիջների մեռուկացում և որոշակի փուլերում բջջային պրոլիֆերացիա՝ խթանելով ուռուցքազոյացման պրոցեսը: Այդ իմաստով քլորոֆորմը մարդու համար դիտվում է որպես հնարավոր կանցերոգեն ազդակ:

**5.5.2. Եռքլորէթիլեն ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ )**

Ալկենները և նրանց հալոգենտեղակալված ածանցյալները, այդ թվում նաև եռքլորէթիլենը ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ ), կենսաբանական համակարգերում ցուցաբերում են առավել մեծ ակտիվություն: Շնորհիվ հարթ կառուցվածքի՝ վանդերվալսյան և հիդրոֆոր փոխազդեցություններն ապահովող կրկնակի կապի հաշվին դրանք կարող են ավելի ամուր կապվել կենսաբանական մակրոմոլեկուլների կապող հատվածների հետ:

Եռքլորէթիլենը լուծիչ է, որը լայնորեն կիրառվում է կենցաղում (նաև մետաղները ճարպագրկելու նպատակով): Կապ է հաստատվել լուծիչի ազդեցության և բազմաթիվ միելոմաների, էռոզիկնի հիվանդության, շագանակագեղձի, երիկամախտի, մաշկի քաղցկեղի որոշ տեսակների առաջացման միջև: Լուծիչի

թունավորությունը պայմանավորված է նրա մետաբոլիտների (եռքլորքացախաթթվի և հատկապես եռքլորէթանոլի), բայց ոչ էլամյութի հատկություններով:

Պերորալ կամ ինհալացիոն ճանապարհով ներթափանցող նյութի մեծ մասն օքսիդանում է ցիտոքրոմ P-450-ով, իսկ մնացածը կապվում է գլուտաթիոնի հետ: Փորձարարական հետազոտություններից պարզվել է, որ եթե գլուտաթիոնային մետաբոլիտներն առնետների երիկամներում առաջացնում են նորագոյացություններ, ապա օքսիդացված մետաբոլիտներն ախտահարում են լյարդը, թոքերը և ԿՆՅ-ն: Օրինակ՝ եռքլորէթանոլն առավելապես ընկճող ազդեցություն է թողնում ԿՆՅ-ի վրա: Ի տարբերություն նյութ քլորածանցյալների՝ եռքլորէթիլենը, օքսիդիչ մետաբոլիկ համակարգերի նկատմամբ ունի համեմատաբար մեծ խնամակցություն, թեև ընդհանուր առմամբ մետաբոլիզմի գլուտաթիոնային ուղու նկատմամբ արու մկների հակվածությունը բավականին արտահայտված է: Ենթադրվում է, որ այդ մետաբոլիտներն ալկիլացնում են բջջային նուկլեոֆիլները, ներառյալ ԴՆԹ-ն: ԴՆԹ-մուտացիաները հանգեցնում են գեմային էքսպրեսիայի փոփոխությանը, որն իր հերթին գենոտոքսիկ ուղիով հանգեցնում է նեոպլաստիկ տրանսֆորմացիայի և ուռուցքագոյացման: Լուծիչի պերորալ ներմուծումը չի առաջացնում թոքերի քաղցկեղ այն պարզ պատճառով, որ թունագերծվելով լյարդում՝ ընկճվում է դրա մուտքը թոքեր:

### 5.5.3. Քառաքլոր էթիլեն (պերքլորէթիլեն)

Եռքլորէթիլենի համեմատ՝ քառաքլորէթիլենի ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ ) մետաբոլիկ փոխարկումը ցիտոքրոմ P-450-ով ընթանում է պակաս ինտենսիվ, թեև երկու լուծիչներն էլ ի վերջո վերածվում են նույն մետաբոլիտների՝ եռքլորքացախաթթվի: Մետաբոլիկ իմաստով այս նյութի կապվելը գլուտաթիոնի հետ պակաս նշանակություն ունեցող գործոն է, քան կվերաբերեր եռքլորէթիլենին: Քառաքլոր էթիլենի ազդեցության և քաղցկեղածին նորագոյացությունների առաջացման միջև գործող ուղղակի կապին վերաբերող ենթադրությունները դեռևս վիճելի են, սակայն թե՛ վերջինիս, և թե՛ եռքլորէթիլենի նյութափոխանակությանը վերաբերվող մեխանիզմները նմանակում են միմյանց:

### 5.5.4. Մեթիլենքլորիդ (դիքլորմեթան)

Մեթիլենքլորիդը ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) արդյունաբերության մեջ կիրառվող լուծիչ է, որով թունավորումներն ընթանում են ինհալացիոն ուղիով:

Մեթիլենքլորիդի տոքսիկոկինետիկան մանրամասն ուսումնասիրված է և՛ կենդանիների, և՛ մարդկանց դեպքում: Նյութի կայուն կոնցենտրացիան արյան մեջ հաստատվում է ներթափանցումից 1-2 ժամ անց: Օրգանիզմից հեռանում է համեմատաբար արագ՝ 5 օրվա ընթացքում: Մեթիլենքլորիդի քրոնիկական ինհալացիոն ազդեցությունը կրծողների լյարդում հանգեցնում է աննշան և դարձելի փոփոխությունների, իսկ մեծ քանակներից առաջանում են երիկամային ախտահարումներ:

Ուշագրավ է այն փաստը, որ մեթիլենքլորիդի կենսափոխարկման հետևանքով առաջանում է ածխածնի մոնօքսիդ ( $\text{CO}$ ), հետևաբար այդ լուծիչով եր-

կարատև աշխատելու դեպքում կրկնվող քանակների ներթափանցումը կարող է կարբոքսիհենոզլորբինեմիայի առաջացման պատճառ դառնալ: Հայտնի են տվյալներ նաև այն մասին, որ դիքլորմեթանով թունավորումների դեպքում առաջանում է բավական երկար ժամանակ գոյատևում են նյարդային դիսֆունկցիայի մնացորդային երևույթներ, ինչը ևս ուղեղի բիոէներգետիկայի վրա ազդող ածխածնի մոնօքսիդի էնդոգեն առաջացման ապացույցներից մեկն է:

#### **5.5.5. Քառաքլորածխածին**

Քառաքլորածխածինը ( $CCl_4$ ) լավագույն լուծիչ է ճարպերի, ջնարակների, ներկերի, կաուչուկի համար: Անասնաբուժության մեջ այն կիրառվում է որպես հակաճճվային միջոց: Նյութի առավելությունը որպես օրգանական լուծիչի կայանում է նրանում, որ այն բռնկվող չէ, և որով էլ պայմանավորված է վերջինիս կիրառումը կրակմարիչներում՝ մասնավորապես բենզինը և այրվող նավթը մարելու նպատակով (ընդհանուր առմամբ, հալոգենալկաններում հալոգենի թվի մեծացմանը զուգընթաց, փոքրանում է միացության հրկիզվելու ունակությունը): Քառաքլորախածնի կիրառման սկզբունքը տվյալ նպատակով հետևյալն է. նյութի ծանր գոլորշիներով հնարավոր է լինում օդի թթվածինն անջատել այրվող նյութերից, թերևս այդ պայմաններում առկա է ֆոսգենով թունավորման վտանգը, քանի որ վերջինս  $CCl_4$ -ի օքսիդիչ (ցիտոքրոմ P-450-ով ընթացող) դեհիդրոհալոգենացման արգասիքն է: Թեև քառաքլորածխածինը տիպիկ հեպատոտքսիկ է, սակայն սուր ախտահարումները անուղղակիորեն հանգեցնում են երիկամաթունայնության (ոչ սպեցիֆիկ ախտահարում) հետևյալ պատճառով. քանի որ այդ նյութով թունավորումները հանգեցնում են լյարդի պարենքիմի զանգվածային ախտահարման, ուստի բնականոնում լյարդով դեզամինացվող որոշ ամինաթթուների զգալի քանակներ հեռանում են երիկամներով՝ թողնելով նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն:

### **5.6. Երիկամների դեղային ախտահարումներ**

Դեղերով հարուցվող երիկամային ախտահարումները կարող են հանգեցնել ամենատարբեր համախտանիշների: Եթե մի շարք դեղեր ախտահարում են կծիկային ֆիլտրը՝ առաջացնելով պրոտեինուրիա և նեֆրոտիկ համախտանիշ, ապա ոչ ստերոիդային դեղերն առաջացնում են երիկամի պարենքիմայի ամենատարբեր պաթոլոգիաներ, որոնք դրսևորվում են սուր երիկամային անբավարարությամբ, հիպերվոլեմիայով, հիպոնատրեմիայով, հիպերկալեմիայով, սուր ինտերստիցիալ նեֆրիտով կամ նեֆրոտիկ համախտանիշով:

Առավել բնորոշ են նեֆրոտիկ համախտանիշի զուգակցումը ՍԵԱ-ի հետ, որը կարող է զարգանալ իբրպրուֆեն, նապրոքսեն, ռիֆամպին, ամպիցիլին և իմտերֆերոն կիրառելու դեպքում:

Պենիցիլամինով բուժվող հիվանդների շրջանում մեծ մասամբ առաջանում է թաղանթային երիկամախտ, իսկ թմրանյութերի (մասնավորապես հերոինով) ներերակային ներարկման դեպքում զարգանում է պրոտեինուրիա, որն արտահայտ-



վում է նեֆրոտիկ համախտանիշով և զարկերակային հիպերտոնիայով:

Ոսկու պատրաստուկներով բուժվելու դեպքում առաջանում է պրոտեինուրիա, որին նույնպես կարող է հաջորդել նեֆրոտիկ համախտանիշը:

Թերևս երիկամային ախտահարումը չի սահմանափակվում միայն կօիկների ախտահարումով, հաճախ այն ուղեկցվում է խողովակների ինտերստիցիալ հյուսվածքների վտանգմամբ, առաջացնելով՝

1. հիպոկալեմիկ երիկամ,
2. երիկամային խողովակների պրոքսիմալ հատվածի ինտերստիցիալ նեֆրիտ (Ֆանկոնի համախտանիշ),
3. քրոնիկական տուբուլո-ինտերստիցիալ երիկամաբորբ (նեֆրիտ),
4. երիկամի ոչ շաքարային դիաբետ,
5. նեֆրոլիթիազ,
6. հետորովայնամզային ֆիբրոզ:

Հիպոկալեմիկ երիկամը զարգանում է միզամուղների, ինչպես նաև սալիցիլատների, ամպիցիլինի, պենիցիլինի, կարբենիցիլինի, ամինազլիկոզիդներից՝ զենտամիցինի երկարատև և անընդմեջ օգտագործումից, երբ արյան մեջ կալիումի քանակը նվազում է մինչև 2,5-3մմոլ/լ (երիկամային խողովակների պրոքսիմալ հատվածի էպիթելային բջիջների ախտահարման հետևանք): Հիպոկալեմիան հանգեցնում է առիթմիայի, հաճախասրտության և փորոքային էքստրասիստուլաների:

Երիկամային ոչ շաքարային դիաբետը զարգանում է տետրացիկլինների երկարատև կիրառումից:

Նեֆրոլիթիազն առաջանում է վիտամին D-ի և կալցիումի պատրաստուկների, ինչպես նաև միզամուղների երկարատև կիրառումից, որոնց ազդեցությամբ զարգանում են ուրատամիզություն և կեղծ պոդագրայի ախտանշաններ:

Հետորովայնային ֆիբրոզը զարգանում է ոչ ստերոիդ հակաբորբոքայինների, անալգետիկների կիրառումից, որը դրսևորվում է հետորովայնամզային հյուսվածքների անոթների ախտահարմամբ և տեղային սկլերոզի զարգացմամբ, զուգակցվում մաշկի և ենթամաշկային ճարպաշերտերի անոթների ախտահարումով՝ վասկուլիտների ձևով: Կլինիկորեն այդ փոփոխություններն արտահայտվում են մաշկի երիթեմատոզ ցանավորմամբ:

Դեղերով հարուցված ախտահարումներ են երիկամի խողովակների պրոքսիմալ հատվածի ինտերստիցիալ նեֆրիտը, որը զարգանում է սալիցիլատների, ժամկետանց և ոչ ճիշտ պահպանված տետրացիկլինների, ՈՍՀԴ-ի, ամինազլիկոզիդների կիրառումից: Խողովակներում առաջնային մեզում եղած աղերը չեն ենթակվում հետներծծման և դուրս են գալիս մեզով:

### 5.6.1. Հակաբիոտիկներ

Մի կողմից մեծաքանակ հակաբիոտիկներ ստեղծելու անհրաժեշտությունը, մյուս կողմից դրանց կիրառման չարաշահումները դարձան լուրջ անհանգստության պատճառ վերջիններիս նեֆրոտոքսիկության աստիճանի և զարգացման հա-

ճախակաճանության հարցի պարզաբանելու առումով: Հակաբիոտիկային թերապիա կիրառելու դեպքում բազմիցս են հայտնաբերվել բնույթով և ախտահարման աստիճանով տարբերվող երիկամային թունահարման դեպքեր:

Նախկինում գոյություն ուներ հակաբիոտիկների գործնական դասակարգում՝ ըստ որի, դրանց միավորումը նույն խմբում պայմանավորված էր դրանցով հարուցվող վտանգի գործոնով: Այդ առումով տարբերակվում էին հետևյալ խմբերը՝

ա) ոչ նեֆրոտոքսիկ (բիոպենիցիլիններ և նրանց որոշ կիսասինթետիկ ածանցյալները, էրիթրոմիցին, օլեանդամիցին, քլորմիտրոմիցին),

բ) ոչ միանշանակ նեֆրոտոքսիկ (ցեֆալոսպորիններ՝ մասնավորապես ցեֆալորոդին և ցեֆալոտին, տետրացիկլինային շարքի որոշ հակաբիոտիկներ, ցիկլոսերին, ռիֆամպիցին, նովոբիոցին, վանկոմիցին),

գ) միանշանակ նեֆրոտոքսիկ ամինազիկոզիդներ (ստրեպտոմիցին, կանամիցին, նեոմիցին, գենտամիցին), պոլիմիկսինային շարքի հակաբիոտիկներ՝ պոլիմիկսին B, պոլիմիկսին E, ամֆոտերացին B:

Հետագայում կիրառելով ռադիոակտիվ իզոտոպներ, և հետևելով դեղի արտազատման տեղն ու արագությանը, հակաբիոտիկները դասակարգվեցին (ըստ Պաթորի) հետևյալ խմբերում.

1. Հակաբիոտիկներ, որոնք երիկամներով չեն արտազատվում, հետևաբար գործնականորեն նեֆրոտոքսիկ չեն (էրիթրոմիցին, լինկոմիցին, ռիֆամպիցին և այլն):

2. Հակաբիոտիկներ, որոնք արտազատվում են երիկամներով, հետևաբար նեֆրոտոքսիկ են (պենիցիլիններ, ցեֆալոսպորիններ):

3. Բարձրանեֆրոտոքսիկ հակաբիոտիկներ (գենտամիցին, ամֆոտերացին, պոլիմիկսիններ):

Բարձր զգայնության մեթոդներով իրականացվող հետագա հետազոտությունները հանգեցրին այն հետևությանը, որ գործնականորեն նեֆրոտոքսիկությունից զերծ հակաբիոտիկներ գոյություն չունեն:

Համաձայն Կոմերլիի և իր աշխատանքային խմբի ներկայացրած տվյալների՝ հակաբիոտիկներով բուժման գործընթացում առաջացող նեֆրոտոքսիկ դրոսկոզները (առաջացման հաճախականության և ծանրության աստիճանի առումով) զբաղեցնում են երկրորդ տեղը՝ զիջելով միայն նյարդային բնույթի դրոսկոզներին:

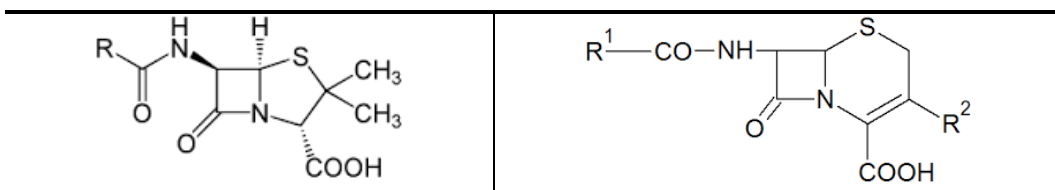
Հակաբիոտիկների զգալի մասն արտազատվում է երիկամներով՝ հիմնականում ակտիվ, իսկ որոշ մասն էլ՝ ակտիվազուրկ մետաբոլիտների կարգավիճակով: Արտազատման արագությունը և աստիճանը պայմանավորված է ոչ միայն դեղի բնույթով, այլև ներմուծման եղանակով: Առավել արագ և համեմատաբար մեծ քանակներով հակաբիոտիկի արտազատում է դիտարկվել դեղի պարենտերալ ներարկմամբ: Հակաբիոտիկների դուրսբերումն երիկամներով ընթանում է միջինում՝ 20%-ը կծիկային քանազատմամբ և մոտ 80%-ը՝ խողովակային սեկրեցիայի ճանապարհով:

Երիկամներով դուրբերվող տարբեր հակաբիոտիկների արտազատման արագությունն ու աստիճանը որոշակիորեն պայմանավորված են նաև այդ օրգանի ֆունկցիոնալ վիճակով: Վաղ մանկական և ծերունական հասակում, երբ երիկամների ֆունկցիոնալ ինտեգրիտետը լիարժեք զարգացած չէ և դուրսբերումը նույնպես ընկճված է, ստեղծվում են պայմաններ՝ դեղի բարձր թունայնության դրսևորման առումով: Գործնական տեսանկյունից դեղի ոչ լիարժեք արտազատման վտանգը առկա է այն հիվանդների դեպքում, որոնք ունեն արտահայտված երիկամային անբավարարություն: Ավելին՝ նկատի ունենալով հակաբիոտիկների առածին ներկայացուցիչների ընտրողականությունը երիկամային կառույցներով արտազատվելու հարցում, այդ օրգանի տարաբնույթ հիվանդությունների դեպքում՝ կախված ախտաբանական պրոցեսի լոկալիզացիայից, առաջացող խաթարումները կլինեն տարբեր:

### 5.6.1.1. Պենիցիլիններ

Տեղային և ընդհանուր մանրէային վարակները բուժելու նպատակով պենիցիլինաբուժության հաջողությունները պայմանավորված են մանրէների նկատմամբ դրանց ցուցաբերած բարձր ընտրողականությամբ:

Թեև քիո- և կիսասինթետիկ պենիցիլինները կաթնասունների համար համարվել են քիչ տոքսիկ, սակայն կլինիկական հետազոտություններից ստացված արդյունքները մասամբ հերքել են այդ ենթադրությունները: Պարզվել է, որ պենիցիլինաբուժության դեպքում ալերգիկ ռեակցիաները և նեֆրոտոքսիկ երևույթները բացառված չեն: Նման բացահայտումները հաստատվել են (Խարտոն), երբ դրանց կիրառումից մի քանի օր անց փորձակենդանիների շրջանում ի հայտ են եկել առավելապես պրոքսիմալ խողովակիկների բջիջներին բնութագրական ախտահարումներ, որոնք արտահայտվում են լիզոսոմների ծանրագույն փոփոխություններով: Նման փոփոխությունները հանգեցնում էին բջիջների հետագա մեռուկացմանը, իսկ 10-15-րդ օրերին մեռուկացված հատվածներում նկատելի էին ֆիբրոզ փոփոխություններ:



**Նկար 5.6. Պենիցիլինների և ցեֆալոսպորինների ընդհանուր կառուցվածքը**

Ընդ որում պատճառած վտանգի առումով կենսա- և կիսասինթետիկ պենիցիլինները տարբերվում են այնքանով, որ եթե առաջինների դեպքում հիմնականում վտանգվում են հիմային թաղանթները (հաստացումներ և սպիտակուցային կուտակումներ), ապա կիսասինթետիկների դեպքում (ըստ Չիլի և համահեղինակների) դրանք դրսևորվում են ծանր դեգեներատիվ փոփոխություններով և միտոքոնդրիումների ուռճացմամբ:

Լինելով հակաբիոտիկների շարքի պակաս թունավոր միացություններ՝ այնուամենայնիվ, պենիցիլինների նկատմամբ բարձր զգայություն և երիկամային ֆունկցիոնալ անբավարարություն ունեցող հիվանդների շրջանում մեծանում է թունավորման հավանականությունը և դրսևորվում տենդով, մաշկաբորբով, անոթանյարդային այտուցներով, եոզիմոֆիլիայով, երբեմն նաև անաֆիլակտիկ շոկով: Ընդհանուր առմամբ բիոպենիցիլինների նկատմամբ երիկամների բարձր զգայության վերոհիշյալ դրսևորումներն ի հայտ են եկել բուժվողների մոտ 10%- ի շրջանում:

Հակաբիոտիկներով հարուցվող երիկամային ախտահարման մեխանիզմները դեռևս բավարար և վերջնական ուսումնասիրված չեն, սակայն ենթադրվում է, որ դրանց տոքսիկ ազդեցությունը չի սահմանափակվում միայն պրոքսիմալ խողովակիկների վրա ունեցած անմիջական ազդեցությամբ: Ենթադրվում է, որ հակաբիոտիկները միաժամանակ ընկճում են որոշ սպեցիֆիկ ֆերմենտային համակարգեր և այդ ճանապարհով խանգարում կենսական կարևոր նշանակություն ունեցող պրոցեսներ:

Ըստ Տուրքի և համահեղինակների՝ հակաբիոտիկների, մասնավորապես պենիցիլինների և ցեֆալոսպորինների նեֆրոտոքսիկ և մանրէասպան ազդեցության մեխանիզմները նույնն են, և պայմանավորված են ընտրողական թափանցելիության խանգարմամբ, մինչդեռ ըստ Կունբսի տեսակետի՝ հակաբիոտիկներով երիկամային կառույցների ախտահարման դեպքերի զգալի մասը ալերգիկ բնույթ ունեն, և հնարավոր են արագ (I աստիճանի ախտահարում) և դանդաղեցված (III և IV աստիճանի ախտահարում) ալերգիկ ռեակցիաներ: Դրա մասին է վկայում այն տվյալները, ըստ որի՝ ԱՄՆ-ում միայն պենիցիլինային ալերգիայից մեկ տարում մահանում է 300 մարդ: Ենթադրվում է, որ պենիցիլիններով բուժման դեպքում զարգացող ալերգիկ ռեակցիաներին առավել բնութագրական է III և IV աստիճանի ախտահարումները:

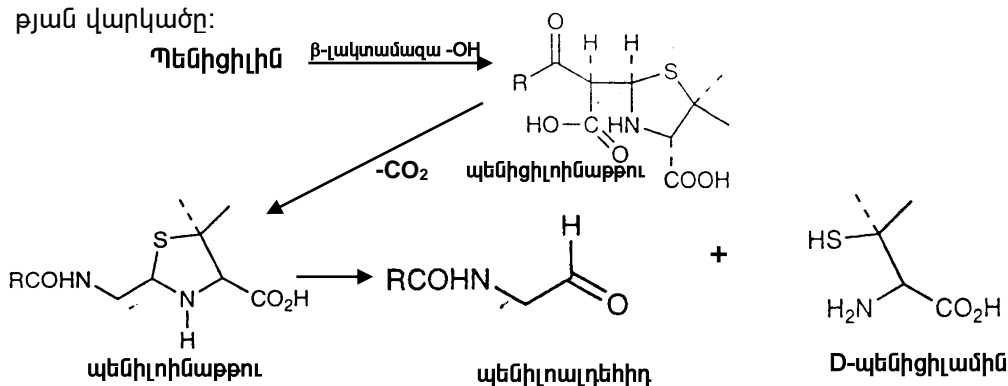
➤ Վերջին ժամանակներս մի շարք հետազոտողներ, որոնք զբաղվում են պենիցիլինների իմունաքիմիայով, պնդում են, որ պենիցիլինի առաջացրած ալերգիկ ռեակցիաները պայմանավորված են հյուսվածքներում (մաշկ, լորձաթաղանթներ, բրոնխային մկաններ) և շոկային օրգաններում եղած հիստամինի և հիստամինաման նյութերի ձերբազատմամբ: Իսկ հիստամինի ձերբազատումը այն շղթայական պրոցեսների վերջնական փուլն է, որոնք սկսվում են սպիտակուցների, այդ թվում նաև էպիդերմիսի սպիտակուցների և ալերգենի փոխազդեցությամբ, որովհետև պենիցիլինի փոքր մոլեկուլը ունակ չէ ինքնուրույն ցուցաբերելու հապտենի հատկություններ: In vivo փոխազդելով սպիտակուց-կրողների հետ, դեղն առաջացնում է պենիցիլին-սպիտակուց հակածին համալիրը, մինչդեռ ալերգիան պայմանավորված է հապտենային ռեակցիայով և ընթանում է β-լակտամային օղակի՝ որպես պենիցիլինների և ցեֆալոսպորինների ֆարմակաֆոր հատվածի մասնակցությամբ: Հակածնի ազդեցությամբ ձևավորվող հակամարմինների կրկնվող փոխազդեցությունը պենիցիլին-հակածին համալիրի և նրա

Ճեղքման արգասիքների հետ, հանգեցնում է այն կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատմանը, որոնցով պայմանավորված է համատարած ալերգիկ ռեակցիան:

Դա հիմնավորվում է ամերիկացի գիտնականների (Ջիմերման, Մինո, Դևիս, Բեքեր) այն փաստարկներով, որոնք վերաբերում են պենիցիլինների նկատմամբ գերզգայնության դրսևորումներով հիվանդների լրիվ ապաքինմանը՝ պենիցիլինազ ֆերմենտով: Վերջինս հանգեցնում է դեղի ֆարմակաֆոր հատվածի (ալերգիայի առաջացման հիմնական պատճառի)՝  $\beta$ -լակտամային օղակի տրոհմանը: Մասնագետների մյուս խումբը (Յունգեր, Նեմուտ) ներկայացնում է պենիցիլիններով առաջացած սուր երիկամային անբավարարության և ուրեմիայի համախտանիշով բուժման (60 հիվանդից՝ 52-ի) դեպքեր պենիցիլինազով և հիմնավորում. պենիցիլինազ ֆերմենտի արդյունավետությունը բացատրվում է նրանով, որ այն ոչ միայն ճեղքում է հակաբիոտիկ  $\beta$ -լակտամային օղակը, այլև կարբոնիլային խումբը վերածում է կարբօքսիլ խումբ պարունակող հակածին-ինակտիվ պենիցիլոինաթթվի (նկ. 5.7):

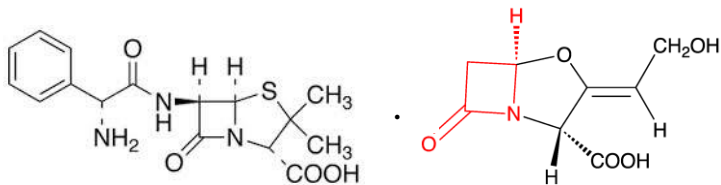
Ենթադրվում է, որ շատ հաճախ նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն ցուցաբերում են նաև պենիցիլինների կենսափոխարկման արգասիք հանդիսացող պենիցիլոինային և պենիլոինային մետաբոլիտները, երբեմն նաև դրանց ժամկետանց ձևերի տրոհման արգասիքները:

Այդ են վկայում որոշ մասնագետների կողմից տրված այն իրարամերժ եզրահանգումները, որոնք կապ են հաստատում նեֆրոտոքսիկության և դեղի երկարատև կիրառման արդյունքում առաջացող մուտացիաների միջև, և որի պատճառը հիմնականում բազմաթիվ միկրօրգանիզմներից առաջացող պենիցիլինազ ( $\beta$ -լակտամազա) ֆերմենտն է: Ենթադրվում է, որ վերջինս, պարունակելով սերինային հատված, հիդրոլիզում է  $\beta$ -լակտամային օղակը՝ ոչ միայն ակտիվազրկելով և մանրէների նկատմամբ դիմակայուն ձևեր առաջացնելով, այլև հաջորդական փոխարկումների արդյունքում առաջացնելով նեֆրոտոքսիկ D-պենիցիլամինը (տե՛ս նկ. 5.7): Իսկ այն փաստը, որ պենիցիլամինով բուժվող հիվանդների 5-30%-ի դեպքում զարգացող թաղանթային նեֆրոպաթիան հետաճի փուլ է անցնում դեղի ընդհատումից հետո, լրիվ հիմնավորում է պենիցիլամինի թունայնության վարկածը:



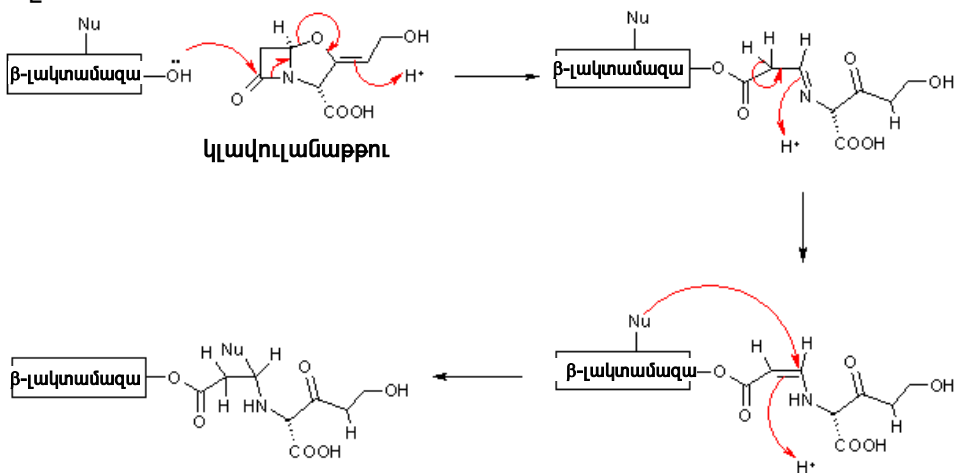
**Սկար 5.7.** Պենիցիլինների ակտիվազրկումը  $\beta$ -լակտամազի ադրեցությամբ:

Այդ նկատառումով էլ՝ պենիցիլինների դիմակայունության ապահովման նպատակով, որպես  $\beta$ -լակտամազի անդարձելի ինհիբիտոր, սինթեզվեց աուգմենտինը (ակտիվ նյութը կլավուլանաթթուն)



**Սկար 5.8.** Աուգմենտինի մոլեկուլի կառուցվածքը

Վերջինս ամօքսացիլինի և կալիումի կլավուլանատի ( $\beta$ -լակտամազի ինհիբիտոր) զուգորդումն է (0,5:0,125 հարաբերությամբ): Չնայած հակամանրէային ակտիվությունը կլավուլանաթթվի դեպքում թույլ է արտահայտված, սակայն վերջինիս համակցումը ամպիցիլինի հետ նույն մոլեկուլում՝ նպատակահարմար է այնքանով, որ կառուցվածքային նման փոփոխությունները նպաստում են դեղի կայունության ապահովմանը: Կապվելով և ացիլացնելով ֆերմենտի սերինային հատվածը կլավուլանաթթուն միաժամանակ ակտիվազրկում է նրան՝ կանխելով ֆարմակաֆոր հատվածի (լակտամային օղակի) հիդրոլիզը (նկ. 5.9) և փոքրացնում պենիցիլամինի և մյուս մետաբոլիտների առաջացման հավանականությունը:

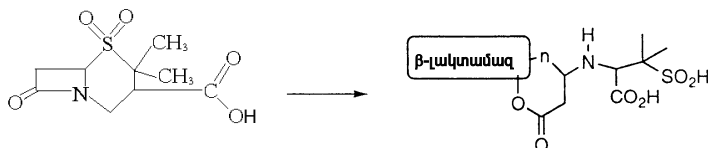


**Սկար 5.9.**  $\beta$ -լակտամազի արգելակման մեխանիզմը կլավուլանաթթվով

$\beta$ -լակտամազի ինհիբիտոր է նաև պենիցիլինաթթվի օքսիդացված (սուլֆոնացված) ածանցյալ սուլբակտամը, որի մոլեկուլում ծծմբի ատոմի օքսիդացումը սուլֆոնի (տես նկ. 5.10) մեծացնում է դեղի ակտիվությունը և դեղը անդարձելիորեն միանում է  $\beta$ -լակտամազին:

Ի լրումն վերոհիշյալ փաստերի՝ որոշ հեղինակների կողմից (Բենց և իր աշխատանքային խմբի) ներկայացրած տվյալները (հիմնված փորձարարական

աշխատանքների վրա), մեկ անգամ ևս հաստատում են այն ենթադրությունը, որ պենիցիլինագ-դիմակայուն կիսասինթետիկ պենիցիլինները (օքսացիլին, ամպիցիլին, դիկլօքսացիլին) հիմնականում հակված չեն նեֆրոտոքսիկություն ցուցաբերելու: Դրանց առավել հատուկ է օլիգուրիան՝ զուգորդված սպիտամիզության հետ, ինչպես նաև հեմատուրիան, մեկ անգամ ևս հաստատելով այն վարկածը, որ նեֆրոտոքսիկություն հարուցող մետաբոլիտների մեջ առաջնային դերը պատկանում է պենիցիլամինին, և որի առաջացման հավանականությունը պենիցիլինագ-դիմակայուն հակաբիոտիկների դեպքում փոքր է:



**Սկար 5.10.** β-լակտամազի արգելակմունը սուլբակտամով:

Թերևս հայտնի են բացառիկ դեպքեր, երբ որոշ հիվանդների շրջանում մետիցիլինից առաջացող ալերգիկ երևույթների հետ մեկտեղ դրսևորվել են ենթասուր նեֆրիտից չտարբերվող կլինիկական համախտանիշ, և որոնցից ծանրագույնը նկարագրվել է 1961թ. (Հուրիետի կողմից): Մետիցիլինային նեֆրոպաթիայով հիվանդների մեծամասնության դեպքում թեև նեֆրոտոքսիկությանը բնորոշ, սակայն թույլ արտահայտված ախտանշանների հետ մեկտեղ դրսևորվում են հատկապես ալերգիկ բնույթի (մաշկային ցան, ջերմաստիճանի բարձրացում, ցավ հոդերում և այլն) ախտանշաններ, իսկ բուժման ընդհատումից հետո երիկամային ախտահարման և գերզգայնության հետ կապված բոլոր դրսևորումները վերանում են անհետևանք: Պենիցիլինագ-դիմակայուն մյուս կիսասինթետիկ պենիցիլինների (մասնավորապես ամպիցիլինի, օքսացիլինի, դիկլօքսացիլինի) նեֆրոտոքսիկությանը վերաբերող փաստեր հայտնի չեն, ինչը նույնպես հաստատում է պենիցիլ ամինի բացակայությամբ պայմանավորված նեֆրոտոքսիկության քիչ հավանականությունը:

### 5.6.1.2. Ցեֆալոսպորիններ

Ցեֆալոսպորինները պենիցիլիններին նմանակ հակաբիոտիկների խումբ են, որոնք, ի տարբերություն վերջիններիս, մոլեկուլի 3-րդ և 7-րդ դիրքերում (Նկ. 5.7) ունեն կողմնային շղթաներ: Դա քիմիական ձևափոխությունների առավել մեծ հնարավորություններ է տալիս, որն էլ պայմանավորում է այդ սերնդի հակաբիոտիկների հեռանկարային սինթեզի լայն հնարավորությունները: Ցեֆալոսպորինները նույնպես ընկճում են մանրէների բջջապատի սինթեզը, ունեն հակամանրէային ազդեցության լայն շառավիղ և պենիցիլիններից տարբերվում են β-լակտամազի նկատմամբ ունեցած կայունությամբ: Մինչդեռ կայունությունը պայմանավորված է նույն այդ տեղակալիչների (3-րդ և 7-րդ դիրքերում) առաջացրած տարածական արգելքներով՝ ի նպաստ լակտամային օղակի պահպանման:

Այնուամենայնիվ, ցեֆալոսպորինային հակաբիոտիկներով բուժման գործընթացում բժշկությանը հայտնի են երիկամների ախտահարման բազմաթիվ դեպքեր: Երիկամների վրա ունեցած ներգործությունը պայմանավորված է երիկամային խողովակիկների որոշակի հատվածների (հատկապես պրոքսիմալ) ախտահարմամբ և բջիջների մեռուկացմամբ: Ցեֆալոսպորիններին հատուկ և β-լակտամային օղակով պայմանավորված ալերգիկ ռեակցիան դրսևորվում է բրոնխոկծկանքով, ցանով, տենդով, էոզինոֆիլիայով: Պենիցիլինների նկատմամբ անաֆիլակտիկ ռեակցիա առաջանալու դեպքում անհրաժեշտ է զգուշանալ ցեֆալոսպորինների նշանակումից: Առավել վտանգավոր է ցեֆալոսպորինների կիրառումը ամինազիկոզիդների որոշ ներկայացուցիչների, մասնավորապես գենտամիցինի հետ:

Ցեֆալոսպորինների կայունությունը մեծացնելու հնարավոր ուղին կողմնային շղթայում այնպիսի տեղակալիչների ներմուծումն է, որոնք ստամոքսի թթվայնության պամաններում կհանգեցնեն դեղի պրոտոնացված և կայուն ձևի առաջացմանը:

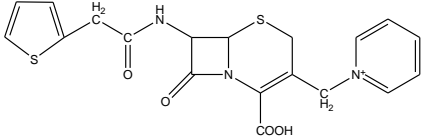
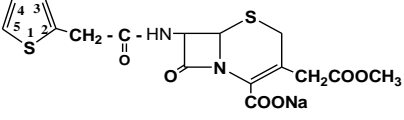
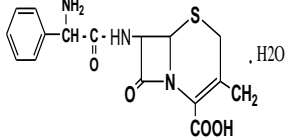
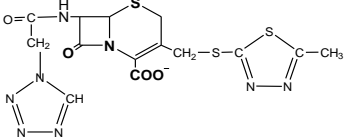
Հայտնի է նաև, որ մոլեկուլի տարբեր հատվածներում առկա տարածական գործոնները (հատկապես մեթօքսի խմբերը), խոչընդոտելով ֆերմենտի հետ կապի առաջացմանը, որոշակի չափով ապահովում են դեղի կայունությունը β-լակտամազի նկատմամբ՝ միաժամանակ մեծացնելով գրամբացասական մանրէների հանդեպ ցուցաբերած ակտիվությունը: Այդ նկատառումով էլ ստեղծվեցին ցեֆալոտինը և ցեֆալորոդինը:

Մասնավորապես երիկամային ախտահարում առաջացնող կիսասինթետիկ հակաբիոտիկ է ցեֆալորոդինը: Վերջինս քիմիական կառուցվածքով բավականին մոտ է ոչ նեֆրոտոքսիկ ցեֆալոտինին, միայն այն տարբերությամբ, որ ցեֆալոտինի երրորդ դիրքի ացետօքսի խմբի փոխարեն այն պարունակում է պիրիդինային օղակ (նկ. 5.11), որն էլ, ըստ Ստեվարտի և իր աշխատակիցների, դեղի նեֆրոտոքսիկության պատճառներից ամենահիմնականն է:

Դեղը ներգործում է թե՛ գրամդրական, թե՛ գրամբացասական մանրէների, ինչպես նաև սիբիրյան խոցի ցուպիկի, սպիրոխետների վրա, սակայն չի ազդում միկրոմանրէների, վիրուսների, նախակենդանիների վրա: Պիրիդինային օղակի՝ որպես բոլոր կողմնակի երևույթների (մարսողության խանգարման, դիսբակտերիոզի և այլն) առաջացմանը պատասխանատու գործոնի ապացույց է այն փաստը, որ վերջինիս փոխարեն հինգանդամանի այլ հետերոցիկլերի կամ ացիլ խմբի ներմուծումը մոլեկուլ հանգեցնում է նոր դեղի թունայնության զգալի թուլացմանը: Այդպիսիք են ցեֆալեքսիմը, ցեֆազոլինը, ցեֆալոտինը (նկ. 5.11):

Ցեֆալորոդինով բուժվող հիվանդների դեպքում հաճախ են զարգանում օլիգուրիայի, պրոտեինուրիայի, գլյուկոզուրիայի, հեմատուրիայի տարբեր աստիճանի բարդություններ, միաժամանակ ընկճվում է կծիկային քամազատումը և մեզում հայտնաբերվում են ազոտ պարունակող միացությունների, հատկապես միզանյութի մեծաքանակ կուտակումներ:



Ցեֆալորոդին	
Ցեֆալոտին	
Ցեֆալեքսին	
Ցեֆազոլին	

**Նկար 5.11.** Մի քանի ցեֆալոսպորինների կառուցվածքային բանաձևեր:

Ցեֆալորոդինն առաջացնում է պրոքսիմալ խողովակիկների արտահայտված կազմափոփոխություններ, որոնք դրսևորվում են էպիթելային բջիջների մեռուկացմամբ, բջջաթաղանթների և բջջային կառույցների կազմալուծմամբ:

Եթե նշված ցեֆալոսպորինները՝ լինելով առաջին (ցեֆազոլին, ցեֆալորոտին, ցեֆալորոդին, ցեֆալեքսին) և երկրորդ (ցեֆալկոր) սերնդի հակաբիոտիկներ, օժտված են բավականին կողմնակի ազդեցություններով՝ այդ թվում նաև արտահայտված նեֆրոտոքսիկությամբ, ապա երրորդ (ցեֆոտաքսին, ցեֆտրիաքսոն) և չորրորդ սերնդի (ցեֆմետազոլ, ցեֆպիրոն) ներկայացուցիչները համեմատաբար զերծ են նշված թերություններից (նկ. 5.12):

Ցեֆտրիաքսոնը, որը քիմիական կառուցվածքով մոտ է ցեֆոտաքսինին, արդյունավետ է ներթափանցում օրգանիզմի ինչպես հեղուկ միջավայրեր, այնպես է ոսկրային հյուսվածքներ: Նվազագույն հակամանրէային կոնցենտրացիան արյան մեջ ստեղծվում է 24 ժամվա ընթացքում և բավականին երկար պահպանվում օրգանիզմում: Այն ներարկվում է միջնկանային և ներերակային (չի ներծծվում ԱՄՏ-ից):

Ցեֆտրիաքսոնի հիմնական տաբերությունը մյուս ցեֆալոսպորինների նկատմամբ պայմանավորված է նրա ֆարմակոկինետիկական առանձնահատկություններով: Դրանք են.

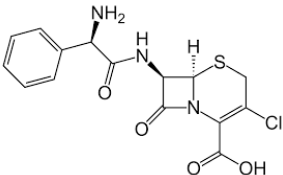
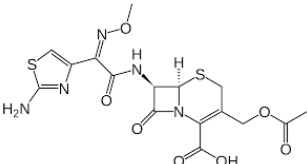
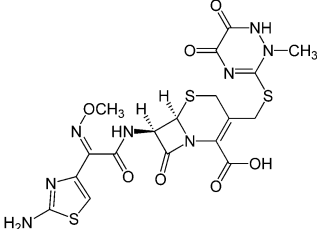
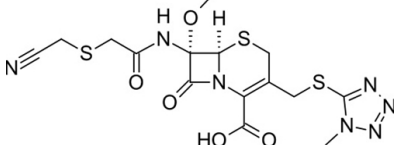
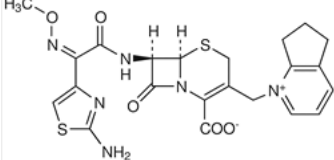
- ազդեցության լայն շառավիղը (կիրառվում է այլ ցեֆալոսպորինների, պենիցիլինների, ամինագլիկոզիդների և ուրիշ հակաբիոտիկների նկատմամբ դիմակայուն միկրոօրգանիզմների դեպքում),
- դանդաղ դուրսբերումը օրգանիզմից (հետևաբար օրվա ընթացքում ներարկվում է մեկ (1-2գ), իսկ ծայրահեղ ծանր դեպքերում՝ երկու (մինչև 4գ) ան-

գամ՝ 12ժ ընդմիջումով),

- հիվանդի կողմից լավ յուրացումը:

Դեղի 50%-ը արտազատվում է երիկամներով՝ ակտիվ վիճակով, 48ժ ընթացքում: Երիկամային անբավարարության դեպքում վերջինիս դուրսբերումը դժվարանում է, մասամբ արտազատվում է լեղու միջոցով:

Երիկամների և լյարդի ծանր անբավարարության դեպքում անհրաժեշտ է կրճատել դեղի չափաքանակները: Բուժման տևողությունը կախված է հիվանդության ծանրության աստիճանից:

<p><b>Ցեֆակլոր</b></p>	
<p><b>Ցեֆոտաքսիմ</b></p>	
<p><b>Ցեֆտրիաքսոն</b></p>	
<p><b>Ցեֆմենտազոլ</b></p>	
<p><b>Ցեֆպիրոն</b></p>	

**Նկար 5.12.** Եֆակլոր, ցեֆոտաքսիմ, ցեֆտրիաքսոն, ցեֆմենտազոլ, ցեֆպիրոն:

Թերևս ցեֆոտաքսիմը (կլաֆորանը) կարելի է բնութագրել՝ որպես նեֆրոտոքսիկությունից գործնականորեն զուրկ ցեֆալոսպորին, որը քիմիական բնութագրով մոտ է առաջին և երկրորդ սերնդի ներկայացուցիչներին, սակայն կառուցվածքային որոշ առանձնահատկությունների շնորհիվ ցուցաբերում է ազդեցության լայն շառավիղ: Այն մանրէասպան ազդեցություն է թողնում գրամդրական և գրամբացասական այն միկրոօրգանիզմների վրա, որոնք կայուն են այլ

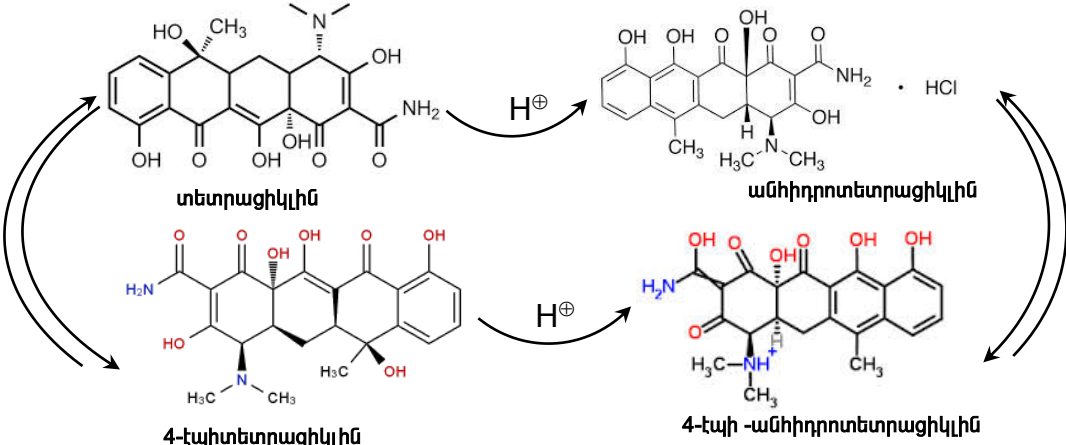
հակբիոտիկների (այդ թվում լեոնիցետինակայուն և պենիցիլինակայուն) նկատմամբ և մեծ կիրառում ունի մանկաբուժության մեջ:

**Ցեֆոտաքսիմը** ծանր վարակների դեմ բուժման լավագույն դեղ է, որոշ ակտիվություն է դրսևորում անատրոբ մանրէների և կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ: Արյուն-ուղեղային պատնեշով ներթափանցելու ունակությունը հնարավորություն է տալիս վերջինս կիրառելու մենինգոկոկ (ուղեղաթաղանթաբորբ) բուժելու համար: Նշված առավելություններից անկախ՝ ցեֆոտաքսիմի կիրառմամբ հնարավոր է ալերգիկ ռեակցիայի դրսևորումներ, լեյկոպենիա, էոզի-նոֆիլերի քանակության և հիմնային ֆոսֆատազի մակարդակի աճ, ինչպես նաև մեզում ազոտի մակարդակի բարձրացում:

**5.6.1.3. Տետրացիկլիններ**

Առավել հաճախ հանդիպող և ծանր երիկամային ախտահարումներ առաջացնող հակաբիոտիկներ են տետրացիկլինը և օքսիտետրացիկլինը:

Հատկապես ուշագրավ է ժամկետանց և ոչ ճիշտ պահպանված (տաք և խոնավ պայմաններում) տետրացիկլինները կիրառելու դեպքում առաջացող կլինիկական համախտանիշը (պրոքսիմալ խողովակիկների ինտերստիցիալ (ներպատային) ախտահարում): Այդ պայմաններում ուսումնասիրելով դեղի էնոզեմ ճեղքման երեք հիմնական արգասիքները՝ էպիտետրացիկլինը, անհիդրոտետրացիկլինը և 4-էպի-անհիդրոտետրացիկլինը (5.13.), պարզվել է (Բենց և համահեղինակներ), որ վերոհիշյալ ախտահարումներով պայմանավորված մեֆրոտոքսիկության պատճառը հատկապես վերջին մետաբոլիտն է: Թերևս 4-էպիտետրացիկլինը նույնպես կարող է համապատասխան պայմաններում դեհիդրատացվել՝ վերածվելով թունավոր 4-էպիանհիդրոտետրացիկլինի և հակառակը: Սակայն կլինիկական կիրառություն ունեցող ոչ բոլոր տետրացիկլիններն են, որ կարող են առաջացնել այդ վտանգավոր խառնուրդը: Նման վտանգից զերծ են այն տետրացիկլինները, որոնց մոլեկուլի 6-րդ դիրքի հիդրօքսիլ (OH) խումբը բացակայում է (մինոցիկլին, դոքսիցիկլին):



Նկար 5.13. Տետրացիկլինների ներածին ճեղքման մետաբոլիտները:

Ձինդքվիստի աշխատանքային խմբի կողմից կատարված մորֆոլոգիական հետազոտությունների արդյունքում նույնպես հայտնաբերվել են տետրացիկլինով երկարատև բուժվող հիվանդների միզուղիների պրոքսիմալ խողովակիկների ծանր նեկրոզի դրսևորումներ: Խողովակներում առաջնային մեզում եղած աղերը չեն ենթարկվում հետներծման և դուրս են գալիս մեզով, որի հետևանքով զարգանում են հիպոկալցեմիա, հիպոնատրեմիա, մետաբոլիկ ացիդոզ, գլյուկոզուրիա: Միաժամանակ աճում է մեզի հիմնայնությունը՝ հանգեցնում փստաբանական մի վիճակի, որը հետագայում հայտնի դարձավ որպես Ֆանկոնի համախտանիշ:

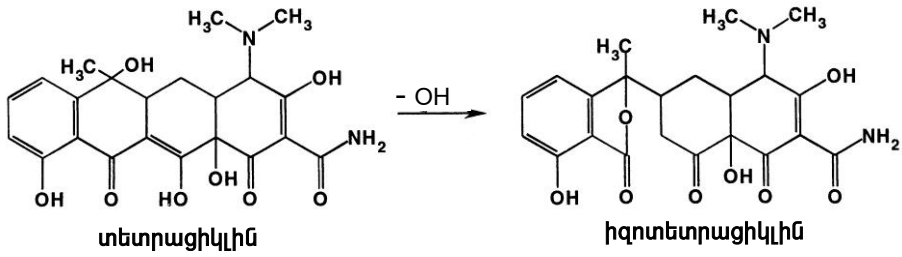
Ավելին՝ 1963թ. Շցուլցի և իր աշխատանքային խմբի ջանքերով մահացու ելքով նեկրոզի դեպքեր հայտնաբերվեցին նաև տետրացիկլինով բուժվող հղիների շրջանում:

Չայտնի են բազմաթիվ այլ դիտարկումներ, որոնք փաստում են այն մասին, որ տետրացիկլինային բուժումը երկամախտով հիվանդների շրջանում (առավելապես միջինից բարձր տարիքի կանանց) հաճախ է հանգեցնում մնացորդային ազոտի, հիպերֆոսֆատեմիայի, մետաբոլիկ թթվազարության և աղեստամոքսային ծանր խաթարումների: Սչիլսի և իր աշխատակիցների կարծիքով դրանց պատճառները նախաերիկամային բնույթի փստածնություններն են, որոնք պայմանավորված են տետրացիկլինի հակաանաբոլիկ հատկություններով, սպիտակուցային մատրիցաների մեջ ամինաթթուների ներառման արգելակմամբ և որը կարելի է վերացնել անաբոլիկ հորմոնների միաժամանակյա ներմուծմամբ:

Եթե հաշվի առնենք, որ տետրացիկլինների դեղաբանական ազդեցությունը հիմնականում ուղղված է ռիբոսոմներին և դրանց կապող մի քանի հատվածներից ակտիվության առումով ամենակարևորը ռիբոսոմային ՌՆԹ-ի 30S հատվածն է, ապա կարևորվում է գնահատելու դեղի փոխազդեցությունը ռիբոսոմային ՌՆԹ-ի 16S-հատվածի շաքարային ֆոսֆատային խմբերի հետ: Այս խմբերը պարունակում են մեծ քանակությամբ  $Mg^{2+}$  իոններ, որոնք կապում են տետրացիկլիններին իոնական և կորդինացիոն կապերով: Աստեղից հետևում է, որ տետրացիկլինների ընկճող ազդեցությունը շնչառության, գլիկոլիզի և բազմացման պրոցեսների վրա կարելի է վերացնել մագնեզիումի լուծելի աղերով:

7-րդ դիրքում հալոգենի ատոմ պարունակող քլորտետրացիկլինով (բիոմիցին) հարուցվող թունավորման վտանգն առավել աճում է մեկ այլ լրացուցիչ գործոնով՝ որը պայմանավորված նրա լուսակլանիչ հատկության հետևանք հանդիսացող ազատ ռադիկալների առաջացմամբ: Այդ էր պատճառը, որ բիոմիցինը դուրս մղվեց կլինիկական կիրառությունից:

Տետրացիկլիններին բնորոշ է նաև հիմնային բնույթի ազդակների (սննդանյութերի կամ դեղերի) հետ ունեցած անհամատեղելիությունը, որը կհանգեցնի տետրացիկլինների ակտիվազրկմանը՝ պայմանավորված այդ պայմաններում առաջացող իզոտետրացիկլին մետաբոլիտով (նկ. 5.14):



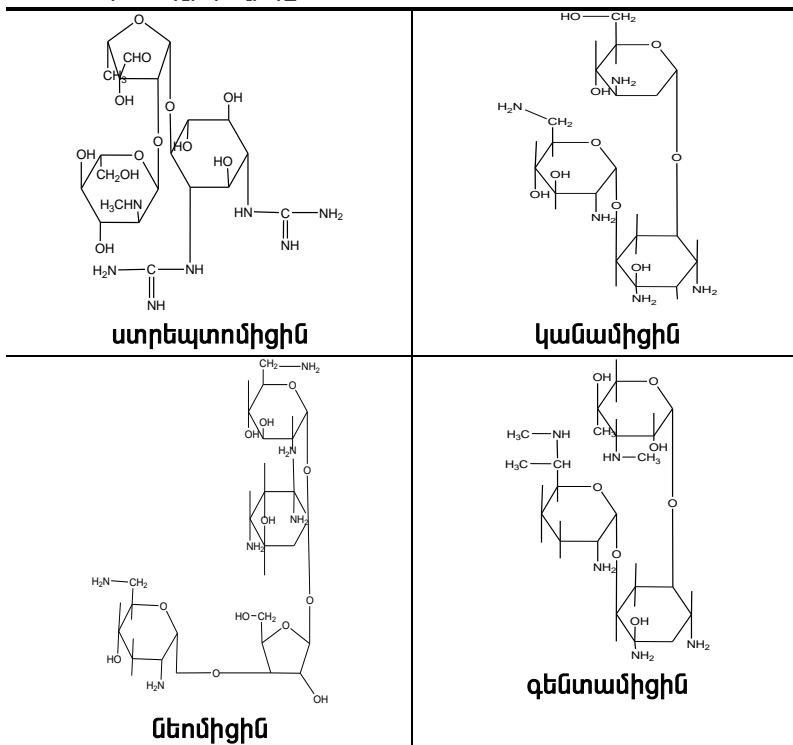
**Նկար 5.14.** Տետրացիկլինների ակտիվազերծումը հիմնային ազդակների ներգործությամբ:

#### 5.6.1.4. Ամինազիկոզիդներ

Ամինազիկոզիդների ստեղծման գլխավոր դրդապատճառը գրամբացասական մանրէների նկատմամբ պենիցիլինների արդյունավետության բացակայությունն էր: Ամինազիկոզիդների ազդեցության մեխանիզմի հիմքում մանրէների ռիբոսոմային ենթամիավոր-սպիտակուցների սինթեզի ընկճումն է, թեև մանրէների կայունությունը ամինազիկոզիդների հանդեպ հասունանում է շատ արագ՝ պայմանավորված հետևյալ պատճառներով.

ա) Մանրէային ռիբոսոմներում ընթանում են են սպիտակուցի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, որի հետևանքով հակաբիոտիկն այլևս չի կարող կապվել վերջինիս և խանգարել նրա ֆունկցիան:

բ) Մանրէները սկսում են արտադրել յուրատեսակ ֆերմենտներ, որոնք քայքայում են ամինազիկոզիդը:



**Նկար 5.15.** Ամինազիկոզիդների որոշ ներկայացուցիչներ

Լինելով բազմակատիոնային կառուցվածքով հակաբիոտիկներ՝ ամինագլիկոզիդները (5.15) բավականին վատ են ներծծվում ԱՍՏ-ով, իսկ պարենտերալ ներարկման դեպքում չեն հաղթահարում արյուն-ուղեղային պատնեշը: Դրանք արտազատվում են երիկամներով՝ կօիկային քամազատման ճանապարհով: Ահա թե ինչու երիկամային անբավարարության պայմաններում դիտվում է դրանց նշանակալի քանակների կուտակումներ և անգամ 30մլ/րոպ չգերազանցող ֆիլտրացիոն կլիրենսի դեպքում արյան պլազմայում ամինագլիկոզիդի կոնցենտրացիան զգալիորեն մեծանում է: Իսկ ընդհանուր առմամբ ամինագլիկոզիդները 25%-ով հակված են կուտակվելու երիկամների պրոքսիմալ խողովակիկների էպիթելային բջիջներում՝ հանգեցնելով լիզոսոմների քայքայմանը: Դա հաստատվել է լաբորատոր կենդանիների վրա կատարված փորձերից (Ռիբ) և պարզվել, որ երիկամներին պատճառած վտանգը չի սահմանափակվում միայն կօիկների և պրոքսիմալ խողովակների, (այլև ուղեկցվում է ինտերստիցիալ հյուսվածքների) ախտահարմամբ՝ զարգացնելով ինտերստիցիալ նեֆրիտի կլինիկա:

Ամինագլիկոզիդները անմիջականորեն են ազդում մի շարք ֆերմենտների գործունեության վրա. հստակ արձանագրվում է հիմնային ֆոսֆատազների, լակտատդեհիդրոգենազների, լեյցինամինապեպտիդազի քանակների աճ: Ամինագլիկոզիդներով զարգացող երիկամային ախտաբանությունը ոչ միշտ է անդարձելի: Եթե մինչ այդ չեն եղել երիկամային բնույթի ախտածնություններ, ապա դեղով հարուցված բարդությունները կունենան դարձելի բնույթ: Երիկամային բնույթի բարդությունների առաջացմանը առավելապես հակված են ստրեպտոմիցինը, զենտամիցինը, ամիկացինը, կանամիցինը:

**Ստրեպտոմիցին:** Որպես ամինոգլիկոզիդային կառույցի հակաբիոտիկ՝ ստրեպտոմիցինը (5.15) ցուցաբերում է այս դասի դեղերին բնորոշ բոլոր կողմնակի ազդեցությունները: Պալարախտային ցուպիկի, աղիքային ցուպիկի, ստաֆիլակոկի, ստրեպտոկոկի, սալմոնելի, ժանտախտի հարուցիչի և մի շարք այլ միկրոօրգանիզմների վրա թողնելով մանրէական և մանրէապան ազդեցություն՝ դեղաչափ-կախյալ մեխանիզմով ցուցաբերում է նաև նյարդա-, նեֆրո- և օտոտոքսիկություն: Հղիության ընթացքում ստրեպտոմիցին կիրառելու դեպքում՝ պտղի մոտ չի բացառվում լսողության վատացումը և զանգուղեղային 8-րդ նյարդի ախտահարումը (օտո-վեստիբուլյար խանգարումներ):

Միզուղիների պրոքսիմալ հատվածի բջիջների մեռուկացումից զատ, ախտամորֆոլոգիական հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են արտահայտված փոփոխություններ կորիզում և որոշ աստիճանով՝ հիմային թաղանթներում: Կլինիկորեն ստրեպտոմիցինային երիկամախտը դրսևորվում է օլիգուրիայով, մեզի տեսակարար կշռի նվազմամբ, աննշան պրոտեինուրիայով, հեմատուրիայով, ցիլինդրուրիայով և երիթրոցիտների ոչ մեծաքանակ կուտակումներով: Հիվանդների մեծամասնության դեպքում դիտվում են հիպերազոտեմիա, կլիրենսային նմուշի ընկճում և երիկամային ֆունկցիայի խաթարման այլ դրսևորումներ: Վերջիններս վերանում են հիմնականում դեղի ազդեցությունը դադա-

րեցնելուց հետո, սակայն երբեմն կարող են ունենալ զարգացող ընթացք և հանգեցնել քրոնիկական երիկամային անբավարարության: Կան հավաստի տվյալներ (Շրեյներ), որ երիկամների ախտահարում հայտնաբերվել է ստրեպտոմիցինով բուժվող հիվանդների մոտ 20%-ի դեպքում, մասնավորապես նրանց, ում դեպքում մինչ բուժումը առկա է եղել երիկամային ախտահարման նախադրյալներ:

**Գենտամիցինը** (նկ. 5.15) կլինիկական գործածության է ներառվել ոչ այնքան վաղ, թեև դեղի պոտենցիալ նեֆրոտոքսիկ հակվածությունը բացահայտվել է դրա սինթեզին զուգընթաց՝ փորձակենդանիների վրա կատարված հետազոտությունների ընթացքում: Դրանք ներծաղիք խողովակիկների բջիջներում ընթացող տարբեր աստիճանի դեգեներատիվ փոփոխություններ են, որոնք ուղեկցվում են սպիտամիզությամբ, ցիլինդրուրիայով, գերազոտեմիայով և վերածվում առավել ծանր բնույթի ախտահարումների, եթե առկա է եղել նախնական երիկամախտի խնդիր:

Ընդհանուր առմամբ ամինագլիկոզիդներով և հատկապես ստրեպտոմիցինով ու գենտամիցինով բուժման գործընթացում նույնպես կանխատեսվում է Ֆանկոնի համախտանիշի՝ երիկամային խողովակների պրոքսիմալ հատվածի ներպատային ախտահարման վտանգը:

Ինչպես ստրեպտոմիցինը, այնպես էլ գենտամիցինը ունակ են կուտակվելու կորոտյան օրգանի արտաքին և ներքին բջիջներում՝ առաջացնելով դրանց դեգեներատիվ փոփոխություններ: Ձուգահեռաբար նման փոփոխություններ են առաջանում նաև ներքին ականջի զգացող (աֆերենտ) նյարդային վերջավորություններում: Այսպիսով, թե՛ տրեպտոմիցինին, թե՛ գենտամիցինին առաջին հերթին հատուկ են վեստիբուլյար (բավիղային) խանգարումները: Այլ հակաբիոտիկներ առաջացնում են կոխլեար (խխունջի) խանգարումներ, որոնք դրսևորվում են խլությանը, իսկ մինչև մեկ տարեկան երեխաների շրջանում՝ միաժամանակյա խլությանը և համրությամբ: Խլությունն ունի անդարձելի բնույթ: Նման բարդությունների առումով առավել վտանգավոր է նեոմիցինի, կանամիցինի, մոնոմիցինի և ամիկացինի պարենտերալ կամ ներորովայնային ներմուծումը: Առանձնահատուկ նշանակություն ունի վեստիբուլյար առաջնային ախտահարումը, որը դրսևորվում է արյան շիճուկում դեղի 10մգ/մլ-ից ավելի կուտակման դեպքում: Երիկամային ֆունկցիայի խաթարում ունեցող հիվանդների դեպքում դա դեղի կողմնակի ազդեցությունից նախազգուշանալու հուսալի ցուցանիշ է:

Ինչպես խմբի մյուս ներկայացուցիչների, այնպես էլ ստրեպտոմիցինի նկատմամբ զարգացող կայունությունը սովորաբար խաչաձև է (մեկ հակաբիոտիկի նկատմամբ զարգացող կայունությունը դրսևորվում է այդ դասի մնացած բոլոր դեղերի նկատմամբ): Ստեպտոմիցինով հարուցված դեղաչափ-կախյալ նյարդամկանային պաշարումը կարող է հանգեցնել ստոծանու և շնչառական այլ մկանների կաթվածի:

Խանգարելով սպիտակուցների սինթեզը՝ ամինագլիկոզիդներն ունակ են նախասինապսային և հետսինապսային մակարդակներով նվազեցնելու Լ-խո-

լինընկալիչների զգայնությունը ացետիլխոլինի (ACh) նկատմամբ:

**Կանամիցին:** Կանամիցինը (նկ. 5.15) լայն ազդեցության շառավղով բնական հակաբիոտիկ է, մեծ ակտիվություն է ցուցաբերում գրամդրական և գրամբացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ, սակայն բնութագրվում է բարձր տոքսիկությամբ: Ստրեպտոմիցինի համեմատ նրա ակտիվությունը որոշ հարուցիչների հանդեպ առավել մեծ է, և մանրէների նկատմամբ ունեցած դիմակայունությունը զարգանում է բավականին դանդաղ: Կանամիցինը հաճախ է կիրառվում այլ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն միկրոֆլորայի առկայության դեպքում, առավել հաճախ շնչուղիների, միզասեռական օրգանների վարակիչ ախտահարումները, էնդոկարդիտը (ներսրտաբորբ) և պալարախտը բուժելու նպատակով:

Նեֆրոտոքսիկության վտանգի չափով այն չի զիջում ստրեպտոմիցինին, ավելին՝ վերոհիշյալ ախտահարումներն առաջանում են կանամիցինով բուժվող հիվանդների 70%-ի դեպքում (10%-ի դեպքում այդ ախտահարումներն առավել լուրջ բնույթ ունեն): Օտոտոքսիկ հատկությունների առումով կանամիցինը գերազանցում է գենտամիցինին և ստրեպտոմիցինին: Հայտնի են տվյալներ լյարդի վրա դեղի ցուցաբերած տոքսիկ ազդեցության, միոռելեքսանտների ազդեցությունը պոտենցիելու ունակության, ինչպես նաև հազվագյուտ դրսևորվող գերզգայնության ռեակցիաների վերաբերյալ, ինչը պահանջում է նրանով բուժման գործընթացում մշտապես վերահսկել երիկամային ֆունկցիան:

**Նեոմիցին:** Նեոմիցինի նեֆրոտոքսիկությունը հաստատվել է փորձակենդանիների վրա կատարված հետազոտությունների արդյունքում: Ախտաձևաբանական փորձարկումները բացահայտել են հիալինային կաթիլների (հակաբիոտիկների մետաբոլիտներ) ինքնատիպ կուտակումներ միզուղիների պրոքսիմալ հատվածի բջիջներում և այտուցի դրսևորումներ: Երիկամների ախտահարման բազմաթիվ դեպքեր (պրոտեինուրիայի, հեմատուրիայի, ցիլինդրուրիայի և հիպերազոտեմիայի դրսևորումներով) են հայտնաբերվել նաև կլինիկական գործընթացում: Նեոմիցինային թերապիայի դեպքում արձանագրվում է մնացորդային ազոտի արտահայտված աճ և շատ հաճախ զարգանում է երիկամային անբավարարություն: Նեոմիցինային նեֆրոպաթիան մեծ մասամբ ունի քրոնիկական հակվածություն:

Թե՛ նեոմիցինի և թե՛ կանամիցինի նեֆրոտոքսիկ և նյարդատոքսիկ ազդեցությունները մյուս ամինազլիկոզիդների համեմատ առավել խիստ են արտահայտված, հետևաբար երիկամային անբավարարության դեպքում (երբ արյան մեջ միզանյութի քանակությունը խիստ բարձր է) այս հակաբիոտիկները գործնականորեն ցուցված չեն:

**Ամիկացին:** Սա ամինագլյուկոզիդ է, որը ցուցաբերում է այդ խմբի դեղերին բնորոշ տոքսիկ հատկություններ և ախտահարում է առավելապես երիկամները և լսողական օրգանները:

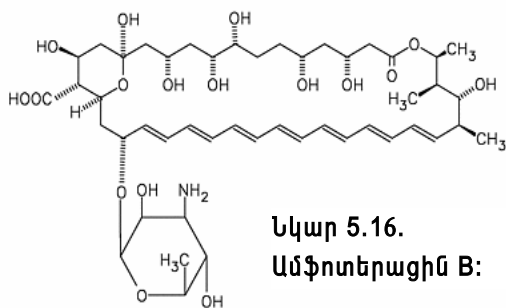


### 5.6.1.5. Պոլիմիկսիններ

Պոլիմիկսինային հակաբիոտիկներից նեֆրոտոքսիկ են պոլիմիկսին B-ն (աերոսպորին) և պոլիմիկսին E-ն (կոլիմիցին, կոլիստին): Դրանք առաջացնում են երիկամային խողովակների պրոքսիմալ հատվածի դեգեներատիվ փոփոխություններ՝ օլիգուրիայի, պրոտեինուրիայի, հեմատուրիայի տարբեր աստիճանի դրսևորումներով: Այս հակաբիոտիկներով բուժման ընթացքում շատ հաճախ են արձանագրվում գերազոտարյունություն և երիկամային կլիրենսի ընկճում, արագ զարգացող ախտաքիմիական համախտանիշ՝ հիպոկալեմիա, որը նպաստավոր պայմաններ է ստեղծում պիելոնեֆրիտի զարգացման համար: Թեև նշված ախտահարումները դարձելի են, սակայն պոլիմիկսին B-ով բուժումը երբեմն վերածվում է մահվան ելքով ընթացող սուր երիկամային անբավարարության: Նշված հակաբիոտիկներն առավելապես վտանգավոր են տարեցների, մանկահասակների, նաև՝ երկարատև և մեծ դեղաբաժիններով բուժելու դեպքում: Դեղի յուրահատկություններից է երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների նյարդային համակարգի բարձր զգայնությունը հակաբիոտիկի նկատմամբ, ինչը բերում է նյարդամկանային պաշարման, որը հավանաբար ացետիլխոլինային ռեցեպտորների արգելակման հետևանք է: Պոլիմիկսինների ազդեցությամբ նախ դրսևորվում են նյարդահոգեկան բնույթի ծանր խանգարումներ, որոնք արագ վերածվում են հակաբիոտիկին հատուկ նեֆրոտոքսիկ ախտաբանությունների:

**Ամֆոտերացին B:** Ամֆոտերացին B-ն բարձր տոքսիկություն ցուցաբերող բնական հակասնկային հակաբիոտիկ է՝ օժտված տեղային և համակարգային ազդեցությամբ: Ամֆոտերացինով բուժվող գրեթե բոլոր հիվանդների շրջանում, անկախ բուժման կուրսի տևողությունից և դեղաբաժիններից, առաջանում են երիկամային ախտահարումներ կամ էլ դիտարկվում վերջինիս բնութագրական որոշ դրսևորումներ:

Այն հակասնկային հակաբիոտիկ է, որն անջատվել է *Streptomyces nodosus* միկոոթոզանիզմներից և ունի մոլեկուլում հիդրոֆոր և հիդրոֆիլ հատկություններն ապահովող՝ համապատասխանորեն ազլիկոնային և գլյուկոզամինային կառուցվածքով հատվածներ (նկ. 5.16): Նշված հատվածների կառուցվածքը համապատասխանության մեջ է սնկի բջջաթաղանթի կառուցվածքի հետ: Ընդհանուր առմամբ



պոլիենային հակաբիոտիկներին հատուկ է հետևյալ մեխանիզմը. կրկնակի կապերից բաղկացած ալկենային շղթան, որպես մոլեկուլի հիդրոֆոր հատված, ներթափանցելով սնկի բջջաթաղանթ՝ փոխազդում է վերջինիս հիդրոֆոր կենտրոն հանդիսացող լիպիդների (սնկի բջջապատի հիմնական լիպիդը էրգոստերոլն է, իսկ մարդու և մանրէներինը՝ խոլեստերոլը) հետ: Իսկ գլյուկոզամինային հիդ-

րօքսիլ (որպես ամֆոտերացիների մոլեկուլի հիդրոֆիլ հատված) խմբերի և սնկի բջջաթաղանթի բևեռային բաղադրամասերի փոխազդեցությունը հանգեցնում է վերջինիս տարալուծմանը: Լինելով պոլիենային հակաբիոտիկ՝ ամֆոտերացինը, որպես ընտրողական իոնոֆոր, բոլոր իոնոֆոր հակաբիոտիկներին նմանակ վերոհիշյալ մեխանիզմով կապվում է սնկի բջջապատի լիպիդների հետ, փոփոխում բջջաթաղանթների թափանցելիությունը՝ ձևավորելով բևեռային անցուղիներ, որով էլ կոնցենտրացիայի գրադիենտի ուղղությամբ ներթափանցում են իոնները:

Ամֆոտերացինային նեֆրոպաթիան զարգանում է բուժման սկզբնական շրջանում (4-5 օրերի ընթացքում) և արտահայտվում պոլիուրիայի (չատամիզություն), պրոտեինուրիայի (սպիտամիզություն) դրսևորումներով, որին (հավանաբար կարբոանհիդրազի պաշարման արդյունքում) հետևում է արագ զարգացող ախտաքիմիական համալիրը՝ հիպոկալեմիան, հիպոնազեմիան, ազոտային մարմնիկների աճը և ընդգծված մետաբոլիկ ացիդոզը: Ամֆոտերացինով բուժելու վաղ փուլում տարբեր ատիճանով ընկճվում է գլոմերուլյար ֆիլտրացիան, երիկամային պլազմահոսքը, ինսուլինի և պարաամինաթթուների քլիրենսը, իսկ երիկամների ախտահարումը՝ չնայած վերջինիս ծանր բնույթին, դարձելի է, և վերադարձը բնականոնին՝ պահանջում է 1-2 տարի: Ամֆոտերացինը, որն օժտված է կոնուլացվելու հատկությամբ, օրգանիզմից դուրս է գալիս երիկամներով՝ այն էլ բավականին դանդաղ: Բուժման ընթացքում դրսևորվում են դիսպեպտիկ երևույթներ, զարկերակային ճնշման անկում, անեմիա, հիպոկալեմիա, նյարդատոքսիկ խաթարումներ, ալերգիկ ռեակցիաներ: Երիկամների և լյարդի հիվանդությունների դեպքում այն հակացուցված է:

Պոլիենային հակաբիոտիկներից նման մեխանիզմով է գործում նաև նիստատինը:

### **5.6.1.6. Ցիկլոսպորին**

Ցիկլոսպորինը պեպտիդային կառույցի հակաբիոտիկ է, որը կիրառվում է օրգանների և հյուսվածքների փոխպատվաստման, ինչպես նաև աուտոիմուն հիվանդությունների դեպքում:

Ցիկլոսպորինի իմունաընկճող ազդեցության մասին կներկայացվի իմունատոքսիկություն ցուցաբերող նյութերի (բաժին 10) շարքում: Այլ ցիտոտոքսիկների համեմատությամբ այն աննշան է ընկճում արյունաստեղծման պրոցեսը, սակայն ունակ է առաջացնելու լյարդի և երիկամների ֆունկցիայի արտահայտված խաթարումներ: Երիկամների քրոնիկական ախտահարումը այս իմունադեպրեսանտով կարող է հանգեցնել կծիկային ֆիլտրացիայի (ԿՖ) անդարձելի պաշարման, ոչ արտահայտված սպիտամիզության և զարկերակային հիպերթենզիայի: Ցիկլոսպորինը փոքրացնում է երիկամային խողովակների դիստալ (հեռադիր) հատվածի զգայնությունը ալդոստերոնի նկատմամբ, որի պատճառով կարող է զարգանալ հիպերկալեմիա: Երիկամների մորֆոլոգիական փոփոխությունների շարքում ակնառու են դառնում դեղով հարուցված օջախային ինտերստիցիալ ֆիբրոզի, խողովակիկների ատրոֆիայի և գլոմերուլոսկլերոզի որոշակի ձևերի

դրսևորումները:

#### **5.6.1.7. Հակաբիոտիկային երիկամախտի դեպքում կիրառվող միջոցներ**

Ընդհանուր առմամբ հակաբիոտիկային երիկամախտի դեպքում առաջարկվում է առաջին հերթին հակաբիոտիկի ընդունման դադարեցում և երիկամային ֆունկցիան բարելավող երկարատև բուժում անաբոլիկ հորմոններով, Ա և Բ խմբի վիտամիններով: Երիկամային անբավարարություն զարգանալու դեպքում անհրաժեշտ է պահպանել բուժական և սննդակարգի ռեժիմ: Ջուր-աղային փոխանակության և pH-ի խանգարումների դեպքում պահանջվում են հատուկ միջոցներ՝ հակաբիոտիկի հեռացում օրգանիզմից հեմոդիալիզի միջոցով, իսկ մասնավոր դեպքերում՝ օրինակ, երբ ախտահարումը առաջացել է բիոպենիցիլիններից՝ պենիցիլինագի կիրառում: Հաշվի առնելով հակաբիոտիկային բուժման պայմաններում երիկամների ախտահարման պոտենցիալ վտանգը՝ անհրաժեշտ է նախքան բուժումը ստուգել երիկամային ֆունկցիայի կարգավիճակը: Դա վերաբերում է հատկապես երեխաներին, հղիներին, տարեցներին և այն հիվանդներին, որոնք մինչ այդ ունեցել են երիկամային անբավարարություն կամ միզուղիների հիվանդություններ:

### **5.7. Հակամանրէային դեղեր**

#### **5.7.1. Սուլֆանիլամիդներ: Երիկամաթունայնությունը պայմանավորող գործոնները**

«Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ» բաժնում արդեն ներկայացվել է սուլֆանիլամիդների հակամանրէային ազդեցության մեխանիզմները: Սակայն երիկամաթունայնության առումով անհրաժեշտ է ավելացնել, որ բժշկության մեջ հայտնի են այս շարքի դեղերով հարուցված երիկամախտի բազմաթիվ դեպքեր (1940թ, Սթրիքեր), որոնք հիմնականում ախտահարումներ են առաջացնում երիկամային խողովակների ինտերստիցիալ (ներպատային) հյուսվածքներում, և ավելի սակավ՝ կծիկներում և արտակծիկային անոթներում: Թերևս արձանագրվել են նաև պարենքիմի ծանր ախտահարումներ, որոնք հաճախ վերածվում են երիկամային անբավարարության: Սուլֆանիլամիդներին առավել բնորոշ են նյութափոխանակության պրոցեսում առաջացող արգասիքների բյուրեղացումը և դրանց երիկամներով արտազատվելու դժվարությունները, որը լի է հեմատուրիայի և օլիգուրիայի սպառնացող վտանգով: Թերևս հնարավոր են նաև երիկամի պարենքիմի ծանր ախտահարման դեպքեր, որոնք շատ հաճախ ավարտվում են երիկամային անբավարարությամբ: Շնորհիվ նորագույն սուլֆանիլամիդների կլինիկական գործածության ներառման՝ հին սերնդի սուլֆանիլամիդների համեմատ, երիկամաթունայնության վտանգը 30%-ից նվազել է մինչև 5%:

Սուլֆանիլամիդային դեղերն արտազատվում են երիկամներով՝ հիմնականում ացիլացված և գլուկուրոնացված մետաբոլիտների ձևով, իսկ որոշ մասը՝ անփոփոխ, թեև այդ մետաբոլիտների հարաբերակցությունը և արտազատման աստիճանը տարբեր պատրաստուկների դեպքում տարբեր են: Ընդհանուր առ-

մամբ այս դեղերի արտազատումն ընթանում է կծիկային քանազատման և խողովակային սեկրեցիայի ճանապարհով. ընդ որում, եթե առաջին ուղին բնորոշ է չկենսափոխարկված սուլֆանիլամիդներին, ապա խողովակային սեկրեցիան վերաբերում է դրանց մետաբոլիտներին: Բյուրեղագոյացման վտանգի գնահատման ցուցանիշ կարող է լինել արտազատվող նյութի չկենսափոխարկված և կենսափոխարկված ձևերի քանակական հարաբերությունը: Ինչքան շատ է ացիլացված ձևի արտազատման չափը, այնքան մեծ է ախտահարման վտանգը (վերջինիս հիդրոֆիլությունն ընկճված է): Մինչդեռ սուլֆանիլամիդների գյուկուրոնացված մետաբոլիտները լուծվում են ամբողջությամբ և անգամ մեզի ֆիզիկաքիմիական ցուցանիշների արտահայտված շեղումների դեպքում երիկամային խողովակիկներում չեն բյուրեղանում:

Արագ ազդող սուլֆանիլամիդների (էլկոզին, դիազոլ, գանտրիզին, ալբուցիդ) 70%-ը դուրս է գալիս ացիլացված տարբերակով, իսկ կիսաերկարատևների և երկարատևների ացիլացման աստիճանն էականորեն ցածր է (մոտ 20%): Դանդաղ արտազատման պատճառով վերջիններիս շիճուկում գոյատևելու ժամանակահատվածը մոտ երկու-երեք օր է, իսկ բյուրեղագոյացում համարյա չի ընթանում:

Ացիլացման չափից զատ, կարևոր նշանակություն ունի մետաբոլիտների լուծելիությունը մեզում, որն իր հերթին պայմանավորված է մեզի pH-ով և քանակով: pH-ի փոքրացման և մեզի քանակի քչացման հետ բյուրեղագոյացման վտանգը մեծանում է:

Սուլֆանիլամիդների այն ածանցյալները (հիմնականում N-ացետիլացված), որոնց pKa-ի ցուցանիշը զգալիորեն մեծ է մեզի pH-ից, ավելի քիչ են իոնացվում, առավել ևս, որ միզուղիների ինֆեկցիայի դեպքում մեզի pH-ի ցուցանիշը զգալիորեն նվազում է: Հետևաբար դրանք մեզում առաջացնում են անլուծելի բյուրեղներ, որոնք էլ պայմանավորում են երիկամային ախտահարումը:

Այդ է պատճառը, որ նորագույն սուլֆանիլամիդները (ի տարբերություն նախորդ սերնդի ներկայացուցիչների, որոնց դեպքում ազոտի ատոմին միացած են պարզագույնն էլեկտրոակցեպտոր խմբեր) հետերոցիկլ էլեկտրոակցեպտոր տեղակալիչի առկայության դեպքում ձեռք բերելով pKa-ի ցածր ցուցանիշներ, միաժամանակ ձեռք են բերում մի շարք նպաստավոր հատկություններ. դրանք իրենց ակտիվությամբ գերազանցում են նախորդներին, հիդրոֆիլ են, օժտված մեծ լուծելիությամբ և համեմատաբար փոքրանում է դրանցով հարուցվող ախտահարման վտանգը: Նշված պահանջները վերաբերում են այն սուլֆանիլամիդներին, որոնք նախատեսվում են աղիքային ինֆեկցիաների դեմ, և խիստ կարևորվում է դրանց հեռացումը մեզով, առանց բյուրեղագոյացման վտանգի: Սակայն երբ անհրաժեշտ է ստեղծել համակարգային ազդեցության դեղ, կամ այն նախատեսված է միզուղիների հիվանդությունների դեմ, անհրաժեշտ է ապահովել սուլֆանիլամիդի լիպոֆիլությունը: Լինելով լիպոֆիլ՝ դրանք արագ են ներծծվում աղիներում, սակայն բավականին դանդաղ են հեռանում մեզով, երիկամներում և միզուղիներում ստեղծելով բարձր կոնցենտրացիա:

Ըստ Լեհրի՝ երիկամների ախտահարումը սուլֆանիլամիդներով պայմանավորված է երեք ախտածին մեխանիզմներով՝ մեխանիկական, երիկամաթունային (ցեֆրոտոքսիկ) և ալերգիկ:

Ախտահարման մեխանիկական տեսակի տեսանելի օրինակ է որոշ սուլֆանիլամիդներով և դրանց մետաբոլիտներով երիկամային կառույցներում ընթացող բյուրեղագոյացման գործընթացը:

Վերջին ժամանակներս առանձնապես շատ է ընդգծվում սուլֆանիլամիդային երիկամախտի ալեզիկ ախտածնությունը: Դրան է ուղղված մասնավորապես v.v. afferentia (ամբերող) զարկերակիկների, ինչպես նաև v.v. efferentia (դուրս բերող) անոթների մեռուկացված հատվածների հայտնաբերումը, գրանուլոմաների գոյացումը, ինչպես նաև մաշկային ցանր, հողացավերը, անոթային խանգարումները այս դեղերով բուժվելու ընթացքում: Դրանք մեռուկային փոփոխություններ են, որոնք առաջացնում են անոթի պատերի տոտալ (ամբողջական) ախտահարումներ:

Ուշագրավ է երիկամային ախտահարման այն տարբերակը, որն ուղեկցում է սուլֆանիլամիդների կիրառումից առաջացող հեմոլիզին, և որը բնութագրական է գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի արատով հիվանդների շրջանում: Սուլֆանիլամիդներով հարուցվող հեմոլիզի դեպքում արձանագրվում է չկոնյուգացված հիպերբիլիռուբինեմիայի տարբեր աստիճանների դրսևորումներ, ֆլավինային տիպի դեղնախտ և երիկամային անցուղիների մեխանիկական խըցանումներով պայմանավորված երիկամային ախտահարումներ:

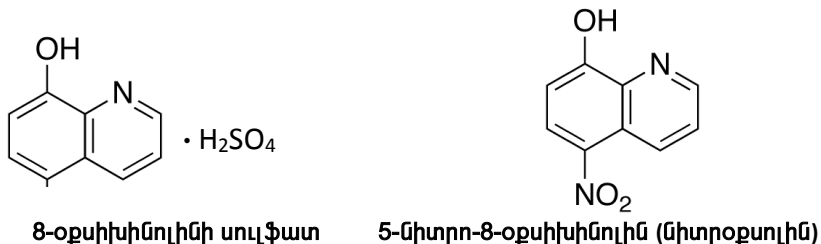
Թեև նշվեց, որ սուլֆանիլամիդային պատրաստուկները վտանգելով երիկամի տարբեր հատվածներ՝ առավել շատ ախտահարում են ոչ թե կծիկային և արտակծիկային հատվածները, այլ երիկամային խողովակիկները, սակայն ախտահարմանը նպաստող լրացուցիչ գործոն է նաև երիկամների նախնական վիճակը: Եթե հիվանդի մոտ առկա է այդ համակարգի արտահայտված պաթոլոգիաներ, ապա սուլֆանիլամիդային բուժման ընթացքում դրանք կարող են հանգեցնել առավել լուրջ բարդությունների: Այնպիսի անոմալիաների դեպքում, որոնք պայմանավորված են միզարձակման բնականոն ֆունկցիայի խաթարումներով, սուլֆանիլամիդներով հարուցվող երիկամային ախտահարումները դրսևորվում են առավել ծանր ձևով:

### **5.7.2. Խիճուկներ և խիճուլոններ**

Ուսումնասիրելով 8-օքսիխիճուլինի և խիճազոլի (առաջինը՝ հականեխիչ և մանրէասպան, իսկ երկրորդը՝ սեռական վարակները ուժող միջոց) թունավոր հատկությունները, պարզվեց, որ դրանք պայմանավորված են մոլեկուլի հիդրօքսիխիճուլինային հատվածին բնորոշ առանձնահատկություններով:

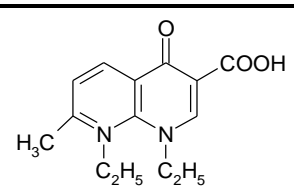
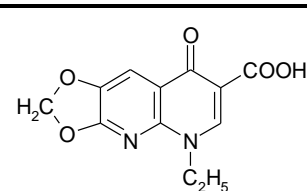
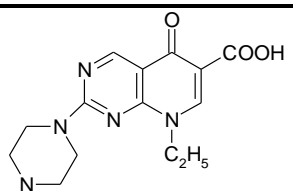
Ուստի անհրաժեշտություն առաջացավ նույն կառուցվածքային հիմքի վրա ստեղծել այնպիսի դեղեր, որոնցում թունավոր հատկությունները որոշակիորեն մեղմող խմբավորումների (կարբօքսիլ խումբ) ներմուծումը չի վերացնի, ավելին՝ կպահպանի նախորդների մանրէասպան հատկությունները: Խիճուլիններին փո-

խարհնելու եկավ հակամանրէային դեղերի մի նոր խումբ՝ խինոլոնները, որոնք դասակարգվում են հակապալարախտային դեղերի երկրորդ թևում և բացառապես սինթետիկ միացություններ են:



**Նկար 5.17.**

Ընդհանուր առմամբ խինոլոնների ազդեցության մեխանիզմը խիստ տարբերվում է հակաբիոտիկների, մասնավորապես հակապալարախտային հակաբիոտիկների ազդեցության մեխանիզմներից: Դրանք կիրառվում են միզատեսակային ուղիների՝ G մանրէներով հարուցված այնպիսի վարակներ բուժելու համար, որոնք կայուն են այլ հակաբիոտիկների նկատմամբ: Այդ նպատակով սինթեզվեցին նալիդիքսինաթթուն, օքսոլինաթթուն, պիպեմիդինաթթուն (նկ. 5.18): Դրանց կառուցվածքային հիմքը N-1-ալկիլ-3-կարբօքսիլ-4-պիրիդոնի օղակն է: Վերջինս դեղի ֆարմակաֆոր հատվածն է՝ զուգակցված տարբեր տեղակալիչներ պարունակող արմատիկ օղակի հետ:

		
<b>նալիդիքսինաթթու</b>	<b>օքսոլինաթթու</b>	<b>պիպեմիդինաթթու</b>

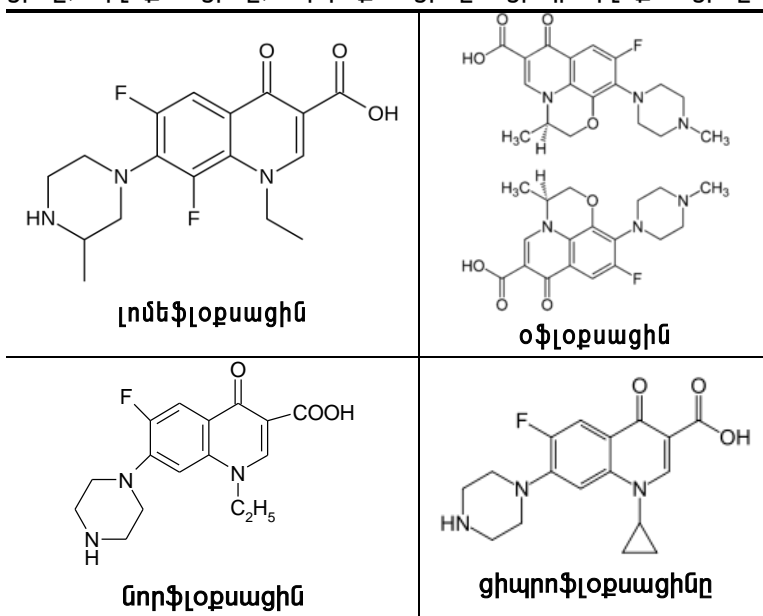
**Նկար 5.18.** խինոլոնների որոշ ներկայացուցիչներ:

Նշված հակաբիոտիկներն ընտրողաբար են արգելակում մանրէային բջջի ԴՆԹ-ի կոմֆորմացիան, ռեպլիկացիան և տրանսկրիպցիան ապահովող՝ ԴՆԹ-հիդրազ և տոպոիզոմերազ IV ֆերմենտները՝ հանգեցնելով բջջի մահվանը (մարդկանց բջիջներում առկա տոպոիզոմերազ II-ը խինոլոնների նկատմամբ կայուն է):

Հարկ է նշել, որ pseudomonas տեսակի մանրէի նկատմամբ պիպեմիդինաթթվի ցուցաբերած մեծ ակտիվությունը պայմանավորված է պիպերազինային օղակով, իսկ դիմակայունության արագ զարգացումը կարբօքսիտեղակալված բոլոր ածանցյալների թերությունն է:

ԴՆԹ-հիդրազը պաշարող ազդեցությունը ուժեղացնելու նկատառումով սինթեզվեցին ֆտորտեղակալված խինոլոնները, որոնց վերլուծությունը հատկապես կարևորվում է դրանց թունավոր հատկությունների պարզաբանման առումով: Մոլեկուլի 7-րդ դիրքում տարբեր հետերոցիկլ տեղակալիչների և 6-րդ դիր-

քում (որոշների դեպքում նաև 8-րդ) ֆտորի ատոմի ներմուծումը հանգեցնում են դեղի լիպոֆիլության, ազդեցության տևողության, միաժամանակ ԴՆԹ-հիդրազը պաշարող, հետևաբար հակամանրէային ակտիվության աճին: Այդպիսիք են լոմեֆլոքսացինը, օֆլոքսացինը, նորֆոքսացինը և ցիպրոֆլոքսացինը (նկ. 5.19):



**Նկար 5.19.** Ֆտորիսինոլոնների որոշ ներկայացուցիչներ

- Պիպեմիդինաթթվի հիմքի վրա սինթեզված լոմեֆլոքսացինում բենզոլային օղակում ֆտորի երկու ատոմների ներմուծումով ի հայտ է գալիս դեղի ակտիվության, ներծծման արագության և ազդեցության տևականության աճ:

- Եթե ցիկլոպրոպիլ խմբի ներմուծումով և համապատասխանաբար ցիպրոֆլոքսացինի ստեղծումով դեղի ակտիվությունն աճում է մոտ յոթ անգամ, ապա պիպերազինիլ խմբի, և ընդամենը 7-րդ դիրքում ցանկացած տեղակալիչի մուտքը, հանգեցնում է ԿՆՅ-ում ԳԱԿԹ-ընկալիչների նկատմամբ դեղի խնամակցության աճին՝ պատճառ հանդիսանալով ԿՆՅ-ին բնութագրական կողմնակի երևույթների առաջացման համար:

- Ալկիլ խմբի ներմուծումը պիպերազինիլ օղակ (սպարֆլոքսացին)՝ նպաստում է ԳԱԿԹ-ի հետ կապի թուլացմանը և բնականաբար քնի խախտումների, դոդի, նյարդային այլ բնույթի խաթարումների թուլացմանը:

- Ֆտորիսինոլոնի մուլեկուլ օքսազոլի օղակի ներմուծումով և համապատասխանաբար օֆլոքսացինի ստեղծումով մեծանում է նոր դեղի հակամանրէային ակտիվությունը՝ հատկապես գրամդրական մանրէների նկատմամբ:

- Նշված ֆտորիսինոլոններին բնորոշ է կառուցվածքային այնպիսի առանձնահատկություն (նկ. 5.19), որ ֆտորի ատոմը և ազոտ պարունակող հետերոցիկլը գտնվում են հարևան դիրքերում: Հետևաբար նման կառույցների պրոտոնա-

ցումը՝ որպես ամֆոտերության և դրանով իսկ հավասարակշռային խառնուրդում մեկ այլ նյութի (երկբևեռ իոնի կարգավիճակում գտնվող) առաջացման պատճառ, պայմանավորում է ֆտորիսինոլոնով հարուցվող բյուրեղագոյացման վտանգը և նեֆրոթունայնությունը:

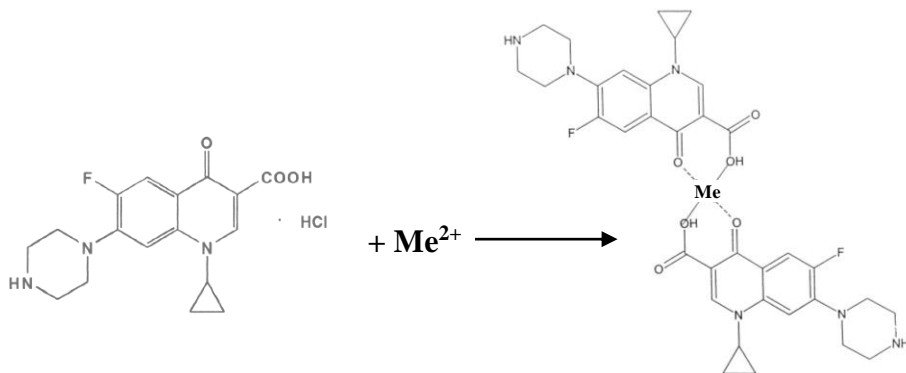
- Թերևս ֆտորի ներմուծումը մոլեկուլ կարող է հանգեցնել այնպիսի կողմնակի ազդեցությունների, ինչպիսին ֆոտոսենսիբիլիզացիան է: Վերջինս առավել բնորոշ է 8-րդ դիրքում ֆտորի ատոմ պարունակող խինոլոններին:

Նշված ֆտորիսինոլոնների զուգորդումը  $\beta$ -լակտամիդների հետ հանգեցնում է սիներգիզմի վտանգին, իսկ լևոմիցետինի, տետրացիկլինների, ռիֆամպինի հետ՝ ներհակորդության առաջացմանը: Արդյունքում ֆտորիսինոլոնների նկատմամբ մանրէները ձեռք են բերում դիմակայունություն:

- Մանկաբուժության մեջ դրանք հակացուցված են այն պատճառով, որ ընկճում են աճառային հյուսվածքների աճի գործընթացը:

- Ֆտորիսինոլոններից որոշները (գրեպաֆլօքսացին) օժտված են կարդիոթունայնությամբ, իսկ հազվագյուտ ներկայացուցիչներ հակված են հեմոլիզ հարուցելու վտանգին:

- Խելատային միացություններ առաջացնելու հատկությունը, որը պայմանավորված է ֆտորիսինոլոնների մոլեկուլում առկա կարբօքսիլ և կետո խմբերով, պայմանավորում է դրանց անհամատեղելիությունը այն բոլոր դեղերի հետ, որոնք պարունակում են ծանր մետաղի ատոմներ: Անլուծելի համալիրներ առաջացնելու պատճառով դրանք կարող են ազդել ֆտորիսինոլոնների ներծծման վրա՝ թուլացնելով նրանց թերապևտիկ արդյունավետությունը:



**Նկար 5.20.** Ցիպրոֆլօքսացին-մետաղ անլուծելի համալիրի կառուցվածքը:

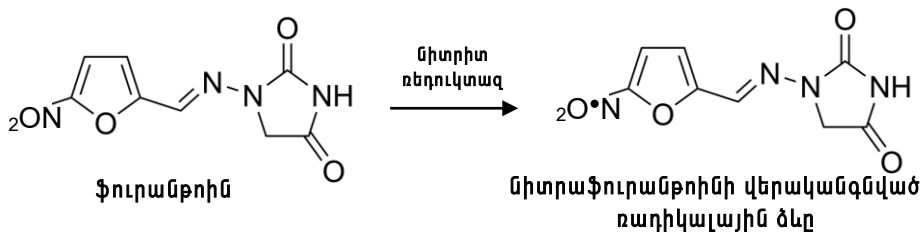
Այնուամենայնիվ, ֆտորիսինոլոնների ընտրողականությունը չի սահմանափակում դրանց կիրառման ոլորտները:

### 5.7.3. Նիտրոֆուրաններ

Նիտրոֆուրանի ածանցյալներ հանդիսացող բոլոր դեղամիջոցների համար մանրէասպան թունայնության մեխանիզմը հիմնականում նույնն է: Ներթափանցելով մանրէ, նիտրիտռեդուկտազա ֆերմենտի մասնակցությամբ դրանք



վերածվում են այնպիսի մետաբոլիտների, որտեղ նիտրո խումբը վերականգնված է մինչև արոմատիկ ամինների, կամ դրանց հիդրօքսիլամինային ածանցյալների, կամ էլ վերափոխվում է ազրեսիվ ձև հանդիսացող արոմատիկ նիտրիտ-նադիկալային ( $ArN^{\bullet}O_2$ ) կամ անիոն-նադիկալային ( $ArNO_2^{\bullet-}$ ) մետաբոլիտների:



Վերջիններս անկայուն և ցիտոստատիկ միացություններ են՝ ունակ խախտելու ԴՆԹ-ի պարուրաձև կառուցվածքը և պաշարելու նուկլեինաթթուների սինթեզը: Ինտերմեդիատոր արոմատիկ նիտրոմիացությունները փոխազդելով  $O_2$ -ի հետ՝ առաջացնում են սուպերօքսիդ անիոն նադիկալ ( $O_2^{\bullet-}$ ), որն էլ ինքնաբերական ֆերմենտատիվ փոխարկումների հետևանքով վերածվում է հիդրօքսիլ ( $O^{\bullet}H^-$ ) նադիկալի:

Այսպիսով՝ արոմատիկ նիտրիտներից շղթայական մեխանիզմով առաջացող ամենատարբեր ակտիվ մասնիկները (նիտրիտնադիկալ, սուպերօքսիդ անիոն նադիկալ, հիդրօքսի նադիկալ), որոնք դասվում են ԹԱԶ-երի շարքին, փոխազդում են մանրէների բջջային բաղադրամասերի հետ՝ քայքայելով դրանց.

- (1)  $2ArNO_2 + NAD(P)H \xrightarrow{NR} 2ArN\dot{O}_2 + NAD(P)^+ + H^+$
- (2)  $2ArN\dot{O}_2 + O_2 \xrightarrow{NE} ArNO_2 + \dot{O}_2^-$
- (3)  $\dot{O}_2^- + O_2 + 2H^+ \xrightarrow{SOD} O_2 + H_2O_2$
- (4)  $\dot{O}_2^- + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{2+}} H\dot{O} + OH^- + O_2$

**Նկար 5.21.** Արոմատիկ նիտրոմիացություններով և նրանց կենսափոխարկման արգասիքներով հարուցվող թթվածնային ազրեսիվ ձևեր:

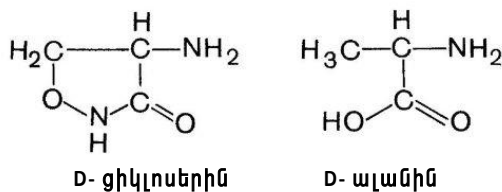
Թթվածնային ազրեսիվ ձև (ԹԱԶ) հանդիսացող արոմատիկ նիտրիտնադիկալային ( $ArNO_2^{\bullet}$ ) կամ անիոն-նադիկալային ( $ArNO_2^{\bullet-}$ ) կառուցվածքով մետաբոլիտները, կարևորվում են նաև մակրոհամակարգին պատճառած վտանգի առումով: Լյարդում և հյուսվածքներում կենսափոխարկվող նիտրոմիացությունների ակտիվ արգասիքները ոչ սպեցիֆիկ փոխազդեցության մեջ մտնելով մակրոօրգանիզմի ֆերմենտային համակարգերի հետ՝ կարող են ազդել ամենատարբեր օրգան-համակարգերի վրա: Նիտրոֆուրանի ածանցյալներ հանդիսացող բոլոր դեղերն ազդում են ալկոհոլ դեհիդրոգենազի վրա, ուստի անհամատեղելի են այդ ֆերմենտով նյութափոխանակվող դեղերի հետ, իսկ ֆուրազոլիդոնն արգելակում է նաև ՄԱՕ-ն:

Միզուղիների ինֆեկցիայի դեպքում կիրառվող ֆուրադոնինը մասնակի-

րեն ենթարկվում է հետներծծման, որի հետևանքով դեղի խտությունը երիկամում՝ պլազմայում եղածի համեմատ երկու անգամ մեծանում է: Դեղը արագ ներծծվում է և մեծ քանակներով դուրս գալիս երիկամներով, որտեղ էլ ստեղծվում է դեղի մանրեականգ և մանրէասպան կոնցենտրացիաները: Երիկամային անբավարարության դեպքում ֆուրադոնիի կուտակումները ստեղծում են պոլի-նեֆրիտի զարգացման նախապայմաններ, ուստի այն հակացուցված է երիկամային ֆունկցիայի խանգարումների, գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազ ֆերմենտի անբավարարության դեպքում: Երկարատև կիրառման ընթացքում դեղը կարող է առաջացնել սակավարյունություն, քրոնիկական հեպատիտ, սուր թոքաբորբ, թոքերի ինտերստիցիալ (ներպատային) ֆիբրոզ: Ինչպես ֆուրադոնիինը, այնպես էլ նիտրոֆուրանի մյուս ածանցյալները կարող են հարուցել նաև ալերգիկ ռեակցիաներ: Կողմնային երևույթները կրճատելու նպատակով նիտրոֆուրանի ածանցյալներով բուժվելու ընթացքում խորհուրդ է տրվում հակահիստամինային դեղեր և Բ խմբի վիտամիններ:

#### 5.7.4. Ցիկլոսերին

Ցիկլոսերինը հակապալարախտային դեղ է, որն արտադրվում է տարբեր ակտինոմիցիտներից (*Actinomyces orchidaceus*, *Actinomyces garyphalus*, *Actinomyces lavendulae*): Թերևս հայտնի են դեղի ստացման կիսասինթետիկ եղանակներ: Որպես դեղամիջոց կիրառվում է ցիկլոսերինի D-իզոմերը:



Նկար 5.22.

Դեղն առավել արդյունավետ է պալարախտի արտաբջջային և ներբջջային սնկաբակտերիաների նկատմամբ, սակայն այլ միկրոօրգանիզմների վրա ազդում է համեմատաբար մեծ կոնցենտրացիաներով: Ակտիվությամբ զիջում է ռիֆամպիցինին, ստրեպտոմիցինին, իզոնիազիդին: Ցուցաբերելով քիմիական նմանություն D-ալանինին՝ մրցակցային մեխանիզմով ընկճում է ալանին-ռացեմազի ակտիվությունը, որը պատասխանատու է L-ալանինը՝ ռացեմատի (DL - ալանինի) վերածելու գործընթացին: Այն պաշարում է նաև ալանին-սինթետազը, դրանով իսկ խանգարում մանրէի բջջապատի կառուցմանը անհրաժեշտ D-ալանիլ-D-ալանին դիպեպտիդի առաջացումը: Պալարախտի սնկաբակտերիաների կայունությունը ցիկլոսերինի նկատմամբ համեմատաբար դանդաղ է զարգանում, հետևաբար այն ցուցված է, երբ այլ հակապալարախտային միջոցները արդյունավետ չեն կամ չեն յուրացվում հիվանդի կողմից: Ցիկլոսերինը ԱՄՏ-ից ներծծվում է բավականին արդյունավետ, և 2-3 ժամ անց արյան պլազմայում դեղի կոնցենտրացիան հասնում է առավելագույնի: Ցիկլոսերինը չի կապվում պլազմայի սպիտակուցների հետ: Ներմուծված քանակի 1/3-ը ենթարկվում է

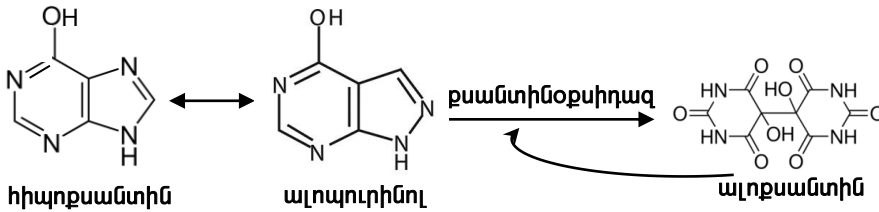
կենսափոխարկման, 70%-ն արտազատվում է երիկամներով, ընդ որում, 50%-ը՝ առաջին օրերին: Մեծ դեղաբաժիններով և երկարատև բուժման դեպքում դեղը կարող է հանգեցնել երիկամային կառույցների ախտահարմանը՝ աննշան պրոտեինուրիայից և հեմատուրիայից մինչև մահացու ելքով սուր երիկամային անբավարարության: Դեղի մեծ չափաբաժինների դեպքում հնարավոր են նյարդահոգեկան բնույթի կողմնակի ազդեցություններ, որի դրսևորումներն են գլխացավը, գլխապտույտը, ցնցումները և դեպրեսիան (ընկճախտ):

### 5.8. Ալոպուրինոլ

Ալոպուրինոլը հակապոդագրային դեղ է, որը լիմեյլով հիպոքսանտինի կառուցվածքային նմանակը, օրգանիզմում ընկճում է միզաթթվի առաջացումը: Ալոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմը «ինքնասպան արգելակման» օրինակ է, երբ քսանտինօքսիդազ ֆերմենտի ազդեցությամբ միացությունը վերածվում է հզոր ներհակորդի՝ ալոքսանտինի (հիդրօքսիպուրինոլ): Վերջինս թեև ակտիվությամբ գիշում է ալոպուրինոլին, սակայն նույնպես ընկճում է միզաթթվի առաջացումը: Թե՛ ալոքսանտինի, թե՛ ալոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում քսանտինօքսիդազի պաշարումն է, որը և արգելակում է հիպոքսանտինից և քսանտինից միզաթթվի առաջացումը: Քսանտին օքսիդազի պաշարման հետևանքով կուտակվող հիպոքսանտինը և քսանտինը ավելի լավ են լուծվում, քան միզաթթուն, հետևաբար բորբոքային ռեակցիաների առաջացումը կտրուկ նվազում է: Ալոպուրինոլ ներմուծելուց հետո միզաթթվի քանակը պակասում է, միզաթթվային քարերի գոյացումը՝ ընդհատվում:

Ալոպուրինոլը արագ է ներծծվում աղիքներից, առավելագույն կոնցենտրացիան պլազմայում ստեղծվում 1-2 ժամում: Միզաթթվի քանակության չափավորումը արյան պլազմայում ընթանում է 7-10 օրվա, իսկ հյուսվածքներում՝ մի քանի ամսվա ընթացքում: Չներծծված ալոպուրինոլի 20%-ն արտազատվում է երիկամներով: Հնարավոր են դեղով հարուցվող մաշկային ալերգիկ ռեակցիաներ, դիսպեպտիկ խանգարումներ, պոդագրայի սրացում, իսկ երբեմն էլ լեյկոպոեզի ընկճում և ապլաստիկ սակավարյունության զարգացում: Հետևաբար ալոպուրինոլով բուժելու պրոցեսում առկա է հիպոուրիկեմիայի զարգացման վտանգ՝ պայմանավորված քսանտինօքսիդազի անբավարարությամբ: Այս դեպքում նկատվում է օքսիպուրինների՝ հիպոքսանտինի և քսանտինի մեծ քանակների արտազատում՝ հանգեցնելով քսանտինուրիայի և քսանտինային քարերի առաջացմանը (աճառներում, հողերում, ենթամաշկային շերտերում դեղը վերածվում է բյուրեղների, իսկ երիկամներում՝ քարերի):

Դեղերով երիկամաքարերի առաջացմանը նպաստում են այնպիսի գործոններ, որոնք ազդում են մեզի ֆիզիկաքիմիական չափանիշների վրա և խանգարում մեզի ազատ արտահոսքը: Մեծ ազդեցություն կարող է ունենալ մեզի pH-ը, մասնավորապես ալկալոզը, որը պոտենցիվում է կալցիումով, կալցիումի ֆոսֆորաթթվական և կարբոնատային կուտակումներով և օքսալատներով հարուստ որոշ սննդանյութերով:



**Նկար 5.23.** Ալոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմի արտացոլումը:

Միզուղիների վարակի դեպքում, որը հարուցվում է միզաթթուն քայքայող մանրէներով, մեզի pH-ի փոփոխությանը զուգահեռ, հաճախ է դրսևորվում հիպերկալցիոնամիզություն՝ պայմանավորված երիկամային խողովակիկներում կալցիումի հետներծծման արգելակմամբ: Դրան կարող է նպաստել նաև անկողնային ռեժիմը, որի դեպքում ոսկրային համակարգը կալցիումագրկվում է (դեկալցիֆիկացիա), և առաջանում է հիպերկալցիուրիայի դրսևորումներ: Վերջինիս ակտիվացում նկատվում է կորտիկոստերոիդներով և հին սերնդի սուլֆանիլամիդներով բուժման ընթացքում: Քանի որ ալոպուրինոլը և նրա տրոհման արգասիքները արտազատվում են միայն երիկամներով, ուստի երիկամային անբավարարության դեպքում առկա է դեղի կուտակման վտանգը: 20-10մլ/ր կրեատինի կլիրենսի դեպքում ալոպուրինոլի օրական դեղաչափը չպետք է գերազանցի 200մգ-ը, իսկ 10մլ/ր–ից ցածրի դեպքում՝ 100մգ-ը: Ուրատային և սուլֆանիլամիդային միզաքարերը բուժելու նպատակով, երիկամային ֆունկցիայի վիճակից կախված, խորհուրդ է տրվում օրվա ընթացքում կիրառել թույլ հիմնային հեղուկներ: Մեզի հիմնայնացումը կատարվում է նաև դեղերով (ուրալիտ Ս, պիպերազին, նատրիումական և լիթիումական աղեր. վերջինս ցուցված է միզաքարային հիվանդությունները բուժելու միջոց): Վիճակի բարդությամբ պայմանավորված՝ կալցիումական և համալիր-կալցիումական երիկամաքարերի առկայության դեպքում բուժման սխեման փոխվում է:

### 5.9. Ռիցին

Ռիցինը տոքսալբումին է, որը պարունակվում է գերչակի (*Ricans communis*) սերմերում: Թեև այն անենավտանգավոր բուսական թույներից մեկն է, սակայն թունային հատկանիշները դրսևորվում են ծամելու պրոցեսում: Հետևաբար թույնը ժայթքելու համար անհրաժեշտ են գերչակի սերմի թաղանթի ամրությունը փլուզող պայմաններ:

Թունայնությունը առավել արտահայտվում է հարմարսողական ներարկման պայմաններում: Ռիցինը կապվում է ռիբոսոմների 60S ենթամիավորների հետ և պաշարում սպիտակուցների սինթեզը:

Ծանր թունավորումների դեպքում ջրազրկման պատճառով առաջանում են գաստրոէնտերիտ (ստամոքսաղիքաբորբ) և զարգանում լյարդ-երիկամային անբավարարություն: Հաճախ ընկճվում է ԿՆՀ-ի ֆունկցիան, առաջանում են դողերոցք և հիպերթերմիա: Նման պայմաններում կանխատեսվող բուժումը աջակցող

թերապիան է, որը ներառում է ԱՄՏ-ի լվացում, ինտոքսիկացիայի ախտանշանների վերացում:

### 5.10. Միզամուղներ

Թեև բոլոր միզամուղների համար թիրախ օրգան է երիկամները, սակայն կախված քիմիական այս կամ այն դասի պատկանելիությունից, դրանց ազդեցության մեխանիզմները հիմնականում տարբերվում են միմյանցից: Հարկ է նշել, որ որոշակի գործոնների շարքում՝ քիմիական կառուցվածքը և ազդեցության թիրախը կարող են որոշիչ լինել մեզի հետ հեռացող էլեկտրոլիտի քանակի կամ պատճառած վնասի առումով: Այդ նկատառումով էլ գոյություն ունեն միզամուղների դասակարգման տարբեր ուղղություններ. ըստ քիմիական կառուցվածքի, ազդեցության մեխանիզմի, ազդեցության թիրախի և այլն:

Թունավորման ընդհանուր դրսևորումները պայմանավորված են դրանց երկարատև կիրառումից առաջացող մետաբոլիկ խաթարումներով. հիպոնատրիեմիա, հիպոկալիեմիա, հիպոմագնիեմիա, հիպերկալիեմիա (կալիում պահպանող միզամուղներով բուժման գործընթացում): Առավելապես վտանգավոր է «հիպոկալիեմիկ երիկամ» համախտանիշը, որն առաջանում է երիկամային խողովակների պրոքսիմալ հատվածի էպիթելային բջիջների ախտահարումից: Իսկ նման սիմպթոմակոմպլեքսը երիկամային ոչ շաքարային դիաբետի որոշակի մասն է և կարող է զարգանալ ինչպես միզամուղների, այնպես էլ բիո- և կիսասինթետիկ պենիցիլինների, տետրացիկլինների, ամինոգլիկոզիդների, սալիցիլատների երկարատև և անընդմեջ օգտագործումից, երբ (կալիումի քանակն արյան մեջ նվազում է մինչև 2,5-3 մմոլ/լ): Հիպոկալեմիան հանգեցնում է սրտի ռիթմի խանգարման, առաջացնում հաճախասրտություն և փորոքային էքստրասիստոլաներ:

Միզամուղներով սուր թունավորումների դեպքում աճում է դիուեզը, զարգանում է հիպովոլեմիա, առաջանում էլեկտրոլիտային խաթարումներ, երբեմն նաև՝ գիտակցության կորուստ: Թեև ծանր հիպոթենզիան դրսևորվում է հազվադեպ, սակայն մետաբոլիկ խաթարումների հետևանքով կարող է առաջանալ մետաբոլիկ ալկալոզ:

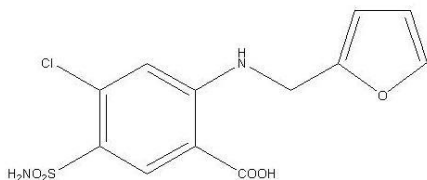
Նույնիսկ ցածր հակազերճնշումային դեղաչափերի դեպքում, այլ հակահիպերտենզիվների հետ չզուգակցելու պայմաններում, միզամուղները հանգեցնում են արյան ճարպասպիտակուցային սպեկտրի աթերոզեն շեղմանը և գերխոլեսթերինեմիայի զարգացմանը: Վերջինս նույնպես ուղեկցվում է հիպոկալեմիայով, որի՝ փորոքային ռիթմաշեղումների և պսակային հիվանդությունների զարգացմանը նպաստող հետևանքների մասին բազմիցս նշվել է նախորդ բաժններում:

Թունաբանության առումով առավել կարևորվում է միզամուղների դասակարգումը՝ ըստ ազդեցության թիրախի:

Թիազիդային միզամուղները (հիդրոքլորթիազիդ, ինդապամիդ, մեթոլազոն) կտրուկ ընկճելով երիկամային արյունահոսքը և կծիկային քամազատումը, կարող են հանգեցնել գոյություն ունեցող ազոտարյունության խորացմանը և քրոնիկական երիկամային անբավարարության զարգացմանը: Այս շարքի միզա-

մուղներն ազդում են երիկամի դիստալ խողովակների վրա՝ խանգարելով նատրիում իոնների (Na<sup>+</sup>) և ջրի հետներծծումը, որը թերևս ունի երկրորդական նշանակություն, իսկ դիքլորթիազիդը որոշակի ազդեցություն է թողնում նաև պրոքսիմալ (մոտակա) խողովակների վրա: Երբ կծիկային քանազատման արագությունը ցածր է 30մլ/րոպ-ից, թիազիդային միզամուղները ցուցված չեն:

Կանթային միզամուղների (ֆուրոսեմիդի, կլոպամիդի, բունեթանիդ, էտակ-



**Նկար 5.24.** Ֆուրոսեմիդ:

րինաթթվի) ազդեցությունը ուղղված է առավելապես Յենլեի կանթի վերընթաց հատվածին, ընկճելով նատրիում և քլոր իոնների հետներծծումը, նպաստում կալիում, մագնեզիում իոնների և ջրի դուրսբերմանը՝ հանգեցնելով դիուրեզի արտահայտված աճին: Կարբոանհիդրազի վրա ֆուրոսեմիդը չի ազդում:

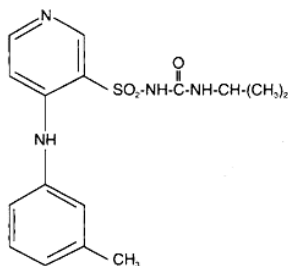
Երիկամի պարենքիմի վրա տոքսիկ ազդեցության բացակայության պատճառով ֆուրոսեմիդը ցուցված է կիրառելու նույնիսկ զանգվածային դեղաչափերով (250-1000մգ/օր) ծանր և կայուն այտուցներով զուգակցված նեֆրոտիկ վիճակների դեպքում: Թեև նշված առավելությունները հնարավորություն են տալիս կիրառելու դեղը անգամ քրոնիկական երիկամային անբավարարության դեպքում, այնուամենայնիվ բոլոր կանթային միզամուղները կարող են հրահրել երիկամաբորբ՝ միզարյունության զարգացմամբ, և հանգեցնել կծիկային քանազատման ընկճմանը: Դա առավել ակնհայտ է դրսևորվում երիկամային անբավարարության առկայության և մեծ դեղաչափեր կիրառելու դեպքում: Այնուամենայնիվ, ջրաէլեկտրոլիտային արտահայտված խաթարումներ ունեցող և 20մլ/րոպ-ից ցածր ֆիլտրացիոն կլիրենս ունեցող հիվանդներին այն նույնպես ցուցված չէ:

Ֆուրոսեմիդի երկարատև կիրառումը հանգեցնում է օտոտոքսիկ ռեակցիաների առաջացմանը, որը դրսևորվում է լսողության կորստով, բավիղային (վեստիբուլյար) ֆունկցիայի խանգարումներով: Այդ իմաստով նպատակահարմար չէ դեղը զուգակցել նույն հատկություններով օժտված ամինազլիկոզիդների (ստրեպտոմիցինի, նեոմիցինի, գենտամիցինի, տոբրամիցինի, ամիկացինի) հետ: Ֆուրոսեմիդի երկարատև կիրառումից օրգանիզմում կուտակվում է միզաթթու և կարող է զարգանալ հիպոկալեմիա, հիպոմագնեմիա, հիպոկալեմիկ մետաբոլիկ ացիդոզ, դիսպեկտիկ երևույթներ և գերզգայնության ռեակցիաներ: Դեղը կարող է առաջացնել նաև հիպերզլիկեմիա:

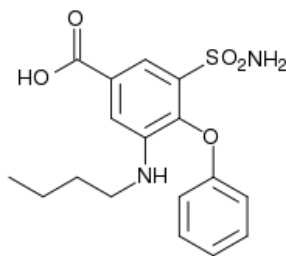
Կանթային միզամուղների մեծ դեղաչափերի դեպքում արյան պլազմայի ծավալի արտահայտված նվազումը, որը զուգակցված է թրոմբոկլինազի ակտիվության միաժամանակյա մեծացումով, իր հերթին հանգեցնում է թրոմբոէմբոլիայի (մակարդուկախցանման) զարգացման վտանգին, հատկապես սրտի իշեմիկ հիվանդություն ունեցողների շրջանում: Նշված բարդության վտանգը մեծ է հատկապես այն հիվանդների դեպքում, երբ դեղի միզամուղ ազդեցությունը բարդացած է կողմնակի այլ ազդեցություններով, օրինակ՝ ջրազրկմանը նպաս-

տող փորլուծությամբ: Նման դեպքերում  $\text{Na}^+\text{K}^+$ /ԱեռՖ-ազի պաշարման հետևանքով բարակ աղիքում նվազում է նատրիումի և կալիումի հետներծծումը: Թրոմբոէմբոլիկ (մակարդուկախցանման) բարդությունները կանխարգելելու նպատակով՝ անհրաժեշտության դեպքում պետք է նշանակել հակամակարդիչներ: Կանթային միզամուղների միմյանցից ունեցած կառուցվածքային տարբերությունները պայմանավորված են արոմատիկ ամինախմբի տեղակալիչների բնույթով, ընդ որում, առաջին երկու ներկայացուցիչների մոլեկուլում (ֆուրոսեմիդ և բունեթանիդ) գոյություն ունեցող կարբօքսիլ խումբը ապահովում է կայուն միզամուղ ակտիվությունը, իսկ սուլֆամոիլ խումբը (նկ 5.24), որն առկա է նաև շարքի մյուս անդամների մոտ, ապահովում է կանթային միզամուղ ակտիվությունը:

Տրոսեմիդի (նկ. 5.25) դեպքում սուլֆամոիլ խումբը փոխարինված է սուլֆոնիլմիզանյութի մնացորդով, իսկ բունեթանիդում (նկ. 5.26)՝ ֆուրոսեմիդում եղած քլորին փոխարինում է ֆենօքսի խումբը, որն իր հերթին մեծացնում է դեղի միզամուղ ակտիվությունը: Հետևաբար մեթանիլիդի ածանցյալ հանդիսացող բունեթանիդը մյուս կանթայիններից տարբերվում է իր հզոր, արագ զարգացող և կարճատև (3-6 ժամ) միզամուղ ազդեցությամբ և զգալիորեն զերազանցում է ֆուրոսեմիդին:



Սկար 5.25. Տրոսեմիդ:

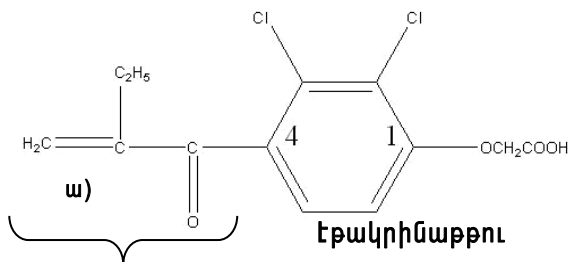


Սկար 5.26. Բունեթանիդ:

Բունեթանիդին բնորոշ է նատրիումուրետիկ (նատրիումամուղ) և կալիումուրետիկ (կալիումամուղ) ազդեցությունների նպաստավոր հարաբերակցությունը, որով էլ պայմանավորված է դեղի ցուցումը սրտային այտուցներով հիվանդին սրտային գլխկոզիդ նշանակելու դեպքում: Օրգանիզմից նատրիումի ակտիվ դուրսբերումն ուղեկցվում է կալիումի և մագնեզիումի իոնների նվազագույն կորստով: Դեղի միզամուղ ազդեցությունը դրսևորվում է նույնիսկ կծիկային քանազատման ցածր մակարդակի դեպքում: Թեև դեղը նշանակելու գլխավոր ցուցումներից մեկը արյան շրջանառության անբավարարությամբ պայմանավորված այտուցներն են, բայց այն կարելի է կիրառել դիուրետի ուժեղացման նպատակով՝ այտուցների բոլոր տեսակների (լյարդի ցիռոզի, թոքերի սուր այտուցի), նեֆրոտոքսիկ համախտանիշի, ինչպես նաև ծանր թունավորումների դեպքում: Չնայած բունեթանիդը ցուցաբերում է կալիումուրետիկ նվազագույն ազդեցություն, սակայն դրա երկարատև կիրառումը, մասնավորապես սրտային գլխկոզիդների զուգակցմամբ, վերահսկման կարիք ունի թե՛ արյան շիճուկում էլեկտրոլիտների մակարդակին հետևելու, թե՛ հիպոկալեմիան կանխարգելելու իմաս-

տով:

Թեև կանթային միզանուղների հակազերճնշումային ազդեցությունը պայմանավորված է օրգանիզմից նատրիումի իոնների արտազատման խթանմամբ,



Սկար 5.27. Էթակրինաթթու:

սակայն դրանց միզանուղ ազդեցության դադարից հետո նատրիումի դուրսբերումը օրգանիզմից շատ հաճախ նվազում է մինչև ելքայինից ավելի ցածր մակարդակի, և արձանագրվում է վերջինիս կուտակումներ (Ռիկոշետի ֆենոմեն), որը հատկապես բնորոշ է էթակրինաթթվին:

**Էթակրինաթթվի ստեղծման**

նպատակը ֆերմենտի սուլֆիդրիլ խմբի պաշարման ֆունկցիան իրագործող թունավոր սնդիկի (սնդիկային դիուրետիկներում) փոխարինումն էր մեկ այլ խըմբով: Նորաստեղծ ՈՄԴ-ի կառուցվածքային հիմքը ֆենօքսիքսախաթթուն է, սուլֆիդրիլ խումբը պաշարող չորրորդ դիրքի տեղակալիչ՝ չհագեցած թթվի մնացորդը (նկ. 5.27 ա) և մուլեկուլին լիպոֆիլություն հաղորդող հալոգենի (Cl) ատոմները: Մուլեկուլում առկա կարբօքսիլ խմբի թթվայնության շնորհիվ դեղը հասանելի է դառնում երիկամներին:

Էթակրինաթթուն ընկճում է էներգետիկ փոխանակությունը երիկամային խողովակներում: Թեև ազդեցության տեղայնացումով նմանակում է ֆուրասեմիդին (այն տարբերությամբ, որ ընկճում է նատրիում իոնների հետներծծումը նաև պրոքսիմալ խողովակներում), սակայն զիջում է վերջինիս իր դիուրետիկ հատկություններով: Այնուամենայնիվ այն ազդում է բավականին արագ, միզանուղ ազդեցությունը զարագնում է 1 ժամվա ընթացքում, իսկ երիկամային հեմոդինամիկայի վրա ցուցաբերում է աննշան ազդեցություն: Դեղն առաջացնում է մարսողական խանգարումներ, իսկ երկարատև կիրառելու դեպքում՝ օրգանիզմում առաջանում է էլեկտրոլիտների զգալի կորուստ, ժամանակավոր կամ մշտական խլություն: Էթակրինաթթվով հարուցված խլությունը պայմանավորված է երիկամային անբավարարության դեպքում ցիստինի (կառուցվածքով նմանակում է էթակրինաթթվին) կուտակումներով և կոխլետար համակարգի էնդոլիմֆում Na/K հարաբերության կտրուկ փոփոխությամբ: Դեղը նպատակահարմար է կիրառել կալիում խնայող միզանուղներին զուգորդված:

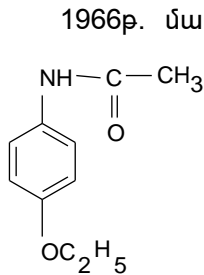
Առավել վտանգավոր են սնդիկ-օրգանական միզանուղները, որոնց թունավորումների վտանգը ֆերմենտների սուլֆիդրիլ խմբերի պաշարումն է (Hg<sup>2+</sup>) իոններով, և որն իր հերթին հանգեցնում է ջրի և նատրիումի քլորիդի դուրսբերման ակտիվացմանը: Սրանք հակացուցված են երիկամային անբավարարության բոլոր տեսակների, բացառությամբ սրտային դեկոմպենսացիայով զուգորդված երիկամային ֆունկցիոնալ անբավարարության դեպքում: Ընդ որում, կիրառման ցուցումը պետք է հիմնվի մեզում (բայց ոչ արյան մեջ) եղած միզաթթվի

380



քանակի վրա: Այնուամենայնիվ, բարձր թունայնության պատճառով սնդիկ-օրգանական միզամուղները իրենց տեղը զիջեցին կանթային միզամուղներին, անտրանիլաթթվի (ֆուրոսեմիդ), մետանտրանիլաթթվի (բունեթանիդ և տորսեմիդ) և ֆենօքսիքացախաթթվի (եթակրինաթթվի) ածանցյալներին:

**5. 5.11. Անալգետիկ նեֆրիտ (երիկամաբորբ)**

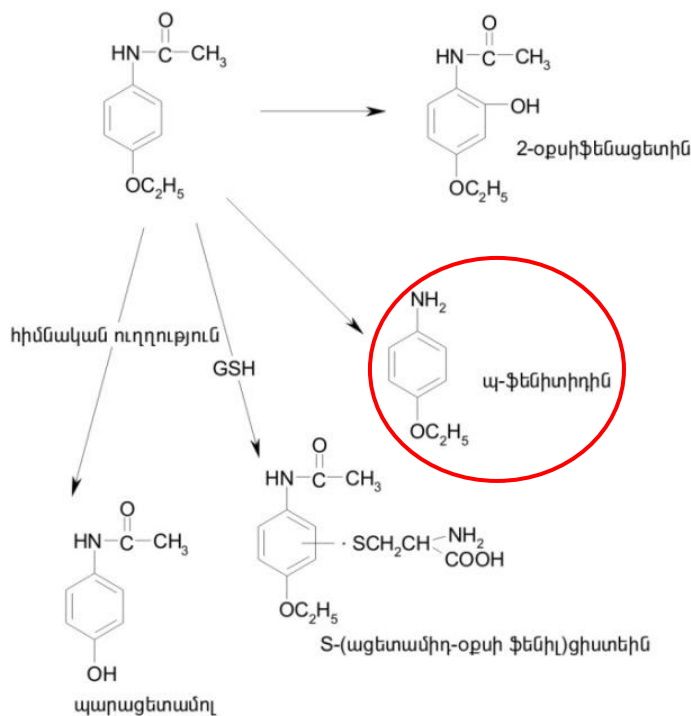


**Նկար 5.28.**

1966թ. մասնագիտական գրականության մեջ արդեն նկարագրվել էին անալգետիկ նեֆրոպաթիայի գոյությունը հաստատող մոտ 2000 դեպք: Համաձայն Սարրեյի և աշխատակիցների ներկայացրած վիճակագրական տվյալների՝ այդ նույն ժամանակաընթացքում Գերմանիայում 252 կլինիկաներում հայտնաբերվել էին անալգետիկ նեֆրոպաթիայով տառապող 122 հիվանդներ: Անգլիայում յուրաքանչյուր տարում նույն այդ համախտանիշով հայտնաբերվում են ամենաքիչը 500 նոր հիվանդ: Անալգետիկ երիկամախտի տարածվածության հարցում կարևորվում է նաև աշխարհագրական առանձնահատկությունները: Հիվանդությունն առավելապես տարածված է Շվեյցարիայում, Սկանդինավյան երկրներում, Ավստրալիայում, Նոր Զելանդիայում, Գերմանիայում, Ֆրանսիայում և համեմատաբար հազվադեպ ԱՄՆ-ում և Կանադայում, թեև կիրառվող անալգետիկների քանակը վերջին երկու երկրներում չի զիջում նախորդներին: Ըստ Հերվոլդի՝ դա կախված է ֆենացետիմի մաքրության աստիճանից, մասնավորապես մնացորդային տոքսիկ նյութերի նշանակալի քանակներից և առաջին հերթին 6-քլորացետամիդի առկայությունից: Վերջինս հայտնաբերվել է հատկապես Եվրոպայում և Ասիայում կիրառվող ֆենացետինային պատրաստուկներում: Թերևս անցանկալի խառնուրդների առկայությունից զատ գոյություն ունեն միանգամայն բացատրելի այլ՝ կլինիայական, աշխարհագրական և կենցաղային բնույթի հանգամանքներ: Կինքեյդ-Սմիթը և իր աշխատակիցները ենթադրում են, որ Ավստրալիայի արևադարձային և մերձարևադարձային շրջաններում անալգետիկ երիկամախտի առավել տարածվածությունը պայմանավորված է այս տարածքին հատուկ օրգանիզմն ուժեղ ջրազրկելու ունակությամբ, խմելու ջրի որակով, օրգանիզմի նախնական վիճակով, նյարդային և հոգեկան գերհոգնածությամբ և գերլարվածությամբ: Ուշագրավ է Շվեյցարիայի քաղաքներից մեկում՝ որտեղ կենտրոնացված էր շվեդական մետաղագործությունը և ռազմական արդյունաբերությունը (և որտեղ աշխատում էին բացառապես տղամարդիկ), արձանագրված անալգետիկ երիկամախտի ինքնատիպ համաճարակը: Վերջին երեք տասնամյակում՝ բնակչության մահացության վերաբերյալ կատարված հետազոտություններից պարզ է դարձել, որ ուրեմիայից մահացությունը տղամարդկանց շրջանում 7-8 անգամ գերակշռում է: Մահացածների մեծամասնությունը աշխատել էին զինագործարաններում, ոմանք էլ՝ բարձր ջերմաստիճանային ռեժիմով արտադրամասերում և օգտագործել ալկոհոլի մեծ քանակներ: Երիկամային ախտահարման հաճախականությունը և ծանրության աստիճանը ուղիղ համեմատական է դեղի կիրառման տևողությանը, հետևաբար

ցավազրկողի ներմուծված քանակին:

**Ֆենացետինը** (1-էօքսի-4-ացետամինաբենզոլ): Ֆենացետինը (նկ. 5.29) բժշկական գործածության է ներմուծվել 1887թ. և համալրում է ջերմիջեցնող և ցավազրկող առաջնային դեղամիջոցների շարքը: Այն կիրառվում է նաև նյարդա-ցավերի դեպքում և ներառված է որոշ դեղահաբերի՝ անալֆենի, ասֆենի, սեդալ-գինի, ֆենալգինի բաղադրության մեջ: Ֆենացետինի կլինիկա ներմուծման պատճառը մինչ այդ բժշկության մեջ կիրառվող անտիֆերիինի (ացետանիլիդ) բարձր թունայնության բացահայտումն էր՝ պայմանավորված վերջինիս հիդրոլիզից առաջացող անիլինի՝ մեթենոզլորբինեմիա հարուցելու պոտենցիալ ունակությամբ:



**Նկար 5.29.** Ֆենացետինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Մինչդեռ ացետանիլիդի ստեղծման նպատակը անիլինով հարուցվող մեթենոզլորբինեմիայի կանխումն էր ացետիլացման ուղիով. սպասվող էական փոփոխությունը պետք է լիներ ցածր թունայնությունը և ցավազրկող ազդեցության տևականության ապահովումը: Դրա օգտին չէին վկայում երկու փաստ. առաջինը՝ ացետիլացված նյութը ևս չէր կարող զուրկ լինել թունայնությունից (պայմանավորված կենսափոխարկման պրոցեսում առաջացող ակտիվ մետաբոլիտ պարացետամոլի առկայությամբ), երկրորդը՝ ամինախմբի մյուս ջրածնի տեղակալման փորձը ալկիլ ռադիկալով նույնպես հանգեցնում է դեղի թունայնության աճին (էկզալգին): Թեև բավականին երկար ժամանակ ընդունված էր ֆենացետինի կիրառման միակ տոքսիկ հետևանքը համարել թեթև և դարձելի մեթենոզլորբինեմիան և մասամբ զարգացող երիթրոցիտների հեմոլիզը (տե՛ս «Ղեմատոք-

սիկներ»), սակայն հետազոտությունները հանգեցրին նրան, որ դեղի երկարատև կիրառումը միաժամանակ բերում է երիկամային խողովակիկների անդարձելի կազմափոխումների՝ երիկամային պիելոնեֆրիտի զարգացումով:

Երիկամային ախտահարմանը վերաբերող առաջին տեղեկատվությունը եղավ վաթսունական թվականներին, որից հետո հարցը դարձավ լայն քննարկման նյութ. արդյոք անալգետիկ նեֆրոպաթիան (երիկամախտություն) գոյություն ունի՞ որպես հիվանդագին վիճակ (sui generis), և որը, իհարկե, բավարար պարզաբանում չստացավ մինչև 1966թ.:

Պարզվեց, որ ֆենացետիմի երիկամաթունայնությունը դեղի ցուցաբերած ուղղակի տոքսիկ ազդեցությունն է երիկամների ինստերստիցիալ հյուսվածքների վրա: Ենթարկվելով ռեաբսորբցիայի՝ ֆենացետիմը, այդ թվում մյուս անալգետիկները երիկամի պարենչիմում առաջացնում են ոչ իմուն ասեպտիկ բորբոքում՝ քայքայելով այնտեղ արտադրվող պրոստագլանդինները: Անոթալայնիչ պրոստագլանդինների, հատկապես պրոստագլանդին E-ի կենսասինթեզի արգելակման գործընթացը առավել խոր է ընթանում, երբ հիվանդը ֆենացետիմին զուգահեռ ընդունում է այլ ՈՍՀԲ դեղեր: Ավելին՝ դրանց երկարատև կիրառումը հաճախ է առաջացնում երիկամային ավազանի նորագոյացություններ:

Ֆենացետիմի մետաբոլիզմն ուսումնասիրվել է դեռևս 1889թ. Մերների կողմից՝ ուն վիճակվեց մարդու մեզի լուծագատումից (ացետոնի միջոցով) անջատել ինչպես պարաացետամիդոֆենոլի սուլֆատային և գլյուկուրոնիդային կոնյուգատները, այնպես էլ վերջինիս դեզակիլացման արգասիք պ-ամինաֆենոլը, իսկ ավելի ուշ՝ Թ-ֆենտիդինը (լետալ պրոդուկտ): Ֆենացետիմի որոշակի քանակներ հիդրօքսիլացվում են մինչև 2-օքսիֆենացետին:

Ավելի ուշ Դուբեչի և իր խմբի կողմից հայտնաբերվեց, որ ֆենացետիմը չափավոր կոնցենտրացիաների դեպքում վերածվում է պարացետամոլի, իսկ պ-ֆենտիդինը, օքսիդացման արգասիք 2-հիդրօքսի-4-էթօքսիանիլինը (կանցերոգեն ամին), ինչպես նաև վերջինիս սուլֆատային կոնյուգատը՝ 2-հիդրօքսիֆենտիդինսուլֆատը դեղի ավելցուկ քանակներից առաջացող մետաբոլիտներն են: Հետագայում ճշգրտվեց, որ քաղցկեղածին մետաբոլիտի է վերածվում օրգանիզմ անցած ֆենացետիմի 8%-ը (ըստ Բաշի), ընդ որում, դրա քանակությունն աճում է դեղաչափին համապատասխան: Ըստ Պրեսկոտի՝ այս պրոցեսը պոտենցվում է բարբիտուրատների և կոֆեինի միաժամանակյա ընդունումից, հետևաբար անալգետիկների զուգակցումը կոֆեինի հետ ցանկալի չէ: Երիկամային ավազանի և միզապարկի «անալգետիկ» քաղցկեղը դրսևորվում է հեմատուրիայի տարբեր աստիճաններով: Ըստ Բենգստոնի՝ անալգետիկներով պայմանավորված քաղցկեղային հիվանդությունները զարգանում են ցավազրկողների կիրառումը 15 և ավելի տարիներ չարաշահելու դեպքում, մինչդեռ հիվանդների մեծամասնությունը մահանում է մինչ այդ՝ երիկամային անբավարարությունից:

Վերջին շրջանում կատարված հետազոտություններից ստացված տվյալներն ապացուցում են, որ առավել արտահայտված հեմատոքսիկություն և նեֆրոտոքսիկություն ցուցաբերում է պ-ֆենտիդինը: Ուսումնասիրելով սակավար-

յունության և անառնության պատճառները ֆենացետին հաճախակի կիրառող հիվանդների շրջանում՝ հայտնաբերվեց հակաէրիթրոցիտար աուտոհակամարմնի առկայությունը, որն ապացուցում է աուտոագրեսիայի զարգացման հնարավորությունը դեղի քրոնիկական չարաշահումների դեպքում: Անալգետիկ նեֆրոպաթիայի զարգացման դեպքում վարակի նշանակության հարցում մասնագետների կարծիքը իրարամերժ է: Որոշ մասնագետներ (Կասս, Սորենսեն և ուրիշներ) նշում են, որ վարակը էական դեր ունի, մյուսները պնդում են, որ այն ուղեկցող գործոն է, իսկ ըստ Լինդվոլի՝ ֆենացետինը ոչ հայտնի մեխանիզմներով (հավանաբար իմունագենետիկ ընկճմամբ) մեծացնում է երիկամային կառույցների զգայնությունը վարակի նկատմամբ:

Ֆենացետինային երիկամախտին (անալգետիկ նեֆրոտ) վերաբերող համաճարակաբանական հետազոտություններից պարզվել է, որ հիվանդների մեծ մասը կիրառում է ոչ թե մաքուր ֆենացետին, այլ համակցված տարբեր պատրաստուկներ, որոնց բաղադրության մեջ բացի ֆենացետինից կան ցավազրկող այլ միջոցներ՝ ասպիրին, անտիպիրին, կոդեին, կոֆեին և այլն:

Որոշ երկրներում լայնորեն տարածված է APC (ացետիզոլ, ֆենացետին, կոֆեին) զուգակցումը: Այս պարզաբանումների արդյունքում Գոուլը և իր աշխատակիցները ֆենացետինային երիկամախտը վերանվանեցին անալգետիկ երիկամախտ. առաջարկություն, որն ընդունվել է շատ մասնագետների կողմից:

Համեմատաբար ավելի ուշ հայտնաբերվել է սալիցիլաթթվի ածանցյալների, առաջին հերթին ասպիրինի երիկամաթունային ազդեցությունը: Դա հայտնի դարձավ վերջին տարիներին մասնագիտական գրականության մեջ հաճախ արձանագրվող այն տվյալներից, որոնք վերաբերում են ասպիրինի չարաշահումներից առաջացող ծանր երիկամային ախտահարումներին, այդ թվում նաև երիկամային խողովակիկների զանգվածային մեռուկացման փաստերին: Ըստ Պրեսկոտտի ներկայացրած տվյալների՝ ասպիրինի նույնիսկ բուժիչ դեղաչափերը երիկամային կծիկների քանազատող ֆունկցիան ընկճում է մոտ 10%-ով: Դուբաչի և նրա աշխատակիցների ջանքերով պարզվեց, որ ասպիրինի կիրառումից հետո մեզում հայտնաբերվել են բարձրամոլեկուլային էնզիմների (լակտատդեհիդրոգենազ, հիմնային ֆոսֆատազ, արիլամինոզ և գլյուկոլոլոնիդազ) աճ, թեև ըստ Աքոտտի՝ անգամ դեղը երկարատև կիրառելու դեպքում երիկամաթունայնությունն ունի դարձելի բնույթ: Առանձին վերցրած՝ դեղի երիկամաթունային ազդեցությունը թույլ է արտահայտված, սակայն այն պոտենցվում է ֆենացետինի և ասպիրինի համակցումից առաջացող սիներգիզմով:

## 5.12. Ոչ ընտրողական ՈՍՀԲԴ-ով զարգացող երիկամախտեր

ՈՍՀԲԴ-ի ախտաբանական մեխանիզմներից է անոթալայնիչ պրոստագլանդինների (ՊԳ) սինթեզի ընկճումը և երիկամային արյունահոսքի թուլացումը: Դա հանգեցնում է ռենին անգիոտենզինային համակարգի ակտիվացմանը, ինչպես նաև կծիկային քանազատման անդարձելի ընկճմանը, սուր երիկամային անբավարարության և ինտոքսիկացիայի, իսկ որոշ դեպքերում նաև երիկամի

էպիթելիոմայի զարգացմանը:

**Ինդոմետացին:** Քիմիական պատկանելիությամբ ինդոմետացինը հետերո-արիլքացախաթթվի ածանցյալ է և որպես այդ խմբի նյութերի՝ այն հազվագյուտ կառուցվածքային միավորներից մեկը, որը բավարարում է ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային ցավազրկողներին ներկայացվող հիմնական պահանջներին:

Այդուհանդերձ, կառուցվածքային համապատասխանություն ցուցաբերելով ՈՍՅԳ-երի հետ՝ ինդոմետացինի դեպքում արտահայտված են կողմնակի այնպիսի ազդեցություններ, որոնք առավելապես վերաբերում են երիկամաթու-նայնությանը և լյարդաթունայնությանը (որոշակի չափով նաև ԿՆՅ-ախտահարումների), երբեմն էլ ի հայտ է գալիս մնացորդային ազոտի աճ, այտուցներ, հե-մատուրիա և հիպերտենզիա:

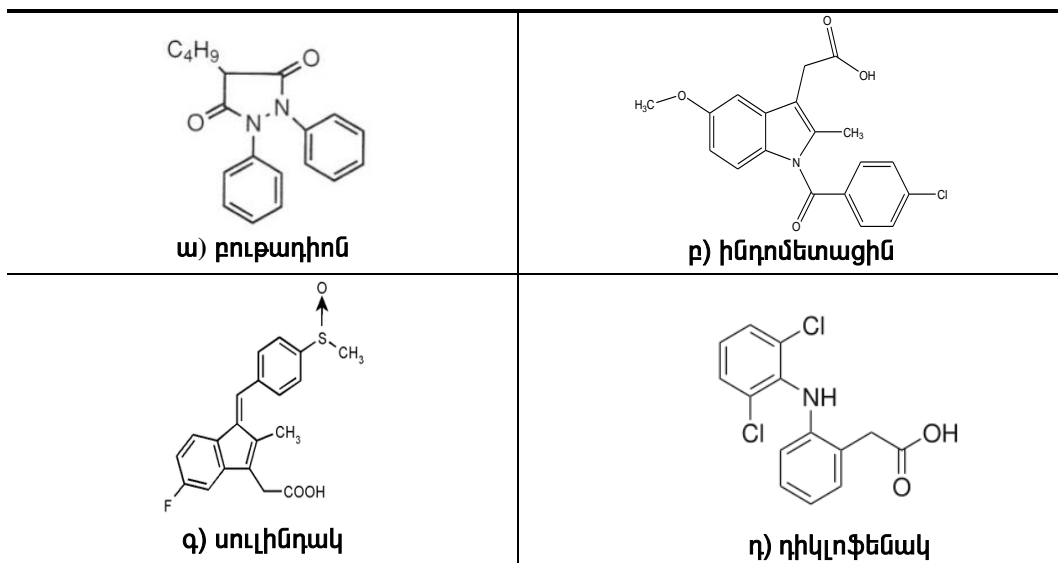
Եթե ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային ակտիվության առումով քլորֆենիլ օղակի ցիս կողմնորոշումը մեթօքսի-տեղակալված արոմատիկ օղակի նկատմամբ (5.29բ) ստեղծում է նպաստավոր կոնֆորմացիա (ապահովելով կողմնային շղթայի ճկունությունը), ապա արոմատիկ օղակում առկա լիպոֆիլ հալոգենի առկայությունը դառնում է վերոհիշյալ ախտածնությունների առաջացման պատճառներից մեկը:

**Սուլինդակ:** Ինչպես սուլինդակի, այնպես էլ ֆտոր տեղակալված մյուս ածանցյալների դեպքում, որտեղ ինդոլին փոխարինող կառուցվածքային հիմքը բենզիլիդենն է, հակաբորբոքային ակտիվությունը պահպանվում է: Ավելին՝ ֆտորի մուտքով մեծանում է դեղի ցավազրկող ազդեցությունը, բայց վատանում է լուծելիությունը օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում, ինչը հանգեցնում է անլուծելի բյուրեղների առաջացմանը և դրանով իսկ երիկամային կառույցների ախտահարմանը: Նման երևույթները հնարավորինս կանխելու նպատակով նպատակահարմար է այնպիսի դեղերի կիրառումը, որոնք կմեծացնեն կծիկային քանազատման արդյունավետությունը՝ հեռացնելով դեղը երիկամներից: Դրան կարելի է հասնել նաև միզարտադրությանը նպաստող միջոցներ կամ էլ մեծ քանակով հեղուկ ներմուծելով:

Նշված թերություններից զուրկ ՈՍՅԳ-ի հեռանկարային սինթեզը պայմանավորված էր նոր կառուցվածքային փոփոխություններով, ինչպիսիք կարող են լինել. արոմատիկ օղակում հալոգենի տեղակալումը սուլֆոնիլ, մեթիլսուլֆոնիլ, սուլֆոնամիդային (նիմեսուլիդ) խմբերով: Դրան է հարում նաև եռացիկլ ընտրողական (ՅՕԳ<sub>2</sub>) պաշարիչների ստեղծումը, որոնցից կանխատեսվող վտանգի մասին թերևս բացատրություններ են տրվել «Կարդիոտոքսիկություն» բաժնում:

**Բութադիոն (ֆենիլ բութազոն):** Բութադիոնը հիստամինային և սերոտոնինային ընկալիչների մրցակցային ինհիբիտոր է: Լինելով ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային հիմնական դեղերից մեկը՝ բութադիոնը օժտված է ցայտուն արտահայտված ցավազրկող, ջերմիջեցնող և, ի տարբերություն մյուս ոչ ստերոիդների՝ նաև հակապոդագրային ակտիվությամբ: Ցավազրկող ակտիվության աճը մյուս պիրազոլիդոնային ածանցյալների (անալգին, ամիդոպիրին) համեմատ՝ պայմանավորված է նրանով, որ ֆենիլիդրազինային մոլեկուլում (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NH-NH<sub>2</sub>) արո-

մատիկ օդակին միացած և վերականգնիչ հատկությամբ օժտված հիդրազինային մնացորդը (-NH-NH<sub>2</sub>) պաշարված է ցավազրկող ազդեցությունը պոտենցող երկրորդ արոմատիկ օդակով: Առյուծը առաջացած դիֆենիլ հիդրազինային հատվածը (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NH-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) հանդիսանում է բութադիոնի ակտիվ կենտրոնը: (ՈՒ. 5.30. ա): Արագ ներծծվելով դեղը (երկու ժամվա ընթացքում) արյան մեջ ստեղծում է առավելագույն խտություն, սակայն քայքայվում է շատ դանդաղ: Այլ դեղանյութերի հետ զուգակցելիս բութադիոնը կարող է ընկճել վերջիններիս արտազատումը օրգանիզմից: Այն ունակ է առաջացնելու մի շարք բարդություններ՝ նոդկանք, փսխում, մաշկային ցան, լեյկոպենիա (ընդհուպ ագրանուլոցիտոզ, արյունամիզություն, ստամոքսի խոց, այտուցներ՝ քլորիդների արտազատումն ընկճելու հետևանքով) և այլն: Հակացուցված է ստամոքսի և տասներկու մատնյա աղիքի խոցային հիվանդությունների, լյարդի և երիկամների հիվանդությունների դեպքում:



**Նկար 5.30.** Ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի որոշ ներկայացուցիչներ:

Թեև պիրազոլիդինային դեղերով բուժման պրոցեսում երիկամային ախտահարման դեպքերի մեծամասնությունը դրսևորվում է դրանց երկարատև կիրառման արդյունքում, սակայն հայտնի են դեպքեր, երբ ախտահարումը սկսվում է առաջին իսկ ընդունումից, ընդ որում կարևոր նշանակություն ունի երիկամների նախնական վիճակը: Սովորական դեղաչափերի դեպքում դեղի 99%-ը կապվում է պլազմային սպիտակուցների հետ և լյարդում ճեղքվում ոչ թունավոր հիդրօքսի ածանցյալների: Երիկամային անբավարարության նույնիսկ թեթև ձևերի կամ էլ մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ պիրազոլիդինային արգասիքները մնում են ազատ՝ առանց գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների, կամ էլ գերակշռում են կենսափոխարկման թունավոր արգասիքները:

Թեև ազդեցության մեխանիզմով բութադիոնը հարում է ինդոմետացինին,

սակայն ի տարբերություն վերջինիս և մյուս ՈՍՀԴ-երի՝ նրա ազդեցությամբ առավել ինտենսիվ է դառնում է միզաթթվի աղերի արտազատման պրոցեսը, և երիկամներում ընկճվում է ուրատների հետներծծումը:

Պիրազոլիդինային ածանցյալները (մասնավորապես բութադիոնը) պոտենցիոն են ջրի, նատրիումի և քլորի իոնների հետներծծումը երիկամային խողովակներում: Դա կարող է հանգեցնել քչամիզության և այտուցի, և որն արագ վերանում է դեղի կիրառումը ընդհատելուց հետո: Հայտնի են տվյալներ նաև պիրազոլիդինների ուրիկոլիտիկ (ուրատային քարերը քայքայող) հատկությունների վերաբերյալ: Չանգվածային ուրիկոլիզի դեպքում հնարավոր է երիկամային խողովակիկների խցանում միզաթթվով. նման դեպքերում երիկամներից բացի ախտահարվում են այլ օրգաններ՝ սրտամկանը, արյունատար անոթները:

### 5.13. Նեֆրոթունայնություն հարուցող մետաղական միացություններ

#### 5.13. 1. Սնդիկի անօրգանական միացություններ

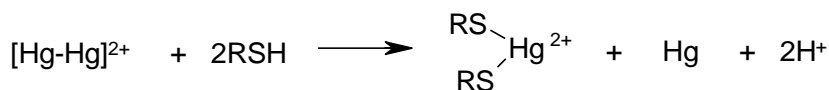
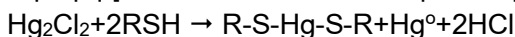
Սնդիկի թունաբանական նշանակությունը պայմանավորված է նրա միարժեք և երկարժեք միացությունների՝ համապատասխանաբար կալոմելի ( $Hg_2Cl_2$ ) և սուլեմայի ( $HgCl_2$ ), ինչպես նաև տարրային սնդիկի ( $Hg^0$ ) բժշկության մեջ և կենցաղում ունեցած կիրառությամբ: Սնդիկի անօրգանական և օրգանական միացություններն առաջացնում են համապատասխանաբար երիկամային և նյարդային ախտահարումներ:

Հայտնի է, երիկամների ախտահարումը ընթանում է առավելապես սնդիկ-անօրգանական միացություններով, որոնց շարքում համեմատաբար քիչ թունավոր են սնդիկի միտրատը ( $Hg(NO_3)_2$ ) և սնդիկի սուլֆատը ( $HgSO_4$ ): Վերջիններիս համեմատական անվտանգությունը պայմանավորված է կենսածին համակարգերում հիդրոլիզի հետևանքով առաջացող դժվարալույծ հիմնային աղերի ( $Hg(OH)X$ ) վատ ներծծվելու ունակությամբ, որը սակայն, աղետամոքսային համակարգում մանրէային խմորման հետևանքով առաջացնում է ( $CH_3Hg^+$ ) իոնը:

Կենցաղային թունավորումների դեպքում առաջնային վտանգ է ներկայացնում լուծելի սուլեմայի ( $HgCl_2$ ) ներթափանցումը՝ ինչը պայմանավորված է երիկամաթունայնություն հարուցելու վտանգով (մահը վրա է հասնում ուրեմիայից (նկ. 29):

Խիստ վտանգավոր են հեղուկ սնդիկի մակերևութային գոլորշիացումից առաջացող թունավորումները, որի ինհալիացիոն ներթափանցումը հանգեցնում է սուր բրոնխիտի և թոքաբորբի առաջացմանը:

$Hg(I)$  միացությունները սուլֆիդիդրիլ ( $SH$ ) խմբեր պարունակող էնդոգեն նութերի առկայությամբ ենթարկվում են անհամասնական ճեղքման՝

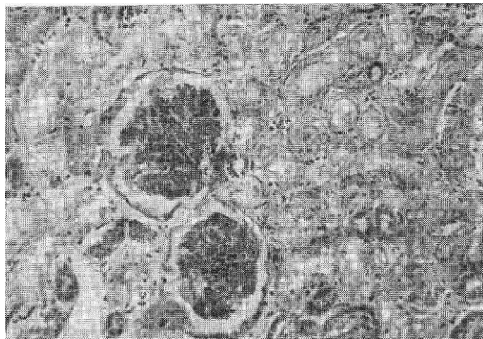


Թունագերծման այս կամ այն մեթոդի կիրառումը, որը պայմանավորված է

ինչպես թունավորման խորությամբ, այնպես էլ նյութի բնույթով, հետևյալներն են՝ ստամոքսի և աղիքների լվացում, հեմոդիալիզ, լիմֆոդիալիզ, լիմֆոսորբցիա և հակաթունային թերապիա:

Սովորաբար ընտրում են խելատագոյացնող միջոցներ՝

1) *Բրիտանական անտիլուիզիտ (PUL)*, որը կիրառվում է սնդիկի անօրգանական աղերով թունավորվելու դեպքում, կանխարգելելու «սուլենային նեֆրոզի» զարգացման վտանգը (նկ. 5.31):



**Նկար 5.31.** Երիկամների վիճակը սուլենայով թունավորումների դեպքում՝ «սուլենային նեֆրոզ»:

### 5.13.2. Ցիսպլատին

**Ցիս-դիքլորդիամինապլատինը**  $(\text{NH}_2)_2(\text{Pt})\text{Cl}_2$  կիրառվում է սեռական օրգանների, կրծքագեղձի չարորակ գոյացությունների և լիմֆոման բուժելու նպատակով (ակտիվ է միայն ցիս իզոմերը): Ցիսպլատինի ներարկվող քանակի (ն/ե) մեծ մասը կապվում է արյան սպիտակուցների հետ, իսկ ԱՌԴ-ը վատ է ներթափանցում: Դեղը օժտված է տերատոգեն, մուտագեն հատկություններով: Ներգործելով T և B լիմֆոցիտների վրա՝ ընկճում է իմունիտետը:

Դեղն ընկճում է նաև արյունաստեղծման պրոցեսը (լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա), առաջացնում սիրտ-անոթային համակարգի խաթարումներ և ալերգիկ ռեակցիաներ: Թերևս դեղին բնորոշ է երիկամաթունայնությունը (ախտահարում է երիկամային խողովակիկները) և որոշակի օտոտոքսիկությունը: Անգամ թերապևտիկ դեղաչափերով այն կարող է առաջացնել երիկամների ֆունկցիոնալ փոփոխություններ, հետևաբար ցուցված չէ վերջինիս համատեղումը նեֆրո- և օտոտոքսիկություն ցուցաբերող դեղամիջոցների հետ: Բուժման ընթացքում անհրաժեշտ է պարբերաբար հետազոտել երիկամների ֆունկցիան, ստուգել կրեատինինի, միզանյութի, միզաթթվի բաղադրությունը, իրականացնել արյան վերլուծություն:

Բիսմութի սուլբիտրատի (մետաղ-թիոնեիների հզոր մակածիչ է) ներարկումը հանգեցնում է երիկամներում բիսմուտիլ ածանցված մետաղթիոնեիների սինթեզին: Վերջինս, լինելով Լուիսի փափուկ հիմք (ի դեմս թիոնեիների կազմում եղած սուլֆիդի խմբերի), տեղակալվում է Լուիսի փափուկ թթվով ( $\text{Pt}^{2+}$ ), ինչն էլ հանգեցնում է ցիսպլատինի երիկամաթունայնության նվազմանը՝ չնվազեցնելով, սակայն, վերջինիս հակաուռուցքային ակտիվությունը:



### 5. 13.3. Կապարային նեֆրոպաթիա

Կապարային թունավորումները, որոնք հաճախ են դրսևորվում պրոֆեսիոնալների շրջանում, բացի սպեցիֆիկ ախտահարումներից (տես «Նյարդատոքսիկություն» և «Չեմատոտոքսիկություն» բաժին) կարող են ուղեկցվել երիկամային խողովակների ինտերստիցիալ հյուսվածքների ախտահարման բարդություններով: Սուր նեֆրոտոքսիկությունը դրսևորվում է երիկամների պրոքսիմալ խողովակների ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական փոփոխություններով, քանի որ քանազատվելուց հետո երիկամներում հայտնաբերվում են ամինոացիդուրիայով, գլյուկոզուրիայով դրսևորվող կապարային կուտակումներ. դա հանգեցնում է բջիջների դիստրոֆիայի և կառուցվածքային բնափոխմանը: Կապարային թունավորմանը բնորոշ են նաև կծիկների իշեմիկ վտանգումը, երիկամային զարկերակի ֆիբրոզը և կեղևային հատվածի օջախային սպիացումը: Մեզի մեջ բարձրանում է կապարի խտությունը, դրսևորվում է հիպերուրիկեմիա: Կապարային նեֆրոպաթիայի դրսևորումներից է սուր պոդագրային արթրիտի զարգացումը և զարկերակային հիպերտոնիան:

### 5.13.4. Լիթիում

Բժշկության մեջ կիրառվող լիթիումի աղերի թերապևտիկ կիրառությանը վերաբերող և նրանցով հարուցվող թունավորումներին բնորոշ մեխանիզմները հիմնավորված են «Նյարդատոքսիկություն» բաժնում, մինչդեռ երիկամների վրա ունեցած ազդեցության առումով անհրաժեշտ է հիշել. երիկամներով արտազատման ժամանակ լիթիումի բոլոր իոնները ազատ ֆիլտրվում են կծիկներով: Սակայն պրոքսիմալ նեֆրոններում դրանց 80%-ը հետներծծվում է Na<sup>+</sup>-ի հետ միասին: Չետներծծված լիթիումի հիմնական մասը ապահովում է լիթիումի հոսքը էպիթելի միջբջջային խողովակների միջով: Նեֆրոնների դիստալ մասում հետներծում տեղի չի ունենում, թեպետև այդտեղ մեծ է Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> պոմպի խտությունը:

Լիթիումը կարող է առաջացնել նեֆրոզեն ոչ շաքարային դիաբետ (պոլիուրիա) և շատ հազվադեպ՝ ՔԵԱ: Այդ պատճառով լիթիումի պատրաստուկներով բուժման պրոցեսում անհրաժեշտ է պարբերաբար վերահսկել երիկամային ֆունկցիայի գործունեությունը, հատկապես եթե հիվանդը ունեցել է այդ օրգանի որևէ պաթոլոգիա:

## ԲԱԺԻՆ 6 . ՀԵՊԱՏՈՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

Հեպատոքսիկությունը օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով լյարդի կառուցվածքաֆունկցիոնալ խաթարումների առաջացնելու հատկությունն է: Դրանցից են քիմիական արդյունաբերությունում, դեղագործությունում և կենցաղում կիրառվող բազմաթիվ նյութեր, ինչպես նաև սնկերի, բույսերի և միկրոօրգանիզմների կողմից սինթեզվող որոշ բնական միացություններ:

Աղյուսակ 6.1-ում ներկայացված են նյութեր, որոնցից ոչ բոլորն են օժտված անմիջական հեպատոքսիկությամբ: Նրանց միայն մի մասը, որոնց նկատմամբ լյարդի զգայնության շեմն այլ օրգան-համակարգերի համեմատ առավել բարձր է, և որոնք կարող են առաջացնել էֆեկտոր օրգանի ուղղակի ախտահարում, պայմանականորեն ստացել են հեպատոքսիկանտներ անվանումը: Հաշվի առնելով նոր դեղամիջոցների հրատապությունը բժշկության մեջ և դիտարկելով դրանք որպես լյարդն ախտահարող պոտենցիալ ազդակներ՝ տեղին է մեջբերել Քերոլի հետևյալ թևավոր խոսքը. «Լյարդային ախտահարումների պատճառներն իրենց թվով գերազանցում են օրացույցում եղած սրբերի անունները»:

Աղյուսակ 6.1.

### Հեպատոքսիկություն ցուցաբերող նյութեր

Արդյունաբերական թույլներ	Բնական միացություններ	Դեղամիջոցներ
<p><b>ալիֆատիկ ածխաջրածիններ (հեպտան)</b></p> <p>միատոմ և բազմատոմ սպիրտներ (ալիլ սպիրտ, ամիլ սպիրտ, էթիլ սպիրտ, հեպտիլ սպիրտ)</p> <p>էթիլենքլորիդիդին, էթիլեն գլիկոլ և ածանցյալներ</p> <p>եթերներ և էպօքսիմիացություններ (դիօքսան, էպիքլորիդիդին, էթիլենօքսիդ, թիոլային եթերներ)</p> <p>ացետատներ (մեթիլ-, էթիլ-, պրոպիլ-, բութիլ-, իզոպրոպիլ-, ամիլացետատներ, էթիլսալիցիլատ</p> <p>ալիֆատիկ հալոգենածխաջրածիններ</p>	<p><b>բուսական ծագման նյութեր</b></p> <p>ալբիտոցին, ցիկազին, սաֆրոլ, տանինային թթու</p> <p>միկոտոքսիններ (աֆլատոքսիններ, ռուբրատոքսիններ, ամանիտին, ֆալոիդին)</p> <p>մանրէային տոքսիններ (էկզոտոքսիններ, հեմալույծ ստրեպտոկոկ, էթոնիններ)</p>	<p><b>հակաբիոտիկներ</b> (ռիֆամպիցին, տետրացիկլին),</p> <p>ամինազկլոզիդներ</p> <p>նիտրոֆուրաններ սուլֆանիլամիդներ</p> <p>հակապալարախտային միջոցներ (ցիկլոսերին, իզոնիազիդ, պարա-ամինասալիցիլաթթու)</p> <p>ռիցին</p> <p>հակավիրուսային պատրաստուկներ (ացիկլովիր, ցիտոարաբին, վիդարաբին)</p> <p><b>էնդոկրին դեղեր</b> (հակաթիրեոիդային,</p>

<p>(քառաքլորածխածին, քլորոֆորմ, դիբրոմ-, դիքլորպրոպան, դիքլորեթան, դիբրոմեթան, տրիքլորեթան, մեթիլքլորիդ, տետրաքլորեթան, վինիլքլորիդ և այլն)</p> <p>կարբոնաթթուներ և դրանց անհիդրիդներ (ֆտալաթթվի անհիդրիդ)</p> <p>ցիանիդներ և նիտրիլներ, ացետոնիտրիլ, ակրիլոնիտրիլ</p> <p>ֆենոլ և նրա ածանցյալներ (կրեզոլ)</p> <p>նիտրոմիացույցներ (դինիտրոբենզոլ, դինիտրոֆենոլ, նիտրոմեթան, նիտրոպարաֆիններ, նիտրոտոլուոլ, պիկրինաթթու, դիմեթիլնիտրոզամին,</p> <p>դիմեթիլֆորմամիդ, հիդրոզին և նրա ածանցյալներ, պիրիդին)</p> <p>ծծումբ պարունակող օրգանական տարբեր միացույցներ (ծծմբածխածին, դիմեթիլսուլֆատ, մերկապտաններ, տետրամեթիլթիուրամդիսուլֆիդ)</p> <p>հալոգեններ (բրոմ)</p> <p>մետաղներ (արսեն, բերելիում, բիսմութ, կադմիում, քրոմ, երկաթ, նիկել, սելեն, թալիում, անագ)</p> <p>պեստիցիդներ-դիպիրիդիլներ (պարակվատ, դիկվատ, լինդան, ԴԴՏ)</p>		<p>ստերոիդային միջոցներ) անեսթետիկներ (հալոտան, մետոքսիֆլուրան, եթերներ, քլորոֆորմ, ցիկլոպրոպան)</p> <p><b>հոգեխթանիչ միջոցներ</b> (ֆենոթիազիններ, թիոքսանտիններ, բուֆորֆենոններ, բենզոզադիազեպիններ, ՄԱՕ-ի ինհիբիտորներ)</p> <p><b>եռացիկ</b> <b>հակադեպրեսանտներ</b> (ամիտրիպտիլեն, իմիզին, իմիպրամին)</p> <p><b>ցավազրկողներ և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային միջոցներ</b> (ացետամինոֆենոն, սալիցիլատներ, ինդոմետացին, ֆենիլբութազոն, իբոպրոֆեն)</p> <p><b>սիրտ-անոթային դեղեր</b> (խինիդին, պրոկաինամիդ, վերապամիլ, նիֆեդիպին, մեթիլդոֆա, կապտոպրիլ)</p> <p><b>հակակոնվուլսանտներ</b> (ֆենիթոին, ֆենոբարբիտալ, մետադոն)</p> <p><b>հակաուռուցքային դեղեր</b> (կոլխիցին, ալոպուրինոլ, ալկիլացնոլ դեղեր) վիտամին A, բրիտանական անտիլուիզիտ (ԲԱԼ), պենիցիլամին</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Քիմիական նյութերի նկատմամբ լյարդի բարձր զգայնությունը պայմանավորված է մի քանի հանգամանքներով.

1) ԱՍՏ-ով օրգանիզմ ներթափանցող քսենոբիոտիկը առաջին հերթին անցնում է լյարդ, որն օրգանիզմի ներքին միջավայր փոխադրվելու ճանապարհին առաջին թիրախ օրգանն է:

2) Լյարդը քսենոբիոտիկի մետաբոլիզմին պատասխանատու առաջին օրգանն է:

3) Այն մակերևութային մեծ մակերես և առատ արյունամատակարարում ունեցող օրգան է:

4) Քսենոբիոտիկի կենսափոխարկումը շատ հաճախ ուղեկցվում է բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված միջանկյալ միացությունների առաջացմամբ և ազատ ռադիկալային պրոցեսների հարուցմամբ, հետևաբար մետաբոլիզմի ընթացքում լյարդի ախտահարումն առավել հավանական է:

### **6.1. Հեպատոտոքսիկանտների ազդեցությամբ ձևավորող ախտաբանական վիճակներ**

Ըստ քիմիական պատճառագիտության՝ լյարդի ախտաբանական վիճակը կարող է բնութագրվել ցիտոտոքսիկ և խոլեստատիկ ախտահարումներով:

Ազդող գործոններից անկախ՝ ձևավորվում են սահմանափակ թվով ախտաբանական վիճակներ, որոնց թվում կարևորվում են ստեատոզը, նեկրոզը, խոլեստազը, ֆիբրոզը (ցիռոզ) և կանցերոզները:

1. Լյարդի ցիտոտոքսիկ ախտահարումը դրսևորվում է՝

- ✓ ստեատոզով,
- ✓ նեկրոզով,
- ✓ կանցերոզներով:

2. Լյարդի խոլեստատիկ ախտահարման (խոլեստազ և ֆիբրոզ) դրսևորումներն են՝

- ✓ լեղու արտազատման խանգարումը,
- ✓ դեղնուկի զարգացումը:

Թերևս գոյություն ունեն դեղեր, որոնք ախտահարում են լյարդը առանց դեղնության դրսևորման:

Տոքսիկ հեպատոպաթիան սովորաբար խառը բնույթի է:

#### **6.1.1. Ստեատոզ**

Ստեատոզը բնութագրվում է հեպատոցիտներում ճարպի ավելցուկ քանակների կուտակմամբ, միաժամանակ արյան պլազմայում լիպիդների և լիպոպրոտեինների քանակության նվազմամբ: Շատ հաճախ ստեատոզը լյարդի տոքսիկ ախտահարման ամենավաղ դրսևորողումներից է: Ստեատոզի հարուցման մեխանիզմները տարբեր տոքսիկանտներով առաջացած ինտոքսիկացիաների դեպքում չեն կարող նույնը լինել:

Ճարպային կուտակումները կարող են պայմանավորված լինել՝

ա) լիպիդների կատաբոլիկ պրոցեսների խախտումներով,

բ) ազատ ճարպաթթուների ավելցուկ քանակների լյարդ ներթափանցումով,  
 գ) արյան պլազմայում եռզլիցերիդների առաջացման մեխանիզմների խաթարումներով:

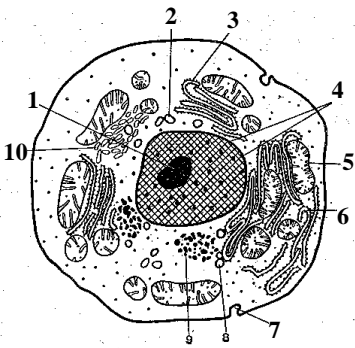
Եռզլիցերիդներն արյան մեջ պահեստավորվում են սպիտակուցների հետ կապված վիճակում՝ որպես ցածր խտությամբ լիպոպրոտեիններ (ՑԽԼ):

Հեպատոցիտներում լիպիդների փոխանակության վրա տոքսիկ նյութերի ազդեցության հիմնական մեխանիզմներն են՝

- ա) սպիտակուցների սինթեզի արգելակումը լյարդի բջիջներում,
  - բ) սպիտակուցների հետ եռզլիցերիդների կոնյուգացման պրոցեսների և ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինների (ՑԽԼ) առաջացման խանգարումը,
  - գ) ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի ընկճումը,
  - դ) բջջաթաղանթներով լիպոպրոտեինների փոխադրման մեխանիզմների արգելակումը,
  - ե) միտոքոնդրիումներում ճարպաթթուների  $\beta$ -օքսիդացման պրոցեսների խափանումը,
  - զ) բջիջներում սպիտակուցների և ֆոսֆոլիպիդների սինթեզին անհրաժեշտ կենսաէներգետիկ պրոցեսների խախտումը:
- Հաճախ նյութի հեպատոտոքսիկ ազդեցության հիմքում գործում են մի քանի մեխանիզմներ միաժամանակ:

### 6.1.2. Նեկրոզ

Նեկրոզը (մեռուկացումը) բնութագրվում է թույնի ազդեցությամբ զարգացող այն դեգեներատիվ պրոցեսներով, որոնք հանգեցնում են լյարդի բջիջների մահվան: Ջարգացող մեռուկացման գործընթացը կարող է ընդգրկել լյարդի առանձին հատվածները (ֆոկալ նեկրոզ) կամ լյարդի ամբողջ զարգվածը (տոտալ նեկրոզ): Բջջի մահվան պատճառ կարող է դառնալ ապոպտոզը, որը բջջի տրոհման պրոցեսի ֆիզիոլոգիական հակակշիռն է: Թեև ապոպտոզը նորմալ ֆիզիոլոգիական պրոցես է, սակայն այն կարող է ինտենսիվանալ այնպիսի էկզոգեն գործոններից, ինչպիսիք են սթրեսը, իոնացնող ճառագայթումը և թույները: Գոյություն ունեն մոֆոլոգիական չափանիշներ (լուսային և էլեկտրոնային միկրոսկոպիան), որոնք հնարավորություն են տալիս տարբերակելու նեկրոզն ապոպտոզից:



**Նկար 6.1. Լյարդի բջջի գծանկարը:**

- 1) կորիզ,
- 2) լիզոսոմներ,
- 3), 6), 10) էնդոպլազմատիկ ռետիկուլում,
- 4) ճեղքեր կորիզային թաղանթում,
- 5) միտոքոնդրիումներ,
- 7) պլազմատիկ թաղանթի ներփքումներ,
- 8) վակուոլներ,

9) գլխիկոգենի հատիկներ:

Բջջի մահվանը նախորդող կենսաքիմիական կազմափոխությունների մեջ ներառվում են ազատ ռադիկալային պրոցեսների հարուցումը, թույնի կամ նրա մետաբոլիտի միացումը բջջաթաղանթների սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների և չհագեցած ճարպաթթուների հետ, բջիջներում ազատ կալցիումի քանակության կտրուկ աճը, ինչպես նաև պլաստիկ և կենսաէներգետիկ գործընթացների խանգարումները:

### 6.1.3. Խոլեստազ

Խոլեստազը (լեղականգ) դրսևորվում է լեղարտադրման պրոցեսի խանգարմամբ, լեղազատող խողովակների պատերի թափանցելիության աճով և դեղնությամբ: Խոլեստատիկ դեղնությունը առաջին անգամ նկարագրվել է 1940թ. (Յենգերա, Գուտման) արսեն-օրգանական միացություններով բուժման ընթացքում: Ներկայումս հայտնի են մոտ 200 անուն դեղեր, որոնք հարուցում են ինտրախոլեստատիկ տեսակի դեղնություն: Դրանց երբեմն անվանում են լյարդային «ալերգեններ», որոնք տարբերակվում են հետևյալ առանձնահատկություններով.

ա) Հազվադեպ են առաջացնում լյարդի բջիջների ախտահարում:

բ) Մարդկանց շրջանում հարուցվող ախտահարումները կենդանիների դեպքում չեն վերարտադրվում:

գ) Ախտահարման հաճախականությունը և ժանրությունը պայմանավորված չէ դեղի չափաբաժիններով:

դ) Դրսևորվող ախտահարումները նման են ալերգիկ ռեակցիաներին:

ե) Դեղն ընդունելուց հետո ախտահարման դրսևորումների ի հայտ գալը տատանվում է լայն ժամանակահատվածում:

Դեղերով հարուցվող ինտրահեպատալ խոլեստազը (Պիրոտե) դասակարգվել է երկու խմբի.

1) Խոլեստատիկ հեպատիտ, որն առաջանում է անաբոլիկ ստերոիդներով հարուցվող տոքսիկ ախտահարումներից, և որի ախտահյուսվածաբանական նկարագրին բնորոշ է լեղու ներլյարդային կանգը՝ առանց բորբոքային ինֆիլտրատների:

2) Խոլեստատիկ հեպատիտ, որը պայմանավորված է տվյալ դեղի նկատմամբ լյարդի բարձր զգայությամբ (քլորպրոմազին, թիոռիդազին, կարբոթամիդ), և որի ախտահյուսվածաբանական նկարագրին բնորոշ են նախադեմերակային հատվածում բորբոքային տարրերի կուտակումներ և շարակցական հյուսվածքների փոփոխություններ:

Մեկուսի ինտրահեպատալ խոլեստազ սակավ է հանդիպում: Սովորաբար վերջինս ուղեկցվում է հիմնականում հեպատոցիտների ախտահարմամբ:

Դեղային խոլեստատիկ դեղնությունը սկսվում է բուժման երկրորդ կամ երրորդ շաբաթում, երբեմն կարող է դրսևորվել ինչպես առաջին չափաբաժինների ընդունումից, այնպես էլ դեղի ընդհատումից մի քանի օր կամ շաբաթներ անց:

Կլինիկական նկարագիրը բնորոշվում է դեղնությամբ, մուգ մեզուլ, կղանքի բաց գույնով, քորով, լյարդի և հազվադեպ՝ փայծաղի մեծացմամբ: Երբեմն հնարավոր է ջերմաստիճանի բարձրացում, դեղնությանը նախորդող ցան, ավշահանգույցների մեծացում:

## Աղյուսակ 6.2.

Ցիտոտոքսիկ և խոլեստատիկ ախտահարում առաջացնող նյութեր

Ստեատոզ և նեկրոզ առաջացնող նյութեր	խոլեստատ հարուցող նյութեր
քառաքլորածխածին	թիոռիդազին
քլորոֆորմ	քլորպրոմազին
ֆոսֆոր	մեոսավարսան
արսֆենամին	ամիտրիպտիլին
բիսմուտ	դիազեպամ
քլորալիդրատ	էստրադիոլ
աֆլատոքսիններ	կորտիկոստերոիդներ
դիալկիլնիտրոզոամիններ	բարբիտուրատներ
պիրոլիզոլինի շարքի որոշ ալկալոիդներ	սուլֆանիլամիդներ
բերիլիում	անաբոլիկ ստերոիդներ
բիսմուտ	արդյունաբերական որոշ թույներ
ԲԱԼ (բրիտանական անտիբիոտիկ)	(անիլինը և նրա ածանցյալները)
կորտիկոստերոիդներ	
բարբիտուրատներ	
տետրացիկլին	
յոդոֆորմ	
կոլարգոլ	
կոկաին	
նավթալին	
տետրացիկլին	
տոլուիդին	
բրոմբենզոլ	

Լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվում է բիլիռուբինի մակարդակի աճ՝ ի հաշիվ կապված բիլիռուբինի: Առավելապես բնորոշ է շիճուկում հիմնային ֆոսֆատազի կոնցենտրացիայի աճը, իսկ հիվանդության երկարատև ընթացքի դեպքում շիճուկում աճում է խոլեսթերինի և մյուս լիպիդների մակարդակը, որը կարող է հանգեցնել քսանտոմատոզի: Հիվանդների 50%-ի դեպքում դիտվում է պերիֆերիկ արյան էոզինոֆիլիա: Շիճուկային տրանսամինազները բնականոնի սահմաններում են, թեև առանձին դեպքերում կարող են հասնել բարձր ցուցանիշների:

### 6.1.4. Ֆիբրոզ

Ֆիբրոզը լյարդում քրոնիկ զարգացման ընթացք ունեցող ախտաբանական պրոցեսների վերջնական արդյունքն է, որի դեպքում ի հայտ են գալիս օրգանի բնականոն կառուցվածքը քայքայող կոլագենային կալոմներ՝ խանգարելով լեղարտադրությունը և լյարդային արյունամատակարարումը: Կլինիկորեն դա դրսևորվում է պորտալ հիպերտենզիայի համախտանիշով, որի հարուցման մեխանիզմները մինչև վերջ հայտնի չեն: Առավել հաճախ այն զարգանում է ալ-

կոհուլի չարաշահման և հալոգենածխաջրածիններով զարգացող քրոնիկական ինտոքսիկացիաների հետևանքով:

**6.1.5. Կանցերոգենեզ**

Կանցերոգենեզը դրսևորվում է բնական և արդյունաբերական ծագման մի ամբողջ շարք թույլների ազդեցությամբ: Թեև բազմաթիվ կանցերոգենների ազդեցության մեխանիզմները դեռևս լրիվ հայտաբերված չեն, սակայն հայտնի է, որ հեպատոտոքսիկ նյութերի մեծ մասը (աղ. 6.3) լինելով քաղցկեղածին ազդակներ, առաջացնում են ԴՆԹ-ի կառուցվածքային խաթարումներ (մանրամասները տե՛ս «Քիմիական կանցերոգենեզ» բաժնում):

**Աղյուսակ 6.3.**

Հեպատոկանցերոգեններ մարդու համար

Հայտնի հեպատոկանցերոգեններ	Ենթադրվող հեպատոկանցերոգեններ
<p>վինիլքլորիդ արսենի օքսիդ թորիումի դիօքսիդ</p>	<p>ալդրին քառաքլորածխածին քլորոֆորմ ԴԴՏ դիէլդրին բազմաքլորացված բիֆենիլներ</p>

**6.1.6. Թունավորումների ժամանակ կիրառվող հիմնական միջոցառումները**

ա) Ախտահարված օրգանն արագ վերականգնելու նպատակով վտանգավոր դեղի ընդհատում,

բ) ընդհանուր բիլիռուբինի քանակությունը մինչև 3մգ% իջեցնելու նպատակով անկողնային ռեժիմի սահմանում և համապատասխան միջոցների անհպաղ կիրառում,

գ) լյարդի ախտահարման խորացումը կանխելու նպատակով սպիտակուցներով հարուստ սննդի նշանակում,

դ) Հիվանդի սնունդ ընդունելու անկարողության դեպքում՝ Բ խմբի վիտամինների ներարկում:

Ինտրահեպատալ խոլեստազի դեպքում կորտիկոստերոիդների կիրառումը նպաստավոր չէ (Հաուբրիչ):

Հաշվի առնելով, որ քրոնիկական խոլեստազի դեպքում ճարպալույծ վիտամինների ներծծումը նվազում է, անհրաժեշտ է բուժման մեջ կատարել համապատասխան ճշգրտումներ:

**6.2. Հեպատոտոքսիկաներ և դրանց ազդեցության պայմանները**

Հեպատոտոքսիկ հատկություններով օժտված նյութերն իրենց ազդեցությունը կարող են ցուցաբերել ինչպես կենցաղում, այնպես էլ արդյունաբերության մեջ: Կենցաղում ինտոքսիկացիայի առավել հաճախակի առաջացման դրդապատճառ կրող են լինել ածխաջրածինների հալոգենացված ածանցյալները, պղնձի աղերը, դեղին ֆոսֆորը, բուսական թույլները (միկոտոքսիններ) և որոշ դեղերի (ացետամինոֆեն, սալիցիլատներ, սեդատիվ-հիպնոտիկներ) գեր-



դեղաչափերը: Սննդանյութերը թունավորող աֆլատոքսիններն առաջացնում են ոչ միայն սուր հեպատոպաթիա, այլև կարող են դառնալ նեոպլազմի հարուցման պատճառ (տե՛ս «Կանցերոգեններ» բաժինը): Շատ հաճախ լյարդի սուր տոքսիկ ախտահարումներ են առաջացնում որոշ սնկեր (գունատ պոգանկա, կարմիր ճանճասպան): Ալկալոիդներից հեպատոտոքսիկություն են ցուցաբերում պիրոլիզինի ածանցյալները: Սուր հեպատոպաթիայի պատճառ կարող են լինել ծծմբածխածինը, քլորոֆորմը, եռքլորէթանոլը, տոլուոլը և որոշ օրգանական լուծիչներ: Հեպատոտոքսիկանտներից շատերը լյարդն ախտահարում են բջջային կառույցների հետ ունեցած անմիջական փոխազդեցության արդյունքում՝ քիմիական կապի առաջացմամբ, որն էլ ուղեկցվում է մակրոմոլեկուլների ֆիզիոլոգիական հատկությունների խաթարմամբ:

### **6.2.1. Հեպատոտոքսիկությանը նպաստող գործոններ**

Հեպատոտոքսիկությանը կարող են նպաստել այն ամենատարբեր գործոնները, որոնք լյարդի վրա թողնում են էական ազդեցություն՝ ձևափոխելով վերջինիս քսենոբիոտիկը կենսափոխարկելու հատկությունը:

Դա պայմանավորված է երկու հանգամանքով:

Նախ՝ առաջանում են արդյոք թունավոր նյութեր քսենոբիոտիկի կենսափոխարկման հետևանքով, թե՞ ոչ:

Երկրորդ՝ արագացնում, թե՞ ճնշում է տվյալ ազդակը նյութի կենսափոխարկելու ինտենսիվությունը:

Մասնավորապես միկրոսոմալ ֆերմենտի մակածիչները, ակտիվացնելով ցիտոքրոմ P-450 կախյալ օքսիդազը, կարող են նպաստել հեպատոտոքսիկ քսենոբիոտիկների կենսակտիվացմանը և տոքսիկ արգասիքների առաջացմանը:

Որպես մակածիչ կարող է հանդես գալ ինչպես էթանոլը, այնպես էլ եռքլորէթանը, սինթետիկ ստերոիդները, բազմաախաղոգենացված արոմատիկ ածխածնածինները, ալդրինը, լինդանը, հեքսաքլորբենզոլը:

Քիմիական գործոններից զատ լյարդի վրա թունավոր ազդեցություն կարող են թողնել՝

ա) սննդային ոչ լիարժեք կանոնակարգը (սպիտակուցային սննդի և վիտամինների անբավարարությունը),

բ) տարիքային գործոնը,

գ) գենետիկական գործոնը,

դ) քրոնիկական ինֆեկցիաները,

ե) օրգանների քրոնիկական հիպօքսիան,

զ) ֆիզիկական ակտիվության ընկճվածությունը և տարբեր վնասակար սովորությունները (ծխելը):

Մասնագետների մի խումբ նշում է, որ որոշ դեղեր ազդում են հապտենի կարգավիճակով: Դրանց մասնակցությամբ բջջի մակերևույթին ձևավորվում է հակածին-հակամարմին ռեակցիան, որը հանգեցնում է համապատասխան օրգանի ախտահարմանը: Մյուսների կարծիքով հակալյարդային հակամարմնի

հայտնաբերումն արյան շիճուկում դեռևս չի ապացուցում դրա դերը լյարդի դեղային ախտահարման ախտածնության մեջ: Նմանատիպ ախտահարումների մեծամասնության վրա կորտիկոստերոիդների ազդեցության բացակայությունը այդ ախտահարումների աուտոիմուն ծագումը հերքող ապացույցներից մեկն է:

Ըստ Դոլի՝ լյարդը ախտահարող դեղերը բաժանվում են հիմնականում երեք խմբի (ներառելով մոտ 300 դեղ)։

1. Դեղեր, որոնք հարուցում են դեղնուկ ինտրահեպատալ խոլեստազի ճանապարհով (ալերգիկ հեպատիտ): Սրանք դեղաբանական 13 խմբերին պատկանող 81 դեղամիջոց են, որոնցից 28-ին բնորոշ է դեղնություն հարուցելու հեպատոտոքսիկ ուղին:

2. Դեղեր, որոնք հարուցում են դեղնություն հեպատոցիտոտոքսիկ ճանապարհով (լյարդային բջիջների ախտահարման ուղիով): Դրանք 11 խմբերին պատկանող 132 դեղամիջոց են, որոնցից 19-ը կարող են հարուցել դեղնություն ալերգիկ ուղիով՝ ինտրահեպատալ խոլեստազի մեխանիզմով:

3. Դեղեր, որոնք ախտահարում են լյարդի ֆունկցիան առանց դեղնության դրսևորման, և որոնք 77-ն են:

### 6.3. Լյարդի դեղային ախտահարումներ

Դեղերի մի ամբողջ շարք ունակ են հարուցելու լյարդի պարենքիմայի ախտահարումներ, որոնք միմյանցից տարբերվում են օրգանի ախտահարման աստիճանով: Դրանք ընդգրկում են թույլ ախտահարումներից (դրսևորվում են տրանսամինազների մակարդակի աննշան աճով և առանց դեղնության) մինչև դեղնությունով և կոմայով ուղեկցվող լյարդի սուր ցիռոզ:

Չեպատոտոքսիկ դեղերը (ըստ Չաուբրիչի) հիմնականում ցուցաբերում են հետևյալ առանձնահատկությունները.

1. Մեծ դեղաչափերով կիրառելիս միշտ առաջացնում են լյարդի ախտահարում:

2. Ախտահարումն առաջնային է, ախտահարվում է լյարդային բջիջը:

3. Ախտահարման ծանրությունը համեմատական է դեղաչափին:

4. Ախտահարումներ դրսևորվում են նաև փորձակենդանիների դեպքում:

5. Դեղի ընդունման և լյարդի ախտահարման դրսևորումների միջև ընկած գաղտնի (լատենտ) ժամանակահատվածը համեմատաբար հաստատուն է և երկարատև չէ:

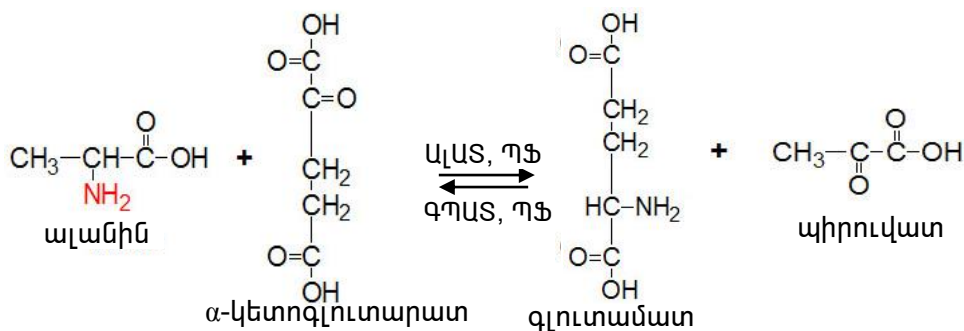
Ախտահյուսվածաբանական նկարագրին բնորոշ է օջախային և կենտրոնաբլթային մեռուկացումը, ճարպային ինֆիլտրացիան: Չաճախ դրսևորվում են լյարդային բջիջների դիստրոֆիկ փոփոխություններ՝ առանց ռետիկուլոէնդոթելային համակարգին բնորոշ ռեակցիաների և բորբոքային ինֆիլտրատների: Ուղղակի ազդեցության դեղերը (պրոտոպլազմատիկ թույներ) ազդում են բջջային և միտոքոնդրիումային թաղանթների, ինչպես նաև էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի վրա: Ներթափանցելով բջիջ և միտոքոնդրիումներ՝ խաթարում են դրանց փոխանակային և շնչառական գործընթացները: Որոշ դեղեր խախտում են ծծումբ պա-

րունակող ամինաթթուների փոխանակությունը: Ակտիվագրվելով դրանց H-ական խմբերը՝ հանգեցնում են ինչպես ցիռոզի, այնպես էլ լյարդի այլ ֆերմենտային համակարգերի վտանգմանը: Շատ հաճախ դանդաղում են պիրուվատի, գլյուտամինի օքսիդացումը, ընկճվում են ցիտոքրոմօքսիդազի, սուկցինօքսիդազի, դեհիդրոգենազի, պենտոզային ցիկլի և ֆոսֆոպրոտեինների մետաբոլիկ գործընթացները:

Սուր տոքսիկ հեպատիտի դեպքում լյարդի ախտահարումը կարող է սկսվել մի քանի ժամից, իսկ երկու օր անց զարգանում է լյարդի բջիջների մեռուկացում: Լյարդի պարենքիմայի դեղային ախտահարումները և վիրուսային հեպատիտը իրենց կլինիկական դրսևորումներով և ընթացքի առանձնահատկություններով հաճախ չեն տարբերվում միմյանցից. շատ կան քիչ դրսևորվում է դեղնությունը, որը պայմանավորված է լյարդի բջիջների ախտահարմամբ կամ հեմոլիզով, լյարդը լինում է մեծացած և ցավոտ, մեզում հայտնաբերվում են բիլիռուբինի և ուրոբիլինոգենի մեծ խտություններ: Դեղնության դրսևորումների հետ միաժամանակ արյան շիճուկում արձանագրվում են տրանսամինազների զգալի աճ, ալբումինի նվազում և գլոբուլինի աճ: Հիմնային ֆոսֆատազի մակարդակը չափի մեջ է կամ մի փոքր բարձր, խոլեստերինը նորմայում է կամ իջած:

Որոշ հիվանդությունների դեպքում (լյարդի ցիռոզի, սրտամկանի ինֆարկտի, ինչպես նաև հեպատիտների) խիստ ախտորոշիչ նշանակություն է ձեռք բերում տրանսամինազների (ԱսԱՏ և ԱլԱՏ) մակարդակի որոշումը: Նման դեպքերում բջջի վնասման հետևանքով վերոհիշյալ ֆերմենտները դուրս են գալիս արյուն և բնականոնի համեմատ (2,9-4մմոլ/լ) արձանագրվում է դրանց ակտիվության աճ մինչև 20մմոլ/լ: Այդ պատճառով էլ նշված տրանսամինազների որոշումը արյան մեջ ունի ախտորոշիչ նշանակություն:

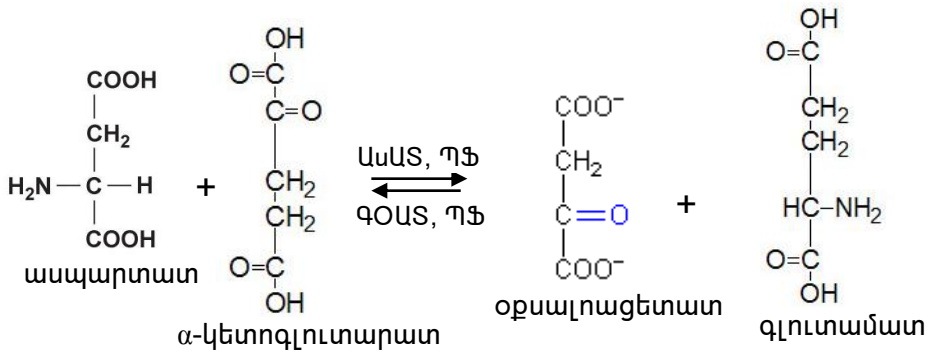
Տրանսամինազներից՝ ԱլԱՏ-ը (ալանինամինատրանսֆերազ), որի ակտիվությունը լյարդում գերազանցում է ԱսԱՏ-ին (ասպարտատամինատրանսֆերազ), կատալիզում է ալանինի և α-կետոգլուտարատի միջև ընթացող ռեակցիան՝



Նկար 6.2.

ԱսԱՏ-ը (ասպարտատամինատրանսֆերազ), որի ակտիվությունը սրտա-

մկանուն գերակշռում է ԱԼԱՏ-ին, կատալիզում է ասպարտատի և  $\alpha$ -կետոգլուտա-  
րատի միջև ընթացող ռեակցիան՝



Նկար 6.3.

Կլինիկական չափորոշիչ դե-Ռիտիսի գործակցից (ԱսԱՏ/ԱլԱՏ հարաբերությունն է արյան շիճուկում և բնականոնում հավասար է 1,33) նկատվող շեղումներն, այս կամ այն պատճառով, այդ թվում նաև դեղով հարուցված ախտահարումների ախտորոշման ցուցանիշ են:

Չեպատիտների դեպքում, երբ ընթանում են լյարդի դեստրուկտիվ պրոցեսներ, դե-Ռիտիսի գործակցից բնականոնի համեմատ նվազում է 2-4 անգամ, քանի որ ԱլԱՏ-ի ակտիվությունը, հետևաբար և կոնցենտրացիան արյան մեջ աճում է 8-10, իսկ ԱսԱՏ-ինը՝ 2-4 անգամ: Մինչդեռ լյարդի ցիռոզի, ինչպես նաև ուռուցքների դեպքում այդ ցուցանիշը մեծանում է ԱսԱՏ-ի բարձրացման հաշվին, քանի որ հյուսվածքների մեռուկացման դեպքում արյան մեջ հայտնվում են ԱսԱՏ-ի ինչպես ցիտոգլային, այնպես էլ միտոքոնդրիումային ֆրակցիաները:

Սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում բնականոնի նկատմամբ այդ ցուցանիշը մեծանում է 4-5 անգամ, քանի որ ԱսԱՏ- ակտիվությունը բարձրանում է 8-10, իսկ ԱլԱՏ-ինը՝ 1,5-2 անգամ:

Լյարդի պարենքիմի ախտահարման դեպքում հնարավոր են նաև մյուս օրգանների ախտահարումներ, որոնք, զարգանալով զուգահեռաբար, իրենց ախտածին դրսևորումներով գերակշռում են կլինիկական նկարագրում: Լյարդի ախտահարումը դրսևորվում է ամենատարբեր աստիճաններով՝ թեթևից մինչև ծանր դիստրոֆիա, որն ուղեկցվում է կոմայի և մահվան սպառնացող վտանգով:

Ախտահարման աստիճանով պայմանավորված՝ ձևավորվում են կլինիկական և լաբորատոր տարբեր բնութագրեր: Թեթև ձևերի դեպքում արագ կերպով ընթանում է դարձելի զարգացում, որը մի քանի օրվա կամ շաբաթվա ընթացքում ավարտվում է լրիվ վերականգնմամբ: Սակայն հնարավոր է նաև անցում լյարդի ցիռոզի, որը թեև հազվադեպ, բայց կարող է խորանալ և ավարտվել մահով: Այդպիսի ավարտը հնարավոր է և մնացած օրգանների, մասնավորապես՝ երիկամների և արյունամատակարարման համակարգի ախտահարման պատճառով: Նման դեպքերում հիվանդը մահանում է հեպատո-ռենալ համախտանիշով:

Չյուսվածաբանական հետազոտությունների հիման վրա լյարդի դեղային ախտահարումները դժվար է տարբերակել վիրուսային հեպատիտից, թեև վերջինիս բնորոշ է օջախային մեռուկացում՝ առանց խոլեստազի և ացիդոֆիլ մարմ-

նիկների հայտնաբերման, իսկ հիմնային ֆոսֆատագի աճը և տրանսամինագի նորմալ մակարդակը հերքում են վիրուսային հեպատիտը:

### **6.3.1. Ցուցաբերվող առաջին օգնությունը և կանխարգելումը**

Լյարդի՝ ինչպես դեղերով հարուցված ախտահարումների, այնպես էլ համաճարակային (վիրուսային) հեպատիտի բուժման գծապատկերը նույնն է:

Նախ անհրաժեշտ է ընդհատել վտանգավոր դեղերի ընդունումը և պահպանել անկողնային ռեժիմ՝ հարուստ վիտամինային սննդով: Թեև տոքսիկ նյութի հեռացումը օրգանիզմից արագացնելու նպատակով անհրաժեշտ է հակաթույների շտապ կիրառում, այնուամենայնիվ փորձարարական ճանապարհով ապացուցվել է, որ հակաթույնի կիրառումն առավել նպատակահարմար է կանխարգելիչ և ոչ դեղային հեպատիտները բուժելու դեպքում:

Առավել ծանր դեպքերում (լյարդի զանգվածային դիստրոֆիայի դեպքում) ցուցված է կորտիկոստերոիդներով բուժում:

Կարելի է ընդունել լյարդի բջիջներում փոխանակության գործընթացները բարելավող պատրաստուկներ (թիոկտային, օրոտային թթուներ, L-գլուտամին և լյարդապաշտպան այլ միջոցներ): Ընդհանուր առմամբ դեղային ախտահարումների դեպքում լյարդի ապաքինումը վիրուսայինի համեմատ կատարվում է ավելի արագ: Ծայրահեղ հազվադեպ է զարգանում լյարդի հետնեկրոտիկ ցիռոզ: Դեղային ծանր ախտահարումների բուժման հետաքրքիր արդյունք է արձանագրվել (Բուրնել) առողջ լյարդով դոնոր-կամավորի կողմից հիվանդին 48-ժամյա խաչաձև արյունամատակարարում իրականացնելու մեթոդով (դոնորի դեպքում դիտվում է ոչ տևական դեղնություն):

Դեռևս վիճելի է լյարդի առաջնային քաղցկեղի հարուցման հնարավորությունը դեղերով: Հայտնի են որոշ տեղեկություններ պարա-դիմեթիլազոբենզոլի (սերուցքային կարագը դեղնացնող միջոց), ինչպես նաև դիմեթիլ-նիտրոզոամինի կանցերոզեն ազդեցությունների մասին (ապացուցված է կենդանիների, բայց դեռևս ոչ մարդու վրա):

Կան դեղեր, որոնց կիրառումը լյարդի հիվանդությունների դեպքում ցուցված չէ, քանի որ դրանք իրենց հերթին ունակ են առաջացնելու լյարդի բջիջների ախտահարումներ: Դա առավելապես վերաբերում է բարձր մահացության տոկոս ցուցաբերող իպրոնիազիդին: Պատկերը մի փոքր այլ է ինտրահեպատալ խոլեստազ հարուցող դեղերի նկատմամբ: Թե՛ առողջ, և թե՛ ախտահարված լյարդի բջիջների զգայնությունը այս դեղերի նկատմամբ (ըստ Դոլի) գրեթե չի տարբերվում: Դա վերաբերում է, օրինակ, ֆենոթիազինային դեղերին: Դոլի դիտարկումներում անգամ ցիռոզով հիվանդների շրջանում, նախակոմատոզ վիճակում ֆենոթիազինների առաջացրած կողմնակի ռեակցիաները առողջների համեմատ, չեն գերազանցում:

## **6.4. Հեպատոտոքսիկանտների առանձին ներկայացուցիչներ**

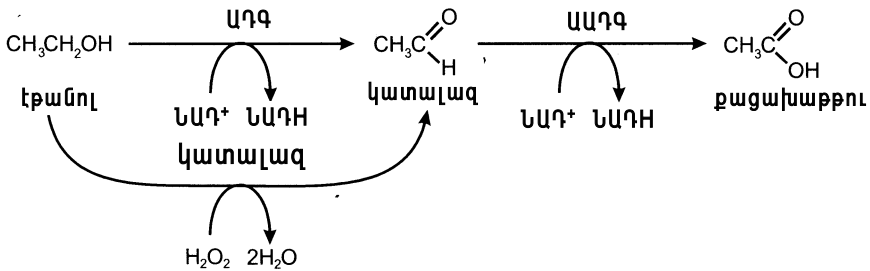
### **6.4.1. Էթիլ սպիրտ**

Համաձայն կենսաքիմիական թունագիտության վերլուծությունների՝ ցըն-

դող նյութերի շարքում առավելագույն գործնական ապացույցներ են գրանցվել էթանոլի ( $C_2H_5OH$ )-ի վերաբերյալ:

Եթե վերջինիս պարունակությունն օրգանիզմում պայմանավորված է ընդունած քանակներով և օրգանիզմ ներթափանցելու արագությամբ, ապա ինտոքսիկացիայի աստիճանը որոշվում է արյան մեջ ստեղծված կոնցենտրացիայով: Հիդրոֆիլության պատճառով այն հիմնականում բաշխվում է օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում, իսկ աննշան քանակները փոխադրվում են ճարպային հյուսվածքներ: Էթանոլի էլիմինացումը ընթանում է հաստատուն արագությամբ: Միջին մակարդակով արյան հոսքից հեռանում է ժամում 0,1-0,2գ/լ էթանոլ՝ ենթարկվելով զրոյական կարգի ռեակցիաների (ոչ գծային կախվածություն) կինետիկական օրինաչափություններին:

Էթանոլի կենսափոխարկումը ընթանում է լյարդում համաձայն հետևյալ գծապատկերի՝



**Նկար 6.4.** Էթանոլի օքսիդացումը ագետալդեհիդի (ալկոհոլդեհիդրոգենազների և կատալազի մասնակցությամբ)

Կենսափոխարկմանը մասնակցող ֆերմենտատիվ համակարգերն են՝

1) *ՆԱԴ-կախյալ*՝ ալկոհոլ դեհիդրոգենազը, որն ընկճվում է բազմաթիվ տոքսիկանտներով. ճարպաթթուների ամիդներով, դիթիոկարբամատներով, կարբամատներով, ցիանիդներով, օքսիմներով, նիտրոզլիկոլներով, դիմեթիլֆորմամիդով, ծծմբածխածնով և այլն:

2) *ՆԱԴ-կախյալ*՝ ագետալդեհիդդեհիդրոգենազը (ԱԱԴԳ), որով ընթանում է քացախալդեհիդի օքսիդացումը մինչև քացախաթթու:

Հարկ է նշել, որ ագետալդեհիդդեհիդրոգենազն ընկճվում է դիթիլթիուրամդիտուլֆիդով, ուստի տետուրամի՝ որպես հակաթույնի կիրառումը հանգեցնում է ալդեհիդի կուտակման:

Ագետալդեհիդի քանակը մեզում, ողնուղեղային հեղուկում պայմանավորված է ալկոհոլային թունավորման ծանրության աստիճանով:

3) Կատալազը, որի մասնակցությամբ կենսափոխարկվում է մոտ 10% էթանոլ:

4) Հավանաբար անև CYP2E1-ը, որը լյարդում էթանոլի միկրոսոմալ օքսիդացման ֆերմենտատիվ համակարգի գլխավոր բաղադրիչն է: Այս ֆերմենտի մասնակցությամբ օրգանիզմում առաջանում են թթվածին պարունակող

ծայրահեղ ռեակցիոնունակ ռադիկալներ, որոնք մասնակցում են լիպիդների օքսիդացման գործընթացին:

Էթանոլի ցածր կոնցենտրացիաները առաջացնում են տրանզիտոր տոքսիկ ռեակցիաներ՝ դրսևորելով մտավոր ունակությունների և զգայական ռեակցիաների թուլացում, արագ հոգնածություն, մեծ քանակներով «ոչ էլեկտրոլիտային ազդեցություն»: Էթանոլի մեծ քանակներն օրգանիզմում խախտում են ֆոլաթթվի, վիտամին A-ի և վիտամին D-ի մետաբոլիզմը:

Արտամկանի կծկողականությունը խթանող սպիտակուցների սինթեզի կրճատման պատճառով կարող է առաջանալ ալկոհոլային կարդիոմիոպաթիա, հակաօքսիդիչների մակարդակի նվազում և ինսուլտի հավանականության մեծացում: Էթանոլի համար օրգան-թիրախ են ուղեղը և ենթաստամոքսային գեղձը: Էթանոլի նույն չափաքանակները մի քանի անգամ բարձր կոնցենտրացիա են ստեղծում կանանց, քան տղամարդկանց արյան մեջ այն պատճառով, որ կանանց շրջանում բաշխման ծավալն (Vd) առավել փոքր է, և ալդեհիդդեհիդրոգենազի մասնակցությամբ ստամոքսի լորձաթաղանթում ընթացող մետաբոլիկ գործընթացի արդյունավետությունը՝ ցածր: Հավանաբար դրանով է պայմանավորվում կանանց շրջանում էթանոլի ընդհանուր տոքսիկ և հատկապես հեպատոտոքսիկ դրսևորումների արտահայտվածությունը:

Համաճարակաբանական հետազոտությունների հիման վրա հնարավոր է դարձել կապ հաստատել օրգանիզմ ներթափանցած էթանոլի քանակի և չարորակ գոյացությունների առաջացման հաճախականության միջև, ինչը պայմանավորված է՝

1. CYP2E1 ֆերմենտի ակտիվացմամբ էթանոլով, որը կհանգեցնի նախաքաղցկեղածին բջիջների մետաբոլիկ ակտիվության աճին (առաջացող ԹԱԶ-երը մասնակցում են լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացին),

2. ալկոհոլային խմիչքում եղած բաղադրամասերի, հավելումների, խառնուրդների կանցերոգենությամբ և դրանց ներծծմամբ,

3. իմունային համակարգի ֆունկցիան կարգավորող որոշ ֆերմենտների պաշարմամբ,

4. սննդում առկա կենսաբանական ակտիվ նյութերի ներծծման խաթարմամբ,

5. ԱՍՏ-ի վերին հատվածներում՝ էթանոլում լավ լուծվող քաղցկեղածին ազդակների ներծծվելու ինտենսիվացմամբ,

6. բերանի խոռոչում, կոկորդում չարորակ գոյացություններ առաջացնելու ունակ՝ էթանոլի և ծխախոտի սիներգիկ ազդեցությամբ:

#### **6.4.2. Էթանոլի հայտնաբերման եղանակներն արյան մեջ**

Վիճակագրական տվյալների համաձայն՝ թունավորում առաջացնող կենսահեղուկների վերլուծությունների 73%-ը բաժին է ընկնում թմրանյութերին: Հետևաբար դրանց շարքում խիստ անհրաժեշտություն է դառնում կենդանի մարդու (Վիդսարկի մեթոդ՝ Շոյնոշի մոդիֆիկացիայով) և մահացածի արյան մեջ (էթիլ-



նիտրիտային եղանակ) էթանոլի և՛ քանակական, և՛ որակական վերլուծական մեթոդների իմացությունը: Դա կարևորվում է առավելապես դատաբժշկական հետազոտություններ իրականացնելու նպատակով (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա» Կ.Ս. Մարգարյան):

**Գազ-հեղուկային քրոմատագրությունը:** Քիմիական մյուս մեթոդների նկատմամբ ունեցած բոլոր առավելություններով հանդերձ՝ ԳՀՔ-ն էթանոլի թունաբանական հետազոտման ժամանակակից մեթոդ է, որի զգայունությունը 0,01% է: Նշված մեթոդը հնարավորություն է տալիս որոշելու էթանոլի քանակությունն ինչպես մահացածի, այնպես էլ կենդանի մարդու արյան մեջ:

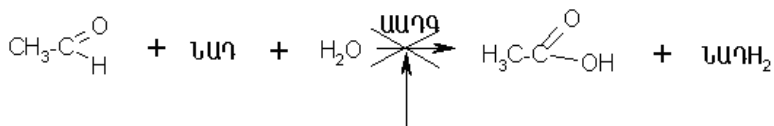
Էթանոլային թունավորման ախտանշաններով հիվանդների դեպքում առաջին հերթին անհրաժեշտ է որոշել գլյուկոզի մակարդակն արյան շիճուկում: Հիպոգլիկեմիան կարող է հանգեցնել հոգեվիճակի խախտման և դողերոցքի, որը էթանոլային թունավորման տիպիկ դրսևորումներից է: Քրոնիկական ալկոհոլիզմի դեպքում կրճատվում են գլիկոզեմի պահուստները և էթանոլի կենսափոխարկման պրոցեսում արագանում է պիրուվատի փոխարկումը լակտատի՝ դժվարացնելով գլյուկոզենեզը: Էթանոլով մակածված հիպոգլիկեմիայի նկատմամբ առանձնապես զգայուն են երեխաները: Երկարատև պահպանվող հիպոգլիկեմիան (արյան շիճուկում գլյուկոզի 400մգ/լ-ից ցածր կոնցենտրացիայի դեպքում) կարող է ցնցումների առաջացման և ԿՆՅ-ի ախտահարման պատճառ դառնալ: Հետևաբար հիվանդի վիճակը (արյան շիճուկում գլյուկոզի ցածր կոնցենտրացիայի դեպքում) կարգավորվում է գլյուկոզի 50մլ 50%-անոց լուծույթի ներարկմամբ: Թիամինի ներարկմամբ (100մգ մ/ե) հնարավոր է կանխել սպառնացող էնցեֆալոպաթիայի վտանգը:

Քրոնիկական ալկոհոլիկների շրջանում հաճախ է արձանագրվում ալկոհոլային կետոացիդոզ (ԱԿԱ): Նման հիվանդների գլիկոզեմի պաշարները մեծ չեն, հետևաբար օրգանիզմը էներգիա է ստանում ճարպերի մետաբոլիզմի հաշվին: Օրգանիզմում առաջանում է ացետոնիլացետատ և β-օքսիկարագաթթու: Հիվանդի մոտ դիտվում են կետոնուրիա, մետաբոլիկ ացիդոզ: Մահացության աճը պայմանավորվում է առաջին հերթին սրտի, լյարդի հիվանդություններով և կարդիոմիոպաթիայի աստիճանական զարգացմամբ:

Էթանոլն ընկճում է ոսկրածուծի ֆունկցիան և խորացնում կոգնիտիվ ֆունկցիաների խանգարումները:

Էթանոլի հանման համախտանիշի (աբստինենտ համախտանիշ) կլինիկական դրսևորումները կարող են հիվանդների շրջանում խիստ տարբերվել: Ոչ ծանր համախտանիշի դեպքում սպիրտի վերջին ընդունումից 6 ժամ անց առաջանում է տրեմոր, շարժողական գերակտիվություն, թուլություն և սրտխառնուք: Հալյուցինացիաները տեսողական բնույթի են և դրսևորվում են սպիրտի վերջին ընդունումից 24-36ժ անց, իսկ դողերոցքը՝ 2-3 օր հետո: «Սպիտակ տենդը» սկսվում է (խմելը թողնելուց 3-5 օր հետո) գիտակցության խոր մթագնումով, շարունակվում զառանցանքներով, վառ հալյուցինացիաներով, վեգետատիվ նյարդային համակարգի գրգռվածությամբ և ազրեսիվության զարգացմամբ: Արձա-

նագրվում են նաև հազվասրտություն, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում, արտահայտված քրտնարտադրություն և դող:



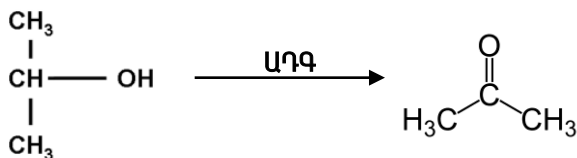
**Նկար 6.5** դիսուլֆիրամ

Ալկոհոլից հրաժարվելու նպատակով օգտագործվող դիսուլֆիրամն (անթաբուս) իր հերթին խիստ վտանգավոր է հիվանդի համար: Այն պաշարում է ալդեհիդդեհիդրոգենազը՝ ընկճելով ացետալդեհիդի օքսիդացումը (նկ. 6.5), որի կուտակումներն օրգանիզմում առաջացնում են հաճախասրտություն, գլխացավ, ցավ սրտի շրջանում և ամենահիմնականը՝ տհաճության զգացում սպիրտի հանդեպ, և որն էլ դառնում է վերջինից հրաժարվելու պատճառ:

### 6.4.3. Իզոպրոպանոլ

Իզոպրոպիլ սպիրտը կիրառվում է կենցաղում որպես լուծիչ, այն կա նաև լվացող հեղուկների, սոսիձների բաղադրության մեջ: Թունավոր չափաբաժինը 2-4 մլ/կգ է: Ներս անցնելուց մի քանի ժամ հետո դրսևորվում են ԿՆՅ-ի և ԱՍՏ-օրգանների ախտահարման երևույթներ: ԿՆՅ-ի ախտահարման և դրսևորվող ախտանշանների առումով իզոպրոպանոլը նմանակում է էթանոլին, սակայն թունավորությամբ մոտ երկու անգամ գերազանցում է նրան: Չնարավոր բարդացումներից են ատաքսիայի զարգացումը, գիտակցության խաթարումները, ստուպորը և կոման: Թե՛ իզոպրոպիլ, թե՛ էթիլ սպիրտներն ունակ են հարուցելու ուղեղաբնի խոր ընկճախտ, որին հետևում է շնչառական համակարգի ընկճումը կամ ծանր հիպոթենզիան: ԱՍՏ-օրգանների ախտահարման դրսևորումներից իզոպրոպանոլին բնորոշ են գաստրիտը և ստամոքսի վերին հատվածների արյունահոսությունը:

Ներթափանցած իզոպրոպանոլի 20-50%-ը արտազատվում է երիկամներով՝ անփոփոխ վիճակով, իսկ մնացածը լյարդի ալկոհոլդեհիդրոգենազով կենսափոխարկվում մինչև ացետոն, որն էլ իր հերթին արտազատվում է թոքերով և երիկամներով: Իզոպրոպիլ սպիրտը թունավոր թթուներ և ալդեհիդներ չի առաջացնում, իսկ առաջացող միակ մետաբոլիտը ացետոնն է, որը կայուն միացություն է (նկ. 6.6)՝



**Նկար 6.6** Իզոպրոպանոլի կենսափոխարկման գծանկարը

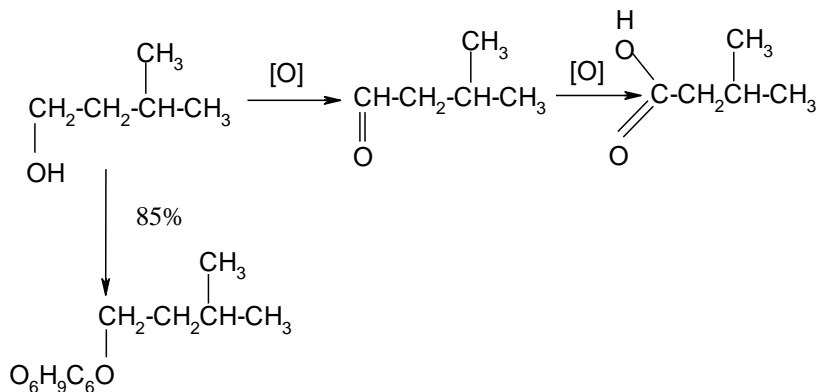
Ացիդոզ արձանագրվում է միայն ծանր հիպոթենզիայի և շնչառության պաշարման դեպքում:

Իզոպրոպիլ սպիրտով թունավորումների դեպքում էթանոլի՝ որպես հակա-

թույնի կիրառումը խորհուրդ չի տրվում, որովհետև առաջացող ագետոնը հեշտությամբ արտազատվում է մեզով և թոքերով:

#### 6.4.4. Ամիլ և իզոամիլ սպիրտներ

Թունավոր պրոցեսներ հարուցելու առումով ամիլ և իզոամիլ սպիրտները առավել վտանգավոր են, ինչը պայմանավորված է նախ վերջիններիս գրգռող և թմրեցնող հատկություններով, և երկրորդը՝ առաջացող մետաբոլիտների հատկություններով: Թունավորումից գրգռվում են աչքերը, շնչառական ուղիները, առաջանում է հագ, գլխացավ, փսխում, երկտեսություն, խլացում: Խմիչքում 0,3%-անոց սիվուխային յուղերի պարունակությունն արդեն իսկ անթույլատրելի է: Ամիլ սպիրտի մահացու չափաքանակը 10-15գ է: Էթանոլի համեմատ այս սպիրտի օքսիդացումը և դուրսբերումը ընթանում է ավելի դանդաղ, քանի որ ածխածնային բնականոն կմախք ունեցող սպիրտները, ճյուղավորված շղթայով իզոմերների համեմատ՝ արագ օքսիդացման պատճառով ավելի կարճ են պահպանվում օրգանիզմում: Ընդունված չափաքանակի համեմատաբար փոքր մասն է օքսիդանում իզովալերիանալդեհիդի ու իզովալերիանաթթվի, և ի տարբերություն իր ճյուղավորված իզոմերների՝ առավել մեծ քանակներ դուրս են գալիս թոքերով և գլուկուրոնիդային մետաբոլիտների ձևով (նկ. 6.7):



Նկար 6.7. Իզոամիլ սպիրտի կենսափոխարկման գծանկարը:

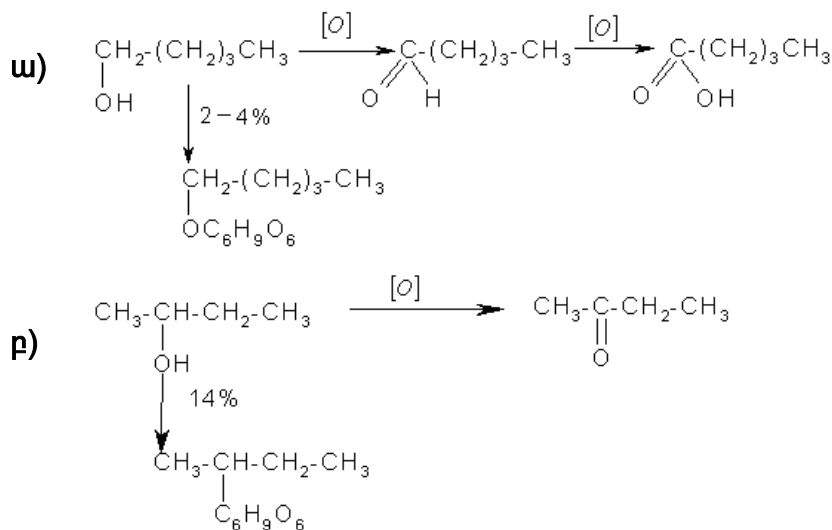
Որպես կանոն՝ այն օրինաչափությունը, համաձայն որի ածխածնային բնականոն կմախք ունեցող սպիրտները առավել արագ են օքսիդանում, քան նրանց իզո ձևերը և նրանց մետաբոլիտների մեջ գլուկուրոնիդային կոնյուգատների տոկոսային հարաբերությունը գերկշռում է, փաստում են հետևյալ օրինակները:

- Եթե նորմալ պրոպանոլը բավական արագ է օքսիդանում պրոպիոնաթթվի և հաջորդաբար  $\text{CO}_2$ -ի, ապա իզոպրոպանոլի դեպքում դա ընթանում է շատ ավելի դանդաղ, հետևաբար վերջինիս գլուկուրոնիդային կոնյուգատները քանակական առումով գերակշռող են:
- Առաջնային սպիրտները նույնպես *in vivo* օքսիդանում են ավելի հեշտ,

քան համապատասխան երկրորդայինները, երրորդայինները, մինչդեռ նրանց գլյուկուրոնաթթվային կոնյուգացումն ընթանում է հակառակ հաջորդականությամբ: Կառուցվածք-կախյալ մետաբոլիկ օրինաչափություններն ուսումնասիրված են բութանոլի օրինակով (նկ.6.8ա):

- Առաջնային բութանոլն օքսիդանում է շատ արագ, հետևաբար *in vivo* գլյուկուրոնիդային կոնյուգատն արձանագրվել է ընդամենը 2-4%:

- Երկրորդային բութանոլի (նկ.6.8բ) դեպքում օքսիդացումն ընթանում է դանդաղ (մինչև մեթիլէթիլ կետոն), իսկ գլյուկուրոնիդային կոնյուգատի քանակական հարաբերությունը գերակշռում է (14%):



**Նկար 6.8.** ա) Առաջնային և բ) երկրորդային բութանոլի կենսափոխարկման գծանկարները:

Ներկայացված տվյալները մեկ անգամ ևս ապացուցում են, որ ճյուղավորված կմախքով և երկրորդային սպիրտները, ի տարբերություն առաջնային և բնականոն շղթայով սպիրտների, համեմատաբար անվտանգ են:

Էթիլեն գլիկոլին վերաբերող օրինաչափությունները ներկայացվել են «Նեֆրոտոքսիկություն» բաժնում:

## 6.5. Հալոգենալկաններ

### 6.5.1. Դիքլորէթան և դիբրոմէթան

Դիքլորէթանը բարձրատոքսիկ նյութերից է: Թթուների և հիմքերի նկատմամբ կայուն, սակայն շարժուն և դժվարությամբ բռնկվող հեղուկ է՝ յուրահատուկ հոտով և օդից մոտ 3,5 անգամ ծանր: Կիրառվում է ճարպերի, խեժերի, պարաֆինների լուծազատման գործընթացում՝ բուսական հուլմքից ալկալոիդները դուրս կորզելու նպատակով: ԴԲԷ-ը կիրառվում է օլեֆինապոլիսուլֆիդային պլաստիկ նյութերի և պոլիէթիլենպոլիամիդների սինթեզի բնագավառում: Իր տե-

ղային ցավազրկող հատկության հիման վրա այն կիրառվել է որպես արտաքին օգտագործման բուժամիջոց, իսկ գյուղատնտեսության մեջ՝ որպես թունաքիմիկատ: Տեխնիկական դիքլորեթանը սովորաբար պարունակում է եռքլորեթիլեն, որը նույնպես դասվում է հեպատոտոքսիկների շարքին:

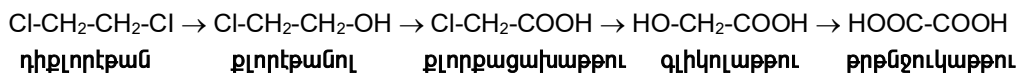
Թունավորումը հնարավոր է՝

- ✓ շնչառական ուղիներով,
- ✓ աղեստամոքսային ուղիով,
- ✓ չվտանգված մաշկային ծածկույթով:

Ինտոքսիկացիայի ծանր դրսևորումները զարգանում են թույնի per os ընդունման (20մլ) կամ 30ր-ի տևողությամբ ինհալացիոն (200գ/մ<sup>3</sup>) ներթափանցման դեպքում: ԴՔԷ-ի տոքսիկ ազդեցությունը պայմանավորված է ԿՆՅ-ի և պարենքիմատոզ օրգանների, մասնավորապես լյարդի և սիրտ-անոթային համակարգի վրա ունեցած թմրաբեր ազդեցությամբ: Պերօրալ ներթափանցումից հետո ստամոքսում, այնուհետև աղիքներում ընթանում է արագ ներծծում, որի արագությունը մեծանում է ալկոհոլի և ճարպային սննդի համատեղումից: Անցնելով օրգանիզմի ներքին միջավայր՝ այն արյան մեջ շրջանառվում է բավական կարճ ժամանակահատված և ներթափանցումից 6 ժամ անց իր բարձր լիպոտրոպ հատկության շնորհիվ թույնի 70%-ը կուտակվում է լյարդում, ուղեղում և լիպիդներով հարուստ հյուսվածքներում, որտեղ, սակայն, չի պահեստավորվում և մի քանի օրվա ընթացքում ամբողջությամբ հեռանում է օրգանիզմից:

Թունագերծման բնականոն ուղին լյարդում վերականգնված գլուտաթիոնի հետ կոնյուգացումն է, որի շնորհիվ առաջանում են քիչ թունավոր մերկապտուրային թթուներ: Սակայն լյարդում, երիկամներում, թոքերում և այլ օրգաններում P-450 կախյալ օքսիդազի ու գլուտաթիոն-S-տրանսֆերազի մասնակցությամբ այն ենթարկվում է մետաբոլիկ փոփոխությունների:

Լյարդի «խառը ֆունկցիայի օքսիդազով» 1,2-դիքլորեթանի օքսիդիչ դեքլորացումը առաջացնում է այնպիսի բարձրատոքսիկ նյութեր, ինչպիսիք են քլորեթանոլը, մոնոքլորքացախաթթուն և այլ ակտիվ մետաբոլիտներ՝

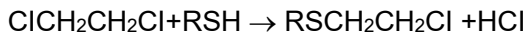


**Նկար 6.9.** Դիքլորեթանի կենսափոխարկման գծանկարը:

1,1-դիքլորեթանը ենթարկվում է օքսիդիչ դեքլորացման՝ առաջացնելով քացախաթթու, որն իր տոքսիկությամբ զիջում է քլորքացախաթթվին:

Քլորեթանոլն արյան մեջ հայտնաբերվում է դիքլորեթանի ընդունումից 1 ժամ անց, ամենաբարձր մակարդակը գրանցվում է 4 ժամ հետո, ապա աստիճանաբար նվազում է և 48 ժամ անց հայտնաբերվում է վերջինիս ընդամենը հետքային կոնցենտրացիաները: Մինչդեռ լյարդում քլորեթանոլի առավելագույն կոնցենտրացիան դրսևորվում է ներթափանցումից 24 ժամ անց և պահպանվում 2 օր: Մետաբոլիկ արգասիքների շարքում հայտնաբերվել են նաև քացախաթթվի թիոլային ածանցյալներ և պակաս թունավոր ցիստինային կոնյուգատներ:

Օրգանիզմի վրա ունեցած ազդեցության բնույթով դիքլորեթանը ալկիլացնող թույներից է, որոնք, քայքայելով սովորական ներքջային կառույցները, ունակ են սպիտակուցներից, առավելապես նուկլեոպրոտեիններից դուրս մղելու առանձին ֆունկցիոնալ խմբեր՝

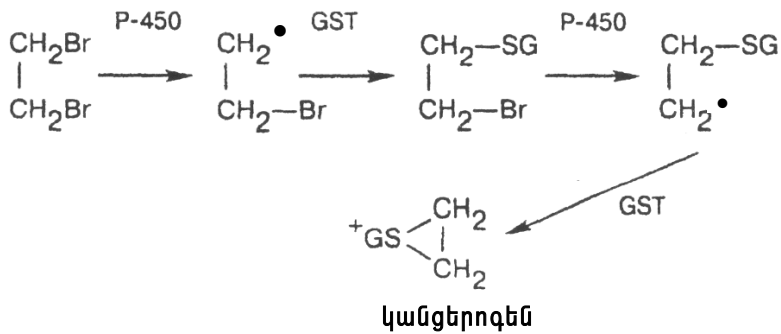


Նշված մետաբոլիտները դրսևորում են առավել արտահայտված ազդեցություն բջջային կառույցների վրա՝ հանգեցնելով բջջաթաղանթների վտանգման, ներբջջային փոխանակության խանգարումների և բջիջների ցիտոլիզի, որն առավել չափով դրսևորվում է լյարդի ռետիկուլէնդոթելում: Դրա հիմնավորումն է այն փաստը, որ ինտոքսիկացիայի զարգացման առաջին փուլում Գ-6-ֆոսֆատոէտիդրոգենազի և ուրիդիլդիֆոսֆատադյուկոնհիլտրանսֆերազի մակարդակներն ակնառու նվազած են:

Ուսումնասիրելով առանձին մետաբոլիտների մեկուսացված ազդեցությունը հեպատոցիտների վրա՝ ապացուցվեց հիմնական մետաբոլիտ՝ քլորքացախաթըփի արտահայտված հեպատոտոքսիկությունը: Կոնյուգացվելով լյարդի վերականգնված գլուտաթիոնի հետ, որը թույնի և նրա մետաբոլիտների ակտիվազերծման հիմնական նյութն է, դիքլորեթանը և նրա մետաբոլիտները հանգեցնում են գլուտաթիոնի պաշարների արագ սպառմանը: Դրա հետևանքով լյարդի թունագերծող ֆունկցիան խաթարվում է առավել վաղ ժամկետներում: Թունավոր մեխանիզմի առումով նույն սկզբունքն է ընկած նաև դիբրոմեթանով հարուցվող ախտահարումների հիմքում:

Լյարդի ախտահարման պատճառների մեջ բնավ չպետք է բացառել դիքլորեթանի և դիբրոմեթանի մետաբոլիզմի պրոցեսում առաջացող ազատ ռադիկալների դերը (նկ.6.10), որոնք նպաստում են լյարդի էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթներում լիպիդների արագ գերօքիդացմանը: ԴՔԷ-ի (այդ թվում նաև դիբրոմեթանի) և նրա մետաբոլիտների արտահայտված ցիտոտոքսիկությունը դրսևորվում է էնդոթելի պատերի բջջաթաղանթների վտանգմամբ՝ նպաստելով նյութի թափանցելիության աճին և հեղուկ մասի կորստի հաշվին հանգեցնում շրջանառվող արյան զանգվածի կրճատմանը: Դա հանգեցնում է բացարձակ հիպովոլեմիայի, որը կարող է առաջացնել էկզոտոքսիկ շոկ:

Դիքլորեթանը հեպատոտրոպ թույն է, որն առաջացնում է օրգանի քրոնիկական սուր դիստրոֆիա և նեկրոտիկ փոփոխություններ (լյարդի ֆունկցիոնալ թերարժեքությունը կարող է պահպանվել մի քանի ամիս): Ինհալացիոն թունավորումների գաղտնի փուլի տևողությունը 1-12 ժամ է: Սուր թունավորումների թեթև ձևերի դեպքում դիտվում է վերին շնչառական ուղիների գրգռում: Առավել արտահայտված դեպքերում մեկ-երկու օրվա ընթացքում դրսևորվում են հատկապես լյարդի ախտահարմանը բնորոշ ախտանշաններ (դեղնություն, արյան մեջ բիլիռուբինի, ամինոտրանսֆերազի ակտիվության աճ, մեծացած և ցավոտ լյարդ): Լյարդի ֆունկցիոնալ թերարժեքությունը կարող է պահպանվել ամիսներ՝



**Նկար 6.10.** Դիբրոմէթանի կենսափոխարկման գծանկարը:

Տոքսիկ հեպատոպաթիան ԴԲԷ-ով և ԴԲԷ-ով թունավորումների առավել բնորոշ դրսևորումն է (այն դիտարկվում է թունավորվածների 90%-ի շրջանում, ընդ որում, 10%-ի դեպքում զարգանում է թեթև աստիճանի հեպատոպաթիա, 50%-ի դեպքում՝ միջին և ծանր՝ 40%-ի դեպքում): Թունավորման 2-5-րդ օրերին դրսևորվում են լյարդի մեծացում, ցավոտություն, մաշկային ծածկույթների դեղնություն: Բնորոշ դրսևորումներից է հեմոռագիկ դիաթեզի առաջացումը, որը ծանր դեպքերում զուգակցվում է արտահայտված հիպոնակարդեխիության հետ և ուղեկցվում արյունահոսությամբ (քթից, ԱՍՏ-ից, ներարկման տեղից և նախավիրահատական վերքերից): Նշված երևույթները դրսևորվում են ինտոքսիկացիայի թունածին փուլում:

Լաբորատոր փստորոշման նպատակով հիմնական նշանակություն ունի օրգանապեցիֆիկ-ցիտոպլազմատիկ և «ոչ սպեցիֆիկ» ֆերմենտների ակտիվության աճը: Ինտոքսիկացիայի բարենպաստ ընթացքի դեպքում ոչ սպեցիֆիկ ֆերմենտների նորմալացումը նկատվում է 7-12-րդ, օրգանապեցիֆիկ-ցիտոպլազմատիկ ֆերմենտներինը՝ 21-30-րդ, միտոքոնդրիալ ֆերմենտներինը՝ 30-40-րդ օրերին: Միջին և ծանր աստիճանի հեպատոպաթիայի դեպքում առաջին երեք օրերին դիտվում է լիպիդների մակարդակի նվազում, բիլիռուբինի քանակի աճ, իսկ ծանր հեպատոպաթիայի դեպքում պրոթրոմբինի, պլազմայի սպիտակուցների (որոշ քանակով նաև ալբումինի) նվազում: Ռադիոհեպատոգրությամբ ի հայտ են գալիս լյարդի հեմոդինամիկական փոփոխություններ, իսկ երկու-երեք օր հետո նաև կլման ֆունկցիայի փոփոխություններ: Հեմոդինամիկայի փոփոխությունը բացահայտող ցուցանիշները (թեև 50%-ով) պահպանվում են երկար:

### 6.5.2. Դիքլորէթանի և դիբրոմէթանի թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներ

Դիքլորէթանի և դիբրոմէթանի թունավորումների դեպքում սպեցիֆիկ հակաթույներ գոյություն չունեն:

Սուր ինտոքսիկացիայի և տոքսիկ հեպատոպաթիայի դեպքում տրվում են.

✓ Հակաօքսիդիչներ (ռետինոլ պալմիտինատ, տոկոֆերոլ) և այնպիսի նյութեր, որոնք կապում են դիքլորէթանի մետաբոլիզմի միջանկյալ արգասիքները (ունիթիոլ և ացետիլ ցիստեին):

✓ Ինտոքսիկացիայի արտահայտված կլինիկական դրսևորումների և արյան մեջ դիքլորեթանի որոշակի տոքսիկ կոնցենտրացիայի դեպքում ցուցված է հենոդիալիզ:

Որովայնամզային դիալիզը ցուցված է թունավորման առաջին օրը ինտոքսիկացիայի կլինիկական ախտանշանների առկայության դեպքում: Այն իրականացվում է էլեկտրոլիտի ստանդարտ լուծույթով (рН 7,6-8,4), քանի որ ԴՔԷ-ի տոքսիկ մետաբոլիտները ցուցաբերում են թթվային հասկություններ: Մասնավոր դեպքերում ցուցված է լիպիդային դիալիզի կիրառումը՝ դիալիզային հեղուկին ավելացնելով ինտերլիպիդներ, արևածաղկի և սոյայի յուղ:

### 6.5.3. Քառաքլորմեթան

Քառաքլորմեթանի ( $CCl_4$ ) թունաբանական նշանակությունը պայմանավորված է կենցաղում, բժշկության և քիմիական արդյունաբերության մեջ նրա ունեցած կիրառությամբ: Քիմիական արդյունաբերության մեջ այն կիրառվում է արհեստական կաուչուկի և մանրաթելերի արտադրության մեջ, կենցաղում՝ որպես հրդեհամարիչ, ացետիլբջջանյութի և քիմիական մաքրման լուծիչ, իսկ բժշկության մեջ՝ մակաբուծային հիվանդությունները բուժելու նպատակով:

Ներթափանցում է հիմնականում շնչառական օրգաններով, աղեստամոքսային ուղիով և մաշկով: Այն ամենավտանգավոր և ուղղակի ազդեցություն ցուցաբերող հեպատոտոքսիկ թույներից մեկն է: Լետալ չափաքանակը 20-40մլ է, ՍԹԿ-5մգ/մ<sup>3</sup>, մահացու կոնցենտրացիան՝ 50 մգ/լ (մեկ ժամ շնչելու դեպքում): Հիմնականում արտազատվում է թոքերով (անփոփոխ վիճակում) և չնչին քանակներով՝ մեզով: Ուժեղ թմրաբեր է, ախտահարում է ԿՆՅ-ն և պերիֆերիկ նյարդային համակարգը (տե՛ս «Նյարդատոքսիկ նյութեր»), պարենքիմային օրգանները (յարդը, երիկամները): Սուր թունավորումները դրսևորվում են դիսպեպտիկ խանգարումներով, աչքերի և վերին շնչառական ուղիների լորձաթաղանթների գրգռմամբ: Առավել ծանր դեպքերում՝ նյարդային բնույթի ախտահարումներին համատեղ արձանագրվում են կարդիոտոքսիկ դրսևորումներ (թույլ պուլս, հիպօքսիա, վերջույթների սառեցում), և զարգանում դեղին տեսակի սուր ատրոֆիա, իսկ ավելի ուշ՝ նաև յարդի ախտահարում: Առավել բարձր կոնցենտրացիաները արյան մեջ գրանցվում է 2-4 ժամվա ընթացքում, իսկ 6 ժամ անց՝ նյութի մեծ քանակները անցնում են ճարպային հյուսվածքներ, յարդ, ուղեղ: Քրոնիկական թունավորումները հանգեցնում են հիմնականում յարդի և ավելի սակավ երիկամների տոքսիկ ախտահարումների: Ինչպես բոլոր ուղղակի ազդեցության հեպատոտոքսիկները, քառաքլորածխածինը ևս պրոտոպլազմային թույն է: Այն ազդում է ինչպես բջջային և միտոքոնդրիումային, այնպես էլ էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթների վրա: Ցածր դեղաբաժիններով (1մլ/100գ զանգվածին) հարուցում է հեպատոցիտների նեկրոզ և ճարպային դիստրոֆիա: Քառաքլորածխածնի բարձր թունայնության պատճառը հնարավոր է բացատրել նյութի մետաբոլիկ փոփոխությունների արդյունքով և մետաբոլիկ արգասիքներից որևէ մեկը բնավ պատասխանատու չէ տոքսիկ պրոցեսների զարգացմանը: Ավելին՝ վերջինիս մետաբոլիտներից քլորոֆորմը և եռքլորեթա-



նուրը թունայնությամբ զիջում են անգամ ելային քլորածանցյալին ( $\text{CCl}_4$ ), իսկ կենսափոխարկման ենթարկվում է նյութի ընդամենը 20%-ը: Ենթադրվում է, որ  $\text{CCl}_4$ -ը ցիտոքրոմ-P-450-ի մասնակցությամբ լյարդի էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթներում ենթարկվում է վերօքս փոփոխության, որն էլ հանդիսանում է նրա հեպատոտոքսիկ ազդեցության հիմքը՝  $\text{CCl}_4 + e^- = \text{CCl}_3^+ + \text{Cl}^-$ :

Առաջացող ակտիվ մասնիկները ենթաբջջային կառույցների հետ փոխազդում են երկու ճանապարհով: Առաջին հերթին անմիջականորեն վտանգվում են ֆերմենտային համակարգերը, մասնավորապես ցիտոքրոմ P-450-ը: Այնուհետև բարձր ակտիվությամբ օժտված ռադիկալը ( $\text{CCl}_3^+$ ) հանդես է գալիս որպես լիպիդային գերօքսիդացման շղթայական ռեակցիան իրացնող ազդակի դերում:  $\text{CCl}_3^+$  ռադիկալի օքսիդիչ ազդեցության առաջնային թիրախ են ներբջջային թաղանթների չհագեցած ճարպաթթուները (օլեինաթթուն, լինոլինաթթուն, արախիդոնաթթուն), որոնք, որպես մոնոէլեկտրոնային օքսիդացման փուլի արգասիք (երբ շղթայից պոկվում է H-ի ատոմը), իրենց հերթին առաջացնում են ազատ ռադիկալներ: Առաջանում են ճարպաթթուների պերօքսիդային ( $\text{RO}_2^{\bullet}$ ) և հիդրօպերօքսիդային ( $\text{ROO}^{\bullet}\text{H}$ ) ռադիկալներ, որոնք հանգեցնում են թաղանթների կառուցվածքա-ֆունկցիոնալ փոփոխությունների՝ փոխազդելով ֆերմենտների և ներբջջային թաղանթների սպիտակուցների ֆունկցիոնալ խմբերի հետ: Դրա հետևանքով մեծանում է  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  իոնների թափանցելիության հնարավորությունը թաղանթներով: Վերջապես ներբջջային սպիտալույծ ֆերմենտների անջատմամբ ճեղքվում են թաղանթները, և հեպատոցիդը մահանում է:

Գործընթացը սպեցիֆիկ բնույթ ունի միայն սկզբնական՝ ռադիկալի առաջացման փուլում, իսկ լիպիդային գերօքսիդացման մեխանիզմը, ամբողջությամբ վերցված որպես շղթայական ռեակցիա, սպեցիֆիկ չէ: Սա ներբջջային թաղանթների ճեղքման բնական և ստանդարտ ճանապարհ է, որով ավարտվում է ցանկացած ախտաբանություն՝ հանգեցնելով օրգանիզմի հակաօքսիդիչ համակարգերի լրիվ սպառմանը:

Սուր թունավորումների կլինիկական ընթացքը բնութագրվում է երեք փուլերով՝

- ա) ինտոքսիկացիայի նախնական դրսևորումներ, մինչև լյարդ-երիկամային ախտանշանային համալիրի զարգացումը (2-5 օր),
- բ) արտահայտված լյարդ-երիկամային անբավարարություն (2-3 շաբաթ),
- գ) վերականգնման (3-6 ամիս):

Քառալրորմեթանն առավելապես վտանգավոր է որոշ հեպատոտոքսիկանտների հետ սիներգիզմ առաջացնելու հատկությամբ: Դրանցից որոշները և մասնավորապես դեղերը խանգարում են ծծումբ պարունակող ամինաթթուների փոխանակությունը՝ ակտիվազրկելով դրանց H-խմբերը և հանգեցնում լյարդի ցիռոզի: Միաժամանակ դանդաղում է պիրուվատի, գլուտամինի օքսիդացումը: Ընկճվում է ցիտոքրոմօքսիդազի, դեհիդրոգենազի, սուկցինօքսիդազի, պենտոզային ցիկլի և ֆոսֆոպրոտեինների մետաբոլիզմը:

#### **6.5.4. Միջոցառումներ տետրաքլորածխածնով հարուցված թունավորումների դեպքում**

Տետրաքլորածխածնով հարուցված լյարդի ախտահարումների դեպքում՝ բուժումը ոչ սպեցիֆիկ է: Մինչ «ախտածնության ազատ ռադիկալային մեխանիզմ» տեսության մշակումը՝ հեպատոտոքսիկանտներից (մասնավորապես քառաքլորածխածնով և մյուս հալոգենածխաջրածիններով) առաջացած թունավորումների հատուկ թերապիա հայտնի չէր: Սակայն համապատասխան նյութերի մետաբոլիկ մեխանիզմների լուրջ ուսումնասիրությունները հանգեցրին ոչ միայն դրանց հիմքում ընկած թունավոր ռեակցիաների բացահայտմանը, այլև հասկանալի դարձավ բուժմանն անհրաժեշտ միջոցների կիրառումը. դրանք են՝ վիտամին E-ն, էՂՏԱ-ն, Se-ի պատրաստուկները, 5-10%-անոց գլյուկոզան ինսուլինի հետ, Բ-խմբի վիտամինները, կոկարբոքսիլազան և այլ կենսահակաօքսիդիչներ:

Թունազերծման նպատակով կարևորվում է հալոգենածխաջրածինների (մասնավորապես տետրաքլորածխածնի) կենսափոխարկումից առաջացող ազատ ռադիկալների պաշարումը և լիպոպրոտեինային թաղանթների կայունացումը: Հակաօքսիդիչներով թունազերծումը հնարավոր է դառնում սուր թունավորումների տոքսիկոզեն փուլում: Սոմատոզեն փուլում՝ լյարդ-երիկամային անբավարարության դրսևորման դեպքում իրականացվում է համալիր թերապիա, որի կիրառման առանձնահատկությունները պայմանավորված են զարգացող էնդոզեն տոքսիկոզից առաջացող մետաբոլիտների քանակական հարաբերությամբ:

1. Ազոտեմիկ էնդոտոքսիկոզի դեպքում, որը հատուկ է սուր երիկամային անբավարարության համախտանիշին, կիրառվում են հեմոդիալիզ, իոնափոխանակային խեժեր և ակտիվացված սորբենտներ:

2. Թույնի պերորալ ներթափանցման դեպքում անհրաժեշտ է անմիջապես ընդունել 120 մլ պարաֆինային յուղ, կատարել ստամոքսի լվացում, այնուհետև՝ 30գ նատրիումի սուլֆատ և բժշկական ածուխ (carbo medicinalis):

3. Ինհալացիոն թունավորումների դեպքում անհրաժեշտ է կիրառել թթվածնային թերապիա և ընդունել կարդիո-թերապևտիկ միջոցներ: Հակացուցված են ադրենալինը և նրա ածանցյալները, ինչպես նաև կաթը և գերչակի յուղը: Երկրորդային վարակից խուսափելու նպատակով նշանակում են հակաբիոտիկներ: Հակահիստամինային դեղերի նշանակումը նվազեցնում է միտոքոնդրիումների ախտահարման վտանգը:

#### **6.5.5. Տետրաքլորեթան և պենտաքլորեթան**

Տետրաքլորեթանը և պենտաքլորեթանը ճարպերի լավագույն լուծիչներ են և առաջացրած թունավորումների դրսևորումներով նմանակում են տետրաքլորմեթանով հարուցված թունավորումներին: Հանդիսանալով պրոտոպլազմային թույներ՝ ուղղակի ազդեցության հեպատոքսիկանտների նման ազդեցություն են թողնում ինչպես բջջային և միտոքոնդրիումային թաղանթների, այնպես էլ էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի վրա: Անգամ ցածր դեղաբաժիններով (1մլ/100գ զանգվածին) հարուցում են հեպատոցիդների նեկրոզ և ճարպային դիստրոֆիա:

### 6.5.6. Վինիլքլորիդ ( $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ )

Վինիլքլորիդը հեպատոկանցերոզների դասից է: Անգույն, անհոտ գազ է, կիրառվում է որպես մոնոմեր քլորվինիլային, պերքլորվինիլային խեժերի համար և սրանց հիման վրա կաուչուկ և պլաստմասսա ստանալու նպատակով: ՍԹԿ-ն  $30 \text{ մգ/մ}^3$  է: Օրգանիզմ ներթափանցում և արտազատվում է թոքերով: Ցուցաբերում է թմրեցնող ազդեցություն, հիմնականում հարուցում է ԿՆՅ-ի և վեգետատիվ նյարդային, երբեմն նաև աղեստամոքսային և մաշկային բնույթի ախտահարումներ: Սուր թունավորումներն ուղեկցվում են գլխապտույտով, հիշողության կորստով, կողմնորոշման խանգարումներով, էյֆորիայով և լրիվ թմրեցմամբ: Քրոնիկական ինտոքսիկացիան դրսևորվում է գլխապտույտով, ախորժակի կորստով, վեգետատիվ սնուցախանգարումներով, ձեռքի մատների գունատությամբ (մահացածի մատներ համախտանիշ): Ծանր դեպքերում առաջանում են մատների ոսկրի օստեոպորոզ, հնարավոր է նաև հեպատոսպլենոմեգալիայի դրսևորումներ: Ջարգանում են դիսպեպտիկ երևույթներ, մաշկային քոր, կոնտակտային դերմատիտ, վերորովայնային ցավեր, աննշան սակավարյունության և թեթև լեյկոպենիայի դրսևորումներ: Արյան մեջ աճում է Ca-ի քանակությունը, փոքրանում K/Ca ինդեքսը և մեծանում հիպերգլիկեմիկ գործակիցը: Սուր թունավորումների դեպքում խորհուրդ է տրվում մաքուր օդ, հանգիստ, իսկ պսիխոնոտոր գրգռման դեպքում՝ կատվախտի պատրաստուկներ, բրոմիդներ, 20մլ 40%-անոց գլյուկոզի ն/ե ներարկում՝ ասկորբինաթթվի հետ: Քրոնիկական ինտոքսիկացիաների դեպքում խորհուրդ է տրվում կազդուրիչ և սեդատիվ միջոցներ:

### 6.6. Լյարդի ախտահարում անդրոզեն հորմոններով և ստերոիդային անաբոլիկ դեղերով

1950-ական թվականներին մեթիլ-տեստոստերոնի կիրառությամբ բժշկությանը առաջինը հայտնի դարձավ (Վերներ) դեղնության 9 դեպք, իսկ 1960թ. արդեն հայտնի էին տեղեկություններ, որոնք վերաբերում էին 42 հիվանդների լյարդի ախտահարմանը՝ անդրոզեն հորմոններով բուժման պրոցեսում:

Անաբոլիկ ստերոիդների կիրառումից առաջացող լյարդի ախտահարումների նկատմամբ առաջին հետաքրքրությունը արձանագրվեց ԱՄՆ-ում (Կաչին և Դունինգ): Ըստ ներկայացված գործնական տվյալների՝ Անգլիայում երեք անսվա ընթացքում նորտանդոլոնով (օրական 20մգ և ավելի) բուժված հիվանդների 25%-ի շրջանում սկսվել էր լյարդի ախտահարում: Ընդհանուր առմամբ (ըստ Կաչինի) C-17 դիրքում ակիլային խմբավորում ունեցող տեստոստերոնային ածանցյալներին հատուկ է հեպատոտոքսիկ ախտահարման և ինտրահեպատալ խոլեստատի հարուցման վտանգը: Որոշ մասնագետների (Շերլոկ և ուրիշներ) կարծիքով լյարդի ախտահարման պատճառը որոշակի անդրոզենի նկատմամբ հիվանդի ունեցած անհատական զգայնությունը չէ, քանի որ տրանսամինազների և բրոմսուլֆոֆտալեինի մոլեկուլային բնականոնից ունեցած շեղումներ հայտնաբերվել են անդրոզեններով բուժվող համարյա բոլոր հիվանդների շրջանում: Ինչքան բարձր են դեղաչափերը և երկարատև բուժման ընթացքը, այնքան մեծ է

յարդի ախտահարման հավանականությունը: Հետաքրքիր փաստարկ է նաև այն, որ տրանսամինազների և բրոմսուլֆոֆտալեինի ցուցանիշների կարգավորումը կատարվում է առանց անդրոգեններով բուժման դադարեցման: Այդ տվյալները արձանագրվել են (առավել հաճախ զարգացող դեղնությանը) մետանդրոստենոլոնի կիրառման դեպքում:

Անաբոլիկ ստերոիդները յարդի ախտահարումներ են հարուցում առավելապես տղամարդկանց շրջանում: Ֆունկցիոնալ յարդային թեստերի ունեցած շեղումները բնականոնից (բրոմսուլֆոֆտալեինի և տրանսամինազի մակարդակի աճը) դրսևորվում են առավել հաճախակի, քան դեղնությունը: Դեղնությունը դրսևորվում է հորմոնների ընդունումից 15 օր անց և խորանում է բուժումից մեկ ամիս հետո: Արտահայտված դեղնություն է դրսևորվում անաբոլիկ ստերոիդներով բուժվածների 5%-ի դեպքում: Բուժման պրոցեսում զարգացող ինտրահեպատալ խոլեստազը սովորաբար դարձելի է, դեղնությունը՝ թեթև և չափավոր, փայծաղը նորմայում է, երբեմն յարդը մեծացած է, բայց ոչ ցավոտ: Ջերմության բարձրացում և այլ ալերգիկ դրսևորումներ չեն դիտվում: Դեղնությանը կարող է նախորդել քորը (երբեմն մի քանի շաբաթ): Լյարդային բջիջների մեռուկացումը հազվադեպ ընթացող երևույթ է: Թերևս հայտնի են մահվան ելքով դեպքեր, որոնց ախտահյուսվածաբանական վերլուծության արդյունքում յարդային և Կուլֆերի բջիջներում հայտնաբերվել են մեծաքանակ լեղային պիգմենտներ, լեղուղիներում լեղու կուտակումներ, ինչպես նաև «peliosis hepaticae» տեսակի յարդային բջիջներ:

Անաբոլիկներով ընթացող յարդի ախտահարումների դեպքում՝ բուժման նպատակով խորհուրդ է տրվում ընդհատել դեղերը, իսկ հատկապես տարեցների դեպքում՝ կրճատել բուժման տևողությունը: Անդրոգեններով բուժման պրոցեսում անհրաժեշտ է անցկացնել բրոմսուլֆոֆտալեինի, տրանսամինազի, բիլիռուբինի լաբորատոր հետազոտություններ:

## 6.7. Ֆենոլներ

Եթե օրգանական սինթեզում ֆենոլները կիրառվում են բազմաթիվ դեղանյութերի ստացման նպատակով, ապա կենցաղում դրանք անհրաժեշտ ելանյութեր են կիրառական նշանակություն ունեցող այնպիսի նյութերի համար, ինչպիսիք են ացետոնը, ֆորմալդեհիդային խեժը և այլն: Օրգանիզմ է ներթափանցում շնչառական ուղիներով, մաշկով և լորձաթաղանթներով: Միատոմ ֆենոլները և դրանց ածանցյալները (ֆենոլ, քլորֆենոլներ, կրեզոլներ և այլն) բարձրատոքսիկ նյութեր են՝ օժտված գրգռող և մեռուկացնող ազդեցությամբ: Սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան  $5մգ/մ^3$  է: Բազմատոմ ֆենոլները (պիրոկատեխին, ռեզորցին, հիդրոխինոն), որպես արյան թույներ, առաջացնում են մեթեմոգլոբինեմիա և հարուցում հեմոլիտիկ դեղնություն, որի համար պտասխանատու են խինոնային կառուցվածքով մետաբոլիտները (նկ 6.11), թեև դրանք ցուցաբերում են նաև ընդհանուր տոքսիկ ազդեցություն:

Սուր ինհալացիոն թունավորումների դեպքում (թեև ինհալացիոն ինտոք-

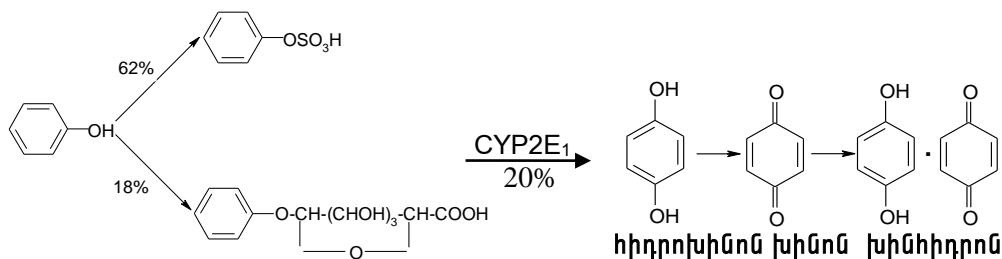
սիկացիայի հավանականությունը ֆենոլներով բավականին փոքր է) մեզում հայտնվում են սպիտակուցներ և էրիթրոցիտներ, գրգռվում են վերին շնչառական ուղիների լորձաթաղանթները: Ի հայտ են գալիս լյարդ-երիկամային ախտահարման դրսևորումներ, շնչառական ռիթմի խանգարումներ, սրտային գործունեության թուլացում, ցնցումներ, գիտակցության կորուստ: Ի վերջո առաջանում է կոմատոզ վիճակ, որը կարող է ունենալ մահացու ելք:

Թունավորման ախտանշաններն են՝

1. այրոցը ու ցավը ստամոքսում և աղիքներում,
2. փսխումը՝ սպիտակ զանգվածով,
3. լուծը՝ արյան տեսքով,
4. հոտը՝ բերանից և փսխազանգվածից,
5. մեզը՝ ձիթապտղի գույնով,

6. ստամոքսի, աղիքների և բերանի խոռոչի լորձաթաղանթը ծածկված է լինում կաթնագույն բծերով, որոնք շոշոփելիս թողնում են կոշտ տպավորություն: Ֆենոլների մահացու չափաքանակը 8-15գ է:

Կենսափոխարկման բնականոն գործընթացի պայմաններում այն մոտ 20%-ով մետաբոլվում է երկատոմ ֆենոլի (վերջիններս էլ իրենց խինոնային մետաբոլիտների), իսկ 80%-ը հեռանում է ծծմբաթթվային և գլյուկուրոնիդային կոնյուգատների տեսքով:



**Նկար 6.11. Ֆենոլների կենսափոխարկման գծանկարը:**

Քրոնիկական ախտահարումների դեպքում դիտվում են հոգնածության, քնի և ԿՆՀ-ի ֆունկցիոնալ խանգարումների դրսևորումներ, ի հայտ գալիս քրոնիկական տոքսիկ հեպատիտի սկզբնական ախտանշաններ:

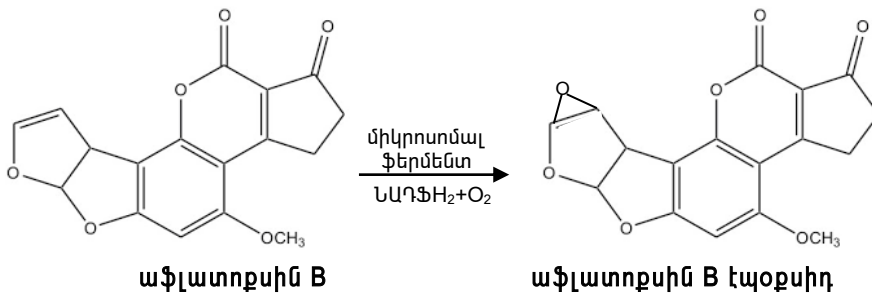
Սուր թունավորումների դեպքում որպես առաջին օգնություն տուժածին խորհուրդ է տրվում մաքուր օդ, հիմնային ինհալացիա, կողեին, դիոնին, հանգըստացնող միջոցներ (բրոմիդներ, կատվախտի ոգեթուրմ): Ախտահարված հատվածները նշակում են մեթանոլի և էթանոլի նոսրացված լուծույթներով, բուսական յուղով՝ ապահովելով հետագա տաք լոգանքը: Per os թունավորումների դեպքում տրվում են նատրիումի հիպոսուլֆիտի 20%-անոց լուծույթ, գլյուկոզ՝ ասկորբինաթթվի հետ, վիտամին B<sub>1</sub>, թթվածին, կոֆեին, կամֆորա, սակայն ճարպը, կաթը և սպիրտը հակացուցված են:

## 6.8. Աֆլատոքսին

Աֆլատոքսինների առավել ակտիվ հարուցիչներ են *Aspergillus flavus* սըն-

կերը (այստեղից էլ առաջացել է աֆլատոքսինների անվանումը): Դրանք հաճախ են վարակում հացահատիկը (ցորեն, գարի), եզիպտացորենը: *Aspergillus flavus* տեսակի բորբոսն առաջանում է նաև որոշ սննդամթերքներ (գետնանուշ, բրինձ) խոնավ տեղում պահպանելու պայմաններում: Աֆլատոքսինները առաջացնում են միտոքոնդրիոմների ուռճացում, ընկճում են ԴՆԹ-ի սինթեզը և տոքսիկ են լյարդի համար:

Աֆլատոքսինները հարուցում են ստեստոզ, ցիռոզ և լյարդի առաջնային քաղցկեղ: Դա պայմանավորված է արոմատիկ ածխաջրածինների կենսաբանական օքսիդացման գործընթացում բջիջներում ակտիվացող ազատ ռադիկալային պրոցեսներով, որի հետևանքով առաջանում են արենօքսիդներ (6.12), այդ թվում նաև էպօքսիդներ (մասնավոր դեպքում աֆլատոքսին էպօքսիդը): Վերջիններս կովալենտ կապով կապվում են էնդոգեն նուկլեոֆիլ կառույցների (սպիտակուցների, սուլֆհիդրիլ խմբերի, նուկլեինաթթուների) հետ և ակտիվացնում թաղանթների լիպիդային գերօքսիդացման գործընթացը:



Նկար 6.12. Աֆլատոքսինի կենսափոխարկման գծանկարը:

Հարկ է նշել, որ *Penicillium islandicum* բորբոսը առաջացնում է ցիկլիկ պեպտիդ, որը կենդանիների վրա ցուցաբերում է նույն ազդեցությունը, ինչ հատուկ է աֆլատոքսիններին:

### 6.9. Թունավոր սնկեր

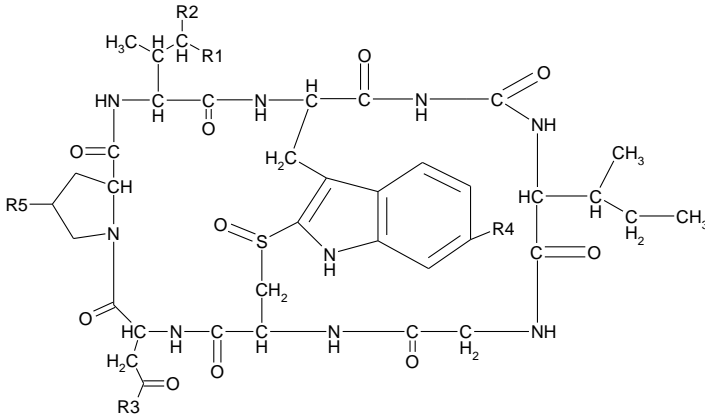
Սնկային թունավորումների թիվը տարեկան հասնում են 10000-ի, ընդ որում, 8%-ը՝ մահացու ելքով:

Լյարդ-երիկամային ախտահարում առաջացնող սնկերի շարքին են պատկանում դժգույն պոգանկան և կարմիր ճանճասպանը:

**Դժգույն պոգանկա:** Այս սունկը *Amanita phalloides* դասի սնկերի ներկայացուցիչ է, որով թունավորումները սնկային ընդհանուր թունավորումների մոտ 50%-ի պատճառն են և որոնց 95%-ը ունենում է մահացու ելք: Դժգույն պոգանկայի տոքսինները ցիկլիկ պեպտիդներ են՝ կազմված ինդոլային օղակից, ամատոքսիններից (ցիկլիկ օկտապեպտիդ) և ֆալոտոքսիններից (հեպտապեպտիդ):

Սնկի պտղամարմնում գոյություն ունեն 9 տարատեսակ ամատոքսիններ, որոնցից առավել թունավոր են  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ամանիտինները:

Ներկայիս պատկերացումներով վերոհիշյալ սնկով թունավորման ախտածնության հարցում գլխավոր դերը ամատոքսիններին է (նկ. 6.13), քանի որ ֆալոտոքսիններն ԱՍՏ-ով չեն ներծծվում:



**Նկար 6.13.**  $\alpha$ -ամանիտինի կառուցվածքը

Այնուամենայնիվ թունավորման վտանգը հիմնականում պայմանավորված է ամատոքսինների և ֆալոտոքսինների բացառիկ կայունությամբ, որոնք նույնիսկ ջերմային մշակման դեպքում չեն քայքայվում:

**Աղյուսակ 6.4.**

Ամատոքսինի ընդհանուր քիմիական բանաձևը

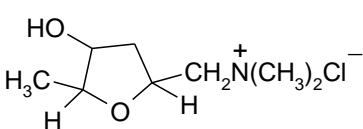
Ամատոքսինի տարատեսակը	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
$\alpha$ -ամանիտին	CH <sub>2</sub> OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	OH
$\beta$ -ամանիտին	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH	OH	OH
$\gamma$ -ամանիտին	CH <sub>3</sub>	OH	OH	OH	OH

Ամատոքսինն ազդում է կորիզանյութի վրա՝ հանդես գալով որպես ՌՆԹ-պոլիմերազ II-ի ներհակորդ: Ընկճելով ֆերմենտների ակտիվությունը՝ տոքսինները տրանսկրիպցիայի փուլում պաշարում են սպիտակուցների սինթեզը: Դա իր հերթին պատճառ է դառնում բազմաթիվ կենսաքիմիական պրոցեսների խափանմանը, բջջի բաժանման պրոցեսների ընդհատմանը, բջիջների ախտահարմանը և մեռուկացմանը: Հատկապես ախտահարվում են ԱՍՏ-ի էպիթելի բջիջները, բարակ աղիքի ներքին հատվածները, լյարդը (60%) և որոշ չափով երիկամները (3%): Դրա հետևանքով ի հայտ են գալիս աղիքների և լրծաթաղանթների մեռուկացման և լյարդի դեղին տեսակի սուր ատրոֆիայի դրսևորումներ: Մահացածների լյարդը մեծացած է և փոխված կապտակարմրավունի կամ դեղնաշագանակագույնի: Հյուսվածաախտաբանական հետազոտություններից հայտնաբերվում են լյարդի պարենխիմի դեստրուկտիվ փոփոխություններ՝ դիֆուզ ճարպային դիստրոֆիայի և հեպատոցիտների տարածուն կենտրոնաբլթային մեռուկացման տեսքով: Թունավորման ախտանշանները զարգանում են օգտագործումից 6-24 ժամ հետո: Անցնելով ԱՍՏ՝ այն արագ ներծծվում է արյուն և ստեղծում 40-45մգ/մլ կոնցենտրացիա: Ինչպես պահպանված սնկում, այնպես էլ արյան պլազմայում եղած թույնի ախտորոշման ժամանակակից մեթոդ է բարձրաարդյունավետ հեղուկ-քրոմատագրությունը (ԲԱՀՔ): Դժգույն պոզանկայով թունավորումների ախտորոշմանը օգնող ցուցանիշ է այդ սնկի պտղամարմնում

և թունավորվածի օրգանիզմում հայտնաբերված տոքսինների նույնականացումը ԲԱՅՔ մեթոդով:

Ինտոքսիկացիայի ընթացքի վրա բարենպաստ ազդեցություն կարող է ցուցաբերել  $\alpha$ -լիպոյաթթուն:

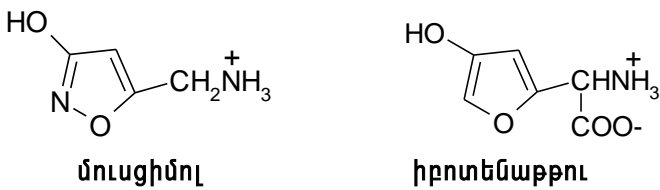
**Կարմիր ճանճասպան:** Թունավոր այս սունկը 10-20սմ տրամագծով, նարնջակարմրավուն գլխարկով սունկ է, որի ներքին մակերևույթը սպիտակ է:



**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** ճանճասպանի մեջ չնչին քանակով (0,03%) պարունակվում է Amanita Muscaria-ի հիմնական թունավոր բաղադրամաս մուսկարինը (նկ. 6.14):

**Նկար 6.14.** Սուսկարին:

Թունավորման կլինիկական նկարագիրը պայմանավորված է իզոօքսազոլի ածանցյալ իբոտենային թթվին և դրա դեկարբօքսիլացման արգասիք մուսցիմոլին (խթանում են դրդող և արգելակող ամինաթթուները համապատասխանաբար) բնութագրական թունավոր ախտանշաններ (նկ. 6.15): Թարմ սնկի բաղադրության 0,015-0,1%-ը համապատասխանում է այդ միացություններին:



**մուսցիմոլ**

**իբոտենաթթու**

**Նկար 6.15.**

Իբոտենաթթուն փոխազդում է գլուտամատային ընկալիչների բոլոր ենթատիպերի հետ, բայց նրա համակորդային ազդեցությունն առավել ընտրողաբար է դրսևորվում NMDA (N-մեթիլ դիասպարտատ) ընկալիչների նկատմամբ, որոնց դրդումը հանգեցնում է շարժողական ակտիվության արտահայտված աճի, վեգետատիվ դիսֆունկցիայի, ցնցումների և նյարդատոքսիկ այլ դրսևորումների:

Մուսցիմոլը ԿՆՅ-ում տեղակայված ԳԱԿԹ-ի ընտրողական համակորդ է: Ընկալիչների նշված ենթատիպերի հետ փոխազդեցությունը առաջացնում է ընկճող ազդեցություն, փոփոխում հուզական վարքը և հոգեկան վիճակը: Թունավորվածն ունենում է մկանային ցնցումներ, քնի խանգարումներ, քրտնարտադրություն, բքի տիլատացիա և ջերմության բարձրացում: Նման ախտանշաններն առաջանում են ուտելուց 30-90 րոպե հետո և ուժեղանում են 2-3 ժամ անց:

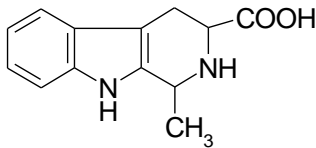
Սնկի մեջ հայտաբերված են նաև ոչ սպիտակուցային ծագման երկու ամինաթթու՝ ստիզոլոբային և ստիզոլոբինային թթուները, որոնք L-դոպայի օքսիդացման արգասիք են և ցուցաբերում են մուսկարինանման (հակախոլինէսթերազային) ազդեցություն:

Այդ է պատճառը, որ ճանճասպանով թունավորումն ունի ատրոպինանման ազդեցություն (տես «Թունագիտական քիմիա» դասագիրքը), որը նաև հալուցիցածին ազդեցություն ցուցաբերող մեթիլտետրահիդրոկարբոլին կարբոնաթթվի



առաջացման հետևանքն է (նկ. 6.16):

Սնկային թունավորումներից առաջացած ախտանշանները նման են ալկոհոլով թունավորման ախտանշաններին:



**Նկար 6.16.**

Սեթիլտետրահիդրոկարբոլին կարբոնաթթու:

Ամառային սնկերը թունայնության չափով գերազանցում են աշնանայիններին, քանի որ վերջիններիս դեպքում սնկերի մեջ մուսցիմոլի և իբոտենաթթվի քանակները նախորդների համեմատ մոտ 10 անգամ քիչ են: Այս սնկով թունավորումից առաջացող ախտանշանների լայն շառավիղը պայմանավորվում է նրանում առկա բազմաբնույթ տոքսիկ նյութերի հատկությունների զուգորդումով:

ԿՆՅ-ի ֆունկցիայի խանգարումները դրսևորվում են վարքի խաթարումներով, գիտակցության մթազմամբ, ձայնային հալյուցինացիաներով: Դրոման երևույթները հերթափոխվում են կարճատև դեպրեսիաներով, իսկ խլությունը՝ մթազոռ գիտակցությամբ: Սնկի օգտագործումից 6-8 ժամ անց՝ թունավորման նշանների ուժեղացման և թուլացման հաջորդականությանն ուղեկցում է խորքունը (10-15 ժամ), որը հիմնականում ավարտվում է մահով:

Տոքսիկների որոշումն իրականացվում է էլեկտրաֆորեզի մեթոդով: Հայտնաբերող ազդանյութը միմիդրինն է, որը ստիզոլոբային թթվի հետ առաջացնում է կայուն նարնջագույն գունավորում: Մշակված են կենսաբանական հունքում առկա արոմատիկ ամինների, ֆենոլների, իմդոլի, հիդրազինի ածանցյալների, ինչպես նաև կապարի և արծաթի հայտնաբերման մեթոդներ (տես «Թունագիտական քիմիա» դասագիրքը):

### 6.10. Լյարդի ախտահարում տագնապամարիչներով

Նեյրոլեպտիկները հայտնի են որպես արդյունավետ հակապսիխոտիկ դեղեր, որոնք վերացնում են հալյուցինացիան, զառանցանքը, գրգռվածությունը: Դրանց մի շարք ներկայացուցիչներ օժտված են հակափսխումային ազդեցությամբ և ցուցված են դիսկոմֆորտի դեպքում, մյուսներն օժտված են խոլինոլիտիկ ազդեցությամբ, իսկ որոշներն էլ ցուցաբերում են ներհակորդություն  $H_1$  ընկալիչների հանդեպ և կիրառվում են որպես հակահիստամինային դեղեր: Լևոմեպրոմազինը (նոզինան) ցուցաբերում է արտահայտված ցավազրկող հատկություն և թմրաբեր ցավազրկողներին համատեղ այն նշանակվում է ինչպես քաղցկեղով հիվանդներին, այնպես էլ եռվորյակ նյարդի ներալգիայի դեպքում: Դոպիրիդոլը կիրառվում է որպես անեսթետիկ:

Նեյրոլեպտիկների առավել բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

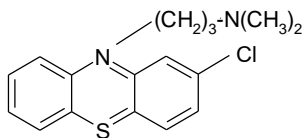
- ԿՆՅ-ի ընկճումը (գերդեղաչափերի դեպքում),
- արտաբրգային խանգարումները (մկանային դիսկոմֆորտ, պարկենսոնիզմ),
- հակամուսկարինային և հակահիստամինային ազդեցության դրսևորումները (հաճախասրտություն, աղիքային մոտորիկայի խախտում),

- պերիֆերիկ  $\alpha$ -ընկալիչների պաշարումը (հիպոթենզիայի դրսևորումներ),
- խինիդինանման ազդեցությունը սրտամկանի վրա (առիթմիայի դրսևորումներ),
- ջերմակարգավորման խանգարումը (հիպո կամ հիպերթերմիայի դրսևորումներ):

Թերևս մասնագիտական գրականությանը հայտնի են կլինիկական հետազոտության տվյալներ այն մասին, որ որոշ նեյրոլեպտիկներ (հատկապես հիդրազինի ածանցյալ հանդիսացող դեղերը, որոնց թունագերծումը կատարվում է լյարդի N-ացետիտրանսֆերազով) կարող են ցուցաբերել որոշակի հեպատոտոքսիկություն և հակացուցված են լյարդի և երիկամների հիվանդությունների դեպքում:

### 6.10.1. Ամինազին (քլորպրոմազին)

Արդեն մեկնաբանվել է այն հարցը, որ ընտրողականությունից զուրկ դեղերը առավել շատ են հակված այս կամ այն չափով վտանգելու տարբեր օրգան-համակարգեր: Հայտնի են ամինազինով (նկ. 6.17) հարուցվող ախտածնության դեպքեր, որոնք վերաբերում են սիրտ-անոթային համակարգին (պաշարում է  $\alpha$ -ադրենառեցեպտորները, M-խոլինառեցեպտորները և հիստամինային H<sub>1</sub>-ռեցեպտորները) և վերլուծվել են «Կարդիոտոքսիկություն» բաժնում:



**Նկար 6.17.** Ամինազին  
2-քլոր-10-(3-դիմեթիլամինապրոպիլ)-  
ֆենթիազին հիդրոքլորիդ:

Ծանր ագրանուլացիտոզով ուղեկցվող և արյան համակարգը վտանգելու (այդ թվում նաև սիդերոբլաստային անեմիա) վերջինիս հատկությանը վերաբերող պարզաբանումները տրվել է «Հեմատոտոքսիկություն» բաժնում: Բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքները փաստում են ամինազինին բնորոշ հեպատոտոքսիկության վարկածը, որի պատճառով էլ վերջինիս կիրառումը ծայրահեղ վտանգավոր է լյարդի հիվանդությունների դեպքում:

Թեև հետազոտողների կողմից քլորպրոմազինային դեղնության հաճախականությանը վերաբերող տվյալները նշանակալիորեն տարբերվում են մինյանցից, այնուամենայնիվ դրանք միանշանակ հաստատում են դեղի հեպատոտոքսիկությանը վերաբերող վարկածը:

Կան վիճակագրական տվյալներ, ըստ որի՝ եթե 15 տարվա ընթացքում (1970-1985թթ.) նեյրոլեպտիկներով բուժված 63022 հիվանդներից 79-ի դեպքում դիտարկվել են խոլեստատիկ հեպատիտի դրսևորումներ, ապա 10 տարի անց միայն քլորպրոմազինով բուժվողների դեպքում հայտնաբերվել է լյարդի ախտահարման և դեղնության մի քանի հազար դեպք: Ըստ Մարկոֆի ներկայացրած տվյալների՝ նեյրոլեպտիկներով բուժման գործընթացում լյարդի ախտահարման լուրջ պատճառ կարող են լինել քլորպրոմազինը, մեպազինը, լեվոպրոմազինը, պերֆենազինը:

Լյարդի քլորպրոմազինային ախտահարումը կարող է ընթանալ նաև առանց դեղնության: Յաճախ մինչև դեղնության դրսևորումը դիտվում է ջերմության բարձրացում, քնկոտություն, ախորժակի կորուստ, քոր, մաշկային ցան, մեզի և կղանքի գունափոխություն:

Բուժման երկրորդ շաբաթվա ընթացքում որովայնի վերին կիսահատվածում առաջանում են ցավեր, իսկ դեղնությունը դրսևորվում է բուժման առաջին չորս շաբաթվա ընթացքում, և ավելին՝ այն կարող է զարգանալ նույնիսկ 20նգ-անոց 1 հաբի ընդունումից: Ալկոհոլը և ոչ լիարժեք սննդակարգը դանդաղեցնում են վերականգնումը, իսկ հղիությունը նպաստում է դեղնության տևականության աճին (հավանաբար հորմոնալ ֆոնի վրա): Քլորպրոմազինով բուժված 18-22 հիվանդի պերիֆերիկ արյան մեջ հայտնաբերվել են էոզինոֆիլիայի, երբեմն նաև լեյկոպենիայի դրսևորումներ՝ զուգակցված ագրանուլոցիտոզի հետ: Բարենպաստ ելքի դեպքերում վերականգնումը կարող է սկսվել լյարդի ախտահարման առաջին օրից և տևել մինչև չորս շաբաթ: Սակայն երբեմն դիտվում է լյարդի ախտահարման ենթասուր և քրոնիկական ընթացք (մինչև երեք տարի): Քրոնիկական ընթացքի դեպքում լյարդը մեծանում է, իսկ ավելի ուշ ի հայտ է գալիս պորտալ հիպերտենզիայի և սպլենոմեգալիայի դրսևորումներ: Երբեմն հիվանդությունն ուղեկցվում է չափավոր անեմիայի դրսևորումներով: Թեպետ քլորպրոմազինային դեղնության շարունակական ընթացքին վերաբերող դեպքերը համեմատաբար սակավաթիվ են, սակայն նույնիսկ այդ դեպքերում վերականգնումը բացառված չէ:

Մասնագետների մի խումբ ներկայացնում է տվյալներ, ըստ որի՝ դեղնության վեց ամիս և ավելի տևողության դեպքում (հիպերխոլեսթերիմենիայի պատճառով) մեծանում է ոսկրային քսանտոմատոզի առաջացման հավանականությունը, թեև հայտնի են հիվանդի լիարժեք բուժման դեպքեր նույնիսկ 1050 օրվա դեղնությունից հետո: Լյարդի շարունակական դեղնությանը առանձնահատուկ և բնութագրական լաբորատոր ցուցանիշներ են բիլիռուբինի (երբեմն մինչև 40%), հիմնային ֆոսֆատազի և լիպիդների (հիմնականում ազատ խոլեսթերինի, ֆոսֆոլիպիդների և Ե-լիպոպրոտեինների) մակարդակի նշանակալի բարձրացումը:  $\alpha$ -լիպոպրոտեինների քանակությունը խիստ կրճատված է կամ լրիվ բացակայում է: Լյարդի ծանր ախտահարումների դեպքում ինտրահեպատալ խոլեստազին համատեղ դրսևորվում է լյարդի բջիջների ախտահարում, որի ցուցանիշն է տրանսամինազի շարունակական աճը (570 միավոր) և բրոմսուլֆոֆտալեինի դրական թեստը: Այս ցուցանիշները կարող են բարձրանալ՝ դեղնության դրսևորման 5-րդ օրից սկսած, և մնալ նույն մակարդակի վրա՝ 9 ամիս և ավելի: Դա վկայում է պրոցեսի քրոնիկական ընթացքի հավանականության մասին: Հիվանդության ավերգիկ բնույթը հուշում է կորտիկոստերոիդային բուժման անհրաժեշտության մասին: Մյուս կողմից այդպիսի բուժումը կարող է դառնալ լյարդի ստեատոզի և աղեստամոքսային ծանր արյունազեղումների պատճառ: Նշանակվում են կալցիումի, վիտամին K-ի, վիտամին D-ի մեծ քանակներ և լյարդապաշտպան դեղեր:

### **6.10.2. Լյարդի ախտահարում բարբիտուրատներով**

Բարբիտուրատներով հարուցվող լյարդային թունավորումների պատճառը՝ այդ օրգանի ցուցաբերած բարձր զգայնությունն է տագնապամարիչների նկատմամբ, որը դրսևորվում է ջերմության բարձրացումով, ցանով, քորով, լյարդի և երկվամների ախտահարման այլ դրսևորումներով: Ֆենոբարբիտալի (յուրմինալի) կիրառումից 14 օր անց դրսևորվում է դեղնության դեպքեր, որն ուղեկցվում է եղնջացանի, մեզի մզացման և ախտիկ կղանքի առաջացմամբ: Որոշ դեպքերում արձանագրվում են հեպատոմեգալիա, պրոթրոմբինային և ալբումին-գլոբուլինային ինդեքսի փոքրացում: Մահացած հիվանդների հյուսվածքաբանական հետազոտություններից ի հայտ են գալիս լյարդային բջիջների ճարպային դիստրոֆիայի և մեռուկացման դրսևորումներ: Ավելին՝ լյարդի դիֆուզ ախտահարում ունեցող հիվանդների շրջանում բարբիտուրատների քնաբեր ազդեցությունը պոտենցվում է և կարող է հիվանդին հասցնել կոմատոզ վիճակի:

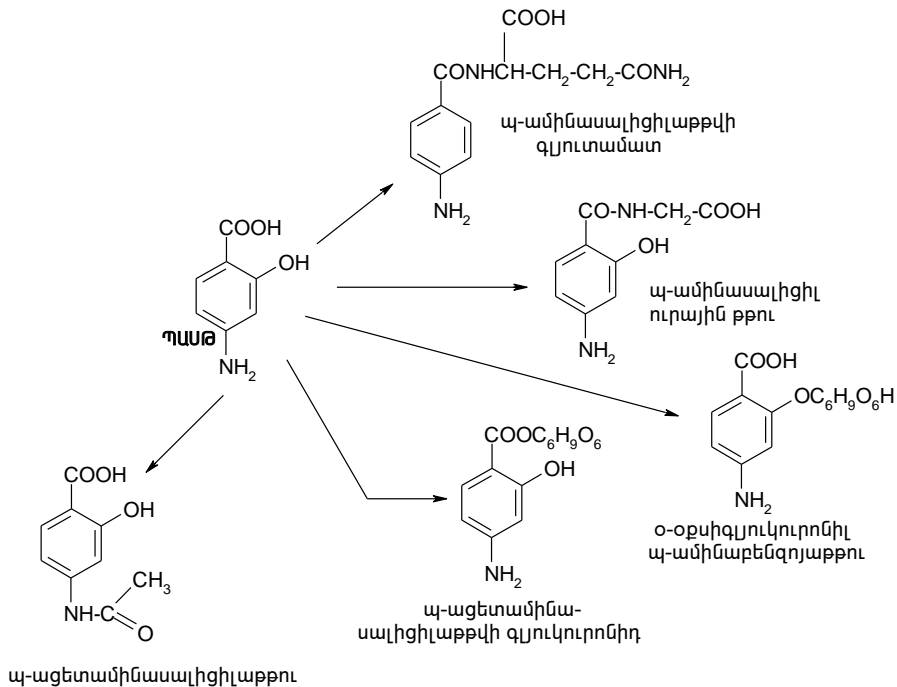
Այստեղից հետևում է, որ լյարդի հիվանդությունների առկայության դեպքում բարբիտուրատների կիրառումը հակացուցված է:

### **6.11. Լյարդի ախտահարում հակապալարախտային դեղերով**

Հակապալարախտային դեղերի մեծամասնությունը ունակ է հարուցելու լյարդի ախտահարում: Օրինակ՝ ՊԱՍԹ-ը առաջացնում է ինտրահեպատալ խլելետազ, ինչպես նաև այդ օրգանի պրենքիմայի ախտահարում, կամ էլ իզոնիազիդով բուժմանը սպառնում է դեղնության և անգամ լյարդի բջիջների մեռուկացման վտանգը: Հնարավոր է նաև զուգորդված գերզգայնություն ՊԱՍԹ-ի և իզոնիազիդի նկատմամբ: Իպրոնիազիդով հարուցված դեղնության կինիկական և լաբորատոր բնութագրերը ծայրահեղ մասն են էպիդեմիկ հեպատիտի դրսևորումներին: Հետևաբար պալարախտով հիվանդների բուժման պրոցեսում լյարդի դեղային ախտահարումների դրսևորման դեպքում սպեցիֆիկ բուժման ընդհատումը հանգեցնում այդ դրսևորումների վերացմանը և տրանսամինազների նորմալացմանը, մինչդեռ վիրուսային հեպատիտի դեպքում կլինիկական և լաբորատոր ախտանշանները՝ դեղնության տարբեր տևականությամբ, չեն տարբերվում:

#### **6.11.1. Պարա-ամինասալիցիլաթթու (ՊԱՍԹ) և նրա ածանցյալները**

ՊԱՍԹ-ով բուժման դեպքում լյարդի ախտահարման և ալերգիկ ռեակցիաների առաջացման հաճախականությունը 5-20% է, իսկ մահացությունը՝ մինչև 10%: Լյարդի ախտահարման ախտանշանները դրսևորվում են բուժման 2-րդ, 3-րդ, և հազվադեպ 4-րդ օրը: Կլինիկական ախտանշանները համապատասխանում են ալերգիկ ռեակցիաների դրսևորումներին. բարձր ջերմաստիճան, եղնջացան, լիմֆադենոպաթիա, որոնք նախորդում են դեղնությանը: Որոշ դեպքերում ալերգիկ ռեակցիաները բացակայում են, և հիվանդությունն ընթանում է պսևդոհեպատիտի նկարագրով:

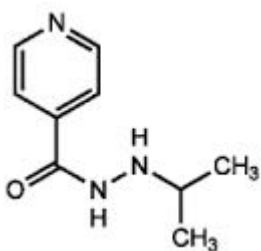


**Նկար 6.18.** ՊԱՍԹ-ի կենսափոխարկման գծանկարը:

Երբեմն դեղերով ախտահարումը կարող է ավարտվել լյարդի ցիռոզի զարգացմամբ, իսկ շատ սուր ընթացքի դեպքում լյարդի զանգվածային նեկրոզը կարող է ունենալ մահացու ելք: ՊԱՍԹ-ը ներծծվում է արագ, դուրս է բերվում մեզով, ինչպես չվերափոխված, այնպես էլ ացետիլացված և գլյուկոլոնային մետաբոլիտների ձևով: Մեզում հայտնաբերվել են նաև դեղի գլիցինային և գլուտամատային կոնյուգատները:

### 6.11.2. Իպրոնիազիդ

Իպրոնիազիդը (**մարսիլիդ**) կլինիկական գործածություն է ներառվել 1952թ.



պալարախտը բուժելու նպատակով (նկ. 6.19): Երբ հայտնի դարձավ վերջինիս էյֆորիածին ազդեցությունը (ՄԱՕ-ի արգելակիչ), ընդլայնվեց դեղի կիրառման շրջանակները, և այն ցուցվեց դեպրեսիայի (ընկճախտի) բուժամիջոց:

**Նկար 6.19.** Իպրոնիազիդի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Չետազայում պարզվեց, որ իպրոնիազիդով բուժմանը սպառնում էր նաև լյարդային բջիջների մեռուկացման և դեղնության վտանգը, ինչը հաստատվեց կլինիկական կիրառության գործընթացում (բուժվողների 5-10%-ի շրջանում): Ըստ Լամբրամի և Յուդի տեղեկատվության՝ մարսիլիդով (իպրոնիազիդ) բուժվող 500.000 հիվանդներից 100-ի դեպքում ի հայտ են եկել տոքսիկ հեպատիտի դրսևորումներ, իսկ դեղնության համախտանիշով 90 հիվանդից 19-ի դեպքում

արձանագրվել է մահացու ելք: Մասնագետների մի խմբի կարծիքով լյարդի ախտահարումը մարսիլիդով ընթանում է բավական ծանր և հանգեցնում է հիվանդների 15-20%-ի մահվան, իսկ մեկ այլ խմբի հիմնավորմամբ սկսվող ախտահարումների 50%-ն է ավարտվում մահվամբ: Ախտահարումը կարող է սկսվել դեղի ընդունումից 20 օր հետո և տևել 2-3 շաբաթ: Դեղնության դրսևորումները կարող են ի հայտ գալ օրական 25-125մգ-ից և ընդհանուր 300-7500 մգ դեղաբաժիններ կիրառելու դեպքում: Լյարդի ախտահարման ախտաբանական նկարագիրը նման է վիրուսային հեպատիտին (բջջային մեռուկացման դիֆուզ օջախներ՝ ինֆիլտրացիայի տարբեր աստիճաններով, երբեմն նաև ինտրահեպատալ խոլեստազի դրսևորումներ), իսկ բուժումը ներառում է հետևյալ միջոցառումները. անկողնային ռեժիմ, համապատասխան սննդակարգ և վիտամիններ, իսկ կորտիկոստերոիդները դրական ազդեցություն չեն թողնում:

ՄԱՕ-ի մյուս ինհիբիտորները, ինչպիսիք են հիդրազինը, ֆեմելզինը, իզոկարբօքսազինը, թեև հազվադեպ, սակայն ունեն հեպատիտ հարուցելու հնարավորություն: Դրա ապացույցն է նշված դեղերով հարուցվող լյարդի զանգվածային մեռուկացման բազմաթիվ դեպքերը՝ այդ թվում նաև լյարդի ցիրոզը, որոնք ունեցել են մահացու ելք:

### 6.11. 3. Իզոնիազին

Իզոնիազինը ազդում է պալարախտի միկոբակտերիաների վրա, ունի մանրէականգ և մանրէասպան հատկություններ:

Դեղի դեղաբանական ազդեցության մեխանիզմի վերաբերող մեկնաբանությունները, որոնք թեև իրարամերժ են, կայանում են հետևյալում՝

1. Համաձայն իզոնիազինի հակապալարախտային ազդեցությանը վերաբերող տեսակետներից մեկի՝ դեղը ներթափանցում է պալարախտի միկոբակտերիաների բջիջներ, օքսիդանում է մինչև իզոնիկոտինաթու և ՆԱԴ-ում զբաղեցնում միկոտինամիդի տեղը (պայմանավորված վերջինիս և դեղի կառուցվածքային նմանությամբ): Նման մեկնաբանությունը տրամաբանական չէ այնքանով, որքանով ցիանքացախաթթվի հիդրոլիզը և հիդրազինային կառուցի ուրիշ դեղեր, պիրիդինի ածանցյալներ չլինելով հանդերձ, in vivo պայմաններում ցուցաբերում են բարձր ակտիվություն:

2. Հայտնի է, որ այն ընկճում է միկոլաթթուների սինթեզը, որոնք պալարախտի միկոբակտերիաների բջջապատի հիմնական կառուցվածքային բաղադրամասերն են: Դրանով է պայմանավորված դեղի բարձր ընտրողականությունը միկոբակտերիաների նկատմամբ, քանի որ մակրոօրգանիզմի, ինչպես նաև այլ տեսակի միկոօրգանիզմների հյուսվածքներում միկոլաթթուներ չկան: Չի բացառվում, որ որոշակի նշանակություն ունի նուկլեինաթթուների սինթեզի ընկճումը դեղով:

3. Իզոնիազինի հակապալարախտային ազդեցության մեխանիզմին վերաբերող մյուս տեսակետը՝ պիրիդօքսալի հետ վերջինիս փոխազդեցությունն է, որը, թերևս, վերաբերում է մակրոհամակարգի (տիրոջ օրգանիզմ) հանդեպ դեղի

ցուցաբերած տոքսիկ ազդեցությանը (Ռոմանովսկու սկզբունք):

4. Այնուամենայնիվ, իզոնիազիդը ներթափանցում է միայն պալարախտի միկոբակտերիաների ոչ դիմակայուն շտամների բջիջներ և չի կլանվում նույնիսկ *Staphylococcus aureus* և *E. Coli* մանրէների կողմից: Թերևս չի բացառվում, որ դեղը լիպոֆիլ հատկություն ձեռք է բերում բջջում եղած մետաղների հետքերի հետ առաջացրած համալիր միացությունների հաշվին (տե՛ս «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ» բաժինը):

Իզոնիազիդով թունավորման խորությունը պայմանավորված է ոչ միայն կիրառման տևողությամբ, այլև զենետիկական պոլիմորֆիզմով (թե ացետիլյատորների որ տեսակին է պատկանում հիվանդը):

Տարբեր ռասայական պատկանելիության անհատների արյան շիճուկում դեղի կոնցենտրացիան կարող է 4 անգամ տարբերվել:

Ղանդաղ ացետիլյատորների արյան պլազմայում արձանագրվում է իզոնիազիդի մեծ կոնցենտրացիա, որի հետևանքով էլ նրանք առավել զգայուն են դեղի թունավոր ազդեցության նկատմամբ: Թեև դեղի ներծծման արագությունը արագ և դանդաղ ացետիլյատորների դեպքում նույնն է, բայց տարբեր է կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը: Եթե արագ ացետիլյատորների դեպքում այն 0,5-1,5 ժամ է, ապա դանդաղ ացետիլյատորների մոտ՝ 2-6 ժամ է, ինչը պայմանավորում է վերջիններիս շրջանում դեղի բարձր կոնցենտրացիայի ստեղծումը պլազմայում:

Իզոնիազիդը և այս շարքի որոշ դեղեր (էթոնամիդ, պիրազինամիդ, թիբոն) առաջացնում են նաև լյարդի բջիջների ախտահարում, ինչը հավանաբար դեղի նկատմամբ այս օրգանի ունեցած բարձր զգայության հետևանքն է: Իզոնիազիդով բուժման պրոցեսում ևս հաճախ են առաջանում վիրուսային հեպատիտին բնորոշ ախտահարումներ և դեղնություն: Լյարդի դեղով ախտահարման հաճախականության խնդրին վերաբերող տարբեր կարծիքներ կան: Ըստ Գերբոքսի և համախոհների՝ դրա հավանականությունը 1% է, իսկ ըստ Լեսի՝ 5%: Ընդհանուր առմամբ դեղի ընդհատումից հետո կլինիկական ախտանշանները վերանում են, լաբորատոր նմուշները մոտենում են բնականոնին: Լյարդի ցիռոզ հարուցելու իզոնիազիդի հատկությունը վերջնականապես ապացուցված չէ, քանի որ պալարախտի դեմ բուժման պրոցեսում այն հաճախ է զուգակցվում ՊԱՍԹ-ի հետ, իսկ վերջինիս հեպատոտոքսիկությանը վերաբերող տեսակետները լիարժեք պարզաբանված են:

Այնուամենայնիվ, համաձայն վերջին գիտական տվյալների՝ երկարատև իզոնիազիդային թերապիան կարող է հանգեցնել բարդությունների, նույնիսկ՝ մահվան: Հիվանդների 10%-ի շրջանում ակտիվանում են լյարդային ֆերմենտները, 10%-ի շրջանում զարգանում է հեպատիտ (հեպատիտով պայմանավորված մահացությունը 0,1% է):

Կան ենթադրություններ, որ իզոնիազիդով բուժման պրոցեսում հեպատիտի առաջացման հավանականությունը պայմանավորված է նաև տարիքային

գործոնով: Երեխաների դեպքում՝ դեղը առաջացնում է լյարդի ստեստոզ, 35-ից բարձր տարիքում մեծանում է վիրուսային հեպատիտով հիվանդանալու վտանգը, թեև հազվագյուտ դեպքերում հայտնաբերվել է լյարդի ենթասուր նեկրոզի դեպքեր՝ մահվան ելքով: Վերջինս կանխարգելման նպատակով՝ բուժման գործընթացում լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակի ստուգման անհրաժեշտություն է առաջանում:

Ղեղի մեծ չափաքանակների կիրառման պայմաններում արգելակվում է կաթնաթթվի կենսափոխարկումը պիրուվատի, որը նպաստում է լակտատ ացիդոզի առաջացմանը:

Իզոնիազիդով թունավորման ախտանշաններն են՝

- ✓ ցնցումները,
- ✓ մետաբոլիկ ացիդոզը,
- ✓ կոնատոզ վիճակը,
- ✓ լուսավախությունը,
- ✓ հիպերթերմիան,
- ✓ հիպերգլիկեմիան:

Կան հավաստի տվյալներ, որոնք վերաբերում են իզոնիազիդով հարուցվող տարածուն կարմիր գայլախտի համախտանիշին:

**Իզոնիազիդի փոխազդեցությունն այլ դեղերի հետ:** Լինելով ՄԱՕ-ի ինհիբիտոր՝ նրան հատուկ է թիրամինային համախտանիշը, որը դժվարացնում է որոշ դեղերի մետաբոլիզմը: Թունավորումների դեպքում թեթև ցնցումները հանվում են գերկարճատև ազդեցությամբ բենզոդիազեպիններով, իսկ առավել բարդացած դեպքերում ցուցված է պիրիդոքսին (1գ իզոնիազիդին՝ 1գ պիրիդոքսին):

#### 6.11.4. Պիրազինամիդ

Պիրազինամիդը կիրառվում է պալարախտի ամենածանր ընթացող ձևերի դեպքում, որը անգամ թերապևտիկ չափաքանակներով ունակ է ազդելու լյարդի ֆունկցիոնալ գործունեության վրա: Լյարդի ախտահարումը պիրազինամիդով ընթանում է հեպատիտի նկարագրով, որը զարգանում է բուժման առաջին երեք ամիսների ընթացքում՝ հիվանդների 15%-ի դեպքում (3գ/օր դեղաբաժին ընդունելու պայմաններում): Չետևաբար անհրաժեշտ է պարբերաբար վերահսկել լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը, հատկապես տրանսամինազները, քանի որ չի բացառվում լյարդի դեղին ատրոֆիայի զարգացման վտանգը: Օրգանի ախտահարման առաջին իսկ ախտանշանների դեպքում դեղի ընդունումն անհրաժեշտ է դադարեցնել: Եթե հիվանդությունը չի խորացել, դեղի ընդունման դադարից հետո ախտահարումը անցնում է հետաճի փուլ, իսկ մասնավոր դեպքերում կարող է դեղնությունը անհետանալ:

#### 6.11. 5. Հիդրազին հիդրատ

Հիդրազինն անգույն հեղուկ է, օդում ծխում է, հոտով հիշեցնում է ամոնիակին: Հիդրազինի, հիդրազին հիդրատի և դրանց ածանցյալ հանդիսացող



միացությունների ՍԹԿ-ն 0,1մգ/մ<sup>3</sup> է: Վերոհիշյալ նյութերը հիմնականում կիրառվում են որպես ինսեկտոֆունգիցիդներ, մեթիլ հիդրազինը՝ որպես հրթիռային վառելանյութի բաղադրամաս, իսկ որոշ հիդրազիններ էլ՝ լավագույն հակաօքսիդիչներ են: Հիդրազինն օրգանիզմ է անցնում շնչառական օրգաններով և մաշկով: Օժտված է կունուլացվելու ունակությամբ, մաշկի և լորձաթաղանթների վրա թողնում է գրգռիչ ազդեցություն: Թեև հիմնականում այն ախտահարում է արյան համակարգը, սակայն զերծ չէ նյարդային համակարգը, լյարդը և ներքին օրգաններն ախտահարելու ունակությունից: Սուր թունավորումները հանգեցնում են նախ՝ գիտակցության կորստի, իսկ ավելի ուշ զարգանում է տոքսիկ հեպատիտ:

Հիդրազին հիդրատի քրոնիկական ազդեցությամբ ենթարկվող պրոֆեսիոնալների շրջանում արձանագրվել է վեգետատիվ անոթային դիսֆունկցիա, անեմիա, հիպոխլեատերիմենիա և լյարդի ֆունկցիայի փոփոխություններ: Այն ունակ է առաջացնելու վերին շնչառական ուղիների բորբոքում, կոնտակտային դերմատիտ: Թունավորումների դեպքում առաջին օգնությունը ներառում է.

ա) Շնչառական ուղիների ախտահարման դեպքում իրականացնել տաք և թաց հիմնային իմհալացիա: Ցուցված է կողեին, դիոնին, խորխաբեր միջոցներ:

բ) Լյարդի ֆունկցիայի խանգարման դեպքում ցուցված են ածխաջրերով և սպիտակուցներով հարուստ սննդակարգ, գլյուկոզի ն/ե ներարկում ասկորբինաթթվի հետ, լիպոտրոպ դեղեր, վիտամին B<sub>12</sub>:

գ) ԿՆՀ-ի խանգարումների դեպքում բուժման այլ մեթոդներին համատեղ նպատակահարմար է գլուտամինաթթվի, վիտամին B<sub>2</sub>-ի, B<sub>6</sub>-ի և PP-ի կիրառումը:

Հիդրազինի ածանցյալներից հեպատոտոքսիկ հատկություն ցուցաբերող նյութերի շարքում ուշագրավ է *Gyromitra esculanta* ընտանիքին պատկանող «Մորկեղասունկը» (տես նյարդատոքսիկ), որը ստանոքսում հիդրոլիզվում է խիստ թունավոր N-մեթիլ հիդրազինի, իսկ վերջինիս միկրոսոմալ օքսիդացումը հանգեցնում է անկայուն դիազենի առաջացմանը: Դիազենից անջատվող բարձր ռեակցիոնունակությամբ օժտված միջնորդանյութ մասնիկները՝ լինելով ալկիլացնող ազդակներ, առաջացում են լյարդի բջիջների ցիտոլիզ (տես «Նյարդատոքսիկություն»):

## 6.12. ՈՍՐԲԴ-ի ներկայացուցիչներ

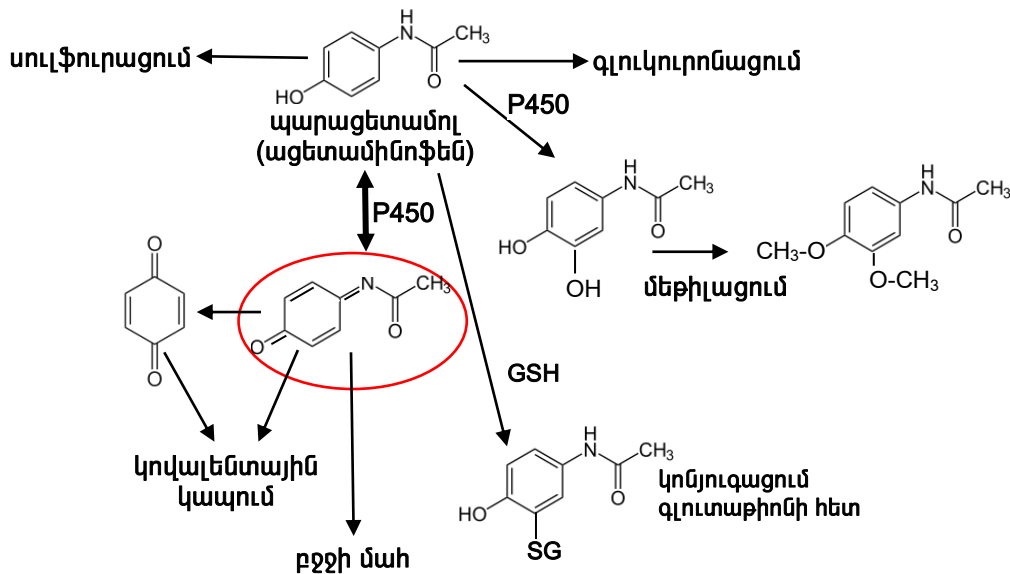
Լյարդի տարաբնույթ ախտահարումներ (ընդհուպ մինչև լյարդի նեկրոզ) կարող են դիտարկվել ՈՍՐԲ որոշ դեղերի (ինդոմետացին, սուլինդակ, դիկլոֆենակ, պիրոքսիկամ, պարացետամոլ) երկարատև կիրառման պայմաններում: Թունավորման պատճառը առաջացող ցիտոտոքսիկ մետաբոլիտներն են, որոնք լյարդի գլուտաթիոնային պահուստների հյուժման պատճառով (տես «Նեֆրոտոքսիկ թույլներ» բաժնում) չեն կարող վնասագերծվել:

### 6.12.1. Պարացետամոլ (ացետամինոֆեն)

Ացետամինոֆենի թունաբանական վերլուծությունն առավել կարևորվում է նրանով, որ այն ներառված է 100 և ավելի դեղերի բաղադրության մեջ: Դեղն

ԱՄՆ-ում հայտնի է ացետամինոֆեն, իսկ Եվրոպայում՝ պարացետամոլ անվամբ: Վերջինս համապատասխանում է նրա քիմիական անվանմանը: Ացետամինոֆենը արագ և ամբողջովին ներծծվում է աղեստամոքսային համակարգից, առավելագույն կոնցենտրացիան արյան պլազմայում ստեղծվում է 30-60 րոպեի ընթացքում, կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը  $t_{1/2}=2-4$  ժ է: Ցավազրկող դեղերի անալգետիկ ազդեցությունն հատկապես արտահայտվում է բորբոքային պրոցեսների դեպքում: Այդ պայմաններում բորբոքման հատվածում ձերբազատվում են պրոստագլանդիններ և փոխազդում բորբոքային այլ միջնորդանյութերի հետ, որի հետևանքով ցավի ռեակցիան ուժեղանում է: Դեղի ցիկլոօքսիգենազը պաշարելու ունակությունը հանգեցնում է պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճմանը ԿՆՅ-ում, բայց ոչ պերիֆերիկ հյուսվածքներում: Պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճումը նպաստում է ցավազրկող ազդեցության ձևավորմանը. այտուցի վերացմանը, նվազեցնում ճնշումը ընկալիչային վերջավորություններում և նպաստում ցավի զգացողության թուլացմանը:

Ոչ ստերոիդային ցավազրկողները բնորոշվում են նաև ջերմիջեցնող հատկությամբ, որը նույնպես պայմանավորված է պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճմամբ: Իսկ վերջիններս ցուցաբերում են պիրոգեն ազդեցություն հիպոթալամուսում (ենթատեսաթմբում) տեղակայված ջերմակարգավորման կենտրոնի վրա: Առավելապես ակտիվ պիրոգեն է պրոստագլանդին E<sub>1</sub>-ը: Հետևաբար պարա-ամինոֆենոլի ածանցյալներին հատուկ են ցավազրկող և ջերմիջեցնող, բայց ոչ հակաբորբոքային հատկություններ:



Նկար 6.20. Պարացետամոլի կենսափոխարկման գծապատկերը:

Ի տարբերություն ացետիլսալիցիլաթթվի՝ ացետամինոֆենը չի վտանգում ստամոքսի լորձաթաղանթը և չի ազդում թրոմբոցիտների մակարոդելիոլային վրա: Օրգանիզմի բնականոն մետաբոլիկ կարգավիճակի պայմաններում դեղի

90%-ը լյարդում առաջացնում է մեզով արտազատվող գլյուկուրոնիդային և սուլֆատային կոնյուգատներ: Դեղի 2%-ն արտազատվում է երիկամներով (անփոփոխ), իսկ 5%-ը լյարդում կենսափոխարկվում է ցիտոքրոմ P-450 համակարգի (հիմնականում CYP2E<sub>1</sub> և CYP1A<sub>2</sub>) ֆերմենտներով՝ առաջացնելով պ-խինոնային բնույթի ակտիվ մետաբոլիտներ (նկ. 6.20):

Տվյալ մետաբոլիկ փուլում սինթեզվում է միջանկյալ և ռեակցիոնունակ N-ացետիլ-պարաբենզոխինոնինը (N-ացետիլ-միդոկվինոն), որի թունազերծումը կատարվում է գլուտաթիոնով, իսկ հեռացումը՝ երիկամներով: Եթե գլուտաթիոնի կոնցենտրացիան բնականոնի նկատմամբ նվազում է 30%-ով, կամ խախտված է երիկամների ֆունկցիան, նշված մետաբոլիտը կապվում է հեպատոցիդների թաղանթներում առկա սպիտակուցների սուլֆիդրիլ խմբերի հետ՝ առաջացնելով լյարդի բջիջների մեռուկացում: Եթե ացետամինոֆենի կոնցենտրացիան օրգանիզմում շատ բարձր է (տոքսիկ չափաքանակ), ապա այն ամբողջովին հագեցնում է սուլֆատացման փուլը, իսկ մնացած և հիմնական մասը փոխարկվում է P-450-ով՝ վերածվելով ակտիվ մետաբոլիտների:

Հասուն տարիքի մարդկանց շրջանում թունավորումները զարգանում են 150 մգ/կգ դեղաբաժիններով: Հեպատոտոքսիկության ախտանշաններ դրսևորվում են մեծ դեղաբաժինների դեպքում՝ 24 ժամվա ընթացքում: Տրանսամինազի ակտիվության աճ դիտարկվում է 12 ժամվա ընթացքում, որին հաջորդում են ցավը և լարվածությունը որովայնի վերին աջ հատվածում, դեղնություն, փսխում: Ծանր դեպքերում թունավորությունը հարաճում է կոագուլապաթիայով և էնցեֆալոպաթիայով զուգակցված լյարդային անբավարարության, որին զուգահեռ զարգանում են ուղեղի այտուց և մահ: Թունավոր չափաբաժիններն առավելագույն թերապևտիկին գերազանցում են երեքից չորս անգամ: Ոչ լայն թերապևտիկ դիապազոնը դեղի հիմնական թերությունն է:

Լյարդի՝ ացետամինոֆենային թունավորումներից առաջացող ախտահարման վտանգն առավել մեծ է հետևյալ պայմաններում.

ա) Այն հիվանդների դեպքում, որոնց օրգանիզմում ացետիլբենզոխինոնին մետաբոլիտի առաջացումն ընթանում է առավել ինտենսիվ կամ վերջինիս թունազերծման ինտենսիվությունը ընկճված է:

բ) Երբ ցիտոքրոմ P-450 համակարգի ֆերմենտների մակածման ինտենսիվությունը մեծանում է հակացնցումային դեղերի կամ ռիֆամպին ընդունող հիվանդների, ինչպես նաև քրոնիկական ալկոհոլիզմով տառապողների շրջանում:

գ) Վերականգնված գլուտաթիոնի քանակը նվազում է մահ քաղցած և միհար հիվանդների, ինչպես նաև այս կամ այն վարակի առկայության դեպքում,

դ) Երբ քրոնիկական ալկոհոլիզմով տառապողների օրգանիզմում ցիտոքրոմ P-450 իզոէնզիմների մակածման հետևանքով մեծանում է լյարդի տոքսիկ ախտահարման վտանգը (այդպիսի հիվանդների նկատմամբ պահանջվում է հատուկ ուշադրություն):

ե) Ացետամինոֆենն ունակ է անցնելու ընկերքային պատնեշով և առաջացնելու պտղի լյարդի ախտահարում, որտեղ արդեն իսկ գործում են մոնօք-

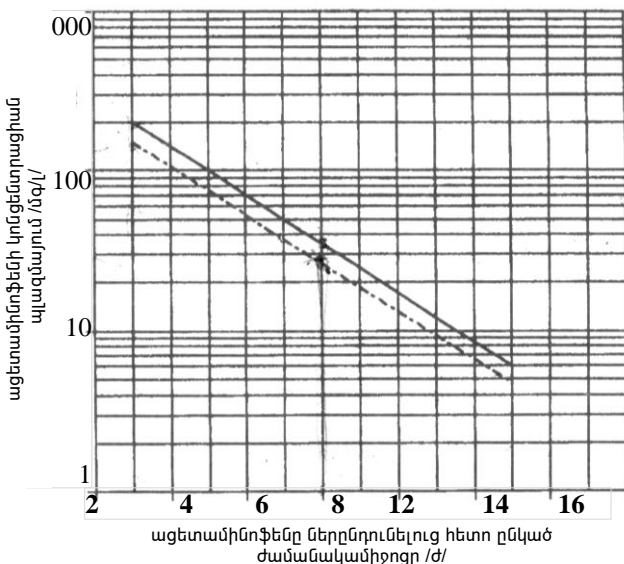
սիզենագ համակարգի լարդային ֆերմենտները: Դա տեղի է ունենում հղիության 14-16-րդ շաբաթներում, երբ մոր օրգանիզմի վրա դեղի վտանգավոր ազդեցության հետևանքով մեծանում է պտղին սպառնացող տոքսիկ ազդեցությունը: Ուստի պարացետամոլային թունավորման անգամ ամենավոքը կասկածի դեպքում հղիներին ներարկվում է ացետիլցիստեին՝ չսպասելով արյան մեջ դեղի բաղադրությունը բացահայտող լաբորատոր արդյունքներին:

**Ացետամինոֆենային թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ:**

Որպես ացետամինոֆենի հակաթույն ԱՄՆ-ում կիրառվել է N-ացետիլցիստեին (մուկոմիստ): Ենթադրվում է, որ հակաթույնն ազդում է նախ՝ որպես ցիստեինի, ապա՝ գլուտաթիոնի նախորդանյութ: Վերականգնելով գլուտաթիոնի պահուստները՝ հակաթույնը N-ացետիլ-պարաբենզոխինոնիմի թունագերծման համար տրամադրում է լրացուցիչ սուլֆիդիդիլային խմբեր: Մյուս կողմից այն հեշտացնում է չկենսավորարկված ացետամինոֆենի սուլֆատացումը, որի շնորհիվ կրճատվում է տոքսիկ մետաբոլիտների առաջացումը: Կան տվյալներ, որ հակաթույնը մեծացնում է կայծակնային լարդային անբավարարությամբ պայմանավորված ացետամինոֆենային թունավորման դիմադրությունը՝ նաև ազատ ռադիկալներ կապելու ունակության շնորհիվ:

Այդ նպատակին է ծառայում նաև պարացետամոլի և մեթոնիմի զուգորդված պատրաստուկը՝ պամատոնը:

Լյարդի տոքսիկ ախտահարման վտանգը պարացետամոլով կանխատեսելու նկատառումով 1975թ. առաջարկվել է Ռանակ-Մետյուլի նոմոգրաման՝ ստեղծված է 1971թ. Պրեսկոտի (Մեծ բրիտանիա) կողմից համակարգված կլինիկական տվյալների հիման վրա:



**Նկար 6.21.** Ռանակ-Մետյուլի նոմոգրաման:

- կանխատեսվող թունավորում
- ..... հնարավոր թունավորում

Նոմոգրաման նախատեսված է ացետամինոֆենոլ թունավորված հիվանդի մոտ լյարդի ախտահարման վտանգի կանխատեսման նպատակին: Ացետամինոֆենի կոնցենտրացիան արյան մեջ որոշվում է դեղն ընդունելուց 4 ժամ և ավելի ուշ՝ հաշվի առնելով, որ դեղի ներծծումը և կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը կազմում է 4 ժամ: Ելային նոմոգրաման մի ուղիղ է, որը միացնում է 300մգ/լ (շիճուկում ացետամինոֆենի կոնցենտրացիան) և 4 ժամ (դեղի ընդունումից հետո ընկած ժամանակահատվածը) կոորդինատներով կազմված կետը՝ 45մգ/լ և 15 ժամ կոորդինատներով կետին: Եթե դեղի կոնցենտրացիան արյան մեջ այդ գծից բարձր է, ապա հիվանդի մոտ առկա է լյարդի ախտահարման վտանգը: Ուղիղը, որով միանում են 200մգ/լ;4ժամ և 15մգ/լ;4 ժամ կոորդինատներով կետերը՝ ցույց է տալիս թունավորման հնարավոր ռիսկի մակարդակը: Չեղինակը ավելացրել է նաև «պահուստային» ուղիղ, որը միացնում է 200մգ/լ;4 ժամ կոորդինատներով կետը՝ 15մգ/լ;15 ժամ կոորդինատներով կետին: Վերջինս գնահատում է այն հնարավոր վտանգը, ինչը պայմանավորված է դեղի ոչ ճշգրիտ կոնցենտրացիայի կամ էլ այն դեպքերի համար, երբ թունավորումից անցել է զգալի ժամանակ: Չամենատելով ընդունումից 4 ժամ հետո հիվանդի շիճուկում ստեղծված և նոմոգրամայում նշված կոնցենտրացիաները, կարելի է կռահել տոքսիկ ախտահարման հավանականության մասին: Ներկայումս ԱՄՆ-ում ացետիլցիստեինով բուժումը նշանակում են բոլոր այն հիվանդներին, ում մոտ արյան մեջ դեղի կոնցենտրացիան հնարավոր «վտանգի գծից» բարձր է: Ացետիլցիստեինի ընդունումն առաջիկա 8 ժամում (թունավորումից հետո) 100%-ով պաշտպանում է լյարդն ախտահարումից:

Ի տարբերություն հասուն տարիքի՝ մանկական տարիքին հատուկ է լյարդում սուլֆատացման պրոցեսների առավել ինտենսիվությունը (հասուն տարիքում օրգանիզմում գերակշռող է գլյուկուրոնիդային կոնյուգացման գործընթացը), ուստի ֆենացետինը վերջիններիս շրջանում ավելի սակավ կարող է թունավորումների պատճառ լինել: Չետևաբար երեխաներին ացետիլ-ցիստեինի կիրառումը որպես հակաթույն խորհուրդ չի տրվում այնքան ժամանակ, մինչև ացետամինոֆենի չափաքանակը չնեժանա 150 մգ/կգ -ից:

### 6.12.2. Պիրազոլոնի ածանցյալ դեղեր: Բութադիոն

Պիրազոլոն-5-ի ածանցյալ դեղերը (որոնք կիրառվում են որպես ցավազրկող և հակաբորբոքային միջոցներ են), բուժվածների 50%-ի շրջանում երբեմն առաջացնում են լյարդի թեթև ախտահարումներ: Դրանք կարող են դրսևորվել հեպատիտի ձևով՝ դեղնության տարբեր աստիճանով և օրգանի ֆունկցիոնալ խանգարումներով: Ախտահարման դրսևորումներն ի հայտ են եկել բութադիոնով բուժված հիվանդների 1%-ի դեպքում: Փորձարարական հետազոտությունների արդյունքներից պարզվել է, որ ախտահարումը այդ օրգանի բարձր զգայնության հետևանքն է:

**Բութադիոն:** Լյարդի կլինիկական ախտահարումը դեղով երբեմն դրսևորվում է համաճարակային (էպիդեմիկ) հեպատիտով կամ լեղականգով (խուլես-

տագ): Թեև հիմնականում գերակշռում է սպոնտան և լրիվ ապաքինման հավանականությունը, բայց մասնագիտական գրականությանը հայտնի են նաև մահացու դեպքեր: Լյարդի ախտահարման կլինիկական նկարագիրը դրսևորվում է տարբեր ախտանշաններով, երբեմն ամբողջությամբ դրսևորվում է էպիդեմիկ հեպատիտի, իսկ որոշ դեպքերում էլ էպիդեմիկ հեպատիտի և խոլեստազի համատեղ նկարագրով:

Յուսվածքաբանական հետազոտությունները (էնչեյման և համահեղինակներ)՝ ուղղված բուժադիոնի վեցամսյա գործածության հետևանքներին, վերաբերում են լյարդի հետնեկրոտիկ ցիռոզի դրսևորումների բացահայտմանը:

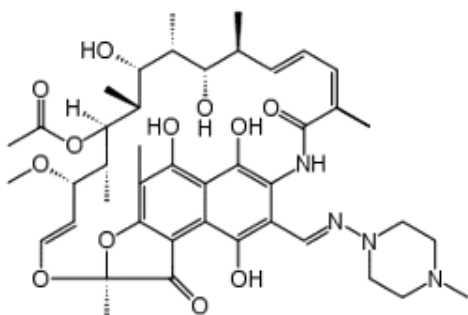
### 6.12.3. Ատոֆան (ցինկոֆեն)

Անցյալում բավական երկար ժամանակ ատոֆանը կիրառվում էր ռևմատիկ բուժումների նպատակով: Չետագայում պարզվեց, որ լյարդային ախտահարումների առումով այն խիստ տոքսիկ է և հաճախ է առաջացնում հեպատոնեֆրիտ: Չեպատիտը զարգանում է աստիճանաբար, որի բուժման ընթացքում կանխատեսում է բարորակ զարգացում և 6-8 շաբաթվա ընթացքում արձանագրվում է բարենպաստ ելք:

Դիքլոֆենակլը և նապրոքսենը նույնպես ՈՍՀԴ-ի այն ներկայացուցիչներից են, որոնք այսօրվա դասակարգմամբ լրացնում են հեպատոտոքսիկություն ցուցաբերող դեղերի շարքը:

### 6.13. Լյարդի ախտահարում հակաբիոտիկներով

Նկարագրված են հակաբիոտիկների ազդեցությամբ լյարդի ախտահարման դեպքեր, որոնք հատկապես դրսևորվում են դրանց երկարատև կիրառման պայմաններում և հայտնաբերվում լյարդի բջիջների միտոքոնդրիումներում: Ռիֆամպինը (նկ. 6.22) հակապալարախտային դեղ է, դասվում է հեպատոտոքսիկների շարքին, թեև մեծ դեղաչափերի դեպքում առաջացնում է ենթաստամոքսային գեղձի դիսֆունկցիայի և լեյկոպենիայի, իսկ որոշ պայմաններում՝ ֆլեբիտի և նույնիսկ թոքային այտուցի դրսևորումներ:



Նկար 6.22. Ռիֆամպին:

Ակտիվացնելով ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազ համակարգի ֆերմենտները և դրանով իսկ բազմաթիվ դեղերի (հակամակարոդիչներ, բարբիտուրատներ, բենզոդիազեպիններ, β-պաշարիչներ, կալցիումի ներհակորդներ) մետաբոլիզմը՝ նվազեցնում է վերջիններիս կոնցենտրացիան արյան մեջ՝ անհամատեղելի դարձնելով դրանց միաժամանակյա կիրառումը: Այն նպաստում է լյարդային ֆերմենտների ակտիվության աճին, դանդաղեցնում բրոմսուլֆոֆտալեի-

նի դուրսբերումը յարդային բջիջներից:

Ռիֆամպիցինով բուժվելու դեպքում մաշկային ծածկույթները և լորձաթաղանթը դառնում են աղյուսագույն, որն արագ անհետանում է:

Թունավորումների դեպքում առաջին հերթին անհրաժեշտ է կիրառել՝

✓ վերականգնիչ միջոցառումներ՝ շնչառական անցանելիությունն ապահովելու նպատակով,

✓ աղիքների լվացում (ակտիվացված ածխի բազմակի օգտագործմամբ):

Հեմոդիալիզն աննշան է նվազեցնում արյան մեջ եղած դեղի քանակը:

**Ռիֆաբուտին:** Հեպատոտոքսիկ դեղ է (ռիֆամպիցինի շարքից), մեծացնում է յարդային ֆերմենտների՝ այդ թվում նաև ցիտոքրոմի, ակտիվությունը, հարուցում թրոմբոցիտոպենիա: Լինելով ռիֆամպիցինի կառուցվածքային նմանակը՝ առաջացնում է մաշկի և լորձաթաղանթների աղյուսագույն գունավորում և մեծացնում ցիտոքրոմ ֆերմենտի ատիվությունը:

### 6.13.1. Տետրացիկլիններ

Նկարագրված են հակաբիոտիկների ազդեցությամբ յարդի ախտահարման դեպքեր, որոնք մասնավորապես դրսևորվել են տետրացիկլինի, տերամիցինի և քլորտետրացիկլինի երկարատև կիրառման պայմաններում: Տետրացիկլիններով բուժումը, հատկապես տենդային վիճակներում բարդացնում է յարդի վրա վերջիններիս ունեցած առավել վտանգավոր ազդեցությունը: Այն հանգամանքը, որ տետրացիկլինը կուտակվում է յարդի միտոքոնդրիումի բջիջներում, փաստում է վերջինիս՝ յարդի ֆունկցիոնալ ախտահարումներ առաջացնելու ունակության մասին, ինչն առավելապես վտանգավոր է հղիության շրջանում: Լյարդի ճարպային ինֆիլտրացիա է արձանագրվել տերամիցինի և քլորտետրացիկլինի հաճախակի կիրառումից: Վերջինս, սակայն, բազմաթիվ տոքսիկ ախտահարումներ հարուցելու պատճառով հանված է գործածությունից: Տետրացիկլինն առաջացնում է յարդի ստեատոզ հատկապես ն/ե ներարկման դեպքում: Մեծ դեղաչափերի դեպքում (2-3 գ/օր) զարգացող յարդի բջիջների ախտահարումն ընթանում է դեղնության դրսևորմամբ, որը երբեմն վերածվում է յարդային անբավարարության՝ մահացու ելքով: Տետրացիկլինի (2,5 գ/օր, ն/ե) չափաքանակների գերազանցումը հանգեցնում է օլիգուրիայի զարգացման, մնացորդային ազոտի աճի, հեմոռազիկ դիաթեզի և դեղնության, որն առավելապես արտահայտվում է հղիների դեպքում: Փորձարկվող կենդանիների դեպքում տետրացիկլինի թունավոր դեղաչափերը հանգեցնում են լիպոպրոտեինների սինթեզի ընկճմանը: Լյարդի կլինիկական ախտահարում ծագում է բուժման սկզբնական օրերին: Որոշ դեպքերում յարդի ախտահարմանը զուգընթաց՝ դիտվում է ազոտեմիայով և ացիդոզով սկսվող երիկամային խողովակիկների ախտահարում, որոնք մեծամասամբ ենթակա չեն բուժման և ավարտվում են մահով: Մի կողմից դեղաբաժինների, մյուս կողմից ախտահարման հաճախականության և աստիճանի միջև կապը այդ օրգանի վրա նշված դեղերի ուղղակի տոքսիկ ազդեցության

(քան թե հակաբիոտիկների հանդեպ այդ օրգանի բարձր զգայնության) ապացույցն է:

Պենիցիլինը և քլորամֆենիկոլը (լևոմիցետին) հազվադեպ կարող են հարուցել լյարդային ախտահարումներ, իսկ էրիթրոմիցինը մի փոքր ավելի հաճախ (եթե հաշվի առնենք, որ այս դեղով բուժվող միլիոն հիվանդներից ընդամենը 23-ի դեպքում է արձանագրվել լյարդի ախտահարում) է առաջացնում խառը բնույթի էրիթրոմիցինային դեղնություն, որը դրսևորվում է կան վիրուսային հեպատիտով, կան խոլեստազով: Այն փաստը, որ լյարդի ախտահարման մնան դրսևորումները չեն վերարտադրվում փորձակենդանիների դեպքում, ընդամենը այդ դեղի նկատմամբ լյարդի ցուցաբերած բարձր զգայնության ապացույցն է:

Որոշ մասնագետների տվյալներով՝ օլեանդամիցինը (1գ-ից 15 օր տևողությամբ) բուժվող 50 հիվանդների 60%-ի շրջանում հանգեցնում է լյարդի ախտահարմանը բնութագրական դրսևորումների, որը սակայն կարգավորվում է դեղը դադարեցնելուց հետո:

#### **6.14. Լյարդի ախտահարում սուլֆանիլամիդներով**

Լյարդի դեղային ախտահարման դեպքերի 0,6%-ը կարող է սուլֆանիլամիդների կիրառման հետևանք լինել, որը կարող է դրսևորվել ներլյարդային լեղականգով (ինտրահեպատալ խոլեստազ) կամ բջջաբանական (ցիտոլոգիական) դեղնությամբ: Դեղնությունը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր դրոգապատճառներով՝ հեմոլիզով, խոլեստազով, լյարդի պարենքիմի տոքսիկ ախտահարումներով, լեղուղիների ախաբանական վիճակով և այլն: Ընդ որում, լյարդի ախտահարման դեպքերը բնորոշ են ինչպես սուլֆանիլամիդներով երկարատև բուժման գործընթացին, այնպես էլ դրանց միանվագ կիրառման և նույնիսկ բուժման ավարտից հետո: Որպես սուլֆանիլամիդների ուղղակի թունավոր ազդեցության հետևանք նկարագրված են լյարդի տեղային կամ ցրված նեկրոզի դեպքեր: Նորագույն և դեպո-սուլֆանիլամիդները, ի տարբերություն նախորդ սերնդի սուլֆանիլամիդների, լյարդի ախտահարումներ հարուցելու առումով առավել կայուն կարգավիճակում են: Սուլֆանիլամիդներով լյարդի ախտահարման պաթոգենեզը մինչև վերջ բացահայտված չէ, սակայն կան ենթադրություններ լյարդի բջիջների վրա դեղի ունեցած ուղղակի տոքսիկ ազդեցության, դեղի նկատմամբ լյարդային բջիջների բարձր զգայնության, լյարդի թունագերծող ֆունկցիաների խաթարման, ինչպես նաև անլուծելի ացիլացված միացությունների առաջացման վերաբերյալ: Դրանք հանգեցնում են լեղուղիների խցանումների, և չի բացառվում աուտոիմուն պրոցեսների զարգացման հնարավորությունը:

Սուլֆանիլամիդներով լյարդի ախտահարման կլինիկական դրսևորումներն ընթանում են թույլ արտահայտված կամ չափավոր դեղնությամբ և օրգանի աննշան մեծացմամբ: Ախտահյուսվածաբանական փոփոխությունները մնանալում են վիրուսային հեպատիտին բնորոշ փոփոխություններին:

Վերականգնումն ընթանում է արագ, թեև դրսևորվող դեղնությունը կարող է



ունենալ տևական ընթացք (երեք ամիս և ավելի): Մահացու դեպքերը բնութագրվել են զանգվածային նեկրոզի դրսևորումներով: Այլ օրգաններին բնորոշ ալերգիկ դրսևորումների դեպքում՝ հիվանդի լյարդում հայտնաբերվել են յուրատեսակ ինֆիլտրացիաներ, իսկ հարպորտալ հատվածում՝ եոզինոֆիլային գրանուլոցիտներ:

#### **6.14.1. Հակադիաբետիկ սուլֆանիլամիդներ**

Հակադիաբետիկ սուլֆանիլամիդները, թեև հազվադեպ, սակայն կարող են հանգեցնել լյարդի ախտահարման՝ պսևդոհեպատիտի կամ ինտրահեպատալ խոլեստազի նկարագրով (ներլյարդային լեղականգ): Նման դեպքերում՝ բրոնսուլֆոֆտալեինի դանդաղեցված դուրսբերման և հիմնային ֆոսֆատազի մակարդակի բարձրացման ֆոնի վրա դեղնությունը դրսևորվում է հազվադեպ (0,1-1,4%): Մինչդեռ տոլբութամիդի միանվագ ներարկումն արագացնում է բրոնսուլֆոֆտալեինի դուրսբերումը լյարդով: Նման ազդեցություն ցուցաբերում են որոշ հիպոգլիկեմիկ հատկություն ցուցաբերող սուլֆանիլամիդներ, ինչպիսիք են բիզուլանիդինը, կարբութամիդը, մետահեքսանամիդը և հատկապես քրորպրոպամիդը:

Ըստ Նյու-Յորքի ԳԱ-ի ստացված տեղեկատվության՝ քլորպրոպամիդով բուժված 1819 հիվանդներից 14-ի դեպքում արձանագրվել է դեղնություն: Եվրոպայում գլիբութիազոլը համարվում է ոչ թունավոր, սակայն Կանադայում նրա կիրառությունն արգելված է, որովհետև 31 բուժված դիաբետիկներից 17-ի դեպքում նկատվել է ֆունկցիոնալ լյարդային թեստի խանգարումներ, իսկ 6-ի դեպքում բիլիռուբինի մակարդակի բարձրացում, իսկ մահվան ելքի դեպքում հայտնաբերվել է լյարդի զանգվածային մեռուկացում և ինտրահեպատալ խոլեստազի նկարագիր:

Լյարդն ախտահարող նյութերի շարքում տեղ են զբաղեցնում հիպոգլիկեմիկ այլ դեղեր: Ը դասի հակաշաքարային դեղ է տրոզլիտազոնը (Rezulin), որը մեծացնում է բջիջների զգայնությունը ինսուլինի նկատմամբ: Վերջինս և նրան հարող մի քանի նմանակներ ցուցված են ինչպես էնդոգեն ինսուլինի անբավարար քանակների, այնպես էլ նրա հանդեպ դիմակայունության զարգացման պայմաններում: Տրոզլիտազոնի հեպատոտոքսիկությունը հայտնի դարձավ այն բանից հետո, երբ վերջինս շուրջ 6 տարի շուկայում էր և նշանակվել էր արդեն 800 000 հիվանդի:

#### **6.14.2. Հակաթիրեոիդային սուլֆանիլամիդներ**

Թիրեոտոքսիկոզի դեմ սուլֆանիլամիդային բուժում ստացող 43 հիվանդներից 8-ի դեպքում հայտնաբերվել (Գարգիլ, Լեսսեր) են լյարդի ախտահարման տարբեր, իսկ 2-ի դեպքում՝ նաև դեղնություն և էքստրահեպատալ խոլեստազի դրսևորումներ: Հակաթիրեոիդային դեղերով թունավորվածների ախտահյուսված քաբանական հետազոտություններից պարզվել է, որ հարպորտալ հատվածում առկա են լյարդի բջիջների զանգվածային մեռուկացման և ներլյարդային լեղականգի արտահայտված դրսևորումներ:

Միզամուղ սուլֆանիլամիդներին վերաբերող տվյալները սակավ են՝ թե՛ որպես խոլեստատիկ, թե՛ հեպատոցելյուլյար տեսակի դեղնություն առաջացնող դիուրետիկների: Այնուամենայնիվ լյարդի քրոնիկական ախտահարումների հարուցման օրինակները բավականին շատ են: Խոլեստատիկ տեսակի դեղնություն և ագրանուլոցիտոզ հարուցող դեղեր են նաև պրոպիլթիոուրացիլը, մեթիլթիոուրացիլը և ամինաթիազոլը:

### 6.15. Լյարդի ախտահարում անզգայացնողներով

**Չալոտան (CF<sub>3</sub>CCIBrH):** Որպես անզգայացնող միջոց՝ հալոտանն առաջին անգամ կիրառվել է 1956թ: Վերջինիս պայթյունասանվտանգությունը այն արժեքավոր հատկությունն է, որն ընծեռնեց վիրահատական պրակտիկայում դեղի կիրառելու նպատակահարմարությունը: Թեև լյարդի ախտահարման հաճախականության հարցը հալոտանային անզգայացման պայմաններում վիճելի է, այնուամենայնիվ վիճակագրական տվյալների համաձայն 500.000 հալոտանային անզգայացումից արձանագրվել է 11 դեղնության դեպք, որից 6-ը՝ մահացու ելքով: Ըստ վերջին տարիների վիճակագրական տվյալների՝ տարեցների շրջանում հալոտանային անզգայացման 100.000 դեպքից արձանագրվել է լյարդի ախտահարման միայն մեկ դեպք: Չարկ է նշել, որ լյարդի տոքսիկ ախտահարման դեպքերի 75%-ը սկսվում է հալոտանի միքանիանգամյա կիրառումից: Թեև դեղնության ախտածնությունը անբացատրելի է, այնուամենայնիվ հալոտանի ուղղակի հեպատոտոքսիկության վարկածը քիչ հավանական է: Լյարդի ախտահարումը սկսվում է հալոտանային անզգայացման առաջին-երկրորդ օրը և մեկ շաբաթվա ընթացքում ուղեկցվում ջերմության բարձրացումով: Լյարդը լինում է որոշակիորեն մեծացած և ցավոտ, իսկ մի քանի օր անց դրսևորվում է դեղնություն: Բացի խոլեստատիկ դեղնությունից, հալոտանն առաջացնում է լյարդի բջիջների ախտահարում (հնարավոր է նաև նեկրոզի ախտահարում), հնարավոր է նաև վերջինիս վերաճումը լյարդի ցիռոզի կամ ֆիբրոզի: Չալոտանի հեպատոտոքսիկության պատճառը լյարդում ազատ ռադիկալների կենսափոխարկվելու հատկությունն է, որը խթանում է լիպիդային գերօքսիդացումը, հանգեցնում նաև բիոմակրոնուկլեուլների հետ կապվող այնպիսի միջանկյալ մետաբոլիտների առաջացմանը, ինչպիսին է ֆտորեթանոլը (վերջինս միանշանակ առաջացնում է ֆտորկիտրոնաթթու լետալ մետաբոլիտը):

Լյարդի հալոտանային ախտահարման ախտաբանական նկարագիրը չի տարբերվում վիրուսային հեպատիտի նկարագրից, հետևաբար որոշ մասնագետներ ենթադրում են, որ հալոտանի առաջացրած խաթարումները պայմանավորված են լյարդի ֆունկցիայի վրա վիրահատական սթրեսի ազդեցությամբ: Սակայն հալոտանային ախտածնության փաստը ինքնին հաստատվում է այն դիտարկումների արդյունքում, երբ հայտնի է դառնում, որ հալոտանային անզգայացումից հետո հետվիրահատական դեղնությունների քանակը չի ավելանում: Չարորակ հիպերթերմիան, որը դրսևորվում է բարձր մահացությամբ, զարգանում է բացառիկ դեպքերում: Այն հիմնականում զարգանում է նախատրա-

մադրվածությամբ անձանց դեպքում՝ սարկոպլազմատիկ ցանցից դեպի ցիտոպլազմա կալցիումի ձերբագատման պատճառով, որը հանգեցնում է նաև մկանային կծկումների դրսևորմանը: Օրգանիզմ անցած հալոտանի 80%-ը բավականին արագ հեռանում է թոքերով, իսկ մնացածը օքսիդանում է լյարդում P-450-ով կամ դուրս գալիս երիկամներով՝ անփոփոխ վիճակում:

Լաբորատոր հետազոտության պատկերը նույնպես նմանվում է վիրուսային հեպատիտի նկարագրին: Արտահայտված բարձրանում է տրանսամինազների և հիմնային ֆոսֆատազի մակարդակները:

### **6.16. Դեղին ֆոսֆոր**

Ֆոսֆորը ուժեղ թույն է, ցուցաբերում է տեղային այրող և ներծծվող ազդեցություն: Սուր թունավորումների դեպքում երկու-երեք օրվա ընթացքում զարգանում է ներքին օրգանների, առաջին հերթին լյարդի դեղին ատրոֆիա: Թունավորման ախտանշաններն են գլխացավը, գլխապտույտը, հազվաըրտությունը, ծանր դեպքերում նյարդային համակարգի ընկճումը, հեպատիտը, դեղնախտը: Ներս ընդունելու դեպքում առաջանում են հիպոպրոթոնեմիան, ենթամաշկային արյունազեղումներ, հենատուրիա, նեֆրիտ, սրտային գործունեության թուլացում, մարմնի ջերմաստիճանի անկում: Սուր թունավորումների դեպքում մահը վրա է հասնում յոթերորդ օրը: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում առաջանում են քրոնիկական ռինիտ, բրոնխիտ, գինգիվիտ, ստոմատիտ, ինչպես նաև քրոնիկ գաստրիտ և հեպատիտ: Մասնագիտական գրականության մեջ հայտնի է ծնոտի «ֆոսֆորային մեռուկացում» համախտանիշը:

Թույնի ներս անցնելու դեպքում առաջին օգնությունը ներառում է 0,2-0,5%-անոց պղնձի սուլֆատի լուծույթով ստամոքսի վլացումը, որի արդյունքում առաջացող պղնձի ֆոսֆորիտը, ֆոսֆորի մակերեսը պատելով թաղանթով, կանխարգելում է վերջինիս այրող ազդեցությունը: Մաշկին անցնելու դեպքում ախտահարված հատվածը շատ արագ վլացվում է հոսող և առատ ջրով: Երբեմն կարելի է կիրառել պղնձի սուլֆատի 5%-անոց կամ էլ ջրածնի պերօքսիդի 3%-անոց լուծույթներ:

Քրոնիկական ինտոքսիկացիայի դեպքում բուժումը կանխատեսում է կազդուրիչ թերապիա, վիտամին C: Քսուքային վիրակապերը, կաթը, ճարպը, ձուկ, գերչակի յուղը, որոնք նպաստում են ֆոսֆորի ներծծմանը, հակացուցված են:

### **6.17. Լյարդի ախտահարում հակամիտոտիկ միջոցներով**

Մասնագիտական գրականության մեջ հայտնի են ցիտոստատիկներով և հակամետաբոլիտներով լյարդի ախտահարման մի շարք դեպքեր: Ցիտոստատիկներով ախտահարման ախտածնության հիմքում լյարդի բջիջների ուղղակի ախտահարումն է, որը հանգեցնում է շարակցական հյուսվածքների հարաճի և պորտալ հիպերտոնիայի զարգացմանը: Ցիտոստատիկներով բուժվող 291 հիվանդներից լյարդի ֆիբրոզ հայտնաբերվել է 2,5%-ի դեպքում (ըստ Ստոբերի): Հակամետաբոլիտների թունայնությանը վերաբերող մանրամասնությունները կներկայացվի «Ինունատոքսիկություն» բաժնում, իսկ այս բաժնում ներկայացնենք

այս դեղերով լյարդի ախտահարմանը վերաբերող ընդհանուր օրինաչափությունները:

Հակամետաբոլիտները (6-մերկապտոպուրին, պուրինետոլ, 6-քլորպուրին, կոլխամին, ամինապտերին) ախտահարում են լյարդի բջիջները՝ նրանց փոխանակությունը խանգարելու ճանապարհով: 6-մերկապտոպուրինի թունավորությունն առավել արտահայտվում է բարձր դեղաչափերի դեպքում, թեև փորձակենդանիների շրջանում կատարված հետազոտություններից պարզվել է, որ այն առաջացնում է ոչ միայն լյարդային բջիջների ախտահարում, այլև բարակ աղիքի պատերի խոցոտում: Հյուսվածաբանական նկարագրին բնութագրական է տոքսիկ հեպատիտի առկայությունը՝ կենտրոնաբլթային նեկրոզի դրսևորումներով, նախապորտալ տարածությունում ֆիբրոզի տարբեր աստիճանի դրսևորումներ՝ լեղուղիների պրոլիֆերացիայով: Դեղի ընդունումը դադարեցնելուց հետո հիվանդների 50%-ի դեպքում ախտահարումը հետաճում է: Թերևս էլիտնի կողմից նկարագրվել են 6-մերկապտոպուրինով բուժման պրոցեսում լյարդի ախտահարման այնպիսի դեպքեր, երբ զարգացող դեղնությունը երկարաձգվել է մինչև հիվանդի մահը և տևել 6-7 ամիս:

**Մետոտրեքսատ:** Մետոտրեքսատի թունայնությանը վերաբերող առավել մանրամասները ներկայացված են «Քիմիական կաներոզենեզ» բաժնում՝ մասնավորապես բջջի կենսացիկլի «S» փուլի վրա ազդող նյութերի շարքում: Մետոտրեքսատը թեև հազվադեպ, սակայն ունակ է ախտահարելու լյարդը, որը դրսևորվում է թեթև ստեատոզին և հարպորտալ ֆիբրոզին բնորոշ ախտանշաններով: Այնպիսի լաբորատոր ցուցանիշներ, ինչպիսիք են բիլռուբինի, հիմնային ֆոսֆատազի, տրանսամինազների և բրոմսուլֆոֆտալեինի բնականոնից ունեցած շեղումները, կարող են լյարդի ցիռոզի զարգացման լիարժեք ապացույցը լինել:

**Ամինապտերին:** Միլլերը և նրա աշխատակիցները հայտնել են 7 երեխայի մասին, որոնք 9-12 ամիս բուժվել են ամինապտերինով և որոնցից 5-ի ախտահյուսվածաբանական հետազոտության արդյունքներում հայտնաբերվել է լյարդի ֆիբրոզ: Առնետների լյարդի հոմոգենատի հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ամինապտերինն ազդում է խոլինի և ամինաթթուների վրա: Ամինապտերինով բուժման ընթացքի լաբորատոր հետազոտություններից բացահայտվել են՝ բիլռուբինի և հիմնային ֆոսֆատազի մակարդակների բարձրացման, ալբումինի նվազման և  $\gamma$ -գլոբուլինի աճի դեպքեր, ինչպես նաև դրական ֆլուկուացիոն լյարդային նմուշներ:

## 6.18. Լյարդի ախտահարում հակամակարդիչներով

Դիկունարինի շարքի հակամակարդիչները կարող են առաջացնել լյարդի ախտահարումներ, որոնք դրսևորվում են դեղնությանը կամ առանց դրան, և ախտորոշվում են որոշ լաբորատոր նմուշների ցուցանիշներով (տրանսամինազի մակարդակի բարձրացում, բրոմսուլֆոֆտալեինային դրական նմուշ): Դեղնուկը

դրսևորվում է 7-10-րդ օրը, հնարավոր է նաև ալերգիկ հեպատիտի զարգացում, որը սկսվում է եղնջացանով, դիարեայով, եղինոֆիլիայով, պանցիտոպենիայով և խոլեստատազի դրսևորումներով: Հակամակարդիչներով բուժման պրոցեսում՝ լյարդի ախտահարման հետ մեկտեղ երբեմն առաջանում են ինտրահեպատալ խոլեստազին նմանակ և խառը տեսակի ախտահարումներ:

**Ֆենիլինդանեդիոն:** Թեև լյարդի վրա ֆենիլինդանեդիոնի (PID) ազդեցության մեխանիզմը լիարժեք պարզաբանված չէ, սակայն դեռևս հիսուն տարի առաջ որոշ մասնագետների կողմից նկարագրվել են բուժման պրոցեսում դրսևորվող դեղնության և լյարդի ախտահարման դեպքեր: Երբեմն ախտահարումը սկսվում և զարգանում է բուժման ընդհատումից հետո կամ բուժումը սկսելուց մեկ շաբաթ անց: Պսևդոհեպատիտի կլինիկական նկարագիրը կարելի է տարբերակել շատ թե քիչ արտահայտված ալերգիկ ռեակցիաներով: Խառը դեղնությունը հեպատոցելուլյարը (լյարդաբջջային)՝ զուգորդված ստեատոզի հետ նման է ՊԱՍԹ-ով բուժման պրոցեսում առաջացող ախտահարումներին: Մահացությունը առավելապես բարձր է երիկանների միաժամանակյա ախտահարման դեպքում: Լյարդի ախտահարման հետ միաժամանակ դրսևվում է ագրանուլոցիտոզ և ինտերստիցիալ նեֆրիտ:

### 6.19. Հակաբեղմնավորիչ միջոցներ

Հակաբեղմնավորիչ միջոցները պարունակում են էստրոգեն և պրոգեստենոն: Էստրոգեն հորմոններով հարուցվող «հեպատիտի» մասին հայտնի է դեռևս վաղուց (Տաշեվա), սակայն անբացատրելի է մնում դրա ախտահարման մեխանիզմը: Հակաբեղմնավորիչները հանգեցնում են ջերմության բարձրացման, քրոի առաջացման, բրոմսուլֆոֆտալեիմի դուրսբերման դանդաղեցմանը, ինչպես նաև արյան շիճուկում հիմնային ֆոսֆատազի և խոլեստերինի մակարդակի բարձրացմանը: Նման դեպքերում տրանսամինազները կան նորմայի սահմաններում են, կան աննշան բարձրացած: Կան ենթադրություններ, որ լյարդի ախտածնությունը այս դեպքում կապված է ֆերմենտային փոփոխությունների հետ, որոնք ոչ թե ախտաբանական, այլ հարմարվողական ռեակցիաների դրսևորումներ են: Լյարդի էքսկրետոր ֆունկցիայի բնածին և ձեռքբերովի խաթարումների դեպքում հակաբեղմնավորիչ միջոցները սրացնում են այդ հիվանդության ընթացքը:

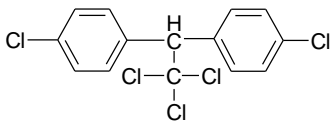
Անբացատրելի են մնում լյարդի ախտահարման հաճախացման պատճառները հակաբեղմնավորիչ միջոցների կիրառման դեպքում: Այնուամենայնիվ, մասնագիտական գրականությանը հայտնի են հակաբեղմնավորիչ էստրոգեն-ներով դեղնության տարբեր տևականությամբ ընթացող լյարդային ախտահարումներին վերաբերող դեպքեր՝ (սինէստրոլ, դիէթիլստիլբեստրոլ, նորէթինդրոն, նորտանդոլոն էնավիլ, կոնավիդ): 20մգ/օր և երեք ամիս տևողությամբ նշված հակաբեղմնավորիչներով բուժումը հանգեցնում է բուժվողների 25%-ի լյարդի ախտահարմանը:

## 6.20. Լյարդի ախտահարում խիճինով

Խիճինը կարող է օրգանիզմը հասցնել հեմոլիտիկ կրիզի և հարուցել լյարդի բջիջների դեղնություն՝ լյարդային բջիջները լեղային պիգմենտներով գերծանրաբեռնելու պատճառով: Էրիթրոցիտների և խիճինի միջև առաջացող համալիրը հանդես է գալիս որպես հակածին, որով էլ պայմանավորվում է հակամարմնի առաջացումը: Ազդեցության նշված մեխանիզմը նման դեպքերում զարգացող ալերգիկ ռեակցիաներից հիմնականն է: Ինչպես խիճինը, այնպես էլ հակամակաբուժային այլ դեղեր (ստիբազոնը, Ֆուլադինը) կարող են հարուցել ցիտոլիտիկ հեպատիտ: Այդպիսի տվյալներ ստացվել են նաև որոշ անտի-ոնոնային պրեպարատների կիրառման դեպքում:

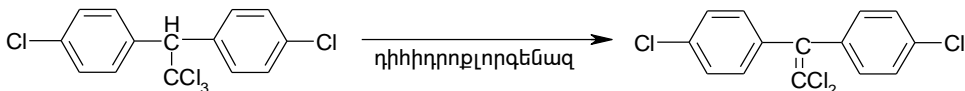
## 6.21. Քլորօրգանական պեստիցիդներ

Քլորօրգանական պեստիցիդների շարքում՝ որպես շփումային (կոնտակտային) ինսեկտիցիդ, թունաբանական նշանակություն է ստացել ԴԴՏ-ն (4,4'-դիքլոր դիֆենիլ տրիքլոր էթանը):



Նկար 6.23. ԴԴՏ:

ԴԴՏ-ն օրգանիզմում ենթարկվում է մետաբոլիզմի, վերածվելով ԴԴԵ-ի (Դ4,4'-դիքլոր դիֆենիլ դիքլոր էթենի):



4,4'-դիքլոր դիֆենիլ տրիքլոր էթան  
ԴԴՏ

4,4'-դիքլոր դիֆենիլ դիքլոր էթեն  
ԴԴԵ

ԴԴՏ-ն խիտ թունավոր նյութ է, նվազագույն մահացու չափաքանակը՝ 30գ: Դրա կենսափոխարկման արգասիքները՝ ներառյալ ԴԴԵ-ն, լիպոֆիլ են, հետևաբար ադսորբվում և ներծծվում են հատկապես ճարպային հյուսվածքներում: Ախտածին փոփոխությունները հիմնականում ընթանում են լյարդում, երիկամներում և վերականգնողական այլ օրգաններում՝ առաջացնելով լյարդի ստեատոզ և նեկրոզ՝ դեղնության դրսևորումներով: Կուտակվելով օրգանիզմի ճարպային պահուստարաններում՝ օրգանիզմի արագ հյուծման արդյունքում զարգանում է ինտոքսիկացիա՝ զգացողության, հավասարակշռության և գիտակցության կորստի դրսևորումներով: Հնարավոր են նաև քրոնիկական թունավորումներ՝ հեպատոռենալ համախտանիշի զարգացմամբ:

ԴԴՏ-ի թունավոր ազդեցության հիմքում՝ թեև տարբեր մեխանիզմներով, սակայն միաժամանակ ընթացող ախտահարումներն են: Այն խաթարում է կալիումի փոխադրումը թաղանթներով, ազդում Na-ական անցուղիների վրա, ընկճում  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  և  $Na^+$ , K /ԱեռՖ-ազ գրգիռների փոխանցումը:

ԴԴՏ-ն արգելակում է կալնդոլիլինի (Ca-ի միջնորդանյութը) նյարդային

հյուսվածքներում) ֆունկցիան, այն է՝ իրացնելու նյարդամիջնորդանյութերի ձեր-  
բազատմանն անհրաժեշտ  $Ca^{2+}$  իոնի տեղաշարժը:

## 6.22 Լյարդի ախտահարում ծանր մետաղներով

### 6.22.1. Ոսկին և նրա դեղածները

Ոսկու դեղածները լայնորեն կիրառվում են ռենատոիդ-պոլիարթրիտը բուժելու նպատակով: Լուրջ ախտահարումներ հազվադեպ են պատահում, սակայն հայտնի են թունավորման մասնավոր դեպքեր՝ պայմանավորված ինչպես դրանց թերապևտիկ չափաքանակների խախտումներով, այնպես էլ վերջիններիս հանդեպ օրգանի բարձր զգայնությամբ (որպես կողմնակի ազդեցություն՝ ռենատոիդ արթրիտի բուժման պրոցեսում): Պարենտերալ ներարկման պայմաններում ի հայտ են եկել ոսկու դեղածների տոքսիկ հատկությունները:

Ոսկին օրգանիզմին անհրաժեշտ էլենենտ չէ, սակայն կարող է հանդես գալ որպես խթանիչ: Այն առաջացնում է այնպիսի համալիրներ, ինչպիսիք են. կըրկնակի աղ հանդիսացող նատրիում-թիոսուլֆատ-աուրատը  $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$ , գծային կառուցվածքով քլորաուրատ  $[\text{Cl}-\text{Au}-\text{Cl}]^-$  անիոնները, ինչպես նաև միարժեք և եռարժեք կատիոնային ( $\text{Au}^+$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ) աղերը: Եթե ոսկին, նրա օքսիդը և պարզ կատիոնային աղերը դժվար են ներծծվում, ապա համալիր աղերը թե՛ պերօրալ և թե՛ պարենտերալ ներարկման պայմաններում ներծծվում են բավականին արագ: Մինչդեռ ոսկու կոլոիդ ձևերը, ի տարբերություն բյուրեղական ձևերի, ներծծվում են բավականին դանդաղ: Աբսորբված միացություններն առավելապես անցնում են պլազմա և կապվում են  $\alpha$ -գլոբուլինի հետ: Կոլոիդ ոսկու միկրոքանակների ներերակային ներարկումը անվնաս է, սակայն  $\text{HAuCl}_4$ -ի 15-50մկմոլ/լ-ով (in vitro) ներմուծումը հարուցում է ազլուտինացիա և էրիթրոցիտների հեմոլիզ:

Ոսկու աղերի բաշխման մեխանիզմը պայմանավորված է նրանց լուծելիությամբ: Ոսկու կոլոիդ միացությունները մակրոֆագերում ենթարկվելով ֆագոցիտոզի, օրգան-համակարգերում՝ ըստ կոնցենտրացիայի նվազման բաշխվում են հետևյալ հաջորդականությամբ. լյարդ>փայծաղ>երիկամներ, մինչդեռ ոսկու լուծելի միացությունները՝ հակառակ հաջորդականությամբ. երիկամ>լյարդ>փայծաղ: Ներծծված ոսկու 80%-ը մնում է օրգանիզմում, առավելապես՝ կմախքում:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Կաթնասունների դեպքում ոսկու միացությունների մետաբոլիզմին վերաբերող օրինաչափությունները բացահայտվել է արթրիտի բուժման պրոցեսում կատարվող հետազոտությունների ընթացքում: Պարզվել է, որ թունայնությունը պայմանավորված է մետաղի՝ թիոլային խմբերի նկատմամբ ցուցաբերած խնամակցությամբ և համապատասխան ֆերմենտների պաշարմամբ: Ոսկին խաթարում է  $\alpha$ -թիոլային ճարպաթթուների մետաբոլիզմը՝ փոխազդելով փափուկ լիզանոների SH-խմբերի հետ: Ոսկու աղերն ընկճում են նաև որոշ լիզոսոմային պրոտեազներ՝ կոլագենազը և էլաստազը: Դյուսվածքային pH-ի պայմաններում  $\text{Au}(\text{III})$ -ի բազմաթիվ կատիոնային աղեր հիդրոլիզվում են մինչև հիմնային աղերի կամ վերածվում մետաղի օքսիդների: Ոսկու կուտակումները, որոնք դրսևորվում են մաշկի և ներքին օրգանների հյուսվածքներում գորշ հետքերի ձևով, հայտնի է որպես «խրիզիազ» համախտանիշ, որի մեխանիզմը հավանաբար նմանակում է «արգիրիայի» առաջացման



մեխանիզմին: Ոսկու թունագերծման բիոքիմիական ռեակցիաները հարում են նրա իմոբիլիզացիային ոսկրերում և «խրիզիազի» երևույթների դրսևորմանը:

Ոսկու ներարկման պրեպարատներին վերաբերող հետազոտությունները հնարավորություն են տվել դրանք դասակարգելու հետևյալ խմբերում՝

1. հականանրեային ազդեցության,
2. հակաիմունային ազդեցության,
3. հակաֆերմենտային ազդեցության,
4. հակաբորբոքային ազդեցության:

Ոսկու քլորիդի  $\text{AuCl}_3$ -ի կամ ոսկու նատրիում-թիոսուլֆատի  $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$ -ի  $3 \cdot 10^{-3}$  մոլ/լ կոնցենտրացիային համարժեք քանակների ներմուծումը արգելափակում է լյարդի և երիկամների հյուվածքներում ինկուբացված թթվածնի ծախսը: Նատրիումի թեոմալատ-աուրատի ( $\text{Na}_2\text{AuC}_4\text{O}_4\text{S}$ ) կամ թեոգլյուկոզ-աուրատի ( $\text{AuC}_6\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ ) ներարկումը նման արդյունքներ չի դրսևորում, որը հավանաբար պայմանավորված է թիոխելատներում լիզանզիմների հետ ոսկու առաջացրած կապի ամրությամբ:

Ոսկու աղերի թերապևտիկ կիրառմամբ դիտվում է կոլագենի ֆիզիկա-քիմիական հատկությունների փոփոխություն (կոլագենային մանրաթելը շատանում է), որը պայմանավորված է ներմոլեկուլային միջաձիգ կապերի աճով: Ոսկու աղերի ազդեցությամբ կոլագենի կառուցվածքային փոփոխություններ (in vitro) չի կատարվում, սակայն եթե այդ աղերի հետ միաժամանակ ավելացվում է նաև  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ապա այդ դեպքում դիտվում են in vivo պայմաններին համարժեք փոփոխություններ, որոնց մեխանիզմը լիարժեքորեն բացահայտված չէ: Բացի կոլագենից, հետազոտվել են նաև սպիտակուցների ֆիզիկաքիմիական հատկությունները: Տաքացման պայմաններում կամ էլ միզանյութի առկայությամբ ալբումինի բնափոխումն ընկճվում է ոսկու թիոմալատի  $10^{-5}$  մոլ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում: Ավելի բարձր՝  $4 \cdot 10^{-5}$  մոլ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում արգելակվում է պղնձով կատալիզվող  $\gamma$ -գլոբուլինի թիոլային ազրեզացիան:

Շիճուկային ալբումինն օժտված է ոսկու թիոսուլֆատի հետ կապվելու մեծ խնամակցությամբ ( $K=3 \cdot 10^4$  մոլ $^{-1}$ )՝ համաձայն հետևյալ հավասարակշռության՝  $\text{Au(I)} + \text{Alb} \rightleftharpoons \text{Au} \cdot \text{Alb}$ :

Ցույց է տրվել, որ ոսկու աղերի առկայությամբ մանրէները նորմալ չեն բազմանում, այլ խանգարվում է լիմֆոցիտների ռեակցիան, ընկճվում է մակրոֆագերի ֆագոցիտոզը, բորբոքային քիմիական միջնորդանյութեր չեն առաջանում: Իսկ եթե անգամ դրանք առաջանում են, ապա իրենց ֆունկցիան նորմալ չեն իրականացնում. բազմաթիվ մեկուսացված ֆերմենտային համակարգեր ընկճվում են:

Ռենատոիդ արթրիտի դեպքում ոսկու աղերի ներմուծումը ցուցաբերում է տոքսիկ ազդեցություն հեմոպոեզի վրա, ինչպես նաև հարուցում դերմատիտներ և նևրոզներ:  $\text{HAuCl}_4$ -ի ներարկմամբ առնետների երիկամներում ընթանում է ոսկի պարունակող փոքր մոլային զանգվածով սպիտակուցների կենսասինթեզ:  $\text{Au(I)}$  թեոմալատը նույնպես միանում է լյարդի և երիկամների մետաղ պարունակող

սպիտակուցներին: Ցինկի, պղնձի ոչ մեծ քանակների նախնական ներարկումը կենդանի օրգանիզմ խթանում է մետաղ-թիոնեինների կենսասինթեզը, պաշտպանում օրգանիզմը ոսկու միացությունների տոքսիկ ազդեցությունից: Դա նույնպես ապացույց է, որ ոսկու կենսաբանական ազդեցությունը պայմանավորված է թիոլային խմբերի հետ նրա փոխազդեցությամբ: Ոսկու 1,5նգ/կգ քանակների ենթամաշկային ներմուծումը հնարավորություն է տալիս առնետների երիկամներում 48ժ հետո հայտնաբերելու մետաղթիոնեինների հետ կապված 24-38% ոսկի, իսկ չորս օր անց՝ 37-55%: Ավելացնելով Au(I) Au(III) աղերի քանակները՝ երիկամային բջիջներում աճում է պղնձի քանակությունը, որը խթանում է մետաղթիոնեինների սինթեզը, այլ կերպ ասած, գործում են թունազերծման հոմեոստազը պահպանող մեխանիզմները:

Au(I) թեոմալատի 3,7նգ/կգ միանվագ ներմուծումն ընկճում է հեմի կենսասինթետիկ ուղիները, ցիտոքրոմ P-450 կախյալ մոնօօքսիգենազը լյարդում, երիկամներում և երիթրոցիտներում և հակառակը՝ 3,7նգ/կգ ոսկու մշտական ներմուծումը հեմի մետաբոլիկ պրոցեսների էական փոփոխություն չի առաջացնում:

Թունավորման կլինիկական նկարագիրը տարբերվում է ոչ միայն թունավորման ընդհանուր դրսևորումներով (եղնջացան, այտուցներ), այլև ԱՍՏ խաթարումներով (ախորժակի կորուստ, լուծ, սրտխառնոց): Լյարդում ոսկու կուտակման հետևանքով զարգանում է տոքսիկ հեպատիտ, որը դրսևորվում է դեղնուլթյամբ, հեպատոմեգալիայով և լյարդի շրջանում ցավերով: Երբեմն դեղնությունը պայմանավորված է հեմոլիզով: Մեզում հաճախ է արձանագրվում ալբումինուրիա, ցիլինդրուրիա և հեմատուրիա: Երբեմն ախտահարվում է արյունաստեղծ համակարգը՝ հեմոռագիկ դիսթեզի, լեյկոցիտոպենիայի, անեմիայի և թրոմբոցիտոպենիայի դրսևորումներով: Կանխարգելումը պայմանավորված է բուժման կուրսի երկամսյա ընդմիջումով կամ վատագույն դեպքում՝ բուժման ընդհատմամբ:

### 6.22.2. Արսենը և նրա միացությունները

«Չեմատոքսիկություն» բաժնում արդեն անդրադարձել ենք արսենօրգանական և արսենանօրգանական միացությունների ընդհանրականությամբ վերաբերող օրինաչափություններին: Դեռևս 1940-ից ֆրանսիացի հետազոտողների կողմից ներկայացված են տվյալներ, որոնք վերաբերում են լյարդի ախտահարումներին՝ արսեն-օրգանական այնպիսի դեղամիջոցներով, ինչպիսիք են նեոսալվարսանը, օքսիֆենարսենը, ացետարսոլը (տես «Ընտրողականության քիմիական սկզբունքներ» բաժինը):

Ամերիկայում բուժելու նպատակով կիրառվող կարբարսոնը, թեև հազվադեպ, սակայն առաջացնում է խոլեստատիկ տեսակի դեղնություն, որը հիմնականում ավարտվում է ապաքինմամբ: Նման ախտահարումներ առաջացնում է նաև կանդիդամիկոզը և տրիխոմոնիազը բուժելու նպատակով կիրառվող ացետարսոլը (օսարսոլը):

Նկարագրված են հեպատիտի զարգացման դեպքեր՝ հատկապես նեոսալ-

վարանով բուժումից հետո: Բուժման սկզբից՝ մեկից-երեք շաբաթվա ընթացքում, անկախ տրվող դեղաբաժիններից, զարգանում է դեղնություն, որը դրսևորվում է ընդհանուր տոքսիկ ռեակցիաներով՝ եղնջացան, կոնյուկտիվիտ, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում, ախորժակի կորուստ: Հիմնային ֆոսֆատագի մակարդակը աճում է, թիմոլային նմուշը չափի սահմաններում է, իսկ պերիֆերիկ արյան մեջ ի հայտ է գալիս էոզինոֆիլիայի դրսևորումներ: Թերևս որոշ հիվանդների մոտ՝ այդ դեղերով բուժելու պրոցեսում հայտնաբերվել են դեպքեր, որոնք ավարտվել են լյարդի ցիռոզով, կամ էլ սուր դեղին ատրոֆիայի հետևանքով ունեցել լետալ ավարտ: Գրականությանը հայտնի են տվյալներ՝ արսֆենամինով բուժման պրոցեսում զարգացող դեղնության 92 դեպքի վերաբերյալ, որոնցից 12-ը վերաբերում են խոլեստատիկ դեղնությանը:

Արսենի նույնիսկ քիչ քանակները կարող են առաջացնել լյարդի ենթասուր ախտահարումներ, որի տևողությունը երբեմն հասնում է յոթ և ավելի ամիսների: Հյուսվածքաբանական հետազոտությունների արդյունքում Կուպֆերի բջիջներում հայտնաբերվում է լեղային պիգմենտներ, իսկ հարպորտալ տարածություններում՝ շարակցական հյուսվածքների և լեղային ուղիների դեֆորմացիայի երևույթներ: Արսինային ցիռոզի դեպքեր են ախտորոշվել Ֆյուլլերի լուծույթի պերորալ և պարենտերալ թերապիայի պայմաններում, որը թույլ է տվել հաստատելու «արսենային ցիրոզի» վարկածը:

### 6.22.3. Արծաթ և նրա միացությունները

Արծաթը կիրառվում է մարդու կողմից շուրջ 5000 տարի:

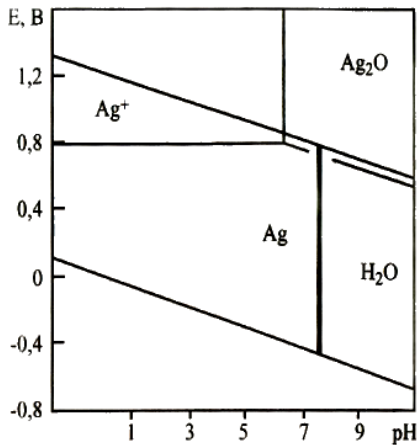
Բժշկության մեջ ածաթը և նրա որոշ աղեր ( $\text{AgBr}$  և  $\text{AgNO}_3$ ) կիրառվում են որպես արտաքին հակաբեխիչ և դաբաղող միջոցներ: Կոլոիդ արծաթը (կոլարգոլ) և նրա աղերից պրոտարգոլը՝  $\text{AgNO}_3$  («լյապիս») կոագուլացնում և ակտիվագերծում են վիրուսային և մանրէային բնույթի սպիտակուցները:

Արծաթի ֆոսֆատը ( $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ) և արծաթի բրոմիդը ( $\text{AgBr}$ ) մանրէասպան միջոցներ են և միաժամանակ կիրառվում են լուսանկարչության մեջ:

Արծաթի և նրա աղերով պայմանավորված թունավորման դեպքերը հազվագյուտ են պատահում, իսկ պրոֆեսիոնալների համար դրանք վտանգ չեն ներկայացնում: Թունավորում կարող է առաջանալ արծաթ պարունակող դեղի թերապևտիկ չափաքանակների խախտումից, արդյունքում զարգացնելով ֆարինգիտ, գաստրոէնտերոկոլիտ և մահացու ելքով հեպատո-նեֆրիտային համախտանիշ: Թունավորումներ հնարավոր են երբեմն նաև սննդից, օրինակ, հացահատիկից (0,9 մգ/կգ), որոշ սնկերից (30 մգ/կգ), իսկ Դժգույն պոզանկա սնկով թունավորումների ախտորոշմանը օգնող ցուցանիշ է՝ հյուսվածքներում արծաթի համեմատաբար մեծ քանակների հայտնաբերումը:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Եթե արծաթի անլուծելի աղերը կարող են հարուցել ԱՍՏ-ի լորձաթաղանթի մուկոցիտների ախտահարում, ապա կոլոիդ  $\text{Ag}$ -ի և նրա լուծելի աղերի պերորալ ներմուծումը, վիտամին E դիֆիցիտային սննդակարգի պայմաններում, առաջացնում է լյարդի նեկրոզ:

**Կենսահամակարգերում առաջացող փոփոխությունները:** Արծաթն ունի մեծ խնամակցությունն թիուլների, սուլֆիտների, սելենային սուլֆիտների, ինչպես նաև կենսաբանորեն ակտիվ մակրոնուլեկուլների բաղադրության մեջ մտնող ամինա-յին, իմիդազոլային, կարբօքսիլ և ֆոսֆատային խմբերի նկատմամբ: pH-պոտենցիալ գծանկարից (նկ. 6.24) հետևում է, որ ֆիզիոլոգիական պոտենցիալի մարզում հիմնականում գոյատևում է տարրային արծաթը, որը կարող է անցնել իոնական ձևի ( $\text{Ag} / \text{Ag}^+$ ) միայն վերօքս պոտենցիալի և թթվա-հիմնային հավասարակշռության որոշակի ( $\text{E}0 > 0,8\text{վ}$  և  $\text{pH} < 6$ ) ցուցանիշների պայմաններում:



**Նկար 6.24.** pH/ պոտենցիալ գրաֆիկը արծաթի և դրա միացությունների համար:

Արծաթի և դրա միացությունների մետաբոլիզմը մինչև վերջ ուսումնասիրված չէ այն պատճառով, որ պերօրալ ներթափանցման պայմաններում աղերի մեծամասնության դժվար դժվարալուծելիության պատճառով ԱՄՏ-ով ներծծվելու աստիճանը փոքր է, իսկ լուծելի նիտրատն ու սուլֆատը ստա-

մոքսում փոխարկվում են անլուծելի քլորիդների: Մինչդեռ պարենտերալ ներարկման արդյունքում առաջացող համապատասխան պրոտեինատները դժվարալուծ են, հետևաբար այն հիմնականում հայտնաբերվում է էքսկրետում, այդ թվում լեղում:

Արծաթի աղերը, բացառությամբ արծաթի նիտրատի, քիչ թունավոր են. դա ակնհայտ է դառնում տրված երկու աղերի թունվոր չափաքանակների համեմատական ցուցանիշներից ( $\text{LD}_{50}(\text{AgNO}_3) = 0,8\text{մգ/կգ}$ ,  $\text{LD}_{50}(\text{AgF}) = 2,36$ ): Առնետներին ներարկվող ռադիոակտիվ կոլոիդ արծաթի նիտրատը առաջացնում է կուտակումներ փափուկ հյուսվածքներում՝ ըստ հետևյալ հաջորդականության. փայծաղ > լյարդ > ողնուղեղ > թոքեր > մկաններ > մաշկ:

Արծաթի նիտրատի ն/ե ներարկումն ( $0,052\text{ մմոլ/կգ}$ ) առաջացնում է էրիթրոցիտների հեմոլիզ և ագլյուտինացիա, որը հավանաբար պայմանավորված է արծաթ իոնի ( $\text{Ag}^+$ ) և գլոբինի սուլֆիդիդիլ խմբերի փոխազդեցությամբ, որի արդյունքում առաջանում են անուր կապերով դժվարալուծ պրոտեինատներ՝  $\text{Ag}^+ + \text{HS-Hb} \rightarrow \text{Ag-S-Hb} + \text{H}^+$ :

Սյուս կողմից՝ ցիստինի մուլեկուլում S-S կամրջակը սպիտակուցների կարևոր կառուցվածքային և ռեակցիոնումակ հատվածն է, իսկ  $\text{Ag(I)}$  միացությունները հեղուկ միջավայրերում հանգեցնում են այդ համակարգերի անհամամասնական ճեղքմանը՝ առաջացնելով սուլֆիմային թթու և ցիստեին: Վերջինս կայունանում է արծաթի հետ առաջացրած կոմպլեքսով՝  $\text{Ag}^+ + 2\text{RSSR} + 2\text{H}_2\text{O} = 3\text{RSAg} + \text{RSO}_2\text{H} + 3\text{H}^+$ :

Արծաթի աղերի ներերակային ներարկումը բերում է հյուսվածքներում տեղակայվող ալբումինային կոմպլեքսների առաջացմանը:

Այս է պատճառը, որ խոցի, կոռոզիայի, ճողվածքի բուժման նպատակով արծաթ պարունակող դեղերի (կոլարգոլի, պրոտարգոլի, արծաթի նիտրատ) երկարատև կիրառումն առաջացնում է «արգիրիա» (գերարծաթապատություն), որը դրսևորվում է մաշկի կապույտ գունավորումով և մետաղական երանգով:

Արծաթը փոքրացնում է սելենի խնամակցությունը ոչ հեմային երկաթ պարունակող սպիտակուցների նկատմամբ և արգելակում սելենի՝ որպես էլեկտրոն փոխադիչի ֆունկցիան: Հետևաբար այն օրգանիզմում առաջացնում է սելենային դեֆիցիտ, որը կարելի է կանխարգելել սննդակարգում տոկոֆերոլ և սելեն ներմուծելով: Որոշակի մեթոդներով ապացուցվել են նաև արծաթ պարունակող համալիրների և ՂՆԹ-ի միջև ընթացող փոխարկումները: Դրանցից մեկը՝ Ag (I) խելատի փոխազդեցությունն է գուանինի (N-7) և կետօքսիթթվածին կենտրոնների հետ:

## ԲԱԺԻՆ 7. ՊՈՒԼՄԱՆՈՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

### 7.1. Պուլմանոտոքսիկանտների ընդհանուր բնութագիրը

Պուլմանոտոքսիկությունը օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով շնչառական օրգան-համակարգերի կառուցվածքաֆունցիոնալ խաթարումներ առաջացնելու ունակությունն է:

Սակերևութային մեծ մակերեսի պատճառով շնչառության պրոցեսում թոքերը օդում առկա քսենոբիոտիկների մշտական ազդեցության ներքո են, թեև ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում այդ ազդեցությունը մեծ մասամբ չի դրսևորվում: Սակայն թունավոր նյութի մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում ձևավորվում են տոքսիկ պրոցեսներ, որոնց ծանրության աստիճանը կարող է տատանվել լայն սահմաններում՝ գրգռման աննշան դրսևորումներից (տրանզիտոր կամ միջանկյալ տոքսիկ ռեակցիա) մինչև առանձին օրգանների և համակարգային ծանրագույն ախտահարումներ:

Պուլմանոտոքսիկությունը կարող է դրսևորվել տոքսիկանտի թե՛ տեղային և թե՛ ընդհանուր ազդեցության արդյունքում: Ինհալացիոն ազդեցությամբ օժտված ոչ բոլոր նյութերն են ցուցաբերում պուլմանոտոքսիկություն: Դրանցից շատերի համար, ինպիսիք են ածխածնի մոնօքսիդը, արսինը ( $AsH_3$ ), ստիբինը ( $SbH_3$ ) տետրաէթիլկապարը ( $(C_2H_5)_4Pb$ )՝ թոքերը լոկ դարպասներ են, որոնք կարող են շրջանցել այս նյութերը՝ առանց վտանգելու այն: Մինչդեռ որոշ նյութերի նկատմամբ, որոնք կարող են օրգանիզմ ներթափանցել նաև այլ ուղիներով (օրինակ ԱՍՏ-ով), թոքային հյուսվածքները շատ զգայուն են:

Նյութերը, որոնց նկատմամբ շնչառական օրգանների զգայնության շեմը առավել ցածր է այլ օրգան-համակարգերի համեմատ և դրանցով թունավորումներին բնորոշ է առավելապես շնչառական համակարգի ախտահարման կլինիկական նկարագիր, պայմանականորեն կարելի է դասել պուլմանոտոքսիկանտների շարքին:

Այստեղից հետևում է, որ շնչառական համակարգի խաթարումներ առաջացնող ոչ բոլոր նյութերն են պուլմանոտոքսիկանտներ: Օրինակ՝ որոշ քսենոբիոտիկներ (թմրաբեր անալգետիկներ, բարբիտուրատներ), որոնցով հարուցվող թունավորումները թեև դրսևորվում են շնչառական համակարգի արտահայտված ֆունկցիոնալ խանգարումներով, խիստ առունով չեն դասվում պուլմանոտոքսիկանտների շարքին:

Ընդհանուր առմամբ ակնհայտ է, որ շնչառական համակարգի դեղերով հարուցվող ախտահարումները առավել սակավ են հանդիպում: Հավանաբար այդ համակարգերը դեղերի հետ հազվադեպ են մտնում անմիջական և առաջնային շփման մեջ այն պարզ պատճառով, որ քսենոբիոտիկի պուլմանոտոքսիկությունը մեծ մասամբ դրսևորվում է գազի, գոլորշու և ցողաշիթի (աերոզոլի) ձևով եղած նյութերի ինհալացիոն ազդեցության դեպքում: Պատճառներից մեկն

էլ այն է, որ շնչառական համակարգի ֆերմենտային կառույցները՝ պայմանավորված իրենց կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ առանձնահատկություններով, առավել պարզ են և կամ ավելի քիչ խոցելի դեղերով: Համակարգի իներտությունը հիմնավորող օրինակ է նաև շնչառական օրգաններում հնարավոր արյունազեղումների բավականին ցածր հաճախականությունը հակամակարդիչներով բուժման պրոցեսում: Այնուամենայնիվ, ինհալացիոն ախտահարում առաջացնող նյութերը բավական մեծաթիվ են: Դրանցում ներառվում են աշխատանքային գոտիները և մթնոլորտն աղտոտող նյութերը, հերբիցիդները, պեստիցիդները, արագ ազդող և թունավոր նյութերը՝ այդ թվում նաև ռազմական թույները:

Եթե որոշ նյութերով ախտահարումը ընթանում է դրանց միանվագ ազդեցությամբ, ապա մյուսներին դա վիճակվում է կրկնվող և տևական ազդեցությունների դեպքում: Անկախ տոքսիկ պրոցեսների ձևավորման մեխանիզմից, կլինիկական դրսևորումները ձևավորվում են սահմանափակ թվով, սակայն տիպիկ ախտաբանական գործընթացների շուրջը: Դրանք են՝

ա) շնչառական ուղիների վերին և ներքին հատվածների դարձելի գրգռումը,

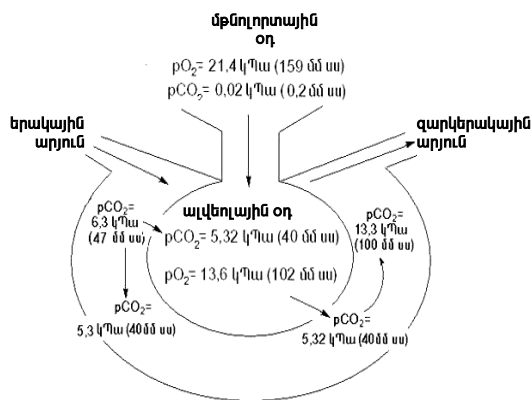
բ) թոքերի տերմինալ շնչառական միավորների (թոքաբշտերի) ախտահարումները բորբոքային և պրոլիֆերատիվ պրոցեսներով,

գ) ալվեոլ-մազանոթային պատնեշի թափանցելիության վտանգումը և նորագոյացությունների առաջացումը:

Որոշ տոքսիկանտներ ունակ են հարուցելու նույն այդ համակարգին վերաբերող տարաբնույթ ախտահարումներ: Այսպես, օրինակ՝ ազբեստը հարուցում է ոչ միայն թոքային հյուսվածքների ֆիբրոզ, այլև թոքերի քաղցկեղ: Ծխախոտի ծուխը հարուցում է ամենալայն սպեկտրի ախտածին պրոցեսներ՝ քրոնիկական բրոնխիտից մինչև էմֆիզեմա և թոքերի քաղցկեղ:

## 7.2. Պազափոխանակություն

Պազափոխանակությունն ընթանում է թոքաբշտերում (նկ. 7.1): Եթե այս գոր-



ծընթացի տևությունը թվածնի դիֆուզ ներթափանցումն է ալվեոլային օդից արյուն և ածխածնի դիօքսիդի ներթափանցումը արյունից ալվեոլային օդ, ապա շարժիչ ուժը արյան մեջ և ալվեոլային օդում եղած գազերի մասնակի (պարցիալ) ճնշումների տարբերությունն է:

**Նկար 7.1.** Թոքաբշտերում ընթացող գազափոխանակության գործընթացի գծապատկերը:

Դիֆուզիան ընթանում է եռաչերտ թաղանթի միջոցով՝ կազմված ավելուլային էպիթելից, ինտերստիցիալ հյուսվածքներից և մազանոթների էնդոթելիումից: Արյուն անցած թթվածինը, լուծվելով ավազնայում, ներթափանցում է էրիթրոցիտների թաղանթներով և հենոզլոբինի հետ առաջացնում դարձելի համալիր: Դիֆուզիայի խանգարումը հնարավոր է ավելուլ-մազանոթային պատնեշ առաջացնող կենսաբանական շերտերից ցանկացածի վտանգվելու դեպքում: Այդպիսի վիճակի դասական օրինակներ են՝

- թոքերի տոքսիկ այտուցը (թլորով, ազոտի օքսիդներով, ֆոզգենով և այլն),
- թոքերի ֆիբրոզը (պարակվատով),
- թոքային հարթ էպիթելի դիֆուզ փոփոխությունները (որոշ քսենոբիոտիկների, այդ թվում ծխախոտի քրոնիկական ինհալացիայի հետևանքով):

Գազափոխանակությունը կարող է խանգարվել թոքային օդափոխանակության և արյունամատակարարման ծավալների միջև անհրաժեշտ հարաբերակցության փոփոխության հետևանքով, որը մասնավորապես դիտվում է թոքերի էմֆիզեմայի, հենոդինամիկայի խանգարումների (բարբիտուրատներ), շնչառության հաճախականության և խորության ֆունկցիոնալ խանգարումների դեպքում:

Գազափոխանակության խանգարման ֆիզիոլոգիական հետևանքներն են՝

- շնչառության հաճախացումը և շնչառական ծավալի աճը,
- հիպօքսիան հանգստի և ծանրաբեռնվածության պայմաններում,
- ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն իրականացնելու սահմանափակումը:

Թոքերի տոքսիկ այտուցի դեպքում գազափոխանակության խախտումը դառնում է կյանքին սպառնացող վտանգի, իսկ երբեմն նաև մահվան հիմնական պատճառ:

### **7.3. Քսենոբիոտիկների և կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի կենսափոխարկումը**

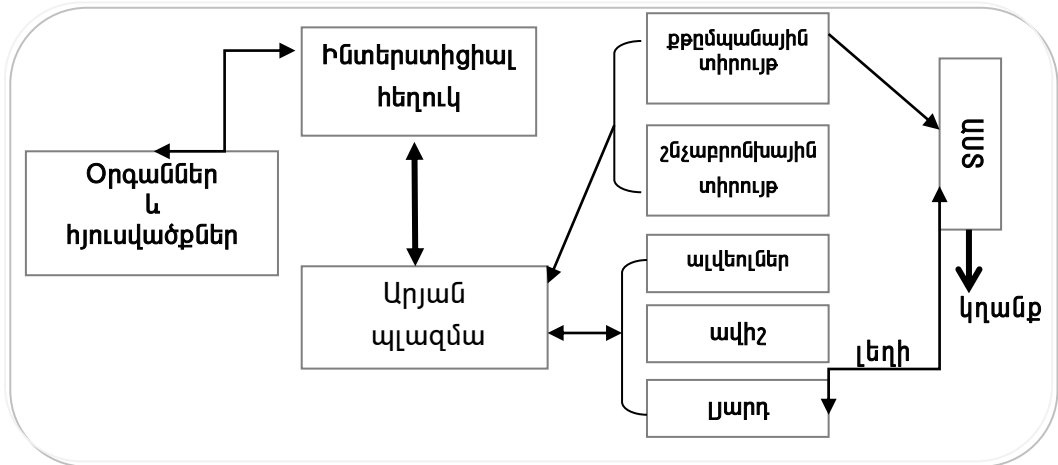
Շնչառության պրոցեսին զուգընթաց՝ շնչառական համակարգն ունի նաև կարևոր այլ ֆունկցիաներ, որոնցից են հորմոնների և միջնորդանյութերի արտադրումը և սեկրեցիան, քսենոբիոտիկների և կենսաբանորեն ակտիվ որոշ նյութերի կենսափոխարկումը և արտազատումը: Մասնավորապես թոքերում են կենսափոխարկվում ամինների հիմնական մասը, բազմացիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածինները: Մետաբոլիզմին պատասխանատու ֆերմենտատիվ համակարգերը թոքերում նույնն են, ինչ մյուս օրգան-համակարգերում: Դրանք առավելապես խառը ֆունկցիայի օքսիդազներն են (մոնօօքսիդենազները, ցիտոքրոմ P-450-կախյալ օքսիդազները) և մի քանի կոնյուգացնող ֆերմենտներ՝ ներառյալ գլյուկուրոնոզիլտրանսֆերազը, սուլֆոտրանսֆերազը, գլուտաթիոնտրանսֆերազը: Թոքերում կենսափոխարկման պրոցեսների լարվածությունը լյարդի համեմատ որոշակիորեն ցածր է: Օրինակ՝ թոքերում ցիտոքրոմ P-450-ի մակարդակը լյարդում եղած քանակության 10-20%-ն է: Քսենոբիոտիկի մետաբոլիզմին պատասխանատու հիմնական բջջային կառույցները 2-րդ կարգի պնևմոցիտներն են:



Թունավորման խորությունը պարզելու նպատակով անհրաժեշտ է նկատի ունենալ թոքերի ընտրողական զավթման ունակությունը որոշ նյութերի՝ նախ և առաջ օրգանական ամինների նկատմամբ: Օրինակ՝ կենսաբանական ակտիվ նյութերից թոքերում վերափոխվող է անգիոտենզին-I-պոլիպեպտիդը, որը կենսափոխարկվում է անգիոտենզին-II-ի: Այդ փոխարկումը կատալիզող ֆերմենտը (ԱՓՖ) հայտաբերվել է թոքային մազանոթների էնդոթելում: Թոքերով ակտիվորեն կլանվող պարակվատը կենսափոխարկվում է թոքային թույնի: Սերոտոնինի և որոշ պրոստագլանդինների կենսափոխարկումը ընթանում է թոքերում: Այսպիսով, թոքային հյուսվածքների ախտահարումը կարող է առաջացնել մի շարք հետևանքներ, որոնք ամբողջովին ազդում են օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա:

#### 7.4. Քսենոբիոտիկների պահեստավորումը և քլիրենսը թոքերում

Քսենոբիոտիկները թոքեր են անցնում գազի և ցողաշիթի (աերոզոլի) ձևով, և նման նյութերի հետագա վարքը պայմանավորված է դրանց ֆիզիկաքիմիական հատկություններով, հատկապես ագրեգատային վիճակով: Այն ներկայացված է նկ. 7.2-ում՝



Նկար 7.2. Ինհալացիոն ուղիով ներթափանցող մասնիկների պահեստավորման գործընթացի թոքերում:

Ջրում լավ լուծելի նյութերը (ամոնիակը, ծծմբային անհիդրիդը) ավելի ամուր են կապվում շնչառական ուղիների վերին հատվածներում: Այդ պատճառով այդպիսի նյութերի տոքսիկ ազդեցությունները դրսևորվում են առավելապես վերին շնչառական ուղիներում, իսկ ներքին հատվածներն ախտահարվում են վերջիններիս բավական մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում: Ջրում դժվարալուծ նյութերը, ինչպիսիք են ֆոսֆենը, ազոտի օքսիդները, առավելապես ախտահարում են թոքերի խոր հատվածները:

Որքան փոքր է գազի լուծելիությունը ջրում, անքան մեծ է թոքերի պարենխիման ախտահարելու իրական վտանգը: Ջրալուծ նյութերը շնչառության պրոցեսում անցնում են թոքերի խոր հատվածներ, որն ակնհայտ է դառնում կամ ֆի-

զիկական ծանրաբեռնվածության, կան անգիտակից վիճակում: Երկու դեպքում էլ տոքսիկ նյութով թոքային պարենքիմայի ախտահարման աստիճանը հավասար պայմանների դեպքում մեծանում է:

Թոքերում մասնիկների պահեստավորման վրա կարող են ազդել ամենատարբեր ազդակներ՝ շնչառական համակարգի անատոմիական նկարագիրը, ցողաշիթի (աերոզոլի) տեսակը և շնչառության բնույթը:



**Նկար 7.3 .** Թոքաբուշտի կառուցվածքը:

Թերևս անհրաժեշտ է նշել, որ որոշիչ գործոնը մասնիկների չափերն են: 50 մկմ-ից ավելի մեծ շառավղով մասնիկները գործնականորեն չեն հասնում շնչառական ուղիներ: Մինչև 10մկմ շառավղով մասնիկները նստում են առավելապես քթնպանում (80%-ից ավելի), 0,5-3մկմ-ի դեպքում տեղակայվում են առավելապես խոր շնչառական ուղիներում և ավելումներում (80%-ից ավելի):

0,25-0,3մկմ-ից փոքր չափերով մասնիկները թոքերում չեն կուտակվում: Բարձրադիսպերս ցողաշիթերը (0,1մկմ շառավղով) գործնականորեն ցուցաբերում են գազային նյութերին բնորոշ հատկություններ:

Ինհալացիոն ազդակների բուժայնության աստիճանի հարցում որոշիչ դեր է կատարում մասնիկների կլիրենսը, որը մասնիկների դուրսբերումն է օրգանիզմից կամ էլ շնչառական ուղիներում առաջնային պահեստավորումից հետո նրանց տեղաշարժը դեպի այլ օրգան-համակարգեր: Ջրում լուծելի նյութերը և գազերը ներծծվում են էպիթելային շերտերում, այնուհետև անցնում արյուն, իսկ անլուծելի նյութերի կլիրենսը պայմանավորված է մասնիկների ներծծման տեղով: Եթե առավելագույն ներծծումն ընթանում է քթնպանում կամ օդատար խոշոր ուղիներում, մասնիկները լորձային հոսքի միջոցով անցնում են բերանի խոռոչ, այնուհետև ԱՍՏ: Ավելումների մակարդակով մասնիկների կլիրենսը իրականացվում է մակրոֆագերով, որոնք պատասխանատու են շնչառական ուղիներ անցնող մասնիկների չեզոքացման և հեռացման համար: Դրանք նախ՝ կլանում են ցողաշիթերը, այնուհետև՝ փոխադրում դրանք ավշային համակարգ կամ վերին շնչառական ուղիներ: Այդ պատճառով էլ ցանկացած նյութ, որն ազդում է թոքերում մակրոֆագերի քանակի կամ նրա ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա, մեծացնում է շնչառական համակարգի զգայնությունը ախտածին ազդակների նկատմամբ:

Մակրոֆագերի ախտահարման աստիճանը նույնպես որոշվում է ինհալացվող մասնիկների չափերով, ձևով, քիմիական կառուցվածքով և հատկություններով (աղ. 7.1):

## Աղյուսակ 7.1.

Թոքերում մակրոֆագերի քանակական և որակական բնութագրերի վրա ազդող նյութեր.

Մակրոֆագերի քանակը կրճատողներ	Մակրոֆագերի քանակն ավելացնողներ	Մակրոֆագերի ֆագոցիտար ակտիվությունն ընկճողներ
կապարի օքսիդ նիկելի քլորիդ նիկելի օքսիդ կադմիումի քլորիդ ածխածնի մոնօքսիդ կվարցի բյուրեղներ ծխախոտի ծուխ փոշի	սիլիցիում ասբեստ ակրոլեին մանգանի դիօքսիդ ծարիր օզոն ազոտի օքսիդներ	կադմիում նիկել պղինձ սնդիկ ցինկ պլատին վանադիում

Մակրոֆագերի ախտահարումը և ոչնչացումը հանգեցնում է լիզոսոմային ֆերմենտների, պրոստագլանդինների, կոլագենազների, էլաստազների և կենսաբանական ակտիվ նյութերի փոխադրմանը թոքային հյուսվածքներ՝ այնտեղ հառուցելով բորբոքային պրոցեսներ և ֆիբրոզ, էնֆիզեմա, գրանուլեմատոզ և այլն:

### 7.5. Շնչառական համակարգի քիմիական ախտածնության հիմնական ձևերը

Արտաքին շնչառական օրգանների ախտահարումը կարող է դրսևորվել որպես շնչառական համակարգի վրա գազով, ցողաշիթով (պուլմանոտոքսիկ ազդակների ճնշող մեծամասնությունը) հանդես եկող տոքսիկանտների անմիջական ազդեցության հետևանք: Դա կարող է լինել նաև այլ ուղիներով օրգանիզմներթափանցող քսենոբիոտիկի (բենզին, ածխաջրածինների քլորածանցյալներ, պարակվատ) և/կամ նրա մետաբոլիտի կուտակման հետևանք՝ թոքային հյուսվածքներում: Շնչառական օրգանների վրա անմիջական կամ միջնորդավորված ձևով ազդող սուր թունավորումներն ուղեկցվում են շնչառական համախտանիշների մի ամբողջ շարքով, որոնցից են՝ սուր լարինգիտը (կոկորդաբորբ) և տրախեաբրոնխիտը (շնչափողաբրոնխաբորբ), թոքերի այտուցը, սուր դիֆուզ ինտերստիցիալ թոքաբորբը, սուր շնչառական անբավարարությունը:

Տոքսիկանտի հետ երկարատև շփման, ինչպես նաև եմթասուր ազդեցության հետևանքը կարող են լինել շնչառական ուղիների տևական ընթացք ունեցող բորբոքային պրոցեսները (ռինիտ, սինուսիտ, էնֆիզեմա, տրախեիտ և բրոնխիտ), շնչուղիների գերակտիվացված վիճակը, այդ թվում նաև բրոնխային ասթման, քրոնիկական ալերգիկ ալվեոլիտները, ինտերստիցիալ ֆիբրոզը, նորագոյացությունները և այլն:

#### 7.5.1. Սուր ինհալացիոն ախտահարումներ

Գազերի մեծամասնությունը և ցողաշիթերը հարուցում են շնչառական համակարգի սուր տոքսիկ պրոցեսներ: Այդ պրոցեսների հիմքում կան քսենոբիոտիկների ազդեցության նկատմամբ օրգանիզմի պաշտպանիչ ֆիզիոլոգիական

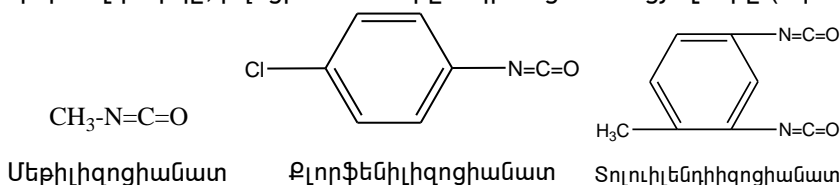
ռեակցիաների գերակտվացումն է, կամ թոքային հյուսվածքների ալտերացիան:

**Օրգանիզմի ոչ դանդաղ ռեակցիաներ:** Թույլների ազդեցության նկատմամբ օրգանիզմի ոչ դանդաղ ռեակցիաներն ուսումնասիրված են բավականին մանրամասն: Առաջին հերթին դրանք պաշտպանիչ ռեակցիաներն են (հազը, լորձի սեկրեցիան, բրոնխակծկանքը, շնչառական ուղիների համաչափ այտուցը) վտանգավոր ազդակների նկատմամբ: Ինտենսիվ ազդեցության դեպքում մանր տրանզիտոր տոքսիկ ռեակցիաները վերածվում են ախտաբանական ծանր պրոցեսների: Շնչուղիների՝ հազի ռեֆլեքսին մասնակցող աֆերենտ նյարդերը, խթանվում են տոքսիկ նյութով՝ կամ անմիջականորեն նյարդային վերջույթները գրգռելու հետևանքով, կամ միջնորդավորված՝ քսենոբիոտիկի մասնակցությամբ հարուցելով այնպիսի կենսամիջնորդանյութերի ձերբազատումը հյուսվածքներում, ինչպիսիք են հիստամինը, պրոստագլանդինները և մյուսները:

**Լորձի անջատման խթանումը շնչուղիների ենթալորձային գեղձերով:** Շնչուղիների ենթալորձային գեղձերով լորձի անջատման խթանումը, որը կարող է վերածվել ախտածին վիճակի, իր հերթին պաշտպանիչ ռեակցիա է քսենոբիոտիկի ազդեցության նկատմամբ: Նույնիսկ ՖՕՍ-երի ինհալացիոն թունավորումների թեթև ձևերն ուղեկցվում են բրոնխային գեղձերի արտահայտված գերարտազատումով (հիպերսեկրեցիայով): Բարորակ գերարտազատումը կամ պրոֆեսիոնալ բրոնխիտը բնորոշ վիճակ է այն պրոֆեսիոնալների համար, որոնք մասնագիտական առումով, թեկուզ ցածր կոնցենտրացիաներով, շփման մեջ են գրգռող նյութերի, ծխի, գոլորշիների հետ: Վերջիններս թոքերի ծանր ախտաբանության զարգացման նկատառումով ռիսկի խումբ են:

**Բրոնխոկծկանք:** Բրոնխոկծկանքը թույնի նկատմամբ օրգանիզմի ցուցաբերած բնականոն ռեակցիան է, որն ապահովում է թոքի պարենխիմայի պահպանումը ախտահարումից: Անգամ անցան քանակներով բրոնխոսպազմ կարող են հարուցել ՖՕՍ-երը, կարբամատները, ծծմբի դիօքսիդը: Մյուսները (օզոնը, ամոնիակը) բրոնխոկծկանք հարուցում են գերակշռող կոնցենտրացիաներով, սակայն ախտահարում են թոքի պարենխիման, իսկ երրորդները (ֆոսգենը) գործնականորեն դա չեն առաջացնում:

**Շնչուղիների հյուսվածքների չափավոր այտուց:** Ներշնչական ազդեցության նյութերով հարուցվող շնչուղիների հյուսվածքների այտուցը էպիթելիումի ախտահարման հետևանք է, արդյունքում նյարդային վերջույթները ձերբազատում են կենսաբանորեն ակտիվ ցածրամոլեկուլային պեպտիդներ՝ տախիկինիներ: Վերջիններս հարուցում են անոթների թափանցելիության աճ և անոթալայնացում (վազոդիլատացիա): Փորձնականորեն ապացուցվել է, որ այդպես են ազդում ֆորմալդեհիդը, իզոցիանատները և դրանց ածանցյալները (նկ.7.4):



**Նկար.7.4**

Որոշ դեպքերում նման վիճակ կարող է զարգանալ նաև ալերգիկ պրոցեսների հետևանքով: Քթից հանված քսուքի միկրոսկոպիկ հետազոտություններն օգնում են իրականացնելու տարբերակված (դիֆերենցիալ) ախտորոշում գրգռիչ և ալերգիկ ռեակցիաների միջև:

**Շնչուղիների լորձաթաղանթի ախտահարումներ:** Շնչուղիների լորձաթաղանթի ախտահարման պրոցեսը զարգանում է ինհալացիայի պայմաններում տոքսիկանտի բավական բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում: Էպիթելային բջիջների ախտահարումը առաջացնում է թունավորվածի շնչառական վիճակը վտանգող պրոցեսների մի ամբողջ համալիր: Խանգարվում է էպիթելային բջիջների միջև անմիջական շփումը, էպիթելային շերտը դառնում է ծակոտկեն և հնարավոր է դառնում մանրէների ներթափանցումը արյուն և հյուսվածքներ:

Վնասված բջիջներով ցիտոկինների և միջնորդանյութերի սինթեզի և ձերբագատման ակտիվացումը հանգեցնում է բորբոքային ռեակցիաների, այտուցի և բրոնխների հարթ մկանների կծկանքի առաջացմանը:

Համեմատաբար քիչ են ուսումնասիրված տոքսիկանտի սուր ազդեցության ուշացած դրսևորումների մեխանիզմները:

Սուր ինհալացիոն ախտահարման ենթարկված անձանց շրջանում հաճախ է ձևավորվում թույնի նկատմամբ բարձր զգայնություն, որը դրսևորվում է որպես շնչառական դիսթրես համախտանիշ՝ միաժամանակ չբացառելով բրոնխային ասթմայի զարգացումը (զարգացման հավանականությունը մեծ է ծխողների շրջանում): Մինչդեռ բարենպաստ ելքի դեպքում համապատասխան թերապիայի կիրառումը նպաստում է թունավորվածի վիճակի բարելավմանը մի քանի օրվա ընթացքում:

### **7.5.2. Ախտահարման տեղայնացումը**

Ինչպես արդեն մեկնաբանվել է, շնչառական համակարգում թույնի ազդեցության թիրախը պայմանավորված է թե՛ թույնի կոնցենտրացիայով, թե՛ մասնիկների չափերով, և թե դրա քիմիական և ֆիզիկական հատկություններով: Բացի նշված չափանիշներից՝ շնչառական ուղիների ախտահարման բնույթը որոշող կարևորագույն պայմաններից մեկը նյութի ազդեցության տիրույթում առավելապես գերակշռող բջիջների տեսակն է, քանի որ տարբեր բջիջների զգայնության աստիճանը տոքսիկանտի նկատմամբ չի կարող նույնը լինել:

Այդ առումով տարբերակում են վերին և ստորին շնչառական ուղիների, նաև թոքերի պարենխիման ախտահարող նյութեր: Դրանցից առաջին երկու խմբի նյութերին և նրանց թունավոր մեխանիզմներին վերաբերող առանձնահատկությունները պարզաբանվել են, իսկ համապատասխան նյութերը ներկայացված են 7.2-ում:

**Շնչառական ուղիների բորբոքային պրոցես և գրգռում հարուցող առավել վտանգավոր նյութեր.**

<i>ացետոն</i>	<i>հանքային և օրգանական թթուներ</i>
<i>ակրոլեին</i>	<i>(գոլորշիների և ցողաշիթերի տեսքով)</i>
<i>ակրիլոնիտրիլ</i>	<i>մեթիլիզոցիանատ</i>
<i>ալկիլբենզոլներ</i>	<i>ծծմբաջրածին</i>
<i>ամոնիակ</i>	<i>տոլուոլ</i>
<i>արսենօրգանական միացություններ</i>	<i>եռնիտրոտոլուոլ</i>
<i>բրոմ</i>	<i>ցինկի քլորիդ</i>
<i>բութիլ սպիրտ</i>	<i>քլորնիտրոբենզոլ</i>
<i>դինեթիլսուլֆատ</i>	<i>քրոմ</i>
<i>ծծմբի դիօքսիդ</i>	<i>ֆորմալդեհիդ</i>
<i>ծծմբային և ազոտային իպրիտներ</i>	<i>ֆոսֆին</i>
<i>նիկել կարբոնիլային համալիրներ</i>	<i>արսին</i>

**7.5.3. Քիմիական թոքաբորբ առաջացնող նյութեր**

Քիմիական էթիոլոգիայի (ախտապատճառի) սուր թոքաբորբերի (պնևմոնիա) խմբում ներառվում են տարբեր, հաճախ զուգորդված ախտահարումներ, որոնց մորֆոլոգիական բնութագրերը պայմանավորված են քսենոբիոտիկների տոքսիկ ազդեցության առանձնահատկություններով: Պնևմոնիան կարող է զարգանալ ինհալացիոն և այլ ուղիներով օրգանիզմ ներթափանցող այնպիսի թունավոր նյութերի ազդեցությամբ, որոնք արտազատվում են առավելապես թոքերով (բենզին):

Դրանք ախտահարում են ինչպես թոքերի պարենքիմը՝ ներառելով թոքաբլբշտի (նկ. 7.3) պատերը (առաջացնելով սուր, երբեմն հեմոռագիկ էքսուդատիվ ալվեոլիտ), այնպես էլ թոքային ինտերստիցիալ հյուսվածքները (դիֆուզ ինտերստիցիալ թոքաբորբ): Ծանր դեպքերում ընթանում են թոքային հյուսվածքների մեռուկացում և արքցեսների (թարախաբշտերի) ձևավորում (ակրոլեին): Պրոցեսի հիմքում արտահայտված ալվեոլիտն է, որը ուղեկցվում է բջջային մոնոցիտար ինֆիլտրատների ձևավորմամբ (բերիլիում, կադմիում): Հաճախ սուր ազդեցությունը հանգեցնում է երկարատև և թույլ արտահայտված տոքսիկ պրոցեսների ձևավորմանը, մինչդեռ մանգանի երկօքսիդ և ենթօքսիդ պարունակող փոշու ինհալացիոն ներթափանցումը կարող է հարուցել ծանր թոքաբորբ: Աղյուսակում 7.3-ում ներկայացված են քիմիական թոքաբորբ առաջացնող նյութերի հիմնական ներկայացուցիչները:

Քիմիական դրդապատճառով թոքաբորբի բուժումն իրականացվում է այդ հիվանդության թերապիայի ընդհանուր կանոններով: Որպես սպեցիֆիկ միջոց խորհուրդ է տրվում համալիրազոյացնողների ներարկում (մետաղական միացություններով հարուցվող ինտոքսիկացիաների դեպքում):

Քիմիական սուր թոքաբորբ առաջացնող նյութեր

<i>ակրոլեին</i>	<i>Ֆորմալդեհիդ</i>
<i>ամոնիակ</i>	<i>կերոսին</i>
<i>բենզին</i>	<i>վանադիումի պենտօքսիդ</i>
<i>բերիլիում</i>	<i>հանքային թթուների գոլորշիներ</i>
<i>ծծմբի դիօքսիդ</i>	<i>սնդիկի գոլորշիներ</i>
<i>կադմիում</i>	<i>իպրիտներ</i>
<i>ցինկի քլորիդ</i>	<i>արսենօրգանական միացություններ</i>
<i>մանգանի օքսիդներ</i>	

Հակաօքսիդիչների կիրառումը ցուցված է այն դեպքում, երբ ախտահարումը կատարվել է այնպիսի տոքսիկանտներով, որոնց ազդեցության հիմքում ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացումն է:

Թոքաբորբերի առավել հաճախակի հանդիպող ձևերից են վարակիչ, ալերգիկ և ավելի սակավ ասպիրացիոն թոքաբորբերը՝ պայմանավորված ռենգենոկոնտրաստ նյութերի (բարումի սուլֆատի, կերակրափողի նեղացման կամ աղիների խցանման դեպքում բրոնխազրության մեջ կիրառվող հեղուկ պարաֆինի և բուսական յուղի) կիրառմամբ: Այս դեպքերում ախտանշանները կարող են լինել տարաբնույթ՝ թեթև բրոնխիտից մինչև բարձր ջերմությամբ, շնչահեղձությամբ, հազով և արյունախխումով ուղեկցվող ծանր պնևմոնիա: Հաճախ հիվանդությունը սկսվում է աստիճանաբար և ունենում բրոնխիալ կանաչ (հազ, քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն):

**7.5.4. Թոքերի այտուց հարուցող նյութեր**

Տոքսիկանտներով հարուցվող թոքերի ախտահարման բնորոշ ձևը տվյալ օրգանի այտուցն է: Ախտաբանական վիճակի էությունը արյան պլազմայի անցումն է ալվեոլների պատեր, այնուհետև ավեոլների և շնչուղիների լուսանցք: Այտուցային հեղուկը լցվում է թոքեր և զարգանում է մի վիճակ, որ բնութագրվում է «ցամաքում խեղդվել» համախտանիշով: Տարբերակում են թոքերի այտուցի երեք տեսակներ (աղ. 7.4)

- Հենդոդինամիկ, որի հիմքում արյան փոքր շրջանառությունում ճնշման բարձրացումն է (30մմ ս.ս.-ից բարձր)՝ առանց ալվեոլ-մազանոթային թաղանթների ախտահարման:
- Սեփական տոքսիկ այտուց, որը զարգանում է ալվեոլ-մազանոթային թաղանթների առաջնային ախտահարման հետևանքով՝ սկզբնական շրջանում ունեցած արյան ներթոքային ճնշման նորմալ ֆոնի վրա (երբ ձախ նախա-սրտում արյան ճնշումը ցածր է 12 մմ ս.ս.-ից):
- Խառը բնույթի այտուց, երբ դրսևորվում են ինչպես ալվեոլ-մազանոթային պատնեշի, այնպես էլ սրտամկանի կծկողականության խանգարումներ:

**Թոքերի այտուց հարուցող որոշ նյութեր**

Հեմոդինամիկ այտուց հարուցող նյութեր	Թոքերի տիպիկ տոքսիկ այտուց հարուցող նյութեր	Թոքերի խառը բնույթի այտուց հարուցող նյութեր
էթիլեն գլիկոլ ցիանիդներ ածխածնի օքսիդ արսին ֆոսֆին թալիում կադմիում ՖՕՄ-եր ֆոսֆոր	բութադիոն սնդիկային դիուրետիկներ պենիցիլին ռենգենակոնտրաստ նյութեր ամոնիակ կադմիումի օքսիդ քլոր քլորապիկրին տետրաքլորդիմիտրոտեթան մեթիլսուլֆատ թթվածին (բարձր ճնշման և երկարատև ինհալացիայի պայմաններում) ֆոսգեն դիֆոսգեն ազոտի օքսիդներ ծծմբի դիօքսիդ ծծմբի պենտաֆտորիդ պարակվատ միջհալոգենական միացություններ (եռֆտորքլոր)	դիքլորեթան եռքլորէթիլեն լյուիզիտ ԴՕԿԱ ամինազին (ֆենոթիազիններ) բարբիտուրատներ ասպիրին սալիցիլատներ ադրենալին մորֆին հերոին մետադոն

Թոքերի սեփական տոքսիկ այտուցը պայմանավորված է տոքսիկ նյութով այն բջիջների ախտահարմամբ, որոնք մասնակցում են ավելու-մազանոթային թաղանթների ձևավորմանը: Պրոցեսի առանձնահատկությունը արյան փոքր շրջանառությունում՝ աննշան փոփոխված հիդրոստատիկ ճնշման ֆոնի վրա թոքային մազանոթների թափանցելիության մեծացումն է: Ձևավորվող վիճակը բնութագրվում է որպես մարդու շնչառական-դիսթրես համախտանիշի տեսակ (ՄՇԴՀ):

Թոքերի այտուցի զարգացմանը կարող են նպաստել գործընթացում ներառվող և դրան համընթաց զարգացող այնպիսի համակարգային ախտահարումներ, ինչպիսիք են արյան զազային կազմի, բջջային կազմի և մածուցիկության փոփոխությունները, նաև հեմոդինամիկական այնպիսի խախտումներ, ինչպիսիք արյան շրջանառության, ԿՆՀ-ի և երիկամային ֆունկցիայի խանգարումներն են: Փորձակենդանիների վրա կատարված հետազոտություններից պարզվել է, որ տոքսիկանտի ազդեցությունից անմիջապես հետո թոքերի հյուսվածքներում սուրֆակտանտի քանակությունը նվազում է: Վերջինս կարող է իր ազդեցությունը թողնել թոքերի մազանոթների թափանցելիության մեծացման վրա:



### 7.5.5. Թոքերի դեղային այտուց

Գոյություն ունեն դեղեր, որոնց կիրառումը, պայմանավորված օրգանիզմի վիճակով, կարող է թոքերի այտուցի զարգացման պատճառ լինել: Դրանցից են՝ ասպիրինը, բուֆադիոնը, սնդիկային միզամուղները, պենիցիլինը, ռենտգենակոնտրաստ նյութերը:

Դեղային այտուցի ախտածնությունը հավանաբար տարբերվում է այլ տեսակի այտուցներից:

Հաճախ դեղային այտուցը տվյալ դեղի հիմնական ազդեցություններից որևէ մեկի դրսևորումն է:

Օրինակ՝ ֆենիլբութազոնը (բուֆադիոնը) օրգանիզմում հաճախ է առաջացնում աղի և ջրի կուտակումներ և ուռքերի այտուցի դրսևորումներ, իսկ երբեմն նաև հիպերթենզիա կամ թոքերի այտուց:

➤ ԴՕԿԱ-ն (դեզօքսիկորտիկոստերոնացետատ) նույնպես առաջացնում է կերակրի աղի և ջրի կուտակումներ, հիպերվոլեմիա, հիպերթենզիա, այտուցներ, այդ թվում նաև թոքերի: Մասնագիտական գրականության մեջ նկարագրված են այնպիսի դեպքեր, երբ Ադիսոնի հիվանդության ծանր ձևի բուժման պրոցեսում սուր նոպայի ժամանակ ԴՕԿԱ-ի, կորտիզոնի և NaCl-ի կիրառումը հանգեցրել է հիպերթենզիայի թեթև ձևի և թոքային կանգի առաջացմանը: Ենթադրվում է, որ սրտային անբավարարությունը մեծ դեր է կատարում այս տեսակի թոքային այտուցի ախտածնության մեջ: Հետևաբար հիպերտոնիկ հիվանդությունների, այտուցներով բարդացած սրտային անբավարարության, ցեֆրիտի, ցերոզի և լյարդի ցիրոզի դեպքում ԴՕԿԱ-ն հակացուցված է:

➤ Անոթասեղմիչ ազդեցության դեղերը նույնպես հակված են առաջացնելու թոքերի այտուց՝ պայմանավորված պերիֆերիկ անոթների դիմադրողականությունը բարձրացնելու և սրտի ծախս փորոքի երկրորդային թուլություն առաջացնելու հատկությամբ:

➤ Ռուբրիդոմիցին (դաունոմիցին) հակաբիոտիկով սուր լեյկոզների բուժման պրոցեսում առաջացած թոքերի այտուցը բացատրվում է վերջինիս կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ: Բուժվածների գրեթե 10%-ի դեպքում մահը վրա է հասնում սրտամկանի դեգեներացիայի հետևանքով: Ձարգանում է հաճախասրտություն՝ առանց ԷՍԳ փոփոխությունների նախնական դրսևորման, արդյունքում ձևավորվում է սրտի հանկարահաս թուլություն՝ թոքերի մահացու այտուցով: Բարդությունների պատճառը պայմանավորված է հակաբիոտիկի ընդհանուր դեղաչափերով (տես կարդիոտոքսիկներ բաժնում):

➤ Ասպիրինը և սալիցիլատները սրտային խնդիրներ ունեցող հիվանդների (մասնավորապես կարդիոմիոպաթիայով) և հատկապես երեխաների շրջանում կարող են նպաստել թոքերի այտուցի առաջացմանը՝ պայմանավորված հանկարծահաս ի հայտ եկող հիպերվոլեմիայի նկատմամբ սրտի դիմադրողականության անհարմարվողականությամբ: Հիպերվոլեմիան առաջանում է սալիցիլատների ազդեցությամբ՝ հողերից կամ հարիոդային հյուսվածքներից շրջանառվող արյան հուն մեծ քանակությամբ հեղուկի ներթափանցման հետևանքով:

Նման պայմաններում, մասնավորապես սրտի և երիկամների ֆունկցիոնալ խախտումներ ունեցողների դեպքում հիպերվոլեմիայի հետևանքով թոքերի մազանոթներում բարձրանում է ճնշումը և առաջանում այտուց: Հետևաբար նշանակվող դեղերի չափաքանակների հարցում անհրաժեշտ է զգուշություն. տարբեր լուծույթների և անգամ՝ արյան, չափազանց առատ ն/ե ներարկումները կարող են հարուցել թոքերի այտուց (առավելապես սիրտ-անոթային խնդիրների առկայությամբ): Թեև հարկ է նշել, որ արյան փոխներարկմամբ պայմանավորված թոքերի այտուցը կարող է ունենալ նաև ալերգիկ բնույթ:

➤ Թոքերի այտուց հայտնաբերվել է նաև անսպասելի մահացած այն հիվանդների դիախեթումից, որոնք երկար ժամանակ բուժվել են ֆենոթիազինային դեղերով (հիմնականում քլորպրոմազինով), ընդ որում, բարձր դեղաբաժիններով: Թոքաբշտերի ֆագոցիտներում, ինչպես նաև որոշ ներքին օրգաններում և մաշկում հայտնաբերվել է մելանին, որի կուտակումները հանգեցնում են այդ համակարգերի ֆունկցիոնալ խանգարումների (ընդ որում, կապ է հաստատվել մելանինի կուտակված քանակների և ծագող ախտածնության միջև): Ըստ որոշ հեղինակների՝ քանի որ նման դեպքերում հաճախ է զարգանում սրտային անբավարարություն և թոքերի այտուց, ապա կարելի է ենթադրել, որ այտուցը կարողացն բնույթի է՝ հարուցված սրտում կուտակված պիգմենտով: Հայտնի է, օրինակ, որ հեմոսիդերինի և ամիլոիդի կուտակումները սրտում հարուցում են սրտի թուլություն և առիթմիա, իսկ ֆենոթիազինները նույնպես ունակ են առաջացնելու բնականոնի չհամապատասխանող էՍԳ փոփոխություններ: Այդ են վկայում ֆենոթիազինային խմբի այլ դեղերի, այդ թվում նաև թեոմիդազինի կարդիոտոքսիկությանը վերաբերող դեպքերը՝ դրանց մեծ չափաքանակներով և երկարատև կիրառելու դեպքում: Դա հաստատում են նաև եռացիկլ հակադեպրեսանտների (իմիպրամինի, ամիտրիպտիլենի) թունավորումներից առաջացող ռիթմաշեղումների դրսևորումները (երբեմն միոկարդի ինֆարկտը խթանող) և էՍԳ փոփոխությունները դրանցով տևական բուժման գործընթացում:

➤ Այլ դեպքերում, օրինակ, պենիցիլինով, հիդրոքլորթիազիններով (ֆուրոսեմիդ), սնդիկային միզամուղներովներով, դիֆենհիդրամինով (դիմեդոլ), ն/ե ներարկվող ռենտգենակոնտրաստ նյութերով առաջացող թոքերի այտուցն ունի ալերգիկ ծագում և կարող է դրսևորվել դեղային ծանր ալերգիկ ռեակցիաներին բնորոշ ախտանշաններից որևէ մեկի դրսևորմամբ՝ ջերմաստիճանի բարձրացմամբ, ասթմայով, մաշկային կամ արյան ախտաբանությամբ, ինչպես նաև ԿՆՀ-ի դրդմամբ: Երբեմն թոքերի այտուցին ուղեկցում է դեղային թոքաբորբը, որը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր պատճառներով:

➤ Թոքերի այտուց կարող զարգանալ այլ տեսակի դեղային թունավորումներից (բարբիտուրատներ, ադրենալին), գրգռող գազերի (օրինակ՝ բարձր կոնցենտրացիայով Օ<sub>2</sub>-ի երկարաժամկետ ինհալացիայի դեպքում), ինչպես նաև մորֆինի, հերոինի, մետադոնի կիրառումից (թմրամուլների շրջանում): Թմրանյութերով թունավորման կլինիկական նկարագրում գերակշռում են թոքերի այտուցի ախտանշանները, ալերգիկ դրսևորումներ այլ օրգանների կողմից և ախ-

տանջաններ, որոնք բնորոշ են տվյալ դեղին (օրինակ՝ միոզի դրսևորումները թմրամոլների շրջանում), թեև դրա զարգացման մեջ հիպօքսիան ևս կարող է դեր ունենալ: Եթե վերջիններովս հարուցված ախտածնության մեխանիզմները դեռևս լիարժեք պարզաբանված չեն, ապա ադրենալինով հարուցվող ենթադրյալ մեխանիզմը մոտ է տրամաբանությանը:

ա) Ադրենալինի բարձր կոնցենտրացիաները քայքայում են սուրֆակտանտ նյութը, որով պատված է թոքաբուշտը՝ հանգեցնելով թոքային մազանոթների թափանցելիության մեծացմանը:

բ) Անոթային կծկանքի հետևանքով համակարգային ճնշման կտրուկ բարձրացման արդյունքում մեծանում է ձախ սրտի հետբեռնվածությունը և թոքային համակարգում զարգանում կանգային պրոցեսներ:

Որոշ հեղինակներ հիմնավորում են, որ  $\alpha_1$ -ընկալիչների խթանման հաշվին ադրենալինը առաջացնում է ուժեղ կծկանք՝ (հանգեցնելով պերֆերիկ արյունամատակարարման կտրուկ նվազեցման), նպաստում է վազոակտիվ նյութերի (հիստամին, ադրենալին, բրադիկինին) շատացմանը և հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացմանը, որի հետևանքով մեծանում է նախ՝ հեղուկի տրանսուդացիան, այնուհետև՝ արյան ձևավոր տարրերի անցումը թոքերի ինտերստիցիալ տարածություն: Հիպերվոլեմիայի հետևանքով թոքերի մազանոթներում բարձրանում է ճնշումը և առաջանում թոքերի այտուց:

Ընդհանրացնելով հետևյալ վերլուծությունները կարելի է ենթադրել, որ դեղով հարուցվող թոքային այտուցը թոքային երակների համակարգում պահեստային հնարավորությունների սահմանափակում է և արդյունքում թոքային հիպերթենզիայի զարգացումը:

Չնայած արտահայտված ռենտգենագրական փոփոխություններին՝ երբեմն թոքերի այտուցն ընթանում է առանց կլինիկական ախտանշանների դրսևորման, իսկ որոշ դեպքերում թմրամոլները մահանում են մի քանի վայրկյանում՝ թոքերի կայծակնահար այտուցից, պատկերավոր ասած, «ասեղը երակում և փրփուրը շրթունքներին»:

#### 7.5.6. Սուր շնչառական անբավարարություն

Շնչառական անբավարարությունը վիճակ է, որի դեպքում արտաքին շնչառությունը չի ապահովում օպտիմալ գազափոխանակությունը հանգստի և ծանրաբեռնվածության պայմաններում: Այդ դեպքերում թթվածնի մասնակի ճնշումը արյան մեջ իջնում է 60մմ ս.ս.-ից (բնականոնում 98մմ), իսկ ածխաթթու գազինը բարձրանում է մինչև 50մմ ս.ս. (բնականոնում 40մմ): Մի շարք դեպքերում (հիպերվենտիլացիա, թոքերի թունավոր այտուց) շնչառական անբավարարությունը կարող է ընթանալ ածխաթթու գազի (CO<sub>2</sub>) բնականոն կամ նույնիսկ ցածր քանակությունների դեպքում: Ընդհանուր առմամբ թունավորումների ժամանակ թոքային բնույթի շնչառական անբավարարության հիմնական պատճառներն են՝

1. ալվեոլային թերօդահարումը, որը շնչառական կենտրոնների պաշարման, շնչառական մկանների կաթվածի կամ թուլության հետևանք է,

2. օբստրուկտիվ (խցանող) համախտանիշը (բրոնխների կծկանք, հիպերսեկրեցիա, քթոդային ուղիների այտուց),

4. ալվեոլ մազանոթային թաղանթների հատկությունների փոփոխությունները (թոքերի այտուց, ֆիբրոզ),

5. թոքային օդափոխանակության և հեմոպերֆուզիայի ծավալների հարաբերության խախտումը:

Բոլոր դեպքերում ընթանում են էությամբ միմյացից քիչ տարբերվող երևույթներ, որոնք զարգանում են հետևյալ հաջորդականությամբ.

**հիպօքսեմիա→հյուսվածքային հիպօքսիա→անատրոֆ շնչառության ակտիվացում→օրգանական թթուների (պիրոխաղողաթթու, կաթնաթթու) առաջացման ինտենսիվացում→մետաբոլիկ ացիդոզ→ մազանոթային հունի ծավալի աճ, արյան կուտակում օրգաններում և հյուսվածքներում→ կանգային հիպօքսիա→երակային արյան հետհոսք → զարկերակային ճնշման անկում→ հեմոդինամիկայի սուր խախտում→ մահ:**

Սուր շնչառական անբավարարության տիպիկ դրսևորումներից են արյան մեջ թթվածնի մասնակի ճնշման իջեցումը (եթե  $pO_2$ -ը ցածր է 20մմ ս.ս.-ից, անհամատեղելի է կյանքի հետ), շնչահեղձությունը, ծանր դեպքերում՝ ՋՃ-ն իջեցումը, ացիդոզը, ցիանոզը, գիտակցության կորուստը:

Ինհալացիոն ախտահարում հարուցող նյութերով թունավորված բոլոր անձինք ենթակա են հոսպիտալացման ոչ պակաս, քան մեկ օր: Ցուցաբերվող անհետաձգելի օգնությունը, որն ուղղված է կյանքին սպառնացող վտանգի պատճառների վերացմանը, ներառում է՝

- շնչառական ուղիների անցանելիության վերականգնում,
- թոքերի արհեստական շնչառություն,
- օքսիգենաթերապիա (թթվածնաբուժություն),
- երբեմն օքսիգենաբարոթերապիա (թթվածնաբուժություն բարձր ճնշման պայմաններում),

- բարդությունների կանխարգելում:

Թոքերի տոքսիկ այտուցի զարգացման դեպքում ցուցաբերվող օգնության համակարգը ներառում է՝

- թթվածնի պահանջարկի կրճատում (հանգստի, տաքության ապահովում, հանգստացնող և հակահազային միջոցների կիրառում),

- պայքար հիպօքսիայի դեմ (մարմնի հարկադիր դիրք, ինհալացիա, հակափրփրային միջոցների կիրառում, թթվածնաբուժություն),

- այտուցի կանխարգելում (ինհալացիա, ստերոիդային և հակաբորբոքային պատրաստուկների համակարգային ներարկում), թիոլային դոնատորներ (ուլնիթիոլ, պենիցիլամին), ինչպես նաև ասկորբինաթթու,

- արյան փոքր շրջանառությունում շրջանառվող արյան ծավալի կրճատում (մարմնի հարկադիր դիրք, նիտրոգլիցերին, արագացված դիուրեզ (միզարտադրություն), լարան՝ վերջույթների համար,

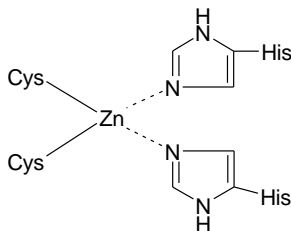
- սրտային գործունեության խթանում (սրտային գլիկոզիդներ),
- կիրառվող միջոցառումներ բարդությունների դեմ (հակամակարդիչներ, հակաբիոտիկներ),

Տուժածների բուժման ընդհանուր տևողությունը 10-15 օր է, իսկ բարդությունների դեպքում՝ 45-55 օր:

## 7.6. Որոշ պուլվանոտոքսիկանտների հակիրճ բնութագրերը

### 7.6.1. Ցինկ և նրա միացությունները

Ցինկը (Zn) օրգանիզմի էսենցիալ տարր է, որի մեծ քանակներ հայտնաբերվել են շագանակագեղձում, մկաններում, ենթաստամոքսային գեղձում, ոսկրերում, երիկամներում: Չափահաս մարդու օրգանիզմում պարունակվում է 1,5-3գ ցինկ, որի մակարդակը տարիքին զուգընթաց շագանակագեղձում աճում է, իսկ արգանդում՝ կրճատվում: Որպես ներբջջային իոն՝ իր բարձր կոնցենտրացիայով ցինկը գիջում է միայն կալիումին, կալցիումին և մագնեզիումին:



**Նկար 7.5.** Կենսամակրոմոլեկուլների երրորդային կառուցվածքի ձևավորումը ցինկի առկայությամբ:

Ն/ե ներարկման դեպքում արյան մեջ ցինկը բաշխվում է հետևյալ կերպ. երիթրոցիտներում (80%), պլազմայում (12-20%), լեյկոցիտներում (3%): Երիթրոցիտներում այն մտնում է կարբոանհիդրազի բաղադրության մեջ, պլազմայում եղած քանակության 35%-ը ամուր կապվում է գլոբուլինի, իսկ մնացածը ավելի թույլ՝ ալբումինի հետ, լեյկոցիտներում՝ ցինկ կապող այլ սպիտակուցների հետ: Ընդհանուր առմամբ գործում է դինամիկ հավասարակշռություն երիթրոցիտներում և պլազմայում եղած ցինկի քանակների միջև: Ցինկի իոնները ակտիվացնում են արգինազներին, հիստիդինին, դիամինազներին և էնոլազներին: Միաժամանակ ապացուցվել է ցինկի մասնակցությունը ԴՆԹ-ի և սպիտակուցների սինթեզին: Այն ութսուն ֆերմենտների կոֆակտոր է:

Մետաղը և նրա առաջացրած ջրալույծ աղերը առանձնապես թունավոր չեն: Ցինկի քլորիդի ( $ZnCl_2$ ) մահացու չափաքանակը 3-5գ է, ցինկի սուլֆատինը՝ 5-10գ:

500°C-ից բարձր ջերմաստիճանում տաքացնելիս այս մետաղն օքսիդանում է և գոլորշիանում սառն օդում ֆլուկուլացիայի ենթարկվող մանրագույն մասնիկների՝ առաջացնելով ծուխ, որը պարունակում է ցինկ և ցինկի օքսիդ (ցողաշիթի ձևով):

600 մգ/մ<sup>3</sup> կոնցենտրացիայով ZnO-ի ինհալացիոն ներթափանցումը (45ր տևողությամբ) հանգեցնում է առնետների շարժողական կոորդինացիայի արգելակմանը, շնչառության վատացմանը, մարմնի ջերմաստիճանի նվազմանը:

Ցինկի աղերի ներշնչումը, մինչև վերջինիս ներծծումը արյան մեջ, հանգեցնում է հիմնական նյութի միջանկյալ պահեստավորմանը թոքերում, շագանակա-

գեղձում իսկ որոշ քանակներ՝ նաև մաշկում: Իր գրգռիչ հատկությունների պատճառով ցինկի քլորիդը հարուցում է մաշկի և աչքերի բորբոքային ախտահարումներ: Եթե ցինկի միացություններ պարունակող փոշու ինհալացիոն ներթափանցումն ուղեկցվում է վերին շնչուղիների լորձաթաղանթների գրգռմամբ, ապա փոշու և գոլորշիների համատեղ ինհալացիան մի քանի օրում հանգեցնում է շնչառական-դիսթրես համախտանիշի ձևավորմանը:

Ցինկի ցածր կոնցենտրացիաներով քրոնիկական ախտահարումներն առաջացնում են «ծուլողների տենդ» համախտանիշը: Համախտանիշի դրսևորումներն են՝ մետաղական համ բերանում, շնչառության հաճախացում, չոր հազ, հոգնածություն, տենդ: Այս դեպքում մարմնի ջերմաստիճանը բարձրանում է մինչև 40<sup>0</sup>, լեյկոցիտների քանակը հասնում՝ 2000-ի: Նոպաների ժամանակահատվածը 1-3ժ է, ԿՆՅ-ի ախտաբանական դրսևորումները սպեցիֆիկ չեն: Կայունացման վիճակը տևում է 24-48ժ: Բավական արագ (շփումից հետո մեկ օրվա ընթացքում) ձևավորվում է տոլերանտություն մետաղի ազդեցության նկատմամբ, որը թերևս նույնքան արագ էլ անհետանում է (1-2 օր):

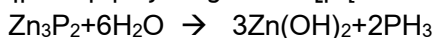
Պրոֆեսիոնալների ախտահարման նման տեսակին բնորոշ է նոպայաձև ընթացք, իսկ նկարագրված դրսևորումներն առավելապես վառ են արտահայտվում աշխատանքային շաբաթվա սկզբում՝ ազդող նյութի որոշակի ընդմիջումից հետո (պայմանավորված հանգստյան օրերի դադարով): Այստեղից էլ առաջացել է ցինկով հարուցված ախտաբանական վիճակը բնութագրող մի նոր համախտանիշ՝ «երկուշաբթի առավոտյան տենդ»:

Ցինկի միացությունների ներծծումն ընկճվում է կալցիումի ( $Ca^{2+}$ ), պղնձի ( $Cu^{2+}$ ) և ֆոսֆատների ( $PO_4^{3-}$ ), ինչպես նաև սննդում եղած ֆիտատների առկայությամբ, որոնք բնական խելատներ են: Ca-ի առկայությամբ ցինկի ներծծումը դժվարանում է հավանաբար այն պատճառով, որ ֆիտատների մասնակցությամբ այս երկու մետաղների առաջացրած խառը համալիրները դառնում են դժվարալուծ: Սինթետիկ խելատագոյացնող միջոցները (տրիլոն Բ-ն, որոշ ամինաթթուներ և պեպտիդներ) մեծացնում են ցինկի ներծծման գործընթացը: Վերջինիս նպաստում է նաև սպիտակուցային սննդակարգը, իսկ ցինկի առաջացրած համալիրները հիստիդինի և ցիստեինի հետ՝ ցինկն արյուն փոխադրող փոխադրիչ համակարգեր են (նկ. 7.5): Այս և նման մակրոմոլեկուլները կապվում են ԴՆԹ-ի որոշակի հատվածների, ստերոիդային հորմոնների և պոլիմերազի հետ:

Ցինկի մետաբոլիզմը կարգավորվում է աղիքային և լյարդային մետաբոլիզմների սինթեզով, որոնք վերահսկում են մետաղի իոնի անցումը մուկոցիտներից՝ արյուն և արյունից՝ լյարդ: Ենթադրվում է աղիքներում գործող երկու հոմեոստատիկ մեխանիզմների առկայություն, որոնցից մեկը վերահսկում է մետաղի աբսորբցիան, մյուսը՝ էքսկրեցիան: Սննդի հետ ցինկի ավելցուկ քանակների անցումը մակածում է մետաբոլիզմների սինթեզ, իսկ աննշան քանակներն էլ ներծծվում են պլազմա: Ցինկ-թիոնեինների սինթեզը նախորդում է և խիստ անհրաժեշտ է ԴՆԹ-ի սինթեզին՝ լյարդի ռեգեներացիան ապահովելու համար: Ապացուցվել է նաև դրանց մասնակցությունը այլ սպիտակուցների սինթե-

զին: Ցինկի միացությունների ներմուծումով մակածվող մետաղթոնների սինթեզը ընթանում է մի քանի ժամում, որի դեպքում մեծանում է ՌՆԹ-ի կոնցենտրացիան: Ֆիզիոլոգիական վիճակի նման փոփոխությունը կարող է առաջացնել ցինկի մակարդակի որոշակի փոփոխություն պլազմայում: Լյարդում մետաղթոնների սինթեզի պատճառը կարող է լինել նաև մակերիկամների և հիպոֆիզի հորմոնների մակարդակի փոփոխությունը: Մետաղթոնները հեշտությամբ են փոխանցում մետաղի իոնները ցինկ պարունակող ֆերմենտների սպիտակուցներին: Ցինկի թունայնությունը կարելի է կրճատել պլազմայում ավելացնելով երկաթ և մեծացնելով վերջինիս կոնցենտրացիան ֆիզիոլոգիական սահմաններում:

Ցինկի միացություններից առավել թունավոր է ցինկի ֆոսֆիդը ( $Zn_3P_2$ ), որի  $LD_{50}=0, 5$  մմոլ/կգ է: Թունավորման վտանգը պայմանավորված է կենսահամակարգերում վերջինիս հիդրոլիզից առաջացող ֆոսֆինով ( $PH_3$ ), որն առաջացնում է թոքերի հեմոդինամիկ այտուց և հեմոլիզ՝



Կաթնասունների և մանրէների D-լակտատդեհիդրոգենազներն այն եզակի ֆլավոպրոտեիններն են, որոնք պարունակում են ցինկ: Վերջինս ընտրողաբար կարող է դուրս մղվել ֆերմենտի կազմից դիալիզի ճանապարհով՝ ԷԴՏԱ-ի լուծույթից: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ապոֆերմենտը չի կարող մրցակցել ուժեղ համալիրագոյացնողին: Ցինկը հեռացնելուց հետո ֆերմենտի ակտիվությունը կարելի է վերականգնել ցինկով կամ կոբալտով՝ ֆերմենտ:մետաղ հավասար մոլային հարաբերությամբ: Մինչդեռ ֆերմենտի ակտիվությունը հնարավոր չէ վերականգնել մանգանի և մագնեզիումի անգամ տասնապատիկ ավելցուկով:

### 7.6.2. Ակրիլոնիտրիլ ( $CH_2=CH-CN$ )

Ակրիլոնիտրիլը (**վինիլցիանիդ**) յուրահատուկ հոտով, անգույն, ցնդող հեղուկ է, որը կիրառվում է դիվինիլիտրիլային կաուչուկների, հրակայուն օրգանական ապակիների արտադրության մեջ: Այն կիրառվում է սինթետիկ մանրաթել «նիտրոնի», ներկանյութերի սինթեզի բնագավառում, նաև լրացնում է հայտնի ինսեկտիցիդների շարքը: Ակրիլոնիտրիլի ՍԹԿ-ն  $0,5$  մգ/մ<sup>3</sup> է:

**Թունավորման կլինիկան:** Ակրիլոնիտրիլով սուր թունավորումներն առաջացնում են աչքերի և վերին շնչուղիների լորձաթաղանթների գրգռում, մաշկային քոր և ներծծվող թույների տոքսիկ հատկություններին բնորոշ ախտանշաններ: Քրոնիկական թունավորումները հանգեցնում են ատրոֆիկ ռինիտի (քթաբորբ), լարինգոֆարինգիտի (կոկորդալմպանաբորբի): Ջարգանում են միոկարդիոդիստրոֆիայի ախտանշաններ, չափավոր հիպոքրոմային սակավարյունություն և լեյկոպենիա՝ լիմֆոցիտոզի և մոնոցիտոզի դրսևորումներով: Նիտրիլային սինթետիկ կաուչուկի արտադրության մեջ աշխատող մասնագետների շրջանում հայտնաբերված են լյարդի տոքսիկ ախտահարման դեպքեր, իսկ նյութը մաշկին անցնելու դեպքում ծագում են I և II աստիճանի այրվածքներ:

### 7.6.3. Տիտանի միացություններ

Տիտանը հազվադեպ մետաղների շարքին պատկանող և քիմիապես կայուն տարր է, որի՝ օրգանիզմ անցնելու հիմնական ուղին թոքերն են: Փոշենման տիտանը խիստ ռեակցիոնունակ է և անգամ սենյակային ջերմաստիճանում կարող է առաջացնել համապատասխան օքսիդը: Թունաբանական վերլուծության են ենթակա մասնավորապես տիտանի քառաքլորիդը ( $TiCl_4$ ) և տիտանի դիօքսիդը ( $TiO_2$ ): Որպես դժվարալույծ միացություն՝ վերջինս համեմատաբար քիչ թունավոր է, ցուցաբերում է թույլ արտահայտված ֆիբրոզեն ազդեցություն, առաջացնում է քրոնիկական բրոնխաբորբ, օրգանիզմի հիպօքսեմիկ տեղաշարժեր և շնչառական անբավարարություն: Տիտանի դիօքսիդի ազդեցությամբ էՍԳ-ի վրա տեսանելի է դառնում սրտամկանի հիպօքսիայի դրսևորումներ, իսկ երկարատև ազդեցությունը հանգեցնում է բարորակ զարգացող պլանոկոնիոզի: Տիտանի քառաքլորիդը ( $UO_4^{2-}$ ) ցուցաբերում է գրգռիչ ազդեցություն: Թունայնության առումով առավել վտանգավոր է վերջինիս հիդրոլիզի արգասիքները, որոնք հարուցում են վերին շնչուղիների լորձաթաղանթների գրգռում, ասթմատիկ բրոնխաբորբ:

### 7.6.4. Նիկելը և նրա միացությունները (Ni)

Նիկելի ներշնչական աղերը (հատկապես ծխախոտի ծխից) օրգանիզմ են ներթափանցում շնչառական օրգաններով, կուտակվում բրոնխների մուկոցիտներում, և որոշ չափով էլ պահեստավորվում թոքային պարենխիմում: ԱՍՏ-ով սննդի հետ ներծծվում է մոտ 3%  $Ni^{2+}$ : Ջրում եղած  $Ni^{2+}$ -իոնները ներծծվում են ավելի լավ, քան սննդում եղած նրա համալիր միացությունները: Գազանման միացությունները՝ մասնավորապես նիկելկարբոնիլային կոմպլեքսը, օրգանիզմում մնում է ավելի երկար և դուրս է գալիս երիկամներով: Նիկելը օրգանիզմի այն միկրոտարրերից է, որը որոշ մասնագետների կարծիքով խթանում է արյունաստեղծումը, սակայն որպես ալերգեն՝ այն ազդում է օրգանիզմի ինչպես իմունակենսաբանական, այնպես էլ շնչառական և մաշկային համակարգերի վրա: Նկարագրված են նիկելի օքսիդների և սուլֆիդային միացությունների ազդեցությամբ հարուցված «նիկելային պլանոկոնիոզի» դեպքեր, որտեղ զարգացող ախտածնությունների շարքում թոքային էմֆիզեմայի զարգացումն է և ներքին շնչառության ֆունկցիոնալ խանգարումները՝ առանց ֆիբրոզի: Թոքաբորբային բարդացումները նիկելով թունավորումներին բնորոշ չեն: Ախտորոշման առումով նշանակություն ունեցող ցուցանիշ է նիկելի շրջանառու քանակների աճը արյան մեջ և մեզում:

### 7.6.5. Նիկել կարբոնիլային համալիրներ

Ընդհանուր առմամբ մետաղ-կարբոնիլային, իսկ մասնավորապես նիկել կարբոնիլային ( $Ni(CO)_4$ ) համալիրներով թունավորումները հիմնականում պատահում են պրոֆեսիոնալների շրջանում: Այն օրգանիզմ է ներթափանցում առավելապես թոքերով, նաև՝ չվնասված մաշկով (սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան 0,005 մգ/մ<sup>3</sup> է): Թեև դրանք անկայուն են, սակայն երբեմն հնարա-



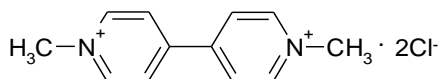
վոր է դրանց տևական պահպանումը օրգանիզմում հետևյալ սկզբունքով. շնչառական ուղիներում, իսկ հետագայում նաև երիթրոցիտներում, քայքայվելով մետաղի և ածխածնի մոնօքսիդի, առաջացնում են բարձրադիսպերս նիկելի միացություններ, որոնք գրգռում են լորձաթաղանթները, հեշտությանը ներծծվում արյուն և շրջանառվում այնտեղ մետաղի կոլոիդ լուծույթի ձևով: Դրանք արտազատվում են երիկամներով, մասամբ նաև լյարդով և աղիքներով: Մյուս կողմից՝ նիկելի կարբոնիլային համալիրները թիոլային թույներ են, քանի որ կապում են սպիտակուցների սուլֆհիդրիլային խմբերը, ցուցաբերելով ընդհանուր տոքսիկ և նույնիսկ կանցերոգեն ազդեցություն:

Սուր թունավորումների ընթացքը երկփուլանոց է: Գաղտնի շրջանին հետևում է թեթև ինտոքսիկացիան (տոքսիկոզեն փուլ), որն ընթանում է մետաղական տենդին բնորոշ ախտանշաններով: Առաջանում են գլխացավեր, ցավ հողերում, ձայնի խռպոտացում, չոր հազ, քրտնարտադրություն: Սոմատոզեն փուլում զարգանում է տոքսիկ թոքաբորբ և թոքերի այտուց: Տոքսիկ թոքաբորբի զարգացումը հնարավոր է նաև առանց նախորդ փուլին (մետաղական տենդ) բնորոշ դրսևորումների: Թոքերի տոքսիկ ախտահարմանը հաջորդում է լյարդի ախտահարումը:

Քրոնիկական ախտահարման ախտանշաններն են գլխացավը, թուլությունը, արտահայտված հոգնածությունը, սեղմող ցավերը սրտի շրջանում, հևոցը: Առավել բնորոշ դրսևորումներից է հիպոտոնիան, թերևս հնարավոր է նաև էնցեֆալոպաթիայի բնութագրական դրսևորումներ: Արյան մեջ հայտաբերվում են կարբօքսիհենոզլոբինի մեծ քանակներ, որը պայմանավորված է երիթրոցիտներով կլանվող ածխածնի մոնօքսիդի որոշակի քանակներով: Մետաղկարբոնիլներով թունավորումների դեպքում առաջին օգնությունը ներառում է անկողնային ռեժիմ, հիվանդին տաքացնող միջոցներ, իսկ «կարբոնիլ նիկելային տենդի» դեպքում՝ գլյուկոզի և ասկորբինաթթվի ներերակային ներարկում:

### 7.6.6. Պարակվատ

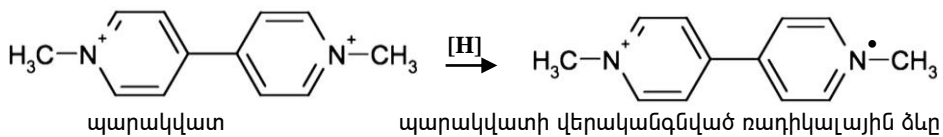
Պարակվատը (նկ. 7.6) պիրիդինի ածանցյալ հանդիսացող կոնտակտային բնույթի հերբիցիդ է և թոքերի այտուց հարուցող սպեցիֆիկ թույն: Հիմնական ներկրողներն են Չինաստանը, Թայվանը, Մեծ Բրիտանիան, ԱՄՆ-ն, Իտալիան և Ճապոնիան: Հողում այն արագ քայքայվում է՝ առաջացնելով ելանյութի համեմատ պակաս թունավոր արգասիքներ: Այդ պատճառով թունաքիմիկատի նույնիսկ ինտենսիվ կիրառման դեպքում շրջապատող միջավայրում վերջինիս կուտակումներ չեն հայտնաբերվել:



**Նկար 7.6.** Պարակվատ 1,1դիմեթիլ-4,4-բիպիրիդիլ դիքլորիդ:

Պարակվատի թունայնությունը կաթնասունների համար բավականին բարձր է: Ներծծվում է բարակ աղիքում և բաշխվում օրգանիզմում, իսկ ԱՄՆ-ով ներծծ-

վում է թույնի ընդամենը 20%-ը: Բարձր մահացություն ցուցաբերող թույն է, որն առաջացնում է հիպօքսիա, շնչարգելության, հաճախասրտություն: Պարենքին օրգանների ախտահարումից զատ, զարգանում է սուր տոքսիկ ալվեոլիտ: Թոքերը պահեստավորում են պարակվատը կենսածին ամինների զավթման մեխանիզմին համապատասխան: Թոքերի ախտահարումն ընթանում է երկու փուլով: Առաջին փուլը թունավոր այտուցի փուլն է, երբ ալվեոլիցիտները մահանում են, որը դառնում է սուր ալվեոլիտի և թոքային այտուցի պատճառ, իսկ երկրորդ փուլում ալվեոլիցիտները ձևափոխվում են՝ վերածվելով ֆիբրինոգեն հյուսվածքների: Չնայած մարմնի զանգվածի նվազմանը՝ թոքերի զանգվածը նշանակալիորեն աճում է: Դիահերժման նկարագիրը թոքերի այտուցն է, թոքերի ֆիբրոզը, նաև լյարդի մեռուկացումը: Ալվեոլային բջիջներում ներառվելով՝ պարակվատը ենթարկվում է ՆԱԴՖԻԿ-կախյալ մոնոէլեկտրոն վերականգնման՝ մինչև ազատ ռադիկալների առաջացում (նկ. 7.7): Վերջիններս իրենց շարունակական ազդեցությունն են թողնում թաղանթային լիպիդների վրա, և որին հետևում է ալվեոլ-մազանոթային պատնեշներ առաջացնող բջիջների քայքայման գործընթացը՝



**Նկար 7.7.**

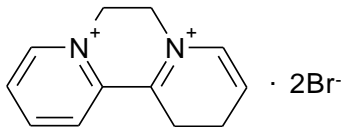
Թոքերի հյուսվածքների առաձգականությունը նվազում է՝ հանգեցնելով գազափոխանակության խախտման: Գործնականորեն անհնար է կանխարգելել պարակվատի կուտակումը թոքերում: Այն փոխադրվում է դիամին/պուլիամին յուրահատուկ փոխադրիչ համակարգերով և կուտակվում է ալվեոլային բջիջներում: Հակաթույները կարող են ազդեցություն ունենալ ինտոքսիկացիայի առավել վաղ փուլերում (առաջին 8-12 ժամերին): Մահացու չափաքանակը 3-5գ/կգ է, միջին լետալից բարձր չափաքանակների անցման դեպքում ախտահարվում են նաև լյարդն ու երիկամները:

Թունավորումների բուժումը, բացի ախտանշանային թերապիայից ներառում է այնպիսի հակաօքսիդիչների կիրառում, ինչպիսիք են ասկորբինաթթուն, վիտամին E-ն, վերականգնված գլուտաթիոնը: Պարակվատով թունավորումների դեպքում հակացուցված է թթվածնաբուժությունը, որը երբեմն արագացնում է տուժողի մահը, ինչը պայմանավորված է թոքերում ընթացող օքսիդիչ ախտահարումների խթանմամբ: Միայն կյանքին սպառնող հիպօքսիայի դեպքում (երբ զարկերակային արյան մեջ թթվածնի մասնակի ճնշումը՝ pO<sub>2</sub>-ը, փոքր է 40մմ ս.ս.) թույլատրելի է թթվածնի ինհալացիա: Թոքերի հյուսվածքների ֆիբրոզը կանխարգելելու նպատակով կիրառվում են գլյուկոկորտիկոիդներ:

### 7.6.7. Դիկվատ

Դիկվատը (նկ. 7.8) արագ ազդող կոնտակտային հերբիցիդ է, համեմատա-

բար պակաս թունավոր, քան պարակվատը (թեև այն ևս հանդիսանում է պիրիդինի ածանցյալ), ինչը պայմանավորված է վերջինիս ոչ թոքային ընտրողականությամբ: Հիմնական օրգան թիրախներ են լյարդը, երիկամները, թոքերը և ԱՍՏ-ն:



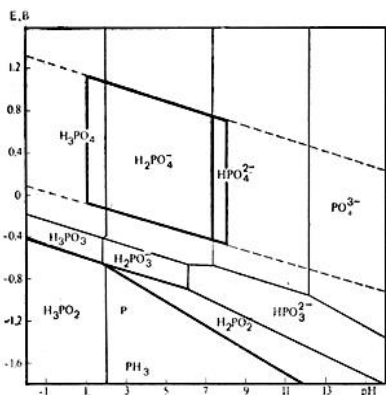
**Սկար 7.8.** Դիկվատ 1,1-էթիլեն-2,2-դիպիրիդինային դիբրոմիդ:

Դիկվատը նպաստում է ազատ ռադիկալների առաջացմանը, որոնք մասնակցելով բջիջներում ռադիկալային գործընթացի ակտիվացմանը, հանգեցնում են թաղանթների վտանգմանը:

Ինչպես պարակվատով, այնպես էլ դիկվատով թունավորումների դեպքում հյուսվածքների մեռուկացումը պայմանավորված է լիպիդային գերօքսիդացման ակտիվացումով: Դիկվատի մահացու չափաբաժինը  $DL_{50}=282$  մգ/կգ է: Թունավորման գաղտնի շրջանը 2-3 օր է, բարենպաստ ելքը՝ քիչ հավանական:

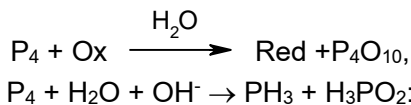
### 7.6.8. Ֆոսֆորը և նրա միացություններ

Ֆոսֆոր պարունակող միացությունների թունավորությունը հիմնականում պայմանավորված է դրանց վերականգնիչ հատկություններով, ինչը փաստում է դրանց համապատասխանող վերօքս պոտենցիալների բացասական արժեքը: Ֆոսֆինը ( $PH_3$ ), սպիտակ ֆոսֆորը ( $P_4$ ), ֆոսֆորային թթուն ( $H_3PO_3$ ), հիդրոֆոսֆիտները ( $H_2PO_3^-$ ,  $HPO_3^{2-}$ ), ֆոսֆորի եռավալենտ օքսիդը ( $P_4O_6$ ) նյութեր են, որոնք կենդանի օրգանիզմում կատարում են վերականգնիչի դեր (օքսիդանալով մինչև կայուն ֆոսֆատներ ( $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ) (նկ.7.9), միաժամանակ հարուցելով ախտահարումներ տարբեր համակարգերում:



**Սկար 7.9.** Ֆոսֆորի և դրա միացությունների pH-պոտենցիալ գրաֆիկը:

Այն, որ ֆոսֆինը հեմալոյծ ազդեցության թույն է և ախտահարման վտանգը առաջին հերթին ուղղված է արյան համակարգին, արդեն հիմնավորվել է «Հեմատոքսիկություն» բաժնում: Սպիտակ ֆոսֆորի թունայնությունը, որը պայմանավորված է վերջինիս հեշտ օքսիդանալու ունակությամբ, մեկ անգամ ևս ապացուցվում է նրա օքսիդացման և անհամամասնական ճեղքման արդյունքում առաջացող նյութերի ( $PH_3$ ,  $P_4O_6$ ,  $P_4O_{10}$ ) բնությով՝



Թե՛ օքսիդները և թե՛ հիդրիդը ( $PH_3$ ) խիստ թունավոր են ( $PH_3$ -ին բնորոշ

ՍԹԿ-ն 0,1 մգ/մ<sup>3</sup>): Եթե ֆոսֆինին բնորոշ է հեմոլիտիկ սակավարյունություն հարուցելու վտանգը, ապա օքսիդները (մասնավորապես P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>-ը) չափազանց հիգրոսկոպիկ են, և անջատվող ջերմության մեծ քանակներով են պայմանավորվում ջրազրկման հետևանքով առաջացող այն խոր այրվածքները (ընդհուպ ոսկրի մեռուկացում), երբ մաշկին են անցնում նրա գոլորշիները՝ P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>+6H<sub>2</sub>O→4H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ΔH=-147 կջ/մոլ:

Վերջինս 5-7 մգ/լ կոնցենտրացիային համարժեք քանակները 2-3 ժամվա ընթացքում առաջացնում է փորձարկվող կենդանիների մահ: Սպիտակ ֆոսֆորի մահացու չափաբաժինը՝ 0,15գ է:

### 7.7. Թմրաբեր անալգետիկներ

Թմրաբեր անալգետիկներն ընկճում են շնչառությունը՝ իրենց ցավազրկող ազդեցության չափին համարժեք, ընդ որում ավելի ուժեղ և ավելի երկարատև, երբ դրանք համակցվում են այլ անզգայացնողների, բարբիտուրատների, հոգեմետ դեղերի հետ համատեղ: Բուժիչ դեղաբաժինները, որոնք աննշան են ընկճում շնչառական կենտրոնը, նման համատեղումների դեպքում, առաջացնում են կյանքին սպառնող թոքերի էմֆիզեմա, բրոնխային ասթմա և այլն: Դա հատկապես առաջանում է շնչառական անբավարարություն ունեցողների շրջանում:

**Կրեկ:** Թոքերի ախտահարում առաջացնելու առումով առավելապես նշանակություն է ձեռք բերել կոկային պարունակող բնական ալկալոիդը, որը օգտագործվում է նաև ծխելու ձևով (կրեկը):

Կրեկը կոկաինի հիմնային ձևն է: Այն ստանում են կոկաինի հիդրոքլորիդից՝ հիմնային միջավայրից լուծազատելով օրգանական լուծիչներով (եթեր): Կոկաին-հիմքը անջատվում է շագանակագույն նստվածքի ձևով, որը չորացնում են, կտրտում մանր կտորների կամ հատիկների: Ծխելու դեպքում կոկաինն անցնում է ուղիղ թոքեր, որի ազդեցությունն սկսվում է նույն պահին և տևում մոտ 10 րոպե, դրանից հետո առաջանում է նոր չափաքանակների պահանջը:

**Սպիդբոլ:** Սպիդբոլը կրեկի և հերոինի խառնուրդ է, օժտված թմրաբեր ուժեղ ազդեցությամբ: Այն առավելապես ծխում են:

**Ազդեցության առանձնահատկությունները:** Կրեկն այս խառնուրդում ծայրահեղ ինտենսիվ, բայց կարճատև ազդեցության (8-10 րոպե տևողությամբ) խթանիչ է, որից հետո սկսվում է ուժեղ նյարդային գրգռում և ծանր դեպրեսիա: Յերոինն այդ խառնուրդում ցուցաբերում է սեդատիվ ազդեցություն, որը տևում է 4 ժամ՝ հակազդելով կրեկով հարուցված դեպրեսիային: Սպիդբոլի մշտական օգտագործման դեպքումն առաջանում է կոկորդի, թոքերի հիվանդություններ (էմֆիզեմա, բրոնխիտ): Ծխելու ճանապարհով ներթափանցումը 5 րոպեի ընթացքում հանգեցնում է արյան մեջ դրա առավելագույն կուտակմանը, որն այնուհետև արագ նվազում է: Այս դեպքում դիտվում է արտահայտված, բայց ոչ տևական ազդեցություն: Կոկաինը արդյունավետ խթանիչ է, պաշարում է դոֆամինի հետներծծումը, առաջացնում էյֆորիա, իսկ կրկնվող քանակները կարող են սպառել դոֆամինի պահուստները:

Շնչառության ընկճում կարող են առաջացնել նաև որոշ քնաբեր և հան-

զըստացնող դեղեր (բարբիտուրատներ, քլորալիդրատ), մագնեզիումի սուլֆատը, հոգեմետներից՝ դիֆենհիդրանտոլինը, բոնգոդիազեպինները: Ցիանոզոլ և կոմայով ուղեկցվող շնչառական ընկճման դեպքեր են արձանագրվել բարձր դեղաբաժիններով քլորոդիազեպոքսիդի, նիտրազեպամի, եռէթիլպիպերազինի և ֆենոթիազինով բուժվող հիվանդների և մահվան դեպքեր՝ ասթմատիկների և թիբեոտքսիկոզ ունեցողների շրջանում:

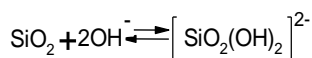
Նյարդամկանային պաշարմամբ հարուցվող շնչառական անբավարարության դեպքեր են գրանցվել մկանապարալիչ սուկցինիլդիդրոխլորիդով, որը թերևս շատ արագ ատիվազրկվում է շիճուկային պսևդոխլորիդեթերազով: Նման կարգավիճակ է արձանագրվել որոշ հակաբիոտիկներով (ստրեպտոմիցին, դիհիդրոստրեպտոմիցին, նեոմիցին, կանամիցին, պոլիմիկսին B) բուժման պրոցեսում: Կանամիցինի ներթոքանզային և ներորովայնային (500մգ մ/ե) ներարկումը նյարդամկանային պաշարման հետևանքով հարուցում է ապնոե: Վերջինս ուղեկցվում է սրտի կանգով, որին նախորդում է հիպոքսիայի հետևանքով առաջացող ասիստոլիան:

### 7.8. Սիլիցիում և նրա միացությունները (սիլիկոզ)

Սիլիցիումը և նրա միացությունները հիմնականում կիրառվում են որպես սիլիկատային հումք: Սիլիցիումի անօրգանական միացություններից թունաբանական նշանակություն են ստացել սիլիցիումի դիօքսիդը (SiO<sub>2</sub>), և մագնեզիումի սիլիկատային ասբեստը (Mg<sub>3</sub>[Si<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(OH)<sub>4</sub>): Վերջինիս թունայնությունը հիմնականում պայմանավորված է նրանում առկա մագնեզիումով:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Մանրամասն ուսումնասիրված է այս միացությունների տոքսիկոկինետիկան: Սիլիցիումի օքսիդը շնչառական համակարգ է ներթափանցում փոշու հետ՝ բյուրեղական տարբեր մոդիֆիկացիաների ձևով: Թոքերում կուտակումը պայմանավորված է ցողաշիթի դիսպերսությամբ և շնչառական համակարգի յուրահատկությամբ, իսկ թոքերից հեռացումը կատարվում է ֆագոցիտոզի՝ թարթիչավոր էպիթելի շարժման շնորհիվ: Ներթափանցած օքսիդի մի մասը լուծվում է հյուսվածքային հեղուկում և ներծծվում արյուն, մյուս մասն անցնում է աղեստամոքսային համակարգ:

Մանրադիսպերս սիլիցիումի դիօքսիդի պերօրալ, ներորովայնային և ենթամաշկային ներարկման դեպքում (pH 7-8) օրգանիզմ անցումը իրականանում է ինչպես սիլիկաթթվի, այնպես էլ սիլիցիումօրգանական միացությունների ձևով: Դրանք առաջանում են մանրադիսպերս SiO<sub>2</sub>-ի և կենսահամակարգի փոխազդեցության արդյունքում: Օրինակ, օրգան համակարգերում, երբ (pH 7,8) է, ընթացող փոխազդեցությունը համապատասխանում է հետևյալ ռեակցիային, առաջացած հիդրոսիլիկատային իոնը [SiO<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> կարող է փոխազդել կենսաանօրգանական նյութերի հետ կամ էլ պոլիմերվել համաձայն ներքոբերյալ ռեակցիայի՝



Պոլիմերացման արգասիք օլիգոսիլիկաթթուն թթվային միջավայրերում

նատում է սիլիցիումի օքսիդի կոլոիդային հիդրատի ձևով:

Անցնելով արյուն՝ տեղաբաշխվումը տարբեր օրգաններում անհամաչափ է կատարվում (աղ.7.5), թեև բնականոնում Si-ի կոնցենտրացիան արյան մեջ 1 մմոլ/լ է:

Չանբափորների շրջանում նշված քանակները տասնապատիկ ավելանում են:

**Աղյուսակ 7.5.**

Սիլիցիումի կոնցենտրացիան տարբեր օրգաններում, մմոլ/կգ

երիկամներ	փայծաղ	ուղեղ	աղիքներ	թոքեր
80	190	640	640	1200

Սիլիցիումը օրգանիզմին անհրաժեշտ տարր չէ: Նրանով թունավորման վտանգը պայմանավորված է վերջինիս դիսպերսության չափով: Կվարցային սուսպենզիայի և թարմ պատրաստված սիլիկաթթվի ներերակային ներարկումից համապատասխանաբար ստացվել են հետևյալ տվյալները՝ DL=1,4մմոլ/լ, DL=6,2մմոլ/լ, համաձայն որի լուծույթի ծերացմանը զուգընթաց թունայնությունն աճում է:

Թեև սիլիցիումի դիօքսիդը և նրա ածանցյալները քիչ տոքսիկ են, սակայն դրանց չի կարելի համարել միանգամայն իներտ, որը և անհրաժեշտ է հաշվի առնել սիլիկազեղի կլինիկական կիրառման դեպքում: Սիլիկոզի, որպես հաճախ հանդիպող թոքային պրոֆեսիոնալ հիվանդություն, թունայնությանը վերաբերող զգալի քանակով աշխատանքներ են կատարվել: Թունաբանական ազդեցությունը բացահայտող բազմաթիվ մեխանիզմների հիմքում բջջաթաղանթների և կոլոիդ սիլիկաթթվի փոխազդեցությունն է: Վերջինս առաջանում է SiO<sub>2</sub>-ի անընդհատ լուծման պայմաններում:

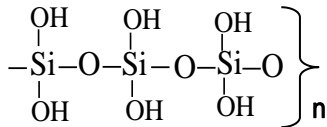
Սիլիկոզի առաջացման առավել հավանական մեխանիզմ է SiO<sub>2</sub>-ի ազդեցությամբ ընթացող մակրոֆագերի (ֆագոցիտների) քայքայումը: Ֆագոցիտներով զավթված մասնիկները փոխազդելով լիզոսոմների հետ հանգեցնում են վերջիններիս ճեղքման, և արդյունքում անջատվում են ֆերմենտներ, որոնք հանգեցնում են մակրոֆագերի աուտոլիզին: Այդ պայմաններում կրկին ձերբազատվող SiO<sub>2</sub>-ի մասնիկները մտնում են հերթական փոխազդեցության մեջ այլ մակրոֆագերի հետ: Ջարգանում է ֆագոցիտների մահացման շղթայական գործընթաց, որը հանգեցնում է սիլիկոզին բնորոշ թոքերի հյուսվածքների ախտահարմանը: Մահացած մակրոֆագերի կուտակման գործընթացը ֆիբրոբլաստներում հարուցում է կոլագենի գերարտադրություն, և զարգանում է կոլագենոզ:

Կոլագենի գերարտադրումը հավանաբար պայմանավորված է ռիբոսոմային համակարգում սպիտակուցների սինթեզի խանգարումներով, որն ընթանում է մակրոֆագերի լիզիսի արգասիքների ազդեցությամբ: Լրիվ հավանական է, որ սիլիկաթթվի որոշ քանակների առաջացումը արագացնում է մասնիկների ֆագոցիտոզը և SiO<sub>2</sub>-ը փոխազդում է լիզոսոմների հետ: Վերջինս հիմնավորվում է այնքանով, որ ավմաստի փոշին իր ձևով և չափերով մոտ լինելով կվարցին, սի-

լիկոզ չի առաջացնում:

Թեև մակրոֆազերի ֆազոցիտները կլանում են տարբեր անլուծելի մասնիկներ, սակայն միայն սիլիկաթթուն է քայքայում և թաղանթները: Ենթադրվում է, որ սիլիկաթթուն գործում է որպես ջրածնական կապի դոնոր, որի շնորհիվ ֆոսֆոլիպիդների ֆոսֆատ-եթերային խմբերի հետ առաջանում են (P-O...H-O-Si-) կառուցվածքին համապատասխանող համալիրներ:

Կոլոիդ սիլիկաթթուն (նկ.7.10) նաև հեմալոյծ ազդակ է: Այն հանգեցնում է շիճուկային սպիտակուցների հարաբերակցության փոփոխության, շնչառական և



Նկար 7.10

հյուսվածքային մի շարք ֆերմենտների ընկճման, լիպիդների, ածխաջրերի և ամինաթթուների նյութափոխանակության խանգարումների:

**Հակաթույներ:** Պոլիվինիլպիրիդինի N-օքսիդը հակաթույն է, որն անալոզ է ֆոսֆոլիպիդներին և ծառայում է որպես ջրածնական կապերի ընկալիչ՝ *in vitro* կրճատելով սիլիկոզի թունավոր ազդեցությունը մակրոֆազերի վրա:

### 7.9. Ցեմենտային պնևմոկոնիոզ

Ցեմենտը սիլիկատ է, որը պարունակում է ազատ սիլիցիումի դիօքսիդ: Ցեմենտային փոշու երկարատև ազդեցության հետևանքով առաջանում է պնևմոկոնիոզ, զարգանում են բրոնխային ասթմայի, մաշկի զրգռման դրսևորումներ, կոնյուկտիվիտներ: Պնևմոկոնիոզի ընթացքը պայմանավորված է ցեմենտի տեսակով, մասնավորապես նրանում առկա ազատ սիլիցիումի դիօքսիդի քանակությամբ: Ցեմենտի փոշու սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան  $6\text{մգ}/\text{մ}^3$  է:

### 7.10. Ացետոն

Ացետոնը, որը ներթափանցում է օրգանիզմ և՛ շնչառական ուղիներով, և՛ մաշկով, օժտված է թմրաբեր, կունուլացիոն հատկություններով: Այն թողնում է գրգռիչ ազդեցություն աչքերի և վերին շնչառական օրգանների լորձաթաղանթների վրա: Մեծ քանակներով առաջացնում է ԿՆՅ-ի ընկճում, որին հետևում է կոմատոզ վիճակը: Կոմայից դուրս եկողների դեպքում զարգանում է թոքաբորբ, որը կարող է հանգեցնել թոքային հյուսվածքների հետագա կազմալուծման: Հիմնական մասը ներթափանցում է արյունատար հուն, որոշ մասը՝ ուղեղ, փայծաղ, թոքեր և երիկամներ:

**Թունաբանական նշանակությունը և մետաբոլիզմը:** Օրգանիզմ ներթափանցող ացետոնի աննշան քանակները վերածվում են CO<sub>2</sub>-ի, իսկ հիմնականը օրգանիզմից դուրս է գալիս անփոփոխ (թոքերով, մաշկով և մեզով):

Չնայած ացետոնի լայն կիրառությանը՝ դրա թունավոր ազդեցությունն ի հայտ է գալիս մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում, որովհետև վերջինիս կուտակումներն արյան մեջ ընթանում են բավական դանդաղ: Թունավորման ախտա-

նշաններն են փսխումը, լուծը, երիկամային ֆունկցիայի խանգարումները, երբեմն նաև տոքսիկ հեպատիտին բնորոշ դրսևորումները:

Թունավորման ախտորոշման նպատակով հետազոտվում է արյունը, մեզը և արտաշնչած օդը: Թունավոր կոնցենտրացիան արյան մեջ 200-400 մգ/լ է, իսկ մահացու չափաքանակը՝ 550 մգ/լ: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում դրսևորվում են բորբոքային (հաճախ ատրոֆիկ) պրոցեսներ, վերին շնչառական ուղիների ախտահարումներ, ախորժակի կորուստ, հնարավոր է սակավարյունության զարգացում, լեյկոցիտային ֆորմուլի փոփոխություններ:

Առաջին օգնության առումով անհրաժեշտ է ապահովել մաքուր օդ, ուշագնացության դեպքում կիրառել անուշադրի սպիրտ և թթվածնային ինհալացիա:

Ացետոնի զգալի քանակներ են հայտնաբերվել դիաբետիկների մեզում և արյան մեջ:

### 7.11. Բենզին

Բենզինը օրգանիզմ է անցնում հիմնականում շնչուղիներով, ինչպես նաև չվնասված մաշկով և արտազատվում թոքերով: Բենզինի թունայնությունը պայմանավորված է նրա բաղադրության մեջ մտնող սահմանային, ոչ սահմանային, նավթենային և արոմատիկ ածխաջրածինների գերզումարային ազդեցությամբ: Առավել թունավոր են արոմատիկ ածխաջրածինները, պակաս թունավոր՝ ալկանները և նավթենները:

Բենզինը հիմնականում հարուցում է ԿՆՅ-ի, վերին շնչառական օրգանների և աչքերի լորձաթաղանթի ախտահարումներ: Միջավայրի ջերմաստիճանի բարձրացմանը զուգընթաց՝ թունավորման վտանգը նշանակալիորեն աճում է:

Սուր թունավորումները դրսևորվում են հիմնականում տագնապային վիճակով, երբեմն հալյուցիցիաներով, երկարատև շարունակվող վեգետատիվ և ջերմակարգավորման խաթարումներով, իսկ որպես հեռահար հետևանքներ զարգանում են ԿՆՅ-ի օրգանական ախտահարումներ: Բենզինի մեծ կոնցենտրացիաները կարող են հարուցել ակնթաթային մահ: Բենզինի ազդեցության նկատմամբ առավել զգայուն են հղի կանայք, թիրեոտոքսիկոզով, սիրտ-անոթային հիվանդություններով, թոքախտով տառապող անձինք: Բենզինով հարուցվող քրոնիկական թունավորումների օբյեկտիվ ախտանշաններն են նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ խանգարումները, հոգեկան գրգռման և ընկճախտի հերթափոխվող նոպաները՝ հակված հիստերիկ բնույթի ռեակցիաներով: Դիտվում են վերին շնչուղիների քրոնիկական կատար, լարինգիտ, ներառյալ կոնյուկտիվիտ, մարսողության չափավոր խախտումներ, լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ: Արյան մեջ արձանագրվում է հիպոքրոմային չափավոր սակավարյունություն, լեյկոպենիա:

### 7.12. Ալյումինը և նրա միացությունները

**Թոքերի ալյումինոզ:** Ալյումինը օրգանիզմ է ներթափանցում շնչուղիներով՝ փոշու և գոլորշիների ձևով, ընդ որում մետաղի անլուծելի աղերը երկար են պահպանվում թոքերում, իսկ լուծելի միացությունները դանդաղ անցնում են



արյուն: Թոքային այլումինոզի զարգացման ժամանակահատվածը տատանվում է վեց ամսից մինչև մի քանի տարի: Այլումինի փոշու որոշակի քանակները կարող են փոփոխություններ առաջացնել թոքերում (հավանաբար ալերգիկ ռեակցիայի հետևանքով):

Թեև թոքերի հյուսվածքների վրա այլումինի ազդեցության մեխանիզմը լիովին հայտնաբերված չէ, սակայն ենթադրվում է, որ այլումինային փոշու մասնիկներից (ամֆոտերության պատճառով)՝ հյուսվածքային հեղուկի ազդեցությամբ առաջանում են այլումինատ իոններ, որոնք սպիտակուցների հետ առաջացնում են ամուր և ոչ դարձելի այլումինասպիտակուցային միացություններ. արդյունքում խանգարելով բջիջների կենսագործունեությունը: Հետագայում այլումինի առանձին մասնիկների շուրջ հայտնվում են անգույն թաղանթներ, որոնք ասբեստային «մարմնիկներին» անալոզ առաջացնում են «այլումինային մարմնիկներ»: Ռենգենագրությունից ստացված առաջին փոփոխությունը թոքերի հիմնական կառուցվածքի ցանցայնության աճն է՝ հատկապես միջին հատվածներում: Ծանր դեպքերում թոքերի արմատները լայնացած են և կոշտացած, իսկ թոքերի հյուսվածքների առածգականությունը՝ խախտված: Ի տարբերություն սիլիկոզի՝ թոքերի այլումինոզի դեպքում հանգուցային գոյացությունները հաճախ բացակայում են: Թոքերի այլումինոզին բնորոշ է այն, որ անգամ նյութի հետ շփումը դադարելուց հետո, սկսված ախտաբանական պրոցեսը չի անցնում հետաճի փուլ, այլ անխուսափելիորեն աճում է:

### 7.13. Սոլիբոլեն և նրա միացությունները

Սոլիբոլենը (Mo) և նրա միացությունները լայնորեն կիրառվում են էլեկտրառադիոտեխնիկայում՝ լեգիրացված պողպատների և պինդ հալույթների և քիմիական արդյունաբերության մեջ: Սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան անլուծելի միացությունների դեպքում՝ 6 մգ/մ<sup>3</sup> է, ցողաշիթի և լուծելի միացությունների դեպքում՝ 2 մգ/մ<sup>3</sup>, իսկ փոշու դեպքում՝ 4 մգ/մ<sup>3</sup>: Անցնելով օրգանիզմ շնչառական օրգաններով, հիմնականում ներծծվում է թոքերում և այնուհետև տարաբաշխվում այլ հյուսվածքներ՝ կուտակվում երիկամներում, լյարդում ոսկրային համակարգում:

Սոլիբոլենի մեծ քանակների անցումը սննդի հետ առաջացնում է սելենին նմանակող ախտահարումներ: Սուր թունավորումներ մոլիբդենով և նրա օքսիդով չեն հայտնաբերվել, սակայն դրանց բարձրադիսպերս ցողաշիթերի ազդեցությամբ արձանագրվել են բրոնխաբորբի, նախնական պնևմոկոնիոզի և թոքերում ֆիբրոզի արտահայտված դրսևորումներ:

Եթե մոլիբդենի քլորիդը, ցուցաբերելով ընդհանուր թունավոր և այրող ազդեցություն, առաջացնում դիստրոֆիկ փոփոխություններ լյարդում և երիկամներում, ապա մոլիբդենի բորիտը իր թունավոր և ֆիբրոզեն ազդեցության հետևանքով ունակ է հարուցելու սուր և քրոնիկական թունավորումներ: Վերոհիշյալ նյութերը հակված են լեյկոպենիայի, արյան մեջ էրիթրոցիտների և հեմոգլոբինի քանակի ավելացման և երիկամների կազմափոխության: Հայտնի են

տվյալներ, որ մոլիբդենով քրոնիկական թունավորումների դեպքում ոսկրային համակարգում խանգարվում է պղնձի և ֆոսֆորի փոխանակության գործընթացը: Մօ-ային թունավորումների դեպքում արդյունավետ միջոց է կոնալեքսոնի և ունիթիոլի կիրառումը:

#### **7.14. Ցիրկոնիումի միացություններ**

Ցիրկոնիումի տարբեր միացություններ՝ պայմանավորված ֆիզիկաքիմիական հատկությունների տարբերություններով, օրգան-համակարգերի վրա թողնում են տարաբնույթ ազդեցություններ: Անլուծելի մետաղական ցիրկոնիումը և նրա դիօքսիդը կենսահամակարգերում սուր տոքսիկ բնույթի դրսևորումներ չեն առաջացնում, մինչդեռ դրանց ցողաշիթերի երկարատև ազդեցությանը բնորոշ է արտահայտված ֆիբրոզենություն:

Ցիրկոնիումի ազդեցությամբ դրսևորվում են դանդաղեցված տիպի ալերգիկ ռեակցիաներ, իսկ պրոֆեսիոնալների մոտ (ցիրկոնիումային արդյունաբերություն) հայտնաբերված են ռինիտի, ֆարինգիտի, բրոնխիտի հարուցման դեպքեր:

Հիդրոլիզվելով մինչև աղաթթու՝ ցիրկոնիումի տետրաքլորիդը, մաշկային ծածկույթների և լորձաթաղանթների վրա թողնում է գրգռիչ և այրող ազդեցություն:

Առանձնահատուկ թունավորություն է ցուցաբերում կալիումի հեքսաֆտորցիրկոնատը, որի համակարգային տոքսիկ ազդեցությունը վերագրվում է մոլեկուլում ֆտորի առկայությանը: Ընդհանուր տոքսիկությունից զատ այն օժտված է տեղային գրգռիչ և այրող ազդեցությամբ, իսկ մաշկին անցնելու դեպքում առաջացնում է փափուկ հյուսվածքների մեռուկացում:

Ցիրկոնիումի բորիտը և կարբիդը հարուցում են թոքերի չափավոր ֆիբրոզ: Տիտանային և ցիրկոնիումային հանքերում աշխատող պրոֆեսիոնալների շրջանում արձանագրվել են հիպոտոնիայի, չափավոր սակավարյունության, ինչպես նաև լեյկոպենիայի պնևմոկոնիոզի հակվածություն:

#### **7.16. Կադմիումի (Cd) ինհալացիոն ախտահարումներ**

Կադմիումը արձաթագույն մետաղ է, արտաքուստ շատ նման ցինկին: Թեև այն լայն տարածում ունի շրջապատող միջավայրում, սակայն բնության մեջ հանդիպում է հազվագյուտ հանքանյութերի (CdS-ի և CdCO<sub>4</sub>-ի) ձևով, որոնք հայտաբերվել են ցինկ-կապարային հանքերում: Կադմիումի կիրառումը արդյունաբերության մեջ (դյուրահալ հալույթների և հիմնային կուտակիչների արտադրության մեջ) անշեղորեն մեծացնում է հողի, ջրի, օդի աղտոտման հավանականությունը: Անտրոպոգեն աղտոտման հիմնական պատճառը կադմիումի արտահոսքն է հոսքային ջրեր, ինչպես նաև ֆոսֆատային պարարտանյութերի կիրառումը, թեև վերջինիս առավել մեծ քանակներ անցնում են շրջապատող միջավայր որպես ցինկի էլեկտրոլիտիկ մաքրման կողմնակի արգասիք: Կադմիումի միացությունները օրգանիզմ են անցնում շնչառական օրգաններով և ԱՍՏ-ով,

հետևաբար թոքերի ախտահարումները պայմանավորված են կադմիումի և նրա միացությունների ինհալացիոն ներթափանցմամբ: Լինելով խիստ թունավոր մետաղ և ազդելով տարբեր օրգան-համակարգերի վրա՝ միաժամանակ ցուցաբերում է բարձր կուտակային հատկություններ: Կադմիումի գոլորշիները (առաջանում են մետաղի հալման գործընթացում) երկարատև են պահպանվում թոքերի հյուսվածքներում և կարող են դառնալ սուր և մահացու թունավորումների պատճառ: ՉԱԿ-ը ներկայացրել է ջրի և սննդի հետ օրգանիզմ անցնող կադմիումի թուլլատրելի չափաբաժինները (աղտոտված օդի առավելագույն թուլլատրելի մակարդակը՝ 10 մկգ/մ<sup>3</sup>): Բուսական սնունդը պարունակում է ավելի շատ կադմիում, քան կենդանականը: Սուր ինտոքսիկացիա կարող է զարգանալ ինչպես սննդով, այնպես էլ ինհալացիոն ներթափանցմամբ, սակայն բարձր չափաքանակների (LC<sub>50</sub> 45մգ/մ<sup>3</sup>) դեպքում:

**Ամենօրյա ներթափանցմամբ** օդի հետ օրգանիզմ է անցնում մոտ 2 մկգ/օր կադմիում: Կադմիումի ներթափանցման լրացուցիչ աղբյուր է ծխախոտը. վերջինս ունակ է ակտիվորեն կուտակելու աղտոտված հողում պարունակվող մետաղը (մեկ տուփ ծխախոտը լրացուցիչ իր հետ օրգանիզմ է տեղափոխում օրական 2 մկգ մետաղ):

ԱՄՏ ներթափանցած կադմիումի 5%-ն անցնում է արյուն, կապվում էրիթրոցիտների և ալբումինի հետ, անցնում տարբեր հյուսվածքներ և օրգաններ՝ առավելապես լյարդ և երիկամներ, իսկ 95%-ը դժվարալուծության պատճառով անջատվում է այլ էքսկրետների ձևով: Օրգանիզմից կիսադուրսբերման ժամանակամիջոցը 25-30 տարի է:

Կադմիումով հարուցվող քրոնիկական ախտահարման դեպքեր են արձանագրվել (իտալ-իտալ հիվանդության ձևով), երբ բրնձի դաշտերը ոռոգելու նպատակով կիրառվել է կադմիում պարունակող ջուր: Քրոնիկական թունավորման դեպքերը առավելապես դրսևորվում են շնչառական համակարգի և երիկամների ախտահարմամբ, իսկ թոքերի ախտահարման դրսևորումները արձանագրվում են առավելապես ինհալացիայի պայմաններում: Մետաղի քրոնիկական ազդեցության դրսևորումներից են հենաշարժիչ համակարգի ախտահարումը, սիրտանոթային բնույթի խանգարումները, նյարդային բջիջների նեկրոզը: Մետաղի (Cd) իմունաընկճող ազդեցությունն առավելապես պրոֆեսիոնալների շրջանում կարող է դառնալ կանցերոզների պատճառ: Թեև մետաղի տերատոգեն ազդեցությունը հայտնաբերվել է կենդանիների վրա կատարված փորձերում, բայց կլինիկորեն այն չի վերարտադրվել: Ինտոքսիկացիայի դրսևորումներն ի հայտ են գալիս 10-36 ժամվա ընթացքում, որը զարգանում է սուր տրախեոբրոնխիտով և տոքսիկ բրոնխոպնևմոնիայով (հաճախ հեմոռագիկ): Թունավորումների ծանր ձևերի դեպքում մահը հնարավոր է թոքերի այտուցից:

### 7.16. Ախտահարում ծծմբային իպրիտով

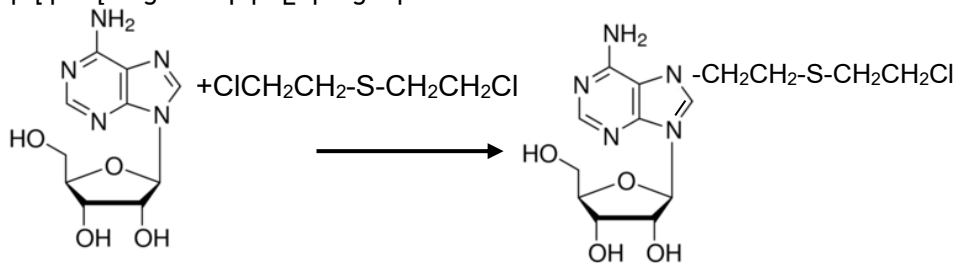
**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Իպրիտը համընդհանուր ախտահարման թույն է: Ազդելով նյարդահունորալ ճանապարհով՝ այն առաջացնում է

քայքայիչ բորբոքային պրոցեսներ ինչպես տեղային, այնպես էլ համակարգային ազդեցության դեպքում: Անկախ այն բանից, թե ինչ ճանապարհով է իպրիտը թափանցում օրգանիզմ, և որ հյուսվածքներում են ընթանում ախտահարման պրոցեսները, բոլոր դեպքերում պահպանվում են թույնի ազդեցությանը բնորոշ առանձնահատկությունները՝ բորբոքային գործընթացների դանդաղ զարգացումը և վերականգնողական գործընթացների արտակարգ ընկճվածությունը: Արյան մեջ հյուսվածքների քայքայման արգասիքների ներծծումն իր հերթին ստեղծում է երկարատև ինտոքսիկացիայի պայմաններ: Ախտահարման օջախից տոքսինների երկարատև ներծծումն առաջացնում է դիստրոֆիկ պրոցեսներ պարենքիմային օրգաններում և ԿՆՅ-ում՝ դրանով բարդացնելով օրգանիզմի ընդհանուր վիճակը:

Ֆերմենտներից իպրիտի նկատմամբ առավել զգայուն է հեքսակինազը, որի ընկճումը հանգեցնում է ածխաջրային փոխանակության խանգարմանը, թեև այն օժտված է նաև հակախոլինէրգերազային ակտիվությամբ:

Իպրիտն արգելակում է նաև օքսիկարազաթթվին: Այդ է պատճառը, որ իպրիտով ախտահարվածներին բնորոշ է ընկճվածությունը (դեպրեսիա) և քնկոտությունը:

Իպրիտը նաև դասական գենոտոքսիկանտ է: Այն ունակ է առաջացնելու կովալենտ կապեր ամինաթթուների, նուկլեոպրոտեիդների, կոէնզիմների (ՆԱԴ) և սպիտակուցների կազմում առկա ռեակցիոնունակ խմբերի (RO-, RS-, RN-) հետ: Առանձնապես մեծ է ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի ալկիլացման վտանգը: Ընդ որում, թույնը, կապվելով գուանինի մոլեկուլի 7-րդ դիրքի ազոտի հետ (7N), մոտ 90%-ով հանգեցնում է ԴՆԹ-ի կառուցվածքային խաթարմանը: Դրա հետևանքով կցակալվում են ԴՆԹ-ի շղթաները, վնասվում են քրոմոսոմները՝ առաջացնելով գենետիկական խախտումներ (նկ. 7.11): Ընտրողականության արդյունքում ավելի շատ ախտահարվում են այն օրգանները և հյուսվածքները, որոնցում կատարվում են ինտենսիվ բազմացման գործընթացներ:

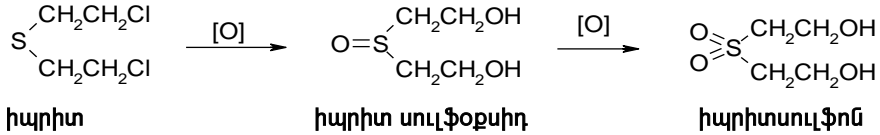


**Նկար 7.11** Իպրիտի փոխազդեցությունը ադենոզինի հետ:

ԴՆԹ-ի վնասումն առաջին հերթին հանգեցնում է ցիտոտոքսիկ ազդեցության՝ բջիջների բազմացման կտրուկ դանդաղեցմանը: Միտոզի փուլում նկատվում է բջիջների մահ, և սերունդներում ի հայտ են գալիս ժառանգական նյութի մուտացիայով բջիջներ (մուտագեն ազդեցություն):

Ցիտոքրոմ P-450-ի մասնակցությամբ թիոէթերային կապերի օքսիդացումն

իպրիտի բնականոն կենսափոխարկման միակ ուղին է՝

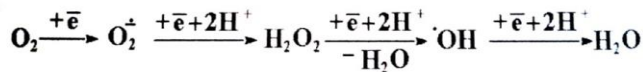


Նկար 7.12

Առաջացող մետաբոլիտներն են իպրիտի սուլֆօքսիդը և նրան թունայնությամբ դրան գերազանցող համապատասխան սուլֆոնը (նկ. 7.12):

### 7.17. Թթվածին և օզոն

Ինչպես կենսաբանական համակարգերում, այնպես էլ օրգանիզմից դուրս թթվածնի ցուցաբերած ակտիվությունը պայմանավորված է վերջինիս՝ էլեկտրոնի նկատմամբ ունեցած խնամակցության էներգիայի (142 կջ/մոլ) բարձր ցուցանիշով: Համեմատելով խնամակցության և իոնացման (1340 կջ/մոլ) էներգիայի ցուցանիշները, հասկանալի է դառնում թթվածնի՝ խիստ ռեակցիոնունակ սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալ ( $\bar{\text{O}}_2$ ) առաջացնելու ունակությունը կենսաբանական համակարգերում (նկ. 7.13):



Նկար 7.13

$\text{O}_2$ -ի օրգանիզմ ներթափանցելու սովորական ուղին թոքերն են: Արյան մեջ թթվածնի կլանվելու արագությունը կախված է ինչպես օրգանիզմի ներքին վիճակից, այնպես էլ արտաքին պայմաններից (տե՛ս հեմատոքսիկություն): Թունաբանական գնահատման տեսանկյունից բավարար կլինի այդ կախվածությունը ներկայացնել Չենրի-Դալտոնի օրենքով, որը կապ է հաստատում արյան մեջ թթվածնի հավասարակշռական կոնցենտրացիայի  $C_{(\text{O}_2)}$ -ի և մթնոլորտում թթվածնի պարցիալ ճնշման  $P_{(\text{O}_2)}$  միջև, ( $K_H$ –ը Չենրիի հաստատումն է)՝  $C_{(\text{O}_2)}=K_H \cdot P_{(\text{O}_2)}$ :

Արյան հոսքից  $\text{O}_2$ -ը ներթափանցում է բոլոր օրգաններ և հյուսվածքներ, շնչառության պրոցեսում նրա մեծ մասը մետաբոլվում է մինչև  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , այնուհետև դուրս գալիս օրգանիզմից թոքերով ու երիկամներով: Թթվածնի չնչին մասը ներառվում է այն պարունակող մետաբոլիտների կազմի մեջ: Այդ մետաբոլիտները և շնչառության պրոցեսում վերականգնված թթվածնի միջանկյալ արգասիքները պայմանավորում են վերջինիս թունավորությունը: Կոնցենտրացիայի կրած նմանատիպ փոփոխությունները պայմանավորված է հյուսվածքներում ընթացող մետաբոլիկ պրոցեսների արագության աճով:

Թունաբանության տեսանկյունից կարևորվում է նաև օզոնը ( $\text{O}_3$ ) և նրա ազդեցության մեխանիզմի բացահայտումը:

Մթնոլորտում օզոնն առաջանում է արևի ճառագայթների ներքո՝ թթվածնի, ածխաջրածինների և ազոտի օքսիդների միջև ընթացող ֆոտոքիմիական ռեակցիաների հետևանքով: Մեծ բարձրությունների վրա օզոնը կլանում է վտանգավոր ուլտրամանուշակագույն ճառագայթները և ինֆրակարմիր առաքումները,

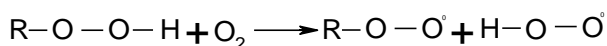
հետևաբար թե՛ բարձր շերտերում օզոնի քանակության կրճատումը, և թե՛ առավել ցածր շերտերում (տրոպոսֆերա) նրա շատացումը վտանգավոր է մարդու առողջության համար: Օզոնային վտանգ ասելով՝ հասկանում ենք տրոպոսֆերային օդի աղտոտումն օզոնով, որն առաջացնում է շնչուղիների բրոնխոկոկանք և կարող է շնչուղիների ուռուցքային հիվանդությունների պատճառ դառնալ:

Օզոնը ցուցաբերում է մեծ ռեակցիոնունակություն կենսածին օրգանական նյութերի նկատմամբ: Հետևաբար ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում օզոնը գործնականորեն ծախսվում է թոքային հյուսվածքներում, առաջացնելով թթվածին պարունակող տարբեր արգասիքներ, որոնք արյան հոսքով տարաբաշխվում են ամբողջ օրգանիզմում:

**Օզոնի և թթվածնի թունայնության մեխանիզմները:** Օզոնի ( $O_3$ ) և թթվածնի ( $O_2$ ) ավելցուկ քանակների թունավոր ազդեցությունը պայմանավորված է ազդեցության տևողությամբ, ընդ որում թթվածնային տոքսիկոզի զարգացումը դանդաղում է ազոտի առկայությամբ: Օզոնի 2-5ժ տևողությամբ՝ 0,5-2,0 մգ/մ<sup>3</sup>, ազդեցությունը առաջացնում է կենդանիների շնչառական ֆունկցիայի արտահայտված խաթարումներ: Հիպերօքսիան և օզոնի ավելցուկը ենթաբջջային մակարդակով առաջացնում են բազմաթիվ դրսևորումներով միմյանց նմանակող անոմալ փոփոխություններ: Եթե հիպերօքսիան այդ փոփոխությունները հարուցում է ամենատարբեր մակարդակներում, ապա օզոնը հանգեցնում է թոքերի ընտրողական ախտահարմանը:

Կենսական խախտումները բացատրելու նպատակով առաջ են քաշվել տարբեր տեսակետներ: Առավել հիմնավորված հայեցակետ է հիպերօքսիայի և օզոնի ավելցուկ քանակների ազդեցությամբ հարուցվող թունավորումները:

Օրգանական պերօքսիդների ( $ROOH$ ) և թթվածնի փոխազդեցությամբ ընթանում է ածխածին-պերօքսիդային և ջրածին-պերօքսիդային ռադիկալների ( $ROO^*$  և  $HOO^*$ ) առաջացումը՝



Այդ ռադիկալները բջջային մետաբոլիզմի բնականոն միջանկյալ արգասիքներ են:

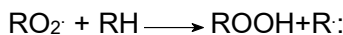
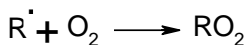
Օրգանիզմում  $O_2$ -ի մասնակցությամբ ռադիկալային պրոցեսների հարուցման հիմնական ուղիներից մեկը սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալի ( $\bar{O}_2$ ) առաջացումն է: Վերջինս կարող է առաջանալ  $O_2$ -ի և տարբեր հեմ պարունակող սպիտակուցների (մասնավորապես ցիտոքրոմ-450 և միգլոբինի) փոխազդեցությունից՝  $EM + O_2 \longrightarrow EM-O_2 \longrightarrow EM^+ + (\bar{O}_2)$ , որտեղ  $EM$ ,  $EM^+$  մասնիկները մետաղ պարունակող սպիտակուցների վերականգնված և օքսիդացած ձևերն են:

Սուպերօքսիդ-անիոն ռադիկալն ( $\bar{O}_2$ ) ակտիվ փոխազդեցության մեջ է մտնում նաև  $RH$  բնույթի օրգանական նյութերի հետ (հատկապես չհագեցած)՝

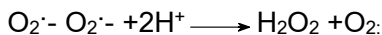
առաջացնելով օրգանական ռադիկալներ՝  $RH \xrightarrow{O_2^-} R^\cdot$  :

Օզոնի ունեցած կառուցվածքային նմանությունը սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալին փաստում է մասին, որ այն ևս փոխազդում է նույն օրգանական նյութերի հետ, ինչպես  $O_2^-$ -ը և հարուցում ակտիվ ռադիկալներ, որոնք շարունակում են շղթայական պրոցեսները:

Վերոհիշյալ ռեակցիային հաջորդում են օրգանական նյութերի օքսիդացման շղթայական և հայտնի գործընթացները:



Կենսաբանական էվոլյուցիայի գործընթացում ստեղծվել են ակտիվ ռադիկալների փաստահարող ազդեցությունից պաշտպանվելու տարբեր մեխանիզմներ: Օրինակ՝ այդպիսի մեխանիզմներից են պերօքսիդների քայքայումը պերօքսիդազներով՝  $2 ROOH \longrightarrow 2ROH + O_2$ , կամ էլ քիչներում առկա սուպերօքսիդի սնուտազով կատալիզվող հետևյալ ռեակցիան՝



Պերօքսիդային ռադիկալների ավելցուկի հետ փոխազդում են բնական հակաօքսիդիչ տոկոֆերոլը (վիտամին E), վերականգնված գլուտաթիոնը, ցիստեինը և թիոլային էնդոզեն այլ միացություններ՝



Եթե  $O_2$ -ի և  $O_3$ -ի չափավոր քանակների դեպքում օրգանիզմի պաշտպանական մեխանիզմները կանխում են դրանց վնասակար ազդեցությունը, ապա մեծ քանակների դեպքում հակաօքսիդիչների քանակը նվազում է և դրանց ծայրահեղ ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում արագանում են օքսիդացման պրոցեսները՝ հանգեցնելով անդարձելի փաստահարումների:

Տարբեր ֆերմենտների վրա թվածնի և օզոնի մեծ քանակների ցուցաբերած տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմները բացահայտելու նպատակով կատարված աշխատանքներից պարզվել է.

ա)  $O_2$ -ի մեծ քանակներն արգելակում են ֆերմենտների մի ամբողջ շարք, որոնք նպաստում են գլյուկոզի *in vivo* օքսիդացմանը: Սակայն գլիկոլիզի արգելակումը չի դրսևորվում որպես հիպերօքսիայի ծայրահեղ ազդեցություն (հատկապես ուղեղի հյուսվածքներում), ավելին՝ թթվածնային տոքսիկոզի դեպքում գլիկոլիզը *in vivo* խթանվում է, որպես շնչառական խաթարումների պաշտպանիչ ռեակցիա: Շնչառության արգելակման պատճառներից մեն էլ առանցքային ֆերմենտ պիրուվատ-օքսիդազի ակտիվության անկումն է:

բ) Տարբեր ֆերմենտների ակտիվության վրա այս նյութերի ցուցաբերած տոքսիկ ազդեցությունը նույնը լինել չի կարող:

գ)  $O_2$ -ի տոքսիկ ազդեցության պատճառներից մեկն էլ հիպերօքսիայի պայմաններում եռկարբոնաթթուների ցիկլի և շնչառական շղթայի էլեկտրոնների

փոխանցման արգելակումն է: Առանձնապես ինտենսիվ է ընթանում ակտիվ կենտրոնում SH պարունակող ֆերմենտների (օր.՝ դեհիդրոգենազների) արգելակումը, մինչդեռ այդ պայմաններում ցիտոքրոմ-օքսիդազները պակաս զգայուն են, ինչը պայմանավորված թթվածնի և նրա վերականգնման արգասիքների նկատմամբ արդեն իսկ ձեռք բերած «հարմարվողականությամբ»:

դ) Բացի այդ, դեհիդրոգենազները կատալիզում են վերականգնման ռեակցիաները, հետևաբար դրանց պաշարումը փոքրացնում է վերականգնված ՆԱԴԻ-ի կոնցենտրացիան, և նպաստում թթվածնի տոքսիկ ազդեցության լրացուցիչ աճին:

ե) Հակաօքսիդիչ ազդեցությամբ օժտված նյութեր են տարբեր ամիններ: Այդ իմաստով վտանգավոր է դառնում  $O_2$ -ի պաշարիչ ազդեցությունը նեյրո-ամինների սինթեզը կատալիզող ֆերմենտների վրա: Մասնավորապես արգելակվում է գլուտամատ դեկարբօքսիլազը, որի հետևանքով ուղեղում ընկճվում է  $\gamma$ -ամինակարագաթթվի ակտիվությունը: Հայտնի է, որ  $\gamma$ -ամինակարագաթթուն արդյունավետ պրոտեկտոր է  $O_2$ -ի մեծ քանակների (հիպերօքսիայի) դեպքում: Հետևաբար նեյրոամինների քանակի նկատելի նվազումը չի կարող էական ազդեցություն թողնել  $O_2$ -ի թունավոր ազդեցությունից առաջացած արատավոր երևույթների վրա, եթե ընդունենք, որ  $O_2$ -ի կոնցենտրացիայի և առաջացող արատավոր երևույթների միջև եղած կապը գծային բնույթի է: Սակայն եթե հաշվի առնենք ռադիկալային մեխանիզմով ընթացող շղթայական օքսիդացման պրոցեսների ռեալ հավանականությունը, ապա կարելի է կանխորոշել ախտահարման հնարավոր զարգացումները:

Արդեն նշվեց, որ օզոնի ազդեցությունը  $O_2$ -ից հիմնականում տարբերվում է նրանով, որ այն սահմանափակվում է թոքերի հյուսվածքների բջիջների վրա ունեցած ազդեցությամբ, թեպետ այդ հյուսվածքների ֆերմենտների վրա ունեցած ազդեցության իմաստով շատ նման է թթվածնին:

Մասնավորապես  $O_3$ -ի թունավոր ազդեցության թիրախ են ոչ միայն ակտիվ կենտրոնի դերում SH խումբ պարունակող ֆերմենտները, այլև այն SH խմբերը, որոնք կապված չեն ֆերմենտների հետ, օրինակ՝ գլուտաթիոնը: Թեպետ հիմնականում նվազում է ՆԱԴԻ խմբի ֆերմենտների մակարդակը, սակայն երկարատև ազդեցության դեպքում նկատվում է առանձին ֆերմենտների ընկճված ակտիվության մակածում: Ակնհայտ է, որ այդ դեպքում ի հայտ են գալիս օրգանիզմի՝ վնասակար ազդեցությունից խուսանավելու հարմարվողական մեխանիզմները:

Բազմաթիվ աշխատանքներում ցույց է տրված, որ  $O_2$ -ը, ինչպես և օզոնը ազդում են ԴՆԹ-ի և սպիտակուցների սինթեզի վրա՝ մեծացնելով ուռուցքազույացման հավանականությունը, որը ևս բացատրվում է ախտածնության հարուցման ռադիկալային տեսության շրջանակներում:

## 7.18. Քլոր

Դեղնականաչավուն գազ է, բնորոշ խեղդող հոտով, մոտ 2,5 անգամ ծանր



օդից, լավ լուծվում է հեղուկ միջավայրերում՝ ցուցաբերելով ուժեղ օքսիդիչ հատկություններ: Օքսիդիչ հատկությամբ են օժտված քլորի բոլոր թթվածնավոր միացությունները, հետևաբար օրգանիզմում դրանց կայունության տիրույթը համապատասխանում է առավել դրական պոտենցիալների մարզին: Ի տարբերություն ֆտորի՝ այն գոյատևում է օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում թթվահիմնային մարզի սահմանափակ տիրույթում (pH<1): Առավել թույլ թթվային լուծույթներում այն փոխարկվում է հիպոքլորաթթվի՝  $Cl_2 + H_2O \longrightarrow HCl + HClO$ :

Քլորը պահվում է բարձր ճնշման տակ, հեղուկ վիճակում: Վթարի դեպքում հնարավոր են զանգվածային ախտահարումներ: Նվազագույն կոնցենտրացիաներով ( $10մլ/մ^3$ ) այն գրգռում է շնչառական կենտրոնները, իսկ մեծ կոնցենտրացիաներով հարուցում նույն համակարգի ծանր ախտահարումներ: Փորձարարական կենդանիների վրա 3 օրվա ազդեցության դեպքում գրանցվել է վերջիններին մահ (երբ  $LC_{50}$ -ը կազմում է  $70$  գ/մ<sup>3</sup>):

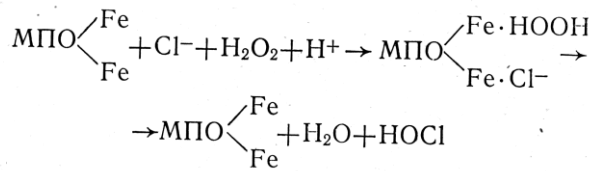
Քլորը առաջին թունավոր նյութն է, որ կիրառվել է ռազմական նպատակներով: Հազվադեպ է, երբ մահը կարող է վրա հասնել քլորով վարակված օդի առաջին իսկ ներշնչումից: Մահվան պատճառը սրտի գործունեության և շնչառության ռեֆլեկտոր կանգն է, երբեմն նաև թոքերի այրվածքը: Նման դեպքերում մաշկային ծածկույթների գույնը կանաչում է, դիահերձման հետևանքով տեսանելի է դառնում ձախ փորոքի թերլեցունություն, աջը լինում է լայնացած և լցված թանձր արյամբ: Հաճախ ծանր թունավորումներից առաջացող տանջալից հազին հաջորդում է շնչահեղձությունը, և շնչառությամբ մասնակցում են լրացուցիչ շնչառական մկաններ: Եթե թոքերի այտուցը չի հանգեցնում մահվան, ապա մի քանի ժամից հիվանդի վիճակը բարելավվում է, այտուցային հեղուկը ներծծվում է, սակայն հիվանդությունը աստիճանաբար անցնում է մեկ այլ փուլ, որի բարդություններից զարգանում է բրոնխոպնևմոնիա: Ընդհանուր առմամբ, եթե թունավորումը 24 ժամվա ընթացքում չի ավարտվել մահով, հիվանդն ապրում է: Բրոնխաբորբը և թոքաբորբը կարող են շարունակվել մի քանի շաբաթվա տևողությամբ, իսկ թոքերի էմֆիզեման ինտոքսիկացիայի կայուն հետևանքն է: Հաճախ որպես բարդություն արձանագրվում է երկարատև սրտային անբավարարություն:

Սովորաբար թոքերի ախտահարման միջին աստիճանի բարդության դեպքում որոշակի ժամանակահատվածում դիտվում է լրիվ վերականգնում:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Հալոգենների թունավոր ազդեցությունը բջջի վրա ուսումնասիրվել է միելոպերօքսիդազ ( $MPO-H_2O_2$ -միկրոօրգանիզմ) մոդելային համակարգի վրա: Հալոգենիդ իոնի ներմուծումը մեծացնում է վերջինիս հակամանրեային ակտիվությունը: Այդ իոնների մանրէասպան ազդեցության արդյունավետությունը նվազում է հետևյալ հաջորդականությամբ՝  $I^- < Br^- < Cl^-$ : Մինչդեռ ֆտոր իոնը նման հատկություն չի ցուցաբերում: Այս նույն շարքով նվազում է նշված իոնների կայունությունը ջրային լուծույթներում, և աճում մոլեկուլային ձևի կայունությունը ( $J_2 > Br_2 > Cl_2$ ):

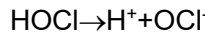
Քլորիդ իոնի ( $Cl^-$ ) մանէասպան ազդեցության մեկ այլ մեխանիզմ է  $MPO-$

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> համակարգում ուժեղ օքսիդիչի՝ հիպոքլորաթթվի առաջացումը, որը ընթացում է МПО-ի հենային երկաթի հետ առաջացող միջանկյալ համալիրի միջոցով (Նկ. 7.14)՝



**Նկար 7.14**

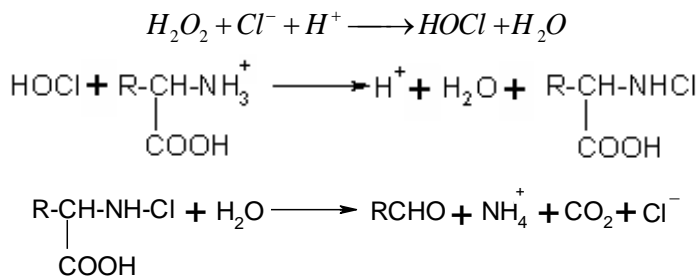
Հիպոքլորաթթուն որոշակի պայմաններում (pH > pK = 7,2) դեպրոտանացվում է՝ համաձայն հետևյալ հավասարման՝



Հիմնայնության աճին զուգընթաց՝ կրճատվում է հիպոքլորաթթվի բջջային տոքսիկությունը, որն էլ թույլ է տալիս ենթադրելու քլորի մոլեկուլային ձևի կենսաբանական մեծ ակտիվությունը իոնական ձևի (ClO<sup>-</sup>) նկատմամբ, հետևաբար և բջջաթաղանթներով վերջինիս թափանցման դժվարություններով:

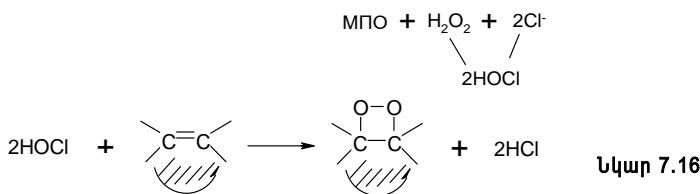
Եթե (Cl<sup>-</sup>) իոնի մանրէասպան հատկությունն ի հայտ է գալիս 5.10<sup>-3</sup>մոլ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում, ապա մոլեկուլային քլորի (Cl<sub>2</sub>) կամ նրա փոխարկման արգասիքների դեպքում այն դրսևորվում է ավելի փոքր չափաքանակներից (6.10<sup>-3</sup>մոլ/կգ), որը ապացույց է մոլեկուլար քլորի ընտրողականության վերաբերյալ: Վերջինս գործում է նաև ֆերմենտների սուլֆիդիլ խմբերի նկատմամբ:

Քլորիդ (Cl<sup>-</sup>) իոնը որպես միելոպերօքսիդազի (МПО-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) բաղկացուցիչ մաս, փոխազդում է ամինաթթուների, սպիտակուցների հետ՝ առաջացնելով քլորամինային ածանցյալներ և թունավոր ալդեհիդների՝



**Նկար 7.15**

Ենթադրվում է, որ հիպոքլորաթթուն ևս իր հերթին ունակ է փոխազդելու չհագեցած (C=C) կենսածին համակարգերի հետ՝ առաջացնելով թունավոր պերօքսիդներ, որոնք էլ նպաստում են մանրէասպան ազդեցության աճին՝



**Նկար 7.16**

Թեև Cl-ի այլ թթվածնավոր միացությունների թունավոր ազդեցության մեխանիզմները մինչև վերջ պարզաբանված չեն, սակայն բոլոր դեպքերում դրանք հիմնված են վերջիններիս օքսիդիչ հատկությունների վրա:

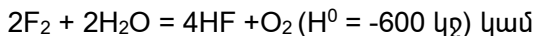
### 7.19. Ֆտոր և նրա միացությունները

Հասուն մարդու օրգանիզմում կա  $\approx 4$ գ ֆտոր, իսկ օրգանիզմ այն թափանցում է խմելու ջրի (0,01-100 մգ/լ) և սննդի հետ (1,8 մգ/օր), մինչդեռ 1,5 մգ/լ ֆտորը անթույլատրելի է և առաջացնում է ֆլուորոզ: Էլեկտրոնի նկատմամբ ունեցած մեծ խնամակցությամբ է պայմանավորում նրա ուժեղ էլեկտրոնակցեատոր հատկությունը, մեծ ռեակցիոնունակությունը, հետևաբար նաև կենսաբանական ակտիվությունը (իոնացման էներգիայի արժեքը 1681կջ/մոլ է): Ֆտորի լուծելի միացությունները ներթափանցում են բերանի խոռոչ, իսկ ներծծումը առավելապես ընթանում է աղիքներում (65%) և ստամոքսում՝ (35%): Արտազատումը հիմնականում կատարվում է երիկամներով:

Ֆտորի միացությունների ներծծման չափը պայմանավորված է աղերի լուծելիությամբ, ուստի NaF-ի դեպքում ներծծվում է ներթափանցած քանակի մոտ 96 %-ը, իսկ CaF<sub>2</sub>-ի՝ 62%-ը:

Ֆտորի կլանումը ոսկրային հյուսվածքներում 3 անգամ գերազանցում է արյուն ներծծող քանակությանը, ուստի պինդ հյուսվածքներում պարունակվում է մոտ 99% ֆտոր:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է օրգանիզմ ներթափանցող նյութի ձևից: Գազային ֆտորը (F<sub>2</sub>) ուժեղ օքսիդիչ է, որը հանգեցնում է շնչառական համակարգերի արտահայտված գրգռմանը: Ֆտորի՝ էլեկտրոնի նկատմամբ մեծ խնամակցությունը բնութագրող կիսառեակցիայի հավասարումից՝  $1/2F_2 + e \longrightarrow F^-$ , F<sub>2</sub>/2F(+2,77վ), բխում է, որ ունենալով ռեդօքս պոտենցիալի ամենամեծ արժեքը (բնության մեջ ընթացող բոլոր ռեդօքս գործընթացների համեմատ), այն փոխազդում է ոչ միայն օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերի օրգանական բաղադրամասերի հետ, այլև քայքայում է նաև ջուրը՝ առաջացնելով ֆտորջրածին, ծայրահեղ ռեակցիոնունակ ատոմար թթվածին և թթվածնի դիֆտորիդներ՝



Արյան պլազմայի հետ ֆտորիդների շփման հետևանքով ընթանում է պլազմայի քլորիդների օքսիդացում մինչև մոլեկուլային Cl<sub>2</sub>, որը հարուցում է թոքերի այտուց՝  $F_2 + 2Cl^- \longrightarrow Cl_2 + 2F^-$ :

Օրգանիզմում ֆտորի գոյատևման կայուն ձևը իոնական ձևն է (F<sup>-</sup>), որը թթվայնության աճի դեպքում վերածվում է պլավիկյան թթվի՝



F իոնի թունավորությունը որոշակիորեն առնչվում է Mg<sup>2+</sup> և Ca<sup>2+</sup> իոնների հետ առաջացրած դժվարալույծ աղերով: Վերջիններս թեև դժվարալույծ են, սակայն առաջացնում են ֆոսֆոր-կալցիումական փոխանակման խանգարումների՝

համաձայն հետևյալ փոխազդեցության՝  $Ca^{2+} + 2F^- \rightarrow CaF_2$ :

Ֆլուորոզի առաջացման օրգան-թիրախներն են կմախքը, ատամները, լյարդը, երիկամները, կենտրոնական նյարդային համակարգը: Ֆլուորոզի մեխանիզմը որոշվում է կենսածին տարրերի կատիոնների հետ F-ի քիչ լուծելի աղերի և համալիր միացությունների առաջացմամբ, ինչպես նաև սպիտակուցների ընկճող հատկությամբ: Թերևս հարկ է նշել, որ ֆտորիդներն ունակ են նաև ակտիվացնելու որոշ ֆերմենտատիվ համակարգեր: Օրինակ, F<sup>-</sup> իոնի նվազագույն քանակներն (10-20 մմոլ/կգ) ակտիվացնում են ադենիլատցիկլազը մի քանի անգամ ավելի ուժեղ, քան հորմոնները:

Ֆտորաջրածնի (HF) գոլորշիների ծայրահեղ թունավորությունը (ՍԹԽ= 0,5 մգ/մ<sup>3</sup>) պայմանավորված է ոչ թե թթվի ուժով, այլ շնչառական հյուսվածքային բջիջների վրա վերջինիս ջրազրկող ազդեցությամբ: Մինչդեռ ֆտորի համալիր իոնները (PF<sup>-6</sup>, BF<sup>4-</sup>, SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>) ֆիզիոլոգիապես ինակտիվ են, որը պայմանավորված է կենտրոնական ատոմի (P, B, Si) և լիգանդի (F<sup>-</sup>) միջև առաջացրած ամուր կովալենտ կապով:

Չարավաֆրիկյան որոշ բույսերում պարունակվում է ֆտորքացախաթթու: Վերջինիս թունավոր ազդեցությունը պայմանավորված է ֆտորի ատոմի կամ իոնի քիմիական ազդեցությամբ, քանի որ C-F կապը շատ ամուր է, սակայն դրա մետաբոլիկ փոխարկման հետևանքով առաջանում է խիստ թունավոր ֆտորլիմինաթթու, որը լիմոնաթթվի հակամետաբոլիտի դեր է կատարում: Ֆտորլիմոնաթթուն օրգանիզմում կարող է առաջանալ նաև հիպերֆտորացման հետևանքով:

Ֆտոր իոնի (0.2-1 մմոլ/կգ) ներբջջային կոնցենտրացիան ընկճում է որոշ էսթերազների, լիպազների, էնոլազների, գլուտամինսինթետազների, ցիտոքրոմ-օքսիդազների ակտիվությունը: Ֆտորը նաև գլիկոլիզի գործընթացի ինհիբիտոր է, որը պայմանավորված է այդ գործընթացին մասնակցող որոշ ռեակցիաների նկատմամբ նրա ունեցած ընտրողական փոխազդեցությամբ:

F-իոնի ինհիբիտորային ազդեցությունը մետաղ-պրոտեինների նկատմամբ պայմանավորված է նրանով, որ այն որպես «կոշտ» հիմք ունակ է առաջացնելու ամուր քիմիական կապեր կոշտ թթուների հետ (Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>): Կատալազում առավել թույլ հիմքերի (H<sub>2</sub>O, OH<sup>-</sup>) փոխարինումը F-ով հանգեցնում է հենային երկաթի ինչպես կոնֆորմացիոն, այնպես էլ հիդրատացման մակարդակի փոփոխությանը:

F-իոնի առաջացրած ախտաբանական փոփոխությունների օրինակ է նաև հիդրօքսի ապատիտներում հիդրօքսիլ (OH<sup>-</sup>) խմբի փոխարինումը ֆտորով՝ հանգեցնելով ծանր ոսկրային ախտաբանությունների, ինչը պայմանավորված է [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(F<sub>2</sub>) կամ 3Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·CuF<sub>2</sub> բաղադրությամբ միացությունների առաջացմամբ:

## 7.20. Ֆոսֆեն

Ֆոսֆենը, որը քիմիական պատկանելիությամբ ածխաթթվի երկքլորանհիդրիդն է (COCl<sub>2</sub>)՝ անգույն, նեխած խնձորի հոտով լիպոֆիլ նյութ է, որի մահացու

չափաքանակը 0,5մգ/լ է:

Տոքսիկ հատկություններով այն նմանվում է ալկիլացնող ազդակներին, որոնք կապվում են կենսաբանական մոլեկուլների որոշակի ( $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $COOH$ ) խմբերի հետ:

Ֆոսֆենոլ քունամպրոլոնների դեպքում դրսևորվող ախտաբանական փոփոխություններում ներառվում են զարգացող թոքերի այտուցը, հիպօքսիան, նյութափոխանակային և ցիրկուլատոր պրոցեսների խանգարումները: Ցածր հիդրոֆիլության պատճառով շնչառական համակարգ անցնելուց հետո ֆոզֆենը երկար ժամանակ մնում է օդատար ուղիներում և իր քունամպրոլ ազդեցությունը դրսևորում առաջին հերթին աերոհեմատիկ պատնեշի մակարդակով: Շնչուղիներ ներթափանցելուց մի քանի ժամ անց արձանագրվում է սուրֆակտանտի պակասուրդ (վերջինիս լիպիդային շերտում լուծվելով՝ ֆոզֆենը խաթարում է նրա ֆունկցիան) և ալվեոլների մակերեսային լարվածության մեծացում: Ալվեոլների վրա ֆոսֆենի ներգործությունը նվազեցնում է սուրֆակտանտի ֆոսֆոլիպիդներ սինթեզող ֆերմենտների ակտիվությունը: Կոնցենտրացիայի գրադիենտի աստիճանականության ուղղությամբ այն թափանցում է ինտերստիցիալ տարածություն և փոխազդում համապատասխան բջիջների հետ:

Թոքերի ախտահարման գլխավոր պատճառն կայանում է նրանում, որ ֆոսֆենը, նվազեցնելով թոքերի մազանոթների էնդոթելային բջիջների կենսունակությունն ու մետաբոլիկ ակտիվությունը, արյան փոքր շրջանառության անոթներում նպաստում է վազոակտիվ նյութերի (հիստամին, ադրենալին, բրադիկինին) շատացմանը, և հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացմանը, որի հետևանքով մեծանում է նախ՝ հեղուկի տրանսուդացիան, այնուհետև՝ արյան ձևավոր տարրերի անցումը թոքերի ինտերստիցիալ տարածություն: Դրանք հանգեցնում են թոքերի ավշահոսքի փոխհատուցվող մեծացմանը: Ավշային մազանոթների մեխանիկական ճնշման պատճառով ավշահոսքը փոքրանում է, և սկսվում է թոքերի այտուցի ինտերստիցիալ փուլը (ինտերստիցիալ շերտի հաստության աճ): Դա այտուցի գաղտնի շրջանն է: Աերոհեմատիկ պատնեշների հաստացումը, վատացնելով արյան թթվածնամատակարարումը, նվազեցնում է թոքերի մազանոթների մետաբոլիկ ակտիվությունը:

Թոքերի իրական այտուց (այտուցի ալվեոլային փուլ) զարգանում է այն ժամանակ, երբ խախտվում են ֆոսֆենի հետ ունեցած շփումից իրենց կենսունակությունը կորցրած պնևմոցիտների միջբջջային միացումները: Գազափոխանակության պրոցեսից ալվեոլների մի մասի անջատումը փոխհատուցվում է ինտակտ ալվեոլների գերլարմամբ, որը հանգեցնում է թոքերի մազանոթների մեխանիկական՝ ալվեոլային ճնշման մեծացմանը: Այտուցային հեղուկը, աստիճանաբար լցվելով ալվեոլներ ու բրոնխներ՝ չփվում է օդի տուրբուլենտ հոսքի հետ և առաջացնում փրփուր: Թթվածնային քաղցի առավել խորացումը օրգանիզմում առաջացնում է մետաբոլիկ շեղումներ:

Օքսիդացման պրոցեսների խանգարումը նպաստում է օրգանիզմում չօքսիդացված նյութերի կուտակմանը (ացետոնային մասնիկներ և կաթնաթթու), ար-

յան մեջ ածխաթթվի քանակության մեծացմանը և թթվահիմնային հավասարակշռության շեղմանը: Ներքին միջավայրում զարգանում է ացիդոզ, ֆերմենտատիվ գործընթացները դանդաղում են, փոփոխություններ են կատարվում նաև արյան մեջ, մակարդեղիության ժամանակը կրճատվում է մի քանի անգամ: Այտուցին համապատասխան խանգարվում է սիրտ-անոթային համակարգի գործունեությունը, և շնչառական հիպօքսիան զուգորդվում է զարգացող ցիրկուլյատոր հիպօքսիայի հետ: ԿՆՅ-ի ֆունկցիան խանգարվում է ինչպես հիպօքսիայի, արյան փոփոխված քիմիական և գազային կազմի պատճառով, այնպես էլ թոքային պարենքիմայի քայքայումից առաջացած տոքսիկ նյութերից: Ֆոսֆենոլ ախտահարման կլինիկական պատկերը պայմանավորված է հիպօքսիայի աստիճանով և կարող է ուղեկցվել կապուլտ կամ գորշ հիպօքսիայով:

**Կապուլտ հիպօքսիա:** Ջարգանում է արյան մեջ թթվածնի մակարդակի նվազմամբ (հիպօքսիա) և ածխաթթվի մակարդակի բարձրացմամբ (հիպերկապնիա): Այն բնութագրվում է շնչառության կտրուկ խանգարումներով, մաշկի և տեսանելի լորձաթաղանթների ցիանոզով: Սիրտ-անոթային համակարգի բավարար ֆունկցիոնալ վիճակի դեպքում անգամ անոթազարկը հաճախացած է, լարված, Ձճ-ը բնականոն է կամ իջած:

**Գորշ հիպօքսիա:** Բնորոշվում է սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերի գործունեության կտրուկ փոփոխություններով (սուր թթվածնային և սիրտ-անոթային անբավարարության համախտանիշներ), արյան մեջ թթվածնի և ածխաթթվի քանակի նվազմամբ (հիպոկապնիա): Ախտահարվածի դեմքը գորշ հողագույն է, մաշկը՝ գունատ, վերջույթները՝ սառը, գիտակցությունը՝ մթազնած, անոթազարկը հաճախացած է՝ թելանման և առիթմիկ, իսկ Ձճ-ն իջնում է մինչև 60-70մմ ս.ս.: Շնչառական կենտրոնի ընկճման հետևանքով շնչառությունը դառնում է մակերեսային և առիթմիկ, իսկ մարմնի ջերմաստիճանն ընկնում է: Մահը վրա է հասնում սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգի լրիվ ապափոխատուցման հետևանքով: Ֆոսֆենոլ ախտահարման բարդություններն են էմֆիզեման, պնևմոսկլերոզը: Թունավորումների մոտ 30%-ն ունենում է մահացու ելք, իսկ բարենպաստ ընթացքի դեպքում այտուցը հետաճում է ախտահարումից 3-4 օր անց: Ֆոսֆենոլ ախտահարվածների բուժումը համալիր բուժում է, որն ուղղված է թոքերի տոքսիկ այտուցի, սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումների վերացմանը և կանխարգելմանը, թթվածնաքաղցի վերացմանը և մետաբոլիկ խանգարումների կարգավորմանը:

### 7.21. Քլորախլորին

Քլորախլորինը եռքլորտեղակաված նիտրոմեթանն է՝ ( $CCl_3(NO_2)$ ), որին հատուկ է նաև ուշացած մեթեմոզլորինեմիայի դրսևորումները: Այն որոշակի ֆիզիկաքիմիական հատկություններով՝ սուր հոտով, անգույն լիպոֆիլ հեղուկ է: Ֆոսֆենի համեմատությամբ քլորախլորինով հարուցվող շնչառական ախտահարումներն առավել արագ են ընթանում: Ազդման առանձնահատկություններն են՝

ա) գաղտնի շրջանի բացակայությունը և թունավորման սպեցիֆիկ նշան-

ների արագ զարգացումը՝ փսխման դրսևորումներով,

բ) աչքերի գրգռումը, առատ արցունքահոսությունը, լուսավախությունը, կոնյուկտիվիտի տարբեր ձևերի (կերատոկոնյուկտիվիտ) զարգացումը,

գ) շնչուղիների լորձաթաղանթների նեկրոտիկ բնույթի ինտենսիվ ախտահարումները, միջին և մանր բրոնխիոլների այտուցի առավել արագ զարգացումը,

դ) կլինիկական ծանր ձևի դեպքում արյան մեջ մեթեմոգլոբինի առկայությունը,

ե) գոլորշիների երկարատև ազդեցության դեպքում մաշկային ախտահարումների դրսևորումները՝ էրիթեմայից մինչև բշտերի առաջացում:

Ախտահարումների բուժումը նման է ֆոսգենային ախտահարումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներին:

## **7.22. Պոլիմատոտոքսիկ այլ նյութեր**

Պոլիմատոտոքսիկության առումով խիստ կարևորվում են նաև էկոլոգիական թույները:

Դրանց թունավոր ազդեցության կլինիկական դրսևորումներն ի հայտ են գալիս առավելապես թոքերում, և դրանց հակված են հատկապես ասթմատիկները: Շրջակա միջավայրում առկա նյութերից սահմանափակ թվով նյութեր են, որոնք կարող են զգալի վտանգ ներկայացնել առողջությանը: ԱՄՆ-ի շրջակա միջավայրի պահպանության գործակալությունը (Enviromental Protection Agency, EPA) օդի որակի ազգային ստանդարտ է ներառել հետևյալ նյութերը՝

ա) ածխածնի մոնօքսիդը (տե՛ս «Չեմատոտոքսիկություն»),

բ) կապարը (տե՛ս «Տետրաէթիլ կապար»),

գ) Ծծմբային և ծծմբական անհիդրիդները,

դ) ազոտի դիօքսիդը (NO<sub>2</sub>),

ե) ամոնիակը:

### **7.22.1. Ծծմբային և ծծմբական անհիդրիդներ**

Ծծմբային և ծծմբական անհիդրիդները պարունակվում են հրաբխային արտանետումներում և կարող են ունենալ ամտրոպոզեն ծագում (առաջանում են մասնավորապես ծծումբ պարունակող վառելանյութի այրումից): Լորձաթաղանթի խոնավ մակերևույթի հետ շփման դեպքում դրանք առաջացնում են ծծմբային (թթվային անձրևների գլխավոր բաղադրամասը) և ծծմբական թթուներ:

Ծծմբային անհիդրիդը (SO<sub>2</sub>) անգույն գազ է, սուր խեղդող հոտով, ՍԹԿ-ն 10մգ/մ<sup>3</sup> է, օրգանիզմ է անցնում շնչառական ուղիներով: Ծծմբային գազով աղտոտված մթնոլորտում երկարատև լինելու դեպքում վերջինս հայտնաբերվում է արյան մեջ: Ծծմբային գազը ցուցաբերում է զրգռիչ ազդեցություն աչքերի լորձաթաղանթի և վերին շնչառական ուղիների վրա, իսկ առավել մեծ կոնցենտրացիաների դեպքում ախտահարվում է նաև թոքերը: Բարձր կոնցենտրացիաներով և երկարատև ազդեցության դեպքում հնարավոր են բրոնխիոլիտի, սուր էմֆիզե-

մի, տոքսիկ թոքաբորբի և թոքերի այտուցի զարգացում: Արյան շրջանառության և շնչառական խաթարումների հետևանքով զարգանում է մահացու ասֆիքսիա: Ծծմբային գազով միջավայրի աղտոտվածության աստիճանի և շնչառական հիվանդությունների զարգացման հաճախականության միջև գործում է համեմատական կախվածություն:

Քրոնիկական թունավորումների հետևանքով արձանագրվում են լարինգոֆարինգիտ, քրոնիկական ասթմատիկ բրոնխիտ, ստամոքս-աղիքային խանգարումներ և կոնյուկտիվիտներ, պնևմոսկլերոզ և թոքերի էմֆիզեմա: Էնդոկրին խանգարումներից հնարավոր է վահանագեղձի դիսֆունկցիա: Չեն բացառվում B<sub>1</sub> հիպերվիտամինոզը և արյան մեջ հեմոգլոբինի, էրիթրոցիտների քանակական փոփոխությունները:

Հիմնական պոլյուտանտներից բացի, օդի վտանգավոր աղտոտիչներ (ՕՎԱ) են հիդրազինները, ացետալդեհիդը, ակրիլոնիտրիլը, բենզոլը, ստիրոլը, տետրաքլորածխածինը, ակրոլեինը, ազբեստը, ծանր մետաղները:

### 7.22.2. Ազոտի օքսիդներ

Այս օքսիդներով հարուցվող սուր թունավորումները հանգեցնում են թոքերի տոքսիկ այտուցի զարգացմանը: Թաքնված ժամանակահատվածի տևողությունը միջինում 6-12 ժամ է, թեև հնարավոր է վերջինիս կտրուկ կրճատում մինչև 0,5 ժամ կամ երկարացում մինչև 36 ժամ:

Ազոտի դիօքսիդը (NO<sub>2</sub>) արտաքին մթնոլորտի նյութերից անբարենպաստ ազդեցություն ունեցողներից մեկն է: Վերջինս՝ որպես ուժեղ օքսիդիչ, նպաստում է օզոնի առաջացմանը, և նրա կոնցենտրացիան կառույցներում առավել բարձր է, քան մթնոլորտային օդում: Արձանագրվել են թոքերի էմֆիզեմայի դեպքեր հոկտեմբերի շրջանում, որը պայմանավորված է աղտոտված օդում դաշտը սառցապատող մեքենաներից արտանետվող գազերով (CO, NO<sub>2</sub>):

Ազոտի ենթօքսիդը (N<sub>2</sub>O) համեմատաբար քիչ թունավոր է և ցուցաբերում է անզգայացնող ազդեցություն, սակայն որոշակի դեր ունի մթնոլորտը տաքացնելու պրոցեսում: Ընդհանուր առմամբ գազով թմրեցումը միջին ականջում, պնևմոթորաքսի խոռոչում, երկկամային ավազանում և աղիքների լուսանցքում կարող է հանգեցնել թոքերի և երիկամների ճնշման բարձրացման, օդային էմբոլիայի զարգացման, թմբկաթաղանթի վնասման: Հետևաբար ազոտի ենթօքսիդով թմրեցումը հակացուցված է հիպօքսիայի և ավելելային գազափոխանակության խանգարումներով ուղեկցվող թոքերի ծանր հիվանդությունների դեպքում:

### 7.22.3. Ամոնիակ

Նյարդային և արյան համակարգի վրա ամոնիակի ցուցաբերած թունավոր ազդեցության նկարագիրը ներկայացվել է համապատասխան բաժիններում, իսկ շնչառական համակարգի վրա ունցած ազդեցության առումով հայտնի է հետևյալը. ամոնիակով սուր թունավորումները հանգեցնում են վերին շնչառական լորձաթաղանթների խոր այրվածքների, լեզվի սուր այտուցի, բրոնխակծկանքի, որն ուղեկցվում է ինֆեկցիայի հետագա զարգացմամբ և արյան ճնշման անկ-



մամբ:

Ամոնիակը մյուս գազերից տարբերվում է առավելապես մեռուկացնող հատկությամբ: Աչքեր ներթափանցելու դեպքում հնարավոր է կոնյունկտիվիտի հարաճող I-II-րդ աստիճանի քիմիական այրվածք, նաև կուրացում, իսկ մաշկի ախտահարման դեպքում՝ ճողվածքի (եռոզիայի) հարաճող II-րդ աստիճանի այրվածք: Քրոնիկական թունավորումներն առաջացնում են քրոնիկական կոնյունկտիվիտ, քթի հիպերտրոֆիկ, այնուհետև ատրոֆիկ կատար, քրոնիկական բրոնխոբորբ, դիսպեպտիկ երևույթներ և չափավոր սակավարյունություն:

#### 7.23.4. Ծխախոտի ծուխը և ռադոնը

Ամենօրյա կենցաղում առնչվող նյութերի շարքում թոքերի քաղցկեղ հարուցող ազդակների շարքում հիմնական տեղ է զբաղեցնում ծխախոտի ծուխը: Մինչդեռ սույն ախտածնության հարցում՝ ռադոնը երկրորդ հավանական գործոնն է ծխախոտի ծխից հետո: Ռադոնը անգույն, անհոտ գազ է, որն առաջանում է ուրանի և թորիումի ռադիոակտիվ տրոհման պրոցեսում: Բազմաթիվ այլ ռադիոակտիվ նյութերի շարքում՝ ռադոնին և նրա տրոհման արգասիքներին (առաջանում են պոտենցիալ քաղցկեղածին գործոններ՝  $Po^{218}$  և  $Po^{214}$  իզոտոպներ) բնորոշ է  $\alpha$ -մասնիկների գեներացիան թոքերում, որոնք փոխազդում են թոքային հյուսվածքների  $\Gamma$ -Թ կառույցների հետ: Եթե ռադոնի որոշ քանակները լուծվում են ճարպային հյուսվածքներում, ապա տրոհման արգասիքներն անցնում են ոսկրածուծ: Տարեցների շրջանում դա նպաստում է լեյկեմիայի զարգացմանը, իսկ երեխաների շրջանում մեծանում է ուռուցքածնության հավանականությունը: Թեև ռադոնի ազդեցությանը հիմնականում ենթարկվում են մասնագիտական գործունեության ընթացքում (ուրանային հանքերում աշխատողները), սակայն այն բարձր կոնցենտրացիաներով գոյություն ունի նաև բնակելի շենքերում:

Ռադոնը լայն տարածում ունի հողում և լեռնային ապարներում, հատկապես այն տեղանքներում, որտեղ հողի մակերեսին շատ են գրանիտը, ֆոսֆորիտը, տուֆը, պեմզան և որտեղ հողը կազմալուծված է: Դրա ապացույցն է այն փաստը, որ երկրաշարժերին նախորդել է մակերևութային ջրերում ռադոնի կոնցենտրացիայի աճը: Այն ներթափանցում է հիմնականում հողից, շինության հիմքում գոյութուն ունեցող ճեղքերով, ջրատար խողովակներով, շինանյութից, գազամթերքից, նավթամթերքից: Բետոնի ռադոնային ակտիվությունը պայմանավորված է նրա բաղադրիչներով՝ ավազով, ցեմենտով, որն անհամեմատ գերազանցում է փայտանյութի ակտիվությանը: Ռադոնով թունավորման պատճառ կարող են լինել նաև արտեզյան ջրերը: Ծխախոտի ծխի և ռադոնի միաժամանակյա ազդեցությունը 15 անգամ մեծացնում է թոքերի քաղցկեղի առաջացման վտանգը:

## ԲԱԺԻՆ 8. ԴԵՐՄԱՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

### 8.1. Քսենոբիոտիկի ազդեցության ուղիները

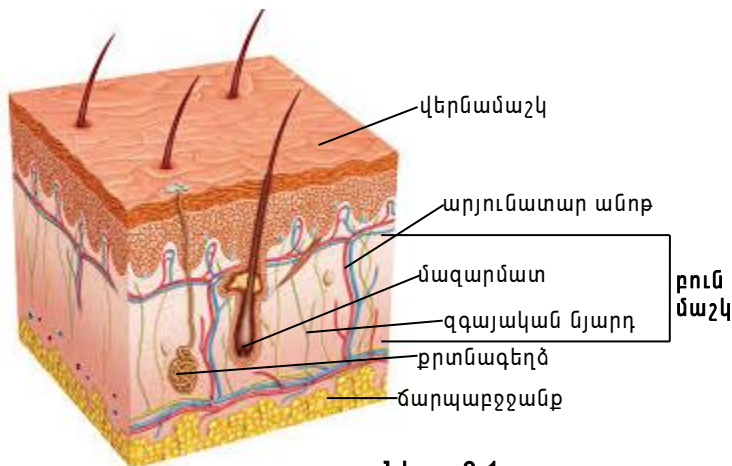
Դերմատոտոքսիկությունը օրգանիզմի վրա քիմիական նյութի ոչ մեխանիկական ազդեցության հետևանքով մաշկային ծածկույթների ախտահարում առաջացնելու հատկությունն է:

Քսենոբիոտիկի ազդեցությունն իրագործվում է երկու ուղիով՝

ա) մաշկային ծածկույթների հետ գոլորշի, հեղուկ և պինդ նյութերի (ֆորմալդեհիդ, ֆենոլներ, ամիններ, թթուներ, հիմքեր, էթիլենօքսիդ, մետաղներ և այլն) ուղղակի շփումով,

բ) ներծծման միջոցով, երբ օրգանիզմի ներքին միջավայր ներթափանցելուց հետո զարգանում է համակարգային ազդեցություն (բազմահալոգենացված դիօքսիններ, դիբենզոֆուրաններ, նիկեյլ, բերիլիում):

Մաշկը, լինելով մարդու մարմնի ամենածավալուն օրգանը (մարմնի ընդհանուր զանգվածի 15%-ը և 2մ<sup>2</sup> մակերես), հաճախ է ենթարկվում թույնի ազդեցությանը: Այն կազմված է երկու շերտից՝ մաշկից և վերնամաշկից (էպիդերմիս): Վերնամաշկի հաստությունը մարմնի տարբեր հատվածներում նույնը չէ, բայց միջին հաշվով այն 100-200 մկմ է:



Նկար 8.1

Վերնամաշկի եղջերային շերտը, որի հիմքը կառուցվածքային սպիտակուցներն են, ձևավորում են պատմեշ արտաքին միջավայրից ազդող քսենոբիոտիկի ճանապարհին:

Եղջերային շերտի տարրերը, ցուցաբերելով մեծ լիպոֆիլություն, արգելապահում են ջրալույծ միացությունների ներթափանցումը օրգանիզմ, իսկ այդ շերտի բջիջներում գտնվող ամֆոտեր ամինների, կաթնաթթվի, և թույլ հիմքերի բուֆերային ակտիվությունն ապահովում է մաշկի անվտանգությունը թթուների և հիմքերի նկատմամբ:

Վերնամաշկի հիմային շերտը բաղկացած է բարձր միտոտիկ ակտիվությամբ օժտված անընդհատ տրոհվող բջիջներից, իսկ մնացած մասը կազմած է մաշկային շերտի շարակցական հյուսվածքներից:

Տոքսիկ պրոցեսները կարող են ունենալ սուր և քրոնիկական բորբոքային բնույթ՝ պայմանավորված մաշկի և նրա հավելումների (մազային ֆոլիկուլներ, քրտնագեղձեր և ճարպագեղձեր) ֆունկցիոնալ խանգարումներով և նեոպլաստիկ փոփոխություններով:

Պրոցեսները, որոնք զարգանում են տոքսիկանոցների տեղային ազդեցությամբ և ուղեկցվում են բորբոքային ռեակցիաներով, կոչվում են քիմիական դերմատիտներ (մաշկաբորբ):

Տոքսիկանտի ներծծման հետևանքով մաշկում զարգացող ախտաբանական պրոցեսները կոչվում են տոքսիդերմիաներ:

## **8.2. Քիմիական դերմատիտներ**

Սովորաբար քիմիական դերմատիտները դասակարգում են ոչ ալերգիկ շփումային, ալերգիկ շփումային և ոչ իմուն վեգիկուլյար ցանների (բշտիկացան):

Պրոֆեսիոնալ ախտաբանության տեսանկյունից առավել ուշադրության է արժանի ուղղակի ցիտոտոքսիկ և այրող ազդեցության հետևանքով զարգացող շփումային դերմատիտները: Ցիտոտոքսիկ ազդեցություն կարող է առաջանալ միայն ակտիվ կենսաբանական համակարգերի (էպիթելի բջիջներ, մազանոթներ, նյարդային վերջավորություններ) և թույնի փոխազդեցության պրոցեսում: Պայմաններից կախված՝ գրգռող նյութերը հարուցում են աչքերի, շնչառական ուղիների, մաշկային ծածկույթների ախտահարում: Մաշկի վրա նյութի բավարար քանակներով անմիջական ազդեցության դեպքում հնարավոր է մաշկի մեկուսացված ախտահարումներ: Գրոհելով և քայքայելով վերնամաշկային և մաշկային շերտերի սպիտակուցները և լիպոպրոտեինները՝ խախտվում են ինչպես հիմային շերտի բջիջների բաժանման, այնպես էլ էպիդերմիսի բջիջների հասունացման պրոցեսները՝ փոփոխելով մաշկի արյունամատակարարումը: Արդյունքում ձևավորվում են կլինիկական նկարագիրներով միմյանցից տարբերվող տեղային ազդեցություններ:

Ի տարբերություն գրգռող ազդեցության՝ նյութի այրող ազդեցությունը դրսևորվում է ինչպես ծածկութային հյուսվածքների փոփոխություններով (ալտերացիայով), որը հարուցվում է տոքսիկանտով և զարգանում ընթացող ֆիզիկաքիմիական պրոցեսների արդյունքում (pH-ի կտրուկ շեղում, օքսիդացում, իոնային բաղադրության փոփոխություն), այնպես էլ մակրոնուկլեուլների կառուցվածքային կոպիտ փոփոխություններով (սպիտակուցները բնափոխվում են և լուծվում, լիպիդները և պոլիշաքարները քայքայվում): Այրող նյութերով հարուցվող մակրոնուկլեուլի փոփոխությունները կարող են ընթանալ նաև *in vitro* պայմաններում, որը նշանակում է, որ այրող ազդեցությունը պայմանավորված չէ կենդանի կենսահամակարգերի հետ թույնի փոխազդեցությամբ:

Քիմիական այրվածքներ հիմնականում առաջացնում են ուժեղ թթուները,

հիմքերը, օքսիդիչները: Ախտահարման բնույթի վրա ազդում է նյութի քիմիական կառուցվածքը, իսկ տոքսիկանտի ազդեցությունը որոշող կարևոր հատկությունը թթուների և հիմքերի դիսոցման աստիճանն է և օքսվեր ունակությունը:

Ելնելով ախտահարման առանձնահատկություններից՝ այրող նյութերով հարուցվող քիմիական դերմատիտը անվանում են քիմիական այրվածք: Ի տարբերություն ջերմային այրվածքների՝ քիմիական նյութը մաշկային հյուսվածքների վրա թողնում է երկարատև տեղային ազդեցություն: Այրող և գրգռող նյութերի տեղային ազդեցությանը հետևում է ախտաբանական պրոցեսների զարգացման մի ամբողջ համալիր՝ ներառելով պլազմայի տրանսսուդացիան էպիդերմիս, բշտիկների, պղպաղակների առաջացումը և հյուսվածքների մեռուկացումը: Մաշկի գրգռմամբ պայմանավորված բորբոքային փոփոխությունները ձևավորվում են որպես ծածկութային հյուսվածքներում ընթացող առաջնային փոփոխությունների նկատմամբ օրգանիզմի ցուցաբերած ռեակցիա:

Սպիտակուցների բնափոխումը, բջջային և ներբջջային թաղանթների քայքայումը, լիզոսոմային էնզիմների ակտիվացումը, մաշկի հիմքային շերտում բջիջների բաժանման խափանումը հարուցում են ախտաբանական պրոցեսներ, ակտիվացնում բորբոքային միջնորդանյութերի ձերբագատումը: Դա հանգեցնում է բջիջների լրացուցիչ ոչնչացմանը և հյուսվածքների քայքայմանը:

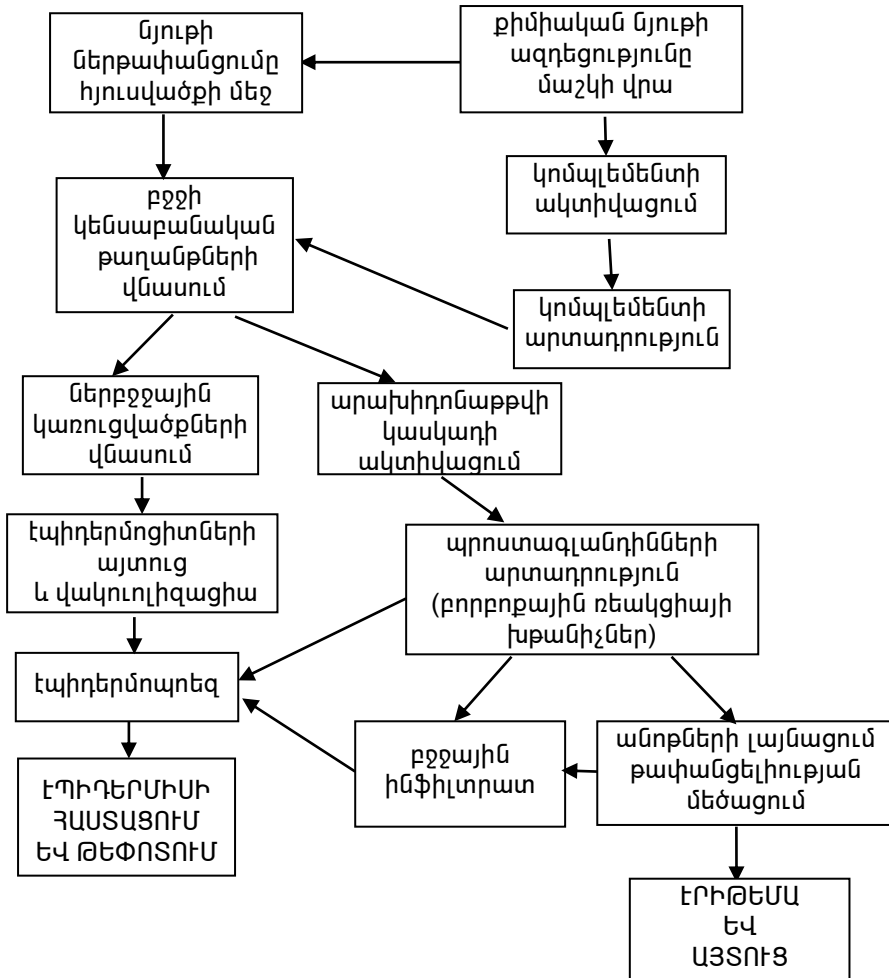
Ախտահարման արտահայտվածության աստիճանի չափից կախված քիմիական սուր դերմատիտները կարող են դրսևորվել կլինիկական երեք ձևով՝

1. էրիթեմատոզային. դրսևորվում է այտուցով և կարմրածությամբ,
2. բուլյոզ կամ վեզիկուլյար. դրսևորվում է էրիթեմատոզի զուգակցմամբ բշտիկների և բշտիկացանի հետ,
3. մեռուկային. ընթանում է խոցոտումներով և սպիագոյացմամբ (լուիզիտ, ազոտային, թթվածնային, ծծմբային իպրիտներ):

Մաշկի ծանրագույն բորբոքամեռուկային փոփոխությունների զարգացման դինամիկան, որոնք առաջանում են ռազմական որոշ թույների՝ իպրիտի, լուիզիտի, ծծմբային, ազոտային և թթվածնային իպրիտների տեղային ազդեցությամբ, ներկայացված է 8.2 գծապատկերում:

Շատ հաճախ շփումային դերմատիտները զարգանում են չափավոր և թույլ գրգռող նյութերի ազդեցությամբ: Պարզվել է, որ երկարատև ազդեցությունից գործնականորեն բոլոր նյութերը կարող են հարուցել շփումային դերմատիտ: Մինչդեռ դերմատիտները, որոնց առաջացումը պայմանավորված է նյութերի կրկնվող ազդեցությամբ, հաճախ են հանդիպում արդյունաբերության մեջ:

**Քրոնիկական դերմատիտները**, որոնք ծագում են նյութի համեմատաբար ցածր կոնցենտրացիաների, բայց երկարատև ազդեցության դեպքում, բնութագրվում են պասիվ հիպերեմիայով, ինֆիլտրացիայով, հիպերկերատոզով, որոշ դեպքերում էլ՝ մաշկի ատրոֆիկ փոփոխություններով: Մաշկային ցանի պատճառը հաճախ դառնում են դեղերը, ներկանյութերը, կոսմետիկ միջոցները:



**Սկար 8.2.** Թույների տեղային ազդեցությամբ մաշկում զարգացող բուժանվոր պրոցեսների դինամիկան բացահայտող գծանկարը:

### 8.3. Ալերգիկ դերմատիտներ

Ախտաբանական վիճակի առանձնահատուկ խումբ են ալերգիկ բնույթի քիմիական շփումային դերմատիտները: Ախտածնությունը դրսևորվում է համապատասխան քիմիական ճյուրի հետ համեմատաբար տևական շփումից հետո: Նման դեպքերում, թեև սենսիբիլիզացնող ճյուրը շփման մեջ է մաշկի սահմանափակ հատվածի հետ, զգայնությունը դրսևորվում է ամբողջ մաշկային ծածկույթով: Կլինիկորեն դա դրսևորվում է մարմնի տարբեր հատվածներում (ներառյալ մարմնի բաց մասերը՝ պարանոցը, ձեռքերը, երեսը) ցանի առաջացմամբ, իսկ երբեմն էլ դրսևորվում է աչքերի ուղեկցող ախտահարումներ: Ցանը դրսևորվում է տարբեր կերպ, ընդ որում, նույն ճյուրը տարբեր անհատների դեպքում ունակ է հարուցելու ախտահարման տարբեր ձևեր: Բավականին մեծ քանակ են կազմում այն ճյուրերը, որոնք կարող են առաջացնել սենսիբիլիզացված ալերգիկ դերմատիտներ: Կենցաղում առավել հաճախ ալերգիկ քոր առաջանում է սկիպիդարի, դինիտրոքլորբենզոլի, պարաֆենիլենդիամինի (ուրսոլ), ֆորմալդե-

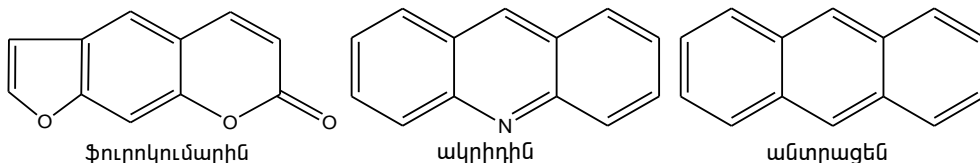
հիդի, միկելի և քրոմի միացություններից: Ընդ որում, միկելի հետ շփման դեպքում մաշկը վնասվում է տոքսիկանտի թե տեղային, և թե համակարգային ազդեցությունից: Նիկելի նկատմամբ զգայուն անհատների դեպքում կարող է զարգանալ նաև էկզեմա (թրմոր):

Սենսիբիլիզացնողներ են նաև որոշ դեղամիջոցներ (մասնավորապես նոլոկահինը, պենիցիլինը, ստրեպտոմիցինը, սնդիկի պատրաստուկները), որոնք ունակ են հարուցելու դերմատիտ հատկապես պրոֆեսիոնալների շրջանում:

### 8.4. Ֆոտոդերմատիտներ

Այն նյութերը, որոնք ունակ են մեծացնելու մաշկային ծածկույթների զգայունությունը արևի ճառագայթների ներքո կամ էլ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությամբ փոխակերպվելու առավել ակտիվ միացությունների, կոչվում են ֆոտոսենսիբիլիզացնողներ:

Դրանք կարող են ցուցաբերել տոքսիկ ազդեցություն ինչպես մաշկի հետ անմիջական շփման, այնպես էլ օրգանիզմի ներքին միջավայրեր ներթափանցելու հետևանքով: Ֆոտոսենսիբիլիզացնողները մախ կուտակվում են մաշկում, ապա՝ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությամբ ձևափոխվում են ակտիվ, ռեակցիոնունակ միացությունների: Դրանցից են բուսական ծագմամբ բազմաթիվ նյութեր, մասնավորապես պտորիազը և սնկանման միկոզը բուժելու նպատակով կլինիկայում կիրառվող ֆուրոկումարինի ածանցյալները (նկ. 8.3), քարածխի և նավթի թորման արգասիքները (անտրացեն, անտրախինոն, ֆենանտրեն), որոշ ներկանյութեր (ակրիդին և նրա ածանցյալները), իսկ բարբիտուրատներից՝ վերոնալը, լյունինալը:



**Նկար 8.3.** Որոշ ֆոտոսենսիբիլիզացնող նյութերի կառուցվածքները:

Որոշ նյութեր (կապարի, արսենի, ոսկու միացությունները) հարուցում են ֆոտոսենսիբիլիզացիա՝ խանգարելով պորֆիրինային փոխանակությունը և օրգանիզմում մեծացնում պորֆիրինների քանակը: Ֆոտոսենսիբիլիզացիայի հետևանքով զարգացող ախտահարումները առավել հաճախակի դրսևորվում են մարմնի բաց հատվածների վրա՝ սովորական արևային էրիթեմայի ձևով:

### 8.5. Տոքսիդերմիտներ

**Տոքսիդերմիտները** զարգանում են թույների համակարգային ազդեցության դեպքում: Կան որոշ նյութեր, որոնք մաշկի ախտահարում են հարուցում դրանց հետ բոլոր շփվողների դեպքում (պարտադիր տոքսիկանտ), մյուսները՝ բարձր զգայնությամբ օժտված անհատների դեպքում (ֆակուլտատիվ տոքսիկանտներ), այն էլ միայն երկարատև շփումից հետո:

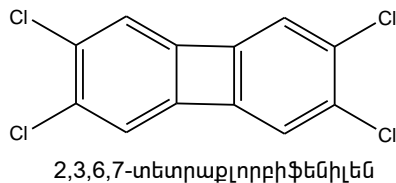
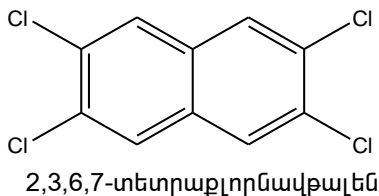
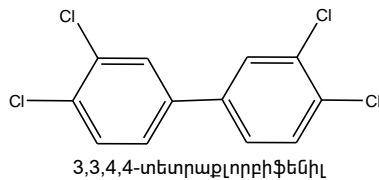
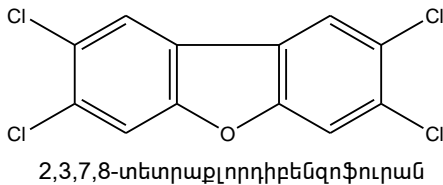
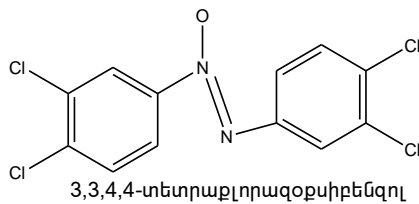
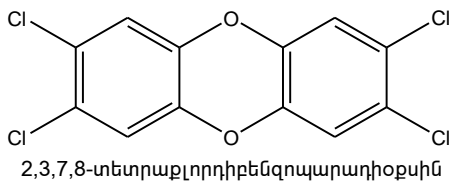
Պարտադիր տոքսիկանտներից են բազմահալոգենացված բազմացիկլիկ

ածխաջրածինների քիմիական հետևյալ խմբերը՝

- քլորնաֆտալենները,
- բազմաքլորացված բիֆենիլները,
- բազմաքլորացված դիբենզոֆուրանները,
- տետրաքլորազոբենզոլները,
- բազմաքլորացված դիբենզոդիօքսիները:

Տարբեր իզոմերների ձևով հանդես եկող համապատասխան բրոմածանցյալները նույնպես ունակ են նման ախտահարումների: Վերոհիշյալ նյութերից շատերը խառնուրդների ձևով առաջանում են այնպիսի քիմիական միացությունների արդյունաբերական սինթեզի գործընթացում, ինչպիսիք քլորացված ֆենոլներն են, երկքլորանիլինը, երկքլոր-, եռքլորֆենոլքաթափաթուղները, և որոնք իրենց հերթին ունեն պահանջարկ գյուղատնտեսության մեջ: Սրանք հանդես են գալիս տարբեր իզոմերների ձևով և այս կամ այն իզոմերի տոքսիկությունը էապես պայմանավորված է մոլեկուլում հալոգենի ատոմի դիրքով:

Այսպես՝ դիօքսինի հարյուրից ավելի իզոմերների շարքում առավել բարձր ֆիզիոլոգիական ակտիվություն է ցուցաբերում 2,3,7,8 տետրաքլորդիբենզո-պարա-դիօքսինը (նկ. 8.4): Մաշկային ծածկույթների ախտահարման (ՄԾԱ) կլինիկական նկարագիրը դրսևորվում է գունավոր ցանով, որն առավել տեսանելի է դեմքի, սեռական օրգանների, մեջքի, փորի շրջանում: Վերջույթների մաշկը ախտահարվում է առավել ծանր դեպքերում:



**Նկար 8.4.** Որոշ տոքսիդերմերի քիմիական կառուցվածքը:

Թեթև ախտահարումների դեպքում ապաքինումը սկսվում է թույնի դադարից մի քանի ամիս հետո, իսկ ծանր ինտոքսիկացիայի դրսևորումները պահպանվում են երկար տարիներ (20 և ավելի): Թեև բարձրամոլեկուլային բազմացիկլիկ ածխաջրածինների (ԲԲՑԱ) տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմները մինչև

վերջ բացահայտված չեն, սակայն հիմքեր կան ենթադրելու, որ զարգացող թունավորումները պայմանավորված են ստերոիդային, մասնավորապես գլյուկոկորտիկոստերոիդների փոխանակության խախտումներով:

Տոքսիդերմիա հարուցող ֆակուլտատիվ տոքսիկանտներից են բազմաթիվ դեղամիջոցներ, մասնավորապես անտիպիրինը, սալիցիլատները, հակաբիոտիկներից՝ պենիցիլինը, ստրեպտոմիցինը, սինտոմիցինը, բիոմիցինը (քլորոտետրացիկլին), սուլֆանիլամիդային պատրաստուկները, ինչպես նաև արսենի, սնդիկի, թալիումի միացությունները:

Ալերգիկ տոքսիդերմերի կլինիկական նկարագրերը բավականին տարբեր են: Դրանք կարող են դրսևորվել որպես հետքային կամ խտացված էրիթեմներ, հանգուցային ցան, ալ կարմիր, հիպերպիզմենտացիայի օջախներ: Տոքսիդերմերի ծագման մեխանիզմները բավարար ուսումնասիրված չեն, սակայն մեծ հավանականությամբ տարբեր նյութերի և տարբեր անհատների դեպքում դրանք նույնը լինել չեն կարող: Հնարավոր պատճառները են՝ քսենոբիոտիկի իմունատոքսիկ ազդեցությունը, տոքսիկանտի նկատմամբ գոյություն ունեցող բնածին անհամատեղելիությունը, մաշկում տոքսիկ նյութի կուտակումները և քրոնիկական պրոցեսների հարուցումը:

### 8.6. Ախտահարում արսեն-օրգանական միացություններով

Ռազմական նպատակով թունավոր գազեր կիրառելու գաղափարը պատկանում է հայտնի քիմիկոս Ներնստին: Առաջին համաշխարհային պատերազմի տարիներին որպես քիմիական զենք կիրառվել են շուրջ 130 000տ (40 անուն) գերթունավոր միացություններ:

Տարբեր ժամանակաշրջաններում ռազմական արդյունաբերության մեջ կիրառվել են նյութեր, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 8.5-ում:

Աղյուսակ 8.5

Ֆոսգեն	արսին	քլորցիան	զարին	իպրիտ	լուիզիտ
COCl <sub>2</sub>	AsH <sub>3</sub>	ClCN	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -(PO)FCH <sub>3</sub>	(ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> AsCl <sub>2</sub>

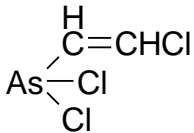
Ներկայացված ռազմական թույների շարքում մասնավորապես ուշադրության են արժանի արսեն-օրգանական միացությունները:

Դրանք ճարպային ցնդող նյութեր են, որոնք, հեշտությամբ ներթափանցելով կենսաբանական պատնեշներով, հարուցում են մաշկի, աչքերի, շնչառական օրգանների ախտահարումներ: Տեղային ազդեցությունից բացի, ցուցաբերելով ընդհանուր տոքսիկ ազդեցություն, արսեն-օրգանական միացությունները բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում խանգարում են ածխաջրային փոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ֆունկցիաները: Արդյունքում հիմնականում տուժում են ածխաջրային փոխանակության նկատմամբ առավել զգայուն օրգանները՝ ԿՆՀ-ն, այդ թվում նաև երկարավուն ուղեղի անոթաշարժ կենտրոնները և շնչառական համակարգը:



### 8.6.1. Լուիզիտ

Լուիզիտի թունավոր ազդեցության հիմքում հիդրոլիզի գործընթացում առաջացող եռավալենտ արսենի օքսիդի փոխազդեցությունն է սպիտակուցների սուլֆհիդրիլ խմբերի հետ:



Նկար 8.6. Լուիզիտի մոլեկուլի կառուցվածքը

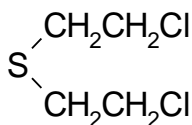
Ընդ որում՝ փոխազդելով սպիտակուցի մոլեկուլում հարևան դիրքերում գտնվող սուլֆհիդրիլ (SH) խմբերի հետ, այն անդարձելիորեն պաշարում է ֆերմենտին՝ առաջացնելով կայուն ցիկլիկ միացություններ: Այդպիսի ֆերմենտներից են պիրուվատօքսիդազը, կարբօքսիլազը, սուկցինդեհիդրոգենազը և ավելի քան 100 ֆերմենտ: Առաջացող կառուցվածքային փոփոխությունների հետևանքով ընկրճվում է վերջիններիս ակտիվությունը:

Նյութի ազդեցությամբ լայնանում են անոթների (հատկապես մազանոթների) պատերը, կտրուկ մեծանում է դրանց թափանցելիությունը: Արդյունքում հյուսվածքներն այտուցվում են, իսկ արյունամատակարարումը՝ խանգարվում: Լուիզիտի ազդեցությունից 30 րոպե անց մաշկի ախտահարված հատվածում դրսևորվում է էրիթեմա, իսկ 12 ժամ հետո ձևավորվում են փոքր բուշտեր, որոնք կարող են վերածվել խոցի՝ լցված արսեն և մեծաքանակ լեյկոցիտներ պարունակող պղտոր հեղուկով:

Առաջին օգնության դեպքում մաշկի ախտահարված հատվածից հեռացնում են թույնը՝ օգտագործելով յոդի սպիրտային թուրմ, 3%-անոց սոդայի լուծույթ կամ քլորամին, իսկ բուժելու նպատակով կիրառում են 10%-անոց դիմեթիլներկապտոպրոպանոլ (բրիտանական անտիլուիզիտ) պարունակող քսուր:

### 8.6.2. Իպրիտ

Յուղանման լիպոֆիլ հեղուկ է, մանանեխին բնորոշ հոտով: Այն վատ է լուծվում ջրում, սակայն հեշտությամբ ներծծվում է ծակոտկեն նյութերի, յուղաներկերի, սննդանյութերի մեջ՝ դրանք դարձնելով կիրառման համար խիստ վտանգավոր:



Նկար 8.7. Իպրիտի մոլեկուլի կառուցվածքը

Տեղային ազդեցության արդյունքում հարուցում է մաշկի, աչքերի, շնչուղիների, ԱՍՏ-ի ախտահարումներ, իսկ ներծծման դեպքում՝ ախտահարումների համալիր, որի հիմքում արյունաստեղծման և նյութափոխանակության խոր խանգարումներն են: Թեպետև իպրիտը (դիքլորդիեթիլսուլֆիդ) քիչ ցնդող նյութ է, բայց շնորհիվ բարձր թունայնության՝ անզամ բնական գոլորշիացման դեպքում ստեղծվող կոնցենտրացիաները լրիվ բավարար են մահացու ախտահարումներ առաջացնելու համար:

Ձրում դանդաղ հիդրոլիզվելով՝ իպրիտն առաջացնում է աղաթթու և ոչ թու-

նավոր թողնելով: Ի պրիտի լրիվ հիդրոլիզ հնարավոր է մեծ քանակությամբ ջրի դեպքում (1գ ի պրիտին 2000գ ջուր), իսկ լրիվ հիդրոլիզի համար անհրաժեշտ է, որ ի պրիտն ամբողջությամբ լուծվի, մինչդեռ նորմալ պայմաններում նրա լուծելիությունը ջրում աննշան է: Այդ իսկ պատճառով ջրի տակ եղած ի պրիտը երկար ժամանակ պահպանում է թունավորությունը: Մաշկի ախտահարման տոքսիկ չափաբաժինը նարդու դեպքում 10-50 մգ/կգ է:

**Թունավոր ազդեցության մեխանիզմը:** Անկախ օրգանիզմ ներթափանցման ձևից և ախտահարվող հյուսվածքի բնույթից, բոլոր դեպքերում պահպանվում են թույնի ազդեցությանը բնորոշ առանձնահատկությունները՝ բորբոքային պրոցեսների դանդաղ զարգացումը և վերականգնողական պրոցեսների արտակարգ ընկճվածությունը:

Թունավորման դեպքում առավելագույնը տուժում են բարձր միտոտիկ ակտիվությամբ հյուսվածքները (ոսկրածուծը, մաշկը, լորձաթաղանթները, ավշային հյուսվածքները): Թերևս հարկ է նշել, որ մաշկում առաջնահերթ ախտահարման են ենթարկվում էպիթելի հիմքային (բազալ) շերտի արագ բաժանվող բջիջները, որոնց հետ կապվում է ներթափանցող թույնի 10%-ը: Մաշկի հետ շփման պրոցեսում թույնի 80%-ը գոլորշիանում է, 10%-ը տեղայնացվում է մաշկում, մնացածը բաշխվում է օրգանիզմում:

***Ախտահարումն ընթանում է երկու փուլով՝***

Սուր փուլը ներառում է ֆիբրոբլաստների, մակերեսային մազանոթների և վեճուկների էնդոթելիումների քայքայումը՝ պայմանավորված ի պրիտի ուղղակի ցիտոտոքսիկ ազդեցությամբ:

Յետաձգված փուլը բնութագրվում է էպիդերմիսի հիմքային շերտի բջիջների քայքայմամբ, անոթային թափանցելիության ինտենսիվացմամբ, նեյտրոֆիլների միգրացիայով և բուշտերի ձևավորմամբ:

Գոյություն ունի մաշկի՝ ի պրիտով ախտահարման ծանրության երեք աստիճաններ.

Թեթև ձևի դեպքում լատենտ ժամանակահատվածից հետո, որը տևում է 6-8ժ, ազդեցության տեղում հայտնվում է արևայրուքին բնորոշ կարմրություն և քոր, իսկ մի քանի օր անց՝ ախտահարման տեղանքում ձևավորվում է գերպիզմենտավորում, որը պայմանավորված է մելանինի մեծ քանակներ պարունակող քրոմատոֆորների թվի աճով: Այդ բջիջները հիմնականում կուտակվում են մաշկի և վերնամաշկի վերին՝ ներառյալ եղջերային շերտերում:

Միջին աստիճանի ախտահարումների դեպքում՝ ազդեցությունից մոտ 24ժ անց էրիթեմների ծայրային հատվածներում երևում են պղպաղակներ, որոնք այնուհետև վերածվում են առավել խոշոր չափերի, իսկ չորրորդ օրը բորբոքման տիրույթում մաշկը ստանում է բալակարմիր պիզմենտավորում, որը 6-8 շաբաթվա ընթացքում մգանում է, իսկ որոշ հատվածներում՝ սևանում:

Ծանր թունավորումների դեպքում ախտահարման տիրույթում սկզբում ձևավորվում են պղպաղակներ, այնուհետև ցավոտ խոցեր, որոնք ներառում են մաշկի ողջ տարածքը: Յյուսվածքաբանական հետազոտություններից հայտնա-

բերվում են քայքայված էպիթելային հատվածներ, լայնացած մազանոթներ և վե-  
նուլներ՝ հատկապես քրոնագեղձերի և ֆոլիկուլների շուրջը և հիպոդերմում:  
Վենուլներում հայտնաբերվում է ֆիբրին: Բորբոքային ինֆիլտրացիան սահմա-  
նափակ է, և բոլոր փոփոխությունները տարբերվում են մաշկի քիմիական այր-  
վածքից, որտեղ գերակշռում են բնափոխման, մակարոնան, անոթների խցա-  
նումներով արտահայտված հյուսվածքների կնճռոտման դրսևորումները:

Նախահոսպիտալային փուլում՝ մինչև առաջին օգնությունը, ախտահար-  
ված մաշկից թույնը հեռացնելու նպատակով օգտագործվում են հակաքիմիա-  
կան հատուկ բարձիկներ: Թունավոր նյութերը հեռացնելուց հետո կարելի է օգ-  
տագործել նաև քլորամին-Դ (փոշու կամ 10%-անոց լուծույթի ձևով, սողա կամ  
կալցիումի հիպոքլորիտի նույն կոնցենտրացիայի լուծույթ): Իպրիտի համար  
դեռևս հայնաբերված չէ սպեցիֆիկ հակաթույն:

### **8.7. Ախտահարում օրգանական լուծիչներով**

Դերմատոտոքսիկության առումով օրգանական լուծիչներից հատկապես  
նշանակություն են ձեռք բերել չհագեցած և արոմատիկ միացությունները: Լինե-  
լով լիպոֆիլ նյութեր՝ դրանք հեշտությամբ ներթափանցում են մաշկ և ներծծվում  
արյան մեջ (տե՛ս «Իմունատոքսիկ» բաժինը): Միաժամանակ մաշկի վրա թող-  
նում են գրգռող ազդեցություն:

Օրգանական լուծիչները բջջային մակարդակով ազդում են որպես անո-  
թային թույներ՝ ախտահարելով էնդոթելիումի բջիջները: Դրանց ազդեցությունից  
էապես փոփոխվում են մաշկի պատմեշային հատկությունները, որը բազմաթիվ  
տոքսիկանտների համար դառնում է թափանցելի:

Մաշկային ախտահարումներն արտահայտվում են բարդության տարբեր  
աստիճանի դրսևորումներով՝ շփումային դերմատիտով, թեթև էրիթեմից մինչև  
վերնամաշկի մեռուկացում, էկզեմային ցանով և մաշկի այրվածքներով: Չեղուկ  
ածխաջրածինների (բենզին) և որոշ արոմատիկ ածխաջրածինների (բենզոլ,  
քսիլոլ) երկարատև ազդեցությունից մաշկը յուղազրկվում և չորանում է, իսկ  
տևական շփման դեպքում առաջանում են բորբոքային պրոցեսներ և ճեղքվածք-  
ներ: Բարձրամոլեկուլային ճարպային լուծիչները պրոֆեսիոնալների, այդ թվում  
նաև վարորդների շրջանում հաճախ են դառնում ճարպային ֆոլիկուլիտների  
զարգացման պատճառ: Բջջային մակարդակով օրգանական լուծիչները ազդում  
են որպես անոթային թույներ՝ ախտահարելով էնդոթելիումի բջիջները: Լուծիչը  
մաշկից հեռացնելու նպատակով անհրաժեշտ է ախտահարված հատվածը լվա-  
նալ ջրով և օճառով:

### **8.8. Ախտահարում ալդեհիդներով**

Ալդեհիդների (ֆորմալդեհիդ, ակրոլեին, գլուտարալդեհիդ) ազդեցությունը  
մաշկի վրա ուղեկցվում է գրգռման և էրիթեմայի դրսևորումներով: Այդ նյութերի՝  
մաշկի հետ կրկնվող շփման հետևանքով առաջանում է հյուսվածքների սենսի-  
բիլիզացիա, զարգանում են ալերգիկ շփումային դերմատիտ, էկզեմա: Բազմա-  
թիվ ալդեհիդներ՝ լինելով ցնդող հեղուկներ, մաշկից բացի, միաժամանակ հա-

րուցում են աչքերի և շնչնշուղիների ախտահարում (տե՛ս «Պուլմանոտոքսիկոթյուն»):

**Ֆորմալդեհիդ** ( $\text{CH}_2\text{O}$ ): Արդյունաբերության մեջ այս նյութն առավել հաճախ է դառնում ալերգիկ շփումային դերմատիտի պատճառ: Միաժամանակ հայտնի են ֆորմալդեհիդ պարունակող բազմաթիվ նյութեր (սոսիմձը, ֆունգիցիդները, կոնսերվանտները, արհեստական կաշին, լուսանկարչական պարագաները), որոնց դերմատիտ հարուցելու վտանգը պայմանավորված է հատկապես ալդեհիդային բաղադրամասով: Թունավորումները կանխելու լավագույն մեթոդը դրանց հետ ուղղակի շփումից խուսափելն է: Ակրոլեինը և գլուտարալդեհիդը գրգռում են աչքի և շնչառական ուղիների լորձաթաղանթները: Անհրաժեշտ է նշել, որ օրգանիզմ անցնելու դեպքում՝ ալկոլեինի կենսափոխարկման հետևանքով մեծանում է վերջինիս ցիանջրածին առաջացնելու հավանականությունը:

Կրկնվող շփումներն այս նյութերի հետ (թեև հազվադեպ, քան ֆորմալդեհիդի) կարող են հարուցել գերզգայնություն: Կառուցվածքային տարբերություն ցուցաբերող ալդեհիդների դեպքում խաչաձև գերզգայնության ռեակցիա հայտնաբերված չէ:

### **8.9. Ախտահարում էպօքսիդներով և էպօքսիդային խեժերով**

Օքսիրանը ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) կամ էթիլեն օքսիդը սովորական պայմաններում գազ է, իսկ ցածր ջերմաստիճաններում՝ անգույն հեղուկ՝ եթերին բնորոշ հոտով: Կիրառվում է օրգանական սինթեզում, գյուղատնտեսության մեջ (որպես թունաքիմիկատ) և կենցաղում (որպես ախտահանիչ միջոց): Ցուցաբերում է թմրաբեր և ընդհանուր տոքսիկ ազդեցություն, իսկ մաշկին և աչքերին անցնելու դեպքում առաջացնում է այրվածքներ: Սուր և ենթասուր ինտոքսիկացիաների դեպքում առաջացնում է դեմքի կարմրություն, ուժեղ գլխացավեր, գլխապտույտ, խոսքի աղավաղում, սրտի ռիթմի խանգարումներ, ցավ ոտքերում, որը դրսևորվում է անվստահ քայլվածքով: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում վերջույթների առավել ծայրամասային հատվածներում առաջացնում է մշտական ցավի համախտանիշ: Էպօքսիդային թունավորումներին բնորոշ են մարսողական խաթարումները, խիստ արտահայտված ալերգիկ ռեակցիաները:

**Էպօքսիդային խեժեր:** Սրանք խեժից, պնդեցուցիչից և ռեակտիվային ազդանյութից բաղկացած համակարգեր են, որոնց երբեմն ավելացվում են նաև պլաստիֆիկատորներ, ներկեր, ապակի և այլ հավելումներ: Էպօքսիդային խեժերը կիրառվում են կենցաղում, այդ թվում նաև մետաղների և պլաստմասսաների համար սոսիմձ պատրաստելու նպատակով: Խեժերով հարուցվող հիմնական ախտահարումները դրսևորվում են շփումային ալերգիկ դերմատիտների ձևով: Դերմատիտի դրսևորումները չի սահմանափակվում միայն մատների ծայրերի ախտահարումներ, այլ շարունակական պրոցեսը տարածվում է նախաբազկի, վզի և դեմքի շրջանում:

Առաջին օգնության դեպքում տրվում է սրտային միջոցներ, ներարկվում է գլյուկոզի 40%-անոց լուծույթ՝ 25մլ ասկորբինաթթվի հետ, վիտամիններ B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>,

B<sub>12</sub>, կալցիումի պրեպարատներ, իրականացվում է թթվածնի երկարատև ինհալացիա:

### 8.10. Ախտահարում թթուներով

Թունաբանության առումով անօրգանական թթուների մեջ առավելապես կարևորվում է քրոմական թթվով Cr(VI) հարուցվող ախտահարման մեխանիզմների բացահայտումը: Բացի այն, որ բոլոր թթուներին բնորոշ է հյուսվածքային pH-փոփոխություններ, այս թթուն, իր օքսիդիչ հատկությունների պատճառով, կենսահամակարգերում առաջացնում է լուրջ փոփոխություններ. այն հարուցում է հյուսվածքների օքսիդացում՝ վերականգնվելով մինչև Cr(III) միացությունների: Պրոֆեսիոնալների համար առավելապես վտանգավոր նյութ է քրոմական և ծծմբական թթուների խառնուրդը, որի հետ մաշկի համեմատաբար կարճատև շփումը հանգեցնում է ոչ միայն վերջինիս ախտահարման, այլև նյութի ներծծմանը օրգանիզմի ներքին միջավայր: Չարկ նշել, որ մաշկի մակերևույթի ընդամենը 1%-ի խոր ախտահարումը թթվով նրա ներծծվող ազդեցության շնորհիվ հանգեցնում է համընդհանուր տոքսիկ ազդեցության զարգացմանը (առավելապես երիկամային բնույթի), իսկ 10%-ի դեպքում մեծանում է մահացու ելքի հավանականությունը: Առաջանում է ցավ այրվածքի շրջանում, փորլուծություն, ստամոքսային արյունահոսություն: Կլինիկական հետազոտությունների արդյունքում դրսևորվում են հենոլիզի ախտանշաններ և բացահայտվում լյարդի և երիկամների անդարձելի փոփոխություններ: Առաջին օգնությունը անհրաժեշտ է կազմակերպել հրատապ: Թեթև ախտահարումների դեպքում սահմանափակվում են վնասված մակերեսը ջրով մշակելով, իսկ մաշկի խոր ախտահարման և տոքսիկանտի ներծծման դեպքում՝ նատրիումի թիոսուլֆատի, լակտատի կամ ցիտրատի տեղային նշանակումով: Որոշ մասնագետներ առաջարկում են նատրիումի թիոսուլֆատի, դիմերկապտոլի, ԷԴՏԱ-ի կալցիումական աղի նաև համակարգային նշանակում: Փորձնականորեն դրական արդյունք է նկատվել արյան փոխներարկման և հենոդիալիզի դեպքում:

**Ֆտորջրածնական (պլավիկյան թթու):** Ֆտորջրածնական թթուն (HF) անգույն, ցնդող հեղուկ է կամ գոլորշի, կծու հոտով և զրգռող ազդեցությամբ: Ցուցաբերում է արտահայտված կերամաշիչ հատկություններ: Ախտահարող ազդեցության հիմքում առկա է երկու մեխանիզմ՝

1. Առաջինը հյուսվածքային pH-ի փոփոխությունն է (թթվի դիսոցման հետևանքով և H<sup>+</sup> ի առաջացմամբ, որը հատուկ է բոլոր թթուներին):

2. Մյուս հատկությունը պայմանավորված է ֆտոր իոնի՝ բջիջներ և հյուսվածքներ ներթափանցելու սպեցիֆիկ հատկությամբ:

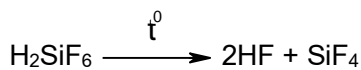
Ֆտորի իոնը կալցիումի հետ քիմիական փոխազդեցության հետևանքով առաջացնում է ջրում անլուծելի աղ, որի հետևանքով ազատ կալցիումի կոնցենտրացիան փոքրանում է՝ անբարենպաստ անդրադառնալով բջջային մետաբոլիզմի, կենսաբանական թաղանթների ամբողջականության վրա: Ինչպես այլ ազրեսիվ հեղուկներով, այնպես էլ ֆտորջրածնական թթվով հարուցված ախտահարումների ծանրության աստիճանը որոշվում է թթվի կոնցենտրացիայով, ախտահարված հատվածի մակերեսով, շփման տևողությամբ:

Եթե թթվի կոնցենտրացիան փոքր է 20%-ից, ախտահարման կլինիկական նկարագիրը դանդաղ այտուցն է և հյուսվածքների նեկրոզը, որը դրսևորվում է 20ժ և ավելի հետո, մինչդեռ թթվի կոնցենտրացիայի 50%-ից ավելիի դեպքում հարուցվում է «ոչ դանդաղ այրվածքներ» և հյուսվածքների արագ մեռուկացում: Չնայած կիրառվող միջոցառումներին՝ բջիջների ախտահարումը հարաճող է. առաջանում են նախ՝ պղպաշակներ, այնուհետև՝ թթվի ազդեցության հատվածում ընթանում է մեռուկացում, իսկ ծանր դեպքերում ախտահարվում են մոտակա հյուսվածքները և նույնիսկ ոսկրային համակարգերը:

Ֆտորջրածնական թթվով (HF) հարուցվող ախտահարումների դեպքում որպես առաջին օգնություն արդյունավետ է ախտահարված հատվածում կալցիումի գլյուկոնատի լուծույթի (0,5մլ/սմ<sup>2</sup>) ներարկումը: Հեռանկարային է ներգարկերակային ներարկումը 4ժ տևողությամբ (10մլ 10%-անոց գլյուկոնատի լուծույթ 50մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթին): Անհրաժեշտ է ախտահարված հատվածը մշակել ֆտորի հետ անլուծելի միացություններ առաջացնող նյութերի լուծույթներով (մագնեզիումի օքսիդի լուծույթ, կալցիումի գլյուկոնատ, ամոնիումի աղեր): Ցավի համախտանիշը վերանում է 2 ժամվա ընթացքում:

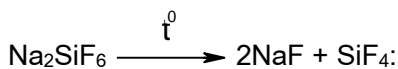
### 8.11. Ֆտորսիլիկատներ

Ֆտորսիլիկատները սիլիցիումֆտորաջրածնական թթվի աղերն են, որոնցից թունաբանական առումով հատկապես հետաքրքրության է արժանի նատրիումի սիլիկաֆտորիդը (Na<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>): Վերջինիս հիդրոլիզը կարող է հանգեցնել մաշկի խոր այրվածքներ հարուցող սիլիցիումֆտորաջրածնական թթվի առաջացմանը: Նշված ախտածնության հիմքում ներքոբերյալ քիմիական փոխարկումն է՝



Նկար 8.9

Ֆտորսիլիկատների չոր աղերի քայքայումը ընթանում է հետևյալ ռեակցիային համապատասխան՝



Նկար 8.10

### 8.12. Ախտահարում հիմքերով

Հիմքերով (KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>) հարուցվող մաշկային ախտահարումները ուղեկցվում են փխրուն և դոմդողանանման դեղին կեղևի կազմավորմամբ: Ի տարբերություն թթուների՝ հյուսվածքների ախտահարման վտանգը հիմքերով ավելի մեծ է (օրինակ՝ նատրիումի հիդրօքսիդը ճարպերը օճառացնելու, սպիտակուցները բնափոխելու հետևանքով կարող է առաջացնել մաշկային ծածկույթների առավել խոր ախտահարումներ): Ախտահարման աստիճանը պայմանավորված է նյութի կոնցենտրացիայով, ծածկույթների հետ շփման ժամանակահատվածով: 1N-ոց NaOH-ով ախտահարված նախաբազկի մաշկի կենսազննուկի հե-

տագոտությունն ապացուցում է էպիթելի լրիվ դեստրուկցիայով ավարտվող (60 րոպեի ընթացքում) հարաճուն բորբոքային պրոցեսների առկայությունը: Բացի մաշկից, հիմքերը կարող են ախտահարել նաև աչքերը, շնչուղիները, ԱՍՏ-ն: Ցեմենտի որոշակի տեսակներ, լինելով կալցիումի սիլիկատի խառնուրդ՝ տարբեր բաղադրության այլումինի, կալցիումի այլումինատի և երկաթի օքսիդների հետ, խառնվելով ջրի հետ՝ առաջացնում են համապատասխան օքսիդների հիդրատներ (հիմքեր)՝ լուծույթի pH-ը բարձրացնելով մինչև 12: Նման լուծույթների հետ անգամ կարճատև շփումը հանգեցնում է մաշկային լուրջ ախտահարումների: Առաջին օգնության նպատակով ախտահարված հագուստը հանելուց հետո, անհրաժեշտ է մաշկի ախտահարված հատվածը մշակել ջրով, տարածուն այրվածքի դեպքում կիրառել աջակցող թերապիա, ներառյալ թթվածնի նշանակում, հեղուկների փոխներարկում:

### **8.13. Ֆտալաթթվի անհիդրիդ**

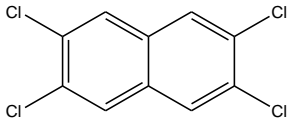
Ֆտալաթթվի անհիդրիդը կիրառվում է պոլիմերային նյութերի, ներկանյութերի, քսուլքների արտադրությունում: ՍԹԿ-ն  $1 \text{ մգ/մ}^3$  է: Դրանք օրգանիզմ է ներթափանցում առավելապես շնչառական օրգաններով, իսկ վերջինիս գոլորշիները գրգռիչ ազդեցություն են թողնում մաշկի և լորձաթաղանթների վրա, հեռանում՝ մեզով: Սուր թունավորումները հանգեցնում են գիտակցության կորստի, կերակրափողի ցավերի, որոնք ուղեկցվում են կարճատև շնչափութային դրսևորվող նոպաներով: Քրոնիկական ինտոքսիկացիաները հանգեցնում են ռիմիտի, ֆարինգիտի, բրոնխիտի, հաճախ ասթմատիկ բնույթի ախտահարումների: Ֆտալաթթվի անհիդրիդով թունավորումներին բնորոշ է մաշկային ծածկույթների ախտահարումը, ընդհուպ էկզեմա (թրմոր): Մաշկին անցնելու դեպքում հնարավոր են I և II աստիճանի այրվածքներ:

Թունավորումների դեպքում առաջին օգնությունը ներառում է մաքուր օդ, աչքերի վաճում սոդայի 2%-անոց լուծույթով: Խորհուրդ է տրվում էֆեդրինի 3%-անոց լուծույթի, սանորինի կամ անոթասեղմիչ այլ միջոցների կիրառում քթում և հիմնային ինհալացիա:

### **8.14. Բազմահալեգենացված, բազմացիկլիկ ածխաջրածիններ**

#### **8.14.1. Քլորացված նավթալեներ և բիֆենիլներ**

Բարձրագույն քլորացված նավթալեների սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան  $0,5 \text{ մգ/մ}^3$  է, իսկ քլորացված բիֆենիլներիինը՝  $1 \text{ մգ/մ}^3$ : Օրգանիզմ են ներթափանցում ցողաշիթերի ձևով, ինչպես նաև ներծծվում մաշկով: Այս նյութերով հարուցվող քրոնիկական թունավորումներն առավել հաճախ առաջացնում են մաշկային հիվանդություններ (հիմնականում դեմքի և պարանոցի շրջանում): Նյութի հետ շփման դադարից և համապատասխան բուժման կուրսը ավարտելուց հետո մաշկային ախտահարումների թեթև և միջին ձևերը վերանում են անհետևանք, մինչդեռ ծանր ձևերն ապաքինվում են դանդաղ՝ թողնելով սպիներ:

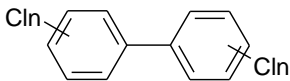


**Նկար 8.11.** 2,3,6,7-տետրաքլորոնաժվալեն

Այս շարքի նյութերի որոշ ցնդող ներկայացուցիչներ կարող են առաջացնել ֆոտոդերմատիտներ, մաշկի բաց հատվածների կարմրություն, այտուց և քոր, որը բավականին ինտենսիվ է դառնում արևի լույսի կամ ՈՒՄ ճառագայթներով հարուստ արհեստական լույսի ազդեցությամբ: Սուր ֆոտոդերմատիտների դեպքում կիրառվում են սառը թրջոցներ (թորային), իսկ գիշերները՝ ինդիֆերենտ քսուքներ և մածուկներ: Ֆոլիկուլիտների դեպքում կիրառում են մեթիլենային կապույտի, բրիլիանտ կանաչի 1-2%-անոց սպիրտային լուծույթներ և ծածկում ստրեպտոցիդի, պենիցիլինի, ստրեպտոմիցինի քսուքների վիրակապերով: Ախտահարման դեպքում ցուցվում է մեծ քանակներով վիտամին A, իսկ հեպատիտի բուժումն իրականացվում է սովորական եղանակներով:

**8.14.2. Բազմաքլորացված բիֆենիլներ**

Բազմաքլորացված բիֆենիլները ծայրահեղ թունավոր նյութեր են, որոնք պարունակվում են օդում, ջրում և ըմպելիքներում: Դրանցից են նաև պոլիքլորբենզոլները (ՊՔԲ), որոնց կիրառական նշանակությունը նպատակաուղղված է՝ դրանցով ներծծված փայտանյութը բռնկումից պաշտպանելու նպատակին: Դրանք պարունակվում են գործնականորեն ցանկացած մարդու օրգանիզմում, հատկապես ծովափնյա գոտիներում ապրող բնակիչների շրջանում:



(n=1,...9) **Նկար 8.12.** Բազմաքլորացված բիֆենիլներ:

Օրգանիզմից կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը 33-34 ամիս է: Ինչպես բոլոր քլոր ածխաջրածիններով, այնպես էլ քլորացված բիֆենիլներով (հեղուկ կամ պինդ) քրոնիկական թունավորումները հանգեցնում են մաշկային հիվանդությունների առաջացմանը: Դրանց շփումը մաշկի հետ հանգեցնում է ալերգիկ դերմատիտի և ֆոտոդերմատիտի առաջացմանը:

**8.15. Նիկել (Ni) և դրա միացություններ**

Նիկելը պատկանում է օրգանիզմին պայմանականորեն անհրաժեշտ տարրերի շարքին: Մարդու օրգանիզմում պարունակվում է 10 մգ նիկել, որից 18%-ը կենտրոնացված է մաշկում: Պլազմայում դրա բաղադրությունը 2,6 մգ/լ է, որի 96%-ը կապված է ալբումինի հետ:

Բջջային հյուսվածքներում նիկելի գերակշռող ձևը դրա երկարժեք միացություններն են [Ni(OH)<sub>2</sub>, NiO]: Վատ լուծելիության պատճառով վերջիններս թունավորման վտանգը փոքր է: Նույն պատճառով է հիմնավորվում նաև եռավալենտ օքսիդի (Ni<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ցածր թունայնությունը, թեև հարկ է նշել, որ նիկելի դժվարալուծ արսենիդները (NixAs<sub>5</sub>) ցիտոստատիկ ազդեցության պատճառով ձեռք են բերել



թունաբանական նշանակություն: Չարորակ գոյացությունները հաճախ ծագում են մետաղական նիկելի, նիկելի օքսիդի, նիկելի սուլֆիդի փոշու ինհալացիոն ազդեցությունից, որի ապացույցը նիկելի հայտնաբերման դեպքերն են ՌՆԹ-ում: Իսկ վերջինիս, ինչպես նաև մուկլեոտիդների կազմը համալիրագոյացման արդյունքում արդեն իսկ փոփոխվում է:

Կենսահամակարգերում ընթացող համալիրագոյացման և (4, 5, 6 կոորդինացիոն թվերով) և օրգանիզմում երկար պահպանվելու ունակությամբ է պայմանավորվում նիկելի միացությունների ազդեցությունը ժառանգական համակարգերի վրա:

Նիկելի թունավոր ազդեցությունը կտրուկ ընկնում է միջավայրի հիմնայնության աճին զուգընթաց ( $pH > 6$ -ից), որը հետևում է կենսահամակարգում առաջացող հիդրօքսահամալիրի  $[Ni(OH)]^+$ -ի հավասարակշռության հաստատունի լոգարիթմական արժեքից  $[Ni(OH)]^+ = Ni^{2+} + OH^-$  ( $pK_{\text{ամլ}}=5$ ):

Չեղևաբար, երբ համակարգի թթվահիմնային հավասարակշռությունը բնութագրող ցուցանիշը գերազանցում է թույնի իոնացման հաստատունին ( $pH > pK$ ), թունայնությունը օրգանիզմում նվազում է, քանի որ  $Ni^{2+}$ -ի կոնցենտրացիան փոքրանում է:

Թունայնությունն ի հայտ է գալիս նաև ցողաշիթերի ներթափանցման դեպքում:

Բրոնխային ասթմայով, հայմորիտով և հարբուխով հիվանդների արյան մեջ նիկելի պարունակությունն ավելին է, քան առողջ մարդկանց դեպքում: Նիկելը հատկապես վտանգավոր է մետաղագործական ձեռնարկություններում աշխատողների համար, որն առավելապես դրսևորվում է տոքսիկանտի շնչուղիներում ախտահարում առաջացնելու ունակությամբ:

Ի տարբերություն պղնձի ( $Cu^{2+}$ ), կադմիումի ( $Cd^{2+}$ ) և սնդիկի ( $Hg^{2+}$ )՝ նիկելը չի մասնակցում գլուտաթիոն S-տրանսֆերազի թիոլային խմբերի պաշարմանը: Սակայն մյուս փափուկ թթուների նման՝ ( $Ni^{2+}$ ) միացությունները նույնպես ակտիվազրկում են ագետիլ խոլին էսթերազը:

### 8.16. Քրոմը (Cr) և դրա միացությունները

**Թունաբանական նշանակությունը:** Շրջակա միջավայրի աղտոտումը քրոմի միացություններով պայմանավորված է բարձրորակ պողպատների հալույթի, կաշվի մշակման, ներկանյութերի արդյունաբերության և գյուղատնտեսության մեջ (որպես վնասատուների դեմ պայքարի միջոց) դրանց կիրառմամբ:

Սուր թունավորումները (առաջանում է միայն «քրոմպիկի» փոշու ( $K_2Cr_2O_7$ ) բարձր կոնցենտրացիաներից) հազվադեպ են պատահում: Թունավորման ախտանշաններն են գլխապտույտը, լորձաթաղանթների գրգռումը, փսխումը, երիկամային ֆունկցիայի ախտահարումները:

Մաշկի և քթի միջնապատի լորձաթաղանթի վրա  $Cr(VI)$  միացությունների քրոմիկական ազդեցության դեպքում առաջանում են խոր խոցոտումներ («քոչնի աչքեր»): Հնարավոր են ալերգիկ բնույթի շփումային դերմատիտների (մետաղական քրոմի հետ շփման պրոցեսում), ալերգիկ ռինոպաթիայի, բրոնխային ասթ-

մայի, տրախեաբրոնխիտի, պնևմոսկլերոզի զարգացում: Քրոնիկական թունավորումները կարող են թոքերի էմֆիզեմայի, ֆիբրոզի և քաղցկեղի առաջացման պատճառ դառնալ: Միաժամանակ դիտվում են ստամոքսի, տասներկուամտնյա աղիքի խոցային հիվանդություններ, լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ, միկրո-հեմատուրիա, ալբումինուրիա, ոչ արտահայտված սակավարյունություն: Մասնագիտական բերումով քրոնի միացությունների հետ շփում ունեցող անձանց շրջանում՝ թոքերի քաղցկեղը դիտվում է որպես պրոֆեսիոնալ հիվանդություն, և այդ կապը հատկապես համոզիչ է այն դեպքում, երբ քաղցկեղը զարգանում է տոքսիկ պնևմոսկլերոզի և քրոնի քրոնիկական ազդեցության զուգորդմամբ (տես «Քիմիական կանցերոգենեզ»):

### 8.17. Ցինկի քլորիդ

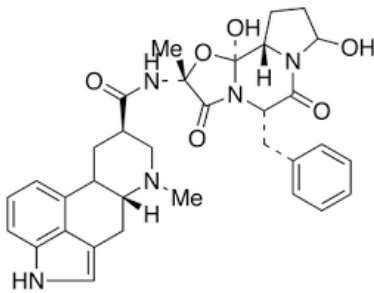
Թեև ցինկի քլորիդով ( $ZnCl_2$ ) քրոնիկական թունավորումներն հարուցում են վերին շնչառական ուղիների և բրոնխների լորձաթաղանթների ախտահարում (պուլմանոտոքսիկ նյութեր), սակայն ցինկի աղերի սենսիբիլիզացնող ազդեցությունից հնարավոր է նաև ալերգիկ դերմատիտի զարգացում:

# ԲԱԺԻՆ 9. ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՆՑԵՐՈՂԵՆՆԵՋ

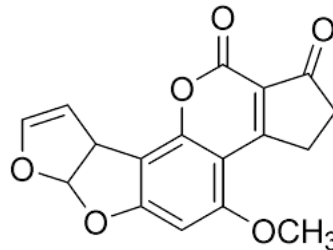
## 9.1. Կանցերոգենների դասակարգումը

Կանցերոգեններ են կոչվում քիմիական այն նյութերը, որոնց ազդեցությամբ մեծանում է մարդու կամ կենդանու ուռուցքազոյացման հաճախականությունը, կամ էլ կրճատվում են դրանց զարգացման ժամկետները: Ինչպես բոլոր քսենոբիոտիկների, այնպես էլ կանցերոգենների վարքը օրգանիզմում ենթարկվում է տոքսիկոկինետիկայի ընդհանուր օրինաչափություններին, թեև օրգանիզմի վրա ունեցած ազդեցության իմաստով դրանց բնորոշ է առանձնահատկությունների որոշակի շարք:

Կանցերոգեններով զարգացող թունավորումներն ունեն հետաձգված բնույթ, քանի որ դրանք փոքր չափաքանակների և երկարատև կուտակային ազդեցության հետևանք են: Ներկայումս քիմիական կանցերոգենները հայտնաբերված են ամենատարբեր քիմիական պատկանելիության միացությունների շարքում: Դրանք են բազմացիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածինները, միտրոզո-միացությունները, արոմատիկ ամինո- և ազոմիացությունները՝ մասնավորապես 2-նավթիլամինը (նկ. 9.4): Մեծ է նաև մետաղներից, մետաղօրգանական և մետաղանօրգանական միացություններից կանխատեսվող թունավորումների վտանգը: Հատկապես խիստ վտանգավոր են որոշ տեսակի սնկերից արտադրվող և սննդանյութերը վարակող այնպիսի բնական միացություններ, ինչպիսիք են միկոտոքսինները: Դրանցից են Claviceps և Aspergillus flavus տեսակի սնկերից (նկ. 9.1) արտադրվող որոշ էրգոտոքսիններ և աֆլատոքսիններ (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>):



էրգոտամին



աֆլատոքսին - B

Նկար 9.1

Ըստ քաղցկեղածնության հետազոտության միջազգային գործակալության (ԲՀՄԳ) ներկայացրած տվյալների՝ 1971-2010թթ. ժամանակահատվածում հետազոտվել և նկարագրվել են 800-ից ավելի քիմիական ազդակներ, նյութեր և արդյունաբերական գործընթացներ, որոնք ըստ քաղցկեղածնության վտանգի գործոնի՝ դասակարգվել են չորս հիմնական խմբերում:

**Առաջին** խմբում են այն նյութերը, որոնք կանցերոգենության պարտադիր

ապացույց ունեն մարդու համար, այսինքն՝ նվազագույնը համոզիչ համաճարակաբանական բնորոշում ունեն: Դրանք թվով մոտավորապես 74-ն են: Նշված քանակից 13-ը բաժին է ընկնում արդյունաբերական գործընթացներին, 61-ը՝ քիմիական միացություններին, քրոնիկական վարակներին, վտանգավոր սովորույթներին (ծխելը), դեղերին և սննդային աղտոտիչներին:

Դրանցից հիմնականները ներկայացված են աղյուսակ 9.1-ում:

**Աղյուսակ 9.1**

**Ուռուցքազոյացման վտանգ ներկայացնող քիմիական նյութեր**

<b>Քիմիական գործոն</b>	
<i><b>Բնական և արդյունաբերական կանգեռոզեններ</b></i>	<b>Օրգան-թիրախ</b>
Ասբեստ	թոքեր, ԱՍՏ, կերակրափող
Աֆլատոքսիններ	յարդ, թոքեր
Բենզիդիմ	միզապարկ
Բենզոլ	արյունաստեղծ համակարգ
Բերիլիում և նրա միացությունները	թոքեր, ԿՆՉ
Վինիլ քլորիդ	յարդ, արյունատար անոթներ, ուղեղ, թոքեր, ավշային հանգույցներ
Ծծմբային իպրիտ	կոկորդ, կերակրափող, թոքեր
Քարածխային խեժ	մաշկ, թոքեր, միզապարկ, բերանի խոռոչ
Արսեն և նրա միացությունները	թոքեր, միզապարկ
2-Նավթիլամին	մաշկ, թոքեր
Նիկելը և նրա միացությունները	քթի խոռոչ, թոքեր
Կադմիումը և նրա միացությունները	թոքեր, շագանակագեղձ
Ռադոնը և նրա ճեղքման արգասիքներ	թոքեր
Մուր	թոքեր, մաշկ
Cr (VI) և նրա միացությունները	թոքեր, քթի խոռոչ
Էթիլենօքսիդ (էպօքսիդ )	արյունաստեղծ օրգաններ և ավշային համակարգ
<i><b>Կանգեռոզեն դեղեր</b></i>	
Ազաթիոպրին	արյուն և ավշային համակարգ, մեզենքիմա, մաշկ
Ստերոիդային էստրոգեններ	արգանդ, կաթնագեղձեր
Ոչ ստերոիդային էստրոգեններ (դիէթիլստիլբեստրոլ)	արգանդ, արգանդի վզիկ, ձվարաններ, հեշտոց, կաթնագեղձեր
1-(2-քորթիլ)-3-(4- մեթիլցիկլոհեքսիլ)-1-նիտրոզոմիզանյութ (միլերան)	արյունաստեղծ օրգաններ մաշկ
Տամօքսիֆեն	արգանդ
Հակաբեղմնավորիչներ (պերօրալ, ցիկլային կիրառման)	արգանդ, կաթնագեղձեր
Հակաբեղմնավորիչներ (պերօրալ, համակցված կիրառման)	յարդ
Համակցված բուժում ազոտային	արյունաստեղծ օրգաններ

ի պրիտով, վիճակի ստիճանով, պրոկարբազինով, պրեդնիզոլոնով	
<b>Ֆենացետին պարունակող անալգետիկ խառնուրդներ</b>	միզապարկ, երիկամներ
<b>Քլորամբուցիլ</b>	արյունաստեղծ օրգաններ
<b>Ցիկլոսպորիններ</b>	ավշային համակարգ
<b>Ցիկլոֆոսֆամիդ</b>	միզապարկ, արյունաստեղծ համակարգ
<b><u>Կանգերոզեն կենցաղային գործոններ</u></b>	
<b>Ալկոհոլ(էթանոլ, իզոպրոպիլ սպիրտ)</b>	կերակրափող, բերանի խոռոչ, լյարդ, կաթնագեղձեր, շնչափող
<b>Աղ դրած և ապխտած ձուկ</b>	քթի խոռոչ, կերակրափող, ստամոքս
<b>Ծխախոտի ծուխ, ծխել</b>	թոքեր, միզապարկ, կերակրափող, ենթաստամոքսային գեղձ
<b><u>Կանգերոզեն արդյունաբերական գործոններ</u></b>	
<b>Չուգունի և պողպատի արտադրություն</b>	թոքեր, ԱՍՏ, մաշկ, արյունաստեղծ օրգաններ, միզասեռական համակարգ
<b>Ածխի գազիֆիկացում</b>	մաշկ, թոքեր, միզապարկ
<b>Չեմատիտի հանքեր</b>	թոքեր
<b>Կոշիկի արտադրություն և վերանորոգում</b>	քթի խոռոչ, արյունաստեղծ համակարգ, միզապարկ, ԱՍՏ
<b>Ռետինի արտադրություն</b>	միզապարկ, թոքեր, մաշկ, արյունաստեղծ համակարգ, ԱՍՏ, ավշային համակարգ
<b>Կոքսի արտադրություն</b>	մաշկ, թոքեր, երիկամներ
<b>Կահուլքի արտադրություն</b>	քթի խոռոչ
<b>Ալյումինի արտադրություն</b>	թոքեր, միզապարկ, ավշային համակարգ
<b>Իզոպրոպիսպիրտի արտադրություն</b>	քթի խոռոչ, շնչափող, լյարդի անգիոսարկոմա

**Երկրորդ** խմբին պատկանող կանցերոզենները կարելի է դասակարգել երկու ենթախմբերում՝

ա) սահմանափակ կանցերոզեն մարդու և հակառակը՝ խիստ կանցերոզեն կենդանիների համար,

բ) մարդու համար հավանական կանցերոզենության վտանգ ներկայացնող քիմիական նյութեր և արդյունաբերական գործընթացներ:

Այս խմբին են պատկանում մոտավորապես 282 քիմիական միացություններ:

**Երրորդ** խմբում են ներառվում մոտ 480 միացություններ, որոնց կանցերոզենությունը դեռևս լիարժեք ապացուցված չէ:

**Չորրորդ** խմբի նյութերի համար գոյություն ունեն համոզիչ ապացույցներ քաղցկեղածնության վտանգի բացակայության վերաբերյալ, հետևաբար չեն կարող համարվել կանցերոզեններ:

Անկախ կանցերոզենների միմյանցից ունեցած կառուցվածքային էական

տարբերություններին՝ ազդեցության իմաստով դրանք ցուցաբերում են ընդհանուր օրինաչափություններ: Դրանց շարքում ամենահիմնականը՝ նյութի հետ շփման պահից մինչև ուռուցքագոյացման պրոցեսն ընկած գաղտնի ժամանակահատվածի առկայությունն է:

Նշված հատկություններով օժտված քիմիական նյութերը, ըստ իրենց մուտազեն և կանցերոզեն ազդեցության, կարելի է բաժանել երկու հիմնական խմբի՝

ա) նյութեր, որոնք ի սկզբանե օժտված են նշված հատկություններով,

բ) նյութեր, որոնց յուրահատուկ ազդեցությունն ի հայտ է գալիս որոշակի մետաբոլիկ փոխարկումներից հետո:

Հայտնաբերված է, որ մետաբոլիկ ակտիվացման արդյունքում բազմաթիվ կանցերոզեններ ձեռք են բերում նաև մուտազեն հատկություններ:

## 9.2. Քիմիական մուտազենեզ

Մուտացիան ժառանգաբար փոփոխվող գենետիկական ինֆորմացիան է, որը պահպանվում է ԴՆԹ-ի բջիջներում: Մուտացիա կարող են առաջացնել քիմիական և ֆիզիկական բնույթի տարբեր ազդակներ: Առավել լավ ուսումնասիրված են իոնացնող ճառագայթների և այնպիսի նյութերի ազդեցության հետևանքները, ինչպիսիք են ծծմբային և ազոտային իարիտները, էպօքսիդները, էթիլենիմինը, մեթիլսուլֆոնատը և այլն: Մուտացիա հարուցելու ունակ քիմիական նյութերը կոչվում են մուտազեններ:

ԴՆԹ-ի մոլեկուլի ոչ բոլոր ձևափոխություններն են վտանգավոր օրգանիզմի համար: Ավելին՝ էվոլյուցիան կլինեք անհնար առանց մուտացիայի: Վտանգավոր է պատահական, չուղղորդված մուտազենեզը, որը հանգեցնում է նեգատիվ հետևանքների: Մուտազենեզի անբարենպաստ ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, թե որ տեսակի բջիջներում է այն իրականանում: Ցողունային և սոմատիկ բջիջների տրոհվող մուտացիաներն ուղեկցվում են հյուսվածքների կառուցվածքաֆունկցիոնալ խաթարումներով և կանցերոզենեզով: Հասունացած և սոմատիկ բջիջների ԴՆԹ-ի ախտահարումը չի բերում օրգանիզմի կործանարար հետևանքների:

Քիմիական նյութերով հարուցվող մուտացիայի հիմնական տեսակներն են՝

ա) կետային մուտացիան, որը կապված է ԴՆԹ-ի մոլեկուլի կառույցում մի նուկլեոտիդի ձևափոխության հետ (հիմնական շղթայից մեկ նուկլեոտիդի անջատում, լրացուցիչ նուկլեոտիդի ներառում շղթա կամ մեկ նուկլեոտիդի տեղակալում),

բ) քրոմոսոմային աբերացիաներ (խտտորում), որը նշանակում է բջջում քրոմոսոմի կառուցվածքային (ԴՆԹ-ի ճեղքում, ԴՆԹ-ֆրագմենտների տրանսլոկացիա) կամ քանակական փոփոխություններ:

ԴՆԹ-ի նվազագույն վտանգումը կետային մուտացիան է: Եթե նուկլեոտիդը կամ նուկլեոտիդային զույգը տեղակալվում է նույն դասի մեկ այլ նուկլեոտիդով, օրինակ՝ պուրինային հիմքը՝ մեկ այլ պուրինայինով, կամ պիրիմիդինայինը՝ մեկ այլ պիրիմիդինայինով, ապա մուտացիան կոչվում է

տրանսպորտից: Մինչդեռ եթե պուրիմային հիմքը տեղակալվում է պիրիմիդինայինով, կամ էլ հակառակը, ապա առկա է տրանսվերսիայի երևույթը: Օրգանիզմի վրա քիմիական ազդակների ազդեցության դեպքում կետային մուտացիայի ընթացակարգին վերաբերող երեք հնարավոր ուղղություններին կանդրադառնանք 9.5 ենթագլխում:

### 9.3. Քաղցկեղածնություն հարուցող գործոններ

Վերջին տասնամյակի գիտական նվաճումների շնորհիվ բացահայտվեցին մուտագենությանը և կանցերոզենությանը վերաբերող բազմաթիվ տվյալներ, այդ թվում և այն, որ սոմատիկ մուտացիաները նպաստում են նորմալ բջիջների վերափոխմանը չարորակի: Այդ է պատճառը, որ մուտագեն ազդեցությամբ քիմիական նյութերը միաժամանակ ներկայացնում են կանցերոզեն վտանգ:

Ըստ հիվանդությունների առաջացման և մահացության ցուցանիշի՝ քաղցկեղը առաջին տեղում է:

Քաղցկեղը հիվանդությունների խումբ է, որն արտահայտվում է բջիջների անվերահսկելի բազմացումով: Արդյունքում առաջանում են չտարբերակված, սակայն բջջից տարբերվող ձևափոխություններ: Ուռուցքային բջիջներին բնորոշ են հիմնականում հետևյալ վեց առանձնահատկությունները՝

- 1) աճի գործոններով ինքնաապահովում,
- 2) անտարբերություն աճի հակագործոնների նկատմամբ,
- 3) ոչ հակվածություն ապոպտոզի հանդեպ,
- 4) հյուսվածքների ներթափանցում և մետաստազներ,
- 5) անընդհատ անոթազոյացում,
- 6) սահմանափակ կրկնապատկման (ռեպլիկացիայի) նկատմամբ հակում:

Թեև քաղցկեղի առաջացման բուն պատճառները դեռևս բացահայտված չեն, այնուամենայնիվ ուշագրավ են այն փաստերը, ըստ որի՝ շրջակա միջավայրը և կենսակերպը խիստ կարևոր գործոններ են քաղցկեղածնության զարգացման համար, ընդ որում դրա 30%-ի պատճառը ծխախոտի ծուխն է:

Քաղցկեղի համաճարակաբանական հետազոտությունները՝ պայմանավորված շրջակա միջավայրի ազդեցությամբ, հանգեցրել են հետևյալ եզրակացությունների.

1) Չնայած հիվանդության տարածվածությանը՝ քաղցկեղի ցուցանիշը տարբեր երկրներում համեմատաբար հաստատուն է, իսկ դրա առաջացման պատճառային տեսակներն ունեն տարածվածության տարբեր աստիճաններ:

2) Նույն երկրի տարբեր պոպուլյացիաներում քաղցկեղի տարածվածության աստիճանը նույնպես տարբեր է:

3) Գաղթող պոպուլյացիաները մեկ երկու սերունդ հետո կարող են ձեռք բերել քաղցկեղի հակվածություն:

4) Քաղցկեղի հակվածությունը պոպուլյացիաների միջև կարող է փոխվել շատ արագ:

Ապացուցված է որոշ էնդոգեն նյութերի, օրինակ՝ էստրոգենների հրահրող դերը

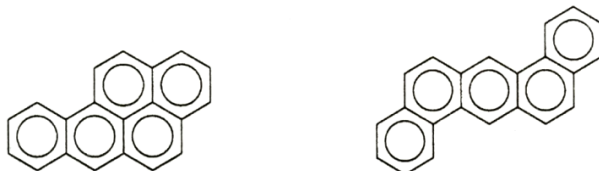
քաղցկեղի որոշ տեսակների առաջացման կամ զարգացման հարցում:

Այսպիսով, քաղցկեղածին գործոնների պարզաբանումն անհրաժեշտ է ինչպես այն կանխարգելելու, այնպես էլ բուժելու նպատակով:

### 9.3.1. Քաղցկեղածնության պատմությունը և զարգացումը

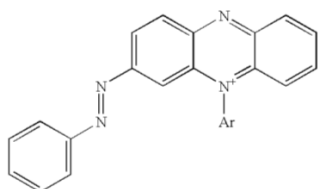
Քաղցկեղածին շատ գործոնների և նյութերի մասին (ծխախոտի, ծխնելույզի ծուխ, անհիլինային ներկեր, ակրիլամիդներ, բենզիդիոլ, քրոմի, կադմիումի, միկելի միացություններ և այլն) գիտնականները ենթադրություններ են արել դարեր առաջ: Քաղցկեղի հնարավոր քիմիական էթիոլոգիայի վերաբերյալ առաջին ենթադրությունը արվեց Պերսիվալ Պոտի կողմից: 1775թ. նա որոշակի թվով հիվանդների շրջանում հայտնաբերեց և նկարագրեց միզապարկի քաղցկեղ, որոնք հիմնականում ծխնելույզ մաքրող բանվորներ էին: Դա հիմք էր ենթադրելու, որ քաղցկեղի առաջացման պատճառներից մեկը, հավանաբար, մրի հետ մաշկի երկարատև շփման արդյունքն է: 100 տարի անց մաշկի քաղցկեղով հիվանդանալու մեծ հաճախականություն արձանագրվեց քարածխային խեժի հետ երկարատև շփում ունեցող գերմանացի բանվորների շրջանում, մինչդեռ փորձնական ճանապարհով առաջին անգամ 1915թ. Յանագասիան և Իչիկասիան քարածխային խեժի բազմակի կիրառումով հարուցեցին ականջի մաշկային նեոպլազմա:

Առավել ուշ հայտնաբերվեց, որ քարածխային խեժում առկա և կանցերոգեն ակտիվություն ցուցաբերող նյութերը բազմացիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ են, որոնց բնորոշ կառուցվածքային առանձնահատկություններն արտացոլվում են խմբի դասական ներկայացուցիչների՝ բենզապիրենի և դիբենզանտրացենի մոտ (նկ. 9.2):



Նկար 9.2. Բենզապիրեն և դիբենզանտրացեն:

1935թ. հայտնաբերվեց ազոներկանյութերի մի ամբողջ շարքի կանցերոգեն ակտիվությունը և որն իր հիմնավորումն ստացավ, երբ 1937թ. կատարված փորձարարական հետազոտությունների արդյունքում հայտնի դարձավ, որ դիազոներկերի կառուցվածքային հիմքում առկա արոմատիկ ամիններն ունակ են



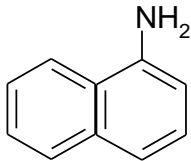
հարուցելու միզապարկի քաղցկեղ (նկ. 9.3):

Մասնավորապես դա հիմնավորվեց 2-նավթիլամինի գործնական կիրառումից ստացված արդյունքներում:

Նկար 9.3. Դիազոներկ:



Այստեղից հետևում է «կանցերոզեն ակտիվություն» և «կանցերոզեն վտանգ» հասկացությունների տարբերակման կարևորությունը: Կանցերոզեն ակտիվությունը վկայում է նյութի չարորակ գոյացության զարգացումը հարուցելու ունակության մասին, որը հնարավորություն է ընձեռնում համեմատելու նյութերը այդ հատկության առումով (կենսաբանական օբյեկտների վրա ունեցած



**Նկար 9.4.**

2-նավթիլամին:

անմիջական ազդեցության պայմաններում): Դա գնահատվում է ինչպես ուռուցքագոյացման հաճախականության աճով, այնպես էլ առավել վաղ փուլում վերջինիս բացահայտմամբ այն օրգաններում, որտեղ դրանք զարգանում են ինքնաբուխ (սպոնտան): Առանձնապես կարևոր նշանակություն ունի առաջացող փոփոխությունների ճիշտ մորֆոլոգիական բնութագրումը: Թույլ կանցերոզեն նյութերը ոչ միայն սակավ են դառնում ուռուցքագոյացման պատճառ, այլև առաջանալու դեպքում՝ համեմատաբար բարորակ են ուժեղ կանցերոզենների համեմատությամբ: Ավելին, դրանք առաջանում են առավել ուշ ժամկետներում: Կանցերոզեն վտանգը ներառում է լրացուցիչ պայմաններ՝

ա) նյութի տարածվածությունը,

բ) վերջինիս հետ շփման հնարավորությունը,

գ) շրջապատող միջավայրում կամ էլ պոտենցիալ շփման պայմաններում

նրա կայունությունը:

## 9.4. Քիմիական ուռուցքագոյացման մեխանիզմները

### 9.4.1. Մետաբոլիզմ

Հայտնի է, որ եթե որոշ կանցերոզեններ, մասնավորապես ծանր մետաղները, կարող են ցուցաբերել անմիջական քաղցկեղածնություն, ապա քաղցկեղածին նյութերի հիմնական մասը (հատկապես օրգանական նյութերը) կանցերոզեն են դառնում առաջնային մետաբոլիզմի արդյունքում՝ մակրոմոլեկուլների հետ փոխազդելու ունակ և մեծ ռեակցիոնունակությամբ օժտված միացությունների առաջացման հետևանքով:

Մետաբոլիզմի դերը քիմիական նյութերի ուռուցքագոյացման պրոցեսում տասնամյակներ առաջ ուսումնասիրել են Ելիզաբեթ և Ջեյմս Միլլերները՝ ներմուծելով «նախնական» և «լրիվ կանցերոզեն» հասկացությունները: Հետազոտելով ազոներկեր և բենզապիրեն պարունակող միացությունների հատկությունները՝ նրանք ենթադրեցին, որ քիմիական կանցերոզենները մետաբոլիզմի հետևանքով կարող են վերածվել էլեկտրոֆիլ միջնորդանյութերի, որոնք ոչ ֆերմենտատիվ (ոչ սպեցիֆիկ) փոխազդեցության մեջ են մտնում մեծ քանակով բջջային մակրոմոլեկուլների նուկլեոֆիլ կայքերի հետ (պեպտիդներ, սպիտակուցներ, ԴՆԹ, ՌՆԹ)՝ առաջացնելով կովալենտ կապեր:

Փոխազդեցության հիմնական թիրախը սպիտակուցներն են: Օրինակ.

- Օրգանիզմի վրա ազդերկերի ազդեցության դեպքում կապը ստեղծվում է նրա մետաբոլիտների և հեպատոցիտների սպիտակուցների միջև:

- Բենզապիրենի մետաբոլիտները կովալենտ կապ են առաջացնում մաշկում առկա սպիտակուցների հետ, թեև նշված օրգան-համակարգերում ԴՆԹ-ն ևս թիրախ է այդ նյութերի կամ նրանց մետաբոլիտների համար: Համապատասխանաբար այսպիսի նյութերը կոչվեցին պրոկանցերոգեն, իսկ նրանց ակտիվ մետաբոլիտները լրիվ կամ **վերջնական կանցերոգեններ**:

Քիմիական այն նյութերը, որոնք անմիջականորեն են փոխազդում բջիջների կառուցվածքային էլեմենտների հետ, առաջացնելով նրանց տրանսֆորմացիան, կոչվում են **լրիվ կանցերոգեններ**:

- Եթե *Aspergillus flavus* սնկից արտադրվող աֆլատոքսին B-ն հանդես է գալիս նախնական կանցերոգենի դերում, ապա աֆլատոքսին B էպօքսիդը լրիվ կանցերոգեն է դառնում մետաբոլիկ ակտիվացման գործընթացում՝ վերածվելով թթվածնային ազրեսիվ ձև հանդիսացող (ԹԱԶ) ռադիկալների: Վերջիններս կոչվում են վերջնական կանցերոգեններ (տե՛ս «Հեպատոտոքսիկություն» բաժնում):

- Անմիջականորեն ազդող կանցերոգեններն ուռուցք առաջացնում են ապլիկացիայի տեղում (մաշկ, շնչուղիներ, աղետամոքսային ուղի):

Պրոկանցերոգենների մետաբոլիզմը և նրանց կենսաակտիվացումն իրականանում է նույն օրգաններում և նույն մեխանիզմներով, ինչը բնութագրական է մյուս քսենոբիոտիկներին, սակայն ֆիլոգենետիկ տարբեր տեսակների դեպքում դրանց կենսափոխարկման բնույթը և արագությունը էապես տարբերվում են: Դա հնարավորություն է ընձեռում բացատրելու տեսակների տարբերությունների գործոնը կանցերոգենների նկատմամբ ունեցած զգայնության հարցում:

Կա դիտարկվող երևույթի մեկ այլ ասպեկտ: Կանցերոգենեզի հարուցման հարցում մեծ է նաև քսենոբիոտիկ կենսափոխարկման ընթացքում լիպիդների գերօքսիդացման և լիպիդ-պերօքսիդային ակտիվ ռադիկալների (LOO<sup>•</sup>) առաջացման դերը (տե՛ս «Թունագիտական քիմիա» դասագիրքը):

#### **9.4.2. Քիմիական կառուցվածքի և կանցերոգեն ակտիվության կապը**

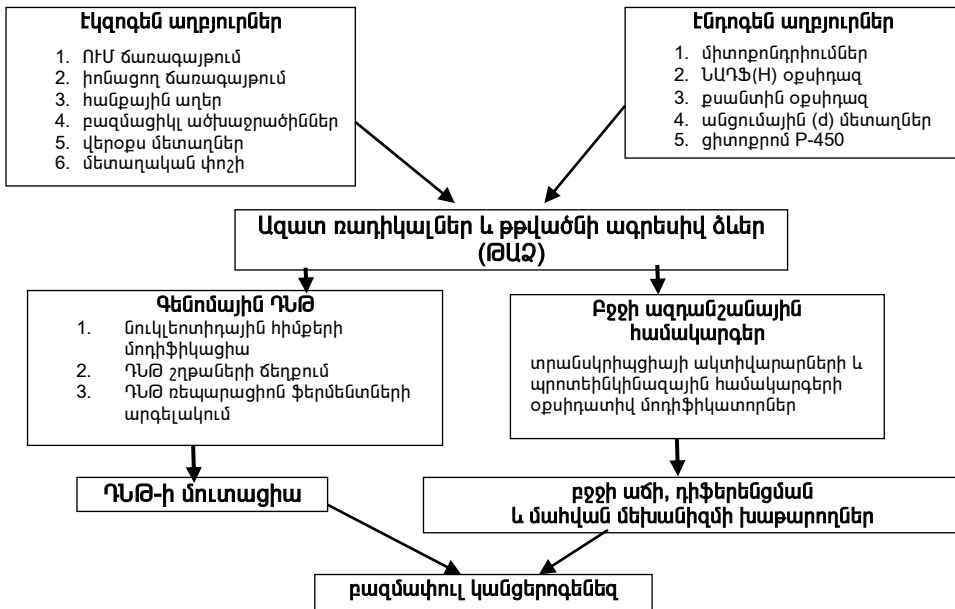
Պոտենցիալ կանցերոգենների հայտնաբերման և նրանց կանցերոգեն մեխանիզմների պարզաբանման հարցում խիստ կարևորվում է կանցերոգեն ակտիվության և քիմիական կառուցվածքի միջև կապի բացահայտումը: Օգտվելով շուրջ 500 ամենատարբեր քիմիական միացությունների կենսաքիմիական վերլուծության տվյալներից՝ էլբինը և Պլատոնը հետազոտեցին նյութի քիմիական կառուցվածքի դերը (կանցերոգեն ակտիվությունը խթանող խմբերը) ինչպես ընդհանուր առմամբ, այնպես էլ հյուսվածքների վրա թողած կանցերոգեն ազդեցության առումով: Դրանց թվում են արոմատիկ նիտրո, արոմատիկ մոնո- և դիալկիլամինո խմբերը, ալիֆատիկ և արոմատիկ էպօքսիդները, արոմատիկ N-օքսիդները և այլն: Դա նշանակում է, որ նոր դեղեր ստեղծելիս հնարավորինս պետք է խուսափել նշված խմբերից:

### 9.4.3. Ազատ ռադիկալներ և թթվածնային ազրեսիվ ձևեր

Պարզվել է, որ քիմիական բազմաթիվ նյութերի կանցերոգենությունը պայմանավորված է նաև վերջիններիս ազատ ռադիկալներ և թթվածնի ազրեսիվ ձևեր (ԹԱՁ) հարուցելու ունակությամբ: Բացի քսենոբիոտիկի մետաբոլիզմի արգասիքներից, դրանք առաջանում են նաև իոնացնող և ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումից: Ազատ ռադիկալները (ԱՌ) և թթվածնային ազրեսիվ ձևերը (ԹԱՁ) քիմիական ակտիվ մասնիկներ են, որոնք լինելով կենսամոլեկուլների (նուկլեինաթթուներ, լիպիդներ) համար վտանգավոր օքսիդիչներ, կարող են արգելակել նաև ԴՆԹ-ն: Նախորդ տասնամյակների ընթացքում կուտակված հետազոտական փորձը ցույց է տվել, որ այս նյութերով պայմանավորված վտանգի գործոնը քաղցկեղածնություն հարուցելու գործում բավականին մեծ է:

### 9.4.4. Ակտիվ ռադիկալների և թթվածնային ազրեսիվ ձևերի մասնակցությունը բազմափուլ կանցերոգենեզում

ԱՌ-երը և ԹԱՁ-երը փոխազդելով ԴՆԹ-ի հետ՝ հանգեցնում են դրանց ուղղակի վտանգմանը, որին կարող է հետևել պրոտոօնկոգենի ակտիվացումը: Դրանք ունակ են փոխազդելու նաև բջջի ազդանշանային մոլեկուլների (պրոտեինկինազներ) և տրանսկրիպցիայի գործոնների հետ (նկ.9.6):



Նկար 9.6. ԱՌ-ի և ԹԱՁ-երի մասնակցությունը կանցերոգենեզի գործընթացում:

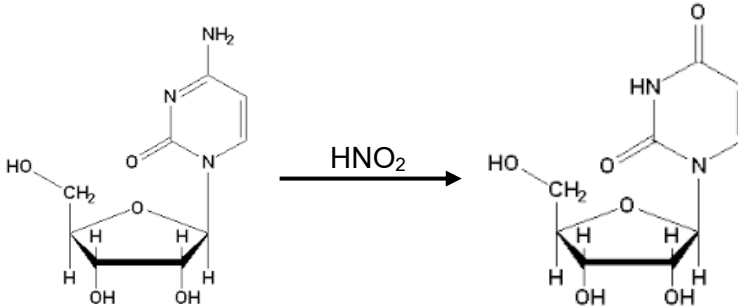
ԱՌ-երի և ԹԱՁ-երի ցուցաբերած վարքին առնչվող հետազոտություններում հայտաբերվեցին մի շարք բնական և սինթետիկ հակաօքսիդիչ հատկություններով միացություններ, որոնք օրգանիզմում կամխում են կանցերոգենեզը:

## 9.5. Կետային մուտացիաներ

Քիմիական նյութերի ազդեցությամբ կետային մուտացիան ընթանում է երեք ուղիով՝

- ա) նուկլեոտիդի քիմիական ձևափոխման ճանապարհով,
- բ) նուկլեոտիդի վրա ալկիլացնող ազդակի ազդեցությամբ,
- գ) ազոտային հիմքերին նմանակ թույների ներառումը ԴՆԹ-ի շղթա:

Նուկլեոտիդի քիմիական ձևափոխման օրինակ է վերջինիս փոփոխությունը ազոտային թթվի ազդեցությամբ, որն ունակ է ցիտոզինը վերածելու ուրացիլի, ադենինը՝ հիպոքսանտինի կամ էլ ցիտիդինը՝ ուրիդինի (նկ. 9.7)

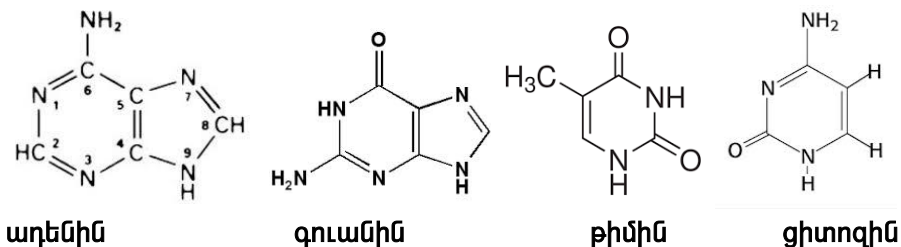


**Նկար 9.7.** Ցիտիդինի փոխարկումը ուրիդինի ազոտային թթվի ազդեցությամբ:

Մուտացիայի նման տեսակը հայտնաբերվել է ֆագերի, մանրէների, միկոմիցետների հետ կատարված փորձերում: Կաթնասունների դեպքում այն հնարավոր է քիմիապես ակտիվ նյութերի ազդեցությամբ՝ հատկապես պատմեշային հյուսվածքների վրա:

Ալկիլացնող ազդակները, որոնց թունայնությանը վերաբերող մանրամասն վերլուծությունները կտրվեն (9.12) գլխում, ունակ են ալկիլ ռադիկալներով կոպալենտ կապ հաստատելու ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդների ակտիվ խմբերի հետ: Պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերում նման ակտիվությամբ օժտված խմբեր, որոնք ունակ են ալկիլացվելու, ադենինի մուլեկուլի 1, 3, 7-րդ դիրքի ազոտներն են, գուանինի՝ 3-րդ, 7-րդ դիրքերի ազոտները և 6-րդ դիրքի թթվածինը, ցիտոզինի՝ 3-րդ դիրքի ազոտը և 2-րդ դիրքի թթվածինը, թիմինի՝ 2,4-րդ դիրքերի թթվածինները և 3-րդ դիրքի ազոտը:

Բացի ազոտային հիմքերից, ալկիլացման կարող են ենթարկվել ԴՆԹ-ի մուլեկուլի ֆոսֆատային խմբերը:

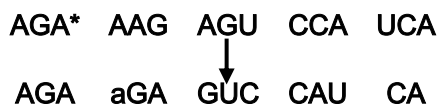


**Նկար 9.8.** Ֆիզիոլոգիական պայմաններում ԴՆԹ-ի ալկիլացման առավել հավանական հատվածները:

Ներկայումս կիրառվող բազմաթիվ հակաքաղցկեղային դեղեր, որոնք ԴՆԹ-ում ներառված որոշ պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերի կառուցվածքային նմանակներ են, անցնելով օրգանիզմ՝ ներառվում են ուռուցքային բջիջների ԴՆԹ-ի սինթեզի գործընթացում, տեղակալում են գենոմային նուկլեոտիդներին և առաջացնում լետալ մուտացիաներ: Այդպիսի երևույթի արդյունքը արագ բաժանվող բջիջների մահն է: Սակայն բաժանման փուլում առողջ բջիջների ախտահարումը կարող է հանգեցնել նրանց մուտացիաներին և կործանարար լինել օրգանիզմի համար: Այդ դեղերի շարքին են պատկանում 5-բրոմուրացիլը, 5-ֆտորդեզօքսիուրիդինը, 2-ամինուպուրինը, 6-մերկապտոպուրինը:

### 9.5.1. Լրացուցիչ նուկլեոտիդների ներառումը կամ անջատումը

ԴՆԹ-ի կառուցվածքի մեջ լրացուցիչ նուկլեոտիդի ներառումը կամ անջատումը հիմնարար կերպով փոխում է եռանիշ (տրիպլետ) կոդը, որի միջոցով սինթեզվող սպիտակուցում պահպանվում է ամինաթթուների հաջորդականությանը վերաբերող ինֆորմացիան (Նկ. 9.9): Բնականաբար հիմքի անջատումը կամ ներառումը հանգեցնում է նուկլեոտիդների հաջորդականության «տեղաշարժին»: Նման մուտացիայի հետևանքը սովորաբար կործանարար է բոլոր բջիջների համար:



Նկար 9.9. Ադենինի (A\*) անջատումը:

Որոշ թույներ, օրինակ՝ ակրիդինի ածանցյալները, ունակ են ԴՆԹ-ի կառուցվածքում հարուցելու նման փոփոխություններ՝ դրանով իսկ հանգեցնելով տրիպլետ կոդի լրիվ փոփոխությանը:

### 9.5.2. ԴՆԹ-ի ռեպարացիա

ԴՆԹ-ի ռեպարացիան (վերանորոգում) բջջի վերականգնման հզորագույն մեխանիզմ է, որի շնորհիվ կանցերոգենի կողմից փոփոխված ԴՆԹ-ն վերականգնվում է և, ըստ էության, քաղցկեղածնությունը կանխվում է: Բավականին մասնաանորեն ուսումնասիրված է ֆերմենտների մի ամբողջ շարք, որոնք մասնակցում են վտանգված ԴՆԹ-ի ռեպարացիային: Օրինակ՝ մեթիլտրանսֆերազները մասնակցում են O-6-մեթիլգուանինի դեզմեթիլացմանը: Գլիկոլազները ճեղքում են ալկիլացվող պուրինի 9-րդ դիրքի ազոտի կապը՝ առաջացնելով ԴՆԹ-ի դեպուրինացված հատվածներ: Նուկլեինաթթվի հատվածները (որպես կանոն 3-4 նուկլեոտիդ), ներառյալ դեպուրինացվածը, շղթայից կտրվում են էնդոնուկլեազի միջոցով: Հետագայում հեռացված ֆրագմենտները լրացվում են ԴՆԹ-պոլիմերազի մասնակցությամբ և ներառվում շղթա՝ ԴՆԹ-լիզազի օգնությամբ:

## 9.6. Էպիզենետիկ կանցերոզեններ

Բոլոր կանցերոզենները կարելի է դասակարգել գենոտոքսիկների և ոչ գենոտոքսիկների: Գենոտոքսիկ մուտագենը կարող է անմիջականորեն փոխազդել ԴՆԹ-ի հետ՝ առաջացնելով մուտացիաներ: Դա կատարվում է, երբ մուտագենը ԴՆԹ-ի կառուցվածքում առաջացնում է որևէ հատվածի քիմիական կամ ֆիզիկական փոփոխություններ, որի հետևանքով գենոմի տվյալ հատվածում կատարվում է սխալ ռեպլիկացիա:

Այն կանցերոզեններ, որոնք որոշակիորեն չեն ազդում ԴՆԹ-ի կառուցվածքի վրա, կոչվեցին ոչ գենոտոքսիկ կամ էպիզենետիկ: Այսպես օրինակ՝ միջազգային թունաբանական հետազոտությունների ծրագրի շրջանակներում կրծողների վրա կատարված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ուսումնասիրված 301 միացություններից՝ 53%-ը կանցերոզեն են, որից 40%-ը՝ ոչ գենոտոքսիկ (առավելապես ախտահարում են լյարդը): Վերջիններս ուռուցքի աճ հարուցում են այլ մեխանիզմներով և դրանց բնորոշ են հետևյալ հատկությունները՝

1. մուտագեն չեն, քանի որ ԴՆԹ-ի հետ ուղղակիորեն չեն փոխազդում,
2. այս նյութերի միջև կառուցվածքային ընդհանրություններ չկան,
3. ցուցաբերում են դեղաչափ-կախյալ ազդեցություն,
4. գենոտոքսիկների համեմատությամբ ունեն ավելի ցածր կանցերոզեն պոտենցիալ:

## 9.7. Քաղցկեղի բազմափուլայնությունը

Նորագոյացության առաջացումը ընդհանուր առմամբ բազմափուլ և երկարատև պրոցես է:

Նորագոյացության ձևավորման գործընթացը ընդգրկում է կենսաբանական տարբեր փոխարկումներ, որոնք մեծ մասամբ արտացոլվում են բջջի գենոմում կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխություններով: Մինչ ուռուցքագոյացման գործընթացի վերջնական ձևավորումը՝ այն անցնում է մի քանի փուլերով: Դրանք փորձնականորեն որոշված երեք փուլեր են՝ հարուցում, ակտիվացում և զարգացում:

### 9.7.1. Հարուցում

Հարուցումը (ինիցում) կապված է գենի փոփոխման հետ և թիրախ բջջում վերջնական կանցերոզենի և ԴՆԹ-ի փոխազդեցության արդյունք է: Բջջի հարուցում առաջացնելու ունակ քիմիական նյութերը կոչվում են հարուցիչ գործոններ: Հարուցումն առանց հաջորդ երկու փուլերի հազվադեպ է հանգեցնում չարորակ ուռուցքների առաջացման: Համաձայն գործող պատկերացումների հարուցված բջջիցները կարող են մնալ հանգստի վիճակում՝ մինչև այլ ազդակների ազդեցությամբ բաժանման ենթարկվելը: Հարուցման փուլերն են՝

1. պրոկանցերոզենից՝ նախական կանցերոզենի, այնուհետև վերջնական կանցերոզենի առաջացումը,
2. վերջնական կանցերոզենի և ԴՆԹ-ի փոխազդեցությունը,
3. ԴՆԹ-ի ռեպարացիայի խեղաթյուրումը, որը պետք է շտկեր կառուցվածքային արատը,

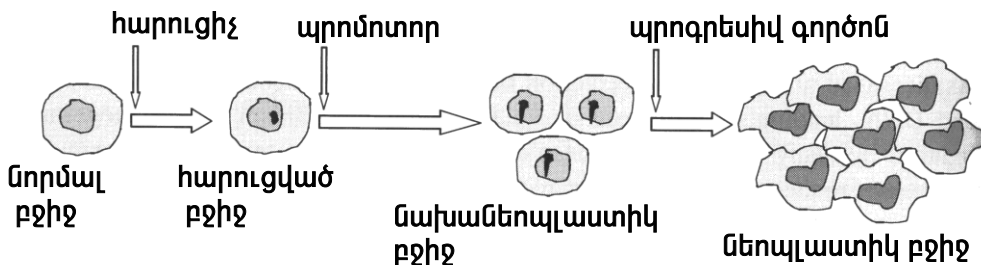
4. բջջի բազմացումը, որը հանգեցնում է ԴՆԹ-ի արատի ամրապնդմանը բջջի գեոմոմում: Հարուցիչների բնորոշ առանձնահատկություններն են դարձելիությունը, կուտակվելու հատկությունը, մորֆոլոգիական դրսևորումների բացակայությունը:

### 9.7.2. Պրոմոցիա

Բազմակլոնալ կանցերոգենեզում «պրոմոցիա» (ակտիվացում) տերմինը վերաբերում է կերպարանափոխվող գենի ակտիվացման ֆենոմենին, որի ընթացքում հարուցման ենթարկված բջիջների թաքնված, փոփոխված ֆենոտիպը արտահայտվում է վերջիններիս սելեկցիայով և կլոնալ ընդլայնմամբ, հետևաբար հանգեցնում նեոպլաստիկ կերպարանափոխման: Ակտիվացումը խթանող գործոնները կոչվում են ակտիվարարներ (պրոմոտորներ):

**Ակտիվարարները** նյութեր են, որոնք կանցերոգեններ չեն, սակայն նրանց ազդեցությունը անհրաժեշտ է որպես ուռուցքի աճի գործոն:

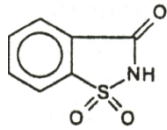
Ենթադրվում է, որ ակտիվարարները իրականացնում են ձևափոխվող գենի էքսպրեսիան, որը հանգեցնում է հարուցված բջջի փոխակերպմանը նեոպլաստիկի (նկ. 9.10):



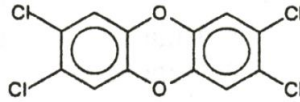
Նկար 9.10. Նորմալ բջջի փոխարկումը նեոպլաստիկի ակտիվարարներով:

Տիպիկ ուռուցքային ակտիվարարներ են հորմոնները, որոշ դեղամիջոցներ, բույսերի կենսազորոնների արդյունքները և այն բոլոր ազդակները, որոնք փոխազդեցության մեջ մտնելով բջջաթաղանթի կորիզի ընկալիչային կառույցների, հարուցված բջիջների ցիտոպլազմի հետ, հանգեցնում են դրանց տրոհմանը: Որոշ ակտիվարարներ օժտված են օրգան-ընտրողական հատկություններով: Օրինակ՝ սախարինը մեթիլնիտրոզոմիզանյութով փորձնականորեն հարուցված միզապարկի քաղցկեղի ակտիվարար է, իսկ տետրաքլորոդիֆենիլ-դիօքսինը (ՏԲԴ) և ֆենոբարբիտալը՝ լյարդի, լեղաթոնները՝ հաստ աղիքի, որոշ հորմոններ՝ կաթնագեղձերի (նկ. 9.11): Այդպիսի հատկություն ունեն մաև ճարպաթթուները, սննդային ճարպերը, ալկոհոլը, հալոգենածխաջրածինները, դիօքսինը, ծխախոտի ծուխը և այլն:

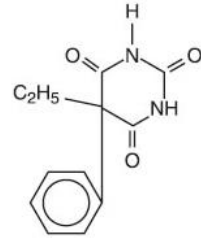
Կանցերոգենների մի ամբողջ շարք, որոնք քաղցկեղածնության և՛ հարուցիչ են, և՛ ակտիվարար (պրոմոտոր), կոչվում են լիարժեք կանցերոգեններ:



սախարին



տետրաքլորոդիֆենիլ դիօքսին



ֆենոնոթարբիտալ

**Նկար 9.11.**

Ի տարբերություն հարուցիչների՝ ակտիվարարներն անմիջականորեն չեն փոխազդում ՂՆԹ-ի հետ: Բազմաթիվ ուռուցքային ակտիվարարներ առաջացնում են փոփոխված գենի էքսպրեսիա՝ ազդելով բջջի ազդանշանային համակարգի վրա: Ի տարբերություն հարուցման և պրոգրեսիայի՝ ակտիվացումն ունի դարձելի բնույթ: Այս իմաստով ակտիվացման գործոնների վերացումը կարելի է ապահովել բջջի ապոպտոզի միջոցով:

Պրոմոցիայի փուլի մեկ այլ առանձնահատկություն է դրա տևականությունը (մարդու դեպքում կարող է տևել տասնամյակներ): Շնորհիվ երկարատևության և դարձելիության՝ պրոմոցիայի փուլը քիմիական կանխարգելման նախընտրելի թիրախ է: Դրա ապացույցն է այն, որ որոշ ժխողների դեպքում ծխելը թողնելուց հետո նկատվել է թոքի քաղցկեղի նահանջ (ռեգրեսիա):

### 9.7.3. Պրոգրեսիա

Պրոգրեսիայի փուլը բնորոշ է ինչպես բարորակ, այնպես էլ չարորակ ուռուցքներին: Այն գործոնները, որոնց ազդեցությամբ կատարվում են բջջի անցում ակտիվացման փուլից պրոգրեսիայի փուլին, կոչվում են պրոգրեսոր գործոններ: Հնարավոր պրոգրեսոր գործոններ կարող են լինել ջրածնի պերօքսիդը, արսենի աղերը, հիդրօքսիմիզանյութը և օզոնական պերօքսիդները (օրինակ՝ բենզոիլ պերօքսիդը): Պրոգրեսոր գործոնները կարող են առաջացնել քրոմոսոմային արբերացիաներ, իսկ որոշ դեպքերում ակտիվացնել կլաստոգենեզը (զարգացնելով կարիոտիպային անկայունություն): Բազմաթիվ են այն մեխանիզմները, որոնք հանգեցնում են կարիոտիպային անկայունության զարգացմանը. օրինակ՝ միտոտիկ ցիկլի խանգարումը, տելոմերազ ֆերմենտի ֆունկցիայի ապականոնակարգումը, ՂՆԹ-ի մեթիլացման մակարդակի փոփոխությունը, ՂՆԹ-ի ռեկոմբինացիան, գեների ամպլիֆիկացիան և գեների տրանսպոզիցիան: Բազմաթիվ գենետիկ փոփոխությունների շնորհիվ բջիջները պրոգրեսիայի փուլում կարող են ձեռք բերել ինվազիվ հատկություններ, առաջացնել մետաստազներ, որն ի վերջո հանգեցնում է կլինիկական քաղցկեղի ձևավորմանը:

### 9.8. Կոկանցերոզեն գործոններ

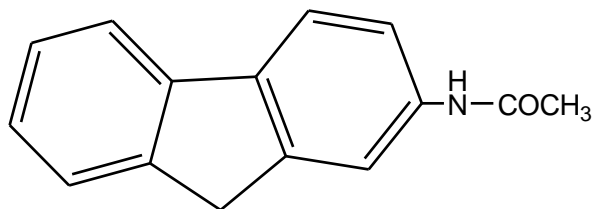
Կոկանցերոզեն են այն գործոնները, որոնց նախնական ներմուծումը առողջ կենդանի օրգանիզմ՝ զգալիորեն մեծացնում է չարորակ նորագոյացու-



թյունների առաջացման հավանականությունը: Ակտիվարարները կոկանցերոզեններից տարբերվում են նրանով, որ վերջիններս մեծացնում են ուռուցքագոյացման ինտենսիվությունը՝ ազդելով կանցերոզենին համատեղ կամ նախապես: Մինչդեռ ակտիվարարներն ուռուցքագոյացման աճին նպաստում են միայն հարուցիչի ազդեցությունից հետո: Կոկանցերոզեն գործոնները կարող են լինել քիմիական (կանցերոզեն նյութեր, սինթետիկ դեղեր), ֆիզիկական (ՌԻՄ ճառագայթներ,  $\gamma$ -ճառագայթներ) և կենսաբանական (վիրուսներ, հորմոններ, իմունամոդուլատորներ, սննդանյութեր և այլն): Փորձնականորեն ապացուցված է որոշ կոկանցերոզենների ազդեցությունը: Օրինակ՝ փորձարարական ճանապարհով ապացուցված է սիլիցիումի դիօքսիդի ( $\text{SiO}_2$ ) փոշու կոկանցերոզենությունը բենզապիրենի համար (հարուցում է կոկորդի, շնչափողի և թոքերի կարցինոմա):

Ծխախոտի ծխում առկա նյութը կոկանցերոզեն է համարվում ասբեստի համար: Այսպես, եթե ասբեստի հետ շփում ունեցող պրոֆեսիոնալների շրջանում թոքերի քաղցկեղով մահանալու հավանականությունը հինգ անգամ մեծ է կոնտրոլ խմբի (ասբեստի հետ շփում չունեցողների և չծխողների) նկատմամբ, ապա ծխողների դեպքում դրա հավանականությունը մեծանում է տասնմեկ անգամ, իսկ ծխող պրոֆեսիոնալների դեպքում՝ 55 անգամ: Թեև ծխախոտի ծուխը պարունակում է չնչին քանակությամբ գենոտոքսիկ կանցերոզեններ (բազմաարոմատիկ ածխաջրածինները և նիտրոզոամինները), սակայն նրա կազմում հայտնաբերվել են կատեխոլային և ֆենոլային կառուցվածքի մի ամբողջ շարք կոկանցերոզեններ և ակտիվարարներ:

Կանցերոզենեզի ձևավորման մեջ կարևոր դեր են կատարում նաև հորմոնները: Օրինակ՝ եթե 2-ացետիլամինոֆլյուրենի (նկ. 9.12) կանցերոզեն ազդեցության նկատմամբ առնետ արուները առավել զգայուն են էգ առնետների համեմատ, ապա էստրոգենների ներարկումը նվազեցնում է արուներին զգայունությունը նշված կանցերոզենի նկատմամբ:

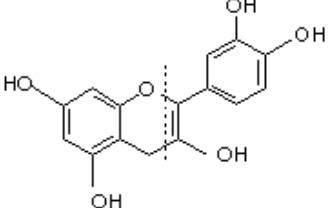
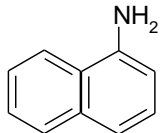
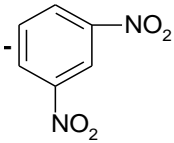
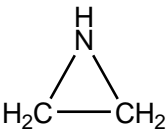


**Նկար 9.12.** Ացետիլամինաամինաֆլյուրեն:

Աղյուսակում 9.2 տրված են առավել տարածված քիմիական կանցերոզեններ:

## Աղյուսակ 9.2

Սինթետիկ և բնական ծագման որոշ կանցերոգեններ

<b>Կվերցետին</b>	
<b>Նավթիլամին</b>	
<b>Դինիտրոբենզոլ</b>	
<b>Էթիլենիմին</b>	
<b>Ալկիլսուլֆաթթու</b>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{S}-\text{O}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ <p style="text-align: center;">R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></p>
<b>Թիոմիզանյութ</b>	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$

### 9.9. Կանցերոգենների դասակարգման այլ մոտեցումներ

Հայտնի են քիմիական կանցերոգենների դասակարգման տարբեր մոտեցումներ՝

**ա) ըստ քիմիական պատկանելիության՝**

- 1) օրգանական (բենզոպիրեն, աֆլատոքսին B<sub>1</sub>, բենզեն),
- 2) անօրգանական միացություններ (արսենի, կադմիումի, քրոմի, նիկելի միացություններ),
- 3) սինթետիկ էստրոգեններ

**բ) ըստ ԴՆԹ-ի հետ փոխազդելու ունակության՝**

- 1) գենոտոքսիկ,
- 2) ոչ գենոտոքսիկ (էպիգենետիկ),

3) կենդանական և մարդու կանցերոզներ, որն առաջարկվել է քաղցկեղի հետազոտման միջազգային գործակալության (ԹՅՄԳ) կողմից (տե՛ս գլուխ 1):

### **9.9.1. Կանցերոզների տարածվածությունը**

Քիմիական կանցերոզները լայնորեն տարածված են մարդու գործունեության բոլոր ոլորտներում: Նրանք հայտնի են որպես շրջակա միջավայրի նյութեր, սննդային գործոններ: Հատկապես կարևոր է նշել դրանց առկայությունը ծխախոտի ծխում:

### **9.9.2. Կանցերոզն գործոնների հայտնաբերումը**

Կանցերոզն գործոնների հայտնաբերումը քաղցկեղի առաջացման վտանգի գնահատման առաջին քայլն է: Այդ առումով վերջնական արդյունքները հաստատում են համաճարակաբանական ուսումնասիրությունները: Մշակվել են վերլուծման երեք հիմնական փորձնական մեթոդներ, որոնք հնարավորություն են տալիս հայտնաբերելու պոտենցիալ կանցերոզները:

Դրանք են.

1. Անհապաղ (սեղմածամկետ) վերլուծություն, որն ընդգրկում է բջջային կուլտուրաներում տարբեր հայտնի մուտագենների առկայությանը վերաբերող վերլուծությունները, և որի տևողությունը մի քանի շաբաթից մինչև երեք ամիս է:

2. Միջին տևողության վերլուծություն՝ նախագոյացության (պրենեոպլազմի) քանակական և որակական վերլուծություն: Այն կատարվում է կենդանիների վրա և տևում է 2-8 ամիս:

3. Երկարատև կենդանական կենսավերլուծություն, որի տևողությունը 18-24 ամիս է:

Պոտենցիալ կանցերոզները բացահայտելու համար ներկայիս պայմաններում «ոսկե միջինը»՝ հետազոտման ենթակա գործոնի 2-ամյա կենսավերլուծությունն է, որը կատարվում է կրծողների վրա: Այս վերլուծության մեջ ընդգրկվում են հիսուն զույգ (արու և էգ) ճագարներ և մկներ, իսկ ուսումնասիրվող գործոնը կիրառվում է երեք չափաքանակներով և երեք տարբեր ներարկման ուղիներով: Ութ ամսական կենդանիները հետագա 96 շաբաթների ընթացքում թեստավորվում են տարբեր չափաքանակներով: Առավելագույն թույլատրելի չափաքանակը (ԱԹՉ) նույնպես որոշվում է փորձարարական ճանապարհով և ներկայացնում է սահմանված չափաքանակի ամենաբարձր մակարդակը (որոշվում է երկամյա վերլուծության ընթացքում): ԱԹՉ-ն այն քանակն է, որը երեք ամսվա ընթացքում հանգեցնում է փորձարկվող կենդանու քաշի ոչ ավելի, քան 10% կորստի, սակայն չի հանգեցնում թունավորման կլինիկական նշանների, ախտաբանական փոփոխությունների (բացի նրանից, որ կարող է առաջացնել նորագոյացություններ) և մահվան: Ուսումնասիրվող գործոնը ներմուծվում է կենդանու օրգանիզմ այն ուղիով, որով ենթադրաբար ախտահարվում է մարդը: Դա սովորաբար կատարվում է սննդի միջոցով:

### 9.9.3. Կանցերոզեն պոտենցիալ

Ակնհայտ է, որ բոլոր կանցերոզենները հարուցած վտանգի առումով չեն կարող լինել համարժեք, այլ ունեն կանցերոզեն տարբեր պոտենցիալներ: Առաջարկվել են կանցերոզեն պոտենցիալի չափման տարբեր չափանիշներ, որոնցից մեկը թույնի ուռուցքագոյացման չափաբաժինն է (ԹՉ<sub>50</sub>): ԹՉ<sub>50</sub>-ը կանցերոզեն թույնի այն չափաքանակն է (արտահայտված մգ/կգ կամ զանգված/օր միավորներով), որի քրոնիկական ներմուծման դեպքում՝ հաստատուն ժամանակահատվածում փորձարկվող կենդանիների մոտ 50 տոկոսի շրջանում առաջացնում է սպոնտան նեոպլազմեր:

### 9.9.4. Կանցերոզեն ռիսկի գնահատումը

Քիմիական կանցերոզենեզի ռիսկի գնահատման սկզբունքային խնդիրը նրա քանակական բնութագիրն է. այն փոքր քանակների հայտնաբերումը, որը պոտենցիալ կանցերոզենեզի վտանգ է այդ նյութերի հետ շփվող մարդկանց համար: Այն կատարվում է մի քանի փուլով՝

1. կանցերոզենի բացահայտում և կանցերոզեն պոտենցիալի որոշում,
2. մեխանիզմի պարզաբանում,
3. դեղաչափ-պատասխանի գնահատում,
4. մարդու կյանքի կանցերոզեն ռիսկի որակական և քանակական գնահատում:

Կանցերոզեն ռիսկի գնահատման ընթացքում ծագում են մի շարք խնդիրներ: Դրանցից մեկն այն է, որ լաբորատոր ուսումնասիրության արդյունքները ստացվում են երկու տարվա ընթացքում՝ փորձարկվող կենդանուն առավելագույն չափաբաժիններով ախտահարելու պայմաններում: Մինչդեռ մարդը կարող է ախտահարվել ավելի երկար ժամանակահատվածում և շատ ավելի փոքր չափաքանակներով:

## 9.10. Ծխախոտի ծուխը որպես քիմիական կանցերոզեն

Զարգացած երկրներում քաղցկեղով մահացության շուրջ 30%-ը ծխելու հետևանք է: Այն ընդգրկում է թոքի քաղցկեղի մոտ 87%-ը, վերին շնչառական ուղիների քաղցկեղի 60%-ը և այլ տեսակների 8%-ը:

### 9.10. 1. Ծխախոտի ծխի կանցերոզենները

Ծխախոտի ծուխը պարունակում է շուրջ 4000 բնութագրական միացություններ, որից 60-ը կանցերոզեն են: Դրանք պատկանում են հետևյալ քիմիական խմբերին՝

1. բազմացիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ,
2. ազոարեններ,
3. N-միտրոզամիններ,
4. արոմատիկ ամիններ,
5. հետերոցիկլիկ արոմատիկ ամիններ,
6. ալդեհիդներ,
7. օրգանական և անօրգանական այլ միացություններ:

### **9. 10. 2. Ծխախոտի կանցերոգենության մեխանիզմը**

Ծխախոտի ծխով հարուցված քաղցկեղի կոնկրետ մեխանիզմ գոյություն չունի, քանի որ դրանում առկա են ամենատարբեր կանցերոգեններ, որոնց մեծ մասը նման հատկություն է ձեռք բերում կենսափոխարկումից հետո: Պարզվում է, որ կանցերոգենները կապ են ստեղծում նիկոտինային կախվածության և թոքի քաղցկեղի միջև: Չնայած նիկոտինը կանցերոգեն չէ, սակայն նիկոտինային կախվածությունը ստիպում է շարունակել ծխելը՝ առաջացնելով ծխով միջնորդավորված կանցերոգեններով շարունակական ախտահարումը: Ծխախոտի կանցերոգենները կարող են ներշնչական ուղիով ներծծվել ընդհանուր արյան հոսք, թողնել համակարգային ազդեցություն, իսկ մյուս մասը՝ կենսափոխարկվել առաջին փուլի ֆերմենտներով (մասամբ՝ ցիտոքրոմ P-450 համակարգի մասնակցությամբ) և վերածվել էլեկտրոֆիլ միջնորդանյութերի: Վերջիններս երկրորդ կոնյուգացիայի փուլում կարող են կապվել ԴՆԹ-ի հետ և առաջացնել ԴՆԹ-ի ֆրագմենտացիա («DNA-adduct»): Ծխախոտի ծուխը պարունակում է նաև մեծ թվով ազատ ռադիկալներ և ԹԱԶ-եր, որոնք ԴՆԹ-ի նուկլեինային հիմքերը օքսիդացնելու վտանգ են ներկայացնում: Եթե վնասված ԴՆԹ-ն ռեպարացիայի չենթարկվի, ապա կառուցվածքային փոփոխությունները կարող են հանգեցնել մուտացիաների: Կետային մուտացիաները կարող են հանգեցնել պրոտոնկոգեն ակտիվացմանը կամ ուռուցքային աճը ընկճող գեների ապասկտիվացմանը: Ծխախոտի ծուխը պարունակում է քաղցկեղածին ակտիվարար մի շարք գործոններ: Համաճարակաբանական ուսումնասիրություններն ապացուցել են քաղցկեղի զգալի հետաճը՝ ծխելը թողնելուց հետո, ինչը պայմանավորված է հատկապես ակտիվարար գործոնների վերացմամբ:

### **9.10. 3. Միջամտություն ծխախոտով հարուցված կանցերոգենեզին**

Անկասկած, ծխախոտով հարուցվող քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման ամենաարդյունավետ ուղին ծխելը թողնելն է: Այսուհանդերձ ծխելը կարողանում են թողնել շատ քչերը (քրոնիկական ծխողների 3%-ը): Բուժելով նիկոտինային կախվածությունը՝ այդ թիվը կարելի է մեծացնել տասնապատիկ անգամ: Այս նպատակով կիրառվում են հետևյալ դեղերը՝

1. երկարատև ազդեցությամբ բիպրոպիոն հիդրոքլորիդ և ոչ դասական հակադեպրեսանտներ,

2. նիկոտինային մաստակներ,

3. նիկոտինային ինհալատորներ,

4. քթի նիկոտինային ապրեցներ (nasal spray),

5. նիկոտինային թիթեղիկներ:

Սրանք առաջին ընտրության դեղերն են: Եթե դրանք արդյունավետ չեն, ապա կարելի է օգտագործել կլոնիդինի հիդրոքլորիդը կամ նորտրիպտիլին հիդրոքլորիդը:

### **9.11. Քաղցկեղի քիմիական կանխարգելումը և հիմնական ուղղությունները**

Առկա են քաղցկեղի կանխարգելման երկու փոխլրացնող (կոմպլեմենտար) հայացակարգեր՝

ա) հնարավորինս խուսափել քաղցկեղային ինդուկտոր (մակածող) գործոնների ազդեցությունից,

բ) սննդային կամ դեղորայքային միջամտությամբ իրականացնել իմունամոդուլացնող ազդեցություն՝ ընդդեմ կանցերոզեն գործոնների (հայտնի է որպես քաղցկեղի քիմիական կանխարգելում):

Քաղցկեղի քիմիական կանխարգելումը կարելի է բնութագրել որպես բնական կամ սինթետիկ դեղաբանական միջոցների կիրառում՝ հիվանդության վաղ փուլերում աճը կանխելու, դադարեցնելու կամ հետադարձելու (ռեվերսիա) նպատակով: Բավականին մեծ նշանակություն ունի քաղցկեղի առաջացման կանխարգելումը, քանի որ ուռուցքագոյացումը երկարատև, բազմափուլ պրոցես է և նույնիսկ տասնամյակներ շարունակ կարող է մնալ չդրսևորված (լատենտ շրջան):

#### **9.11.1. Քիմիաթերապիայի (քիմիաբուժության) միջոցները**

Ուռուցքագոյացման հիմքում մոլեկուլային և բջջային մեխանիզմների վերաբերյալ ներկայիս եղած լայն պատկերացումները հնարավորություն են տվել մշակելու քիմիաթերապիայի բավականին արդյունավետ միջոցներ: Դրանք դասակարգվում են որպես՝

1. էստրոգենային ընկալիչների ընտրողական մոդուլատորներ (տամօքսիֆեն, ռալօքսիֆեն),
2. հակաբորբոքային միջոցներ (ասպիրին, ցելեկօքսիբ),
3. հակաօքսիդիչներ և երկրորդ փուլի մետաբոլիկ ֆերմենտների ակտիվարներ (հակաօքսիդիչ վիտամիններ, իզոփոցիանատներ),
4. միջոցներ, որոնք ընտրողաբար մոդուլացնում են բջջային ընկալիչները և ազդանշանային համակարգերը (ռետինոիդներ, վիտամին D-ի սնմանակներ):

#### **9.11.2. Քիմաթերապիայի ազդեցության մեխանիզմները**

Չնայած քիմիաթերապիայի բազմաթիվ միջոցների բարձր արդյունավետությանը՝ դրանց մի մասի ազդեցության մեխանիզմները մնում են չպարզաբանված: Այդուհանդերձ դրանց մեծ մասի հիմքում այնպիսի մեխանիզմներ են, որոնք ունակ են՝

1. խախտելու կանցերոզենեզի տոքսիկոկինետիկան,
2. ընկճելու բազմափուլ կանցերոզենեզի փուլերից մեկը կամ մի քանիսը:

Առաջին դեպքում քիմիաթերապևտիկ միջոցները ընկճում են կանցերոզենների աբսորբցիան կամ ակտիվացնում են դրանց թունագերծումը՝ հատկապես խթանելով երկրորդ փուլի մետաբոլիկ ռեակցիաները և հակաօքսիդիչ գործընթացները: Բացի այդ, քիմիաթերապևտիկ միջոցները կարող են ընտրել կանցերոզենեզի երեք փուլերից յուրաքանչյուրը (հարուցում, պրոմացիա, պրոգրեսիա)՝

մոդուլացնելով բջջային այնպիսի պրոցեսներ, ինչպիսիք են՝

- 1) ԴՆԹ-ի ռեպարացիան,
- 2) ապոպտոզը,
- 3) ինուն համակարգի խթանումը,
- 4) անոթազոյացման (անգիոգենեզի) ընկճումը:

Առավել խոստումնալից են այն միջոցները, որոնք խթանում են երկրորդ փուլի մետաբոլիկ պրոցեսները և հակաօքսիդիչ մեխանիզմները:

Հայտնի է, որ այս խթանումը կատարվում է տրանսկրիպցիայի մակարդակում և միջնորդավորված է յուրահատուկ պատասխանատու միավորի (antioxidant response element (ARE)) կողմից, որն առկա է ֆերմենտների գեների ակտիվարարների կառուցվածքում:

## 9. 12. Հակամետաբոլիտներ

### 9.12.1. Հակամետաբոլիտների դեղաբանությունը և կլինիկական կիրառումը

Որոշ դեղեր, որոնք ներկայումս կիրառվում են որպես հակաուռուցքային պատրաստուկներ, ԴՆԹ կազմի մեջ մտնող պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերի կառուցվածքային նմանակներն են: Անցնելով օրգանիզմ՝ վերջիններս ներառվում են ուռուցքային բջիջների ԴՆԹ-ի սինթեզի գործընթաց, ապա տեղակալում են լեռալ մուտացիա հարուցող բջիջներին:

Այսպիսով, հակամետաբոլիտները փոփոխում են բջջի նորմալ ֆունկցիան՝ փոխարինելով հիմնական մետաբոլիկ պրոցեսների բաղադրիչներին: Այդպիսի միացությունը կարող է ներգրավվել որպես սուբստրատ կամ արգելակել որևէ ֆերմենտի նորմալ ֆունկցիան: Բջջային կենսաքիմիական փոխարկումներում դեղի ներգրավման գումարային ազդեցությունը նուկլեինաթթուների սինթեզի խանգարումն է: Այդ պատճառով հակամետաբոլիտներն արդյունավետ են արագ բազմացող բջիջների դեպքում, հատկապես նուկլեինաթթուների սինթեզի S-փուլում: Հետևաբար նրանք ցուցված են լեյկեմիաների, կրծքի մետաստատիկ քաղցկեղի, հաստ աղիքի, ստամոքսի և ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի ռեմիսիայի (հետնահանջի) և վերջինս պահպանելու նպատակով: Առանձին և համակցված ձևով հակամետաբոլիտներն օգտագործում են նաև այլ պրոլիֆերատիվ հիվանդությունների դեպքում, ինչպիսիք են պսորիազը, ռևմատոիդ արթրիտը: Այդ դեղերի հիմնական ներկայացուցիչները տրված են աղ. 9.2-ում:

### 9.12.2. Սուր թունայնությունը

Ինչպես հակամետաբոլիտների, այնպես էլ ալկիլացնող ազդակների թունայնությունը հիմնականում պայմանավորված է արագ բազմացող հյուսվածքների վրա վերջիններիս ցուցաբերած ցիտոտոքսիկ ազդեցությամբ: Օրգան համակարգերի նկատմամբ ցուցաբերած թունայնությունը դրսևորվում է ցանկացած դեղաչափի դեպքում և արտահայտվում ստամոքսաղիքային, մաշկաբանական, արյունաբանական, մետաբոլիկ և ԿՆՀ խանգարումներով:

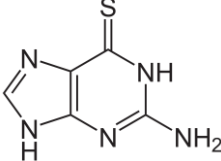
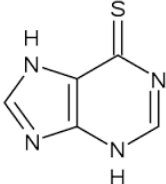
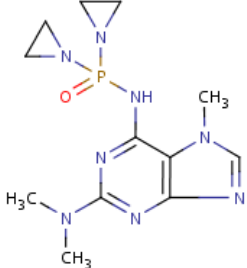
### 9.12.3. Կողմնակի ազդեցությունների կլինիկական վերահսկումը

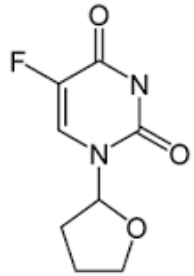
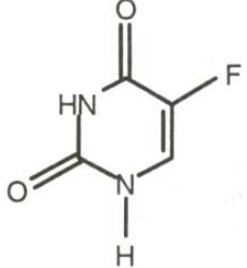
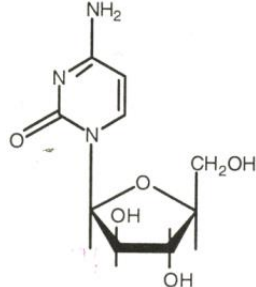
Ցանկացած հակամետաբոլիտի ներմուծման դեպքում պոտենցիալ վտանգի դրսևորվումներն են՝ էքսուդացիան և այտուցը, որի կանխումը պահանջում է ներմուծման օպտիմալ տեխնիկա: Բոլոր դեպքերում դրությունը շտկելու համար անհրաժեշտ միջոցառումներն են դեղի ներմուծման դադարեցումը, համապատասխան հակաթույնի ներարկումը: Չնայած ներկայումս ակիլացնող ազդակների ցիտոտոքսիկությունը դարձել է առավել կառավարելի, այնուամենայնիվ դրանցով բուժումը պահանջում է ճշգրիտ ախտորոշում և կողմնակի էֆեկտների անընդհատ մոնիտորինգ: Միաժամանակ անհրաժեշտ են հեմատոլոգիական, նեֆրոլոգիական և մետաբոլիկ ցուցանիշների որոշում և աջակցող թերապիայի կիրառում: Դեղաչափի կարգավորումը, ընդհատումը կամ էլ քիմիաթերապևտիկ այլ միջոցներով փոխարինումը դեղի թունայնությունը նվազեցնելուն ուղղված միջոցառումներն են:

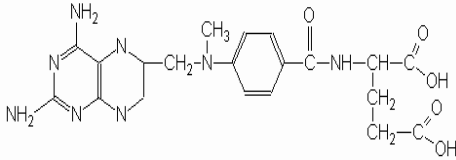
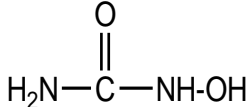


Աղյուսակ 9.2

Որոշ հակամետաբոլիկ, հականեոպլաստիկ նյութերի դասակարգումը և դրանց գերակշռող կողմնակի ազդեցությունները

Քիմիական դասը	Չպատենտավորված անվանումը	Արգելակման մեխանիզմը	Գերակշռող կողմնակի ազդեցությունները	Ազդեցության քիրալը
Պուրինի ածանցյալներ	<p>թիոգուանին (6-ԹԳ) (2-ամինո-6-մերկապտոպուրին)</p> 	<p>պուրինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի, պրոլիֆերացվող հյուսվածքների աճի արգելակում, ցիտոստատիկ ազդեցություն</p>	<p>լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիա, բերանի լորձաթաղանթի ախտահարում, դիսպեպտիկ երևույթներ</p>	<p>ԱՍՏ, արյուն, լյարդ, երիկամներ</p>
	<p>6-մերկապտոպուրին</p> 		<p>լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիա, հեմոպոեզի ընկճում, բերանի լորձաթաղանթի ախտահարում, դիսպեպտիկ բնույթի դրսևորումներ</p>	
	<p>ֆոպուրին (6-դիէթիլենիմիդոֆոս ամիդ-2-դիմեթիլամինա-7-մեթիլպուրին)</p> 		<p>ցածր դեղաբաժիններով ընկճում է արյունաստեղծման գործընթացը, (լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիա, դիսպեպտիկ և ալերգիկ երևույթներ, ուղղակի ցվածքային թերմնշում)</p>	

<p><b>Պիրիմիդինի ածանցյալ</b></p>	<p>ֆտորաֆուր</p>  <p>N-( 2-ֆուրանիլիլ-5-ֆտորուրացիլ ) ֆտորուրացիլ (Ftoruracilum)</p>	<p>պուրինային նուկլեո- տիդների սինթեզի արգելակում, թիմիդին սինթետազ ֆերմենտի պաշարում</p>	<p>հեմատոլոգիական բնույթի խանգարումներ</p>	<p>Սարդ, երիկամներ</p>
<p><b>Պիրիմիդինի կառուցված քային անալոզ</b></p>	 <p>2,4դիօքսո-6-ֆտորապիրիմիդին</p>			
<p><b>Պիրիմիդինի ածանցյալ</b></p>	<p>ցիտարաբին</p> 	<p>ԴՆԹ-ի կենսասինթեզի ընկճում</p>	<p>մետաբոլիկ թունայնություն, լեյկոպենիա, ցիտոպենիա, մեգալոբլաստային սակավարյունություն, դիսպեպտիկ և ալերգիկ երևույթներ, լորձաթա- ղանթների գրգռում</p>	<p>Սարդ, երիկամ, արյուն</p>

<p><b>Ֆուլաթթվի անալոգ</b></p>	<p>մետտորեքսատ (4-ամինո-N-մեթիլ պտերոիլ գլուտամինաթթու )</p> 	<p>դիհիդրոֆոլատռեդուկտազի ակտիվության ընկճում, մետաբոլիկոց՝ նորմոբլաստիկ փուլին անցման արգելակում</p>	<p>սակավարյունություն, լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիա, մաշկային ալերգիկ ռեակցիաներ, արյան մեջ B<sub>12</sub>-ի մակարդակի կրճատում</p>	<p>ԱՍՏ, արյուն, մաշկ, լյարդ, երիկամներ</p>
<p><b>Տեղակալված միզանյութ</b></p>	<p>հիդրօքսի միզանյութ</p> 	<p>ԴՆԹ-ի սինթեզին մասնակցող ռիբոնուկլեոզիդիֆոսֆատռեդուկտազի պաշարում</p>	<p>անեմիա, լեյկոպենիա, մեգալոբլաստային անեմիա, մաշկային ալերգիկ ռեակցիաներ</p>	<p>ոսկրածուծ</p>

### 9.13. Բնական հականեոպլաստիկ միջոցներ

Բնական հականեոպլաստիկ միջոցներն ընդգրկում են բույսերից, տարբեր էուբակտերիաներից, պրոկարիոտներից և ակտինոմիցետներից ստացված միացությունների խումբ, որոնք ունեն ազդման յուրատեսակ մեխանիզմ և թունայնություն (աղ. 9.3): Ի տարբերություն հականանրէային, հակասնկային և հակավիրուսային հակաբիոտիկների՝ հականեոպլաստիկ հակաբիոտիկներն ունակ են խափանելու ԴՆԹ-կախյալ ՌՆԹ-ի սինթեզը և ընկճելու միտոզը: Սրանք ազդում են արագ բազմացող նորմալ և նեոպլաստիկ բջիջների վրա և, բացառությամբ բլեոմիցինի, ընտրողական չեն: Բնական հականեոպլաստիկ միջոցների որոշ ներկայացուցիչներ դասակարգել ենք նյարդատոքսիկ (վինկրիստին, վինբլաստին) նյութերի շարքում: Սակայն այնքանով, որքանով վերջիններս կիրառվում են որպես հակաքաղցկեղային դեղամիջոցներ և ցիտոտոքսիկ են, նպատակահարմար ենք գտնում դրանց ազդեցության մեխանիզմի հետ կապված առանձնահատկությունները քննարկել այս բաժնում: Իսկ մինչ այդ համառոտ ներկայացնենք հականեոպլաստիկ միջոցների, այդ թվում նաև մի քանի հակաբիոտիկների մուտագեն ազդեցությունը բջջային ցիկլի տարբեր փուլերում գտվող բջիջների վրա:

#### 9.13.1. Մուտագենների ազդեցության մեխանիզմները բջջի կենսացիկլի տարբեր փուլերի վրա

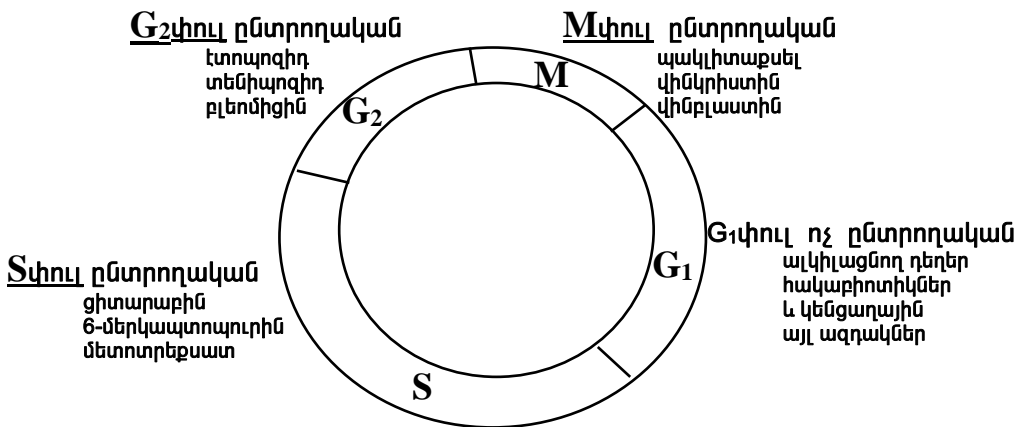
Օրգանիզմի տարբեր բջիջներ գտնվում են բջջային կենսացիկլի տարբեր փուլերում: Գոյություն ունի քիմիական նյութերի, այդ թվում նաև դեղանյութերի մի շարք, որոնք ունակ են հարուցելու բաժանման ցիկլի խիստ որոշակի փուլերում գտնվող բջիջների մուտացիա: Այդ դեղանյութերը կոչվում են փուլ-ընտրողականներ: Մինչդեռ մյուսները, որոնք ազդում են ժառանգական նյութի վրա, անկախ բջջի կենսացիկլից, կոչվում են ոչ ընտրողականներ:

Վերհիշենք, որ բջջի կենսացիկլը, որը հաճախ անվանում են նաև միտոտիկ ցիկլ, կազմված է բաժանման (միտոզ) փուլից և ինտերֆազի երեք փուլերից (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>,) (նկ. 9.18):

- 1) **Միտոզի (M) փուլում** տեղի է ունենում ժառանգական նյութի բաժանում դուստր բջիջների միջև: Դա բջջի բուն բաժանման գործընթացն է, որը զբաղեցնում է կենսացիկլի ընդհանուր ժամանակահատվածի ամենափոքր մասը: M-ընտրողական են պակլիտաքսելը, Vinca-ի ալկալոիդներից վինկրիստինը, վինբլաստինը և այլ բնական հականեոպլաստիկ միջոցներ:
- 2) **G<sub>1</sub> փուլը** համապատասխանում է այն բջջային բաղադրամասերի առաջացմանը, որոնք անհրաժեշտ են ԴՆԹ-ի հետագա սինթեզին, և որտեղ կուտակվում են պուրինային և պիրիմիդինային հիմքեր: Այս փուլի ոչ ընտրողական պաշարիչներ են ալկիլացնող դեղերը և կենցաղային ալկիլացնող այլ ազդակներ, որոշ հականեոպլաստիկ հակաբիոտիկներ և այն

ոչ մուտագենները, որոնք ունակ են առաջացնելու մուկլետոիդների քիմիական վտանգում (տես իմունաընկճողներ՝ «Իմունատոքսիկոլոթյուն» բաժնում):

- 3) **S փուլ կամ ԴՆԹ-ի սինթեզի փուլ:** Այս փուլում տեղի է ունենում ԴՆԹ-ի կրկնապատկում: Այն բջջի կենսացիկլի ամենաերկարատև ընթացք ունեցող փուլն է: S-փուլ ընտրողականությամբ են օժտված ցիտարաբինը, մետոտրեքսատը, հիդրօքսիմիզանյութը, պուրինային հակամետաբոլիտներից՝ մերկապտոպուրինը, ֆոպուրինը և այլն (որոնք բոլորը, բացառությամբ մետոտրեքսատի, կքննարկվեն իմունատոքսիկոլոթյունի շարքում):
- 4) **G<sub>2</sub>-ը բջջային բաղադրամասերի** (օրգանոիդներ, միկրոխողովակներ) սինթեզի փուլն է: G<sub>2</sub> փուլ ընտրողականություն են ցուցաբերում էտոպոզիդը, բլեոմիցինը:



Նկար 9.13. Բջջի կենսացիկլի փուլերը և նրանց վրա ազդող դեղերը:

### 9.13.2. Vinca-ի ալկալոիդներ

Սրանք ստացվում են *Vinca rosea* բույսից և համարվում են բջջային ցիկլի M փուլի սպեցիֆիկ ազդակներ (նկ. 9.13):

Vinca-ի ալկալոիդներից են վինբլաստինը (Velban) և վինկրիստինը (Vincasar PFS), որոնց ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, որ ընտրողաբար կապվում են միկրոխողովակների ենթամիավոր տուբուլին սպիտակուցի հետ՝ արգելակելով դրանց պոլիմերումը: Վերջինս թեև այն սպիտակուցներից է, որը չի հանդիսանում դեղերի թիրախ, սակայն նրա մոլեկուլները՝ ի տարբերություն իր մյուս նմանակների, պոլիմերվում են՝ բջջի ցիտոպլազմում առաջացնելով միկրոխողովակներ, որոնք մեծ դեր ունեն բջջի կմախքի, շարժունակության, ձևի ապահովման, ինչպես նաև բաժանման փուլի գործընթացում: Կապվելով տուբուլինի մոնոմերներին և արգելակելով դրանց պոլիմերացումը, դեղը միաժամանակ արգելակում է մետաֆազում միտոտիկ իլիկի թելիկների միացումը քրոմոսոմներին և ժառանգական նյութի հավասարաչափ բաշխումը

դուստր բջիջների միջև: Այլ կերպ՝ Vinca-ի ալկալոիդ հանդիսացող դեղերը պաշարում են միտոզը մետաֆազի փուլում:

M-նյութերը կարող են ներգործել ինչպես չարորակ, այնպես էլ առողջ բջիջների վրա:

Ղեղն ընդունող հիվանդների շրջանում զարգացող նյարդատոքսիկությունը մասամբ բացատրվում է միկրոխողովակիկների ներբջջային տեղաշարժերին (աքսոնալ տրանսպորտին, ֆագոցիտոզին) դեղի անբարենպաստ միջամտությամբ, քանի որ միկրոխողովակները կարևոր նշանակություն ունեն նյարդաբջիջների ցիտոպլազմի պլաստիկ էլեմենտների աքսոնալ հոսքն ապահովելու գործընթացին:

### 9.13.3. Պակլիտաքսել

Պակլիտաքսելը (Տաքսոլ) բնական ծագման նյութ է, որը M փուլի սպեցիֆիկ հակամիտոտիկ է: Այն անջատվել է 1971-ին՝ *Taxus brevifolia* ծառի արմատներից: Ներկայումս այն ստանում են կիսասինթետիկ և սինթետիկ եղանակով: Պակլիտաքսելի մոլեկուլի քիմիական ձևափոխության արդյունքում ստացել են վերջինիս նման և ակտիվությամբ նրան գերազանցող դոցետաքսելը: Երկու միացություններն էլ ցիտոստատիկ են, թեև որպես հակաուռուցքային դեղ (ծվարանների, կաթնագեղձերի, կերակրափողի, թոքերի քաղցկեղը բուժելու նպատակով) առավել մեծ կիրառություն ունի պակլիտաքսելը: Ի տարբերություն վինբլաստինի, վինկրիստինի և կոլխիցինի՝ այն ոչ միայն արգելակում, այլև խթանում է միկրոխողովակների ձևավորումը՝ միաժամանակ խթանելով տուբուլինի պոլիմերացման գործընթացը: Արդյունքում գոյանում են «կոշտ»՝ ֆունկցիոնալ ոչ ակտիվ միկրոխողովակներ: Առաջացած միկրոխողովակների ցանցերը ի վիճակի չեն լինում վերադասավորվելու, հետևաբար ընկճվում է միտոզը և բջիջների պրոլիֆերացիան: Թեև պակլիտաքսելի կողմնակի ազդեցությունները Vinca-ի ալկալոիդների համեմատ ավելի մեղմ են, սակայն վերջինիս նույնպես բնութագրական են այնպիսի հետևանքներ, ինչպիսիք են լեյկոպենիան, թրոմբոցիտոպենիան: Արձանագրվել են նաև դեղով առաջացող հաճախասրտության, հիպոթենզիայի, ռիթմաշեղումների դրսևորումներ:

### 9.13.4. Էտոպոզիդ

**Էտոպոզիդը** (VePosid) պրոտոֆիլոտոքսինի կիսասինթետիկ ածանցյալն է և ռեպլիկացիայի պրոցեսին մասնակցող տոպոիզոմերազների պաշարիչ: Իսկ ռեպլիկացիան միշտ նախորդում է բջջի բաժանմանը և սկսվում երկշղթա ԴՆԹ-ի ճեղքումից, որն իրագործվում է մասնավորապես տոպոիզոմերազ 2-ով: Էտոպոզիդը լինելով տոպոիզոմերազների, ԴՆԹ-ի ինհիբիտոր, ազդելով վերջինիս տարածական կառուցվածքի վրա՝ արգելակում է բջջային ցիկլը և խանգարում բջիջների պրոլիֆերացիան: Մեծ չափաքանակներով այն առաջացնում է ցիտոլիզ միտոզի տելոֆազում, իսկ փոքր քանակների դեպքում՝ բջջի պրոֆազում: Էտոպոզիդը ցուցաբերում է ուղղորդված ընտրողականություն բջջային ցիկլի G2

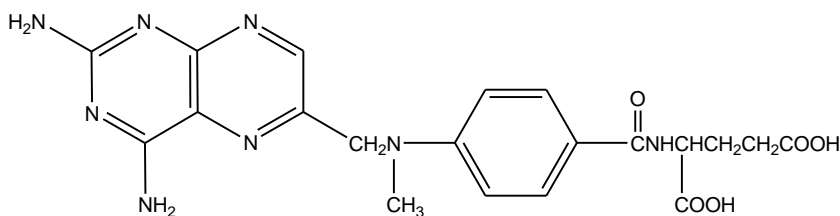
փուլի նկատմամբ: Տենիպոզիդը (Vumon), որը քիմիական կառուցվածքով, ազդեցության մեխանիզմով էտոպոզիդի նմանակն է, հանգեցնում է միաշղթա և երկշղթա ԴՆԹ-ն շղթան ճեղքող տոպոիզոմերազ-2-ի ակտիվության ընկճմանը: Թե՛ մեկի, և թե՛ մյուսի կիրառումից դրսևորվում են որոշ միելոսուպրեսիվ և գերզգայունության ռեակցիաներ, ինչպես նաև լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա:

### 9.13.5. Բլեոմիցին

Բլեոմիցինը հակաուռուցքային հակաբիոտիկ է ջրալույծ պոլիպեպտիդ, որը *Str. verticillus* սնկի կենսագործունեության արգասիքն է: Ցիտոտոքսիկ ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է ԴՆԹ-ի մոլեկուլի ֆրագմենտացիա հարուցելու ունակությամբ: Դեղն օժտված է մաշկում կուտակվելու հատկությամբ: Այդ իմաստով էլ արդյունավետ միջոց է մաշկի և լորձաթաղանթների քաղցկեղի դեպքում, և համեմատաբար քիչ է ընկճում արյունաստեղծման գործընթացը ոսկրածուծում:

### 9.13.6. Մետոտրեքսատ

Լինելով ֆոլաթթվի ներհակորդ՝ մետոտրեքսատը (նկ. 9.14) կառուցվածքով մոտ է նրան և հանդիսանում է վերջինիս հակամետաբոլիտ-ներհակորդը: Մինչդեռ ֆոլաթթվի ներհակորդները պաշարում են դիդիրոֆոլատռեդուկտազը և թիմիդինսինթետազը, որոնք անհրաժեշտ են պուրինի, թիմիդիլային թթվի, որոշ ամինաթթուների սինթեզի համար: Թիմիդիլային թթվի արգելակմամբ խանգարվում է ԴՆԹ-ի կենսասինթեզը: Այդ իմաստով ֆոլաթթվի ներհակորդներն ազդում են ինտենսիվ պրոլիֆերացիայի (բազմացման) փուլում գտնվող բջիջների (այդ թվում նաև ոսկրածուծում) վրա՝ արգելակելով դրանց բազմացումը:



Նկար 9.14. Մետոտրեքսատ:

Հիվանդությունների ծանր ձևերի դեպքում, երբ սովորական դեղաչափերը արդյունավետ չեն, կիրառվող բարձր դեղաչափերից առաջացող տոքսիկ վտանգը կանխարգելելու նպատակով ցուցվում է կալցիումի ֆոլինատը, որը չի ընկճում դեղի հակաուռուցքային ակտիվությունը: Մետոտրեքսատը հակացուցված է հղիության, լյարդի (պայմանավորված տոքսիկ հեպատիտի զարգացման վտանգով), երիկամների, ոսկրածուծի հիվանդությունների դեպքում:

Մետոտրեքսատի գերդեղաչափերի դեպքում սպեցիֆիկ հակաթույն է լեյկվորինը (ֆոլաթու): Այն ցուցված է մետոտրեքսատի նկատմամբ դիմակայունության զարգացման կանխելու նպատակին, հետևաբար վերջինիս հետ (բարձր դեղաբաժինների դեպքում) հաճախ է համատեղվում: Նման «վթարային միջոցա-

ռումներն» կանխում են մետոտրեքսատի գերդոզավորումից առաջացած ներ-բջջային կուտակումները, ակտիվագրկելով դիհիդրոֆոլատ ռեդուկտազը և թողնելով նվազագույն հեմատոլոգիական ազդեցություններ:

### 9.13.7. Բրունեոմիցին

Հակաուռուցքային հակաբիոտիկ է, որն անջատվել է *Actinomyces albus* var. *bruneomycini* միկրոօրգանիզմներից, ցուցաբերում է ցիտոտոքսիկ ազդեցություն և ընկճում պրոլիֆերացվող հյուսվածքների զարգացումը: Արտահայտված հակաուռուցքային ակտիվության հիմքում ԴՆԹ-ի սինթեզի ընկճումն է: Բրունեոմիցինը ցուցաբերում է վտանգավոր ազդեցություն հեմոպոեզի վրա, ունակ է հարուցելու լեյկո- և թրոմբոցիտոպենիա:

### 9.13.8. Միտոմիցին

Հակաուռուցքային հակաբիոտիկ է, անջատվել է *Streptomyces caespitosus*-միկրոօրգանիզմներից: Անցնելով բջիջ՝ այն վերածվում է երկ- և եռֆունկցիոնալ ալկիլացնող ազդակի:

Առավել դրսևորվող կողմնակի ազդեցությունները, որոնք նկատելի են միտոմիցին C-ի դեպքում, բնութագրվում են միկրոանգիոպաթիկ հեմոլիտիկ սակավարյունությամբ (փոքր տրամաչափի անոթներում), թրոմբոցիտոպենիայով և անդարձելի երիկամային անբավարարությամբ (հեմոլիտիկ-ուրեմիկ համախտանիշ): Դեղի ազդեցությամբ ընկճվում է արյունաստեղծման պրոցեսը հիմնականում պերիֆերիաներում և ոսկրածուծում: Դեղը ցուցաբերում է թույլ իմունա-ընկճող ազդեցություն և կարող է պոտենցել դոքսոռուբիցինի կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը:

## 9.14. Չարորակ նորագոյացությունների առաջացմանը նպաստող այլ գործոններ

Ըստ համաճարակաբանական հետազոտություններից ստացված տվյալների՝ չարորակ նորագոյացությունների տարածվածությունը տատանվում է պայմանավորված ոչ միայն գենետիկական, այլև աշխարհագրական գործոններով:

ԱՄՆ-ում ապրող ճապոնացի փախստականների կենսապայմանների վերլուծությունից պարզվել է, որ նրանք ավելի հաճախ էին հիվանդանում հաստ աղիքի քաղցկեղով (վերջինս առավել բնորոշ է բնիկ սպիտականորթ ազգաբնակչության համար): Մինչդեռ ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդանալու հաճախականությունը վերջիններիս շրջանում սկսել էր նվազել: Այս և համանման վիճակագրական տեղեկությունները որոշակի չափով ճշգրտում մտցրին չարորակ նորագոյացությունների պատճառաբանական գործոններից մեկի՝ սննդակարգի դերի պարզաբանման հարցում: Ներկայումս ընդունվում են երեք հիմնական հասկացություններ, որոնք որոշակիորեն առնչվում են քաղցկեղի առաջացման հարցում սննդային գործոնի դերին՝ ա) սննդային հավելումները, բ) թերսնունը, գ) գերսնունը:



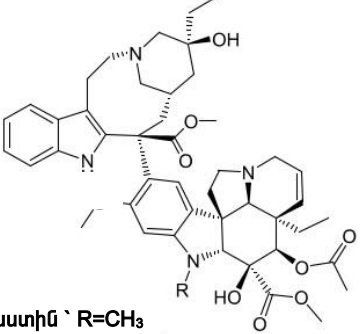
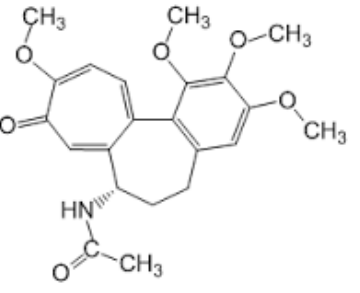
Քաղցկեղի զարգացման ախտածնության մեջ ալիմենտար (մարսողական) գործոնի կամ սննդում որևէ բաղադրամասի բացակայությունը (մասնավորապես վիտամին C-ի) հանգեցնում է ամինների կենսափոխարկմանը քաղցկեղածին նիտրոզածանցյալների՝ այն դեպքում, երբ վիտամին A-ի և նրա ածանցյալների անբավարարությունը նպաստում է էպիթելային ծագման ուռուցքների զարգացմանը:

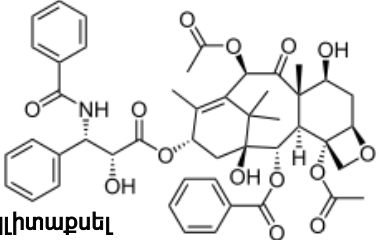
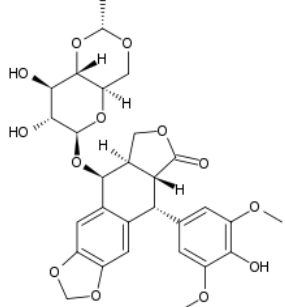
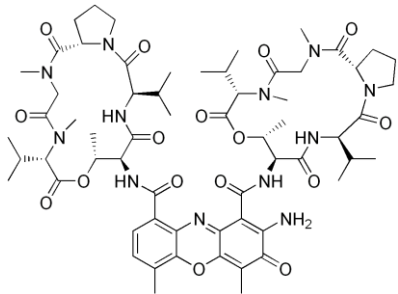
Բուսական բջջանքի անբավարարությունը սննդում դառնում է հաստ աղիքի քաղցկեղի առաջացման պատճառ: Չնայած բազմաթիվ հետազոտություններին, որոնք վերաբերում են ավելցուկային ճարպային սննդի գործոնին (որպես չարորակ գոյացությունների առաջացման պատճառներից մեկը), հստակ եզրահանգումներ այդ հարցում չկան: Այնուամենայնիվ, հայտնաբերվել է, որ ավելցուկ ճարպային սննդանյութեր ընդունելուց հետո մեծ քանակությամբ ստերոիդներ արտազատվում են կղանքային զանգվածներով: Մյուս կողմից ապացուցված է, որ կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման պատճառաբանական գործոններից մեկը ճարպերով հարուստ սնունդն է: Ենթադրվում է, որ այս դեպքում կարևոր դեր է կատարում ճարպերով հարուստ սննդամթերքի և օրգանիզմում ընթացող հորմոնալ տեղաշարժերի միջև գործող փոխհարաբերությունը: Փորձով պարզաբանվել է, որ սպիտակուցով հարուստ սննդակարգը նպաստում է ուռուցքային գործընթացի զարգացմանը: Պատկերը հիմնովին փոխվում է որոշ վիտամինների և միկրոտարրերի դեպքում: Հայտնաբերված է, որ վիտամին A-ի դեֆիցիտը հանգեցնում է թքագեղձերի ուռուցքի (օդոնտոններ) առաջացմանը:

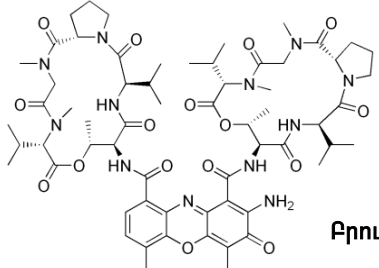
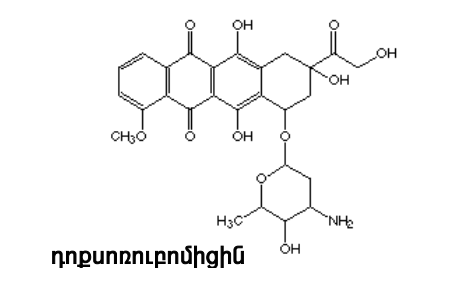
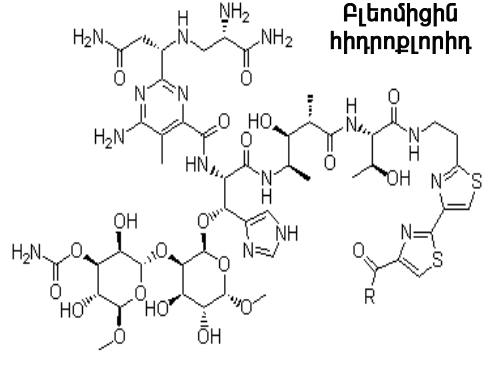
Դեռևս 1930թ. ճապոնացի հետազոտողները նկատել էին, որ կտրուկ հաճախանում են առնետի լյարդի քաղցկեղի զարգացման դեպքերը, երբ նրանց կերակրում են չորացրած բրնձով, այն դեպքում, երբ սննդին խմորիչի կամ լյարդի ավելացումը կանխում էր ուռուցքների զարգացումը:

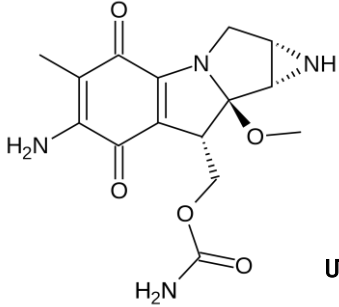
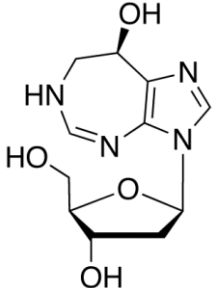
Ուռուցքագոյացման հավանականությունը նշանակալիորեն կրճատվում էր նաև ռիբոֆլավինի և կազեինի օգտագործմամբ: Միևնույն ժամանակ սննդային որոշ բաղադրամասերի, մասնավորապես տրիպտոֆանի և ինդոլային այլ ածանցյալների բարձր չափաքանակները, նկատելիորեն մեծացնում են առնետների լեղապարկի քաղցկեղի զարգացման հավանականությունը: Նման ազդեցություն են ցուցաբերում նաև թիամինի ավելցուկ չափաքանակները:

Բնական ծագման հականեոպլաստիկ որոշ դեղերի և հակաբիոտիկների դասակարգումը և գերակշռող կողմնակի ազդեցությունները

Քիմիական դասը	Չպատենտավորված անվանումը	Ազդեցության մեխանիզմը	Հիմնական կողմնակի ազդեցությունը	Արգելակման հիմնական թիրախը
<p>Vinca-ի ալկալոիդներ (ինդոլի ածանցյալներ)</p>	 <p>Վինբլաստին՝ R=CH<sub>3</sub> Վինկրիստին՝ R=CHO</p>	<p>կապվում են տուբուլին սպիտակուցի հետ, պաշարում են բջիջների բաժանման գործընթացը և արգելակում միտոզը մետաֆազի փուլում</p>	<p>ալբումինուրիա, մետաբոլիկ էքստրավազացիա, լեյկոպենիա դեղնություն, ստոմատիտ, ընկճվածություն, եղնջացան, գերզգայնության ռեակցիաներ</p>	<p>ԿՆՅ, ՍԱ, ԱՍՏ, մաշկ, արյուն</p>
<p>Կոլխիցինի ալկալոիդներ</p>	 <p>Կոլխիցին</p>	<p>Խոչընդոտում է ամիլոիդային ֆիբրիլների առաջացումը, արգելակում ամիլոիդոզը</p>	<p>դիարեայի, լեյկոպենիայի զարգացում</p>	

<p>Տաքսոիդներ</p>	 <p><b>Պակլիտաքսել</b></p>	<p>Միաժամանակ և՛ ընկճում, և՛ խթանում է միկրոտուբուլների սինթեզը</p>	<p>դիարեայի, լեյկոպենիայի, թրոմբոցիտոպենիայի զարգացում</p>	
<p>Էպիդոֆիլոտոքսիններ</p>	 <p><b>Էտոպոզիդ E</b></p>	<p>Տոպոիզոմերազի ինհիբիտոր է, արգելակում է բջջային ցիկլը, ընկճում բջիջների պրոլիֆերացիան, ԴՆԹ-ի սինթեզը G<sub>2</sub>-փուլում:</p>	<p>լեյկոցիտոպենիա, անեմիա, ավելի հազվադեպ թրոմբոցիտոպենիա</p>	<p>ԿՆՅ, ՍԱ, ԱՍՏ, մաշկ, արյուն</p>
<p>Հակաուռուց- քային հակաբիոտիկներ</p>	 <p><b>Ակտինոմիցին D</b></p>	<p>ԴՆԹ-ինտերկալացիա (ներխուժում) ԴՆԹ/ՌՆԹ սինթեզի ընկճում համալիրազոյացման արդյունքում:</p>	<p>լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա, կարդիոթունայնություն (հաճախասրտություն հիպոտենզիա, առիթմիա)</p>	

 <p><b>Բրունեոմիցին</b></p>	<p>Ընկճում է պրոլիֆերացվող հյուսվածքների զարգացումը</p>	<p>Բացի հիմնական ախտահարումներից, հնարավոր են նաև սնկային բնույթի ախտահարումների դրսևորումներ</p>	
 <p><b>դոքսոուբոմիցին</b></p>		<p>լեյկոցիտոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա, դիսպեպտիկ երևույթներ, կարդիոթունայնության դրսևորումներ</p>	<p>արյուն, լյարդ, երիկամ,</p>
 <p><b>Բլեոմիցին հիդրոքլորիդ</b></p>	<p>ՂՆԹ-ի վտանգում G-ֆազում, ՂՆԹ-ի ռեպարացիայի ընկճում</p>	<p>թոքային ֆիբրոզ, դիսպեպտիկ երևույթներ</p>	

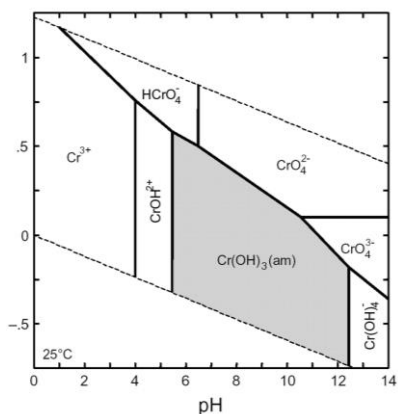
 <p><b>Միտոմիցին</b></p>	<p>ԴՆԹ-տրոհում (DNA-adduct)</p>	<p>հեմոլիտիկ-ուրեմիկ համախտանիշ</p>	
 <p><b>Պենտոսատին</b></p>	<p>ադենոզին դեամինազ, ռիբոնուկլեոսիդ ռեդուկտազի պաշարում</p>	<p>ԿՆՀ, լյարդային, երիկամային, թոքային թունայնություն</p>	

### 9.15. Քրոմը (Cr) և դրա միացությունները

Քրոմը օրգանիզմին պայմանականորեն անհրաժեշտ տարրերից է: Նրա բաղադրությունը օրգանիզմում մոտ 6մգ է: Սննդի հետ օրգանիզմ է մտնում օրեկան 0,3մգ քրոմ: Քրոմի մետաբոլիզմը բարդանում է՝ պայմանավորված վերջինիս վերօքս երկակիությամբ հանդես գալու հնարավորությամբ: Օրգանիզմում քրոմի առաջացրած կոորդինացիոն միացությունների կառուցվածքը վերջնականապես պարզված չէ, սակայն հայտնի է, որ այն միացությունները, որտեղ կենտրոնական ատոմի դերում հանդես է գաիս Cr(III) իոնը, իսկ լիգանդների դերում իզոնիկոտինաթթուն և որոշ ամինաթթուներ՝ մեծացնում են օրգանիզմի տոլերանտությունը գլյուկոզի նկատմամբ: Փորձնական տվյալների համաձայն՝ կենդանիների օրգանիզմում քրոմի անբավարարությունը հանգեցրել է տոլերանտության անկմանը գլյուկոզի նկատմամբ, քանի որ այդ պայմաններում արյուն ներմուծված գլյուկոզն ավելի դանդաղ է դուրս գալիս, քան պետք է լիներ բնականոնում: Այստեղից հետևում է, որ քրոմի ավելցուկ քանակները կարող են առաջացնել հիպերգլիկեմիա: Գլյուկոզի ներմուծումով քրոմի կոնցենտրացիան շիճուկում բնականոնի համեմատ փոքրանում է, որը նշանակում է, որ քրոմն ակտիվ մասնակցություն է ցուցաբերում ածխաջրերի մետաբոլիզմի գործընթացին:

**Ներթափանցումը, բաշխումը, արտազատումը:** Cr(III)-ի ներծծման աստիճանը ԱՍՏ-ով բավականին ցածր է (3%), պայմանավորված այս համակարգում վերջինիս՝ բազմամիջուկային դժվարալույծ հիդրօքսոակվա  $[(H_2O)_6(OH)Cr-(H_2O)_4(OH)Cr]$  համալիրի փոխարկումով, իսկ որոշ խելատներ էլ արյուն ներծրծվելով՝ կապվում են տրանսֆերինին, ալբումինին և  $\gamma$ -գլոբուլինին (նմանակելով  $Fe^{3+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$  իոններին):

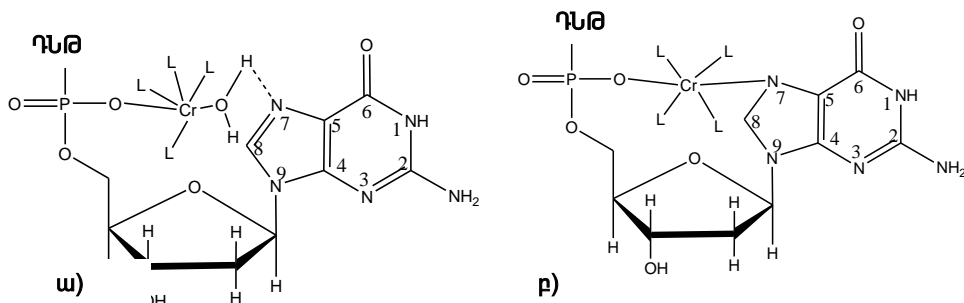
pH-պոտենցիալ գրաֆիկից (նկ. 9.15) հետևում է, որ pH-ի ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում կայուն ձևեր են  $Cr^{3+}$ ,  $Cr(OH)_3$ ,  $Cr_2O_7^{2-}$  և  $CrO_4^{2-}$  իոնները, մինչդեռ (Cr(VI) միացությունների կայունության տիրույթը դուրս է ֆիզիոլոգիական պոտենցիալներին ( $-0,04 < E < 0,8$ ) համապատասանող մարզից: Ուստի արտադրական կառույցներում (Cr(VI)-ի սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան ունի բավական ցածր արժեք ( $0,1$  մգ/մ<sup>3</sup>):



**Նկար 9.15.** Cr-ի միացությունների pH -պոտենցիալ գրաֆիկը:

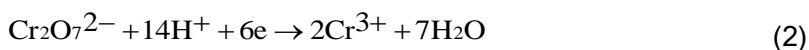
Հայտնաբերվել է, որ բոլոր միկրոտարրերից ամենաքիչ թունավորը Cr(III) միացություններն են: Փոքր չափաբաժիններով Cr(III)-ԴՆԹ համալիրը ցուցաբերում է ծայրահեղ թույլ գենոտոքսիկ ազդեցություն:

ԴՆԹ-ի ձևափոխություններից ամենավտանգավորը Cr(VI)-ի հետ առաջացրած միացություններն են, որոնք բջջային մակարդակով ցուցաբերում են բարձր ցիտոտոքսիկ ազդեցություն, ինչը տեսանելի է ԴՆԹ-ի մոլեկուլի ձևափոխությունը բացահայտող 9.16 գծանկարից:



**Նկար 9.16.** ԴՆԹ-ի հնարավոր ձևափոխությունները Cr(VI) միացություններով:

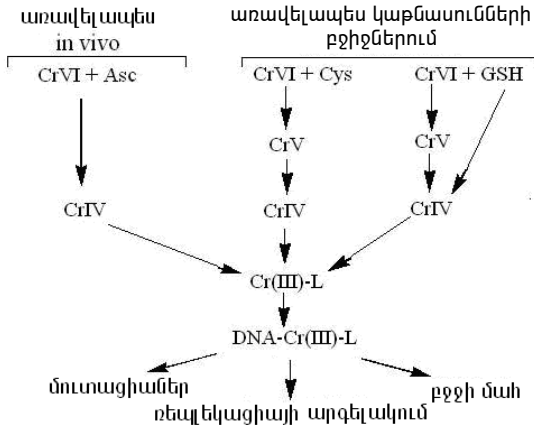
Այնուամենայնիվ օրգանիզմն օժտված է այն առանձնահատկությամբ, որ կարող է Cr(VI) միացությունները վերածել Cr(III)-ի, ինչը համապատասխանում է օրգանիզմում վերօքս տեղաշարժերը բնութագրող ներքոբերյալ հավասարումներին:



Cr(VI) միացությունների վերածումը Cr(III)-ի՝ կենսածին վերականգնիչների մասնակցությամբ տեսանելի է 9.17 սխեմայում:

Փորձնական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ 5մգ/լ կոնցենտրացիայով Cr(VI)-ի ներարկումը հանգեցնում է ուռուցքազոյացման, իսկ Cr(III)-ԴՆԹ համալիրը՝ մոլտագենության:

Քրոնիկական թունավորումները Cr(VI)-ով կարող են թոքերի էմֆիզեմայի, ֆիբրոզի և քաղցկեղի առաջացման պատճառ դառնալ:



**Նկար 9.17.** Cr(VI)-միացություններով հարուցվող ախտահարումները:

Միաժամանակ դիտվել են ստամոքսի սեկրեցիայի խթանում, տասներկու-մատնյա աղիքի խոցային հիվանդություններ, լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ, միկրոհեմատուրիա, ալբումինուրիա, ոչ արտահայտված սակավարյունություն: Մասնագիտական բերումով քրոմի միացությունների հետ շփում ունեցողների շրջանում թոքերի քաղցկեղը դիտվում է որպես պրոֆեսիոնալ հիվանդություն, և այդ կապը հատկապես համոզիչ է, երբ քաղցկեղը զարգանում է տոքսիկ պնևմոսկլերոզի և քրոմի քրոնիկական ազդեցության դեպքում: 50-ից բարձր տարիքում և 17 տարվա աշխատանքային փորձով պրոֆեսիոնալների շրջանում թոքերի քաղցկեղով հիվանդանալու հավանականությունը 10-40 անգամ մեծ է բնակչության մյուս մասի համեմատությամբ:

Օրգանիզմում քրոմի միացությունները հայտնաբերելու համար հետազոտում են արյունը, մեզը, մազերը: Արյան մեջ այդ միացությունների թույլատրելի կոնցենտրացիան 0,1-0,5 մգ/լ է, մեզում՝ 0,1-1,5մգ/լ, մազերում՝ 0,2-2 մգ/լ:

**9.16. Նիկելը (Ni) և նրա միացությունները**

Սանրեաբանական հետազոտությունների անվիճելի ապացույցներ են քթի խոռոչի և թոքերի քաղցկեղով հիվանդանալու մեծ հաճախականությունը՝ նիկելի արտադրամասերում աշխատող պրոֆեսիոնալների շրջանում: Շնչառական օրգանների պրոֆեսիոնալ ուռուցքներ են նկարագրվել ռաֆինացված նիկելի էլեկտրոլիտիկ արտադրության մեջ և նիկելի հանքերում աշխատող բանվորների շրջանում: Վերջիններիս դեպքում թոքերի քաղցկեղով մահացությունը մոտավորապես 4,7, իսկ ստամոքսի քաղցկեղովը՝ 4,6-7,3 անգամ գերազանցում է բնակչության մյուս հատվածի համեմատությամբ (և ոչ միայն հիվանդության հաճախականության, այլև հիվանդությունների երիտասարդացման առումով):

Կենսահամակարգերում ընթացող համալիրագոյացման և օրգանիզմում



երկար պահպանվելու ունակությամբ է պայմանավորվում նիկելի միացությունների ազդեցությունը ժառանգական գործոնի վրա:

Նիկելի թունավոր ազդեցությունն ի հայտ է գալիս նաև ցողաշիթների (աերոզոլների) ներթափանցման դեպքում: Նիկելի ներնչվող աղերը, հատկապես ծխախոտային ծխի հետ, երկար են պահպանվում թոքերում, որի 50%-ը նստում է բրոնխների մուկոցիտներում, 25%-ը արտաշնչվում է, իսկ մնացածը կուտակվում է թոքերի պարենքիմում: Նիկելկարբոնիլային համալիրները  $Ni(CO)_4$ , որոնք գազանման միացություններ են, ավելի երկար են պահպանվում օրգանիզմում (վերջինիս վերաբերող մանրամասները՝ ուղղված կարբօքսիհեսնոզլոբինենիա կամ թոքերի ախտահարումների հարուցելու մեխանիզմներին, ներկայացված են «Յեմատոքսիկություն» և «Պոլիմանոտոքսիկություն» բաժիններում):

Այն, որ մետաղական նիկելի, նիկելի օքսիդի, նիկելի սուլֆիդի ինտենսիվ ազդեցությամբ մեծանում է չարորակ գոյացությունների առաջացման հավանականությունը՝ նիկելի հայտնաբերման ապացույցն է ՌՆԹ-ում, ինչը պայմանավորված է դրանց կազում եղած նուկլեոտիդների հետ առաջացրած համալիրագոյացման ռեակցիաներով:

### 9.17. Իզոպրոպիլ սպիրտ

Կան հավաստի մանրէաբանական տվյալներ իզոպրոպիլ սպիրտի՝ որպես մարդու համար կանցերոգեն ազդակի (հատկապես իզոպրոպիլային յուղերի հետ շփվող պրոֆեսիոնալների շրջանում) վերաբերյալ (առաջացնում է մաշկի, թոքերի, միզապարկի քաղցկեղ): Մարդու և կենդանիների արյան և ավշային համակարգի վրա վերջինիս (այդ թվում նաև մեթանոլի և էթանոլի) կանցերոգեն ազդեցությանը վերաբերող փաստարկները պայմանավորված են դրանց մետաբոլիտների՝ կարբոնիլային խմբերին նմանակ ազդեցությամբ: Իզոպրոպանոլի կիսադուրսբերման պարբերությունը 2,5-6,6ժ է, իսկ ացետոնինը՝ 10-31ժ: Թեև հարկ է հիշեցնել, որ ի տարբերություն հոմոլոգիական շարքի առաջին երկու անդամ սպիրտների՝ այն որպես երկրորդային սպիրտ օքսիդանում է մինչև ացետոն: Յետևաբար իզոպրոպանոլային ինտոքսիկացիան առավել հաճախ է հանգեցնում մետաբոլիկ ացիդոզի դրսևորումների:

### 9.19. Վինիլ քլորիդ

Ներկայումս կասկած չի հարուցում վինիլքլորիդի ( $CH_2=CHCl$ ) կանցերոգենության վարկածը մարդու դեպքում: Առաջին անգամ նրա քաղցկեղածին հատկությունը հայտնաբերվել է կենդանիների վրա կատարված փորձով, իսկ երեք տարի անց վինիլ քլորիդի հետ երկարատև շփում ունեցող պրոֆեսիոնալների շրջանում հայտնաբերվել է լյարդի անգիոսարկոմա, այդ թվում նաև թոքերի, ուղեղի և այլ օրգանների նորագոյացություններ:

# ԲԱԺԻՆ 10. ԻՍՈՒՆԱՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆ

## 10.1. Իմունատոքսիկոթյուն

Իմունատոքսիկոթյունը բնութագրվում է որպես քսենոբիոտիկի այնպիսի հատկություն, որը հանգեցնելով օրգանիզմի ֆունկցիոնալ խանգարումների, դրսևորվում է ոչ ադեկվատ (համարժեք) իմունային ռեակցիաներով: Այդպիսի ոչ համարժեք ռեակցիաներ են թույնի, նրա մետաբոլիտների, համալիր հակածինների առաջացրած ռեակցիաները ինտոքսիկացիաների դեպքում:

Իմունատոքսիկոթյունը դիտարկվում է երկու առումով՝

1) որպես այդ նյութի սեփական վտանգավոր ազդեցություն իմուն համակարգի վրա,

2) որպես իմուն համակարգի մասնակցություն քսենոբիոտիկներով հարուցվող տոքսիկ մեխանիզմների առաջացման և զարգացման գործընթացում:

Իմունային համակարգի կենսաբանական գլխավոր ֆունկցիան պաշտպանողական է, որն ուղղված է ներքին միջավայր ներթափանցած օտարածին ժառանգական ինֆորմացիա կրողի՝ հակածնի հայտնաբերմանը, մեկուսացմանը և վերացմանը, դրանով իսկ օրգանիզմի հոմեոստազի ապահովմանը: Դա նշանակում է, որ իմունոկոմպետենտ բջիջները մասնակցում են օտարածին նյութերի և վարակային թույների նկատմամբ օրգանիզմի անընկալունակության (իմունիտետի) առաջացմանը՝ ոչնչացնելով ներթափանցած ախտածին ազդակները: Դա կատարվում է մի քանի փուլով՝

- օտարածին տարրերի կուտակումը ավշային հյուսվածքներում,
- իմունակոմպետենտ բջիջների անցումն ավշանման կառույցներով և դրանց վերափոխումը հակածին-սպեցիֆիկ բջիջների՝ պայմանավորված քսենոբիոտիկների հետ ունեցած փոխազդեցությամբ,
- իմունային փոփոխության ենթարկված արգասիքների դիսսեմինացիան արյան մեջ և հյուսվածքներում,
- վերափոխված արգասիքների փոխազդեցությունը հակածնի հետ,
- տեղային կամ ընդհանուր, սուր կամ քրոնիկական, դարձելի կամ անդարձելի, դրսևորվող կամ թաքնված պրոցեսների զարգացումը:

Տոքսիկ ազդեցության արդյունքում իմուն համակարգի վտանգումը կարող է դրսևորվել օրգանիզմի իմունային ֆունկցիայի ակտիվացմամբ կամ ընկճմամբ կամ էլ կլինիկական դրսևորումների բացակայությամբ: Քսենոբիոտիկի իմունատոքսիկ ազդեցության հետևանքներն են՝

- իմունային համակարգի ընկճումը,

- հակածինի նկատմամբ գերզգայնության ձևավորումը (ալերգիզացիա),
- աուտոհիմուն պրոցեսների հարուցումը (աուտոհիմուն խանգարումներ):

Բավական մեծ թվով այլ դեղեր ազդում են իմուն համակարգի վրա՝ պաշարելով մակրոֆագերի խթանիչ ֆունկցիան: Այսպես՝ եթե  $\alpha$ -ադրենոմինետիկները, հիստամինը դա իրականացնում են համապատասխան թաղանթային ընկալիչներով, կոլխիցինը և վինբլաստինը ընտրողաբար պաշարելով միկրոխողովակների համակարգը, ապա ինդոմետացինը նույն ֆունկցիան իրականացնում է արգելակելով կալցիումի մուտքը բջիջ: Իմունային հոմեոստազն ընկճող քսենոբիոտիկների վերոհիշյալ մեխանիզմները հանգեցնում են անկանխատեսելի ախտածնությունների և վարակիչ հիվանդությունների հաճախացմանը, օրգանիզմի հակաուռուցքային պաշտպանողական մեխանիզմների թուլացմանը, օրգանիզմի ալերգիզացիային կամ որոշ հակածինների նկատմամբ ախտաբանական գերզգայնությանը: Իսկ իմունային պատասխանի ոչ ադեկվատ ուժեղացումը հանգեցնում է աուտոհիմուն գործընթացների ձևավորմանը:

Ենթադրվում է, որ այս կամ այն աստիճանի ցանկացած ինտոքսիկացիա գործնականորեն օրգանիզմի իմունային կարգավիճակի խանգարման պատճառ է:

#### 10.1.1. Իմունատոքսիկություն ցուցաբերող նյութեր

Իմունատոքսիկություն կարող են ցուցաբերել քիմիական ամենատարբեր խմբերի պատկանելիություն ունեցող նյութեր, սակայն սպեցիֆիկ իմունատոքսիկանտների շարքին, որոնց նվազագույն չափաբաժինների ազդեցությունը կարող է խախտել օրգանիզմի իմունային ռեակցիան, կարելի է վերագրել սահմանափակ թվով նյութերի (աղ. 10.1):

#### Աղյուսակ 10.1.

Արդյունաբերության մեջ կիռավող առավել արտահայտված իմունատոքսիկություն ցուցաբերող նյութեր

<i>բերիլիում</i>	<i>էպօքսիդային խեժեր</i>
<i>պլատին</i>	<i>իզոցիանատներ</i>
<i>քրոմ</i>	<i>գլիկոլի էսթերներ</i>
<i>կադմիում</i>	<i>ալկիլմերկուրատներ</i>
<i>նիկել</i>	<i>անազօրգանական միացություններ</i>
<i>էթիլեն օքսիդ</i>	<i>2,3,7,8 –տետրաքլորոդիբենզոֆուրան</i>
<i>ֆորմալդեհիդ</i>	<i>2,3,7,8-տետրաքլորոդիբենզո-պ-դիօքսան</i>
<i>ԴԴՏ</i>	<i>բազմահալոգենացված արոմատիկ</i>
<i>դիէլդրին</i>	<i>ածխաջրածիններ</i>

Իմուն համակարգի վրա նյութերի ազդեցությունը հայտնաբերելու նպատակով մշակված են հետազոտման բազմաթիվ (in vivo և in vitro) մեթոդներ:

Իմունային բջիջները հեշտ է մեկուսացնել և ուսումնասիրել դրանց ֆունկցիան *in vitro պայմաններում*: Հակամարմինները նույնպես հեշտ է անջատել և որոշել նրանց քանակությունը: Իմունատոքսիկություն ցուցաբերող նյութերի վերաբերյալ իմացությունը խիստ անհրաժեշտ է դրանցով հարուցվող վտանգի գործոնը գնահատելու նպատակով՝ հատկապես դրանց հետ շփման մեջ գտնվող պրոֆեսիոնալների դեպքում:

## 10.2. Իմունային համակարգի օրգաններ և հյուսվածքներ

Իմուն օրգանների պարենքիման ավշային հյուսվածքներն են, ի դեմս լիմֆոցիտների, մակրոֆագերի, պլազմոցիտների: Իմուն համակարգի օրգանների մեջ են ներառվում թիմուսը (ուրցագեղձը), ոսկրածուծը, ավշային հանգույցները, նշագեղձերը և աղիքների պատերի մեջ եղած ավշային հյուսվածքի կուտակումները: Սրանք կոչվում են նաև օրգանիզմի անընկալունակություն ստեղծող (իմունոգենեզի) օրգաններ: Կենտրոնական օրգաններն են ուրցագեղձը և ոսկրածուծը, իսկ մնացածները՝ ծայրամասային:

Իմուն համակարգում կենտրոնական ֆունկցիան իրականացնում են լիմֆոցիտները, որոնք ճանաչում են սպեցիֆիկ հակածինն և վերջինիս ածանցյալներին: Հետևաբար լիմֆոցիտները հակածին-զգայուն կամ իմունակոմպետենտ բջիջներ են, իսկ դրանց սկզբնանյութերը հանդիսանում են ոսկրածուծի ցողունային բջիջները:

**Թիմուսը** (ուրցագեղձ) երկբլթավոր օրգան է, տեղակայված կրծքավանդակում՝ կրծքոսկրի հետևում, երկու թոքերի արանքում: Գեղձի ստորին մասը ծածկում է սրտապարկը, իսկ վերին մասը՝ շնչափողը, աորտան և նրանից դուրս եկող խոշոր անոթները: Այդ օրգանի զանգվածը նորածնի դեպքում 15գ է, որը ինտենսիվ աճում է մեկից երեք տարեկան հասակում, իսկ դեռահաս տարիքում մնում է անփոփոխ (30-40գ): Սեռական հասունացումից հետո թիմուսը ենթարկվում է ինվոլյուցիայի (ապաճի)՝ տարեց մարդկանց շրջանում հասնելով մինչև 10գ-ի: Թիմուսը արտաքուստ պատված է նուրբ, բարակ պատյանով, որը գեղձը բաժանում է մանր բլթակների: Թիմուսի հիմնական նյութը՝ պարենքիման, բաղկացած է երկու տեսակ նյութերից՝ արտաքինից ավելի մուգ գույնի՝ կեղևային և ավելի բաց՝ միջուկային նյութերից, որոնց մեջ կան մեծ քանակությամբ իմուն բջիջներ՝ լիմֆոցիտներ, պլազմոցիտներ, մակրոֆագեր և այլն: Ուրցագեղձը անոթավորվում է կրծքային ներքին զարկերակի, աորտայի աղեղի և բազկազրվխանի ցողունի ճյուղերով: Նյարդավորումը կատարվում է աջ և ձախ թափառող նյարդերի ճյուղերով, ինչպես նաև պարանոցի ու կրծքի վերին սիմպաթիկ հանգույցներից եկող նյարդաթելերով:

Ոսկրածուծից արյան միջոցով թիմուս են գալիս հատուկ բջիջներ, որոնք,

այստեղ զարգանալով, տարբերակվում են T- և B-լիմֆոցիտների: T-լիմֆոցիտներն ապահովում են այսպես կոչված բջջային անընկալունակությունը (իմունիտետը), այսինքն՝ օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիան այնպիսի բջիջների (այդ թվում նաև ուռուցքային) նկատմամբ, որոնք օտար են օրգանիզմի համար: Մյուս՝ B տեսակի տարբերակված լիմֆոցիտներն ապահովում են օրգանիզմի արյունային (հունորալ) անընկալունակությունը: B-լիմֆոցիտների ակտիվացման դեպքում արտադրվում են հատուկ հակամարմիններ: Ջարգանալով թիմուտում՝ T- և B-լիմֆոցիտները արյան միջոցով անցնում և մնում են իմուն համակարգի ծայրամասային օրգաններում՝ փայծաղում, ավշային հանգույցներում և ավշային հյուսվածքներում: Իմուն ռեակցիա առաջացնող այս բջիջները ստացել են իմունոցիտներ անվանումը: Թիմուսի ֆունկցիայի կորստի դեպքում առաջ է գալիս իմուն համակարգի ոչ լիարժեքություն (թերի վարակամերժություն): Վաղ մանկական հասակում թիմուսի հետաճը հանգեցնում է վաղաժամ սեռական հասունացման՝ մարմնական և հոգեկան բուլոր հետևանքներով: Երբեմն հասուն տարիքում թիմուսը պահպանվում է և հետ չի զարգանում: Այդպիսի դեպքերում նկատվում են իմունակենսաբանական գործընթացների խանգարումներ՝ կապված ավշային այլ օրգանների ախտահարման հետ (թիմիկոլիմֆատիկ վիճակ), և օրգանիզմում ստեղծվում է գերզգայուն վիճակ ոչ միայն հիվանդությունների, այլև բազմաթիվ դեղանյութերի նկատմամբ:

**Ոսկրածուծ:** Իմունային համակարգին պատկանող այս օրգանը միաժամանակ արյունաստեղծ օրգան է: Չափահաս մարդու ոսկրածուծի ընդհանուր զանգվածը մոտ 3կգ է: Տարբերում են կարմիր և դեղին ոսկրածուծեր: Կարմիր ոսկրածուծը տեղակայված է տափակ և կարճ ոսկրերի սպունգանման նյութի խորշիկներում և երկար ոսկրերի էպիֆիզներում: Դեղին ոսկրածուծը երկար խողովակավոր ոսկրերի դիաֆիզներում է՝ ոսկրածուծային խորշերում: Կարմիր ոսկրածուծը կազմված է միելինային հյուսվածքից, որն իր հերթին պարունակում է ցանցանման հյուսվածք և ցողունային բջիջներ (արյան և ավշի բուլոր ձևավոր տարրերին սկիզբ տվող): Կարմիր ոսկրածուծի մազանոթներն առաջացնում են լայն սինուսոիդներ (տրամագիծը մինչև 500մկմ), որոնց պատերից արյուն են թափանցում բջջային հասուն տարրերը:

Չետազայուն B-լիմֆոցիտները ոսկրածուծից տարածվում են ավշապտկիկներում, փայծաղում և ավշահանգույցներում: Հակածնի հետ հանդիպելիս B-լիմֆոցիտները ակտիվանում են՝ դառնալով պլազմատիկ բջիջներ և սկսում են ինքնուրույն արտադրել հակամարմիններ: Ստեղծված հակամարմինները թափանցում են արյուն և ավիշ: Այդ պատճառով էլ B-լիմֆոցիտների գործունեությունը բնութագրվում է իբրև հունորալ իմունիտետ:

**Փայծաղ:** Փայծաղը, որը որովայնի խոռոչի ձախ ենթակողային շրջանում է, արյան մեջ շրջանառվող հակածինների հիմնական ֆիլտրն է, իմունային պատասխանի ձևավորման վայրը և հենոպոեզի օրգան: Փայծաղի հիմնական անատոմիական բաղադրիչներն են պատիճը և տրաբեկուլները (խտրոցներ): Տրաբեկուլների միջև փայծաղի պարենքիմն է՝ կակղանը (սպիտակ և կարմիր կակղանները): Փայծաղի հյուսվածքաբանորեն տարբերվող այս տիրույթները իմունային համակարգի ֆունկցիոնալ տարրերն են: Կարմիր կակղանը կազմված է ցանցանման հյուսվածքի օղերում գտնվող էրիթրոցիտներից, լեյկոցիտներից, լիմֆոցիտներից և մակրոֆագերից: Սպիտակ կակղանի կազմության մեջ են մտնում փայծաղային ավշահանգույցները, որոնցում B-լիմֆոցիտներն են: Փայծաղի հանգույցներում է կենտրոնական զարկերակը, որի շուրջը կենտրոնացված է թիմուսկախյալ լիմֆոցիտների գոտին: Փայծաղի անոթավորումը կատարվում է փայծաղային զարկերակով, իսկ նյարդավորումը՝ համանուն սիմպաթիկ հյուսակի ճյուղերով: Փայծաղը չունի դեպի իրեն մատակարարող ավշային անոթներ, և հակածինը օրգան է անցնում արյան հունով:

**Ավշային հանգույցներ:** Մարդու օրգանիզմում կան մոտ 500-600 ավշային հանգույցներ, որոնք լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայի (բազմացման) և ավշի ստեղծման օրգաններ են: Դրանք տեղակայված են մեկուսի և խմբակային, կազմված են կեղևային, հարկեղևային և ուղեղային շերտերից: Ավիշը ավշային հանգույց է անցնում լիմֆատիկ անոթներով՝ իր հետ կրելով հակածինը: Հոսող ավիշը տեղափոխում է հակածին-սպեցիֆիկ փոխակերպված լիմֆոցիտները, հակամարմինները և լիմֆոկինները: Հանգույցի կեղևային շերտը հյուսվածքների նեղ շերտ է, որը բաղկացած է B-լիմֆոցիտներից: Հակածնով խթանվելու դեպքում լիմֆոցիտները վերածվում են գերզգայնացված և ինտենսիվորեն տրոհվող B-լիմֆոցիտների, որոնք հասունանալով դառնում են հակամարմիններ արտադրող պլազմատիկ բջիջներ:

Հարկեղևային շերտում հիմնականում տեղայնացվում են T-լիմֆոցիտները, որտեղ նրանք փոխազդում են մակրոֆագերի հետ: Միջուկային (մեդուլյար) շերտը բաղկացած է միջնապատից և սինուսներից, որոնք ավշի հետ եկած մասնիկները ֆիլտրելու համար են: Միջուկային շերտը նույնպես պարունակում է լիմֆոցիտներ, որոնք ունակ են հակածնով խթանման արդյունքում առաջացնելու հակամարմիններ:

**Լյարդ:** Բնականոնում հասուն մարդու լյարդի զանգվածը 1400-1600գ է, որի հիմնական ֆունկցիան հակածնի հայնաբերումն է: Լյարդի և նրա ֆունկցիայի հետ կապված մանրամասնությունները նկարագրված են «Հեպատոքսիկություն» բաժնում:

### 10.3. Ինունային համակարգի գործունեության առանձնահատկությունները

Ինուն համակարգի միջոցով օրգանիզմը հայտնաբերում է գենետիկորեն օտար՝ իրեն ոչ բնորոշ բարձրամոլեկուլային, ենթաբջջային և բջջային տարրեր (հակածիններ) և ձևավորում դրանց կապման, մերժման և էլիմինացման ռեակցիաները: Իսկ հակածինները կարող են լինել ինչպես արտածին (էկզոգեն), այնպես էլ ներծին (էնդոգեն): Վերջիններս առաջանում են մակրոօրգանիզմում ախտաբանական տարբեր գործոնների ազդեցությամբ, մուտացիաների արդյունքում և այլն:

Տարբերակում են հումորալ և բջջային իմունիտետ: Հումորալ իմունիտետը նախատեսում է B-լիմֆոցիտներով իրագործվող հակամարմինների սինթեզը և վերջիններիս փոխազդեցությունը հակածնի հետ: Բջջային իմունիտետն իրագործվում է սենսիբիլիզացած բջիջներով միջնորդավորված (T-լիմֆոցիտներ, մակրոֆագեր, միկրոֆագեր) հակածնի գրոհով:

Ինունային համակարգի գործունեությանը բնորոշ առանձնահատկություններն են.

ա) Սպեցիֆիկությունը. հայտնի է, որ օրգանիզմի կայունությունը առանձին հիվանդությունների նկատմամբ յուրատեսակ բնույթ ունի: Երևույթի հիմքում ինունային համակարգի՝ որոշակի կառուցվածքով օտարածին տարրեր հայտնաբերելու և դրանց նկատմամբ յուրատեսակ խնամակցություն ցուցաբերելու ունակությունն է:

բ) Ինուն հիշողությունը. եթե որոշակի տեսակի հակածինը արդեն դարձել է ինուն ռեակցայի պատճառ, ապա ինուն համակարգի որոշ տարրեր այդ հակածնի նկատմամբ տեսականորեն մնում են ակտիվացված վիճակում: Մեծ մասամբ հակածնի հետ նրանց հետագա շփումը ուղեկցվում է ուժեղացված և «ադապտացված» ռեակցիայով (դրական հիշողություն), իսկ որոշ դեպքերում էլ կրկնվող շփումները հակածնի հետ ավարտվում են թուլացած ռեակցիայով (տոլերանտության դրսևորում կամ բացասական հիշողություն):

Սպեցիֆիկությունը և հիշողությունը ինուն համակարգի չափորոշող հատկություններն են և հնարավորություն են տալիս որոշելու, թե օրգանիզմի ռեակցիան օտարածին ազդակի նկատմամբ ինունային՞ն է, թե՞ ոչ:

գ) Կոպերատիվությունը. իմունիտետի բջջային ռեակցիաները և հակամարմինների առաջացումը ինչպես տարբեր բջիջների, այնպես էլ բջջի և ցիտոկինների սերտ փոխազդեցության հետևանք են (ցիտոկինները կենսաբանորեն ակտիվ պոլիպեպտիդներ են, որոնք արտադրվում են ինունային համակարգի բջիջների կողմից և կարգավորում վերջիններիս ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը): Միայն այդպիսի փոխազդեցությունն է ապահովում համակարգի առավել-

լագույն ակտիվությունը:

դ) Շարժունակությունը և կլոնագոյացումը. իմունակոմպետենտ բջիջները, նրանց ակտիվության մոդուլատորները և հակամարմինները շրջանառում են օրգանիզմում: Տեղային իմունային ռեակցիաները զուգորդված են վերջիններիս հետ: Օրգանիզմում առկա միլիոնավոր անշարժ և շարժունակ իմունակոմպետենտ բջիջներ պատրաստ են մասնակցելու իմունային պատասխանին: Սակայն սպեցիֆիկ հակածինը ճանաչելու և պրոլիֆերացիայի (կլոնագոյացում) փուլ ներառվելու գործընթացին ունակ է մասնակցելու դրանց միայն մի փոքր մասը: Հատկապես իմուն համակարգի այդ հատկությունն է, որ ապահովում է իմունային պատասխանի արդյունավետությունը:

զ) Կարգավորումը. արդյունավետ իմուն պատասխանը կարգավորվում է սկզբից մինչև վերջ: Կարգավորման են ենթակա իմուն պատասխանի ինտենսիվությունը, տևողությունը, հումորալ և բջջային տարրերի հարաբերակցությունը: Իմուն ռեակցիայի դրսևորումների անհատական տարբերությունները հիմնականում դետերմինացված են գենետիկորեն: Փորձով ապացուցված է հատուկ գենի առկայությունը, որը որոշում է իմուն ռեակցիայի ինտենսիվությունը հակածինների լայն սպեկտրի վրա (Ir-Gen): Փորձով ցույց է տրվել, որ իմունառեակտիվության գենը (Ir-Gen) որոշում է իմուն համակարգի բջջային տարրերի փոխազդեցության բնույթը: Քիմիական նյութի նկատմամբ ունեցած ալերգիկ ռեակցիաների բարձր հաճախականությունը նույն ընտանիքի բոլոր անդամների դեպքում՝ անուղղակիորեն ապացուցում է տվյալ գենի առկայությունը նրանց բոլորի շրջանում: Ենթադրվում է, որ հիպերերգիկ իմուն ռեակցիաները կարող են լինել կարգավորիչ մեխանիզմների խաթարման հետևանքը:

#### **10.4. Իմունակոմպետենտություն**

Իմունակոմպետենտությունը իմուն համակարգի այն ֆունկցիոնալ վիճակն է, որի դեպքում ապահովվում է օրգանիզմի արդյունավետ պաշտպանությունը ինֆեկցիոն, ուռուցքածին ազդակներից, ինչպես նաև հակածին հատկություն ցուցաբերող քիմիական նյութերից: Իմուն համակարգի հետ մեկտեղ, դիմակայունությունը նշված ազդակների նկատմամբ ապահովվում է մեխանիկական պատնեշներով (մաշկ, լորձաթաղանթներ), բորբոքային ռեակցիաներով (բնածին ռեզիստենտություն): Բնածին ռեզիստենտայնության մեխանիզմները չեն տարբերակում «օտարածնի» առանձին տեսակները, և վերջինիս հետ կրկնվող շփումների դեպքում չի աճում այդ հատկությունների դրսևորվածությունը: Բնածին ռեզիստենտայնությունը ապահովում է օրգանիզմի արագ պաշտպանվածությունը լայն սպեկտրի տարատեսակ անբարենպաստ գործոններից: Բնածին ռեզիստենտայնության մակարդակը որոշվում է օրգանիզմի ֆունկցիո-



նալ վիճակով: Այն ամրապնդվում է հարմարվողական (ադապտիվ) ռեզիստենտայնության մեխանիզմներով: Ձեռքբերովի ռեզիստենտայնության մեխանիզմները, ի տարբերություն բնածինի, մինչև սպեցիֆիկ հակածնի ազդեցությունը՝ չեն դրսևորվում: Ադապտիվ իմուն պատասխանը իրագործվում է սպեցիֆիկ մեխանիզմների միջոցով նույնիսկ այն դեպքում, երբ օրգանիզմը բախվում է հակածինների անսահման տարածություններին: Պաշտպանության ադապտիվ մեխանիզմները պայմանավորված են միմյանց հետ կապված հակածին-սպեցիֆիկ լիմֆոցիտների և սպեցիֆիկ հակամարմինների ֆունկցիոնալ ակտիվությամբ: Օրգանիզմի պաշտպանիչ համակարգերի հարմարվողական բաղադրամասերը հակածինի հետ կրկնակի շփման դեպքում էապես փոխում են օրգանիզմի պատասխան ռեակցիայի ուժը: Ռեզիստենտայնության բնածին և հարմարվողական մեխանիզմների ինտեգրումն անհրաժեշտ է իմունակոմպետենտ վիճակն ապահովելու համար: Օրգանիզմի նման վիճակը բնութագրվում է հետևյալ առանձնահատկություններով՝

ա) ֆունկցիոնալ պատնեշների ձևավորում, որոնք ապահովում են օրգանիզմի միասնականությունը և մեկուսացումը շրջապատող միջավայրից,

բ) օրգանիզմի համար «օտարածնի» ճանաչումը, մեկուսացումը, չեզոքացումը և վերացումը,

գ) «օտարածնի» հետ շփման տեղում տարբեր գրանուլեմատոզ և բորբոքային ռեակցիաների հարուցումը և վերահսկումը,

դ) օրգանիզմ անցնող հակածնի կրկնվող քանակների նկատմամբ հարմարվողական կամ արագացված իմունային պատասխանի ստեղծումը,

ե) օրգանիզմից «օտարածնի» հեռացված լիմեյուն պես իմունային ռեակցիայի անջատումը:

### 10.5. Իմունաընկճում

Իմունաընկճումն (իմունոսուպրեսիա) օրգանիզմի իմուն պատասխանի ընկճումն է հակածնի ազդեցության նկատմամբ, որի ընթացքում ճնշվում են հակածնի միջոցով մակածված բջջային տիպի գերզգայնության ռեակցիաների տարբեր փուլերը՝ իմունային բջիջների կոպերատիվ փոխներգործությունը, լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան և տարբերակումը, հակամարմինների սինթեզը, գերակտիվ բորբոքային պրոցեսները:

Իմունաընկճողի հատկություններ են ցուցաբերում բազմաթիվ քսենոբիոտիկներ, որոնք արգելակում են սպիտակուցների սինթեզը, խանգարում բջջային բաժանման պրոցեսները:

Իմունաընկճող դեղերը նշանակում են աուտոիմուն հիվանդությունների (էնդոգեն հակածիններով առաջացած), օրգանների փոխպատվաստման ժամա-

նակ առաջացած հյուսվածքային անհամատեղելիության դեպքում: Դրանցից են ակիլլացնող նյութերը, պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերի նմանակները, ֆուլաթթվի ներհակորդները, կորտիկոստերոիդները և այլն: Ալկիլացնող նյութերն ընկճում են ինչպես բջջային, այնպես էլ հունորալ իմունիտետը, գրոհում բջջային ցիկլի ցանկացած փուլում գտնվող պրոտեինների և նուկլեինաթթուների վրա: Ալկիլացնող նյութերից են ազոտային, թթվածնային և ծծմբային իպրիտները (տե՛ս «Ռազմական թույներ»), պրոֆեսիոնալ վտանգ ներկայացնող որոշ նյութեր (էթիլեն օքսիդ, էթիլենհիմին) և թերապևտիկ կիրառություն ունեցող մի շարք (ցիկլոֆոսֆամիդ, քլորամբուցիլ, բիսուլֆան) դեղեր: Ալկիլացնող նյութերը խիստ էլեկտրոֆիլ են և առաջացնում են բարձր ակտիվությամբ օժտված կարբոնիում իոններ: Դրանք տեղակալում են ջրածնի ատոմները ակիլ ռադիկալներով, որը հանգեցնում է միջաձիգ կապերի առաջացմանը և ԴՆԹ-ի մոլեկուլում նուկլեոտիդային հիմքերի ոչ ճիշտ զույգավորմանը: Ալկիլացնող ազդակները կովալենտ կապով կապվում են ոչ միայն սուլֆհիդրիլ և ամինախմբեր պարունակող էնդոգեն միացությունների հետ, այլև ունակ են ակիլացնելու ԴՆԹ-ի մոլեկուլի ֆոսֆատային խմբերը, ընկճելու բջջային մետաբոլիկ պրոցեսները թե՛ բազմացող և թե՛ ստացիոնար վիճակում գտնվող բջիջներում: Վերջնական ազդեցությունը արատավոր ԴՆԹ-ի առաջացումն է և բջիջների անհաջող վերարտադրումը: Ալկիլացնող նյութերը չնայած ավելի արդյունավետ են և հիմնականում կիրառվում են դեղերի հանդեպ զգայուն, արագ բազմացող բջիջների նկատմամբ, սակայն փուլային սպեցիֆիկություն չունեն և կարող են ազդել բջջային ցիկլի ցանկացած փուլում: Դրանք կիրառվում են այլ հակառուռուցքային դեղերի հետ մրցակցորեն կամ հաջորդաբար և հիմնականում դեղերի նկատմամբ զգայուն քաղցկեղների ախտանշանային բուժման նպատակով. դրանք են՝ չարորակ լիմֆոմաները, լեյկեմիաները, սեռական բջիջների, շագանակագեղձի քաղցկեղները, միելոմաները և ուղեղի ուռուցքները:

Ալկիլացնող նյութերի իմունատոքսիկ ազդեցությունը սպեցիֆիկ հակածնի նկատմամբ դրսևորվում է դրանց միանվագ ներմուծան դեպքում՝ ընդունման պահից տասնհինգ օրվա ընթացքում:

### 10.5.1. Իմունաընկճող դեղամիջոցներ

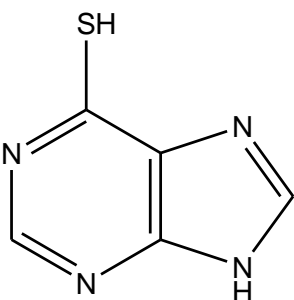
Իմունիտետը կարող է էապես ընկճվել և նույնիսկ լիովին վերանալ արդյունաբերական թույներից, էկոտոքսիկանտներից (առավելապես բազմահալոգենացված դիֆենիլներ) և դեղերից՝ առաջացնելով ոչ միայն իմունակոմպետենտ բջիջների կառուցվածքային խաթարումներ, այլև ֆունկցիոնալ շեղումներ, դրանով իսկ թուլացնելով պլազմատիկ բջիջների հակամարմին (հիմնականում Ig G և Ig M) սինթեզելու ունակությունը:

Առավել հայտնի իմունաընկճող դեղեր են 6-մերկապտոպուրինը, ազաթիոպրինը (1-մեթիլ, 4-նիտրո, 5-իմիդազոլը), թիոպուրինը, 5-ֆտորուրացիլը: Իմունաընկճողների ազդեցության նկատմամբ առավել զգայուն են այն բջիջները, որոնցում ակտիվացված են ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան և ՌՆԹ-ի տրանսկրիպցիան, այսինքն՝ բաժանման և սինթեզի փուլում գտնվող բջիջները: Այդ է պատճառը, որ վերոհիշյալ նյութերով ինտոքսիկացիաների դեպքում առավելապես տուժում է բջջային իմունիտետը: Տոքսիկանտները վտանգում են պրոլիֆերացվող լիմֆոցիտներին: Խանգարվում է հակամարմնի, առաջին հերթին իմունոգլոբուլին G-ի (IgG) սինթեզը:

Այս խմբի բոլոր նյութերի ազդեցության հիմքում գործնականորեն նույն մեխանիզմներն են: Լինելով բնական մետաբոլիտների կառուցվածքային նմանակները, սակայն զերծ լինելով վերջիններիս անհրաժեշտ հատկություններից, պաշարում են կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի մետաբոլիզմը՝ տեղակալելով դրանց մակրոնուկեոլային համալիրներում: Դրանով իսկ խանգարվում է այդ համալիրներով իրականացվող ֆունկցիաները: Օրգանիզմում մասնավորապես խանգարվում է ադենիլային և գուանիլային թթուների, ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի կենսասինթեզը, և այն ֆերմենտների մասնակցությամբ ընթացող պրոցեսները, որոնց կոէնզիմները պուրինային հիմքեր են:

### 10.5.2. Մերկապտոպուրին

Մերկապտոպուրինը (նկ. 10.1) պուրինների հակամետաբոլիտ է և կառուցվածքով մոտ է ադենինին, հիպոքսանտինին, գուանինին: Հանդիսանալով դրանց կառուցվածքային նմանակը, որպես նուկլեինաթթուների կազմում եղած միացությունների հակամետաբոլիտ՝ այն խանգարում է նուկլեոտիդների կենսասինթեզը:

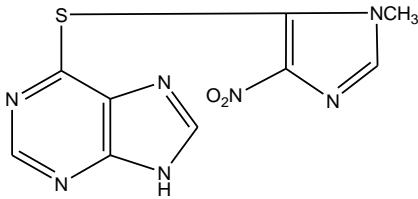


Նկար 10.1. 6-մերկապտոպուրին:

Ենթադրվում է, որ մասնավորապես մերկապտոպուրինը խոչընդոտում է պուրինների ներառումը պոլինուկլեոտիդների կազմում, պաշարում է պրոլիֆերացվող հյուսվածքների աճը և ցուցաբերում ցիտոտոքսիկ ազդեցություն:

### 10.5.3. Ազաթիոպրին

Ազաթիոպրինը (նկ.10.2) իմունիտետն ընկճող դեղ է, որն իր կառուցվածքով և ազդեցության մեխանիզմով նման է մերկապտոպուրինին:



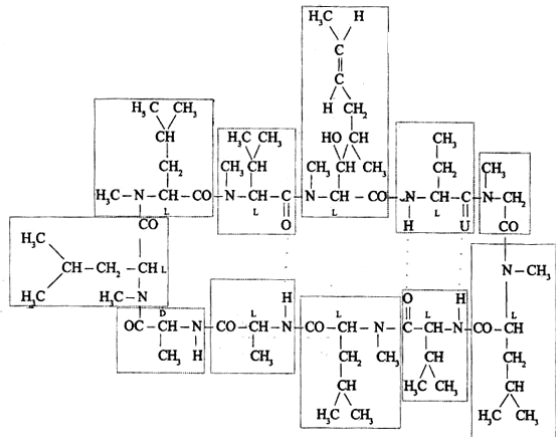
Սկար 10.2. Ազաթիոպրին

Լինելով նախադեղ՝ այն օրգանիզմում կենսափոխարկվում է 6-մերկապտոպուրինի, որն էլ իր հերթին կենսափոխարկվում է T-լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայի նախնական փուլի վրա (B-լիմֆոցիտների վրա ազդում է անմշան) ցիտոտոքսիկ ազդեցություն ցուցաբերող այլ մետաբոլիտների: Ազաթեոպրինն ընկճում է պուրինների կենսասինթեզը՝ հանդես գալով որպես վերջիններիս հակամետաբոլիտ:

Դեղի տոքսիկ ազդեցության հիմնական կլինիկական դրսևորումներից են՝ ոսկրածուծի ֆունկցիայի ընկճումը, լեյկոպենիայի, թրոմբոցիտոպենիայի և սակավարյունության զարգացումը: Ազաթեոպրինի երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել լյարդի դիսֆունկցիայի և դեղնության: Դեղը կիրառվում է աուտոիմուն հիվանդությունների դեպքում և պահուստային դեղամիջոց է օրգանների փոխատվաստման դեպքում՝ հյուսվածքային մերժումը կանխարգելելու նպատակով:

### 10.5.4. Ցիկլոսպորին

Ցիկլոսպորինը (նկ. 10.3) պեպտիդային հակաբիոտիկ է: Այն սինթեզվում է *Tolypocladium inflatum* Gams և *Cylindrocapon lucidum* Booth սնկերում: Առավել ընտրողաբար է ընկճում բջջային իմունիտետը՝ չազդելով B-լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի վրա:



Սկար 10.3. Ցիկլոսպորինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

Ցիկլոսպորինն ընկճում է հակածնով մակածված T-լիմֆոցիտների տարբերակման վաղ փուլը, պաշարում նրանց ակտիվացումը՝ արգելակելով պրոլի-

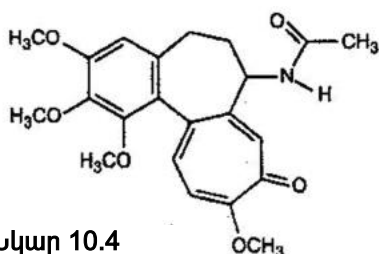
Ֆերացունը խթանող ինտերլեյկինների (ԻԼ-2-ի) և  $\gamma$ -ինտերֆերոնի սինթեզը: Այն արդյունավետ միջոց է օրգանների փոխապատվաստումից հետո դրսևորվող հյուսվածքային մերժումը կանխարգելելու համար, քանի որ ամենաբարձր ակտիվությունը ցուցաբերում է ինունային ռեակցիաների սենսիբիլիզացիայի փուլում: Ցիտոտոքսիկներից ունեցած հիմնական տարբերությունը կայանում է նրանում, որ արյունաստեղծման պրոցեսի վրա ցիկլոսպորինը թողնում է աննշան ընկճող ազդեցություն, սակայն կարող է ցուցաբերել որոշակի նեֆրոտոքսիկություն (տես «Նեֆրոտոքսիկություն») և ընկճել լյարդի ֆունկցիան:

### 10.5.5. Տակրոլիմուս

Տակրոլիմուսը պատկանում է հակաբիոտիկ-մակրոլիդների դասին: Ազդեցության մեխանիզմով այն նման է ցիկլոսպորինին, բայց ակտիվությամբ մոտ 100 անգամ գերազանցում է վերջինիս: Արտադրվում է *Streptomyces tsukubaensis* մանրէներով: Ընկճում է T-լիմֆոցիտների ակտիվացումը և կրճատում ինտերլեյկին 2-ի սինթեզը: Արդյունավետ միջոց է օրգանների փոխապատվաստման դեպքում: Այն օժտված է նեֆրոտոքսիկությամբ, նյարդատոքսիկությամբ, առաջացնում է հիպերթենզիա, դիսպեպտիկ խաթարումներ, հիպերկալեմիա և արտահայտված այլ կողմնակի ազդեցություններ:

### 10.5.6. Կոլխիցին

Կոլխիցինը (նկ. 10.4) T-լիմֆոցիտների ակտիվության վրա ազդող նյութերից է: Ի տարբերություն քիմիական սպեցիֆիկությունից զուրկ և միտոզն արգելակող մյուս ընկճախտ առաջացնողների, այն տարբերվում է իր նմանակներից՝ շնորհիվ միկրոտուբուլինային սպիտակուցների հետ ունեցած ընտրողական փոխազդեցության: Այն ընկճում է շարժունակ բջիջների միտոտիկ ակտիվությունը, գանուլոցիտների տեղաշարժը բորբոքման տեղանքում:



Նկար 10.4

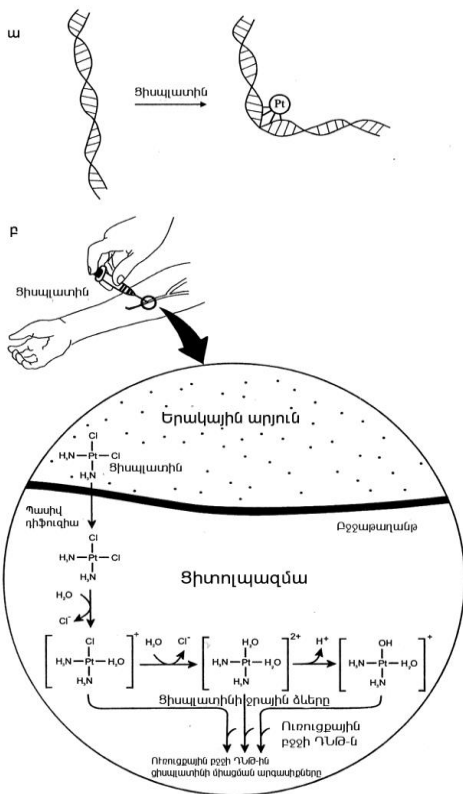
Արգելակվում է տուբուլինային սպիտակուցներից առաջացող միկրոխողովակային համակարգը՝ նպաստելով դրանց դեպոլիմերացմանը: Երբ միկրոխողովակները կազմալուծվում են, նեյտրոֆիլները կորցնում են իրենց շարժունակությունը և անկարող են լինում թափանցելու հողերից ներս:

Կոլխիցինը իջեցնում է մարմնի ջերմաստիճանը, բարձրացնում զարկերակային ճնշումը, ընկճում շնչառական կենտրոնը, խաթարում նյարդամկանային հաղորդակցությունը: Կոլխիցինին բնութագրական է ոչ մեծ թերապևտիկ շառավիղ, բարձր թունայնություն և արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ:

Հետևաբար այն կիրառվում է սոսկ ինունախտաբանական տարբեր վիճակներ մոդելավորելու նպատակով: Կողմնակի ազդեցություններից կոլիսիցինին առավել բնութագրական է ԱՍՏ խաթարումները, որտեղ այն կուտակվում է համեմատաբար մեծ քանակներով: Դեղը կարող է առաջացնել լեյկոպենիա, իսկ երկարատև կիրառելու հետևանքով՝ ագրանուլոցիտոզ, ապլաստիկ սակավարյունություն և անբարենպաստ այլ հետևանքներ:

Վերոհիշյալ փաստերից հետևում, որ քիմիական միացությունների, այդ թվում նաև դեղերի ինուն համակարգի վրա ունեցած ազդեցությանը վերաբերող հետազոտությունները կարևոր են այնքանով, որքան այդ նյութերի թունաբանական գնահատականը:

### 10.6. Պլատինը և նրա միացությունները

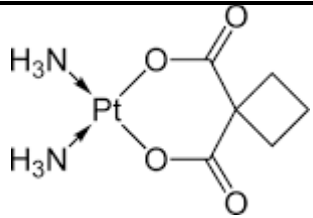
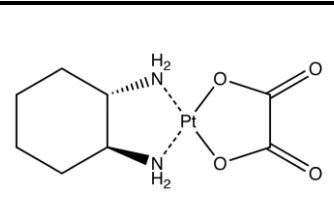


Մետաղական պլատինը թունայնության առումով առանձնապես վտանգավոր չէ, սակայն վերջինիս նկատմամբ զգայուն անհատների շրջանում մեծանում է շփումային ալերգիկ դերմատիտի զարգացման վտանգը: Պլատինի փոշու ազդեցությունից հետո շնչառությունը կարող է վատանալ՝ ընդհուպ ասթմատիկ վիճակի և զարգանալ շնչառական անբավարարություն (պլատինոզիս):

**Նկար 10.5.** Ցիսպլատինի ազդեցության մեխանիզմը  
 ա) ԴՆԹ-ի կառուցվածքային փոփոխություններ,  
 բ) դեղի կենսափոխարկումը բջջում:

Օրգանիզմի վրա պլատինի լուծելի միացությունների, մասնավորապես քառաքլորպլատին (II)-ի նատրիումական աղի ազդեցությունը, վերջինիս նկատմամբ մեծ զգայնություն ունեցողների շրջանում (անգամ դեղի ազդեցությունը դադարեցնելուց հետո) կարող է պահպանվել երկար տարիներ: Ցիս-դիքլորդիամինապլատինը (ցիսպլատին) և նրա նմանակները (կարբոպլատին, օքսալիպլատին) կարող են ընտրողաբար փոխազդել սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների որոշակի քիմիական հատվածների հետ:

**Ցիսպլատին: Ցիս-դիքլորդիամինապլատինը**  $((NH_2)_2Pt)Cl_2$ , որն ակտիվ է միայն ցիս կոնֆիգուրացիայում (որտեղից էլ կրում է իր անվանումը), կիրառվում է սեռական օրգանների, կրծքագեղձի քաղցկեղը բուժելու նպատակով: Ինչպես ցիսպլատինի, այնպես էլ պլատինի հիման վրա ստեղծված հակաուռուցքային մյուս դեղերի (նկ.10.6) տոքսիկ ազդեցության հիմքում հիմնականում ԴՆԹ-ի, որոշ չափով նաև սպիտակուցների և ՌՆԹ-ի սինթեզի արտահայտված և երկարատև պաշարումն է: Ընտրողաբար փոխազդելով սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների որոշակի քիմիական հատվածների հետ, ցիսպլատինը և նրա նմանակները (նկ. 10.5) (կարբոպլատին, օքսալիպլատին) երկարատև պաշարման հետևանքով հանգեցնում են դրանց ֆունկցիոնալ խաթարումներին (տե՛ս «Քիմիական կանցերոգենեզ»): Ցուցաբերած իմունաընկճող ներգործության առումով այս նյութերը նմանակում են ալկիլացնող ազդակներին: Ցիսպլատինը ցուցաբերում է նաև նեֆրոտոքսիկ և նյարդատոքսիկ հատկություններ: Բիսմուտի սուբնիտրատի ն/ե ներարկումը, որը հաճախ է կիրառվում այս շարքի դեղերի թունազերծման համար, կոչված է երիկամներում մետաղթիոնեինների սինթեզ մակածելու նպատակին: Վերջինս, որպես փափուկ հիմք՝ պլատինի հետ (փափուկ թթու) համալիրագոյացման պրոցեսում կրճատում է այդ դեղով հարուցված երիկամաթունայնությունը՝ չթուլացնելով դեղի հակաուռուցքային ակտիվությունը: Դեղն ընկճում է արյունաստեղծման գործընթացը, հարուցում լեյկեմիա, նյարդային և սիրտ-անոթային համակարգի խաթարումներ, հնարավոր է նաև ալերգիկ ռեակցիայի դրսևորումներ:

 <p>կարբոպլատին</p>	 <p>օքսալիպլատին</p>	$(NH_2)_2PtCl_2$  ցիս-դիքլորդիամինապլատին
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Նկար 10.6. Պլատին պարունակող հակաուռուցքային դեղեր:

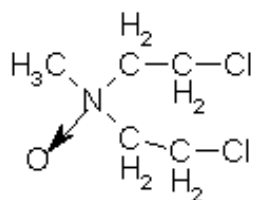
## 10.7. Ալիֆատիկ ազոտային իպրիտներ

Ընդհանուր առմամբ բոլոր ալկիլացնող ազդակները, այդ թվում նաև դիմեթիլսուլֆատն ու դիազոմեթանը (թունավոր են կաթնասունների համար) ունակ են եթերացման ենթարկելու բիոգեն ֆոսֆոկարբոնաթթուների անիոնները: Դրանցից առավել ակտիվներն ալկիլացնում են նույնիսկ չեզոք ամինախմբեր (առաջնային, երկրորդային և երրորդային): Դրանց շարքում ամենաակտիվ կենսաբանական ազդակները դիմեթիլսուլֆիդի (ծծմբային իպրիտ) և դիմեթիլամինի (ազոտային իպրիտ) հալոգենացված ածանցյալներն են: Ծծմբային իպրիտները ցուցաբերում են բավականին ցածր ընտրողականություն, հետևաբար կլինիկական կիրառություն չունեն: Այդ պատճառով էլ ալկիլացնող իպրիտների շարքում կիրառելի են ազոտային իպրիտները:

Որպես հակաուռուցքային միջոցներ՝ ազոտային իպրիտներն առաջարկվել են Չեդդոյի կողմից: Սինթեզելով ազոտային իպրիտների տարբեր ածանցյալներ՝ նա համոզվեց, որ դրանց մոնոքլորածանցյալները քաղցկեղալույծ ակտիվություն չեն ցուցաբերում: Ազդեցության մեխանիզմի առումով վերջիններս նման են այն դեղերին, որոնք պաշարում են նորադրենալինային ընկալիչները: Ուստի՝ ազոտային իպրիտների մոնոքլորածանցյալներն ադրենալինի լավագույն ներհակորդներն են: Սակայն քաղցկեղալույծ ակտիվությունը բնորոշ է այնպիսի կառուցվածքների, որոնց մոլեկուլում առկա են երկու հալոգենտեղակալված ալկիլացնող ֆունկցիոնալ խմբեր, և որոնք միմյանցից որոշակի հեռավորության վրա են, օրինակ՝ մոտ 5 ատոմով (տես «Դոգրամուլ»-ը «Թունագիտական քիմիա»):

Բջջային կառույցների վրա ալկիլացնող նյութերի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում (պարզագույն օրինակ է քլորեթիլամինները) հետևյալ սկզբունքն է. ճեղքելով կենսաբանական պատմեշները, քլորի իոնը առաջացնում է էլեկտրոֆիլ կարբոնաթթու, որն էլ իր հերթին վերափոխվում է էթիլենիմինի: Վերջինս առաջացնում է ակտիվ կարբոնիումային իոն, որը փոխազդում է ԴՆԹ-նուկլեոֆիլ կառույցների հետ (օրգանական, ֆոսֆատային, ամինասուլֆատային)՝ հանգեցնելով սուբստրատի ալկիլացմանը:

Ընդհանուր առմամբ ալիֆատիկ ազոտային իպրիտներն արագ են արտազատվում օրգանիզմից և չեն հասցնում ամբողջությամբ իրագործել իրենց ազդեցությունը: Ճապոնացի հետազոտողների կողմից առաջարկված է նիտրամինը (նկ. 10.7):



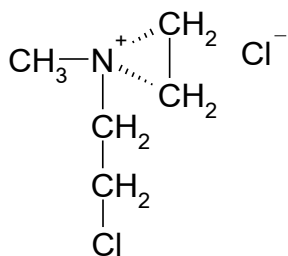
**Նիտրամինը** զուրկ է վերոհիշյալ թերություններից, քանի որ օրգանիզմում ակտիվ նյութն առաջանում է աստիճանաբար՝ N-օքսիդային խմբի վերականգնումից:

Նկար 10.7. Նիտրամին:

Ալիֆատիկ ազոտային իպրիտները, ի տարբերու-



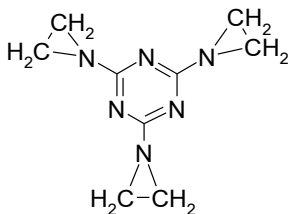
թյուն արոմատիկների, ներմուլեկուլային վերախմբավորման շնորհիվ առաջացնում են լարված ցիկլեր (նկ. 10.8) և այս վիճակում առավել ունակ են ալկիլացնելու բջջային բաղադրամասերը.



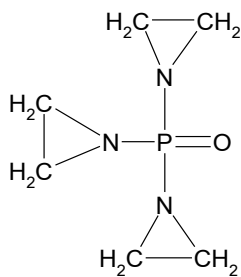
**Նկար 10.8.** Բջջային բաղադրամասերը ալկիլացնելու ունակ ներմուլեկուլային կառույցներ:

Ենթադրվում է, որ բիֆունկցիոնալություն պատճառով է, որ դեղանյութը քրոմոսոմներում միջաձիգ կապեր է առաջացնում ԴՆԹ-ի մուլեկուլների շղթաների միջև՝ նպաստելով դրանց վերակառուցմանը:

Ելնելով այն հանգամանքից, որ սրանց ազդեցության դեպքում որպես միջանկյալ, բայց միաժամանակ և ակտիվ նյութ հանդես է գալիս էթիլեն իմինը, սինթեզվեցին տրիէթիլենֆոսֆատամիդը (ՏԵՖ) և տրետամիդը (տրիէթիլենմեթամիդ): Վերջինս կիրառվում է լիմֆոադենոմաների դեպքում (նկ. 10.9).



Տրետամիդ

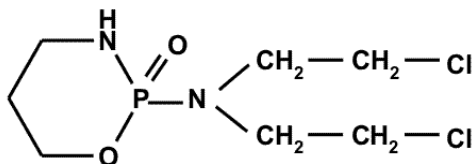


ՏԵՖ

**Նկար 10.9**

Ալկիլացնող նյութերի նկատմամբ զգայուն են նաև ստամոքսի մետաստատիկ կարցինոմաները, հաստ աղիքի, միզապարկի նեյրոբլաստոմաները և երեխաների բարորակ նեֆրոտիկ սինդրոմը:

**Ցիկլոֆոսֆամիդ:** Այն քլորէթիլամինների խմբի առավել հաճախ կիրառվող դեղերից է:



**Նկար 10.10.** Ցիկլոֆոսֆամիդ:

Մոլեկուլի բնութագրական կառուցվածքը պայմանավորված է նրանում առկա երկու ֆոսֆամիդային և մեկ ֆոսֆոթերային կապերով (Նկ. 10.10): Դեղի սինթեզն իրականացվել է այն նկատառումով, որ դեղանյութը ցուցաբերի ընտրողական հակաուռուցքային ակտիվություն: Արյան մեջ ոչ ակտիվ, բայց ուռուցքային բջիջներում (դրանցում առկա մեծ քանակությամբ ֆոսֆամիդազ ֆերմենտի ազդեցությամբ) այն քայքայվում է՝ առաջացնելով բիս-(2-քլորէթիլամին): Նկարագրվածից հետևում է, որ ցիկլոֆոսֆամիդը փոխադրիչ ֆունկցիա կատարող դեղ է, որը չարորակ բջիջներին տրամադրում է ակտիվ ցիտոստատիկ նյութ:

Ցիկլոֆոսֆամիդի կիրառումից լավագույն արդյունք է ստացվել ինչպես սակավ հանդիպող չարորակ որոշ հիվանդությունների, այնպես էլ մանկաբուժությունում՝ Բերկլիտի հիվանդության բուժման գործընթացում:

Իմուն համակարգի վրա այս դեղի ազդեցությունը պայմանավորված է լիմֆոցիտների թվաքանակի կրճատումով և ֆունկցիայի ընկճմամբ: Այդ ազդեցությունը ունի ուղղվածություն թե՛ T-, թե՛ B-լիմֆոցիտների վրա, հետևաբար ցիկլոֆոսֆամիդն ընկճում է ինչպես բջջային, այնպես էլ հումորալ իմունիտետը:

### 10.8. Գլյուկոկորտիկոստերոիդներ

Գլյուկոկորտիկոստերոիդները, որոնք իմունային պատասխանի արդյունավետ էնդոգեն ներհակորդներ են, օժտված են արտահայտված իմունաընկճող ազդեցությամբ: Սրանք հիմնականում ազդում են իմունակոմպետենտ բջիջների ֆունկցիայի վրա: Ընկճելով ֆոսֆոլիպազ A<sub>2</sub> ֆերմենտի ակտիվությունը՝ արգելակում են ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի անջատման գործընթացը և կանխում պրոստագլանդինների սինթեզը (կան հավաստի տվյալներ, որ գլյուկոկորտիկոիդները ֆոսֆոլիպազի վրա ուղղակի ազդեցություն չունեն, այլ նպաստում են հիշյալ ֆերմենտն ընկճող որոշ էնդոգեն նյութերի սինթեզին և ձերբազատմանը): Մեծ դեղաչափերով դրանք ընկճում են ավշային և շարակցական հյուսվածքների զարգացումը, նվազեցնում անոթների թափանցելիությունը, ազդում սպիտակուցների սինթեզի գործընթացի վրա: Ստերոիդներով բուժումը հանգեցնում է նեյտրոֆիլիայի զարգացմանը, միաժամանակ արձանագրվում է արյան մեջ շրջանառվող էոզինոֆիլների և բազոֆիլների քանակի արագ կրճատում, ինչպես նաև լիմֆոցիտների (հատկապես T) նվազում:

Ստերոիդային հորմոններն ընկճում են ցիտոկինների սինթեզը՝ կապվելով համապատասխան գեների պրոմոտորի տիրույթի հորմոնազգայուն հատվածի հետ: Ստերոիդային հորմոնների տևական և մեծ քանակներով կիրառումը՝ որպես հակաբորբոքային, ինչպես նաև օրգանների և հյուսվածքների փոխպատ-

վաստման դեպքում, հաճախ են հանգեցնում դեղային կախյալության և Կուշինգի համախտանիշի զարգացմանը: Ինունհիտետի ընկճման հետևանքով հաճախանում են զանազան վիրուսային ինֆեկցիաները, օստեոպորոզը, ստամոքսաղիքային խոցոտումները, հոգեկան խանգարումները:

### **10.9. Ինունաընկճում և ինֆեկցիա**

Ինունային կարգավիճակը խանգարված մարդկանց շրջանում հաճախ է զարգանում վարակ: Պարզվում է, որ այնպիսի էկոտոքսիկանտներ, ինչպիսիք են օզոնը, ազոտի օքսիդները, ծծմբային գազը, էապես մեծացնում են օրգանիզմի զգայնությունը վարակի նկատմամբ: Երկրորդային ինֆեկցիան, ի լրումն ծծմբային իպրիտով ախտահարման, միշտ դրսևորվել է այդ նյութով թունավորված և ինունային վիճակի խանգարումով անձանց դեպքում (ռազմական հակամարտություններում): Թունավորվածների շրջանում ինֆեկցիայի հանդեպ զգայնությունը կարող է նաև բնածին դիմադրողականության մեխանիզմների խաթարման հետևանքը լինել:

#### **10.9.1. Ինունաընկճում և կանցերոզներ**

Ներկայումս կան հավաստի տվյալներ, որոնք կապ են հաստատում վտանգված ինունային համակարգի (ինունաթերաթերություն) և նեոպլազմի որոշակի տեսակների զարգացման հավանականության միջև: Պարզվել է, որ ինչպես կանցերոզները, այնպես էլ որոշ ազդակներ՝ ճառագայթումը, ինտոքսիկացիան, ընկճում են բջջային իմունիտետը:

Ինունաթերաթերությամբ հիվանդների շրջանում արձանագրվել են նորագոյացությունների (լիմֆոմա, լեյկեմիա, մաշկի և շրթունքների քաղցկեղ) զարգացման բարձր ցուցանիշներ:

### **10.10. Գերզգայնություն (ալերգիա)**

Ինունատոքսիկության առավել հաճախ դրսևորվող ձևը հակածնի նկատմամբ գերզգայնությամբ ուղեկցվող խանգարումներն են:

Գերզգայնությունը կարելի է բնութագրել որպես հակածնի նկատմամբ օրգանիզմի ավելցուկային (ըստ ինտենսիվության) ռեակցիայի դրսևորում կամ տվյալ հակածնի նկատմամբ զգայնության շեմի էական ցածրացում: Այլ կերպ, դա օրգանիզմի որակապես փոփոխված ինուն պատասխանն է հակածնային և հապտենային բնույթի նյութերի ազդեցության նկատմամբ և դրսևորվում է հյուսվածքների ու օրգանների վտանգմամբ, հարմարսողական հնարավորությունների նվազմամբ և կենսագործունեության խանգարմամբ:

Ներկայումս աշխարհում գերզգայնության համախտանիշով տառապում են մի քանի տասնյակ միլիոն մարդիկ, ընդ որում, նրանցից 10%-ը բժշկական օգնության կարիք ունի: Հոսպիտալացման ենթարկվող հիվանդների 5%-ի պատճառը դեղային գերզգայնությունն է: Կան գերզգայնության ռեակցիան նկարագրող մի քանի տերմիններ:

1.«Ալերգիա» տերմինն առաջարկվել է Պիրկետի կողմից 1906թ.՝ որպես օրգանիզմի խիստ և յուրահատուկ զգայնության բարձրացում՝ պայմանավորված ալերգենի հետ վերջինիս կրկնվող շփումով:

2. «Անաֆիլաքսիա» տերմինն առաջարկվել է 1902թ. Պորտերի և Ռիչեյտի կողմից՝ բնութագրելու այն կողմնակի ռեակցիաները, որոնք առաջանում են ձիու շիճուկի ներարկումից՝ ինֆեկցիոն հիվանդությունները բուժելու նպատակով: Ներկայումս «անաֆիլաքսիա» տերմինը նշանակում է օտարածին ազդակի նկատմամբ օրգանիզմի սուր ռեակցիա՝ ներառյալ իմունայինը և բորբոքայինը:

3. «Ատոպիան» առաջարկվել է 1920թ. Կոկայի կողմից՝ ներկայացնելու բազմաթիվ այն անսովոր ռեակցիաները, որոնք զարգանում են մարդկանց շրջանում մի ամբողջ շարք ազդակներից:

Այդ «յուրօրինակ» ռեակցիաները ներկայումս դիտարկվում են որպես ալերգիկ ռեակցիաներ: Ժամանակակից իմունաբանության տեսանկյունից «ատոպիան» նշանակում է կառուցվածքային կամ ժառանգական հակվածություն քրոնիկական գերզգայնության (ասթմա, տենդ) զարգացման նկատմամբ այն գործոնների ազդեցությամբ, որոնք «նորմալ» մարդկանց դեպքում չեն առաջացնում անբարենպաստ երևույթներ: Թույնի նկատմամբ ալերգիկ ռեակցիայի ախտանշանները լիովին տարբերվում են այն դրսևորումներից, որոնք առաջանում են նույն նյութի ինտոքսիկացիայից: Ավելին՝ նույն նյութը տարբեր անհատների դեպքում կարող է հարուցել ալերգիայի տարբեր դրսևորումներ, և հակառակը՝ քիմիական կառուցվածքով միանգամայն տարբերվող մի քանի նյութեր կարող են հարուցել միատեսակ ալերգիկ ռեակցիա:

Ալերգիա-տոքսիկանտ փոխհարաբերության հարցում գոյություն ունի ևս մի կարևոր առանձնահատկություն. դա չափաբաժին-ալերգիկ ռեակցիայի պատասխան կապի բացակայությունն է:

Ալերգիկ ռեակցիաները իմունիտետի դրսևորման առավել անհատական ձևերն են: Մի անհատի դեպքում ալերգիկ ռեակցիա հարուցող քսենոբիոտիկը բացառապես անվտանգ է մեկ ուրիշի համար: Այդ իմաստով ծագում է ալերգիայի նկատմամբ գենետիկ հակվածության գործոնը:

Ալերգիկ վիճակի ձևավորումը պայմանավորված է ալերգենի հետ առաջնային շփումից հետո գաղտնի փուլի առաջացմամբ, որից հետո դեղի չնչին դեղա-

բաժինները կարող են հանգեցնել ախտանշանների դրսևորմանը: Այդ վիճակին միշտ նախորդում է մի փուլ, որի ընթացքում հակածինը ներթափանցում է օրգանիզմ, ճանաչվում է իմունակոմպետենտ բջիջների կողմից, լիմֆոցիտները սենսիբիլիզացվում են, ակտիվանում է նրանց պրոլիֆերացիոն գործընթացը, հակամարմնի արտադրումը և տեղակայումը հակամարմին չարտադրող բջիջներում:

Եթե հակածնի համակարգային ազդեցության դեպքում օրգանիզմի ռեակցիան ունի ընդհանուր բնույթ (անաֆիլակտիկ շոկ, ցան մաշկի վրա), ապա հյուսվածքի հետ շփման պայմաններում վերջինիս բնույթը տեղային է:

Այսպիսով, ախտահարման բնույթը որոշվում է այն օրգանով, որում ընթանում է ալերգիկ պրոցեսը (անոթային համակարգ, լյարդ, շնչառական համակարգ): Ախտահարման նկատմամբ օրգանի նախատրամադրվածությունը որոշվում է ինչպես տոքսիկոկինետիկական (ապլիկացիայի ձևը, բաշխման առանձնահատկությունները, մետաբոլիզմը, քսենոբիոտիկի արտազատումը), այնպես էլ տոքսիկոդինամիկական (օրգանի ֆիզիոլոգիական առանձնահատկությունները) գործոններով: Ալերգիկ ռեակցիայի նման օրինակներ են քիմիական որոշ նյութերի ազդեցությամբ զարգացող ալերգիկ ռինիտը, ասթման, ատոպիկ մաշկային ռեակցիաները (օրինակ՝ եղմջացանը):

### **10.11. Պսևդալերգիկ ռեակցիաներ**

Քիմիական տարբեր նյութեր, ազդելով օրգանիզմի վրա, ժամանակավորապես հարուցում են այնպիսի վիճակ, որը ծայրահեղ նման լինելով գերզայնության ռեակցիաներին, դրսևորում է խախտումների լայն սպեկտր՝ մաշկային ցանից մինչև ասթմատիկ վիճակ և անաֆիլաքսիա: Նման դեպքերում լաբորատոր մեթոդներով վիճակված չէ պարզել իմուն մեխանիզմների մասնակցությունը զարգացող պրոցեսներին: Լիարժեք պարզաբանված չեն նաև այդպիսի ֆենոմենների մոլեկուլային մեխանիզմները: Չի բացառվում, որ որոշ քսենոբիոտիկներ շրջանցում են պարարտ բջիջների ակտիվացման սովորական երկփուլանոց պրոցեսը (բջջի մակերևութին հակամարմնի տեղակայումը և վերջինիս փոխազդեցությունը հակածնի հետ): Նման դեպքերում կենսաբանական ակտիվ նյութերի դեզրանուլացումը և ձերբազատումը կատարվում է քսենոբիոտիկով՝ պարարտ բջիջների անմիջական քայքայմամբ, ինչը պայմանավորված է նյութի ցիտոտոքսիկությամբ:

### **10.12. Իմունածիններ և ալերգեններ**

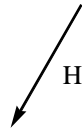
Օրգանիզմի իմունային պատասխան առաջացնող նյութերը կոչվում են իմունածիններ (իմունոգեններ): Դրանց իդենտիֆիկացումը հնարավոր է դառ-

նում մոնոկլոնալ հակամարմնի միջոցով: Սովորաբար ալերգիան զարգանում է հատկապես լիարժեք իմունաժինների՝ բարձրամոլեկուլային միացությունների ազդեցությամբ: Սակայն առավել ակնհայտ է դառնում այն փաստը, որ որոշ ցածրամոլեկուլային միացություններ (արդյունաբերական տոքսիկանտներ, դեղեր, դիմահարդարման միջոցներ, էկոլոգիական ազդակներ) նույնպես կարող են առաջացնել գերակտիվ վիճակներ՝ հանդես գալով ալերգենի դերում: Դեռևս Լանդշտեյների (իմունոքիմիայի հիմնադիրներից) ձևակերպմամբ հայտնի դարձավ, որ որոշակի պայմաններում ցածրամոլեկուլային միացության ներմուծումը նույնպես կարող է հանգեցնել իմունային ռեակցիայի զարգացմանը միայն այն պայմանով, եթե այն փոխազդեցության մեջ մտնի բարձրամոլեկուլային կրիչի հետ՝ առաջացնելով համալիր հակաժին: Այսպիսով, ալերգիայի զարգացման հավանականության հարցում կարևոր գործոնը նյութի քիմիական հատկությունն է, սենսիբիլիզացնող չափաբաժինը և շփման տևողությունը: Որպեսզի հարուցվի իմունային պատասխան, ցածրամոլեկուլային միացությունը պետք է ցուցաբերի հապտենի հատկություն, այսինքն՝ մի կողմից պետք է փոխազդի օրգանիզմում հակաժնի հատկություններով էնդոգեն կառույցների հետ, իսկ մյուս կողմից ձևափոխի դրանք այնպես, որ համալիր-հակաժնով սենսիբիլիզացված լիմֆոցիտները վերարտադրեն թույնի ճանաչելու ունակ հակամարմին: Հաճախ ալերգեններ են ոչ թե նյութերը, այլ դրանց մետաբոլիտները: Հավանաբար նյութի քիմիական ռեակցիոնունակության և նրա սենսիբիլիզացնող ունակության միջև գոյություն ունի ուղիղ կապ:

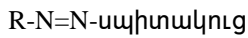
Արյան սպիտակուցների հետ դարձելիորեն կապվող նյութերը ալերգեններ չեն: Ներկայումս պարզվել է, որ համալիր հակաժնին ուղղված իմունային պատասխանին մասնակցում են ինչպես T-, այնպես էլ B-լիմֆոցիտները: Նման դեպքերում B-բջջները ճանաչում են հապտենը, իսկ T-բջջները՝ մակրոմոլեկուլային կրողին: Հակաժնիները, որոնք ակտիվացնում են իմունային ռեակցիան միայն T-բջջների հետ փոխազդեցությամբ, կոչվում են T-կախյալ հակաժնիներ, իսկ նրանք, որոնք ակտիվացնում են իմունային ռեակցիան միայն B-բջջների հետ փոխազդեցությամբ, կոչվում են B-կախյալ հակաժնիներ: Այն նյութերը, որոնք ազդում են բացառապես T- և B- լիմֆոցիտների միջոցով, ծայրահեղ քիչ են: Հապտեն-կրողների դերում կարող են հանդես գալ տարբեր մակրոմոլեկուլներ՝ սպիտակուցներ, պոլիպեպտիդներ, բազմաշաքարներ: Վերջիններիս հետ կապ առաջացնելու առանձնակի ռեակցիոնունակություն են ցուցաբերում այն նյութերը, որոնք ունեն ամինո-, նիտրո-, ազո-, կարբամիդային խմբեր: Նշված խմբեր կարող են պարունակել կամ ելային քսենոբիոտիկը, կա՛ն նրա կենսափոխարկման արգասիքները: Համալիր-հակաժնի ձևավորման նման մե-

խանհիզմով է բացատրվում պարա-ամինոբենզոլի և նրա ածանցյալների ազդեցությունը օրգանիզմի վրա:

Ենթադրվում է, որ մետաբոլիզմի պրոցեսում ամինախմբից առաջացած ակտիվ՝ հիդրօքսիլացված (NH-OH) կամ օքսիդացված (N=O) արգասիքները փոխազդելով ենդոգեն կրողի՝ սուլֆհիդրիլ կամ այլ ֆունկցիոնալ խմբերի հետ, առաջացնում են ամուր կովալենտ կապեր:



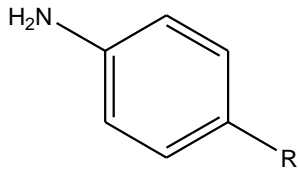
H<sub>2</sub>N-սպիտակուց



**Նկար 10.11.** Լիզանոլի փոխազդեցությունը սպիտակուցի հետ

**«Պարախմբի» ալերգեններ:** Կառուցվածքով միմյանց բավականին նման ալերգենների մի ամբողջ շարք առաջացնում են «պարախումբ» դասին պատկանող միացություններին բնորոշ բարդությունների կոմպլեքս: Ամինաբենզոլի ածանցյալներից «պարախումբ» համախտանիշ հարուցող նյութեր են՝ սուլֆանիլամիդները, ֆենոթիազինի ածանցյալները, ացետանիլիդը, պիկրինաթթուն և ազոներկանյութերը: Դրանցով հարուցած գերզգայնության ռեակցիաների հարցում կարևորվում է տեղակալված արոմատիկ օղակի պարա դիրքում եղած տեղակալիչի բնույթը, որը լուսաբանվում է նկ. 10.12-ում:

Ալերգենների հատկություններ են ցուցաբերում նաև Ni, Co, Zn, Hg, As Cr և այլ մետաղների իոնները:



R

- CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-բենզոկային
- CO-O<sup>-</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-պրոկային
- SO<sub>2</sub>-NH-X-սուլֆանիլամիդներ

**Նկար 10.12.** «Պարախումբ» ալերգեններ:

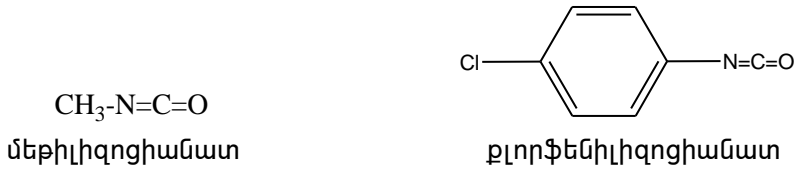
**10.12.1. Ցածրամոլեկուլային կառուցվածքի ալերգեններ: Մոնոիզոցիանատներ**

Գոյություն ունեն ցածրամոլեկուլար որոշ միացություններ, որոնք սպիտակուցների հետ առաջացնում են ամուր կովալենտ կապեր (աղ. 10.3):

**Աղյուսակ 10.3.**

Ցածրամոլեկուլային կառուցվածքի որոշ ալերոգեններ	
<i>Անունը</i>	<i>Կառուցվածքը</i>
ցիանատներ	R-OCN
թիոցիանատներ	R-SCN
իզոթիոցիանատներ	R-CNS
ալդեհիդներ	R-CH=O
թիոզիկուլատներ	R-CSH
դիիզոցիանատ	R-(CH <sub>3</sub> )(OCN) <sub>2</sub>

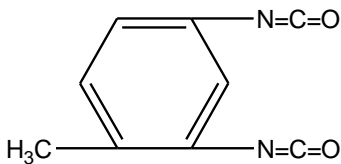
Նկար 10.13-ում ներկայացված են թունաբանական նշանակություն ձեռք բերած երկու ցածրամոլեկուլային ալերոգեն մոնոիզոցիանիդներ (մեթիլիզոցիանատը և քլորֆենիլիզոցիանատը):



**Նկար 10.13.** Մոնոիզոցիանատներ:

**10.12.2. Դիիզոցիանատներ**

Գործնականում թունաբանական նշանակություն են ստացել դիիզոցիանատները, մասնավորապես տոլուոլիլիզոցիանատը (նկ. 10.14), որը պոլիուրետանների ստացման հումք է: Այն հոտավետ և քիչ ցնդող հեղուկ է, կիրառվում է նաև հատուկ քսուքների, սոսինձների, «Պերլոն» տեսակի պոլիուրետանային մանրաթելի արտադրության մեջ: Սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան 0,5 մգ/մ<sup>3</sup> է:



**Նկար 10.14.** Տոլուոլիլիզոցիանատ:

Օրգանիզմ է ներթափանցում մաշկով և շնչառական օրգաններով, օժտված է կունուլացվելու ունակությամբ: Ցուցաբերում է գրգռիչ ազդեցություն աչքի և շնչառական օրգանների վրա, ուժեղ ալերոգեն է: Առաջացնում է ասթմատիկ հիվանդություններ՝ զարգացնելով թոքերի քրոնիկական բարդություններ: Այն գրգռում և սենսիբիլիզացնում է մաշկը, ազդում նյութափոխանակության և կեն-



սահամակարգում ընթացող վերօքս պրոցեսների վրա:

Սուր թունավորումների դեպքում՝ գոլորշիների ներթափանցման պայմաններում դրսևորվում են շնչառական ուղիների խոր և վերին հատվածների լորձաթաղանթների գրգռվածություն, այնուհետև ծանր ասթմատիկ նոպաներ և պնևմոնիա: Ծանր դեպքերում զարգանում է շնչառական և սիրտ-անոթային անբավարարություն: Հնարավոր են նաև դիէնցեֆալ բնույթի վեգետատիվ կամ անոթային խանգարումներ, ինչպես նաև բրոնխիտ և էմֆիզեմա:

Քրոնիկական թունավորումների դեպքում տեսանելի են սուբատրոֆիկ ռինիտ, հազ՝ հաճախ սպազմատիկ բնույթի, ստամոքսաղիքային խանգարումներ, հևոց, քաշի կորուստ և հեպատիտի դրսևորումներ: Հնարավոր են վեգետատիվ-անոթային խանգարումներ, ինչպես նաև սրտի ռիթմի խանգարումներ: Սուր ինհալացիոն թունավորումների դեպքում խորհուրդ է տրվում ապահովել մաքուր օդ, 2%-անոց սոդայի լուծույթով ինհալացիա, տաք կաթ սոդայով կամ հանքային ջրով, կողեին կամ դիոնին: Թոքաբորբը կանխարգելելու կամ բուժելու նպատակով իրականացվում է բուժման կուրս սուլֆանիլամիդներով և հակաբիոտիկներով:

### 10.12.3. Հեքսամեթիլենդիզոցիանատ

**Հեքսամեթիլենդիզոցիանատը**  $(\text{CH}_2)_6(\text{CNO})_2$  պոլիուրետանների սինթեզի հումք է: Վերջինս առաջանում է 1,4 բուքանդիոլի և հեքսամեթիլենդիզոցիանատի փոխազդեցության արդյունքում և կիրառվում է հատուկ քուլքների, սոսինձների, յուղաներկերի, «Պերլոն» տեսակի պոլիուրետանային մանրաթելի արտադրության մեջ: Ազդեցության բնույթը, ինտոքսիկացիայի կլինիկական բնութագիրը, բուժումը և կանխարգելիչ միջոցառումները նմանակում են վերը նկարագրված մուս ալերգեններին:

### 10.12.4. Ուրսուլ

Ուրսուլը՝ պ-ֆենիլենդիամինը  $(\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2)$ , անգույն, բյուրեղային նյութ է, կիրառվում է մազերը և մորթիները ներկելու նպատակով: Օրգանիզմ է ներթափանցում մաշկով և շնչառական ուղիներով: Ուժեղ ալերգեն է, հարուցում է ալեզիկ բնույթի հիվանդություններ՝ «ուրսուլային հարբուխ», «ուրսուլային բրոնխային ասթմա» (բրոնխային ասթմայի կլասիկ ձև) և պրոֆեսիոնալ մաշկային հիվանդություն «ուրսուլային էկզեմա»: Բոլոր մշված բարդությունները կարող են առաջանալ ուրսուլի հետ շփումը դադարեցնելուց հետո՝ տարբեր ժամանակահատվածներում: Ուրսուլը ազդում է նաև ԿՆՀ-ի և արյան համակարգի վրա (մեթ-հեմոգլոբին առաջացնող նյութ): Սուր թունավորումները հանգեցնում են գլխապտույտի, անքնության, վերջույթների թուլության, ծանր դեպքերում՝ էպիլեպտիկ

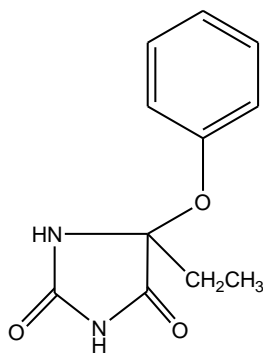
ցնցումների, իսկ մաշկին անցնելու դեպքում առաջին հերթին ախտահարման են ենթարկվում էպիթելի բազալ (հիմքային) շերտի արագ բաժանվող բջիջները:

### 10.12.5. Էպօքսիդային խեժեր

Էպօքսիդային խեժերը ստանում են էպիքլորհիդրինը կոնդեսացնելով սպիրտների և ֆենոլների հետ: Խեժերը պնդացնելու նպատակով կիրառում են տարբեր պնդեցուցիչներ (պոլիէթիլենպոլիամիններ, հեքսամեթիլենդիամին, դի-իզոցիանատներ և այլն): Դիէլեկտրիկների և մեկուսիչների դերում կիրառվող էպօքսիդային խեժերի ստացման և կիրառման պրոցեսում մթնոլորտը կարող է աղտոտված լինել սինթեզին անհրաժեշտ վերոհիշյալ ելանյութերով: Յետևաբար, էպօքսիդների օժտվածությունն ինչպես ընդհանուր տոքսիկ, այնպես էլ ալերգենի հատկություններով, պայմանավորված է ակտիվ էպո- և հիդրօքսիլ խմբերի առկայությամբ: Խեժի բաղադրության մեջ առավելապես գրգռիչ և սենսիբիլիզացնող ազդեցությունն ցուցաբերող նյութը էպիքլորհիդրինն է: Քրոնիկական թունավորումների դեպքում ի հայտ են գալիս վերին շնչառական ուղիների և աչքերի լորձաթաղանթի գրգռվածություն, գլխացավեր, գերհոգնածություն, մարսողական բնույթի խախտումներ: Թունավորումները բնութագրող ախտանշաններն են՝ կոնյուկտիվիտը, նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ խախտումները, որոնք դրսևորվում են վեգետատիվ դիսֆունկցիայի երևույթներով:

### 10.13. Լուսազերգայնություն

Քսենոֆոտիկների կողմից հարուցվող գերզգայնության յուրահատուկ տեսակ է լուսազերգայնությունը (ֆոտոալերգիան): Մաշկում կուտակված հապտենի և սպիտակուցի մոլեկուլի միջև փոխազդեցությունը սովորաբար ակտիվանում է ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությամբ ընթացող ֆոտոքիմիական փոխարկման արդյունքում: Կլինիկական գործընթացում քլորպրոմազինով, պսորալենով, սուլֆանիլամիդներով և որոշ տետրացիկլիններով բուժվելու ընթացքում հաճախ են առաջանում ֆոտոալերգիկ ռեակցիաների դրսևորումներ:



Նկար 10.15. Ֆենիլէթիլիդանտից:

Նյութերի սենսիբիլիզացնող հատկությունները գնահատելու նպատակով կիրառվում է «սենսիբիլիզացիայի գործակից» հասկացությունը, որն ալերգիայի

զարգացման հավանականությունն է՝ արտահայտված տոկոսներով: Որոշ դեղերի սենսիբիլիզացիայի գործակիցները տրված են աղյուսակ 10.4 -ում:

Տարբեր նյութեր միմյանցից տարբերվում են օրգանիզմը սենսիբիլիզացնող թե՛ հատկություններով, և թե՛ աստիճանով: Օրինակ՝ ֆենիլէթիլիդանտոինից կանխատեսվող գերզգայնության վտանգը (լործաթաղանթի և դեմքի մաշկի այտուց) հասնում է 90%-ի, իսկ վերջինիս հոմոլոգ ֆենիլմեթիլիդանտոինի դեպքում այն նվազում է մինչև 10%, մինչդեռ ասպիրինի դեպքում ընդամենը 0,2-3% է:

Սենսիբիլիզացնող ունակությունը պայմանավորված է նաև ալերգենի ազդեցության ձևով: Եթե պենիցիլինի պարէնտերալ ներմուծման դեպքում ալերգիկ ռեակցիաների հավանականությունը 3% է, պերօրալի դեպքում՝ 1%, ապա լործաթաղանթներով կիրառման դեպքում վտանգի գործոնը հասնում է 15% -ի:

**Աղյուսակ 10.4**

Որոշ դեղերի սենսիբիլիզացիայի գործակիցները

	Ազդեցության ձևը	Սենսիբիլիզացիայի գործակից	Նշումներ
<b>Պենիցիլին</b>	տեղային (լործաթաղանթներով)	15	հիվանդների շրջանում
	տեղային (մաշկով)	10	-
	հարմարսողական	3	-
	բերանով	1	-
<b>Ստրեպտոմիցին</b>	տեղային	մինչև 9	հիվանդների շրջանում
	-	մինչև 30	արդյունաբերության մեջ
	-	մինչև 20	մատակարարող անձնակազմի շրջանում
<b>Տետրացիկլին</b>	տեղային	1	արդյունաբերության մեջ
	բերանով, հարմարսողական	մինչև 5	-
<b>Բարբիտուրատներ</b>	տեղային	12	-
	բերանով	1	-
	-	մինչև 3	հիվանդների շրջանում
<b>Ֆենոթիազիններ</b>	տեղային		մատակարարող

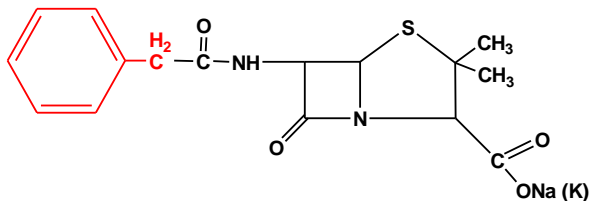
		մինչև 50	անձնակազմ շրջանում
<b>Ասպիրին</b>	բերանով	0,2-3,5	հիվանդների շրջանում
<b>Ֆենիլէթիլիդանտոին</b>	-	80-90	-
<b>Ֆենիլմեթիլիդանտոին</b>	-	5-10	-

### 10.14. Ալերգիա հարուցող դեղեր

Արդեն նշվեց այն մասին, որ գործնականում դեղերի ճնշող մեծամասնությունը, լինեն դրանք սպիտակուցային, պոլիպետիդային պատրաստուկներ, որոնք հանդես են գալիս լիարժեք հակածինների դերում, թե ցածրամոլեկուլային դեղեր (որոնք հանդես են գալիս սպիտակուցներին միացող հապտենների դերում և ձեռք են բերում հակածնային հատկություններ), կարող են առաջացնել ծանր բարդություններ՝ անհապաղ զարգացող ալերգիկ ռեակցիա: Դրանց զարգացման հաճախականությունը բարձր է պենիցիլինների, ամինազլիկոզիդային հակաբիոտիկների, տետրացիկլինների, տեղային անէսթետիկների որոշ ներկայացուցիչների, որոշ բարբիտուրատների, ֆենոթիազինների, հիդրազինի ածանցյալ դեղերի մի մասի և B-խմբի վիտամինների կիրառման դեպքում:

#### 10.14.1. Պենիցիլիններ

Դեղերով հարուցվող ալերգիկ ռեակցիաների հաճախականության առումով առաջին տեղում են բիոպենիցիլինները:



Նկար 10.16. Բենզիլպենիցիլին:

Հակաբիոտիկներ արտադրող արդյունաբերական ձեռնարկությունների աշխատողների, ինչպես նաև դրանց հետ շփվող բժշկական անձնակազմի շրջանում հաճախ են առաջանում ալերգիկ բնույթի տարբեր հիվանդություններ, այդ թվում նաև մաշկի և լորձաթաղանթների կանդիդամիկոզներ:

➤ Մասնագետների մի մասի կարծիքով ալերգիկ ռեակցիայի ձևավորման մեխանիզմը հետևյալն է. պենիցիլինները՝ որպես ինքնուրույն միավոր, հակածին բնորոշ ռեակցիա չեն ցուցաբերում, սակայն հակամարմինը ձևավորվում է պենիցիլինի մետաբոլիտների՝ մասնավորապես պենիլոինային, պենիցիլոինա-

յին թթուների և պենիցիլամինի մասնակցությամբ, որոնք սպիտակուցների նուկլեոֆիլ խմբերի հետ փոխազդելով, առաջացնում են ամուր ամիդային կապերով կապված հապտեն-սպիտակուց համալիր հակածինը:

Ամերիկացի հետազոտողների մի մեծ խումբ (Ցիմերման, Բեկկեր), զբաղվելով պենիցիլինային ալերգիայի իմունաքիմիայով, ապացուցել են, որ հյուսվածքներում տեղակայված և մաշկը սենսիբիլիզացնող հակամարմինները կարող են լինել երկու տեսակի: Դրանցից մեկին հատուկ է բենզիլպենիցիլինային հապտենային սպեցիֆիկություն (նկ. 10.16), իսկ մյուսները փոքր հապտեններ են: Ընդունվել է, որ մաշկը սենսիբիլիզացնող հակամարմինը մասնակցում է որպես միջնորդանյութ պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիկ ռեակցիաների դրսևորման պրոցեսում, իսկ փոքր հապտենները՝ նպաստում են անաֆիլաքսիկ տեսակի ոչ դանդաղ ռեակցիաների առաջացմանը: Պենիցիլինային թթու և նրա ճեղքման արգասիքները մեծ խնամակցություն են ցուցաբերում հատկապես լիզինային ամինախմբերի և էպիդերմիսի սպիտակուցների դիսուլֆիդային կապերի նկատմամբ և առաջացնում (Penicilloyl-Polyisin) հակածին համալիրներ: Իմունաքիմիական առումով վերջիններս լիարժեք հակածիններ են, որոնք պատասխանատու են պենիցիլինով հարուցվող ալերգիկ ռեակցիաների համար:

Հնարավոր է նաև խաչաձև ռեակցիա պենիցիլինի շարքի այլ հակաբիոտիկների հետ:

#### **10.14.2. Գեֆալոսպորիններ**

Նույն կերպ կարելի է բացատրել ցեֆալոսպորինների բարձր գերզգայնության ռեակցիաները: Ելնելով ցեֆալոսպորինների և պենիցիլինների ունեցած կառուցվածքային նմանությունից՝ վերը նկարագրված բոլոր օրինաչափությունները տարածվում են նաև ցեֆալոսպորինների վրա: Այլ կերպ դա պայմանավորված  $\beta$ -լակտամային օղակով և նրա ճեղքումից առաջացող ռեակցիոնունակ խմբերով, որոնք ապահովում են սպիտակուցների հետ ունեցած ամուր ամիդային կապերով փոխազդեցությունը և համապատասխան հապտեն-սպիտակուց համալիրի առաջացումը:

Կլինիկական որոշ տվյալների համաձայն՝ ցեֆալոսպորինների դեպքում ալերգիկ ռեակցիաների հավանականությունը մոտ 18% է, որի դրսևորումներն են մաշկային ցանը, տենդը, երգիմոֆիլիան: Չի բացառվում խաչաձև ալերգիկ ռեակցիաների զարգացման հնարավորությունը այլ  $\beta$ -լակտամիդների հետ (պենիցիլիններ, կարբապենեմներ, մոնոբակտամներ) համատեղման դեպքում:

#### **10.14.3. Սալիցիլաթթվի ածանցյալներ**

Ալերգենների հատկություններ ունեն սալիցիլաթթվի այն ածանցյալները,

որոնք հանդիպում են դեղաձևերի մեջ խառնուրդների տեսքով: Դրանք են ացետիլսալիցիլաթթվի անհիդրիդը, ցիս-դիսալիցիլիդը (տե՛ս «Չեմային թույներ»):

Ընդհանուր առմամբ ՈՍԶԲԴ-ը, իսկ մասնավորապես ասպիրինը, ընկճում են օրգանիզմի ընդհանուր իմունային ակտիվությունը և հակածնի նկատմամբ սպեցիֆիկ այն ռեակցիաները, որոնք ուղեկցում են բորբոքմանը: Այս ազդեցությունն իրականանում է ՊԳ-անկախ մեխանիզմներով: Այնուամենայնիվ, ալերգիկ բարդություններն առավել հաճախ հանդիպում են ասպիրինի, ապա ինդոմետացինի և այլ ՈՍԶԲԴ-դեղերի դեպքում: Ասպիրինը, անվերադարձ պաշարելով ՑՕԳ-ը, հանգեցնում է լեյկոտրիենների սինթեզի խթանմանը, որոնք, նպաստելով պարարտ բջիջներից ալերգիկ միջնորդանյութ հիստամինի ձերբազատմանը, հանգեցնում են ալերգիկ երևույթների զարգացմանը: Դրա դրսևորվումներն են՝ քորը, եղնջացանը, անգիոնեկրոտիկ այտուցը, Լայելի համախտանիշը (էպիդերմալ նեկրոլիզ), կոկորդի այտուցը, եոզինոֆիլիան, վազոմոտոր ռինիտը, բրոնխակճկանքը և հազվադեպ՝ բրոնխային ասթմայի նոպաները: Այսպիսի ռեակցիաների հավանականությունը մեծ է ալերգիկ հիվանդների շրջանում, հատկապես նրանց, ովքեր տառապում են բրոնխային ասթմայով, քթի պոլիպոզով: Խաչաձև ալերգիայի զարգացման հավանականությունը վերջիններովս չի բացառվում:

#### **10.14. 4. Գերզգայնություն առաջացնող այլ դեղեր**

Ֆենոթիազիններից՝ քլորպրոմազինը կիրառվում է ինչպես մարսողական, այնպես էլ հարմարսողական ներմուծմամբ: Այն հեշտությամբ է թափանցում աղիքների լորձաթաղանթով: Դեղի ներգործման արդյունքում կարող են դիտվել կողմնակի երևույթներ, որոնցից խիստ կարևորվում է տեղային գրգռիչ ազդեցությունը, և մաշկային բնույթի քորը: Այն հարուցում է շփումային դերմատիտ և մաշկի ալերգիկ հիվանդություններ (պապուլոզ-բշտիկային ցանի տեսքով): Ցանը, առավել հաճախ, էկզեմային բնույթի է և դրսևորվում է հիմնականում մարմնի բաց մասերի վրա:

Բացի քլորպրոմազինից, ֆենոթիազինի մյուս ածանցյալները նույնպես առաջացնում են մաշկի շփումային սենսիբիլիզացիա, աուտոիմունային ազրանուլիցիտոզ, Կվինկեյի այտուց (անհապաղ տիպի ալերգիկ ռեակցիա):

Սուլֆանիլամիդային պատրաստուկները կարող են առաջացնել մաշկի ցիանոզ, հեմոռագիկ ցան, լյարդի ախտահարմանը բնութագրական պորֆիրիա և այլ ցանային դրսևորումներ: Չնարավոր է նաև վեզիկուլյար և բուլիոզ տեսակի ցաներ:

Սինթետիկ հակամալարիային պատրաստուկները հանգեցնում են ինչպես սովորական ցանի, Դյուրինգի հիվանդության, այնպես էլ porfiria cutanea tarda-ի

սրացման:

Տագնապամարիչներն առաջացնում են էրիթեմատոզ ցան, շփումային դերմատիտ, սկարլատինաման ցան, ստոմատիտ և ֆոտոալերգիկ ռեակցիաներ:

Ալերգեններ են նաև որոշ անէսթետիկներ (նովոկաին, պրոկաին, բենզոկաին), մաշկային ռեակցիա հարուցող ռենգենոկոնտրաստ նյութեր, ադրենալինկալիչների պաշարիչներ:

### 10.15. Դեղային ալերգիկ շոկ

Դեղային ալերգիկ շոկը (ԴԱՇ) դեղային ալերգիայի հազվադեպ դրսևորումներից է: Անաֆիլակտիկ շոկին վերաբերող առաջին տեղեկատվությունից հետո (1944թ), որը վերաբերում էր պենիցիլինի երկարատև կիրառմանը, համաշխարհային գրականության մեջ և կլինիկական գործընթացում կուտակված ինֆորմացիան ստացավ այնպիսի չափեր, որ այդ պրոբլեմը վերածվեց հակամանրէային թերապիայի հիմնական հարցերից մեկին: Չետագայում ի հայտ եկան մասնավոր դեպքեր, երբ անաֆիլակտիկ շոկը առաջանում է ոչ հակաբիոտիկային ծագման դեղերից: ԴԱՇ-ի զարգացման հավանականությունը բարձր է հետևյալ դեղերի կիրառման դեպքում`

ա) պենիցիլիններ

բ) ոչ ստերոդային հակաբորբոքային դեղեր (ՈՍԲԲ)

գ) տեղային որոշ անզգայացնողներ

դ) B խմբի վիտամիններ

ե) ամինազլիկոզիդներ/ստրեպտոմիցին, նեոմիցին, կանամիցին.

զ) սիմպատոմիմետիկներ և ուրիշներ:

Չետագայում պարզվեց, որ ԴԱՇ կարող են հարուցել ոչ միայն ցածրամուլեկուլյար միացությունները, որոնք հանդես գալով հապտենի դերում` միանում են սպիտակուցների հետ` ձեռք բերելով հակածնի հատկություններ, այլև լիարժեք հակածնային հատկություններ ցուցաբերող սպիտակուցային, պոլիպեպտիդային միացությունները, արյան պլազմայի փոխարինիչները, ինսուլինը և այլն:

Դեղային ալերգիայի առավել խոշոր չափերի ընդունմանը համեմատական` յուրաքանչյուր տարում բազմապատկվում է ԴԱՇ-ի դեպքերը, որի ախտածնությունն իր առանձնահատկություններով տարբերվում է ընդհանուր շոկային համախտանիշից: Այս դեպքում նյարդավեգետատիվ խաթարումների դերը անցնում է երկրորդ պլան, իր տեղը զիջելով հյուսվածքներում առաջացող հունորալ փոփոխություններին;

Անաֆիլակտիկ շոկը հանդիսանում է արդեն սենսիբիլիզացված օրգանիզմում արագ սկսվող հակածին-հակամարմին ռեակցիայի հետևանք, որի դեպքում

անջատվում է մեծ քանակությամբ հիստամին և ամենայն հավանականությամբ ացետիլ խոլին: Վերջիններիս միջև ընթացող քիմիական փոխազդեցությունը հանգեցնում է անոթների տարածուն կաթվածի: Ախտածին անատոմիական տեղաշարժերը կախված են դեղի ներմուծման ձևից, շոկային վիճակի տևողությունից և անկախ են դեղաչափերից: Այն առավել հաճախ զարգանում է հարմար-սողական ուղիով ներարկմամբ (ն/ե. մ/մ), որի առաջին դրսևորումներն ի հայտ կարող են գալ դեղն ընդունելուց 10 վրկ. հետո` մինչև 10-15րոպեի ընթացքում, թեև որոշ հիվանդների մոտ այն դրսևորվում է 4ժ հետո: Հայտնի են անաֆիլակտիկ շոկի ուշացած դրսևորումներ, որոնք ձգվում են առաջին ախտանշանների ի հայտ գալուց` մինչև 10-12ժ, և որոնք թերևս հազվագյուտ են պատահում: Որպես կանոն, ինչքան արագ է դրսևորվում ՂԱՇ-ը, այնքան ծանր է հիվանդության ընթացքը և բարձր մահացությունը: Հատկապես այն ծանր է ընթանում ուղեկցող քրոնիկական և/կամ սիրտ անոթային հիվանդությունների դեպքում, ինչպես նաև տարեցների շրջանում: Առաջին օգնության դեպքում` հիվանդի փոխադրումը կամ բուժման գործընթացում շտապօգնականություն չցուցաբերելը կարող է կործանարար լինել: Հետևաբար ծանր շոկային իրադրությունում անհրաժեշտ է 0,10մգ ադրենալինի ն/ե ներարկումը 10-20մլ 20%-ոց գլյուկոզայի հետ: Անհրաժեշտության դեպքում տրվում է բարձր ճնշման տակ թթվածին, իսկ շնչառական արտահայտված խաթարումների դեպքում` հակահիստամինային դեղեր: Հետագա բուժումն իրականացվում է այնպես, ինչպես ընդունված է ծանր շոկի դեպքում:

### **10.16. Աուտաիմուն պրոցեսների խթանիչներ**

Արդեն նշվեց, որ իմուն համակարգի գլխավոր ֆունկցիան «օտարածին» ազդակին ճանաչումն է և վերջինիս նկատմամբ համապատասխան կենսաբանական ռեակցիայի ձևավորումը: Որպեսզի իմուն համակարգը համապատասխան հակազդեցություն առաջացնի օտար նյութի նկատմամբ, անհրաժեշտ է ճանաչել «սեփականը», որը և գործում է աուտոիմունային պրոցեսների զարգացման հիմքում: Հիվանդությունների և համախտանիշների թիվը, որոնց հիմքում աուտոիմունային գործընթացներն են, անշեղորեն աճում են: Եթե նախկինում դրանց առաջացման մեխանիզմի հիմքում ինֆեկցիոն հիվանդություններն էին, ապա ներկայումս պակաս կարևոր չէ նաև քիմիական ազդակների նշանակությունը:

Քանի որ քիմիական նյութերը մի կողմից` օրգանիզմում եղած մակրոմոլեկուլների հետ փոխազդելով փոփոխում են նրանց հակածնային հատկությունները, իսկ մյուս կողմից փոփոխում են լիմֆոցիտների ակտիվացման պրոցեսը, հակամարմինների սինթեզը, ցիտոկինների առաջացումը, ուստի, բնական է, որ



օրգանիզմի և քսենոբիոտիկի փոխազդեցությունը կարող է աուտոհիմուն հիվանդությունների պատճառ դառնալ:

**Գոյություն ունեն քիմիական նյութերով աուտոհիմուն հիվանդությունների հարուցման երեք մեխանիզմներ.**

ա) Տոքսիկ նյութի ուղղակի ազդեցությունը իմուն համակարգի վրա. քսենոբիոտիկը կարող է ազդել լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի վրա: Արդյունքում հնարավոր է T-սուպրեսորների ակտիվության ընկճում, T-հեղպերների ակտիվության աճ և բազմակլոնալ B-լիմֆոցիտների ակտիվացում:

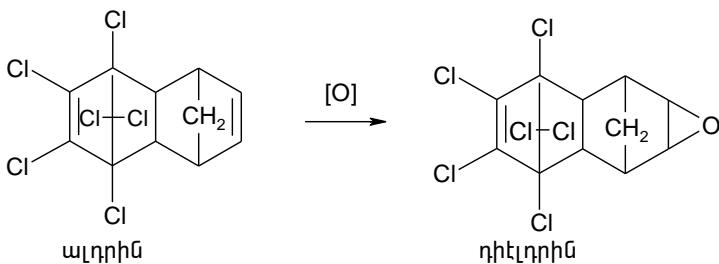
Մեթիլ-դոպամ, փոխազդելով T-սուպրեսորների հետ հարուցում է աուտոհիմուն սակավարյունություն (տե՛ս «Յենատոքսիկներ»): Որոշ մետաղներ (Hg) հարուցում են բազմակլոնալ B-լիմֆոցիտների խթանում:

բ) Աուտոհակածիմների ձերբազատում. բազմաթիվ քսենոբիոտիկներ ունակ են խաթարելու կենսաբանական կառույցների ամբողջականությունը և նպաստելու հյուսվածքային հակածիմների դուրս բերմանը արյուն, որոնց հետ բնականոնում իմունակոմպետենտ բջիջները չեն բախվում: Յնարավոր տարբերակ է նաև արյան մեջ այն հակածիմների քանակական աճը, որոնք բնականոնում չըջանառվում են արյան մեջ:

Որոշ մետաղների տևական ազդեցությունը (Hg, Au Mn Co) առաջացնում է քրոնիկական բորբոքային պրոցեսներ, որոնք հարուցում են աուտոհիմուն ռեակցիաներ:

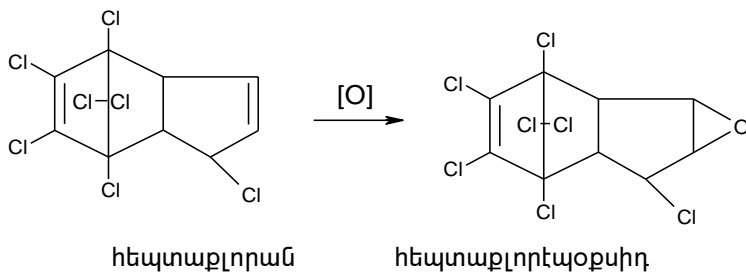
Սնդիկը, մեթիլխոլանտրենը, դիէլդրինը և վերջինիս նմանակ այլ էպօքսիդներ աուտոհիմուն ռեակցիաների հայտնի խթանիչներ են:

Դիէլդրինը կայուն էպօքսիդային միացություն է, որն առաջանում է ինսեկտիցիդ հանդիսացող ալդրինի (նկ. 10.17) կենսափոխարկման արդյունքում:



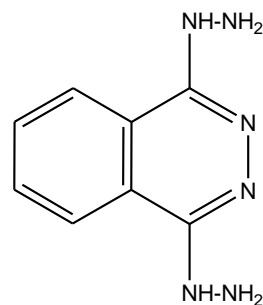
**Նկար 10.17.** Ալդրինի կենսափոխարկումը համապատասխան էպօքսիդի

Չեպտաքլորէպօքսիդը (նկ.10.18) նույնպես աուտոհիմուն ռեակցիայի խթանիչ է և հեպտաքլորանի մետաբոլիզմի արգասիք:



**Սկար 10.18**

գ) **Սեփական անտիզենի մոդիֆիկացիան քիմիական նյութերով.** աուտոիմուն հիվանդությունների ինչիցման մեխանիզմներից հայտնի է սեփական հակածնի մոդիֆիկացիան: Քսենոբիոտիկները, փոխազդելով հյուսվածքների մակրոմոլեկուլների հետ, կարող են փոփոխել նրանց կոնֆորմացիան՝ ձևավորելով նրանց մեջ նոր դետերմինանտներ, հարուցելով «թաքնված» դետերմինանտների խմբի էքսպրեսիա: Արդյունքում նման կառույցները իմուն համակարգի կողմից դադարում են ընկալվել որպես «սեփական»: Այդպիսի պրոցեսի օրինակ է միզամուղ դիհիդրոլազինի (նկ. 10.19) ազդեցությունը նուկլեոպրոտեինների վրա:



**Սկար 10.19.**  
Դիհիդրոլազինի մոլեկուլի կառուցվածքը

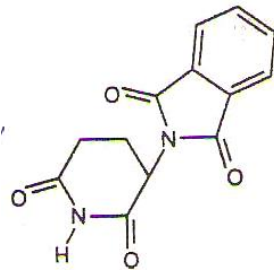
Ընդհանուր առմամբ աուտոիմուն հիվանդությունների զարգացումն առավել հավանական է տոքսիկանտների քրոնիկական, երկարատև ազդեցության դեպքում: Այդ փաստն անհաժեշտ է հաշվի առնել պրոֆեսիոնալների, ինչպես նաև էկոլոգիապես անբարենպաստ տարածքներում բնակվողների առողջության կազմակերպման նպատակով, հատկապես, եթե նրանք շփման մեջ են թունավոր նյութերի հետ:

### 10.17. Տերատոգեններ: Տալիդոմիդ

Տալիդոմիդն (նկ. 10.20) առավել հայտնի և ակտիվ տերատոգեններից է մարդու համար: XX դարի 60-ական թվականներին Գերմանիայում, Անգլիայում և Եվրոպական այլ երկրներում դեղը կիրառվել է որպես սեդատիվ միջոց: Դեղի անգամ 0,5–1մգ/կգ միանվագ չափաբաժինների կիրառումը հղիության երրորդից-յոթերորդ շաբաթների ընթացքում հանգեցնում է տերատոգեն ազդեցության: Ախտաբանության առավել դրսևորվող ձևը նորածնի վերջույթների բացակայությունն է կամ մասնատվածությունը (ֆեկոմելիա):

Կան ենթադրություններ, որ տալիդոմիդի կենսաբանական ազդեցությունը,

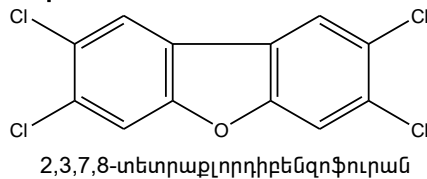
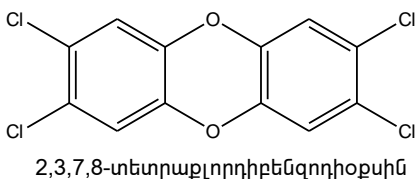
որը պայմանավորված է վերջինիս իմուն համակարգի բնականոն գործընթացներն ընկճելու ընդունակությամբ և պտղի վրա ունեցած վտանգավոր ազդեցությամբ, պայմանավորված է հատկապես աջիլացման ռեակցիաներով: Այն ունակ է մարմնի ջերմաստիճանում աջիլացնելու կենսաբանական դիամինները, օրինակ՝ պուտրեսցինը և սպերմիդինը:



**Նկար 10.20.**  
 $\alpha$ -ֆտալիմիդոգլուտարինիդ:

Դեղի կենսափոխարկման արդյունքում առաջանում է օրթոկարբօքսիբենզոիլացված գլուտարինիդային ածանցյալներ: Փորձարարական աշխատանքների արդյունքում դեղի հանդեպ հայտնաբերվել է արտահայտված տեսակային զգայնություն (ապացուցվել է, որ անգամ շատ բարձր չափաքանակներով (400 մգ/կգ) ներարկումը տոքսիկ ազդեցություն չի թողնում առնետների վրա):

**10.18. Դիօքսիններ**



**Նկար 10.21**

Բազմահալոգենացված պոլիցիկլիկ ածխաջրածինների խմբում ներառվում են տարբեր դասերի պատկանելիության մի քանի արոմատիկ ածխաջրածինների (դիօքսին, դիբենզոֆուրան, բիֆենիլներ) հալոգենաածանցյալներ, որոնցից որոշները պարունակում են թթվածին: Մուլեկուլում թթվածնի մեկ ատոմ պարունակող հալոգենացված տոքսիկանտները կոչվում են բենզոֆուրաններ, երկատոմանի ածանցյալները՝ դիօքսիններ, իսկ թթվածնի բացակայության դեպքում՝ բիֆենիլներ: Այս նյութերով թունավորվելու վտանգը առավել արդիական է այնքանով, որ դրանք կարող են առաջանալ թթվածնային միջավայրում քլորի և արոմատիկ ածխաջրածինների փոխազդեցության արդյունքում, մասնավորապես խմելու ջրի քլորացման պրոցեսում:

Դրանք կարող են առաջանալ հոսքային ջրերի և այլ թափոնների մնացորդ-

ների այրումից, քիմիական տարբեր արգասիքների ջերմային քայքայումից, անտառային հրդեհներից և պարունակվում են ավտոմեքենաներից արտանետվող գազերում:

Դիօքսիմին առաջանում է 2,4,5-եռքլորքացախաթթվի և եռքլորֆենոլի սինթեզի պրոցեսում՝ որպես կողմնակի արգասիք: Օրգանիզմ անցնելով վարակված սննդով կամ ինհալացիայի ճանապարհով, ենթարկվում է դանդաղ կենսափոխակերպման, և մետաբոլիտների նշանակալի մասը կուտակվում են ճարպային հյուսվածքներում: Տոքսիկ պրոցեսներին բնորոշ է տևական գաղտնի ժամանակահատվածը: Լետալ դեղաչափերով ներարկման դեպքում փորձակենդանու մահն արձանագրվում է երեք և ավելի շաբաթ հետո: Սուր ախտահարման ընթացքը նույնիսկ կարող է ձգվել ամիսներ: Տարբեր կենսաբանական տեսակների դեպքում տոքսիկ պրոցեսների դրսևորման առանձնահատկությունները տարբեր են: Թունավորման կլինիկական նկարագրում նախ՝ գերակշռում են ընդհանուր տոքսիկ ախտանշաններ, որին գումարվում են օրգանապեցիֆիկ ախտաբանական դրսևորումները՝ մաշկի էպիդերմալ ածանցյալների հիպերպլազիան, ինունակոմպետենտ համակարգի հյուսվածքների, լյարդի ախտահարումը, պանցիտոպենիկ սինդրոմի դրսևորումը և նյարդային խաթարումները: Հղիության առաջին ամիսներին բիֆենիլների ներթափանցումը կնոջ օրգանիզմ հանգեցնում է պտղի արատների ձևավորմանը, անգամ մահվան: Ինչպես դիօքսիմինների (ՏԲԴԴ), այնպես էլ բազմահալոգենացված բիֆենիլներին բնորոշ է էմբրիոտոքսիկ և տերատոգեն սինդրոմը:

### 10.19. Բերիլիում

1945-1950թթ. ԱՄՆ-ում արձանագրվել էր սուր և քրոնիկական թունավորումների համաճարակային բռնկումներ բերիլիումով (կիրառությունը՝ նեոնային լամպերի, համաձուլվածքների հալույթների արդյունաբերություն): Հիվանդությունները, որոնք ծագում են բերիլիումի երկարատև ազդեցության հետևանքով, ստացել են «քրոնիկական բերիլիոզ» անվանումը. դրանք գրանուլեմատոզ պրոցեսներ են, որոնք դրսևորվում են առավելապես թոքերում, քան որևէ այլ օրգաններում (տե՛ս «Պուլմանոտոքսիկ նյութեր»): Թունայնությունը բացահայտող իմունային տեսության համաձայն՝ բերիլիոզը օրգանիզմի գերզգայնության ռեակցիա է՝ հակածնի դերում հանդես եկող բերիլիումի նկատմամբ:

Օրգանիզմ անցնելով՝ բերիլիումը հյուսվածքների սպիտակուցների հետ առաջացնում է համալիրներ, որոնք ձեռք են բերում հակածնի հատկություններ, որն էլ առաջացնում է հակամարմինը:

Համաձայն երկրորդ տեսության՝ բերիլիումն ընկճում է մագնեզիումով ակտիվացված ֆերմենտների փոխանակությունը հյուսվածքներում, որն էլ պայմա-

նավորում է բերելիումի ընդհանուր տոքսիկ ազդեցությունը: Ի տարբերություն սուր ախտահարման՝ քրոնիկական ազդեցության ինտենսիվությունը կարևոր ազդակ է հիվանդության բարդությունը որոշելու առումով: Գաղտնի փուլը, որը սկսվում է բերելիումի ազդեցության առաջին պահից մինչև հիվանդության կլինիկական նկարագրի դրսևորումը, տևում է մի քանի ամսից մինչև 30 տարի, իսկ միջինը՝ 6-10 տարի: Առավել վաղ շրջանում առաջացող դրսևորումներն են՝ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում առաջացող շնչահեղձությունը, հաճախ նաև ցավերը կրծքի շրջանում, հազը, քաշի կորուստը: Հայտնաբերվում են գրանուլեմաներ թոքերում, լյարդում, փայծաղում, ավշահանգույցներում, միոկարդում, երիկամներում, թքագեղձերում, մաշկում: Հիվանդների 10%-ի դեպքում նկատվում է լյարդի չափերի մեծացում, երբեմն ախտաբանական պրոցես է ներառվում նաև ԿՆՀ-ն: Հիվանդների մեծամասնության դեպքում աստիճանաբար զարգանում է շնչառական անբավարարություն և սրտի աջ փորոքի անբավարարություն: Ոչ միայն ինտոքսիկացիայի դեպքում, այլև բերելիումի հետ շփման մեջ եղող պրոֆեսիոնալների արյան պլազմայում հայտնաբերվում է մագնեզիումի քանակի նվազում՝ պայմանավորված վերջինիս ինտենսիվ անջատմամբ մեզով:

#### **10.20. Ջրածնի պերօքսիդ**

Ջրածնի պերօքսիդը ( $H_2O_2$ ) օրգանիզմ է ներթափանցում հիմնականում շնչառական ուղիներով, թեև թունավորումներ հնարավոր են նաև մաշկով ներթափանցմամբ: Ցուցաբերում է տեղային գրգռիչ, այրող ազդեցություն: Թունավորումները հնարավոր են առավելապես պրոֆեսիոնալների շրջանում՝ ծծմբական թթվից էլեկտրոլիզի մեթոդով պերօքսիդի ստանալու գործընթացում: Այդ գործընթացում պերօքսիդից բացի պրոֆեսիոնալները ենթարկվում են նաև ծխացող ծծմբաթթվի և օզոնի ազդեցությանը: Թունավորումները դրսևորվում են գերզգայնության ռեակցիաներով, բրոնխային ասթմայով և էկզեմայով (պերօքսիդներով հարուցվող թունայնության մեխանիզմները ներկայացված են «Պուլմանոտոքիկություն» բաժնում):

## ԲԱԺԻՆ 11. ՊՈԼԻՍԵՐԱՅԻՆ ԿՐԻՉՆԵՐ

### 11.1. Բժշկության մեջ և ֆարմացիայում կիրառվող պոլիմերային կրիչներ

Սինթետիկ և ձևափոխված բնական պոլիմերները, օլիգոմերները, սոպոլիմերները (համապոլիմերները) և մասնավորապես դրանց հիմքի վրա ստեղծված դեղաձևերն այսօր, քան երբևէ հրատապ կիրառական նշանակություն են ձեռք բերել ֆարմացիայում և բժշկության մեջ: Յետևաբար՝ պոլիմերների կառուցվածքային, ֆիզիկաքիմիական, թունաբանական և այլ առանձնահատկություններին վերաբերող իմացությունը՝ պայմանավորված դրանց կիրառման գործընթացում առաջացող կողմնակի ազդեցությունների և տոքսիկ հետևանքների հնարավոր վտանգով, կարևորվում է թե՛ դեղագետի, թե՛ բժշկի, և թե՛ ոչ մասնագետի համար:

Բժշկության, մասնավորապես, սրտավիրաբուժության բնագավառում անոթների ենթամաշկային տրանսլումինար պսակային պլաստիկան անհետաձգելի միջոցառում է՝ ուղղված պսակային զարկերակների խցանումները հնարավորինս կրճատելու խնդրին, որը սակայն անհնար է առանց դրանց վտանգման և վերախցանումների:

Խնդրի լուծման հիմնական միջոցը դեղերը «նպատակատեղին» ուղղորդող համակարգերի, հիմնականում ծածկութապատող պոլիմերային մատրիցաների ստեղծումն է, որոնք թերևս իրենց հերթին կարող են հարուցել օրգանիզմի համար որոշ վտանգավոր ռեակցիաներ: Այստեղից էլ բխում է պոլիմերային այնպիսի ծածկութների ստեղծման անհրաժեշտությունը, որոնք կներառեն հեմահամատեղելիությունը, հիդրոֆոբությունը, հակաբորբոքային հատկությունները, շերտազատվելու նկատմամբ ունեցած կայունությունը, մանրէազերծելու և կենսաքայքայվելու ունակությունը: Նշված բոլոր հատկությունների շարքում կարևորվում է նաև պոլիմերի՝ ստենտային մակերևույթի վրա ցանկացած ձև ընդունելու ունակությունը:

Ընդհանուր առմամբ դեղային թերապիայից հրաժարվելը հիմնականում պայմանավորված է դեղի համապատասխան չափաբաժինն ախտահարված տեղանք ներմուծելու անհարմարություններով: Այդ առումով էլ առաջանում է այնպիսի պոլիմերային համակարգերի կիրառման անհրաժեշտությունը, որոնք վերահսկում են դեղի ձերբազատումը և ընտրողականությունը:

Նման ընտրողականությունն ապահովող համակարգերի ներմուծումը հիմնականում կոչված է

ա) վերահսկելու թիրախին հասնելու արագությունը,  
բ) մեծացնելու դեղի անվտանգությունը և ապահովությունը,  
գ) հիվանդի կողմից դեղի յուրացման բարելավումը (անկախ էֆեկտոր օրգանի բնույթից):

Այլ կերպ՝ այս համակարգերի կիրառմամբ հնարավորություն է ընձեռվում դեղն ուղղորդելու թիրախին հնարավորինս տևական ժամանակահատվածի ընթացքում:

Պոլիմերային համակարգերը միաժամանակ կոչված են՝

դ) ապահովելու օրգանիզմ ներմուծվող դեղի հաստատուն կոնցենտրացիան,

ե) ընդունման հաճախականության և դեղաբաժինների կրճատման ճանապարհով թուլացնելու կողմնակի ազդեցությունները,

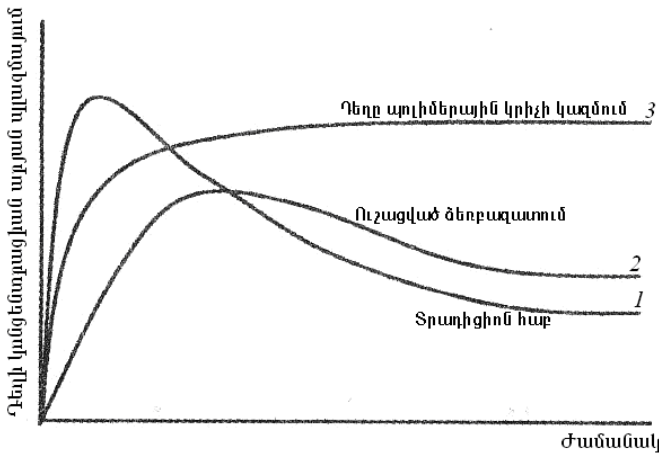
զ) որոշակի ազդեցություն թողնելու (in vivo) կիսադուրսբերման կարճ տևողությամբ դեղի վրա:

#### **11.1.1. Դեղերի ձերբազատումը վերահսկող պոլիմերային համակարգեր**

Դեղերի ձերբազատումը վերահսկող պոլիմերային համակարգերի գործողության սկզբունքը դեղի կինետիկական հատկությունների վերահսկումն է՝ պոլիմերի հատկությունների կարգավորման ճանապարհով:

Նման համակարգերը նպաստում են, որ կարճատև ազդեցությամբ դեղերը օրգանիզմում պահպանեն իրենց ազդեցությունը հնարավորինս երկար՝ միաժամանակ փոքրացնելով ինտոքսիկացիայի վտանգը: Իսկ երկարատև ազդեցության դեղաձևի կիրառման վերջնականատակը բուժիչ արդյունքի բարելավումն է՝ պահպանելով դեղի հաստատուն մակարդակը պլազմայում: Իդեալական դեպքում համակարգը պետք է ապահովի ԱՍՏ-ից դեղի դանդաղ կլանումը՝ որը կը համապատասխանի զրոյական կամ առաջին կարգի ռեակցիաների կինետիկային:

Նկ. 11.1-ում կորը համապատասխանում է ավանդական հաբերին կամ դեղապատիճներին, որոնք դիսպերսված են լուծելի օժանդակ նյութերի միջոցով: Կորի վերլուծությունից հետևում է, որ պատրաստուկն արագ է անջատվում դեղաձևից և նույն արագությամբ էլ պլազմայում ստեղծվում է վերջինիս բարձր կոնցենտրացիա, որը համաչափ նվազում է այնքան ժամանակ, քանի դեռ չի ներմուծվել հաջորդ դեղաբաժինը:



Նկար. 11.1.  
Արյան պլազմայում դեղի կոնցենտրացիայի դինամիկան բնութագրող կոր՝  
1.ավանդական դեղահարի,  
2. երկարատև ազդեցության դեղաձևի,  
3.ղեղը պոլիմերային կրիչի կազմում:

2-րդ կորը բնութագրական է երկարատև ազդեցության դեղաձևերին, որոնք դանդաղեցնում են միայն դեղի սկզբնական ձեռքազատման ընթացքը, բայց չեն կարող երկար պահպանել նրա անհրաժեշտ մակարդակը արյան պլազմայում, հետևաբար անխուսափելի է դեղի կոնցենտրացիայի փոքրացումը:

3-րդ կորը համապատասխանում է պոլիմերային համակարգերի մասնակցությանը դեղի ձեռքազատման գործընթացին, որոնք, դանդաղեցնելով դեղի անջատման արագությունը, հանգեցնում են դեղաբանական արդյունավետության:

Դեղի կոնցենտրացիայի դինամիկան բնութագրող համեմատական նկարագրերից հետևում է, որ պոլիմերային կրիչի հատկությունների կարգավորումով հասանելի է դառնում դեղի կինետիկ հատկությունների կարգավորումը: Ուստի այդ իմաստով անհրաժեշտ է դեղ և պոլիմեր հատկությունների խիստ տարբերակումը: Վերջինիս հատկությունների փոփոխությամբ կարելի է վերահսկել դեղի անջատման արագությունը պոլիմերից՝ հաշվի առնելով այն միջավայրի հատկությունները, որում համակարգը պետք է գործի:

### 11.1.2. Պոլիմերային համակարգի ազդեցության մեխանիզմը

Արդեն նշվեց, որ դեղի կինետիկան վերահսկող համակարգի հատկություններից ամենակարևորը դեղի ձեռքազատման արագությունը հաստատուն պահելու ունակությունն է: Այդ իմաստով ցանկալի արագություն ապահովելու համար ստեղծվել են ամենատարբեր մեխանիզմներով գործող համակարգեր՝ հիմնված հիմնականում դիֆուզիայի, էրոզիայի և օսմոտիկ ազդեցությունների վրա:

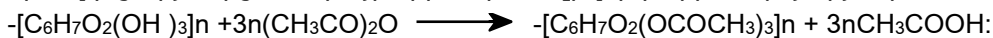
Պատրաստուկի դիֆուզ արագությունը որոշվում է ինչպես դեղի, այնպես էլ պոլիմերային թաղանթների ֆիզիկաքիմիական հատկություններով: Պոլիմերի, դրա մոլեկուլային զանգվածի և ներմուծվող պլաստիֆիկատորի (պոլիմերի



ճկունությունն ապահովելու նպատակով) ընտրությամբ կարելի է հասնել պոլիմերային թաղանթների հատկությունների բարելավմանը: Եթե ընտրված պոլիմերային թաղանթը հիդրոֆիլ է, հեղուկի կլանման արագությունը վերջիններիս մոտ շատ բարձր է: Նման դեպքերում նախ ընթանում է դեղաձևի ուռճացումը, որը հանգեցնում է դիֆուզիայի գործակցի աճին՝ նպաստելով պատրաստուկի ձերբագատման արագության մեծացմանը: Ընդհակառակը, հիդրոֆոբ պոլիմերի դեպքում դեղաձևի ուռճացումը լիարժեք չէ, և դեղի դիֆուզ գործընթացը պոլիմերային մատրիցայից բավականին դանդաղ է ընթանում:

### 11.1.3. Դեղի ձերբագատումը վերահսկող օսմոտիկ համակարգեր

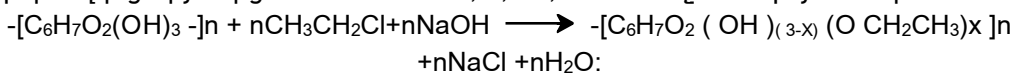
Դեղերի ձերբագատումը վերահսկող օսմոտիկ համակարգերը հիմնականում ստեղծվում են այնպիսի նյութերից, որոնցով լավ է ներթափանցում ջուրը: Այդպիսին են ցելյուլոզի, մասնավորապես, ացետիլցելյուլոզի (ԱՑ) հիման վրա ստեղծված պոլիմերները, որոնք ստանում են ցելյուլոզի և քացախամիդրոլի փոխազդեցությունից՝ հանքային թթու-կատալիզորդների առկայությամբ



Ջրի թափանցելիության գործակիցը ցելյուլոզային թաղանթներով  $1 \cdot 10^{-5}$ -ից մինչև  $1 \cdot 10^{-7}$  (սմ<sup>2</sup>.ժամ.մթն) է:

Օսմոտիկ համակարգերում պահանջվում են կիսաթափանցիկ պոլիմերային թաղանթներ. այսինքն պոլիմերը պետք է թափանցելի լինի ջրի, և անթափանցելի՝ լուծված նյութի համար: Սովորաբար այդպիսին կիրառում են ացետիլ ցելյուլոզան (ԱՑ): Նրանից կարելի է ստանալ անլուծելի, բայց կիսաթափանցիկ թաղանթներ, իսկ թաղանթների թափանցելիությունը կարելի է կարգավորել ացիլացման աստիճանի ընտրությամբ: Ացիլացման աստիճանի աճը նպաստում է թափանցելիության կրճատմանը: Ավելին՝ ԱՑ-ի թափանցելիությունը կարելի է բարելավել կամ պլաստիֆիկատորների ավելացումով կամ էլ հիդրոֆիլ լցանյութերի ներմուծմամբ, որոնք բարձրացնում են հոսունությունը: Հայտնաբերվել է, որ հիդրոֆիլ պլաստիֆիկատորի ավելացումը արագացնում է նիֆեդիպինի ձերբագատումը օսմոտիկ պոմպից:

Օրալ օսմոտիկ համակարգերի դեպքում թաղանթի դերում հաճախ կիրառում են էթիլցելյուլոզը: Վերջինս ստանում են հիմնային ցելյուլոզի և էթիլբրոմիդի փոխազդեցությունից  $125-140^\circ\text{C}$  -ում, 1,0-1,2 ՄՊա ճնշման պայմաններում՝



Թեև վերջինիս թափանցելիությունը ջրի համար շատ փոքր է, սակայն այն կարելի է մեծացնել՝ համակարգ ներմուծելով ջրալույծ հավելումներ:

Ձուր-պոլիմեր համակարգ ներառող շարժիչ ուժը դրան շրջապատող միջավայրի և պատրաստուկի լուծույթի օսմոտիկ ճնշումների տարբերությունն է: Նյութի լուծույթի օսմոտիկ ճնշումը (P<sub>օսմ</sub>) պետք է այնքան բարձր լինի, որ գերազանցի օրգանիզմի օսմոտիկ ճնշմանը, և քանի որ ակտիվ դեղաբանական բաղադրամասը (ինգրիդիենտը) ոչ միշտ է լուծվում ջրում այնպիսի քանակներով, որ ստեղծի օսմոտիկ ճնշում, ապա համակարգի բավարար աշխատանքի համար, վերջինիս մեջ ներառվում են լրացուցիչ օսմոտիկորեն ակտիվ հավելումներ՝ շաքար կամ աղ:

Էթիլցելյուլոզի հիման վրա երկարատև ազդեցության դեղաձևերն անընդհատ և տևական ձերբազատման հաշվին կարող են փոխհատուցել դեղի թերապևտիկ չափաքանակներին և դրանով բացառել հիվանդների շրջանում տոքսիկ ռեակցիա առաջացնող «կրիտիկական» կոնցենտրացիաները: Դեղի ձերբազատման արագությունը կախված է ներքին միջավայրի pH-ից և լուծման հիդրոֆինամիկայից:

#### **11.1.4. Դեղի ձերբազատման կինետիկայի վրա ազդող գործոնները**

Հարկ է նշել, որ դեղի ձերբազատման կինետիկայի վրա ազդում են պոլիմերի ֆիզիկաքիմիական այնպիսի հատկություններ, ինչպիսիք են մոլեկուլային զանգվածը, պոլիմերի բյուրեղայնությունը, մածուցիկությունը, պոլիմերի ֆազային (ապակենման վիճակի) փոխանցման ջերմաստիճանը (T<sub>c</sub>), ծակոտկենությունը: Երբ մատրիցա է անցնում որոշակի քանակությամբ ջուր, պոլիմերի ապակեցման ջերմաստիճանը (T<sub>c</sub>) իջնում է մինչև շրջապատող միջավայրի ջերմաստիճան՝ հանգեցնելով մոլեկուլի լարվածության աճին և ուռճացմանը: Պոլիմերի վարքը տվյալ ջերմաստիճանում որոշվում է ապակենման ֆազի անցման ջերմաստիճանով: Ցածր ջերմաստիճանում ամորֆ պոլիմերը գոյատևում է ապակենման վիճակում, որում մոլեկուլային շարժումն անհնար է: Ապակենման պոլիմերները սովորաբար պինդ են և փխրուն, հետևաբար ապակեցման ջերմաստիճանից (T<sub>c</sub>) ցածր ջերմաստիճանի դեպքում՝ դիֆուզիայի գործակիցը ցածր է: Ջերմաստիճանի բարձրացմանը զուգընթաց՝ պոլիմերը շրջանցում է ֆազային անցումը և ապակենման վիճակից անցնում ռետինանման վիճակի, որն ուղեկցվում է հատկությունների կտրուկ փոփոխմամբ, ձեռք բերելով՝ ճկվածություն, թափանցելիություն և ձգելիություն: Դեղաձևի ձերբազատման գործընթացում պոլիմերի համար խիստ կարևոր հատկություններն են նաև մածուցիկությունը և ծակոտկենությունը, որոնք հնարավոր են դարձնում դեղի մասնիկների փոխադրումն իր իսկ միջոցով:

Դիֆուզիան գործնականորեն դժվարանում է, երբ ճեղքերի չափերը փոքր

են 200-500 A<sup>0</sup>-ից: Դեղի ձերբազատման կինետիկայի վրա ազդող գործոն է նաև պոլիմերային շերտի հաստությունը: Եթե վերջինս չափից ավելի հաստ է, դեղը չի կարող հաղթահարել այդ պատնեշը և ներթափանցել արյուն:

### 11.1.5. Միկրոսֆերաներ

Միկրոսֆերան տևական ժամանակահատվածի ընթացքում դանդաղ ձերբազատվող դեղ է, որը ներառված է պոլիմերային մատրիցաներից կազմված պատիճի մեջ: Սովորական դեղաձևերի համեմատությամբ միկրոսֆերաներն աչքի են ընկնում կիրառման փոքր հաճախականությամբ, բնականաբար հիվանդի կողմից հեշտ յուրացվելու ունակությամբ: Բացի այդ, պոլիմերային մատրիցան պահպանում և ուղղորդում է ակտիվ դեղաբանական ինգրիդիենտը (ԱԴԻ): Քանի որ պատրաստուկը ներառված է միկրոսֆերա, ուստի ԱԴԻ-ը չի կարող շփման մեջ լինել այլ միկրոսֆերաների հետ, որը հնարավոր է դարձնում մի քանի պատրաստուկի միաժամանակյա ներմուծումը:

Դեղերի ներմուծումը ԿՆՅ բարդ գործընթաց է, քանի որ բազմաթիվ դեղեր չեն կարող հաղթահարել ՌԻԱՊ-ը: Խնդիրը կարելի է շրջանցել՝ ուղեղի սպեցիֆիկ տեղանք ներմուծելով միկրոսֆերաներ, որոնք մեծացնում են դեղը ԿՆՅ ուղղորդելու ժամանակահատվածը: Շատ հաճախ պատրաստուկի պատիճավորումը հանգեցնում է տեխնիկական բարդությունների այնքանով, որքանով միկրոսֆերաներն ունեն դեղի կտրուկ արտահոսք առաջացնելու հակում, որի հետևանքով ԿՆՅ-ում կարող է ստեղծվել դեղի անթույլատրելի մակարդակ: Ուստի անհրաժեշտ է նոր մեթոդների ստեղծում, որոնք կապահովեն ԿՆՅ-ում դեղի ձերբազատման առավել զծային դինամիկա և միաժամանակ ՌԻԱՊ-ը հաղթահարելու հնարավորություն:

Դեղի ձերբազատման արագությունը կարելի է կառավարել՝ ընտրելով համապատասխան ֆիզիկական և քիմիական հատկություններով պոլիմերային մատրիցաներ: Բլոկսոպոլիմերները (բլոկհամապոլիմերներ), որոնք պարունակում են փոփոխական թվով հիդրոֆիլ դոմեններ, կարող են հաջողությամբ վերահղսկել դեղի ձերբազատման արագությունը, ընդ որում, ինչքան շատ են հիդրոֆիլ դոմենները, այնքան արագ է ընթանում ձերբազատման պրոցեսը: Թերևս սոպոլիմերումը նույնպես կարող է հանգեցնել դեղի առաջնահերթ արտահոսքի, որի դեպքում հնարավոր է պատիճում եղած դեղի մշանակալի մասի (նույնիսկ մինչև 50%) անջատում՝ դառնալով թունավորման պատճառ:

Դեղի ձերբազատման արագության իմաստով որոշիչ և առաջնահերթ կարևորություն ներկայացնող չափանիշ է մասնիկների չափսերը: Առավել փոքր չափսերով միկրոսֆերաների համեմատությամբ խոշորներն ավելի դանդաղ և երկարատև ձերբազատվելու հակում ունեն: Բարձրամոլեկուլային զանգվածով

միկրոսֆերաներն ունեն մեծ խտություն և ձերբազատման արագության սիգմա-յաձև կախվածություն ժամանակից: Դեղաձևերը, որոնք կարող են հանդես գալ միկրոպատիճների ձևով (օրինակ՝ միկրոպատիճ ներառված ացետիլսալիցիլաթթուն), սովորապես դեղահաբերի համեմատությամբ ապահովում են ձերբազատման տևական ընթացքը: Յետևաբար դրանց կոնցենտրացիաներն արյան մեջ ավելի երկար է պահպանվում և ԱՄՏ-ի կողմից լավ են յուրացվում: Թերևս երկարատև ազդեցության դեղաձևերը կիրառվում են ավելի նվազ պարբերականությամբ, իսկ ձերբազատման հաստատուն արագությունը հնարավորինս կրճատում է թունայնության աստիճանը և կողմնակի ազդեցությունները:

Դեղի՝ միկրոսֆերա ներմուծմամբ կարելի է հասնել լավ յուրացվող դեղաձևերի: Այսպես, օրինակ՝ սովորական դեղամոմիկների (սուպադոլտորիաներ) համեմատությամբ ացետիլսալիցիլաթթու պարունակող և պատիճավորված դեղամոմիկները, նվազեցնում են ուղիղ աղիքի լորձաթաղանթի գրգռման վտանգը:

Միկրոպատիճների ստացման գործընթացում նույնպես կարելի հաջողությամբ քողարկել ԱԴԻ-ի դառը համը, ինչպես դա կատարվել է «Tylenol» պատրաստուկի դեպքում:

#### **11.1.6. Իմպլանտներ**

Վերջին ժամանակներում քաղցկեղի բուժման բնագավառում մեծ ներդրում ունեն այնպիսի ընտրողական համակարգերը, ինչպիսիք են իմպլանտները: Յակաքաղցկեղային բազմաթիվ դեղերի նկատմամբ, որոնք *in vivo* ցուցաբերում են կարճատև ազդեցություն, պոլիմերային համակարգերի կիրառումը, պաշտպանում է նրանց և հնարավորություն է ընձեռնում վերահսկելու այս դեղերի՝ օրգանիզմ ներթափանցելու արագությունը և երկարացնելու ազդեցության տևողությունը: Միաժամանակ ելնելով հակաքաղցկեղային դեղերի տոքսիկությունից՝ դրանց լուրջ, բայց ոչ արյան համակարգով ուղղորդելու հնարավորությունը կարող է մեծացնել քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը և անվտանգությունը:

Քիմիաթերապևտիկ պատրաստուկներն էֆեկտոր օրգանին ընտրողաբար ուղղորդելու նպատակով ստեղծվել է պոլիանհիդրիդային կառուցվածքի թաղանթներ: Դրանք սինթեզվել են կարբօքսիֆենօքսիպրոպանի և սեբացինաթթվի հիման վրա (նկ. 11.3), որը որոշակի քանակական (20:80) հարաբերությամբ սոպոլիմեր է: Վերջինս նախատեսված է գլխուղեղի քաղցկեղը բուժելու նպատակով ստեղծված որոշ պատրաստուկներ (մասնավորապես «կարմուստինը»)՝ պոլիմերային մատրիցա ներառելու համար: Ուռուցքը հեռացնելուց հետո պոլիմերային թիթեղը տեղադրում են վերքի մակերևույթի վրա, և դեղը դանդաղ (մոտ երեք շաբաթվա ընթացքում) ձերբազատվում է՝ քայքայելով ուռուցքի մնացորդները: Էռոզիայի արագությունը կարելի է կարգավորել՝ սոպոլիմերի կազմում փոփոխելով մոնոմերների քանակական հարաբերությունը:

## 11.2. Կենսաքայքայվող պոլիմերներ

Դեղը բջիջներին և ֆերմենտներին ուղղորդելու նպատակով ստեղծվել են բազմաթիվ կենսաքայքայվող պոլիմերներ: Կենսաքայքայվող պոլիմերների հատկությունները կարելի է ձևափոխել՝ շղթա ներառելով այնպիսի լաբիլ խմբեր, ինչպիսիք են եթերները, անհիդրիդները և ուրետամները:

Թեև քիմիայի բնագավառում այդպիսի համակարգերի ստեղծման գործում դիտվում է զգալի առաջընթաց, սակայն հետազոտողների առաջնահերթ խնդիրը՝ հասնել ժամանակով պայմանավորված դեղի ձերբազատման արագության արդյունավետ կախվածության, ուշադրությունից երբեմն դուրս է թողնում նույն պոլիմերների դեղաբանական և թունաբանական գործոնների կարևորությունը: Ելնելով այս պատրաստուկների տոքսիկությունից՝ դրանք լուրջ, բայց ոչ արյան համակարգով թիրախին ուղղորդելու հնարավորությունը կարող է մեծացնել քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը և անվտանգությունը:

Այս նպատակին է ուղղված կենսաքայքայվող ցանկացած բնական պոլիմերի և նրա սինթետիկ անալոգների ամենակարևոր հատկությունը՝ պոլիմերը օլիգոմերի կամ մոնոմերի հեշտ վերածվելու կամ հիդրոլիզվելու ունակությունը, որի բացակայությունը բազմաթիվ դեղերի, առավելապես սիրտ-անոթային հիվանդությունների բուժմանն ուղղված պատրաստուկների տոքսիկության հնարավոր և հիմնական պատճառներից մեկն է:

Դեղերի կենսաքայքայվող կրիչները, ուղղորդելով դեղը թիրախին, հիդրոլիզի կամ սովորական պրոտեազի ազդեցությամբ պետք է քայքայվեն և արտազատվեն ֆիզիոլոգիական ճանապարհով: Սակայն ակնկալելով այն վտանգը, որ դրանք կարող են արյան մեջ մնալ բավական երկար և առաջացնել այսպես կոչված «մակրոնոլեկուլային համախտանիշ», առաջ է գալիս դրանց կիրառման որոշ սահմանափակումների խնդիրը: Նման համակարգեր ստեղծելու առումով առաջնահերթ խնդիրը կենսաբանական համատեղելիության հարցն է:

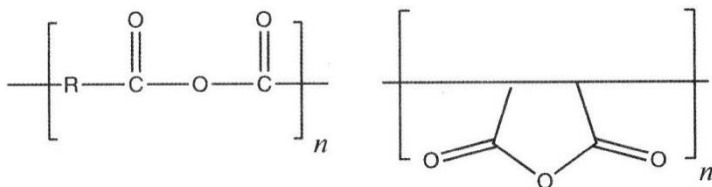
Կենսաքայքայվող պոլիմերներ ստեղծելու նպատակով կարևորվում է պոլիմերի ընտրությունը. «մտահիլացման փուլ» ներմուծելու այնպիսի կառուցվածքներ, որոնք *in vivo* կքայքայվեն կենսահամատեղելի, օրգանիզմի կողմից ընդունվող և արտազատվելու ունակ ենթամիավորների: Բնականաբար ենթադրվում է, որ կենսաքայքայվող պոլիմերները պետք է անընդհատ տրոհվեն, որը բացառում է դրանց երկար պահպանումը *in vivo* կամ էլ բջջի ներսում:

### 11.2.1. Պոլիանհիդրիդներ

Պոլիանհիդրիդները կենսաքայքայվող պոլիմերների ամենահայտնի և ուսումնասիրված դասն է:

Պոլիանհիդրիդները կենսահամատեղելիության և կենսաբանական քայ-

քայման նկատմամբ ունեցած հակվածությամբ հաճախ են կիրառվում դեղը թիրախին ուղղորդող պոլիմերային համակարգերի դերում: Մեծ մոլեկուլային զանգվածով պոլիանհիդրիդներ ստանալու նպատակով Դոմբին և Լինգերին հաջողվեց երկհիմն թթուներ հանդիսացող երկու մոնոմերների խառնուրդի դեհիդրատացման և ավելցուկ քանակությամբ քացախաթթվի անհիդրիդի հաջորդական ավելացումով ստանալ համապատասխան անհիդրիդների խառնուրդ: Պոլիանհիդրիդների սինթեզի հետագա փորձարկումները հանգեցրին համապատասխան միացությունների երկու այլընտրանքային տեսակների ստեղծմանը (նկ. 11.2), որոնցից մեկում անհիդրիդային կապը հիմնական շղթայում է, իսկ մյուսում՝ կողմնային:



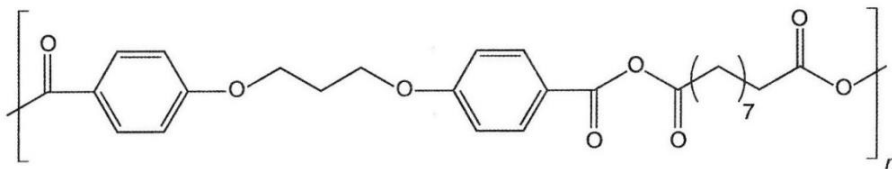
**Նկար 11.2.** Պոլիանհիդրիդների կառուցվածքային բանաձևեր, որոնցում հիդրոֆոր կմախք է ներմուծված ալկիլ (R) տեղակալիչ, իսկ անհիդրիդային ֆունկցիոնալ խումբը հիմնական կամ կողմնային շղթայում է:

Դրանց արդյունավետությունը պայմանավորված է ֆիզիլոգիական պայմաններում թթվային արգասիքների սինթեզով, որը արդյունք է բարձրալաբիլ անհիդրիդային կապի հաշվին ընթացող պարզ և վերահսկելի հիդրոլիտիկ ճեղքման: Սակայն շնորհիվ հիդրոֆոր տիրույթի առկայության՝ նյութի քայքայումը կատարվում է միայն մակերևույթի վրա, քանի որ ջուրը չի կարող ներթափանցել պոլիմերի ծավալ: Նման սինթեզը դեղի ուղղորդումն ապահովող գործընթացի հիմքն է, և դեղի ձերբազատման կինետիկական համապատասխանում է զրոյական կարգի ռեակցիաներին:

Հետագա ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ պոլիանհիդրիդների տրոհման արագությունը կարելի է վերահսկել՝ փոփոխելով առանձին բաղադրամասերի հիդրոֆոբության աստիճանը և մեծացնելով pH-ը: Ընդ որում, կենսահամատեղելիության գործոնին վերաբերող ուսումնասիրությունների ընթացքում բացառվեց կանխատեսվող բորբոքային պրոցեսների դրսևորումները վեց ամսյա ժամանակահատվածում և արձանագրվեցին ընդամենը աննշան ենթամաշկային բորբոքումներ: Հետագայում պարզվեց, որ պոլիանհիդրիդների ճեղքման արագությունը էականորեն կախված է մոնոմերային օղակի կառուցվածքից, հատկապես հիդրոֆոր (R) խմբի կազմով, որն ակնհայտորեն տեսանելի է, օրինակ,

բիս-պարա-կարբօքսիֆենօքսիակլանուն (նկ.11.3): Ընդ որում, սոպոլիմերի ճեղքումն ընթանում է ավելի արագ, երբ անհիդրիդային կապերը տեղակայված են ալիֆատիկ, բայց ոչ արոմատիկ կարբոնաթթուների միջև:

Պոլիանհիդրիդները փոխադրելով կլինիկական կիրառություն, որպես որպես «կարմուստին» ինպլանտի կրիչ, ստեղծվեց Gliadel պատրաստուկը՝ կենսաքայքայվող մատրիցաների հիմքում ունենալով կարբօքսիֆենօքսիպրոպանի և սեբացինաթթվի 20:80 մոլային հարաբերությամբ (նկ.11.3) սոպոլիմերը: Բացի վիրահատական միջամտության և ճառագայթային թերապիայի նպատակաուղղվածությունից, վերջինս մնում է հիմնական միջոցը կենսաքայքայվող մատրիցաների մեջ մտնող և քաղցկեղի որոշ տեսակներ (չարորակության բարձրագույն աստիճանի) բուժելու նպատակով երաշխավորված պրեպարատ:

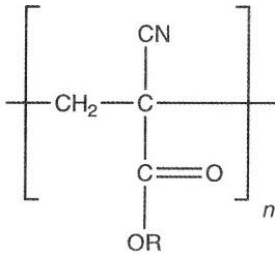


**Սկար 11. 3.** Gliadel պրեպարատի բաղադրության մեջ մտնող կենսաքայքայվող սոպոլիմեր (կարբօքսիֆենօքսիպրոպանի և սեբացինաթթվի հիման վրա):

Ստեղծվեցին նորագույն այլ բլոկսոպոլիմերներ՝ ֆունարաթթվի և սեբացինաթթվի, այնուհետև սեբացինաթթվի և ռեցինոլաթթվի անհիդրիդների հիման վրա: Հիդրոֆոբ պոլիանհիդրիդների հիմնական շղթան կանխարգելում է մոնոլիտիկ մատրիցաների արագ քայքայումը՝ խոչընդոտելով ներքին շերտի հիդրատացումը: Սակայն անհիդրիդային կապի հիդրոլիտիկ ճեղքումով ընթացող մակերևութային էռոզիայի պրոցեսին ոչինչ չի խանգարում:

### 11.2.2. Պոլիակիլցիանակրիլատներ

Վերջին տարիներին դեղերի ձերբազատումը վերահսկող պոլիմերային համակարգերի դերում կիրառվել են պոլիակիլցիանոակրիլատները (ՊԱՑԱ), որոնց սինթեզի մեթոդները (ազատ ռադիկալային, անիոնային և ցվիտերիոնային պոլիմերացում) առաջինը նկարագրվեց Շպայգերի աշխատանքներում՝ ֆիզիոլոգիական հարուցիչների (ջրի և ամինաթթուների) մասնակցությամբ: Անիոնային կամ ազատ ռադիկալային մեխանիզմով պոլիմերվելու ունակությամբ է պայմանավորված այս նյութերի իդեալական թեկնածությունը հյուսվածքները կապող ազդակի դերում: Ավելին՝ ՊԱՑԱ-ի հիմքի վրա ստեղծվեցին բազմաթիվ պոլիմերային կրիչներ՝ ինդոմետացինի, օլիգոնուկլեոտիդների, հակաէպիլեպտիկ պատրաստուկների, ինսուլինի, հեմոգլոբինի և մարդու իմունոգլոբինի վիրուսի (ՄԻԱՎ) դեմ գործող նուկլեոզիդային անալոգների (լամիվուդին, զիդավուդին) համար:



**Նկար 11.4.** ՊԱՅԱ-ի կառուցվածքը, որտեղ ցիանո և կարբօքսիալկիլ խմբերի ազդեցությամբ մեթիլենային խմբի ջրածինները ձեռք են բերում բարձր ակտիվություն:

ՊԱՅԱ-ի քայքայումն ընթանում է շնորհիվ C-C կապի հիդրոլիտիկ ճեղքման: Ծեղքման մեխանիզմի հիմքում մեթիլենային խմբի ջրածնի ակտիվացումն է, ինչը մակածվում է ցիանիդ (CN<sup>-</sup>) և COOR խմբերի՝ էլեկտրոն կորզելու ունակությամբ (նկ. 11.4), իսկ ճեղքման արագությունը պայմանավորված է պոլիմերի ալիֆատիկ հատվածի երկարությամբ: Մինչդեռ կարճ ալիֆատիկ շղթայով ածանցյալները, ինչպիսին է, օրինակ՝ պոլիմեթիլցիանոակրիլատը, եթերային կապերի ֆերմենտատիվ ճեղքման հետևանքով ենթարկվում է անցանկալի տրոհման՝ առաջացնելով ցիանքացախաթթվական ալդեհիդ և ֆորմալդեհիդ մետաբոլիտները: Դրանից բխում է առավել ծանր ալկիլ ռադիկալներով ածանցյալների ներառման արդյունավետությունը մտահղացման փուլ, ինչպիսիք օրինակ, իզոբութիլային ածանցյալներն են: Եվ դա պատահական չէ այնքանով, որ պսակային ստենտների ծածկութապատող պոլիմերային համակարգերի շարքում հայտնի ՍԻԲՍ համակարգերը՝ ստեղծված սիրոլիմուսի և իզոբութիլենի հիմքի վրա:

Փորձարկելով պոլիէթիլեն գլիկոլի և ՊԱՅԱ-ի հիմքի վրա ստեղծված սոպոլիմերը, ստացվել են խոստումնալից արդյունքներ արդեն նախակլինիկական փուլում փորձարկված «Transdrug» պատրաստուկի համար՝ որպես հակաքաղցկեղային դոքսոռուբիցինի (լյարդի առաջնային քաղցկեղի դեմ) ձերբագատումը վերահսկողի:

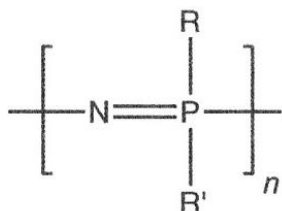
### 11.2.3. Պոլիֆոսֆազեններ

Դեղի ձերբագատման համակարգերում կլասիկ կիրառություն գտած սոպոլիմերներից են պոլիֆոսֆազենները (նկ. 11.5), որոնք դեղաբանության մեջ կիրառվող պոլիմերներից տարբերվում են մոլեկուլի հիմնական շղթայի անօրգանական բնույթով:

Ավելին՝ սոպոլիմերի մեջ առկա են տեղակալման երկու (R և R<sup>1</sup>) կայքեր, որոնք հնարավոր են դարձնում փոփոխել սոպոլիմերի տրոհման կինետիկան և միաժամանակ նպաստում դեղը մոլեկուլ-ընկալիչներին կապելու գործընթացին: Պոլիֆոսֆազենի առաջին սինթեզը ներկայացվել է դեռևս 1965թ., որտեղ վերահսկվող ջերմաստիճանում հեքսաքլորցիկլոեռֆոսֆազենի պոլիմերացումը



նպաստում է բարձրամոլեկուլային գծային պոլիֆոսֆազենի առաջացմանը, որում տեղակալիչի դերում ներմուծվեցին օքսիալիֆատիկ, օքսիարոմատիկ և ամինա խմբեր: Պոլիֆոսֆազենների քայքայման կինետիկան փոխվում է կախված ներմուծվող հոմոգեն կամ հետերոգեն խմբերի բնույթից:



Նկար 11.5. Պոլիֆոսֆազենի մոնոմերային օղակ:

Հիդրոլիզի նկատմամբ անկայուն ֆոսֆազենները ստանում են կողմնային շղթայի տեղակալիչների ընտրության ճանապարհով, որոնց քայքայումից առաջանում են ֆոսֆատներ, ամոնիակ և ուղեկցող այլ նյութեր:

Պոլիֆոսֆազենները կիրառվել են որպես նապրոքսենին, կալցիտոնինի, կոլիսիցինին, դիամինապլատինին, դիամինացիկլոհեքսամապլատինին, ինսուլինին, մեթիլպրեդնիզոլոնին և ուրիշ այլ դեղերին ուղեկցող պոլիմերային համակարգերի դերում:

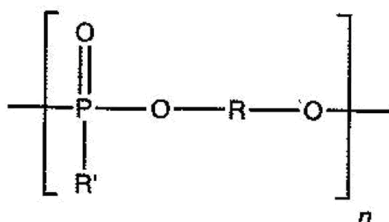
Պոլիօրգանոֆոսֆազենների համատեղելիության պարզաբանման կապակցությամբ *in vivo* հետազոտությունները փաստում են մորֆոլոգիական փոփոխությունների և թոմբոցիտների մակարդման բացակայության մասին: Սակայն արդյունքները, որոնք ստացվել են պոլիօրգանոֆոսֆազենների հիմքի վրա ստեղծված ստենտների կիրառումից՝ անհանգստացնող են վերջիններիս հարուցած հիստոլիմֆատիկ և ֆիբրոզ-մկանային ռեակցիաների դրսևորումներով: Պոլիֆոսֆազենի կենսահամատեղելիությանը և ժամկետայնությանը վերաբերվող հետազոտություններից առաջինները (Խուանգ և ուրիշ.), որոնք վերաբերում են պսակային զարկերակների ստենտների կիրառմանը, վկայում են, որ վեց ամսվա ընթացքում հիպերպլազիայի և պոլիֆերացիայի ոչ մի նշան չի հայտնաբերվել:

#### 11.2.4. Պոլիֆոսֆոնեթերներ

Պոլիֆոսֆոնեթերները, որոնք ստեղծվել են XX դարի 70-ական թվականներին, անօրգանական պոլիմերներ են և պատկանում են պոլիֆոսֆազենների դասին: Դրանք հանդես են գալիս որպես մուկլեինաթթուների նմանակներ և ներկայացված են նկ. 11.6-ում:

Ֆոսֆատային կապի կենսաբանական քայքայումը հիդրոլիզի և կամ ֆերմենտատիվ ճեղքման հետևանքով հանգեցնում է ֆոսֆատի, սպիրտի կամ երկատոմ սպիրտի առաջացմանը: Հետևաբար կենսաբանական քայքայումը կարելի է

կառավարել հոմոպոլիմերում կողմնային R և R' տեղակալիչների, իսկ բլոկ-սոպոլիմերում՝ պոլիմերի հիմնական շղթայի փոփոխությամբ, դրանց հաղորդելով այլընտրանքային ֆիզիկաքիմիական հատկություններ (նկ. 11.6):



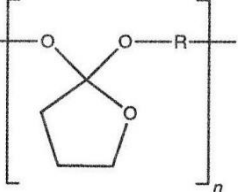
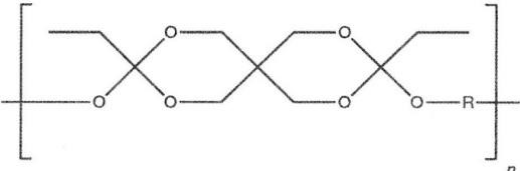
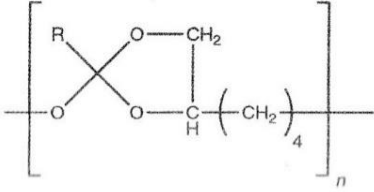
**Նկար 11.6.** ՊՖԵ-ի մոնոմերի տարրական օղակը:

Կենսաբանական համատեղելիությանը վերաբերող հետազոտություններից ստացված տվյալները խոստումնալից են:

### Աղյուսակ 11.1

#### Կարևորագույն պոլիֆոսֆոէթերներ

Պոլիմեր	Մոնոմերային օղակ
$\left[ \text{---O---CH}_2\text{---C(=O)---O---CH(CH}_3\text{)---C(=O)---} \right]_n$	պոլի (գլիկոլային-սո-կաթնաթթու), (ՊԳԿԹ)
$\left[ \text{---O---CH(CH}_3\text{)---C(=O)---} \right]_n$	պոլիկաթնաթթու (ՊԿԹ)
$\left[ \text{---CH}_2\text{---C(=O)---O---} \right]_n \left[ \text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---O---CH}_2\text{---O---C(=O)---O---} \right]_m$	պոլիգլիկոնատ
$\left[ \text{---O---CH(CH}_2\text{)}_4\text{---C(=O)---} \right]_n$	պոլի α-4- ամինաբուրիլ-L գլիկոլաթթու (ՊԱԳԹ)

$\left[ \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_5 \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \right]_n$	<p>պոլի-ε- կապրոլակտոն (ՊԿԼ)</p>
$\left[ \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \right]_n$	<p>պոլիգլիկոլաթթու (ՊԳԹ)</p>
	<p>պոլիօքսոլան- (ՊՕԷ-I)</p>
	<p>պոլիօքսոլան (ՊՕԷ- II)</p>
	<p>պոլիօքսոլան (ՊՕԷ-III)</p>

### 11.3. Կենսաքայքայվող պոլիեթերներ

Առավել հաճախ կիրառվող պոլիմերներից են պոլիեթերների հիման վրա գործող համակարգերը՝ մասնավորապես պոլիկաթնաթթուն (ՊԿԹ), պոլիգլիկոլաթթուն (ՊԳԹ) և վերջիններիս հիման վրա սինթեզված սոպոլիմերը (ՊԿԳԹ): Վերոհիշյալ պոլիմերները և սոպոլիմերները նկարագրվել են XX դարի 20-30-ական թվականներին: Սակայն ցածր մոլեկուլային զանգվածը և հիդրոլիզի նկատմամբ ցուցաբերած անկայունությունը, հնարավորություն չտվեցին դրանց նպատակին ծառայելու:

Երկհիմն թթուների և երկատոմ սպիրտների պոլիկոնդեսացման, ինչպես նաև հիդրօքսիթթուների սպոնտան պոլիկոնդեսացման կամ էլ ցիկլիկ դիեթերների, լակտոնների և լակտիդների պոլիմերացման մեթոդներով, հաջողվել է

սինթեզել բազմաթիվ պոլիեթերներ:

Ընդհանուր առմամբ ջրի առկայության պայմաններում ցանկացած պոլիմեր ենթակա է հիդրոլիտիկ ճեղքման, բայց գործնականում հիդրոֆոբ խմբերը խոչընդոտում են ջրի մուտքը հիմնական շղթա՝ ընկճելով այդ գործընթացը: Հետևաբար շղթայի անցանկալի ճեղքումից խուսափելու համար անհրաժեշտ է ազատվել կողմնակի հիդրոլիտիկ արգասիքներից՝ որը կհանգեցնի նույնքան անցանկալի բիֆունկցիոնալ մոնոմերների առաջացմանը:

Կենսաբանական քայքայման կինետիկան կարելի է փոփոխել նաև սոպոլիմերում մոնոմերների քանակական հարաբերության փոփոխությամբ, որի հետևանքով փոխվում է պոլիմերի մոլեկուլային զանգվածը: Միկրոսֆերայում սոպոլիմերի ցածր մոլեկուլային զանգվածը և գլիկոլաթթվի մեծ կոնցենտրացիան նպաստում են դեղի ձերբազատման արագացմանը: Սակայն ՊԳԿԹ-ի թերությունը՝ պայմանավորված թաղանթի ճեղքման պրոցեսում թթվայնության մակարդակի բարձրացմամբ, կարող է կործանարար ազդեցություն թողնել սպիտակուցային դեղերի կայունության վրա:

Պոլիեթերների եթերային կապերը նույնպես ժամանակի ընթացքում ենթարկվում են սպոնտան հիդրոլիտիկ ճեղքման, թեև սոպոլիմերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունների (բյուրեղայնության աստիճան, պոլիդիսպերսություն, բաղադրամասերի փոփոխություն սոպոլիմերում) փոփոխությամբ կարելի է որոշակի չափով ազդել այդ պրոցեսի վրա: Ընդհանուր առմամբ պոլիմերների և մասնավորապես պոլիեթերների հիդրոլիտիկ ճեղքումը հիդրոլիզի ճանապարհով որոշվում է երեք պարամետրով՝ քիմիական կազմով, հիդրոֆոբությամբ և բյուրեղացման աստիճանով: Քիմիական կազմը և հիդրոֆոբությունը ուղղակիորեն կապված են պոլիմերի ճեղքման արագության և աստիճանի հետ, առավել ևս ամորֆ պոլիմերները, որոնք զուրկ են բյուրեղայնության բարձր աստիճանից, տարբերվում են իրենց քայքայման մեծ արագությամբ:

ՊԳԹ-ի պոլիեթերի հիմնական շղթան ունի ամենակարճ մեթիլենային հատվածը, որը չի արգելակում հիդրոլիտիկ ճեղքումը:

ՊԳԹ-ի պոլիեթերի կենսաբանական քայքայմանը վերաբերող հիմնարար աշխատանքները վերջինիս էռոզիայի երկաստիճան մեխանիզմի վկայությունն է: Նախ ընթանում է եթերային կապի հիդրոլիտիկ ճեղքում մինչև ամորֆ պոլիմերային մատրիցա, որին հետևում է ջրի դիֆուզիան մատրիցայից ներս և բյուրեղական հատվածի եթերային կապերի հիդրոլիտիկ ճեղքումը: Մինչդեռ ժայրային կարբոքսիլ խմբերն արագացնում են կենսաբանական քայքայման հետագա գործընթացը: Գլիկոլաթթվի հետագա *in vivo* փոխարկումները վերլուծությունների կարիք ունեն, քանի որ եթե հետազոտողներից որոշները (Գիլդինգը) պնդում են, որ գլիկոլաթթուն քայքայվում է ջրի և CO<sub>2</sub>-ի, ապա մյուսները (Խոլինգերը, Վիլյամսն ու Մորտը) ենթադրում են, որ դրանք ֆերմենտատիվ փոխարկման

արդյունքում վերածվում են գլիկոօքսալատի, այնուհետև գլիցինի:

Որպես կենսահամատեղելի և կենսաքայքայվող պոլիմերներ լայնորեն կիրառվում են պոլիկաթնաթթուն (ՊԿԹ), ինչպես նաև վերջինիս սոպոլիմերը պոլիգլիկոլաթթվի (ՊԿԳԹ) հետ՝ տարբեր հարաբերությամբ: ՊԿԹ-ն՝ պոլիգլիկոլաթթվին նմանակ մեխանիզմով քայքայվում է կաթնաթթվի, որն էլ ներառվում է Կրեբսի ցիկլում՝ փոխարկվելով ջրի և CO<sub>2</sub>-ի: Ի տարբերություն մյուս պոլիմերների՝ ԿԹ-ի քիրալ կենտրոնի շնորհիվ ՊԿԹ-ի երեք էնանտոմեր ձևերն իրենց հերթին առաջացնում են բազմաթիվ ստերիոիզոմերներ, այդ թվում նաև պոլի-L-կաթնաթթու (ՊԼԿԹ), պոլի-D-կաթնաթթու (ՊԴԿԹ), պոլի-D,L-կաթնաթթու (ՊԴԼԿ) և մեզո-ՊԿԹ): Գործնական նպատակների համար հաճախ գերադասում են ՊԼԿԹ-ն, քանի որ վերջինիս *in vivo* ճեղքումը մանրամասն ուսումնասիրված է:

ՊԿԹ-ն ստանում են ԿԹ-ի պոլիկոնդեսացումից: Պոլիկոնդեսացման արդյունքում անջատված ջուրը կարող է առաջացնել եթերային կապերի հիդրոլիզ՝ խանգարելով բարձրամոլեկուլային զանգվածով պոլիմերի առաջացմանը: Ուստի պոլիմերի սինթեզի այլընտրանքային գծապատկերը հիմնված է լակտիդի ցիկլիկ դիմերի կիրառման վրա:

Պոլիեթերների թերություններն արտահայտվում են այն դեպքում, երբ դեղի ձերբգատումը տևում է մի քանի օր կամ շաբաթ: Դա պատճառ դարձավ ստեղծելու պոլիօրթոէթերներ (ՊՕԵ), որոնք ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում կայուն են, սակայն օրթոէթերային կապի պատճառով անկայուն են թթուներում և բնականաբար այդ միջավայրերում աճում է դրանց հիդրոլիզի արագությունը, ինչը հնարավոր է փոքրացնել միայն pH-ի բարձրացմամբ:

Պոլիօրթոէթերներից դեղի ձերբգատման ժամանակահատվածը մի քանի օրից մինչև մի քանի ամիս է, և դրանք կարող են կիրառվել որպես կրիչներ լայն սպեկտրի դեղերի՝ ներառյալ պեպտիդների, սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների կամ էլ սովորական փոքր մոլեկուլների համար: Պերօրալ կիրառության դեղաձևի վարքը՝ պայմանավորված պոլիմերային մատրիցայի քիչ կամ շատ քայքայվելու աստիճանով, նույնպես պայմանավորված է ԱՄՏ-ում եղած ժամանակահատվածով (քանի որ ստամոքսի pH-ը խիստ պայմանավորված է քաղցի կամ հագեցվածության վիճակով): Այսինքն՝ ՊՕԵ-երը ցուցաբերում են այն առավելությունը, որ դրանց քայքայման պրոցեսի զգայնությունը կախված է pH-ից: Ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում ՊՕԵ-երը կայուն են, սակայն հյուսվածքներում, pH-ի ցածրացմանը զուգընթաց (pH=5), քայքայվում են դանդաղ՝ ինքնահիդրոլիզի ուղիով: Այդ հատկության շնորհիվ դրանք կիրառում են հակաքաղց-կեղային թերապիայում՝ դեղը ուռուցքին ուղղորդելու նպատակով:

### 11.3.1. Պոլիկապրոլակտոններ

Ի տարբերություն վերոհիշյալ պոլիմերների, պոլիկապրոլակտոններն

ավելի դանդաղ են քայքայվում, որի շնորհիվ կենսաբանորեն կայուն համակարգերում կիրառվում են որպես երկարատև ազդեցության դեղերին ուղեկցող համակարգեր: Դրանց կենսահամատեղելիությանը վերաբերող հետազոտությունները կատարվում են արդեն շուրջ երեսուն տարի: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պոլիլակտոնների քայքայման ժամանակամիջոցը մոտ երկու տարի է, և պրոցեսն ընթանում է եթերային կապի հիդրոլիտիկ ճեղքմամբ: Սակայն քայքայման կինետիկայի ուսումնասիրությունից պարզ է դառնում, որ ի տարբերություն ՊՕԷ-ի՝ ՊԿԼ-ի կենսաբանական քայքայմանը մասնակցում է նաև վերջինիս ծավալում ընթացող հիդրոլիզը, որը հանգեցնում է նաև ծայրային կարբօքսիլ խմբերով առաջացած եթերային կապերի ինքնակատալիտիկ հիդրոլիզին: Շնորհիվ տարբեր պոլիմերային խառնուրդների հետ սոպոլիմեր առաջացնելու արժեքավոր հատկությանը, որի շնորհիվ դանդաղում է պոլիմերի տրոհման արագությունը, ՊԿԼ դարձավ դեղեր ուղղորդող մակրոմոլեկուլային համակարգերում առանցքային բաղադրամաս՝ ջերմակայուն և կենսաքայքայվող բլոկհամապոլիմերներ ստանալու համար: Դրա օրինակ է պոլիկապրոլակտոնի հիման վրա Capronor ենթամաշկային իմպլանտի ստեղծումը, որը, կիրառվում է ինչպես դաշտանային ցիկլը կարգավորելու, այնպես էլ էնդոմետրիոզը բուժելու նպատակով՝ ապահովելով հակաբեղմնավորիչ ստերոիդային լեոնորգեստրելի ձերբազատումը 12-18 ամսվա ընթացքում: ՊԿԼ-ի հիման վրա ստեղծված բլոկհամապոլիմերները կիրառում են որպես դոքսոռուբիցինի, հելդամիցինի, ցիկլոսպորին Ա-ի, ամֆոտերիցին Բ-ի, դիհիդրոտեստոստերոնի, ինդոմետացինի և պակլիտաքսելի ձերբազատումը վերահսկող համակարգեր:

Լեոնորգեստրելը տեղակայվում է կենսաքայքայվող ՊԿԼ-ում, որի հիդրոլիզի խորությանը համարժեք ստերոիդ դեղը ձերբազատվում և անցնում է արյան համակարգ: Հաճախ դրսևորվող թերություններից է ՊԿԼ-ի կիրառմամբ պայմանավորված բորբոքային ռեակցիաները, որոնք կարելի է հասցնել նվազագույնի:

Դեղն ուղղորդող համակարգերի դերում հաճախ են կիրառում սինթետիկ պոլիմերներ, որոնց ֆարմակոկինետիկական հատկությունները նույնպես կարելի է վերահսկել: Որպես այդպիսին՝ կիրառում են մետակրիլաթթվի էսթրների հիման վրա ստեղծված պոլիմերները, քանի որ դրանք ֆիզիոլոգիական pH-ի ամբողջական տիրույթում անլուծելի են: Այլ պայմաններում դա կարող է ուռճանալ և թափանցիկ դառնալ ինչպես ջրի, այնպես էլ նրա մեջ լուծված նյութերի դեպքում: Հիդրոֆիլ նյութերի ավելացմամբ, ինչպիսին ցելյուլոզի լուծելի էսթրներն են, պոլիմերը ևս կարելի է դարձնել լուծելի:

#### 11.4. Պոլիմերային կրիչները սրտավիրաբուժության մեջ

Տրանսլուսիմար պսակային պլաստիկան անհետաձգելի միջոցառում է՝ ուղղված պսակային անոթների խցանումները հնարավորինս կրճատելու խընդրին: Սակայն 30-40% խցանումների դեպքում, նույնիսկ նման միջամտությունից հետո, մոտ վեց ամսվա ընթացքում վերախցանումների հավանականությունը դեռևս մեծ է: Ստենոտների վերախցանումների կենսաբանությունը ներառում է թրոմբոցիտների, թրոմբոզների և ինտիմայի (ներքնաթաղանթի) հյուսվածքների ավելցուկային աճ: Եվ այդ առումով առաջնահերթ խնդիր է օրգանիզմի համար հնարավորինս անվտանգ ծածկույթների որոնումը, որոնք կկանխարգելեն բորբոքային պրոցեսների, հեմա- և կենսաանհամատեղելիության, նեոինտիմայի պրոլիֆերացիայի և հիպերպլազիայի աճը: Մինչ այժմ ստեղծված պսակային ստենոտները բաժանվում են չորս հիմնական տեսակների՝

ա) մերկ մետաղական ստենոտներ,

բ) պոլիմերային, սակայն կենսակայուն նյութերով թաղանթապատված մետաղական ստենոտներ,

գ) կենսաքայքայվող նյութերով թաղանթապատված ստենոտներ,

դ) դեղանյութեր (սիրոլիմուս և պակլիտաքսել) ձեռքագատող ստենոտներ (DES), որոնք ապահովում են դրանց տեղային ներմուծումը և այս բնագավառի ամենամեծ ձեռքբերումներն են:

Թե՛ թեմատիկ, և թե՛ տոքսիկ երևույթների հնարավոր զարգացումները կանխարգելելու առումով ուշագրավ են պոլիմերապատված ստենոտներին վերաբերող օրինաչափությունների իմացությունը:

Թաղանթապատելու նպատակով կիրառվող պոլիմերներն իրենց հերթին բաժանվում են՝ ա) կենսակայուն, բ) կենսաքայքայվող, գ) կենսաբանական:

Հարկ է նշել, որ թեև ստենոտները թաղանթապատելու նպատակով փորձարկվել են մեծ քանակով պոլիմերներ, սակայն որպես ստենոտային նյութ ուսումնասիրվել են դրանց մի մասը՝ պոլիէթիլենտերեֆտալատը (ՊԷՏ), պոլի-L-կաթնաթթուն (ՊԼԿԹ) և պոլի-L-գլիկոլաթթուն (ՊԼԳԹ):

##### 11.4.1. Կենսակայուն կարդիոպոլիմերներ

Սկզբունքորեն այս պոլիմերները նման են մետաղական ստենոտներին այնքանով, որ պետք է բավարարեն որոշ պահանջների թե՛ մեխանիկական հատկությունների առումով, թե՛ կենսահամատեղելիությամբ և թե՛ բորբոքային ռեակցիաների ու թրոմբոզոյացման վտանգի նկատմամբ ցուցաբերած իներտությամբ:

Սիրտ-անոթային տրանսպլանտանտներ ստեղծելու նպատակով որպես լավագույն նյութ ընտրվել է պոլիէթիլենտերեֆտալատը (ՊԷՏ), որը դարձավ հետա-

զոտությունների թիրախ իր բավարար մեխանիկական հատկությունների, այդ թվում՝ բարձր առաձգականության մոդուլի շնորհիվ: Սակայն դրանով հարուցվող բորբոքային ռեակցիաների և նեոինտիմայի պրոլիֆերացիայի պատճառը նույն օտարածին նյութն է:

Թեև մերկ՝ պոլիմերից զուրկ ստենտների համեմատ ՊԷՏ-ով հարուցվող վտանգը (նեոինտիմայի պրոլիֆերացիայի աստիճանը) փոքրանում է, այնուամենայնիվ մեծ է օտարածին նյութով հարուցվող բորբոքային ռեակցիաների առաջացման հավանականությունը: Միաժամանակ անհանգստացնող էր դրանց ռենտգենակոնտրաստ հատկությունների բացակայության ցուցանիշը: Փորձարարական աշխատանքների արդյունքում պարզվել է, որ ՊԷՏ-ի կիրառման դեպքում՝ ինպլանտացիային հաջորդող մեկ ամիս ընթացքում նկատելի է անոթների արդյունավետ էնդոթելացում և նեոինտիմայի զգալի կրճատում: Լավագույն ցուցանիշներ են ստացվել նաև պոլիուրետանային ծածկույթներ փորձարկումից: Վերջինիս կիրառության սահմանները ընդլայնվել են շնորհիվ դրանց կենսահամատեղելիության և այն առավելության, որ լավացնում են էնդոթելացման գործընթացը: Այդ իմաստով մանրամասն ուսումնասիրված է Forskolin պատրաստուկի ձերբազատման կինետիկական պոլիուրետաններով ծածկութապատված մետաղական (Ta-ի, միտինոլի (Ni-Ti, 316L-SS-ի) ստենտներից: Հայտնի են տվյալներ այդ համակարգերի նաև հակամակարդիչ հատկությունների մասին, և այն մասին, որ դրանք նվազեցնում են ստենտային վերախցանումների գործակիցը:

#### **11.4.2. Կենսաքայքայվող կարդիոպոլիմերներ**

Չնայած մերկ և չքայքայվող բարձրամոլեկուլային միացություններով (PUS) ծածկութապատված ստենտների կիրառման սամանափակումներին՝ կենսաքայքայվող պոլիմերները դիտարկվում են որպես այլընտրանքային համակարգեր: Վերջիններիս գործնական առավելությունները նախորդների նկատմամբ կայանում է նրանում, որ որպես օտար նյութ դրանք չեն մնում զարկերակների լուսանցքում և երկրորդը՝ դեղը կարող է ձերբազատվել վերահսկման սկզբունքով:

Պոլի-L-կաթնաթթվի հիման վրա ստեղծված առաջին կենսաքայքայվող ծածկույթներով ստենտի կիրառումից պարզվել է, որ նույնիսկ 18 ամսվա ընթացքում դրսևորվում է թրոմբոզացման և նեոինտիմայի պրոլիֆերացիայի ընկճում: Հետագայում կենդանու նույն մոդելի վրա ուսումնասիրվեցին բարձրամոլեկուլային և ցածրամոլեկուլային ՊԼԿԹ-երի ազդեցությունների տարբերությունները, և պարզվեց, որ վերջիններիս համեմատ՝ բարձրամոլեկուլային զանգվածով (ՊԼԿԹ) ծածկույթները ցուցաբերում են տոլերանտություն, որից հետևում է պոլիմերի մոլեկուլային զանգվածի էական նշանակությունը: Այնուամենայնիվ, անկախ վեոհիշյալ պնդումներից, այս համակարգերը որոշակի կիրա-



ռություն ստացան կլինիկայում, իսկ հարուցվող բորբոքային ռեակցիաները հիմնավորվեցին որպես դրանց դեգրադացիայի արգասիքների և չռեակցված մոնոմերների հարուցած իմունային ռեակցիաներ:

Կենսաքայքայվող համապոլիմերների առումով (որպես պասկային ստենտների ստեղծման նպատակին ուղղված նյութեր) նախնական աշխատանքները վերաբերում են պոլիկաթնաթթվի և պոլիզլիկոլաթթվի (ՊԼԳԹ) հիման վրա ստեղծված համակարգին (որի մասին արդեն ներկայացվել է գլ.11.3) և պոլիուրետանների (ՊՈՒ): ՊԼԳԹ-ն լայնորեն կիրառվեց ինքնաներծովող կարեր դնելու պրակտիկայում, ինչպես նաև օրթոպեդիկ իմպլանտալոգիայում: ՊԼԳԹ-ի կիրառությունը առավել կարևորվեց, երբ հայտնի դարձավ, որ պասկային ստենտներում դրանք կիրառելու դեպքում հեպարինի ձերբազատման հնարավորությունը ամենացածրը եղել է պոլի-L-կաթնաթթվի, ապա պոլիկաթնաթթվի և պոլի-L-զլիկոլաթթվի դեպքում: Սա վկայում է այն մասին, որ ստենտից դեղի անջատման քանակությունը պայմանավորված է սպոլիմերում եղած բաղադրամասերի քանակական հարաբերությամբ:

#### 11.4.3. Կենսաբանական պոլիմերներ

Եթե սինթետիկ պոլիմերների առումով լուրջ թերություն է դրանց զանգվածի կորուստը՝ պայմանավորված քայքայման գործընթացում կողմնակի թթու արգասիքների անջատմամբ, որոնք իրենց հերթին կարող են հանգեցնել նաև բորբոքային ռեակցիաների, ապա բնական կենսաքայքայվող պոլիմերները այդ առումով ավելի խոստումնալից են:

Բնական ծագման պոլիմերները ըստ բնույթի լինում են բուսական և կենդանական: Որպես ստենտային ծածկույթներ՝ կիրառվում են ֆոսֆորիլխոլինը (ՖԽ), հիալուրաթթուն (ՀԹ) և ֆիբրինը:

Ֆոսֆոլիպիդային ֆոսֆորիլխոլինը (ՖԽ) արյան կարմիր մարմնիկի թաղանթի հիմնական մասն է, որը կազմված է ինչպես հիդրոֆիլ, այնպես էլ հիդրոֆոբ բաղադրամասերից: Մետաղական ստենտները ՖԽ-ով ծածկութապատելու նպատակը նակարդուկ առաջացնող բջիջների ադիզիայի կանխարգելումն է: ՖԽ-ը նյութ է, որը հրաշալիորեն ցուցաբերում է հեմա- և կենսահամատեղելիություն: Կլինիկական հետազոտությունների շնորհիվ ՖԽ-ով ծածկութապատված «Biodiv Y-sio» ստենտների վերլուծությունը բացահայտել է վերախցանումների նվազման (89+7%-ից մինչև 5,6+-6%) տենդենց: Կլինիկական որոշ հետազոտությունների արդյունքները միաժամանակ հաստատել են վերջիններիս հակամակարդիչ հատկությունը: ՖԽ-ով պատված ծածկույթները իմպլանտացիայից հետո կայուն են մինչև վեց ամիս: Կոբալտի մերկ ստենտների համեմատ՝ ՖԽ-ի ծածկույթով «Endeavour» ստենտի կիրառումը նպաստում է նրան, որ վերախցա-

նունների վտանգը կրճատվում է երեք անգամ: Քանակական առումով կլինիկական հետազոտությունները դրական արդյունքներ են տվել ստենտից անգեոպեպտինի, դեքսամետազոնի ձերբազատման դեպքում, երբ որպես առաջող (էյուենտ) կիրառվել է ՖԽ-ով պատված ծածկույթներ:

#### 11.4.4. Հիալուրոնաթթու

Հիալուրոնաթթուն (ՀԹ) օրգանիզմի տարբեր հյուսվածքներում առկա գծային բազմաշաքար է: Այն ցուցված է օստեոարթրիտի ախտանշանների դրսևորումների դեպքում: ՀԹ-երի կրիչները Եվրոպայի կլինիկաներում կիրառվում են՝ հիմնականում ոսկրաճառային վնասվածքները բուժելու նպատակով՝ սկսած 1999թ.-ից: Հետևի խմբի կողմից նկարագրված է մետակրիլատով մոդիֆիկացված հիալուրոնանի սինթեզը, որը լույսի ազդեցությամբ ֆոտոհիցիատորների հետ միախառնվելու դեպքում ունակ է (*in situ*) առաջացնելու կայուն հիդրոգել: Շնորհիվ մեխանիկական հատկությունների այն կարող է նպաստել խոնդրոցիտների աճին *in vitro* և մատրիքսի սեկրեցիային: ճագարների ծնկահոդի ոսկրաճառային հյուսվածքի արատում ֆոտոպոլիմերված ՀԹ-ի ներմուծումը հիդրոգելի մեջ (աճի գործոնի և բջիջների բացակայության դեպքում) երկու շաբաթ անց հանգեցրել է հարակից բջիջների ինֆիլտրացիային և նոր հյուսվածքի ձևավորմանը: Հիալուրոնային հիդրոգելների հատկությունները հեշտությամբ կարելի է ձևափոխել՝ փոփոխելով հիալուրոնանի քանակը, մետակրիլացման (որպես մոդիֆիկատոր) աստիճանը, կարման խտությունը, մոդիֆիկատորի քիմիական բնույթը: ՀԹ-ն նպաստում է ծածկույթների տրոմբոզեզիս-տենտայնության աճին:

Հակապրոլիֆերացիոն, հակաթրոմբոզեն հատկությունները բարելավելու նպատակով վերջինս կարելի է դարձնել անլուծելի՝ այն կարելով N-(3-դիմեթիլամինոպրոպիլ) N'-էթիլ-կաբոլիմիդի հետ:

#### 11.4.5. Ֆիբրին

Անլուծելի սպիտակուց է, որն առաջանում է արյան պլազմայի սպիտակուցների, լուծելի ֆիբրինոգենի ֆերմենտատիվ ճեղքման պրոցեսում: Ֆիզիոլոգիական պայմաններում ֆիբրինը ենթարկվում է ինքնաբուխ պոլիմերման: Դրա հետևանքով ստացվում է փափուկ դոմդող (գել), որը նպաստում է խոնդրոցիտների գործունեությանը և աճին: Ֆիբրինը դրսևորվում է իր կենսահամատեղելիությամբ, կենսաքայքայվող և առածոական հատկություններով: Որոշ հետազոտություններում հիմնավորվում է էկզոգեն ֆիբրինի դերը լավագույն ծածկույթներ ստանալու առումով: Այլ ծածկույթների (ՊԷՏ և ՊՈԲ) համեմատ՝ վերջինիս կիրառումը նպաստում է անոթների խցանումների կրճատմանը: Ֆիբ-

րինային թաղանթի մյուս առավելությունն այն է, որ ի տարբերություն մյուս ստենտների, այն 100%-ով պատում է զարկերակային մակերևույթը և ունի բջիջները արագ էնդոթելացնելու հատկություն: Սակայն մեխանիկական վատ ցուցանիշների պատճառով (թույլ ամրություն) այն կիրառելի չէ գերծանրաբեռնվածությունների դեպքում: Այդ իմաստով պինդ հյուսվածքները վերականգնելու նպատակով առաջացավ եռաչափ ծակոտկեն կառուցվածք ունեցող կրիչների ստեղծման անհրաժեշտությունը:

#### 11.4.6. Խիտոզան

Առավել մանրամասն ուսումնասիրված բնական կենսաքայքայվող պոլիմեր է խիտոզանը, որն առաջացել է խիտինի մասնակի կամ լրիվ N-դեացետիլացումից: Իր տարածվածությամբ խիտինը բնության մեջ երկրորդ պոլիմերն է ցելյուլոզից հետո և անջատվել է հողվածոտանինների (խեցգետինների) արտաքին ծածկույթից: Խիտոզանի կենսաբանական արժեքը կենսամահամատեղելիությունն է, կենսաքայքայվելու ունակությունը և կենսաբանական ակտիվությունը: Խիտոզանը բնական բազմակատիոն է, որը բաղկացած է  $\beta$ -կապերով միմյանց կապված D-գլյուկոզամինի մնացորդների գծային շղթայից: Չենիտի և իր աշխատանքային խմբի կողմից մշակվել է հեղուկ հիդրոգելի նստեցման մեթոդ՝ ֆիզիոլոգիական pH-ի և սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում խիտոզանը խառնելով ֆոսֆոզլիցերինի հետ: Շնորհիվ մակերևութային դրական լիցքի առկայության և կենսահամատեղելիության՝ խիտոզանը արդյունավետ մասնակցություն ունի բջիջների բաժանման և տարբերակման գործընթացին նույնիսկ *in vitro*՝ առանց լրացուցիչ հավելանյութի ավելացման: Իսկ ամենակարևորը՝ վերջինիս քայքայման արագությամբ հնարավոր է դառնում վերահսկել համապատասխան հյուսվածքների վերականգնման արագությունը: Նրա լավագույն հատկություններից մեկը եռաչափ ծակոտկեն կառույցներ առաջացնելու ունակությունն է, որի շնորհիվ այն դառնում է հյուսվածքների վերականգնման համար անփոխարինելի կրիչ: Խիտոզանի քիմիական կազմը անմիջականորեն ազդում է նրա հատկությունների վրա *in vivo*: Խիտոզանի դեզացետիլացման աստիճանի բարձրացման դեպքում վերջինիս *in vivo* ակտիվությունն աճում է, և բորբոքային ռեակցիան թուլանում է: Որպես բազմակատիոն՝ այն ամրանում է բացասական մակերևութային լիցքով կենսաբանական հյուսվածքներին, ինչով կարելի է հիմնավորել, որ խիտոզանը կուտակվում է հողի վտանգված հատվածում՝ չնայած վերջինիս շարժունակությանը: Առանցքային հարցերից մեկը, որը վերաբերում էր պինդ հյուսվածքների վերականգնման խնդրին՝ եռաչափ ծակոտկեն կառույցների ստեղծումն է՝ շնորհիվ խիտոզանի բարձր ադիեզիոն ունակության:

Խիտոզանի տոքսիկ վտանգը օրգանիզմի համար փոքր է, քանի որ այն պոտենցիալ թունավոր կարող ազդակներ և օրգանական լուծիչներ չի պարունակում:

#### **11.4.7. Օսլա**

Օսլայի հիման վրա գոյություն ունեցող պոլիմերները բժշկության մեջ կիրառվող այլընտրանքային նյութերի մեկ այլ խումբ են՝ ուղղված հիմնականում պինդ հյուսվածքների վերականգնմանը: Լինելով կենսաքայքայվող և կենսահամատեղելի՝ դրանք ունեն հստակ կառուցվածք և հատկություններ, որոնք կարելի է կարգավորել ինչպես դրանում առկա սինթետիկ բաղադրամասերի, այնպես էլ մշակման մեթոդների ընտրությամբ և լրացուցիչ նյութեր ներմուծելու ճանապարհով: Հետագա ուսումնասիրությունների արդյունքում, որոնք կատարվեցին Մինխոյի համալսարանի 3B՝s գիտահետազոտական խմբի կողմից, պարզաբանվեց, որ ինչպես խիտոզանի, այնպես էլ օսլայի հիման վրա ստացված կրիչները ցիտոտոքսիկություն չեն ցուցաբերում և նպաստում են մեզենքիմային փողային բջիջների ադիեզիայի, կենսունակության, բազմացման և դիֆերենցման պրոցեսների:

#### **11.4.8. Ալգինատներ**

Ալգինատները բազմաշաքարներ են, որոնք ստանում են ծովային ջրիմուռներից և պատկանում են մանուրոնաթթվի և գուլուրոնաթթվի գծային սոպոլիմերների ընտանիքին: Վերջիններս միմյանցից տարբերվում են բաղադրությամբ և սոպոլիմերում զբաղեցրած հաջորդականությամբ: Ավելացնելով երկվալենտ կատիոններ՝ (օրինակ՝ կալցիումի աղեր), ալգինատները վերածվում են անլուծելի հիդրոդոնդոլների: Դոնդոլագոյացման պրոցեսին պատասխանատու է փոխազդեցության իոնական մեխանիզմը, հետևաբար խելատագոյացման գործընթացն ամբողջությամբ դարձելի է: Ալգինատային հիդրոդոնդոլները օրգանիզմի կողմից հրահրվող նվազագույն բորբոքային ռեակցիաների, ցածր պրոլիֆերացիոն ունակության և թունայնազերծ հատկության շնորհիվ լայնորեն կիրառվում են հյուսվածքային ինժեներիայում:

### **11.5. Դեղ առաքող ստենտներ (DES) կիրառելու տրամաբանական հիմնավորումները**

#### **11.5. 1.Դեղի ներմուծման ուղիները և ձերբազատման կինետիկան**

Գոյություն ունեն դեղը ստենտ ներմուծելու հիմնականում երեք հնարավոր ուղիներ՝

- ա) դեղի անմիջական միացում մետաղական մակերևույթին,
- բ) մետաղական ստենտների ծակուտկեն ճեղքերի հագեցում դեղով,

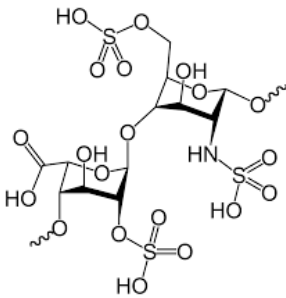
զ) դեղանյութի ներառում ստենտը ծածկութեամբ պոլիմերի կազմում:

Դեղի ձեռքագատումը կախված է ներմուծման եղանակից: Եթե դեղը ադսորբվել է ֆիզիկապես, ապա այն կարող է ձեռքագատվել պարզազույն դիֆուզիայի միջոցով: Այս դեպքում շնորհիվ մեծ մակերեսի՝ ծակոտկեն մակերևույթը հնարավորություն է ընձեռում դեղի առավել մեծ քանակություն ներառելու, իսկ ձեռքագատվող դեղի քանակը խիստ պայմանավորված է ճեղքերի չափերով և խտությամբ:

Եթե դեղը ուղղակի ներառվել է չքայքայվող պոլիմերի մեջ, ապա ձեռքագատվող դեղի քանակը պայմանավորված է արտաքին մակերևույթի հաստությամբ: Իսկ եթե դեղը քիմիապես է կապված մակերևույթին, ապա ձեռքագատման արագությունը պայմանավորված է քիմիական կապի տրոհման արագությամբ:

### 11.5.2. Հեպարին

Վերախցանումները բուժելու նպատակով մանրամասն հետազոտված դեղեր են հեպարինը, պակլիտաքսելը և սիրոլիմուսը: Հակամակարոհիչ ակտիվության շնորհիվ հեպարինը (11.7) լայնորեն կիրառվում է անոթային իմպլանտների մակերևույթը որակապես ձևափոխելու նպատակով: Ակտիվությունը պայմանավորված է նրա ակտիվ հատվածի և արյան մեջ շրջանառվող հակաթրոմբին III-ի փոխազդեցությամբ:



Սկար 11.7. Հեպարին:

Մինչդեռ հակաթրոմբին III-ը բնականոն կատալիզում է թրոմբինի ինակտիվացումը: Հետևաբար հակաթրոմբին III-ի և հեպարինի միացման դեպքում ընկճվում է թրոմբագոյացումը: In vivo հետազոտություններից պարզվել է, որ երբ հեպարինն ընկճում է էնդոթելի բջիջների աճը, միաժամանակ նվազում է հարթ մկանների բջիջների բազմացման արագությունը, ինչը կարևոր է ինտիմայի հիպերպլազիան կրճատելու հարցում:

Կան ստենտային մակերևույթի հետ հեպարինի միացման տարբեր մեթոդներ, որոնք ներառում են ֆիզիկական ադսորբցիան՝ իոնական կամ կովալենտ կապով, սոպոլիմերիզացիան, կամ էլ այն ուղղակի կապվում է ստենտի մակերևույթին պատված պոլիմերային (պոլիամինոէքստրանսուլֆատ) շղթայի ծայրից: Շղթայի ազատ ծայրից հեպարինի կցմամբ ընթացող մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ համակարգի կայունությունը կախված չէ հեպարինի սկզբնական կոնցենտրացիայից և ձեռքագատման չափից: Ավելին, հեպարինը ստենտի հետ կապված է այնպես, որ նրա ակտիվ կենտրոնը ազատ է հակա-

թրոմբին III-ին միանալու համար, որն իր հերթին ընկճում է թրոմբի առաջացումը:

Ֆիզիկական ադսորբցիան իրականացվում է ստենտը պատելով ջրում անլուծելի արիլ-ալկիլ քլորիդային համալիրներով: Մինչդեռ, երբ նյութի մակերևույթը դարձնում են կատիոնակտիվ՝ մշակելով եռդոդեցիլմեթիլամոնիումի քլորիդով կամ էթիլ բրոմիդով, հեպարինի անիոնակտիվ մոլեկուլն իոնական կապով կապվում է կատիոնակտիվ մակերևույթի հետ: Ինչպես ֆիզիկապես ադսորբված, այնպես էլ իոնական կապով կապված հեպարինի կայունությունը փոքր է, հետևաբար այն կարելի է հեշտությամբ հեռացնել մակերևույթից՝ պլազմայի ճառագայթմամբ: Կայունությունը լավացնելու նպատակով հեպարինը սուպլիմերացվում է տարբեր պոլիմերների կազմում (պոլիմեթիլմետակրիլատ, պոլիվինիլսպիրտ և պոլիուրետամներ): Թեև սուպլիմերացման ճանապարհով ապահովվում է հեպարինի առավել կայուն կապը մակերևույթի հետ (ի տարբերություն ֆիզիկական ադսորբցիայի կամ իոնային կապի), այնուամենայնիվ մեթոդն ունի յուրատեսակ առանձնահատկություն՝ փոփոխելու հեպարինի քիմիական հետևանքները, որը էական է թերապևտիկ արդյունքի համար: Ազոտային թթվով մշակմամբ հեպարինի մոլեկուլում առաջանում է ալդեհիդային խումբ, որը, կովալենտ կապով կապվելով ամինի հետ, սահմանափակում է ստենդային մակերևույթը՝ էական նշանակություն ձեռք բերելով հակաթրոմբինը կապելու գործընթացին:

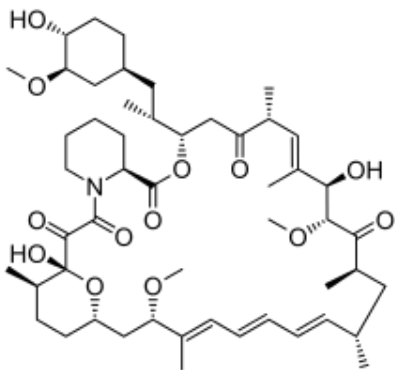
Հեպարինի ներմուծում իրականացվել է նաև կենսաքայքայվող միկրոսֆերաների (ՊԿԳԹ) օգնությամբ: Որպեսզի վերահսկվի հեպարինի արտազատումը կենսաքայքայվող պոլիմերից, որպես պլաստիֆիկատոր ավելացվում է պոլիէթիլեն գլիկոլ: Պլաստիֆիկատորի ազդեցությունը հեպարինի ձերբազատման աստիճանի վրա բոլոր դեպքերում կախված է սուպլիմերի բաղադրության մեջ եղած բաղադրամասերի քանակական հարաբերությունից: Եվ կենդանիների վրա կատարված ուսումնասիրություններից, և կլինիկական հետազոտություններից ի հայտ դարձավ հեպարինի կիրառման նպատակահարմարությունը պսակային ստենտների ստեղծման հարցում: Վերջինիս հիման վրա ստացվել են բավականին խոստումնալից արդյունքներ նաև նեոինտիմայի և բորբոքային ռեակցիաների կրճատման առումով:

### 11.5.3. Սիրոլիմոլու առաքող ստենտներ (SES)

Սիրոլիմոլուը իմունադեպրեսանտ է, որը, միանալով ներբջջային ընկալիչային սպիտակուցներին, հանգեցնում է բջջային ցիկլի դանդաղեցմանը, ընկճում հարթ անոթային բջիջների միգրացիան, պրոլիֆերացիան և աճը: Սիրոլիմոլու առաքող ստենտային (SES) ծածկույթների դերում կիրառվել են բազմաթիվ

կենսաքայքայվող և չքայքայվող պոլիմերներ: Որպես այդպիսին ցուցվել է լա-զերային հարթակի վրա հարթեցված 316L SS տեսակի BX™ ձգվող ստենտը՝ պատված սիրոլիմուսի շերտով (CYPHER™): Այն պատվում է պոլիմերային ծածկույթի երեք շերտով, որոնցից առաջինը՝ մետաղը պատող պարիլին C-ի շերտն է, որն իրենից ներկայացնում է իներտ, հիդրոֆոբ և կենսահամատեղելի պոլիմեր:

Երկրորդ շերտը պոլիէթիլեն-co-վինիլացետատի (ՊԵՎԱ) և պոլի-n-բութիլմետակրիլատի (ՊԲՄԱ) 67:33 հարաբերությամբ խառնուրդն է, որը խառնելով սիրոլիմուսի հետ, պատում են պարիլին-C-ի ծածկույթը:



**Նկար 11.8.** Սիրոլիմուս:

Երրորդ շերտը ՊԵՎԱ-ի և ՊԲՄԱ-ի խառնուրդն է առանց սիրոլիմուսի, որով պատվում է ստենտի մակերևույթի արտաքին շերտը: Այս շերտի հիմնական նպատակը

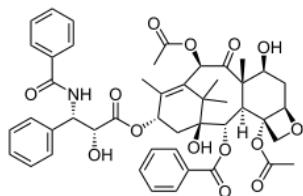
կը ինպլանտացիային հաջորդող սկզբնական ժամանակաընթացքում դեղի արագ արտազատման կանխարգելումն է: Կան մշակված մեթոդներ, երբ 316L SS-տեսակի ստենտը պատվում է սիրոլիմուսի և կոլագենի հաջորդական շերտերով՝ առանց պոլիմերի կիրառման, քանի որ կոլագենը հայտնի է արյան հետ ունեցած իր համատեղելիությամբ:

#### 11.5.4. Պակլիտաքսել ուղղորդող ստենտներ (PES )

Պակլիտաքսելը քաղցկեղի բուժման դեղ է, որն առաջին անգամ անջատել են 1971թ. *Taxus brevifolia* ծառի արմատներից: Այն ստանում են նաև սինթետիկ և կիսասինթետիկ եղանակներով: Ցիտոստատիկ նյութ լինելով՝ այն միանում է միկրոխողովակների բջջային բաղադրամաս հանդիսացող տուբուլինային սպիտակուցներին, որոնք ապահովում են բջիջների ձևը, կառուցվածքը, շարժունակությունը, դրանց աճն ու բաժանումը: Ազդեցության մեխանիզմով տարբերվում է վինասայի ալկալոիդներից այնքանով, որ ոչ միայն պաշարում, այլև որոշակի չափով խթանում է միկոտուբուլիններին:

Հարթ անոթի բջիջներում պակլիտաքսել-միկրոխողովակ համալիրի ձևավորմամբ պայմանավորված անոմալիան մի քանի ամսվա ընթացքում դանդաղեցնում է ենդոթելային բջիջների բազմացումը և վերջնական արդյունքում հան-

գեցնում ախտահարված բջիջների մահվան:



**Նկար 11.9.** Պակլիտաքսելի մոլեկուլի կառուցվածքը

Պակլիտաքսել պարունակող ստենտային ծածկույթները կարելի դասակարգել 2 խմբի՝ ա) պոլիմերային, բ) ոչ պոլիմերային:

Չելդմանն առաջինն էր, որ ստենտի մակերևույթը պակլիտաքսելով ուղղակի ծածկելու նպատակով՝ ստենտը ընկղմեց դեղի սպիրտային լուծույթի մեջ, որին հետևեց սպիրտի գոլորշիացումը: Այս մեթոդի առավելություններից մեկը հանդիսանում էր այն, որ պոլիմերի բացակայության պայմաններում բացառվում էր բորբոքային ռեակցիաների առաջացումը: Սակայն անհարմարությունը կայանում է նրանում, որ բորբոքային ռեակցիաները կարող են առաջանալ հյուսվածքի և դեղի անմիջական շփման հետևանքով, իսկ ստենտի ձգվելու պրոցեսում՝ կլինի դեղի որոշակի քանակների կորուստ: Այս հանգամանքն էլ կարևորում է պոլիմերային կրիչի անհրաժեշտությունը, որից դեղի ձերբազատումը անպայմանորեն վերահսկվում է: 316L SS հիմքի վրա ստեղծված Supra-G մակնիշի ստենտը պակլիտաքսելի աճող դեղաբաժիններով, սակայն առանց պոլիմերի, փորձարկվել է վերախցանումների արգելակման նպատակով: Ըստ ստացված փորձարարական տվյալների՝ 3,1մգ/մմ<sup>2</sup> դեղաչափով և վեց ամիս ժամանակահատվածում, այն որոշակի չափով նվազեցնում է վերախցանումները:

Կլինիկական այլ հետազոտությունների արդյունքում փորձարկվել է V-Flex Plus մակնիշով 316L SS ստենտը, որում պակլիտաքսելը աճող դեղաբաժիններով (0,2 0,7, 1,4, 2,2, 2,7 մգ/մմ<sup>2</sup>) տեղադրվել է ստենտի ալբումինային մակերևույթի վրա: Ըստ հետազոտական տվյալների՝ պակլիտաքսելի 2,7 մգ/մմ<sup>2</sup> կոնցենտրացիային համարժեք քանակներից ներանոթային վերախցանումները նշանակալի չափով կրճատվել են: Այստեղից հետևում է դեղի քանակի կարևորությունը՝ վերախցանումները կանխարգելելու հարցում:

Պոլիմերային ծածկույթներով աշխատող ստենտները, ի տարբերություն մերկ ստենտների, կարող են դեղի ավելի մեծ քանակ հասցնել էֆեկտոր օրգանին: Երաշխավորված են պակլիտաքսել ուղղորդող և որպես պոլիմերային կրիչ՝ անոթահամատեղելի եռաբլոկ ՍԻԲՍ (պոլի-ստիրին-*b*-իզոպրոֆիլեն-*b*-ստիրին) սոպոլիմերի՝ հիմքի վրա ստեղծված TAXUS<sup>TM</sup> EXPRES<sup>2TM</sup> պսակային ստենտները: Ի տարբերություն CYPHER<sup>TM</sup> ստենտների՝ սրանք չունեն քայքայիչ ազդեցությունները կանխարգելելու կոչված լրացուցիչ պոլիմերային արտաքին



ծածկույթ: Վերջին հանգամանքն էլ կարող է պատճառ կարող է դառնալ, որ դեղ ձերբագատող կառույցներն այն առաքեն երեսուն օրվա ընթացքում, ի տարբերություն նախորդների, որոնք դեղն առաքում են 60 օրվա ընթացքում: Հետագայում պարզվեց, որ պակլիտաքսելի լուծելիությունը եռաբլոկ համապոլիմերի թաղանթում բավականին ցածր է, մինչդեռ դեղի ձերբագատումը ուղիղ կախվածության մեջ է վերջինիս հազեցվածությունից: Հարցի լուծումը հաջողվեց քիմիական ձևափոխության հետևանքով, երբ ՍԻԲՍ բլոկում մեծացվեց ստիրոլի չափաբաժինը: Դրա հետևանքով մեծացան պոլիմերային համակարգի հիդրոֆիլությունը և բևեռայնությունը: Դեղի մոլեկուլի հիդրոֆոբ-հիդրոֆիլ բնույթը նույնպես էական պարամետր է՝ վերջինս կիրառելու նպատակով: Եթե դեղանյութը հիդրոֆիլ է, ապա բարձր լուծելիության պատճառով հնարավոր է նրա կորուստն արյան մեջ: Այդ իմաստով հիդրոֆոբ պակլիտաքսելը իր ցածր լուծելիության պատճառով ունենում է ընդամենը 5% կորուստ:

Չնայած այն հանգամանքին, որ դեղ առաքող ստենտները կարճատև ժամանակահատվածի համար խոստումնալից կլինիկական արդյունքներ են տալիս, արդեն իսկ անհանգստացնող են այն տվյալները, որոնք վերաբերում դրանց հեռավոր թրոմբոզոցայցման վտանգին:

Հարկ է նշել, որ թեև ստենտներով հեռավոր թրոմբոզոցայցման պատճառները դեռևս բացահայտված չեն, սակայն դրանց նպաստող գործոնները կարող են լինել.

ա) Դանդաղած էնդոթելացումը, որի պատճառը դեղ արտազատող ստենտների իմպլանտացիայից հետո անոթի պատի ձևավորման դանդաղումն է, և որը դեռևս հստակորեն պարզաբանված չէ:

բ) Պոլիմերային ծածկույթների վնասակար հատկությունները, որոնք պայմանավորված են արյան հետ ունեցած շփման պրոցեսում նրանց մակերևութային կաչունակությամբ և կամ հիդրոֆոբությամբ:

գ) Հակաթրոմբոցիտար թերապիայի կրճատումը. հեռավոր հետևանքները հատկապես դրսևորվում են այն հիվանդների դեպքում, ովքեր դեղ առաքող ստենտներով բուժվելուց հետո դադարեցրել են հակաթրոմբոցիտային դեղերի ընդունումը:

դ) Նեոինտիմայի աճը, որը հասնում է առավելագույնին մոտ վեց ամսվա ընթացքում, և որից հետո անցնում է ռեգրեսիայի փուլ:

Ակնհայտ է, որ ստենտային նյութը պետք է օժտված լինի մեխանիկական համապատասխան հատկություններով, մակերևութային առանձնահատկություններով, բարձր հեմահամատեղելիությամբ, բավարար կենսահամատեղելիությամբ և դեղը թիրախին առաքելու ունակությամբ: Յուրաքանչյուր ստենտային

նյութ ունի իր առավելություններն ու թերությունները, սակայն հնարավոր չէ, որ դրանցից որևէ մեկը ցուցաբերի ներկայացվող պահանջներին բավարարող իդեալական համապատասխանություն:

Միայն նյութի քիմիական հատկությունների և պսակային ստենտների ստեղծման պահանջներին բավարարող առանձնահատկությունների օպտիմալ զուգակցմամբ է պայմանավորվում դրանց՝ որպես ստենտային նյութ ընտրելու նպատակահարմարությունը:

## ԲԱԺԻՆ 12 .ՎԻՏԱՄԻՆՆԵՐ

Վիտամինները հայտնագործվել են XIX դարի վերջին հարյուրամյակում ռուս գիտնականներ Ն. Լունինի և Վ. Պաշուտինի կողմից, ովքեր առաջինն ապացուցեցին սպիտակուցներից, ածխաջրերից, ճարպերից զատ, կառուցվածքով անհայտ որոշ նյութերի անհրաժեշտությունը կենդանի օրգանիզմի լիարժեք սնուցման համար: 1912թ. լեհ գիտնական Ֆունկը, հետազոտելով բրնձի թեփուկների մեջ եղած բաղադրամասերը և հայտնաբերելով նյութեր, որոնք պաշտպանում են կենդանի օրգանիզմը բերի-բերի հիվանդությունից, ենթադրեց, որ դրանց կազմում անպայման պետք է լինի ամինային խմբավորում պարունակող որևէ նյութ: Նա առաջարկեց այդ անհայտ նյութերին անվանել վիտամիններ (*vita` կյանք բառից, այլ կերպ` «կյանքի ամին»*): Թեև հետագայում պարզվեց, որ դրանցից շատերն ամինային խումբ չեն պարունակում, այնուամենայնիվ «վիտամին» տերմինը առ այսօր կիրառվում է պրակտիկայում և գիտության մեջ:

Վիտամինները կառուցվածքով միմյանցից տարբերվող ցածրամոլեկուլային օրգանական միացությունների մի խումբ են, որոնք մասնակցում են բջջային մետաբոլիզմի բազմաթիվ ռեակցիաների: Դրանք կենսական նյութի կառուցվածքային բաղադրամասեր չեն և չեն ծառայում որպես էներգիայի աղբյուր օրգանիզմի համար: Թեև վիտամինների մեծամասնությունը չի սինթեզվում կենդանի օրգանիզմում, բայց նրանց մի մասը չնչին քանակներով սինթեզվում է աղիքների միկրոֆլորայով և հյուսվածքներով, հետևաբար կենսագործունեության համար առավելապես կարևոր այդ նյութերի ստացման հիմնական աղբյուրը սնունդն է: Կենդանի օրգանիզմի պահանջը վիտամինների նկատմամբ նույնը չէ, այլ պայմանավորված է սեռով, տարիքով, ֆիզիոլոգիական վիճակով:

Արտաքինից սննդի միջոցով` L-ասկորբինաթթուն (վիտամին C) անհրաժեշտ է միայն մարդուն, կապիկներին, ծովախոզուկներին, որոնք զուրկ են օրգանիզմում գլյուկոզան ասկորբինաթթվի վերածելու ֆերմենտային համակարգից: Բնության մեջ վիտամինների կենսասինթեզն իրագործվում է բույսերով և միկրոօրգանիզմներով, ընդ որում, վիտամինների մի մասը բույսերում նույնպես մասնակցություն է ունենում կենսակատալիզի գործընթացին: Թեև մեր ժամանակներում (ռացիոնալ սնվելու դեպքում) ավիտամինոզները հազվադեպ են հանդիպում, այնուամենայնիվ թեր- կամ գերվիտամինոզները (վերջինս առավել բնորոշ է ճարպալույծ վիտամիններն, որովհետև ջրալուծների ավելորդ քանակները արագ կարող են հեռանալ օրգանիզմից) երբեմն դառնում են օրգանիզմի թունավորումների և ծանր հետևանքների պատճառ: Վիտամինների կոֆերմենտային

ձևերը, որոնք կարող են առաջանալ լրացման, ուղղորդման, երիկամներում, աղիքների լորձաթաղանթում, տեղակայվում են ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի կատալիտիկ տեղամասում և մասնակցում քիմիական ռեակցիաներին:

### 12.1. Վիտամինների դասակարգումը

Տարբեր վիտամինների հայտնաբերմանը զուգընթաց՝ դրանք նշանակվեցին լատինական այբուբենի տառերով, որոնք որոշակիորեն համապատասխանում էին իրենց ցուցաբերած կենսաբանական ազդեցությանը, օրինակ՝ վիտամին A (աքսերոֆթոլ)՝ ժխտում է քսերոֆթալմիան (աչքի հիվանդություն), վիտամին E (տոկոֆերոլ)՝ նշանակում է ծնունդ կրող, վիտամին C (ասկորբինաթթու)՝ ժխտում է սկորբուսը (ցինգա հիվանդություն):

Տառային դասակարգումից բացի, վիտամինները դասակարգվում են երկու խմբի՝ ըստ ջրում և ճարպերում ունեցած իրենց լուծելիության:

Բացի վիտամիններից, կան վիտամինաման նյութեր (ուբիքինոնը, լիպոյաթթուն, կարնիտինը) և նախավիտամիններ՝ «պրովիտամիններ», որոնք, օրգանիզմ անցնելով, վերափոխվում են վիտամինների ակտիվ ձևերի: Պրովիտամիններից են բուսական աշխարհում լայն տարածում գտած կարոտինոիդները (A-ի նախավիտամին): Պրովիտամինների մեծ խումբ են նաև ստերինները, որոնք ուլտրամանուշակագույն ճառագայթներից վերածվում են կալցիֆերոլների (վիտամին D):

#### 12.1.1. Վիտամինների հաշվեկշռի խախտումը օրգանիզմում

Արդեն նշվեց, որ մարդու՝ վիտամինների նկատմամբ ունեցած պահանջը պայմանավորված է սեռով, տարիքով, ֆիզիոլոգիական վիճակով և բնակեցման պայմաններով: Նշված գործոններից զատ կարևորվում է օրգանիզմի՝ դրանց յուրացնելու ունակությունը:

Վիտամինների անբավարար քանակների յուրացումից՝ պայմանավորված մեկ կամ մի քանի վիտամինների բացակայությամբ, օրգանիզմում զարգանում է առաջնային ավիտամինոզ: Եվ քանի որ այս կամ այն սնունդը պարունակում է մարդուն անհրաժեշտ սահմանափակ թվով վիտամիններ (զազարը՝ վիտամին A, կաղամբը՝ վիտամին C), ուստի հասկանալի է դառնում բուսական և կենդանական սնունդներ ներառող հաշվեկշռված սննդակարգի կարևորությունը (աղ. 12.1):

Արդեն նշվեց, որ բնականոն սննդակարգի պայմաններում **ավիտամինոզներ** հազվադեպ է պատահում: Առավել հաճախ դրսևորվում են **թերվիտամինոզի** երևույթներ՝ պայմանավորված օրգանիզմում այս կամ այն վիտամինի անբավարար քանակներով: Սակայն հաճախ պատճառը ոչ միայն չհաշվեկշռված

սննդակարգն է, այլև ԱՍՏ-ի, լյարդի, էնդոկրին կամ տարատեսակ ինֆեկցիոն հիվանդություններից առաջացած բարդությունների հետևանքով՝ վիտամինների ներծծման խաթարումները: Եվ քանի որ որոշ վիտամիններ արտադրվում են աղիքային միկրոֆլորայով, ապա այնտեղ ընթացող կենսասինթետիկ պրոցեսների ընկճումը դեղերով նույնպես կարող է հանգեցնել թերվիտամինոզի սպառնացող վտանգին: Օրինակ՝ հակամանրէային միջոցների (հակաբիոտիկներ, սուլֆանիլամիդներ) ոչ խելամիտ կիրառումը կամ այլ դեղերի հետ համատեղումը կարող է առաջացնել աղիքային միկրոֆլորայում ընթացող կենսապրոցեսների խախտում կամ ընկճում (դիսբակտերիոզ) և պատճառ դառնալ թերվիտամինոզի:

### Աղյուսակ 12.1

Որոշ վիտամինների օրեկան պահանջը մարդու համար

Վիտամին	Օրական պահանջը (մգ)	Վիտամին	Օրական պահանջը (մգ)
ռետինոլ	1,5	նիկոտինամիդ	19,2
տոկոֆերոլ	15	պիրիդոքսին ասկորբինաթթու	3,4 90
թիամին	2,5		
ռիբոֆլավին	2,2		
կալցիֆերոլներ			
երեխաների մեծերի	2 1		

Գոյություն ունեն այնպիսի դեպքեր, երբ ավիտամինոզը չի բուժվում նույնիսկ մեծ քանակությամբ վիտամինային պատրաստուկներով (վիտամինադիմակայուն վիճակ): Սովորաբար նման դեպքերը հատուկ են ծանր ընթացող և մահացու ելքով բնածին հիվանդություններին և հակառակը՝ վիտամին պարունակող սննդային հավելումների և վիտամին դեղաձևերի չարաշահումները կարող են հանգեցնել գերվիտամինոզի, որը թերևս առավել բնութագրական է ճարպալույծ վիտամիններին:

Վիտամիններ կամ վիտամինների դեղաձևեր պարունակող սննդային հավելումների չարաշահումները նույնպես կարող են հանգեցնել գերվիտամինոզի: Սա ավտաբանական վիճակ է, որն առավել բնութագրական է ճարպալույծ վիտամիններին:

#### 12.1.2. Վիտամինների կոֆերմենտային ֆունկցիան

1935թ. ածխաջրերի օքսիդիչ ճեղքման ուսումնասիրման հետազոտական աշխատանքների ընթացքում Վարբուրգին հաջողվեց բյուրեղական վիճակում

անջատել գլյուոզ-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազի կոֆերմենտը, և միաժամանակ ապացուցել նրա կազմում նիկոտինաթթվի ամիդի առկայությունը: Հետագայում պարզվեց, որ նիկոտինամիդը օրգանիզմի բազմաթիվ օքսիդավերականգնման ռեակցիաներին մասնակցող մի շարք ֆերմենտատիվ համակարգերի կոֆերմենտների բաղադրամասն է: Ֆերմենտների հետազոտության հաջորդ փուլը նշանավորվեց մեծ թվով կոֆերմենտների հայտնաբերմամբ, որոնք պարունակում են այս կամ այն վիտամինը: Հակապելագրային վիտամին նիկոտինամիդը՝ նիկոտինամիդադեհիդրոնուկլեոտիդ (ՆԱԴ) ֆերմենտի կազմության մեջ է: Կոֆերմենտների կառուցվածքի վերլուծությունը հնարավորություն է ստեղծում նրա կազմում առանձնացնելու երկու ֆունկցիոնալ հատված, որոնցից մեկը պատասխանատու է սպիտակուցների հետ ունեցած կապի համար, իսկ մյուսն անմիջականորեն մասնակցում է կատալիտիկ ակտին: Որպես կանոն վիտամինները մասնակցում են հատկապես կատալիզին: Կոֆերմենտների կազմի մեջ մտնող վիտամինների հիմնական մասը ջրում լուծելի են (աղ. 12.2):

**Աղյուսակ 12.2**

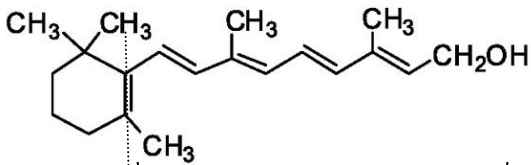
Որոշ վիտամինների ֆունկցիան ֆերմենտատիվ կատալիզում

Վիտամին	Ակտիվ ձևը	Կատալիզվող ռեակցիայի տեսակը
<b>Ջրալույծ վիտամիններ</b>		
թիամին	թիամինպիրոֆոսֆատ	α-կետոթթուների դեկարբօքսիլացում
ռիբոֆլավին	ֆլավիննոնոնուկլեոտիդ	օքսվեր ռեակցիաներ
նիկոտինամիդ	նիկոտինամիդադեհիդրոնուկլեոտիդ	օքսվեր ռեակցիաներ
պիրիդօքսին	պիրիդօքսալֆոսֆատ	ամինախմբի փոխադրում
պանտոտենային թթու	կոֆերմենտ-A	ացիլ խմբերի փոխադրում
բիոտին	բիոցիտին	CO <sub>2</sub> -ի փոխադրում
<b>Ճարպալույծ վիտամիններ</b>		
ռետինոլ	ռետինալ	տեսողական պրոցես արյան
վիտամին K	ֆիլլոխինոն	մակարդունակության կարգավորում

## 12.2. Ճարպալույծ վիտամիններ

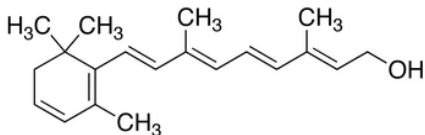
### 12.2.1. Վիտամին A<sub>1</sub> (ռետինոլ)

Վիտամին A-ն հայտնաբերվել է Ն. Դրոլմանի կողմից 1916թ.: Այս հայտնագործությանը նախորդել էր սննդում ճարպալույծ գործոնի (որն ապահովում է կենդանիների բնականոն զարգացումը), առկայությանը վերաբերող հետազոտությունները: Հետագայում հաստատվեց A վիտամինային ակտիվություն ցուցաբերող երեք նյութերի գոյության վարկածը՝ վիտամին A<sub>1</sub> (ռետինոլ) և նեոռետինոլ (A<sub>1</sub> և A<sub>2</sub> ստերիոիզոմերներով): Մարդու մոտ A-վիտամինային թերաթեքությունը առաջացնում է քսերոֆթալմիա և հեմերոլապիա: Այս վիտամինի նկատմամբ մարդու պահանջը 1,5մգ/օր է: A խմբի վիտամինները պարունակվում են միայն կենդանական սննդում (լյարդ, ձկան յուղ, սերուցքային կարագ), իսկ բուսական ծագման մթերքներում առկա են կարոտինոիդները (նախավիտամիններ), որոնք ունակ են կենդանի օրգանիզմում, կարոտինազ ֆերմենտի ազդեցությամբ փոխարկվել վիտամին A<sub>1</sub>-ի (ռետինոլի):



Նկար 12.1.ա) Վիտամին A<sub>1</sub> (ռետինոլ):

Ռետինոլը միատոմ չհագեցած սպիրտ է, որը բաղկացած է մեկ կրկնակի կապ ունեցող β-իոնոնային օղակից (ա) և կողմնային շղթայից (բ): Վերջինս պարունակում է երկու իզոպրենի մնացորդ և մեկ առաջնային սպիրտային խումբ:

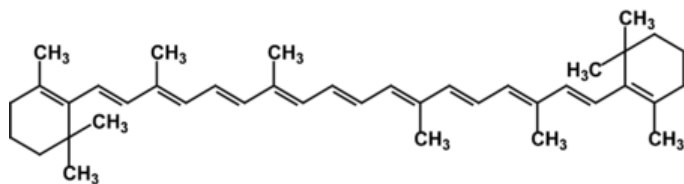


Նկար 12.1. բ) Վիտամին A<sub>2</sub> (3-դեհիդրոռետինոլ):

Նկար 12.1-ից հետևում է, որ վիտամին A<sub>2</sub>-ը ռետինոլից (A<sub>1</sub>) տարբերվում է β-իոնոնային օղակում լրացուցիչ կրկնակի կապի առկայությամբ:

Բուսական ծագում ունեցող մթերքներում նախավիտամին A-ն հանդես է գալիս α, β և γ կարոտինների ձևով: Այն հանգամանքը, որ β կարոտինը ունի սիմետրիկ ակռուցվածք և երկու β-իոնոնային օղակ, հուշում է β-կարոտինների կրկնակի բարձր ակտիվության մասին: Վերջինիս ֆերմենտատիվ հիդրոլիզից առաջանում է A վիտամինային ակտիվությամբ երկու մոլեկուլ (նկ. 12.2): β-կարոտիններով ավելի հարուստ են չիչխանը, մասուրը, գազարը, կարմիր պղպեղը,

դրումը և որոշ կենդանական սնունդներ (աղ. 12.3 և 12.4):



**Նկար 12.2** β-կարոտինի մոլեկուլի կառուցվածքը

Ավելին՝ ծիրանի, լուլիկի բաղադրության մեջ կարոտինին նմանակ կառուցվածքով լիկոպենը β-իոնոնային օդակի փոխարեն պարունակում է պսևդոիոնոնային օդակ և A նախավիտամինային ակտիվություն չի ցուցաբերում:

Աղյուսակ 12.3.

**Վիտամին A-ի բաղադրությունը կենդանական սննդում**

Կենդանական սնունդ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)
Սարդ	250
հավի ձու	100
սերուցքային կարագ	75
կովի կաթ	1,0

Աղյուսակ 12.4.

**Կարոտինոիդների քանակությունը բուսական սննդում**

Բուսական սնունդ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)
գազար	100
կանաչ սոխ	45
կարտոֆիլ	40
գուլա սոխ	35

**12.2.2. Վիտամին A-ի մետաբոլիզմը և կենսաքիմիական ֆունկցիաները**

Վիտամին A-ն օրգանիզմ է անցնում ինչպես ազատ, այնպես էլ էսթերացված վիճակով: Ազատ ռետինոլը սորբվում է աղիքների լորձաթաղանթով, իսկ նրա էսթերները նախ՝ հիդրոլիզվում են ռետինոլի (կարբոնաթթվի էսթերների հիդրալազով), այնուհետև՝ լեղաթթուների ազդեցությամբ ենթարկվում են էմուլգացման, անցնում միցելների մեջ, և աղիքների էպիթելային թաղանթների ներքին մակերևույթի վրա ընթանում է դրանց վերասինթեզը ռետինոլի էթերների: Դրան հետևում է անցնումը ավիշ և արյուն: Ավշում նրա 90%-ը էսթերացված վիճա-



կում է: Արյան մեջ վիտամինը կապվում է ռետինոլ-կապող սպեցիֆիկ սպիտակուցների հետ և պահեստավորվում լյարդում, որի պատճառով էլ, անկախ սննդում եղած դեֆիցիտից, արյան շիճուկում ունեցած կոնցենտրացիան համեմատաբար հաստատուն է: Երեխաների շրջանում այս վիտամինի պահուստային ձևերը համարյա բացակայում են, հետևաբար վերջիններիս խիստ անհրաժեշտ է վիտամին A պարունակող բուսական և կենդանական սնունդ:

Հյուսվածքներում մոլեկուլային թթվածնի ներառման հետևանքով β-կարոտինի համաչափ մոլեկուլը օքսիդանում է β-կարոտին-15,15<sup>1</sup>-դիօքսիզենազ ֆերմենտի միջոցով: Օքսիդիչ ճեղքման արդյունքում առաջանում է վիտամին A-ի հայտնի մետաբոլիտներից մեկի՝ 11-ցիս ռետինալի երկու մոլեկուլ: Մինչդեռ α- և γ- կարոտիններից առաջանում է վիտամինի միայն մեկ մոլեկուլ (ինչը մեկ անգամ ևս փաստում է β-կարոտինների բարձր ակտիվության մասին):

Մարդու տարբեր հյուսվածքներից անջատած վերոհիշյալ ֆերմենտը (թեև վիտամինի ճեղքումը հիմնականում ընթանում է աղիքներում և լյարդում) ցուցաբերում է նույն հատկությունները: Ֆերմենտի ակտիվությունը խթանվում է վահանագեղձի հորմոններով: Այդ է պատճառը, որ հիպոթիրեոզի դեպքում արգելակվում է կարոտինների վերափոխարկումը ռետինալի և դրանց կուտակման հետևանքով առաջանում է «կեղծ դեղնախտ»: Ռետինալը կարող է օքսիդանալ ռետինոյաթթվի և վերականգնվել ռետինոլի: Ե՛վ վիտամինի, և՛ նրա մետաբոլիտների դուրսբերումն ընթանում է լեղու հետ՝ գլուկուրոնիդային կոնյուգատների ձևով:

Վիտամին A-ի երեք քիմիական տարածությունները օրգանիզմում կատարում են տարբեր ֆունկցիաներ: Եթե ռետինոլը (սպիրտային ձևը) կարևորվում է սաղմնագարգացման, սպերմատոգենեզի վրա ունեցած դրական ազդեցությամբ, ռետինալը՝ տեսողության, ապա ռետինոյաթթուն վերահսկում է աճի (հատկապես ոսկրերի և փափուկ հյուսվածքների) գործընթացը: Վիտամին A-ն սորբվելով էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթների վրա, իր ազդեցությունն թողնում է սեկրետոր սպիտակուցների հասունացման և փոխադրման պրոցեսների վրա:

**Վիտամին A-ի անբավարարություն:** Այս վիտամինի անբավարարությունը հանգեցնում է օրգանիզմի բջիջների բնականոն աճի, մասնավորապես ոսկրագոյացման գործընթացի դանդաղեցմանը կամ էլ խաթարմանը, մաշկի, լորձաթաղանթների և էպիթելային բջիջների կերատինավորմանը (կերատինի չափից ավելի առաջացում):

A-թերվիտամինոզի դեպքում առաջանում են վերարտադրողական և շնչառական օրգան-համակարգերի ախտահարման դեպքեր: Ռադիոիզոտոպի կիրառմամբ պարզվել է, որ մեծ է վիտամին A-ի դերը տեսողության ֆոտոքիմիական

պրոցեսում, երբ լույսի քվանտի ազդեցությամբ տեղի են ունենում պիզմենտի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, նյարդային իմպուլսի ձևավորում, ինչպես նաև պիզմենտի ռեաքսացիա ելային վիճակի:

Ռետինալից և օպսին սպիտակուցից բաղկացած պիզմենտը ռոդոպսինն է: Երբ ռոդոպսինի կազմում ռետինալը փոխարինվում է հիդրոռետինալով, առաջանում է պորֆիրոպսին: Ֆոտոքիմիական ռեակցիաների ժամանակ լույսի քվանտի կլանումն ընթանում է տեսողական պիզմենտով՝ ռոդոպսինով և վերջինիս բաղադրության մեջ եղած 11-ցիս-ռետինալը վերածվում է անկայուն լումիռոդոպսինի: Տեղի են ունենում ռոդոպսինի մոլեկուլի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, որոնք հարուցում են ուղեղ փոխանցվող նյարդային իմպուլսների առաջացումը: Ֆոտոիզոմերման հետևանքով առաջանում է լրիվ տրանս-ռետինալը, որը վերջնական արդյունքում ճեղքվում է օպսին սպիտակուցի և տրանս-ռետինալի: Լրիվ տրանս ռետինալը ռետինալիզոմերազով իզոմերվում է 11-ցիս ռետինալի, որը, մթության մեջ օպսինի հետ փոխազդելով, առաջացնում է ռոդոպսին:

Նկարագրված ցիկլի անընդհատ կրկնումը ի վերջո հանգեցնում է ռետինալի կորստի, որի պակասը պետք է լրացվեր վիտամինի պահուստային ձևերից: Ռետինոլի անբավարարության պայմաններում ռոդոպսինը չի կարող վերականգնվել: Արդյունքում դիտվում է մթնշաղային (հեմերոլոպիա) և գիշերային (նիկտալոպիա) տեսողության խանգարումներ: Նշված խաթարումները, մասնավորապես «մթնային ռեակցիայի» առաջացումը, որը կարելի է բնորոշել որպես մթության նկատմամբ հարմարվողական ունակությունների թուլացում, հայտնի է «հավկուրություն» համախտանիշով: Ավիտամինոզի վերոհիշյալ ձևը ի վերջո հանգեցնում է քսերոֆթալմիայի և եղջերաթաղանթների քայքայմանը: Վերջինս անդարձելի պրոցես է և բնորոշվում է տեսողության լրիվ կորստով:

**Ավիտամինոզ A-ն** տղամարդկաց շրջանում հանգեցնում է սպերմատոգենեզի խանգարումների:

**Գերվիտամինոզ A-ն** առաջացնում է աչքի բորբոքումներ, մազածածկույթի աճի խանգարումներ, ախորժակի կորուստ, իսկ առավել լուրջ ախտածնություններ՝ հատկապես լյարդի առումով:

Այս վիտամինի տերատոգեն ազդեցության բնորոշ դրսևորումներից է հիդրոցեֆալիայի ախտանշանները նորածինների մոտ (26%), երբ հղիության ընթացքում մայրն ընդունում է իզոտրետինոին: Տերատոգեն ազդեցության ծայրահեղ վտանգը ներառում է բեղմնավորմանը հաջորդող 2-5-րդ շաբաթները: Վիտամին A-ի 400մե/կգ կոնցենտրացիային համարժեք քանակների 6-15 ամիս կիրառումը կարող է հանգեցնել քրոնիկ թունավորումների:

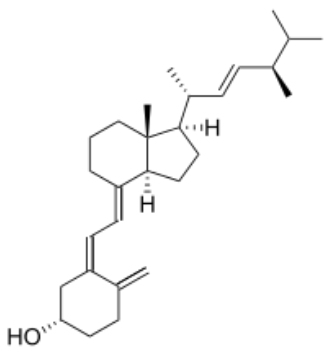
Վիտամին A-ն ցուցված է վարակիչ հիվանդությունների, տեսողության թու-

լացման, ԱՍՏ-ֆունկցիայի խաթարումների, սիրտ-անոթային հիվանդությունների համալիր թերապիայի և քիմիական տոքսիկանտներով թունավորվելու դեպքում: Թե՛ վիտամին A-ն, թե՛ կարոտինները, լյուտեինը, լիկոպենը, գերանիլը, ռեզերվատոլը (վերջինս մեծ քանակով առկա է կարմիր գինու և գետնանուշի մեջ) ցուցաբերում են հակաօքսիդիչ ազդեցություն: Յետևաբար խորհուրդ է տրվում դրանք կիրառելու շաքարային դիաբետի, ՉԻԱՀ-ի որոշակի տեսակների, հեմոլիտիկ սակավարյունության ախտորոշում ունեցող հիվանդներին, քանի որ այս հիվանդությունների դեպքում  $\beta$ -կարոտինների մակարդակի անկումը օրինաչափ երևույթ է:

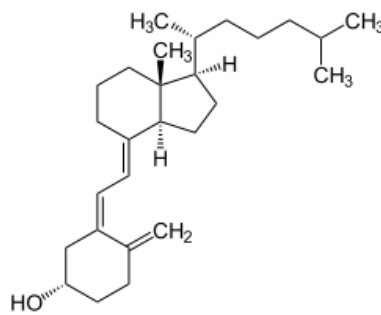
$\beta$ -կարոտիններն ունակ են պաշտպանելու ձվաբջջին պերօքսիդների մուտագեն ազդեցությունից, քանի որ ձվաբջջում գերօքսիդացման պրոցեսներն ակտիվանում են ստերոիդների սինթեզին զուգընթաց:

### 12.2.3. D խմբի վիտամիններ

Դեռևս XVII դարում հայտնի դարձավ, որ «ռախիտ» մանկական հիվանդությունը բուժվում է սննդով, սննդային հավելումներով և մասնավորապես ձկան յուղով: Ավելի ուշ հայտնի դարձավ արևի ճառագայթների դրական ազդեցությունն այդ հիվանդության վրա: 1924թ. վերջնական հիմնավորում ստացավ այն փաստը, որ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման ներքո սննդում կատարվում է որոշակի հակառախիտիկ գործոնների ակտիվացում: Այդ նյութերի խառնուրդն անջատելուց հետո հայտնաբերվեց դրանց ստերոիդային կառուցվածքը, որը վերջնականապես հաստատվեց, երբ 1932թ. Ա. Վանդաուսին հաջողվեց խնորասնկային ստերոիդը՝ էրգոստերինը ճառագայթելով, խնորիչից ստանալ յուրահատուկ մի նյութ, որը ցուցաբերում էր հակառախիտիկ ազդեցություն: Այն անվանվեց էրգոկալցիֆերոլ կամ վիտամին D<sub>2</sub> (նկ. 12.3ա):



ա) վիտամին D<sub>2</sub> (էրգոկալցիֆերոլ)



բ) վիտամին D<sub>3</sub> (խոլեկալցիֆերոլ)

Նկար 12.3

Չորս տարի անց կենդանական ստերոիդից՝ ձկան յուղից անջատվեց D<sub>3</sub>-ը (նկ. 12.3բ) որի նախավիտամինը խոլեստերինն էր: Հարկ է նշել, որ D խմբի վիտամինները, որոնք քիմիական պատկանելիությամբ ցիկլոպենտանպերիդրոֆենանտրենի ածանցյալներն են, ունեն անալոգ կառուցվածք և նման հատկություններ: Դրանք օպտիկապես ակտիվ նյութեր են, որոնց անբավարարությամբ առաջացող ռախիտ հիվանդությունը (երեխաների շրջանում) պայմանավորված է կալցիումի և ֆոսֆորի փոխանակության խանգարմամբ:

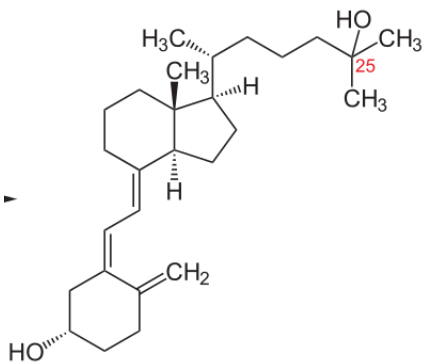
D խմբի վիտամինները լայնորեն տարածված են բնության մեջ և հատկապես շատ են պարունակվում ձկան և կենդանիների լյարդում, սերուցքային կարագում, ձվում, կաթում (աղ. 12.5): Այս վիտամինի օրեկան պահանջը երեխաների դեպքում 20-25 մկգ է, իսկ մեծահասակների դեպքում 2-3 անգամ քիչ է:

### Աղյուսակ 12.5

Վիտամին D –ի քանակությունը որոշ սննդատեսակներում

Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)	Սննդատեսակ	Սննդանյութի քանակությունը (մկգ/գ)
սկունրիայի լյարդ	1400	հավի ձու	0,05
կամբալայի լյարդ	80	սերուցքային	
ցուլի լյարդ	3,0	կարագ	0,03

Ներմուծումից հետո D խմբի վիտամիններն արյան հոսքով անցնում են համարյա բոլոր հյուսվածքները, սակայն կուտակվում են հիմնականում ոսկրերում և լյարդում, իսկ ավելի քիչ՝ մկաններում, արյան մեջ, աղիքներում, երիկաններում և ճարպային հյուսվածքներում: Օրգանիզմում հայտնաբերվել են այդ վիտամինների հիդրօքսիլացված ածանցյալները, որոնցից մեկը երիկաններում և որոշ չափով էլ լյարդում առկա ամենաակտիվ՝ 1,25 դիհիդրօքսի-վիտամին D<sub>3</sub>-ն է:



Նկար 12.4. 1,25 դիհիդրօքսի-վիտամին D<sub>3</sub>:

Մեծ է 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-ի մասնակցությունը հիմնային ֆոսֆատազի և կալցիում-կախյալ ԱեՖ-ազի ակտիվացման մեխանիզմների մեջ: Այս մետաբոլիտը

մասնակցում է նաև գենային ակտիվության կարգավորմանը:  $D_3$ -ի ինչպես մոնո, այնպես էլ երկհիդրօքսիլացված ձևերը նպաստում են հյուսվածքների հանքայնացմանը, ինչպես նաև հարվահանագեղձի գործունեության նորմալացմանը: Սակայն վերջին մետաբոլիտի շատացումը արյան մեջ, ֆոսֆատների փոփոխվող ֆոնի վրա, դրսևորվում է հիպերկալցեմիայով և փափուկ հյուսվածքների (մկանների, ենթաստամոքսային գեղձի, երիկամների) կալցիֆիկացմամբ: Ռենտգեն-կառուցվածքային վերլուծությունից հայտնի են դարձել երիկամների, սրտամկանի և խոշոր անոթների կալցիֆիկացման դրսևորումներ:  $1,25(OH)_2D_3$  վիտամինի ավելցուկ քանակները կարող են նպաստել ոսկրի կալցիումազրկմանը՝ առաջացնելով օստեոպորոզ:

Մետաբոլիտների առաջացումը պայմանավորված է նաև սեռով, տարիքով, հորմոնալ վիճակով, ինչպես նաև արյան մեջ կալցիումի պարունակությամբ:

Նախավիտամին  $D_2$ -ը օրգանիզմ է անցնում պատրաստի վիճակում, մինչդեռ նախավիտամին  $D_3$ -ը սինթեզվում է հյուսվածքներում: Խոլեսթերոլը ՆԱԴՖ-ի և խոլեսթերին-օքսիդոռեդուկտազի միջոցով վերափոխվում է  $D_3$ -ի: Այս պրոցեսը մասնավորապես ընթանում է մաշկում, որտեղ արևի լույսի ազդեցությամբ նախավիտամինը փոխարկվում է իր ակտիվ ձևին:

Վիտամին D-ն ցուցաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցություն՝ նվազեցնելով Ca-իոնների կուտակումները, իսկ մյուս կողմից արգելակում գլխուղեղում  $\gamma$ - գլուտամինիլտրանսպեպտիդազը, որն էլ հանգեցնում է տարբեր տեսակի վնասվածքներից ուղեղը պաշտպանող հակաօքսիդիչ գլուտաթիոնի մակարդակի աճին:

Չակաօքսիդիչ հատկության շնորհիվ այս վիտամինը նյարդաբջիջները պաշտպանում է սուպերօքսիդների և ջրածնի գերօքսիդի անմիջական ազդեցությունից:

Վիտամին D-ն մասնակցում է նյարդային համակարգը պահպանող իմունային պրոցեսներին՝ հանդես գալով իմունասուպրեսորի դերում: Այն մի կողմից խթանում է հակաբորբոքային ցիտոկինների առաջացումը, մյուս կողմից՝ արգելակում այն ցիտոկինների սինթեզը, որոնք նպաստում են բորբոքային պրոցեսների զարգացմանը:

**D-ավիտամինոզ:** Արևի լույսի անբավարարությունը, կալցիումով և ֆոսֆորով աղքատ սնունդը, ինչպես նաև սննդակարգում այս վիտամինի պակասը հանգեցնում են ռախիտ հիվանդությանը: Եթե D-ավիտամինոզը հանգեցնում է հանքայնացման պրոցեսների դանդաղեցմանը (հատկապես երեխաների շրջանում) և ոսկրային հյուսվածքներից կալցիումի հեռացման պատճառով ոսկրազույգման գործընթացի խաթարմանը, ապա գերվիտամինոզ D-ն հանգեցնում է

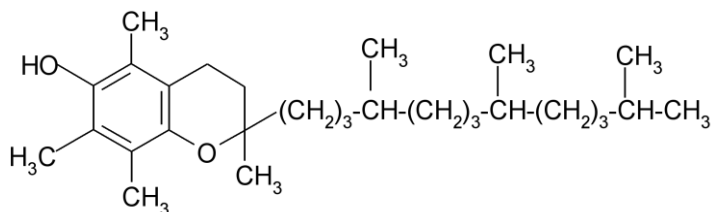
կալցիումի ավելցուկ քանակների կուտակմանը այն օրգաններում, որտեղ ֆիզիոլոգիական պայմաններում դրանք չեն պահեստավորվում (անոթի պատերը, լյարդը, թոքերը):

**Գերվիտամինոզ D-ի դեպքում անհրաժեշտ է՝**

1. պատրաստուկի դադարեցում,
2. կալցիումի ցածր բաղարությամբ սննդակարգ,
3. երիկամային անբավարարության վերացում հեմոդիալիզով,
4. դեռևս փորձարարական փուլում են գլուտետիմիդի, ինչպես նաև կլոդրոնատի և պամիդրոնատի բիֆոսֆոնատների նշանակումը:

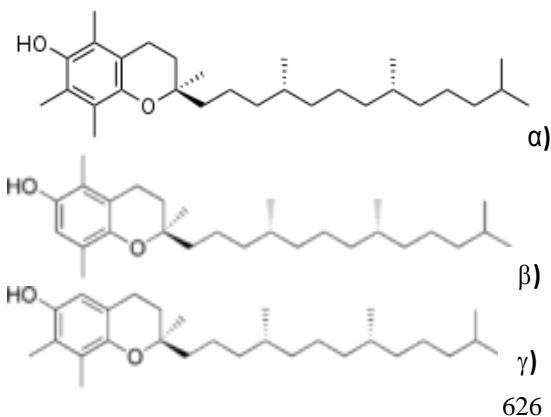
**12.2.4. Վիտամին E**

1922թ. Գ. Էվանսի և Ա. Բիշոյի կողմից հայտնաբերվեց ճարպալույծ մի նյութ, որն անվանվեց տոկոֆերոլ (բառացի՝ ծնունդ ապահովող) և որը հետագայում ստացավ վիտամին E անվանումը (նկ.12.5):



**Նկար 12.5.** α – տոկոֆերոլ:

Պայմանավորված քրոմանի օղակում հիդրօքսիլ խմբի՝ մեթիլ խմբերով պաշարվածության աստիճանով՝ տարբերակում են համապատասխանաբար α, β և γ տոկոֆերոլներ (նկ. 12.6): Տոկոֆերոլներն օպտիկապես ակտիվ միացություններ են, որոնցից առավել կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերում է α-տոկոֆերոլը:



**Նկար 12.6.** α- β- γ – տոկոֆերոլներ:

Դա պայմանավորված է նրանով, որ վերջինիս կառուցվածքային օղակում հիդրօքսիլ խումբն ամբողջությամբ պաշտպանված է երեք մեթիլ խմբերով, իսկ հիդրօքսիլ խմբերի պաշտպանվածության աստիճանը դառնում է նրա հակաօքսիդիչ ունակության չափանիշը:

Մինչդեռ β-տոկոֆերոլում հիդրօքսիլ խմբի պաշտպանվածությունը, հետևաբար նաև հակաօքսիդիչ հատկությունը նախորդին զիջում է մոտ երկու անգամ: Նշված օրինաչափությունը պահպանվում է նաև γ-տոկոֆերոլների դեպքում:

Սարդու օրեկան պահանջն այս վիտամինի նկատմամբ 13-20մգ է: Թեև վիտամին E-ն պարունակվում է բուսական շատ սննդամթերքներում, բայց առավելապես այն առկա է բուսական յուղերում, ընդ որում, չիչխանի և եգիպտացորենի յուղերը ձիթապտղի համեմատությամբ ավելի հարուստ են այս վիտամինով (աղ. 12.6):

### Աղյուսակ 12.6

Վիտամին E-ի քանակությունը որոշ սննդատեսակներում

Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ/%)	Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ/%)
բուսական յուղ մարգարին սերուցքային կարագ	20 6,0 2,1	հավի ձու գազար հացահատիկի ծիլ ընկույզ	0,5 0,45 1,1 4,0

E- թերվիտամինոզի դեպքեր քիչ են պատահում, թեև այն կարող է առաջանալ ներծծման պրոցեսների խանգարմամբ: Ընդհանուր առմամբ ներծծվում է սննդի մեջ եղած տոկոֆերոլների ընդամենը 50%-ը:

Աղիքներում վիտամինի ներծծման պրոցեսին նախորդում են նրա լուծվելը լիպիդներում և էմուլգացումը՝ լեղաթթուների միջոցով: Օրգանածին որոշ նյութերի հետ առաջացրած համալիրների միջոցով այն ներթափանցում է արյուն և արյան հոսքով փոխադրվում բջիջներ ու օրգանիզմի հյուսվածքներ, իսկ գերակըշռող քանակները տեղակայվում են լյարդի և ճարպային հյուսվածքների բջջաթաղանթներում:

Վիտամին E-ի ազդեցության մեխանիզմն առաջին հերթին պայմանավորված է նրա հակաօքսիդիչ հատկություններով: Կանխարգելելով լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացը՝ վիտամին E-ն ապահովում է այն կենսաբանական թաղանթների ամբողջականությունը, որի կառուցվածքային բաղադրամասն է: Դառնալով ինքնատիպ թիրախ ազատ ռադիկալների համար՝ այն էական դեր է կատարում օրգանիզմում ընթացող օքսիդիչ գործընթացները կանխարգելելու

առումով:

Հայտնի են տվյալներ, որոնք վերաբերում են վիտամինի E-ի ցուցաբերած մասնակցությանը հեմի սինթեզին: Ընդհանուր առմամբ հեմ պարունակող ֆերմենտները հյուսվածքային շնչառության կարևոր բաղադրամասերն են, որը վիտամին E-ի անբավարար քանակների դեպքում կարող է խաթարվել: Հետևաբար վերջինիս անբավարարությունը կարող է ազդել և ավելի, խափանել հեմի սինթեզի առաջին փուլը (δ-ամինակլեվուլինաթթվի դեհիդրատի սինթեզը):

Որպես հակաօքսիդիչ՝ վիտամին E-ն դեր ունի նաև օրգանիզմում թթվածնի ազդեցիվ ձևերի (ԹԱԶ) աճով պայմանավորված թունավորումների դեպքում՝ կանխելով թաղանթային լիպիդների գերօքսիդացումը: Ախտածնություն հարուցող այդպիսի ձևերից են սուլպերօքսիդ անիոն ռադիկալը, հիդրօքսիլ ռադիկալը, թթվածնի սինգլետ ձևը, որոնք օրգանիզմում կարող են առաջանալ ամենատարբեր պատճառներով, մի շարք ֆերմենտատիվ և ոչ ֆերմենտատիվ ռեակցիաների արդյունքում:

Ազատ ռադիկալային օքսիդացման հիմնական թիրախը ֆոսֆոլիպիդների կազմում եղած պոլիենային ճարպաթթուներն են, ընդ որում, ինչքան խիտ է դրանց մեջ ֆոսֆոլիպիդների դասավորությունը, այնքան դժվարանում է թթվածնային ազդեցիվ ձևերի մուտքը չհագեցած պոլիենային ճարպաթթվի մոլեկուլ: Հակաօքսիդիչի կիրառումը նպատակաուղղված է նրան, որ ֆոսֆոլիպիդային ճարպաթթվի կրկնակի կապերը հնարավորինս քիչ հասանելի լինեն ԹԱԶ-երի գրոհին, քանի որ, երբ թաղանթային լիպիդների օքսիդացումը դրդվում է թթվածնի ակտիվ ձևերով, այդ ճարպաթթուների չհագեցվածության աստիճանը առաջին պլան է մղվում:

Տոկոֆերոլի անգամ ոչ մեծ քանակները որպես հակաթույն-հակաօքսիդիչ գործում են հետևյալ սկզբունքով: Տոկոֆերոլի կողմնային շղթան մխրճվում է ֆոսֆոլիպիդների բազմաչհագեցած ճարպաթթուների միջև՝ առաջացնելով համալիրներ: Դա իրականանում է α-տոկոֆերոլի քրոմանային օղակի մեթիլենային խմբերի և ճարպաթթուների չհագեցած կապերի միջև վանդերվալսյան փոխազդեցության շնորհիվ:

Տոկոֆերոլը ոչ միայն հակաթերոզեն գործոն է, այլև ցուցված է մկանային դիստրոֆիայի և լյարդի որոշ հիվանդությունների դեպքում: Այս վիտամինը կիրառվում է նաև անպտղաբերության դեմ համալիր թերապիայում և հղիության ընթացքում: Ապացուցվել է սելենի և վիտամին E-ի միջև գործող փոխադարձ կապ օրգանիզմում. սննդում սելենի քանակության աճով կրճատվում է օրգանիզմի E-վիտամինային պահանջարկը:

**E թերվիտամինոզի** պատճառ կարող են լինել որոշ հակավիտամինային ազդեցությամբ նյութեր, որոնք են՝ պիրիդինը, սուլֆանիլամիդները, քլոր պարու-

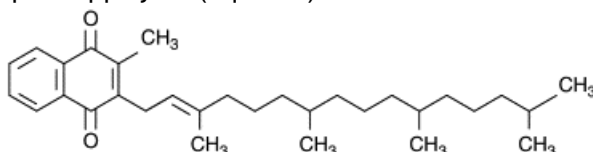


նակող օրգանական միացությունները:

**Վիտամին E-ի անբավարարությունը** հանգեցնում է էմբրիոգենեզի և վերարտադրող օրգանների ֆունկցիաների խաթարումներին, պատճառ դառնում ողնուղեղի դեգեներացիայի և թոքային դիստրոֆիայի:

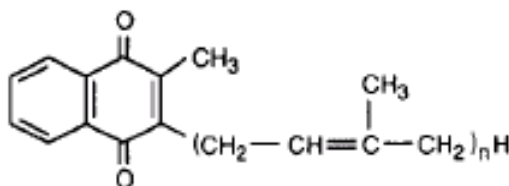
### 12.2.5. K-խմբի վիտամիններ

K խմբի վիտամինները ցուցաբերում են արտահայտված հակահեմոռագիկ ազդեցություն: K<sub>1</sub>-ը (ֆիլոքինոն) առաջին անգամ (1939թ.) անջատել են առվույտից՝ Կարերի լաբորատորիայում (նկ. 12.7):



**Նկար 12.7.** Վիտամին K<sub>1</sub> (ֆիլոքինոն):

Ավելի ուշ ձևան ալյուրից ստացան հեմոռագիկ գործոնը՝ վիտամին K<sub>2</sub>-ը (մենաքինոն), որը թեև ճարպալույծ վիտամին է (նկ. 12.8), սակայն իր հատկություններով տարբերվում է K<sub>1</sub>-ից:



**Նկար 12.8.** Վիտամին K<sub>2</sub> (մենաքինոն), n=4, 6,7:

Թե՛ K<sub>1</sub>-ը և թե՛ K<sub>2</sub>-ը 2-մեթիլ-1,4-նաֆթոլիսինոնի ածանցյալներ են, որոնց երրորդ դիրքում ջրածինը տեղակալված է համապատասխանաբար ֆիտոլ սպիրտով կամ իզոպրենոլիդային շղթայով: Պայմանավորված վերջինիս երկարությամբ՝ վիտամին K<sub>2</sub>-ը գոյություն ունի մի քանի ձևով: Ֆիլոքինոններն ունեն բուսական ծագում, իսկ մենաքինոնները հանդիպում են կենդանիների և մանրէների օրգանիզմներում:

Վիտամին K-ն խթանում է լյարդում մակարդման հետևյալ գործոնների սինթեզը՝ II (պրոթրոմբին), VII (պրոկոնվերտին), IX (պլազմայի թրոմբոպլաստին), X (Ստյուարտ): Հետևաբար վիտամին K-ի անբավարարության դեպքում նվազում է նորմալ պրոթրոմբինի և արյան մակարդման որոշ գործոնների քանակությունը: Կլինիկորեն դա արտահայտվում է արյունահոսությամբ, իսկ նորածինների շրջանում՝ հեմոռագիկ հիվանդություններով:

**Մետաբոլիզմը:** Վիտամին K-ն մյուս ճարպալույծ վիտամինների նման՝ բարակ աղիք է ներծծվում լեղաթթուների միջոցով, այնուհետև անցնում արյուն և պահեստավորվում փայծաղում կամ լյարդում: Այս խմբի վիտամինների մեծամասնությունը կենսափոխարկման հետևանքով վերածվում են ամենակտիվ ձև հանդիսացող մենաքինոնի՝ MK-4-ի (4 թիվը ցույց է տալիս իզոպրենային մնացորդների քանակը կողմնային շղթայում): Մետաբոլիտներն արտազատվում են գլուկուրոնիդային կոնյուգատների ձևով:

Վիտամին K-ն լինելով գլուտամաթթվի պոստրանսլյացիոն կարբոքսիլացման կոֆակտոր՝ առաջացնում է ակտիվ  $\gamma$ -կարբոքսիլ-գլուտամատ: Ֆիտոնադիոնը ցուցված է մակարոնյան անբավարարության դեպքում, որը պայմանավորված է մակարոնյան գործոնների՝ վիտամին K կախյալ անբավարարությամբ: Այն ցուցված է նաև հիպոպրոթոմբինեմիայի դեպքում, որը հարուցվում է օրալ կամ պարենտերալ հակամակարոդիչների, սալիցիլատների կամ հակաբիոտիկների կիրառմամբ: K վիտամինի պաշարներ կան տարբեր սննդամթերքներում, մասնավորապես կանաչ բանջարեղենում, կաթնամթերքում, մսեղենում, հացահատիկում, մրգերում (աղ. 12.7): Այն սինթեզվում է նաև աղիքների բնականոն միկրոֆլորայի կողմից:

Ինչպես վիտամին E-ի, այնպես էլ վիտամին K-ի անբավարարություն սակավ է պատահում: Սննդի և աղիքների միկրոֆլորայով սինթեզվող քանակները բավարար են առողջ մարդու K ավիտամինոզը կանխելու համար, բացառությամբ՝ վաղաժամ ծնված և կրծքով կերակրվող երեխաների, թերներծծման համախտանիշով հիվանդների, ինչպես նաև հակամակարոդիչներ և լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ երկարատև ստացողների:

**Վիտամին K-ի անբավարարություն:** Վերջինիս պատճառ կարող են դառնալ ճարպերի ներծծման խանգարումները, լյարդի և լեղածորանի հիվանդությունները, հակաբիոտիկային թերապիայի հետևանքով աղիքներում միկրոօրգանիզմների ընկճումը, որը դրսևորվում է արյունազեղումներով կամ առատ արյունահոսություններով:

**Աղյուսակ 12.7.**

**Վիտամին K1 - քանակությունը սննդատեսակներում**

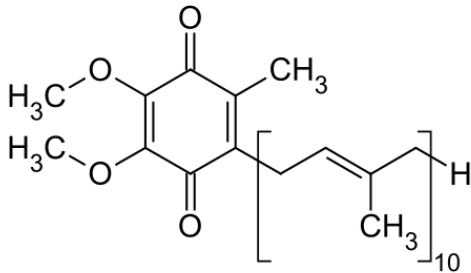
Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ%)	Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ%)
խոզի լյարդ	0.8	գազար	3.2
սպանախ	4.4	լոլիկ	6.6

Գերվիտամինոզ K հազվադեպ է պատահում:

Արյան մակարդեղիության (պրոթրոմբինի առաջացումը) գործընթացը արգելակող քիմիական միացությունները՝ դիկումարոլը, վարֆարինը, ֆիբրոնարոնը, նիտրոֆարինը, որոնք կիրառվում են թրոմբոֆլեբիտների և սրտամկանի ինֆարկտից առաջացած բարդությունների դեպքում և վիտամին K-ի ներհակորդներն են:

### 12.2.6. Վիտամին Q (ուբիքինոն)

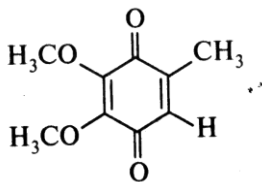
1955թ. հայտնաբերվեց նյութ, որն իր կառուցվածքով խիստ նման էր K և E վիտամիններին: Հետագայում այն ստացավ կոենզիմ Q (ուբիքինոն) անվանումը (նկ. 12.9): Որոշ հետազոտողներ այդ նյութը դասեցին վիտամինների շարքին,



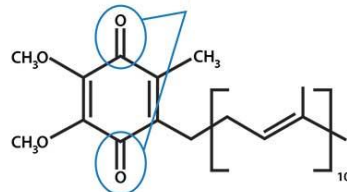
մյուսների կողմից այն ընդունվեց որպես վիտամինանման ճարպալույծ նյութ, որի վիտամինային ակտիվությունն ապացուցվեց տարբեր կենդանիների վրա կատարված փորձերում:

Նկար 12.9. Կոենզիմ Q<sub>10</sub>:

Ուբիքինոնները (ուբի- նախածանց՝ ամենուրեք նշանակությամբ) տարածված են բուսական, մանրէային և կենդանական բջիջներում: Մասնավորապես վերջիններիս վերաբերյալ գոյություն ունի այն կարծիքը, որ կողմնային իզոպրենային շղթան սինթեզվում է կենդանի օրգանիզմում, իսկ խինոիդային մասը փոխանցվում է սննդի հետ: Բոլոր ուբիքինոնները կոենզիմ Q<sub>0</sub>-ի (2,3-դիմեթօքսի-5-մեթիլ-1,4 բենզոխինոն) ածանցյալներն են (նկ. 12.10):



Կոենզիմ Q<sub>0</sub>

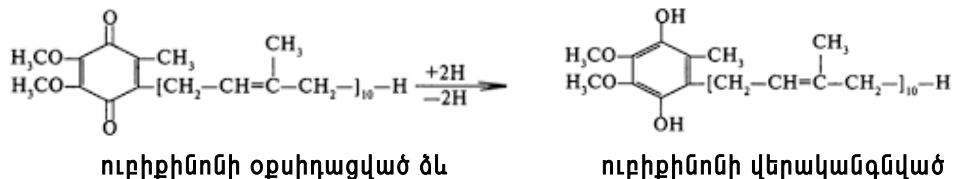


օքսիդացված ուբիքինոն

Նկար 12.10. Ուբիքինոնի ածանցյալներ:

Դրանց կառուցվածքային հիմքը քինոնային օղակն է, իսկ ածանցյալները միմյանցից տարբերվում են բենզոքինոնային օղակի 6-րդ դիրքին միացած իզոպրենային շղթայի երկարությամբ: Մարդու CoQ-ն պարունակում է իզոպրենի 10

մնացորդ, հետևաբար այն նշանակվում է  $\text{CoQ}_{10}$ : Ուբիքինոնները փոխադրում են էլեկտրոնները թաղանթների լիպիդային շերտերով: Լինելով ջրածնի ատոմների միջանկյալ փոխադրիչներ, դրանք օքսիդացնում են ֆլավինային ֆերմենտների վերականգնված ձևը: Բոլոր քինոնների նման, սրանք նույնպես կարող են գոյություն ունենալ և օքսիդացված և վերականգնված (հիդրոքինոն) ձևով:

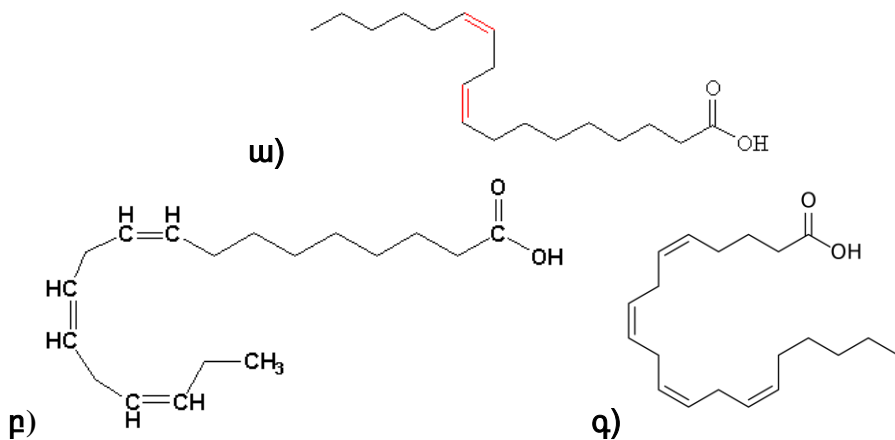


Ուբիքինոնի օքսիդիչ ազդեցության հիմքը քինոնային օղակն է, որը վերականգնվում է վիտամին E-ով, իսկ վերջինիս դեֆիցիտի դեպքում՝ հիդրոքինոնը իր վրա է վերցնում հակաօքսիդիչի ֆունկցիայի գերակշռող մասը:

Ուբիքինոնները սինթեզվում են թիրոզինից և տերպեններից, սակայն օրգանիզմի պահանջները լիարժեք բավարարելու առումով անհրաժեշտություն է առաջանում դրանց ներմուծել սննդով:

### 12.2.7. Վիտամին F

Վիտամին F համալիր վիտամին է (նկ. 12.11)՝ կազմված անփոխարինելի չհագեցած ճարպաթթուներից (լինոլաթթու, լինոլեինաթթու և սրանց նախավիտամինից՝ արախիդոնաթթվից): Եթե առաջին երկուսը մտնում են և՛ բուսական, և՛ կենդանական ճարպերի բաղադրության մեջ, ապա վերջինը հայտնաբերվել է միայն կենդանական ճարպերում:



**Նկար 12.11.** Լինոլաթթվի ա) և լինոլեինաթթվի բ) և արախիդոնաթթվի, գ) կառուցվածքային բանաձևերը

Այս չհագեցած ճարպաթթուները հանդիսանում են ֆոսֆոլիպիդների, պրոստագլանդինների, պրոստացիկլինների և թրոմբոքսանների սկզբնանյութերը, ինչպես նաև՝ կենսաբանական թաղանթների կարևոր բաղադրամասերը:

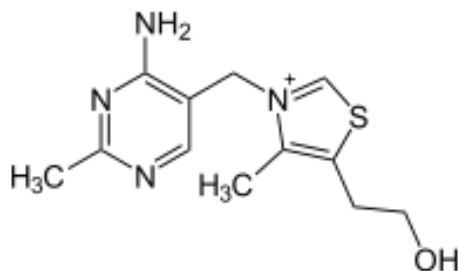
Սննդակարգում չհագեցած ճարպաթթուների անբավարարությունը հանգեցնում է մաշկային հիվանդությունների (մասնավորապես թրեմորի), սրտի իշեմիկ հիվանդությունների, ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների, ինչպես նաև վերարտադրողական օրգանների ֆունկցիայի ընկճմանը: Վիտամին F-ի թերվիտամինոզի դեպքում մեծանում է հիպերխոլեսթերինեմիայի զարգացման վտանգը: Այս պայմաններում հնարավոր է նաև անոթների աթերոսկլերոզ, քանի որ օրգանիզմում քչանում է հակաաթերոզեն ֆունկցիա կատարող բարձր խտության լիպոպրոտեինների (ԲԽԼ) պարունակությունը՝ ի հակակշիռ ցածր խտության լիպոպրոտեինների (ՑԽԼ) աճի: Բուսական սննդատեսակներից չհագեցած ճարպաթթուներ են պարունակվում սոյայում, լոբազգիներում, կտավատի սերմում, նուշում, ընկույզում, իսկ կենդանական սննդատեսակներից՝ կովի մսում, տառեխում:

### 12.3. Ջրալույծ վիտամիններ

#### 12.3.1. Թիամին (վիտամին B<sub>1</sub>)

1912թ. Ֆունկին հաջողվեց բրնձի թեփուկներից անջատել մասամբ մաքրված թիամին, իսկ միայն 15 տարի անց հաջողվեց ստանալ վիտամին B<sub>1</sub>-ի բյուրեղային ձևը:

Թիամինը հայտնաբերվել է և՛ բուսական, և՛ մանրէային բջիջներում, մինչդեռ հացահատիկային կուլտուրաներում ու խմորիչում պարունակվում են վերջինիս առավել մեծ քանակներ (աղ. 12.8):



Նկար 12.12. Վիտամին B<sub>1</sub>:

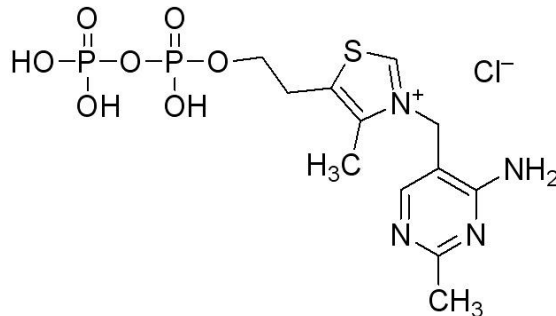
Մարդու պահանջը այս վիտամինի նկատմամբ 2-3մգ/օր է: Վիտամին B<sub>1</sub>-ի կառուցվածքային հիմքը մեթիլենային կամրջակով միմյանց կապված պիրիմիդինային և թիազոլային հետերոցիկլերն են (նկ. 12.12):

Աղյուսակ 12.8

Վիտամին B<sub>1</sub>-ի պարունակությունը սննդատեսակներում

Սննդանյութ	Վիտամինի պարունակությունը (մգ%)	Սննդանյութ	Վիտամինի պարունակությունը (մգ %)
ցուլի լյարդ	0,4	հացահատիկային	0,6
ուղեղ	0,2	բույսեր	0,22
հավի ձու	0,3	կաղամբ	0,15
		գազար	

Սննդի հետ օրգանիզմ անցած թիամինի մի մասը պարզագույն դիֆուզիայի ճանապարհով ներծծվում է աղիքներում, այնուհետև լյարդի թիամինֆոսֆոկինազ ֆերմենտով ֆոսֆորիլացվում է և առաջանում մոնո-, դի- և եռֆոսֆատ թիամինները, ընդ որում, ամենակտիվ ձևը՝ օքսվեր ֆերմենտների շարքի կոֆերմենտ թիամինպիրոֆոսֆատն է (Նկ.12.13):



Նկար 12.13. Թիամինի ակտիվ ձև (թիամինպիրոֆոսֆատ):

Վերջինիս դեգրադացիայից հետո, թիամինը ենթարկվում է կենսափոխարկման: Մասամբ այն ընթանում է պիրիմիդինային օղակի դեզմեթիլացումով և ցիտեմինի հետ կոնյուգացումով, իսկ առաջացած կոնյուգատների դուրսբերումն ընթանում է մեզով:

**Ակտիվ ձևով թիամինը հանդես է գալիս՝**

ա) որպես կոֆերմենտ մի շարք α-կետոթթուների դեկարբօքսիլացման ռեակցիաներում (պիրուվատի դեկարբօքսիլացում),

բ) ցուցաբերում ակտիվ մասնակցություն տրանսկետոլազային ռեակցիաներում (պենտոզոֆոսֆատային փուլում վերականգնված ՆԱԴՖ-ի և ռիբոզո-5՝ ֆոսֆատի սինթեզին):

Թիամինն անհրաժեշտ է օդակյաց (աերոբ) մետաբոլիզմի, հյուսվածքների զարգացման, նյարդային գրգիռների նորմալ փոխանցման և ացետիլխոլինի սինթեզի համար:

Վիտամին B<sub>1</sub> անբավարարությանը (բերի-բերի համախտանիշ) բնորոշ կլինիկական դրսևորումներն են՝

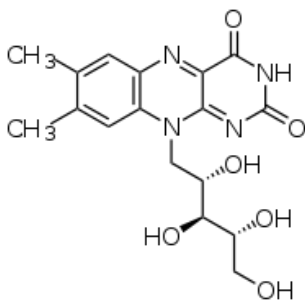
- պոլիներիտը, որի հիմքում նյարդային կազմալուծիչ փոփոխություններ են,
- սրտային անբավարարությունը և այտուցները (թաց բերի-բերի), ինչպես նաև սրտային բնույթի այլ փոփոխություններ՝ ռիթմաշեղումների դրսևորմամբ,
- մկանային թուլությունը (չոր բերի-բերի),
- ԱՍՏ-ի ֆունկցիայի խանգարումները (հիմնականում արտազատող և շարժողական),
- էնցեֆալոպաթիայի և հոգեզարության դրսևորումները քրոնիկական հարբեցողների շրջանում (Վերնիկ-Կորսակովի համախտանիշ),
- տրանսկետոլազի ակտիվության նվազումը էրիթրոցիտներում:
- կաթնաթթվային ացիդոզը:

Վիտամին B<sub>1</sub>-ի բավականին մեծ պաշարներ են առկա նաև զարեջրային խմորիչում, մսամթերքում, ընկույզում և կաթնամթերքում (աղ. 12.8):

**Ավիտամինոզ:** Վիտամին B<sub>1</sub>-ի անբավարարության ուղղակի հետևանքը նրա կոֆերմենտային ձևի դեֆիցիտն է: Դա հանգեցնում է դեկարբօքսիլացման ռեակցիաների արգելակմանը և պիրոխաղողաթթվի ավելցուկ քանակների կուտակմանը, որի հետևանքով զարգնում է նյարդատոքսիկոզ: Չավանական է, որ թիամինի դեֆիցիտի դեպքում տրանսկետոլազային ռեակցիաների արագության անկման հետևանքով ընկճվում է ՆԱԴՖԻԻ-ի և ռիբոզո-5՝ ֆոսֆատի սինթեզը: Գերզգայնության ռեակցիաներ, անաֆիլակտիկ շոկ և հիպերվիտամինոզ հազվադեպ են արձանագրվում:

### 12.3.2. Ռիբոֆլավին (վիտամին B<sub>2</sub>)

Վիտամին B<sub>2</sub>-ն առաջին անգամ անջատվել է կաթից, և բյուրեղային ձևով ստացվել Ռ. Կուննոյի կողմից (1933թ): Սուլեկուլի կառույցի բացահայտումից պարզ դարձավ, որ վիտամինի քիմիական հիմքը իզոալօքսազինն է և ռիբիտոլ սպիրտը: Ի տարբերություն B<sub>1</sub>-ի՝ ռիբոֆլավինը առավել ջերմակայուն է, թեև զգայուն՝ լույսի նկատմամբ, որի ազդեցությամբ հնարավոր է դառնում նրա ճեղքումը: B<sub>2</sub>-ի աղբյուր են բուսական և մանրէային բջիջները: Կենդանի օրգանիզմը ընդունակ չէ սինթեզելու ռիբոֆլավին, և այն ստացվում է սննդով կամ աղիքային միկրոֆլորայով միջնորդավորված սինթեզով:



**Նկար 12.14.** Ռիբոֆլավին (վիտամին B<sub>2</sub>):

Մարդու օրեկան պահանջը այս վիտամինի նկատմամբ 2-2.5մգ/օր է: Վիտամին B<sub>2</sub>-ի պարունակությունը տարբեր սննդամթերքներում ներկայացված է աղ. 12.9-ում:

### Աղյուսակ 12.9

Վիտամին B<sub>2</sub> բաղադրությունը սննդամթերքում

Սննդանյութ	Վիտամինի բաղադրությունը (մգ %)	Սննդանյութ	Վիտամինի բաղադրությունը (մգ %)
կովի լյարդ	1,5	ցորեն	0,3
հավի ձու	0,6	հնդկացորեն	0,5
կաթ	0,2	կաղամբ	0,2
սպանախ	0,25	գազար	0,05

Ազատ վիճակում ռիբոֆլավինը առկա է հիմնականում կաթում, մանրէային բջիջներում՝ ֆլավինմոնոնուկլեոտիդի (ՖՄՆ) ձևով, իսկ կենդանի օրգանիզմի բջիջներում՝ ֆլավինադենինիլհիմոնուկլեոտիդի (ՖԱԴ) ձևով: ՖՄՆ և ՖԱԴ-ը որպես ակտիվ ձևեր՝ աճի գործոն են և լիմեյլով մոտ երեսուն ֆերմենտների կոֆերմենտներ՝ իրականացնում են ջրածնի փոխադրումը տարբեր սուբստրատների: Դրանք կատալիզում են նաև գլյուկոզի օքսիդացման և ամինաթթուների դեզամինացման տարբեր վերօքս ռեակցիաներ:

**B<sub>2</sub> վիտամինի անբավարարությունը** հանգեցնում է հյուսվածքային շնչառության և նյութափոխանակության վատացմանը: Առավելապես երիտասարդ օրգանիզմներում նրա անբավարարության դրսևորումներն են՝

- ա) օրգանիզմի աճի դանդաղումը,
- բ) սրտամկանային և մկանային թուլությունը,
- գ) բերանի խոռոչում զարգացող բորբոքային պրոցեսները, որի վաղ դրսևորվող ախտանշաններն են խեյլոզը (քթաշրթունքային դերմատիտ), գլոսիտը (ֆուքսինային կամ կարմրամանուշակագույն լեզու),
- դ) ինտերստիցիալ օֆթալմիկ կերատոզը և ոսպնյակի մթազումը,
- ե) մաշկաբորբը:

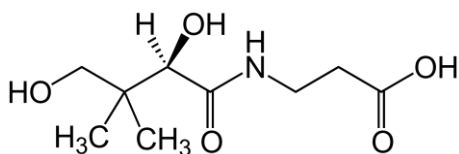
Բժշկական պրակտիկայում կիրառվում է ինչպես վիտամին B<sub>2</sub>-ը, այնպես էլ նրա կոֆերմենտային ձևը: Եթե ելային ռիբոֆլավինը ցուցված է թեր- և ավիտամինոզ B<sub>2</sub>-ի, կոնյուկտիվիտի, կատարակտի, ապա ռիբոֆլավին-մոնոնուկլեոտիդը և ՖԱԴ-ը կիրառվում են մաշկային տարբեր հիվանդությունների, ինչպես նաև թունավորումների և տոքսիկոզի դեպքում:

#### 12.3.3.Պանտոտենաթթու (վիտամին B<sub>3</sub>)

Վիտամին B<sub>3</sub>-ը հայտնաբերվել է 1933թ. Ռ. Վիլյամսի կողմից, ում վեց տա-



րի հետո միայն հաջողվեց ստանալ վերջինիս բյուրեղական ձևը:



**Նկար 12.15.** Պանտոտենային թթու:

Վիտամին B<sub>3</sub>-ը D-α,γ-դիհիդրօքսի,-β -դիմեթիլ տեղակալված կարագաթթվի և β-ալանինի մնացորդներից կազմված միացություն է: Վիտամին B<sub>3</sub>-ի օպտիկական ակտիվությունը պայմանավորված է նրա մոլեկուլում առկա ասիմետրիկ ածխածնի ատոմով (նկ.12.15), ընդ որում, կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերում է աջ պտտող D-իզոմերը: Պանտոտենաթթուն սինթեզվում է մանրէային և բուսական բջիջներով: Վիտամինի առավել մեծ քանակներ հայտնաբերվել են լյարդում, ձվի դեղնուցում, խմորիչում և կարտոֆիլում (աղ. 12.10):

**Աղյուսակ 12.10**

Պանտոտենաթթվի պարունակությունը որոշ սննդատեսակներում

Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)	Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)
հավի ձու	100	կարտոֆիլ	24
լյարդ	100	ցորեն	11
ծուկ	46		

Այս վիտամինն անհրաժեշտ է բոլոր կենդանի օրգանիզմներին, իսկ մարդու օրեկան պահանջը 2մգ է: Ինչպես այլ ջրալույծ վիտամինների դեպքում, նրա ներծծումը կատարվում է բարակ աղիքով՝ պարզագույն դիֆուզիայի մեթոդով: Լյարդում և այլ օրգանների հյուսվածքներում առաջանում են ակտիվ ձևեր (B<sub>3</sub>-KoA և դեֆոսֆատ- KoA):

Կենսաքիմիական ֆունկցիան պանտոտենաթթուն իրականացնում է KoA-ի ձևով, որը թթվային ռադիկալները փոխադրում է տարբեր սուբստրատների: KoA-ն հիդրոլիզվում է պանտոտենաթթվի և նրա մետաբոլիտների (պանտետին և β-ալանին):

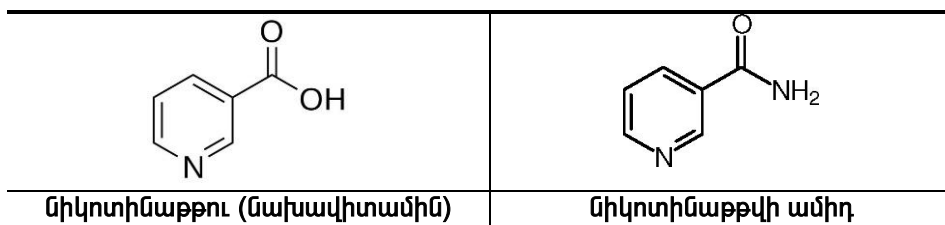
KoA-ն մասնակցություն է ցուցաբերում լիպիդային (ճարպաթթուների օքսիդացում, խոլեսթերինի սինթեզ), ածխաջրային (պիրուվատի օքսիդացում, ցիտրատի առաջացում) փոխանակության պրոցեսներին և այնպիսի սինթետիկ ռեակցիաներում, ինչպիսիք են δ-ամինալևուլինաթթվի, ագետիլխոլինի, կետո-

նային մարմինների կենսաքիմիական սինթեզները:

**Պանտոտենաթթվի դեֆիցիտը** արյան մեջ դառնում է նյարդային համակարգի խանգարումների (մասնավորապես պերիֆերիկ ներիտի), ներքին սեկրեցիայի զեղծերի դիստրոֆիկ փոխությունների (օրինակ՝ մակերիկամների), ինչպես նաև մարմնի քաշի կորստի, մաշկի ախտահարման, մազաթափության, ԱՍՏ-ֆունկցիոնալ խանգարումների պատճառ: Կալցիումի պանտոտենատի ձևով այն կիրառվում է նյութափոխանակության խախտումների, պոլիներիտի, խոցային պրոցեսների և տոքսիկոզների դեպքում:

#### 12.3.4. Վիտամին B<sub>5</sub> ( PP, նիկոտինամիդ, նիացին)

Վիտամին PP-ի հայտնաբերումը կապված է պելագրա մաշկային հիվանդության ծագման դրդապատճառների և բուժմանը նպատակաուղղված ուսումնասիրությունների հետ: Փորձարարական պելագրայի մոդելն առաջադրվել է 1917թ., որից հետո սկսվել են այդ հիվանդության բուժիչ դեղամիջոցը փնտրելու աշխատանքները: Այդպիսի դեղ 1937թ. հայտնաբերված նիկոտինաթթուն (β-պիրիդինկարբոնաթթու) էր, որը թերևս նախավիտամին է, իսկ հակապելագրային ազդեցությունն ցուցաբերում է նրա ամիդացված ածանցյալը՝ նիկոտինաթթվի ամիդը: Մարդու օրեկան պահանջը այս վիտամինի նկատմամբ 15-22մգ է:



**Նկար 12.16. Նիկոտինաթթվի ածանցյալ վիտամիններ:**

Անցնելով օրգանիզմ սննդի հետ (աղ. 12.11)՝ նիկոտինաթթուն և նիկոտինամիդը բարակ աղիք են ներծծվում պարզագույն դիֆուզիայի ճանապարհով, այնուհետև անցնում լյարդ և այլ օրգաններ, որտեղ կատարվում է նիկոտինամիդային կոֆերմենտների սինթեզը. դրանք են՝ նիկոտինամիդադեհիդրոնուկլեոտիդը (ՆԱԴ) և նիկոտինամիդադեհիդրոնուկլեոտիդ ֆոսֆատը (ՆԱԴՖ): Նիկոտինամիդադեհիդրոնուկլեոտիդի սինթեզը նիկոտինաթթվից ընթանում է հիպոֆիզադերենալային համակարգի հորմոնների խիստ հսկողությամբ: Նիկոտինամիդը կենսաքիմիական ֆունկցիան իրականացնում է ՆԱԴ և ՆԱԴՖ կոֆերմենտների կազմում:

Աղյուսակ 12.11

Վիտամին PP-ի բաղադրությունը որոշ սննդամյուսերում

Սննդամյուս	Վիտամինի բաղադրությունը (մգ %)	Սննդատեսակ	Վիտամինի պարունակությունը սննդում (մգ %)
Սարդ ձուկ կաթ	1800 85 9	ցորեն կարտոֆիլ գազար	180 14 5

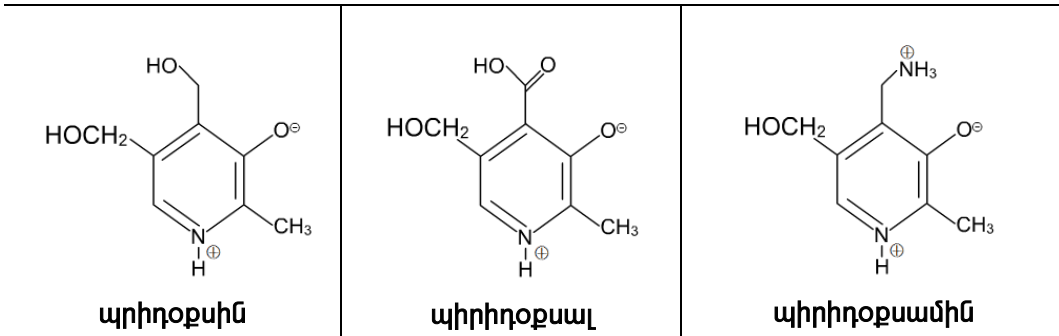
Վերջիններս իրենց հերթին, լինելով վերօքս դեհիդրոգենազների բաղադրամասերը, կատալիզում են մոտավորապես 100 և ավելի կենսաքիմիական ռեակցիաներ (սպիրտների օքսիդացումը՝ ալդեհիդների և կետոնների, ալդեհիդների և կետոնների օքսիդացումը՝ օրգանական թթուների, ամինների վերածումը իմինների և հաջորդաբար՝ օքսիմիացությունների և այլն): Կոֆերմենտները սպիտակուցների հետ կապված են թույլ կապերով, և հնարավոր է ակտիվ ֆերմենտի դիսոցումը կոֆերմենտի և ապոֆերմենտի: Դեհիդրոգենազները կատալիզում են ածխաջրերի և լիպիդների օքսիդացման որոշ ռեակցիաներ: ՆԱԴ-ը և ՆԱԴՖ-ը նաև ալոստերիկ էֆեկտորներ են, որոնք կարգավորում են կենսական կարևոր նշանակություն ներկայացնող՝ Կրեբսի ցիկլի արագությունը: Նիացինը (նիկոտինաթթուն)՝ որպես կենդանի օրգանիզմների համար կենսականորեն խիստ անհրաժեշտ նյութ, օրգանիզմում սինթեզվում է տրիպտոֆամից՝ պիրիդօքսալ ֆոսֆատի մասնակցությամբ և առկա է մսամթերքում, կաթնամթերքում, ձկան մսում, ընկուզեղենում և բանջարեղենում: Նիացինի անբավարարությունը (պելլագրա, լատիներեն՝ կոշտ մաշկ) բնորոշվում է դերմատիտներով, դիարեայով, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթների բորբոքային վնասվածքներով, իսկ ավելի ծանր դեպքերում նաև դեմենցիայով, և որին համապատասխանորեն վերագրվում է (DDD) կամ (3D) համախտանիշը:

Նիկոտինաթթուն խթանում է ծայրամասային անոթալայնացումը և արյան հոսքը դեպի ծայրամասային օրգաններ՝ նպաստելով հիստամինի ձերբազատմանը: Դեղաբանորեն նիկոտինաթթուն, բայց ոչ նիկոտինամիդը, արդյունավետ է արյան շիճուկում լիպիդների պարունակությունը նվազեցնելու նպատակով: Այս ֆունկցիաներն ունեն յուրահատուկ սնուցողական դեր: Չետևաբար նիկոտինաթթուն կիրառվում է հիպերխոլեսթերինեմիան, հիպերլիպիդեմիան, ինչպես նաև պելլագրան բուժելու նպատակով: Նիկոտինաթթու պարունակող համալիր պրեպարատների շարքին են պատկանում Նո-շպան (որպես անոթալայնիչ և սպազմոլիտիկ), իսկ նիկոտինաթթվի ածանցյալներից՝ կորդիամինը (որպես ԿՆՅ-ի և շնչառական խթանիչ):

### 12.3.5. Պիրիդոքսին (վիտամին B<sub>6</sub>)

Վիտամին B<sub>6</sub>-ը հայտնաբերվել է 1934թ. Պ. Դիերդիի կողմից, իսկ չորս տարի անց անջատվել է վիտամինի բյուրեղական ձևը:

Տարբերակվում են B<sub>6</sub>-վիտամինային ակտիվությամբ օժտված երեք նյութ (պիրիդոքսին, պիրիդոքսալ, պիրիդոքսամին), որոնք հեշտությամբ փոխարկվում են մեկից մյուսին (նկ. 12.17):



**Նկար 12.17.** Վիտամին B<sub>6</sub> ակտիվությամբ նյութեր:

B<sub>6</sub> վիտամինը սինթեզվում է բուսական և մանրէային բջիջներով: Վերջինիս մեծ քանակներ առկա են բանջարեղենում, սոյայում, ձվում, հացահատիկում, լյարդում (մարդու օրեկան պահանջը 3-4մգ է) (աղ. 12.12):

#### Աղյուսակ 12.12

B<sub>6</sub> –ի պարունակությունը որոշ սննդատեսակներում

Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)	Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մկգ/գ)
հավի ձու	10	հացահատիկ	2,0
կովի կաթ	7	գազար	3,2
լյարդ	0,85		

Անցնելով օրգանիզմ և պարզագույն դիֆուզիայի ճանապարհով ներծծվելով բարակ աղիք, B<sub>6</sub>-ը արյան հոսքով փոխադրվում է հյուսվածքներ և հեշտությամբ ներթափանցում բջիջ: Բջիջներում ընթանում է վիտամին B<sub>6</sub>-ի երեք ձևերի ֆոսֆորիլացումը, թեև առավել կենսաբանական նշանակություն ունի պիրիդոքսալկինազով ընթացող ֆոսֆորիլացումը և առաջացող ֆոսֆոպիրիդոքսալ կոֆերմենտը կամ վիտամինի ակտիվ ձևը: Ֆոսֆոպիրիդոքսալի կատաբոլիզմը սկսվում է դեֆոսֆորիլացմամբ: Այն կատալիզվում է տարբեր ֆոսֆատազաներով, և որին հետևում է օքսիդացում մինչև 4-պիրիդոքսալաթթու:

В6-ի հիմնական ֆունկցիան՝ տարբեր ֆերմենտների կազմում ամինաթթուների մետաբոլիզմին նրա մասնակցությունն է: В6-ի ակտիվ ձևը՝ ֆոսֆոպիրիդոքսալը, ամինաթթվային փոխանակման բազմաթիվ ֆերմենտների կոֆերմենտ է: Ազդում է ածխաջրային փոխանակության մի շարք ֆերմենտների (մասնավորապես սրա անբավարարությունը հանգեցնում է Գ-6ֆ-դեհիդրոգենազի ակտիվության անկմանը) վրա: В6-ը ազդում է նաև ճարպաթթուների մետաբոլիզմի վրա:

**В6-ի անբավարարություն** սակավ է արձանագրվում, որը թերևս դրսևորվում է մաշկաբանական (երիթեմա, թրմոր), հեմատոլոգիական (արյունաբանական) և նյարդային համակարգերի շեղումներով: Վերջինս հանդիպում է մյուս В-վիտամինային ավիտամինոզների հակում ունեցողների, այդ թվում նաև քրոնիկական ալկոհոլիզմի, թերներծծման համախտանիշի և նրանց մոտ, ովքեր բուժվում են հակապալարախտային դեղերով (ֆտիվազիդ, տոբազիդ իզոնիազիդ): Հիվանդները, որոնք ստանում են ցիկլոսերին, հիդրալազին և օրալ հակաբեղմնավորիչներ, նույնպես հակված են В6-թերվիտամինոզի: В6-ի դեֆիցիտ առավելապես դրսևորվում է դեռահաս տարիքում և ուղեկցվում ցնցումային և էպիլեպտիկ նոպաներով: Պիրիդոքսինի երկարատև և մեծ չափաքանակներ կիրառելու դեպքում հնարավոր են տեսողական նյարդախտի, ատաքսիայի, կարկանդոքայան դրսևորումներ:

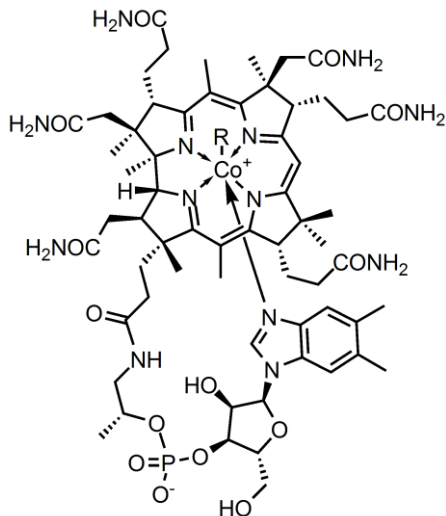
### 12.3.6. Ցիանկոբալամին (В<sub>12</sub>)

Ցիանկոբալամինները նյութերի խումբ են, որոնք ցուցաբերում են В<sub>12</sub> վիտամինային ակտիվություն: Առաջին անգամ В<sub>12</sub>-ը ստացվել է բյուրեղական վիճակում 1948-ին Ե. Ռիկետսոմի և Ե. Սմիթի կողմից, իսկ 1955թ. Խոջկեն հայտնաբերեց նրա կառուցվածքը: Այն միակ վիտամինն է, որն իր կառուցվածքում պարունակում է կոբալտ, որից էլ բխում է վերջինիս անվանումը (նկ. 12.18): Ցիանկոբալամինը միակն է նաև այն իմաստով, որ թե՛ բուսական, թե՛ կենդանական օրգանիզմներն ունակ չեն այն սինթեզելու և բացառապես սինթեզվում է միայն միկրոօրգանիզմներով՝ բակտերիաներով, ակտինոմիցետներով և կապտականաչավուն ջրիմուռներով, ընդ որում այնպիսի սկզբնամյութերից, ինչպիսիք են գլիցինը և սուկցինիլ CoA-ն:

В<sub>12</sub>-ը զգայուն է լույսի ազդեցության նկատմամբ, որից ցիանկոբալամինը փոխարկվում է օքսիկոբալամինի: Հայտնաբերվել են В<sub>12</sub>-ի բնական մի շարք նմանակներ, դրանց թվում նաև քիմիական սինթեզով ստացվածներ, որոնց թիվը հասնում է մոտ 30-ի: Ամենաբարդ քիմիական կառուցվածքը հատուկ է ցիանկոբալամինին:

Մինչդեռ В<sub>12</sub>-ի հակավիտամիններն ունեն ամենատարբեր քիմիական կառուցվածքներ, և եթե դրանց մի մասը ընկճում է В<sub>12</sub>-ի սինթեզը, ապա մյուսներ

որը պաշարում են վիտամինի ներծծումը բարակ աղիքում:



Նկար 12.18. Վիտամին B<sub>12</sub> (ցիանկոբալամին):

Աղյուսակ 12.13

Սննդանյութ	Վիտամինի բաղադրությունը (%)	Սննդանյութ	Սննդանյութի բաղադրությունը (%)
ցուլի լյարդ սիրտ	1,2 0,5	ծուկ հավի ձու	0,12 0,015

B<sub>12</sub>-ի օրեկան պահանջը ավելի քիչ է (1մկգ/օր), քան մարդը ստանում է՝ սնվելով մսամթերքով, հացահատիկով: Թերևս այն բացակայում է բույսերում, իսկ սննդամթերքում, այլ վիտամինների համեմատ՝ քիչ է (աղ. 12.13):

Խիստ բուսակերները, թերներծծման համախտանիշով հիվանդները, որոնց օրգանիզմում B<sub>12</sub>-ը չի ներծծվում, տառապում են չարորակ անեմիայից: Աղիքային վարակները նպաստում են վերոհիշյալ վիտամինի անբավարարությանը: Ընդ որում, այդ անբավարարությունը 3-5 տարի աննկատ է մնում: Չարորակ անեմիան հիմնականում զարգանում է ստամոքսում արտադրվող նյութի՝ ներքին գործոնի (կամ Կաստլի գործոն) թերարտազատման պատճառով, առանց որի B<sub>12</sub>-ը չի կարող ներծծվել: Ներքին գործոնը սպեցիֆիկ սպիտակուց է՝ գլիկոպրոտեին, որը վիտամինի հետ առաջացնում է համալիր և հեշտ է ներծծվում բարակ աղիքում: Արյուն անցնելուց հետո այդ համալիրը ճեղքվում է արյան պրոտեինազով: Ազատ կոբալամինն առաջացնում է համալիրներ  $\alpha$  և  $\beta$  գլոբուլինների հետ,

որոնք այն փոխադրում են հյուսվածքներ:

Հյուսվածքներում կորբալամինը փոխարկվում է իր ակտիվ ձևին՝ մեթիլկորբալամինի (Met-K) և դեզօքսիադենոզիլկորբալամինի (ԴՕԱԿ): Վերջիններս կորբամիդային ֆերմենտների կոֆերմենտներ են:

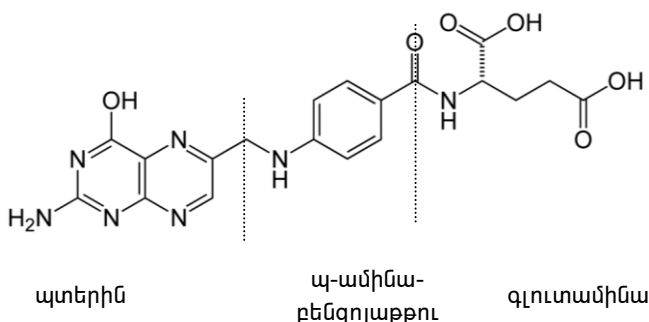
B<sub>12</sub>-ն անհրաժեշտ է բջջի աճին և արյունաստեղծմանը, նուկլեինաթթուների և նեյրոնների միելինի սինթեզին:

**B<sub>12</sub> թերվիտամինոզը** կարող է պայմանավորված լինել ինչպես էկզոգեն, այնպես էլ էնդոգեն դրոպապատճառներով: Առաջինը պայմանավորված է սննդում նրա անբավարար քանակներով, իսկ երկրորդը՝ աղիքային միկրոֆլորայով ընթացող ոչ լիարժեք սինթեզով, ինչպես նաև ներքին գործոնի (Կաստլայի գործոնի) դեֆիցիտով: Վիտամին B<sub>12</sub>-ը ցուցված է կիրառելու անեմիայի որոշակի տեսակների (առավել արդյունավետ է վերջինիս համակցումը ֆոլաթթվի հետ), լյարդի, նյարդային համակարգի, մաշկային հիվանդությունների դեպքում:

### 12.3.7. Ֆոլաթթու (vitamin Bc կամ B9)

1940թ. Ն. Խոզանը և Ա. Պերրոն հայտնաբերեցին, որ արհեստական սննդակարգով սնվող որոշ կենդանիների (ճտերի) դեպքում առաջանում է անեմիա, որը վերանում է լիարժեք սննդի դեպքում: Մեկ տարի անց հաջողվեց բույսերի կանաչ տերևներից (որտեղից էլ առաջացել է դրա անունը՝ Folium՝ տերև) անջատել այդ հիվանդությունը կանխարգելող գործոնը՝ վիտամին Bc-ն: Վերջինս պտերիդինի ածանցյալ ֆոլաթթուն է՝ բաղկացած երեք բաղադրամասերից՝ պտերինից, պ-ամինաբենզոյաթթվից և գլուտամինաթթվից (նկ. 12.19): Ֆոլաթթուն և պտերիդինի մյուս ածանցյալները միավորված են մեկ ընդհանուր անվամբ՝ ֆոլացին կամ հակաանեմիկ վիտամին:

Վիտամին Bc-ի մոլեկուլում որոշ ֆունկցիոնալ խմբերի փոփոխությունները հանգեցնում են ոչ միայն վիտամինային ակտիվության կորստին, այլև հակավիտամինային ակտիվության ձեռքբերմանը:



**Նկար 12.19.** Ֆոլաթթու:

Ֆոլաթթուն և նրա անալոգները սինթեզվում են մանրէային և բուսական բջիջներով: Մարդու պահանջն այս վիտամինի նկատմամբ 0,5-1,0 մգ/օր է և

լրացվում է հիմնականում աղիքային միկրոֆլորայի հաշվին, սակայն վերջինիս վատ ներծծվելու պատճառով խորհուրդ է տրվում օրեկան անհրաժեշտ չափաքանակները աստիճանաբար մեծացնել, նույնիսկ հասցնել կրկնապատիկի:

**Աղյուսակ 12.14**

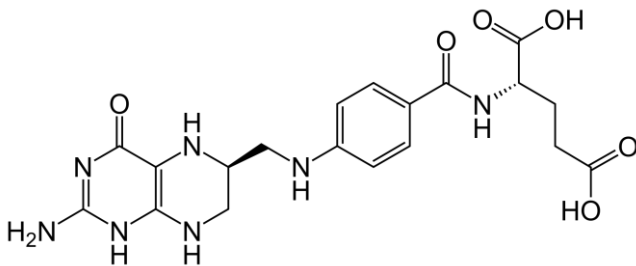
Ֆոլաթթվի քանակությունը որոշ սննդատեսակներում

Աղբյուր	Քանակությունը (մգ/գ)	Աղբյուր	Քանակությունը (մգ/գ)
խմորիչ	14,0	կանաչ սոխ	0,10
լոբազգիներ	1,5	սև հաղարջ	0,15
մաղադանոս	1,16	խոզի լյարդ	1,5
ծնեբեկ	2,5	սպանախ	1,5

Այն հայտնաբերվել է տերևավոր բանջարեղենում, խմորիչում (աղ. 12.14): Ֆոլաթթուն անհրաժեշտ է նուկլեոպրոտեինների սինթեզը և արյունաստեղծման պրոցեսը կարգավորելու համար: Ֆոլացինը և նրա ածանցյալները՝ սինթեզվելով աղիքային միկրոֆլորայով կամ սննդի միջոցով ներծծվում են բարակ աղիք և բջջի ներսում տետրաֆոլատդեհիդրոգենագի ազդեցությամբ դառնում է -5,6,7,8 տետրահիդրոֆոլաթթու (ՏՀԾ), որը կոֆակտորի դերում մասնակցում է պուրինային հիմքերի սինթեզին (նկ. 12.20):

Յս-ավիտամինոզն առաջացնում է անեմիա, որը դրսևորվում է էրիթրոցիտների և լեյկոցիտների քանակի նվազմամբ:

Չեռևաբար ֆոլաթթվի անբավարարությունը (հատկապես B<sub>12</sub>-ի անբավարարության հետ միասին) հաճախ հանդիպում է հղիների շրջանում և թերնեծծման համախտանիշի դեպքում: Վերջինս սովորաբար դրսևորվում է խոշոր, ոչ հասուն էրիթրոցիտների շատացմամբ (մեգալոբլաստային անեմիա): Ֆոլաթթվի անբավարարությունը կարող է հանգեցնել նաև արատավոր ԴՆԹ-ի սինթեզին:



**Նկար 12.20.** Տետրահիդրոֆոլաթթու (վիտամինի կոֆերմենտային ձև):

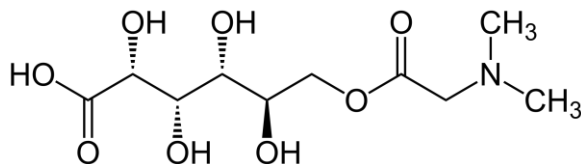


Չնայած ֆոլաթթուն գրեթե տոքսիկ չէ, այնուամենայնիվ նրա մեծ քանակներից արձանագրվել են որոշ ալերգիկ ռեակցիաներ, ինչպես նաև ԿՆՅ-ի և մարտոդական խանգարումներ: Այս վիտամինի ակտիվության վրա ազդող գործոններն են՝

- ա) ակտիվազրկվում է էնտերիտների դեպքում,
- բ) ակտիվազրկվում է ՊԱՍԹ-ի, կոլխիցինի, նեոմիցինի ազդեցությունից,
- գ) լուսազգայուն է
- դ) ներծծումը խանգարվում է ստամոքսի և աղիքների մասնահանումից:

### 12.3.8. Պանգամաթթու (վիտամին B<sub>15</sub>)

Առաջին անգամ անջատվել է ցուլի լյարդից 1950թ. Ռ. Տոմիյամայի կողմից, իսկ մեկ տարի անց ծիրանի կորիզի միջուկից՝ Ե. Կրեբսի կողմից: Քիմիական կառուցվածքով պանգամաթթուն գլյուկոնաթթվի առաջացրած եթերն է դիմեթիլ-գլիցինի հետ:



Նկար 12.21 Պանգամաթթու:

Հաստատված է այս վիտամինի լիպոտրոպ ազդեցությունը կենդանի օրգանիզմի վրա: Դա պայմանավորված է օրգանիզմում ընթացող դեզմեթիլացման և վերամեթիլացման գործընթացներով: Ֆոսֆոլիպիդները, որոնք անցնում են լյարդի և այլ հյուսվածքների բջիջներ, կորցնում են մեթիլային և ֆոսֆատային խմբերը՝ փոխարկվելով չեզոք ճարպերի: Լիպոտրոպ հատկությունների թուլացումը դառնում է լյարդում և արյունատար անոթների պատերին դրանց կուտակումների պատճառ: Ապացուցված է, որ պանգամաթթուն արդյունավետ մեթիլացնող ազդակ է, իսկ չեզոք ճարպերի վերամեթիլացումը նպաստում է դրանց փոխադրմանը բջջից արյուն:

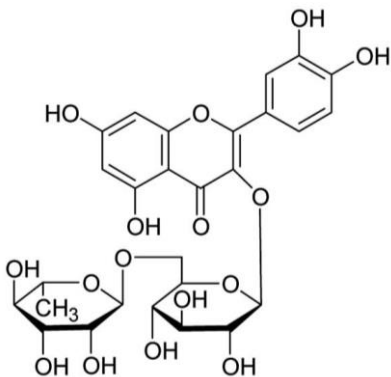
Պանգամաթթվի համար բնորոշ է թունազերծող հատկությունը, որը պայմանավորված է վիտամինի՝ օգանիզմում նյութափոխանակության գործընթացներում առաջացող տոքսիկ նյութերի օքսիդացումը ինտենսիվացնելու ունակությամբ:

Բժշկության մեջ կիրառվում է կալցիումի պանգամատը:

### 12.3.9. Բիոֆլավոնոիդներ (P խմբի վիտամիններ)

Վիտամին P-ն (նկ. 12.22) բիոֆլավոնոիդների մի խումբ է, որը կարգա-

վորում է անոթների թափանցելիությունը՝ ցուցաբերելով C վիտամինին նմանակ կենսաբանական ազդեցություն: Դրանցից մեկը, որն առաջինն է անջատվել Սենտ-Դիերդիի կողմից 1936թ. կիտրոնի կեղևից, ստացել է ռուտին անվանումը: Այլ բիոֆլավոնոիդների հետ (կումարիններ, հեսպիրիդին), որոնց թիվը հարյուրից ավելի է և կառուցվածքով շատ քիչ են տարբերվում միմյանցից՝ այն հանդիսանում է ֆլավոնի ածանցյալ: Բիոֆլավոնոիդները պարունակվում են միայն բուսական բջիջներում, ընդ որում, տարբեր բույսերում՝ տարբեր քանակներով (աղ. 12.15): Օրգանիզմի պահանջն այդ վիտամինի նկատմամբ վերջնականորեն պարզված չէ: Բիոֆլավոնոիդները ներծծվում են բարակ աղիքով և վերածվում են ֆենոլային թթուների:



Մեխանիզմով նմանակելով ասկորբինաթթվին՝ բիոֆլավոնոիդները մասնակցում են կոլագենի սինթեզի կարգավորմանը: Դրանք ընկճում են հիալուրոնիդազը, որը հանգեցնում է միջբջջային շարակցական հյուսվածքների և անոթի պատերի կայունացմանը:

**Նկար 12.22. Ռուտին:**

Բացի այդ, բիոֆլավոնոիդները պաշտպանում են օքսիդացումից աղբյուրները, ցուցաբերում են թունազերծող ազդեցություն՝ ծանր մետաղները ներառելով համալիրագոյացման գործընթացում: Այս վիտամինի անբավարարությունը հանգեցնում է անոթների առաձգականության կորստին, ներմաշկային արյունազեղումների, լնդերի արյունահոսության, իսկ թերվիտամինոզը՝ ուղեկցվում է մկանային ցավերով, ընդհանուր թուլությամբ, շուտ հոգնելիությամբ:

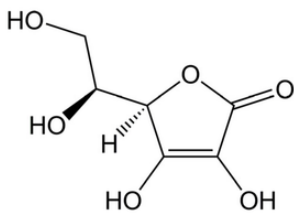
**Աղյուսակ 12.15**

Վիտամին P -ի քանակը որոշ բուսական սնունդում

Սնունդ	Վիտամինի քանակը (մգ/ 100 գ)	Սնունդ	Վիտամին P-ի քանակը (մգ/100գ)
մասուր	680	հաղարջ	330
նարինջ	500	սամիթ	157
կիտրոն	500	գազար	100
խաղող	430	կարտոֆիլ	36

### 12.3.10. Ասկորբինաթթու (վիտամին C)

Վիտամին C-ի (նկ. 12.23) հայտնագործությունն առնչվում է ցինգա (լինդախտ) հիվանդության բուժման հետ: Իսկ վերջինս պայմանավորված է սննդակարգում թարմ բանջարեղենի անբավարարությամբ: XIXդ. վերջում Վ. Պաշլուտինը հերքեց բժիշկների կարծիքն այն մասին, որ ցինգան վարակիչ հիվանդություն է և նշեց պատշաճ սննդակարգի դերը (հագեցած կիտրոնով, թարմ կարտոֆիլով, կաղամբով, լուլիկով, սխտորով և այլն) այդ հիվանդության կանխարգելման առումով:

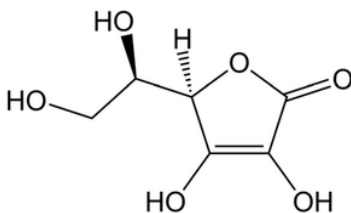


Նկար 12.23. L-ասկորբինաթթու:

Դա գիտնականներին հուշեց նշված սննդամթերքների մեջ փնտրել հակացինգային հատկությամբ նյութ, և որպես այդպիսին հայտնաբերվեց վիտամին C-ն: Շատ են այն կենդանիները, որոնք ունակ են սինթեզելու ասկորբինաթթու, իսկ որոշ տեսակներ՝ ծովախոզուկներն ու կապիկները, այն ստանում են սննդով: Կաթնասուններից այդ վիտամինը ունակ չէ սինթեզելու նաև մարդը: Ասկորբինաթթուն օպտիկապես ակտիվ է և պարունակում է ածխածնի երկու ասիմետրիկ ատոմ՝ առաջացնելով չորս օպտիկական իզոմերներ և երկու ռացեմատ: Առավել ակտիվ ստերիոիզոմեր է L-ասկորբինաթթուն, մինչդեռ մյուսներն ակտիվությամբ զիջում են վերջինիս:

Ասկորբինաթթվի հակավիտամինների քանակը սահմանափակ է, թեև հարկ է նշել, որ արտահայտված հակավիտամինային ակտիվություն է ցուցաբերում D-գլյուկոասկորբինաթթուն (նկ. 12.24):

Վիտամին C-ն գոյություն ունի կենդանի օրգանիզմի շատ հյուսվածքներում, ինչպես նաև բուսական և մանրէային բջիջներում:



Նկար 12.24. D-ասկորբինաթթու (ներհակորդ):

Հասուն մարդու օրեկան պահանջը 80-100մգ է, իսկ մինչև 10 տարեկան երեխաների դեպքում՝ երկու անգամ պակաս: Վիտամին C-ի քանակությունը տարբեր բուսական հումքերում տարբեր է (աղ. 12.16):

Վիտամին C-ի քանակը տարբեր բուսական հումքերում

Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ %)	Սննդատեսակ	Վիտամինի քանակությունը (մգ %)
մասուր	2100	լոռամիրգ	100
կիտրոն	1500	(կլուկվա)	
չիչխան	500	կաղամբ	70
սև հաղարջ	300	կարտոֆիլ	30
կարմիր	250	լոլիկ	25
պղպեղ	200	ծովաբողկ	
մանանեխ			200

Ասկորբինաթթուն ներծծվում է բարակ աղիքով՝ պարզագույն դիֆուզիայի մեխանիզմով և կապվում սպիտակուցների հետ ինչպես արյան հունում, այնպես էլ բջիջներում: Ասկորբինաթթվի վերականգնիչ հատկությունն ուժեղանում է ասկորբինօքսիդազ ֆերմենտի ազդեցությամբ, երբ օքսիդիչ կենսափոխարկումների շնորհիվ այն վերածվում է թթնջուկաթթվի: Վերջինս հետագայում ներառվում է մետաբոլիկ այլ ռեակցիաներում, մինչդեռ նրա անդարձելի օքսիդացման արգասիքները դիկետոգուլոնաթթուն և տրեոնային թթուն են:

Վիտամինն ակտիվ է երեք ձևով՝ ասկորբրնաթթու, դեհիդրոասկորբինաթթու և ասկորբիգեն (ասկորբինաթթվի համալիրը սպիտակուցի հետ), որոնք մասնակցում են բջջային մետաբոլիզմի կենսաքիմիական բազմաթիվ ռեակցիաներին: Այս վիտամինը օրգանիզմի հակաօքսիդիչ համակարգերի բաղադրամասերից մեկն է և մասնակցում է բազմաթիվ վերօքս ռեակցիաների:

Ապացուցված է ասկորբինաթթվի մասնակցությունը նաև կատեխուլամինների (դոֆամինի հիդրօքսիլացում), սերոտոնինի (տրիպտոֆանի հիդրօքսիլացում), ինչպես նաև շարակցական հյուսվածքներում կոլագենի սինթեզի գործընթացում, որտեղ նրա դերը պրոլինի և լիզինի հիդրօքսիլացման գործընթացներին ցուցաբերած մասնակցությունն է: Ասկորբինաթթուն մասնակցում է նաև վահանազեղծի հորմոնների սինթեզին:

Այս վիտամինի և ԱեռՖ-ի մասնակցությամբ երկաթը փոխադրվում և ներառվում է հյուսվածքներում եղած ֆերիտինի կազմում, իսկ աղիքներում  $Fe^{3+}$ -ը վերածվում է  $Fe^{2+}$ -ի:

Վիտամինը C-ն նպաստում է ֆոլատի կոֆերմենտային ձևի՝ ֆոլատից մինչև տետրահիդրոֆոլատի առաջացմանը: Այն օժտված է նաև հակաուռուցքա-

յին և հակաաթերոզեն հատկությամբ:

Վիտամինի անբավարարությունը կարող է պայմանավորված լինել հետևյալ դրոշապատճառներով.

ա) Արտածին (էկզոգեն)՝ սննդում վերջինիս անբավարարությամբ, և բ) ներծին (էնդոգեն)՝ նրա ներծծման ֆունկցիայի խանգարումներով:

C-ավիտամինոզի հիմնական ախտանշանները սպիտակուցային փոխանակության խաթարումներն են, որոնք հանգեցնում են միջբջջային փոխազդույունների փոփոխություններին, անոթների թափանցելիության ախտաբանական աճին: Այս դեպքում հնարավոր են նաև ածխաջրային փոխանակության խաթարումներ, խոլեսթերինից սինթեզվող լեղաթթուների սինթեզի ընկճում և արյան պլազմայում խոլեսթերինի մակարդակի աճ:

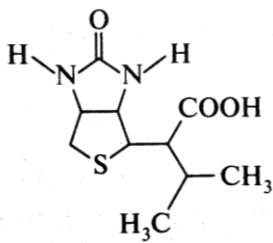
Արյան մեջ վիտամինի մակարդակի նվազման պատճառներն են սաստիկ ցուրտը, շոգը, ծխելը, տենդը, վնասվածքները, պալարախտը, կոնտրացեպտիվ միջամտությունները: Ցինզան բնութագրվում է վերքերի դժվար ապաքինմամբ, պետեխիալ արյունահոսություններով, ցանով, ինչպես նաև պերիֆոլիկուլային արյունահոսություններով (մազերի ֆոլիկուլների շրջանում): Վիտամին C-ի անբավարարությանը բնութագրական է նաև բորբոքված, արյունահոսող և փափուկ լնդեր, ատամների կորուստ, երեխաների շրջանում ոսկրի աճի դանդաղում, չոր մաշկ, հողացավեր և հակում վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ: Յնարավոր է նաև սակավարյունության զարգացում, որը պայմանավորված է օրգանիզմում պահեստավորված երկաթի համապատասխան ֆունկցիաների ակտիվազրկմամբ և բացի այդ, ֆոլաթթվի փոխանակության խանգամամբ: Արձանագրված են ածխաջրային փոխանակության խանգարումներ՝ պայմանավորված գլյուկոզի փոխանակությունը կարգավորող ֆերմենտների կատալիտիկ ակտիվության ընկճմամբ:

Երբեմն հանդիպում են նաև C-վիտամինային թունավորումներ, երբ դրաներն ուծումը գերազանցում է օրեկան պահանջը: Նման դեպքերը դրսևորվում են կատարակտով, պսակային զարկերակների հիվանդություններով, երկաթի գերներծծման դրսևորումներով, երիկամներում առաջացող օքսալատային քարերով:

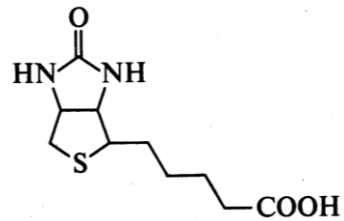
### 12.3.11. Բիոտին (վիտամին H)

Դեռևս XX դարի սկզբին մասնագետների նեղ շրջանում հայտնի դարձավ մի նյութ, որը խթանում էր խմորիչի աճը: Այն անվանվեց բիոտին: 1936թ. Ռ.Կեզլը նույն այդ բիոտինն անջատեց ձվի սպիտակուցից և ստացավ այն բյուրեղական վիճակում: Պ. Գիորգիի կողմից կատարված աշխատանքները (1939-1940թթ.) վերաբերում էին այն սննդային գործոնի հայտնաբերմանը, որն ուղղված էր հուն

ձվի սպիտակուցի տոքսիկ ազդեցությունից և դերմատիտից պաշտպանվելու խնդրին: Այդ գործոնը վիտամին H-ն էր, որի կառուցվածքը 1942թ. հաստատվեց Դյու-Վինյուի կողմից և նա ստացավ վիտամինի բյուրեղական ձևը և պարզեց, որ բիոտինը իդենտիկ է վիտամին H-ին: Բիոտինը իմիդազոլի և թիոֆենի զուգորդված բիցիկլ է, որի կողմնային շղթան վալերիանաթթվի մնացորդն է (նկ. 12.25): Սննդամթերքներում այն գոյություն ունի  $\alpha$ - և  $\beta$ - ձևերով: Չվի դեղնուցից հանված վիտամին H-ը  $\alpha$ -բիոտինն է, իսկ կաթից և լյարդից հանվածը՝  $\beta$ -բիոտինը:



$\alpha$  - բիոտին



$\beta$  - բիոտին

Նկար 12.25

Բիոտինը բնության մեջ լայնորեն տարածված վիտամին է՝ ինչպես բուսական, այնպես էլ կենդանական սննդում: Բացի ձվից և կաթից, այս վիտամինով հարուստ են լյարդը, երիկամները, սուճկը, ծաղկակաղամբը, բրինձը, շոկոլադը (աղ. 12.17):

Աղյուսյակ 12.17

Բիոտինի քանակությունը բուսական որոշ սննդում

Հումքը	Վիտամին H-ի քանակությունը (մգ/100գ)	Հումքը	Վիտամին H-ի քանակությունը (մգ/100գ)
տավարի լյարդ	200	կանաչ ոլոռ	35
հավի ձու (դեղնուց)	30	ազարիկոն	16
կաթ	40	կանաչ սոխ	28
սոյայի պտուղներ	60	գունավոր կաղամբ	17

Կենդանական մթերքներում բիոտինը կապված է սպիտակուցների հետ, իսկ բույսերում՝ ազատ վիճակում է: Օրգանիզմի պահանջն այս վիտամինի նկատմամբ 250մգ է, որի մի մասը ներմուծվում է սննդով, իսկ առավել մեծ բաժինը սինթեզվում է աղիքային միկրոֆլորայով: Այդ պատճառով էլ մարդու դեպ-

քուն քիչ է պատահում բիոտինի անբավարարություն, և ավիտամինոզն ի հայտ է գալիս՝

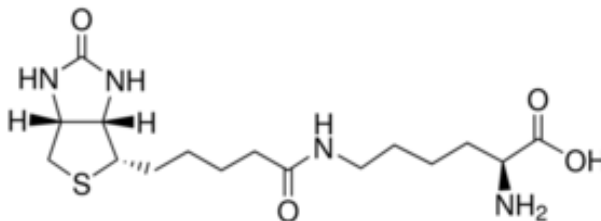
ա) հակաբիոտիկներով և սուլֆանիլամիլամիդներով երկարատև բուժման պրոցեսում առաջացող աղիքների դիսբակտերիոզի արդյունքում,

բ) հում ձվի սպիտակուց հաճախակի օգտագործելու դեպքում, վերջինիս բաղադրության մեջ առկա թունավոր ավիդին գլիկոպրոտեինը՝ կապվելով բիոտինին, խոչընդոտում է վերջինիս ներծծման պրոցեսները:

Բիոտինի անբավարարության դրսևորումներն են՝

1. ճարպագեղձերի արտազատողական ֆունկցիայի խանգարումը՝ սերոնեայի դրսևորմամբ (ճարպի արտազատում մաշկի միջոցով),
2. միալզիա, կոնյուկտիվիտ, թուլություն, հոգնածություն
3. էրիթրոդերմիա:

Բիոտինի կենսաքիմիական դերը դրսևորվում է բիոտինային ֆերմենտների (կարբօքսիլազի) կազմում: Այն նախապես կապվում է լիզինի  $\epsilon$ -ամինախմբի հետ՝ առաջացնելով վիտամին H-ի կոֆերմենտային ձևը՝ բիոցիտինը (նկ. 12.26):



Նկար 12.26. Բիոցիտին:

Բիոտինը, կապվելով ապոֆերմենտների հետ, առաջացնում է ակտիվ կարբօքսիլազների մի շարք, որոնք կատալիզում են կենսաքիմիական ռեակցիաների երկու խումբ:

ա) Ռեակցիաներ, որոնք ընթանում են ԱեռՖ-ի մասնակցությամբ՝ առաջացնելով կարբօքսիլացված բիոտին(կարբօքսիլ խմբերի դոնոր):

բ) Տրանսկարբօքսիլացման ռեակցիաներ, որոնք ընթանում են առանց ԱեռՖ մասնակցության և ավարտվում նրանով, որ բիոտինային ֆերմենտները փոխադրում են կարբօքսիլ խմբերը դոնորից ակցեպտորին (մեթիլմալոնիլ-KoA-կարբօքսիլազա):

Վիտամին H-ը մասնակցում է պուրինների սինթեզին, CO<sub>2</sub>-ի փոխադրման գործընթացին, էական դեր կատարում ճարպաթթուների փոխանակման պրոցեսում՝ կատալիզելով մալոնիլ-KoA-ի առաջացումը ացետիլ- KoA-ից:

Ազատ բիոտինի հիմնական ռեակցիաներից մեկը նրա համալիր առաջացնելու ունակությունն է հավի ձվի տոքսիկ սպիտակուց ավիդինի հետ՝ իրակա-

նացնելով վերջինիս թունագերծումը: Բիոտիմը առանձին վերցրած չի կիրառվում բժշկական պրակտիկայում, սակայն այն հանդես է գալիս պոլիվիտամինային պատրաստուկների կազմում:

H-վիտամինային անբավարարությունը կենդանիների դեպքում դրսևորվում է բրդի պիգմենտազրկմամբ, իսկ ավիտամինոզի զարգացումը դրսևորվում է մաշկի բորբոքմամբ, մազաթափմամբ, էքսուդատիվ դերմատիտի դրսևորումներով, արյան մեջ խոլեսթերինի մակարդակի աճով: Հասուն մարդկանց շրջանում H-ավիտամինոզ չի արձանագրվել, սակայն հիպովիտամինոզ հնարավոր է միայն կանավորների շրջանում, որոնք սննդի հետ ստանում են մեծ քանակով ձվի սպիտակուց, որը պարունակում է ավիդին:



## Օգտագործված գրականություն

1. Մարգարյան Կ.Ս., Ասմանգուլյան Ա.Ա Սարգսյան Ա.Ս. «Սնկերը որպես «Էկզոտոքսին» կրող օրգանիզմներ: Որոշ սնկերի թունաբանական ազդեցության մեխանիզմը»: Մարդու առողջություն VI-րդ ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի կյուրթերի ժողովածու (միջազգային մասնակցությամբ), Երևան, 2007:
2. Մարգարյան Կ.Ս., Սարգսյան Ա.Ս. «Ցիանիդների և ածխածնի օքսիդի թունաբանական ազդեցության համեմատական բնութագրերը, թունազերծման մեթոդները և բուժումը»: Մարդու առողջություն: VI-րդ ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի կյուրթերի ժողովածու (միջազգային մասնակցությամբ), Երևան, 2007:
3. Մարգարյան Կ.Ս. Թունագիտական քիմիա-դասագիրք բուհերի ուսանողների համար. Երևան-2008թ.
4. Բայկով Ա.Վ. Անզգայացնողների ֆարմակոլոգիան ԵՊԲՀ, 2008թ.
5. Բորոյան Ռ.Ղ. Կլինիկական դեղաբանություն, «Չանգակ» հրատարակչություն, 2005:
6. Э. Альберт Избирательная токсичность. перевод с английского. М-Медицина 1989. 400ст.
7. С.А. Куценко. Основы токсикологии. СПб: ООО фолиант -2004, 715с.
8. Токсикологическая химия. под редакции Т.В. Плетеновой и др. М. Геотар Медиа,2005, 509 с
9. Куклин В.Н. Токсикологическая химия. Учеб. пособ. СПб. 2002. 210с.

10. Общая токсикология. Под редакций А.О. Лойта. Санкт-Петербург ЭЛБИ-СПБ. 2006.
11. Луис Дж. Линг, Ричард Ф. Кларк, Тимоти Б. Джон Х. Трестрейл Ш. Секреты токсикологии. Перевод с английского. Под редакцией Е. А. Лутьникожа. Санкт-Петербург. 2006. 376с.
12. Н.Ю. Калина, Н.В. Безручко. Токсикология в таблицах и схемах. Ростов-н/Дону: Феникс.2006.-144с-Высшее образование.
13. Ю.А. Ершов, Т.В. Плетенева. Механизмы токсического действия неорганических соединений, М.Медицина, 1989, 250с.
14. Принципы изучения болезней предположительн химической этиологии и их профилактика// Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 72-Женева: ВОЗ, 1990-76с
15. Е.А. Лужников. Клиническая токсикология. М-Медицина-1999, 413с
16. Лекарственная болезнь. под редакцией проф. Г.Маждракова, проф. П. Попхристова. 1976-София.Медицина и физкультура
17. Полимеры в биологии и медицине. под редакцией Майка Джикинса, перевод с английского О. И Киселевой. Научный редактор рущкого издания Н. Л. Клячко. Москва. Научный мир-2011, 245с
18. Денис В. Парк. Биохимия чужеродных соединении. Пер. с англ. -М.: Медицина, 1983, 288с.
19. Голиков С.Н. , Самоцкий И.В, Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. М-Медицина 1986, 279 с.
20. Гускова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М. 2003, 154с

21. American Academy of clinical Toxicology Ad. Hoc. Committee. Guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning// J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999; 37: 537-560.
22. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of multi-center study//Circulation, 1990; 81: 1744-1752.
23. Bamigade T.A., Langford R.M. Tramadol hydrochloride. An overview of current use// Hosp Med., 1998; 59: 373-376.
24. Benowitz N.L. Lidokaine, mexiltine, and tokainide. In: Haddad L. M. et al (eds). Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 2 nd ed Philadelphia, W. B. Saunders 1990, pp. 1371-1379.
25. Brubacher J.R., Ravikumar P.R. Bania T. et al. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments// Chest., 1996; 110: 1282-1288.
26. Coldberg L. Eurotox Symposiums on the toxicity anturalityocaring Substances Fd Sosmet Toxicol, 1964, 14, 4041-7.
27. Cox J., Wang R.Y. Critical consequences of common drugs. Manifestations and management of calcium channel blocker and beta-adrenergic antagonist overdose // Emerg. Med Rep., 1994; 15: 83-90.
28. Crone O. Poisoning due to tricyclic antidepressant overdosage.//Am. J. Emerg. Med., 1995; 13: 123-126.
29. English Russian Glossary of selected terms in preventive toxicology lent of international Projects. GKNT-Moskow, 1982, 77p
30. Golgfrank L.R., Osborn H.H. Antimalarial agents. In: Goldfrank L.R., Flomenbaum N.A., Lewin N.E. et al (eds): Goldfrank,s

- Toxicological Emergencies, 6th ed Stamford, CT,Appleton & Lange, 1998,pp 741-747.
31. Graham L. Patrick An introduction to Medicinal Chemistry-Ohword Univerity press, 2003. 650p.
  32. J. Clin. Psychiatry, 1998; 59: 25-30.
  33. Hedygson E.A. Textbook of Modern Toxicology-Haboken; Nou Jersey: John Wiley Sons, 2004, 101-347p
  34. Kerns W., Schroeder D., Williams C.et al Insulin improves survival in a canin model of acute beta-blocker toxicity //Ann. Emerg. Med., 1997; 29: 748-757.
  35. Khan F., Alagappan K. Overlooked sources of ethanol// J. Emerg. Med., 1999; 17:985-988.
  36. Kinlay S., Buckley N. Magnesium sulfate in the treatment of ventricular arrhythmias due to digoxin-toxicity//J.Toxicol Clin. Toxicol, 1995; 33: 55-59.
  37. Linden C.H. Digitalis glycosides, In: Ford M., Delaney K.A., Ling L., Erickson T.(eds). Clinical Toxicology. Philadelphia, W.B saunders, 2000, pp 379-390.
  38. Livingston M.G., Livingston H.M. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interections// Drug Safety, 1996; 14: 219-227.
  39. Makin A., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity, 1995;109:
  40. McQuay H., Carrol D., Jaded A.R. et al. Anticonvulsant drugs for management of pain. A systematic review// Br. Msd. J., 1995; 311: 1047-1052.

41. Nolan C.M., Goldberg S. V., Buskin S.E., Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic// JAMA, 1999; 281: 1014-1018.
42. Pearigan P.D., Benowitz N. L. Poisoning due to calcium antagonist. Experience with verapamil, diltiazem, and nifedipine// Drug Safety, 1991; 6: 408-430.
43. Reith D.M., Gawson A.H., Epid D. et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose// j. Toxicol. Clin. Toxicol., 1996; 34:273-278.
44. Schung S.A., Zech D., Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics// Drug Safety, 1992; 7: 200-213.
45. Settle E.C. Antidepressant drugs. Disturbing und potentially dangerous adverse effects//
46. Sporer K.A. Acute heroin overdose// Ann. Intern. Med., 1999; 130: 584-590.
47. Vernace M.A., Bellucci A. G., Wilkes B. M., Chronic salicylate toxicity due to consumption of over-the-counter bismuth subsalicylate // Am J. Med., 1994; 97: 308-309.
48. Woo O.F., Mueller P. D., Olson K. R. et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose// Ann Emerg. Med.,2000; 35: 363-368.
49. Wyte C.D., Berk W.A. Severe oral phenytoin overdose does not cause cardiovascular morbidity// Ann Emerg. Med., 1991; 20:508-512.
50. Essentials of Toxicology/Ed Curtis D. Klassen John B Watkins-NY: Meical Publishing Division, 2003, 535P.

51. Rose J.S. Cocaethylene. A current understanding of the active metabolite of cocaine and ethanol// *Am. J. Emerg. Med.*, 1994; 12: 489-490.
52. Graeme K., Pollack C. Heavy metal toxicity. Arsenic and mercury// *J. Emerg. Med.*, 1998; 16: 45-46. Gerstner H. B., Huff j. E. Clinical toxicology of mercury//*J. Toxicol. Environ. Health*, 1977; 2: 491-526.
53. Hansen D.G., Challoner K.R., Smith D.E. Dapsone intoxication. Two case reports// *J. Emerg. Med.*, 1994;12: 347-351.
54. Bilecker J.D., Neucker K.V.D., Willems J. Neurological aspects of organophosphate poisoning// *Clin Neurol, Neurosurg.*, 1992; 94: 93-103.
55. Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning// *Crit. Care Clin.*, 1999; 15: 297-317.
56. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cyanide toxicity//*Am Fam. Appl. Toxicol.*, 1983.

## Առարկայական ցանկ

ԴԴՏ, 387, 393, 438, 546  
ԴԴԵ, 438  
ԴՄԲԹ, 255

### Ճ

էթակրինաթթու, 162  
էթանոլ, 83, 241, 399, 401  
էթիլենիմին, 553  
էպօքսիդ, 499, 507, 546, 569, 576, 669, 671  
էսմոլոլ, 89, 93, 96  
էտոպոզիդ, 533, 670  
էրգոտամին, 335, 506  
էֆեդրին, 82, 155  
էնկաինիդ, 116  
էնֆլուրան, 82

### »

եռքլորէթիլեն, 330, 405, 455

### Մ

բենզապիրեն, 512  
բենզանտրացեն, 57  
բենզոլ, 18, 29, 41, 74, 75, 87, 195, 224, 327, 328, 368, 379, 498  
բենզոսուլֆամիդ, 19  
բենդիակարբ, 252  
բարբիտալ, 255, 274, 279, 280  
բոտոլլոտոքսին, 240, 307  
բուքադիոն, 196, 225, 226, 335, 383, 455  
բիոցիտին, 613  
բիսոպրոլոլ, 89, 92, 93  
բիսուլֆան, 553  
բիկուկուլին, 253, 254, 255  
բիֆենիլներ, 15, 393, 503, 578, 669  
բրետիլի, 81  
բրոմիդներ, 326, 411, 413

բրիտանական անտիլուիզիտ, 387, 392, 496

.

գենտամիցին, 82, 347, 358

գազոլին, 311

գուանին, 515

գլիօքսալ, 340

գլյուկոկորտիկոիդներ, 465

½

զոպիկլոն, 287

զոլպիդեմ, 287

զիդավուդին, 590

1

դեզիպրամին, 82, 300

դեֆերօքսամին, 60

դապսոն, 46, 310

դոբութամին, 97

դժգույն պոզանկա, 330

դոքսոռուբիցին, 82

դիբենզանտրացեն, 511

դիբենզոֆուրան, 578

դիբրոմէթան, 387, 404, 667

դիգիտոքսին, 81, 111, 112

դիգօքսին, 81, 96, 111, 112, 115, 125

դիգօպիրամիդ, 116

դիագեպամ, 274, 284, 392

դիլթիազեն, 81, 100, 101, 105, 125

դիկլոֆենակ, 167, 383, 425

դիկվատ, 332, 387

դիքլոիզոպրենալին, 87

դիքլորէթան, 329, 330, 387, 405, 455

դիօքսին, 519, 578

դիօքսիններ, 489, 578

դինիտրոբենզոլ, 387

3

ազոտային իպրիտներ, 226, 453, 559, 670



ազոտի օքսիդներ, 450, 455  
ասբեստ, 450, 472  
ալդիկարբ, 252  
ալդրին, 393  
ասբենիզոլ, 82, 145  
ալոպուրինոլ, 50, 334, 335, 387  
ասպիրին, 133, 167, 215, 224, 381, 455, 525  
ալպրենոլոլ, 92  
ալկիլներկուրատներ, 546  
ատենոլոլ, 81, 89, 93, 96  
ատրոպին, 115, 121, 144, 151, 153, 154, 291, 416, 662  
ակրոլեին, 450, 453, 454, 498  
ակրիդին, 493  
ակրիլոնիտրիլ, 387, 453  
ատօքսիլ, 46  
արսենի օքսիդ, 393  
արսին, 195, 199, 335, 453, 455, 495  
արսֆենամին, 41, 42, 392  
արծաթ, 330, 442, 443, 444, 473  
ացերութոլոլ, 89, 92, 96  
ացետարսոլ, 41, 42  
ացետամինոֆեն, 393, 425, 426, 427, 428, 667  
ացեկլոֆենակ, 167  
ացիկլովիր, 213, 387  
ամոնիակ, 18, 186, 453, 454, 455, 592  
ամիոդարոն, 81, 116, 125  
ամիտրիպատիլեն, 387  
ամլոդիպին, 100, 103  
ամֆետամին, 135, 136, 137, 298, 303, 310  
ամֆոտերացին Բ, 82  
անէսթեզին, 131  
անիլին, 18, 24, 179, 183, 184, 195, 511  
աֆլատոքսին, 414, 506, 513, 521  
անտրացեն, 493

## 6

6-մերկապտոպուրին, 436, 528, 554  
6-մոնոացետիլմորֆինը, 291, 294

Ä

ՊԲՄԱ, 606

Ä

թեոբրոմին, 139

թեոֆիլին, 82, 139

A

պենիցիլամինի, 350, 351, 572

պենիցիլին, 12, 74, 196, 211, 310, 330, 333, 348, 349, 350, 351, 352, 356, 364, 455, 572

պենտազոցին, 159

պենտաքլորեթան, 410, 667

Ä

ՊԳԹ, 594, 595

ՊԳԿԹ, 593, 595

ՊԷՏ, 598, 599, 601

ՊԷՎԱ, 606

ՊԱԳԹ, 593

ՊԱՍԹ, 69, 180, 212, 213, 214, 215, 420, 421, 423, 437, 640, 663, 667

ՊԱՑԱ, 590, 591

Ä

թալիում, 242, 330, 387, 455

A

պակլիտաքսել, 598, 606, 607

պարակվատ, 330, 332, 333, 387, 450, 455

պարիլին C, 606

պոլիֆոսֆոնեթերներ, 593

Ä

թորիումի դիօքսիդ, 393

Ä

ՊՈՒ, 600, 601

Ã

թոքային ալյումինոզ, 323  
թիամին, 34, 52, 612, 613, 628  
թիամինպիրոֆոսֆատ, 613, 629

A

պիպեմիդինաթթու, 367

Ã

թիոզուանին, 528

A

պիկրոտոքսին, 253  
պիրազինամիդ, 423  
պիրիդոստիզմին, 251  
պիրիդոքսալ, 9, 222, 223, 258, 259, 634, 635  
պիրիդոքսամին, 635  
պիրիդոքսին, 152, 424, 612, 613  
պիրիթիամին, 34  
պիրոքսիկան, 167, 425

Ã

թիմոլոլ, 81, 89  
թիմին, 515

A

պինդոլոլ, 89, 90, 92  
պսևոտֆեդրին, 82, 155

Ä

ՊԼԳԹ, 600  
ՊԼԿԹ, 596, 598  
ՊԿԹ, 593, 594, 596

ՊԿԼ, 594, 597

## A

պրալիդօքսին, 249  
պրոպաֆենոն, 116  
պրոպրանոլոլ, 81, 89, 114  
պրոպօքսիֆեն, 159  
ուբիքինոն, 626, 672  
ուրսոլ, 492, 568

## Ä

ՊՕԵ, 596

## C

իբոտենաթթու, 416  
իզոպրենալին, 74, 87, 135  
իզոպրոպանոլ, 544  
իզոպրոտերենոլ, 81, 97, 108, 121  
իզոպրոկարբ, 252  
իզոցիանատներ, 546  
իզոնիազիդ, 9, 74, 196, 256, 310, 387, 423, 636  
իզոֆլուրան, 127, 661  
իպրոնիազիդ, 421  
իպրիտ, 476, 495, 507, 559  
իսրադիպին, 100  
իմիպրամին, 82, 387  
ինդոմետացին, 167, 196, 224, 330, 335, 383, 387, 425

## D

D-ալանին, 49, 371

## E

լևոնիցետին, 356, 432  
լևոֆլօքսացին, 82, 166  
ռեֆեկօքսիբ, 167  
ԼԳԴԱ, 240, 291, 304, 665  
լաբետոլոլ, 89, 90, 92  
ռադոն, 488

Է

սաթաթրու, 32  
սախարին, 519

Է

ռալօքսիֆեն, 525  
լամիվուդին, 590

Է

սպարֆլօքսացին, 165, 368  
սպիտակ ստրեպտոցիդ, 39

Է

ՍԻԲՍ, 591, 607

Է

սոտալոլ, 89

Է

լորագեպան, 284  
լուիզիտ, 491, 495

Է

սուլինդակ, 167, 383, 425

Է

լոմեֆլօքսացին, 165, 368  
ռիբոֆլավին, 28, 612, 613, 630, 631  
լիդոկաին, 81, 114, 116, 132, 151, 157, 298  
լիթիում, 317, 320, 330, 335, 373

Է

սիլիցիում, 450  
սիրոլիմուս, 598

## E

ռիցին, 330, 387  
ռիֆամպիցին, 196, 335, 347, 387  
լինոլեինաթթու, 627  
լինոլաթթու, 627

## Է

խինոլին, 19, 259  
խինիդին, 81, 108, 116, 117, 120, 125, 148, 151, 156, 196, 211, 387, 418  
խինին, 74, 117, 196  
սկոպոլամին, 153, 291, 662  
ստիբին, 200, 335  
ստրեպտոմիցին, 74, 82, 347, 358, 359, 468, 574  
ստրիխնին, 14, 142, 253

## Ը

տետանոտոքսին, 240  
կետոռոլակ, 167  
տետրաէթիլկապար, 229, 242, 289, 311, 327  
տետրահիդրոֆոլաթթու, 639  
տետրաքլորէթան, 387  
**տետրաքլորնավալեն, 503**

## Թ

վերապամիլ, 81, 100, 101, 125, 387

## Ճ

տերֆենադին, 82, 145  
տենազեպամ, 284  
**կապար, 7, 15, 16, 83, 181, 195, 226, 230, 232, 233, 234, 238, 242, 325, 330, 335, 386, 473, 486**  
կապույտ հիպոքսիա, 15  
կախնաթթու, 253

## Լ

վալդեկօքսիբ, 167

İ

կարբոպլատին, 330, 558  
կարբօքսիհենոզլորփնենմիա, 544  
կարվեդիլոլ, 89  
կարնուստին, 590  
տամօքսիֆեն, 525  
կանամիցին, 82, 347, 358, 468, 574

I

Կոենզիմ Q<sub>10</sub>, 626

İ

կոբալտ, 35, 235, 237, 274, 636  
կոդեին, 259, 294, 381, 413, 425, 568  
տոլուոլ, 18, 83, 195, 290, 327, 330, 453  
տոլիկաին, 132  
կոլխիցին, 226, 240, 327, 387  
**տոլկաինիդ**, 81  
տոկաինիդ, 116  
տորսենիդ, 378  
կոֆեին, 82, 99, 139, 141, 142, 195, 298, 381, 413

I

վիտամին A<sub>1</sub>, 614  
վիտամին A<sub>2</sub>, 614  
վիտամին B<sub>12</sub>, 35, 113, 191, 212, 213, 214, 235, 260, 425  
վիտամին D<sub>2</sub>, 618, 620  
վիտամին D<sub>2</sub> (երգոկալցիֆերոլ), 618  
վիտամին D<sub>3</sub>, 618, 619, 620  
վիտամին E, 342, 410, 442, 465, 478, 611, 621, 622, 623, 625, 627  
վիտամին K<sub>2</sub>, 624  
վինբլաստին, 226, 531  
վինիլքլորիդ, 387, 393  
վինկրիստին, 226, 531  
ծխախոտի ծուխ, 450  
ծծմբային իպրիտներ, 226, 491

İ

կրեկ, 299, 300  
տրուքսալ, 150

I

ՏԵՖ, 560

Ñ

հեպարին, 205, 228  
հեպտաբլորեպոքսիդ, 577  
հեպտաբլորան, 226, 577  
հերոին, 302, 335, 455  
հեքսաֆտորդիթիլ, 245  
հալոպերիդոլ, 150  
հալոտան, 82, 245, 288, 387, 434  
հիդրազին, 9, 195, 221, 222, 257, 258, 383, 387, 422, 424  
հիդրալազին, 258, 636  
հիդրօքսի միզանյութ, 530

Ø

ՄԴՄԱ, 136, 291, 304

O

ցելեկօքսիբ, 167, 525  
ցեֆազոլին, 354  
ցեֆալեքսին, 354  
ցեֆալոտին, 347  
ցեֆալորոդին, 330, 333, 347, 354  
ցեֆակլոր, 354  
ցեֆոտաքսիմ, 354, 355  
ցեֆտրիաքսոն, 354, 355  
ցիպրոֆլօքսացին, 165  
ցիտարաբին, 529  
ցիտոզին, 515  
ցիկլոսերին, 49, 213, 347, 387, 636  
ցիկլոսպորին, 335, 597  
ցիկլոֆոսֆամիդ, 226, 553  
**ցիրկոնիում, 473**



ցինարիզին, 101, 102  
**ցինկ**, 206, 450, 460, 462, 473  
ՑՅԲԹ, 255

## Ս

մեթիլենային կապույտ, 72, 185  
մեթիլիզոցիանատ, 453, 567  
մեթենոզլորինեմիա, 176, 177, 179, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 196, 210,  
379, 412, 662  
մետադոն, 291, 455  
մետապրոլոլ, 81  
մետամֆետամին, 136, 304  
մետոտրեքսատ, 530  
**մետիցիլին**, 334  
մեքսիլետին, 116  
օզոն, 450, 476, 668  
մազնեզիումի սիլիկատային, 468  
քառաքլորածխածին, 83, 329, 330, 387, 392, 393  
մալոնաթթու, 32  
**մոլիբդեն**, 271  
մորֆին, 159, 291, 293, 294, 455  
մուսցիմոլ, 416  
միացություններ, 14, 15, 24, 29, 31, 42, 59, 61, 109, 171, 201, 226, 240, 245,  
253, 267, 299, 312, 315, 317, 320, 324, 330, 333, 367, 369, 370, 384, 387,  
453, 454, 455, 461, 463, 464, 466, 472, 473, 495, 496, 501, 503, 506, 508,  
511, 514, 521, 523, 544, 546, 565, 566, 621, 662, 664, 665, 666, 668, 669  
միտոմիցին, 535  
քիմոտրիպսին, 30  
քլորալիդրատ, 263, 329, 392, 468  
քլորամբուցիլ, 553  
քլորապիկրին, 455  
քլորարոմազին, 82, 147, 148, 196, 211, 391, 392, 418, 419, 667  
քլորոֆորմ, 83, 195, 241, 326, 328, 329, 387, 392, 393  
քլորֆենիլիզոցիանատ, 567  
օսլա, 298  
օրնիդ, 81  
օձի թույն, 195  
օքսալիպլատին, 558  
օքսոլինաթթու, 367  
օքսպրենոլոլ, 92  
օքսիտինոլին, 19

Վ

Ենթաստիզմին, 251  
Ենտմիցին, 347, 358, 468, 574  
Ֆելոդիպին, 100  
Ֆենազեպամ, 274, 284, 300  
Ֆենացետին, 196, 210, 211, 330, 331, 378, 381  
Ֆենամին, 240  
Ֆենոբարբիտալ, 274, 283, 387  
Ֆենոթիազին, 80, 227, 398, 457  
Ֆենոլներ, 186, 240, 489, 663  
Ֆենիթոն, 81, 116, 125, 387  
Ֆենիլէֆրին, 82  
Ֆենցիկլիդին, 253, 302  
Նալիդիքսինաթու, 164, 367  
Նատրիումի նիտրոպրուսիդ, 11, 301, 304  
Նոզեպամ, 284  
Փոպուրին, 528  
Փոսզեն, 343, 455, 486, 495  
Փոսֆին, 453, 455  
Նոպոկաին, 117, 119, 131, 132, 205, 574  
Նորադրենալին, 70, 74, 97, 112, 134, 135, 155, 156, 559  
Փորմալդեհիդ, 186, 412, 453, 454, 489, 499, 546, 591  
Նորֆլօքսացին, 368  
Փուրոսեմիդ, 162, 376, 378, 457  
Փիբրին, 498  
Փիզոստիզմին, 154, 251  
Փիլոքինոն, 624  
Նիկարդիպին, 100  
Նիկոտին, 9, 14, 27, 38, 68, 144, 176, 207, 208, 240, 247, 259, 264, 265, 422, 524, 612, 613, 633, 634, 672  
**Նիկոտինամիդ, 633**  
Նիտրազեպամ, 274, 284  
Նիտրամինը, 559  
Նիտրոզլիցերին, 133, 301, 459  
Նիմեսուլիդ, 167, 382  
Նիմոդիպին, 100, 101, 102  
Նիֆեդիպին, 100, 101, 103, 387  
Ֆլեկախնիդ, 116, 125  
Ֆլուորոզ, 482

ֆտալաթթվի անհիդրիդ, 387  
ֆտորաֆուր, 226, 529  
ֆտորոթան, 127, 245  
ֆտորուրացիլ, 529  
ֆտորկիտրոնաթու, 33, 434  
ֆտորքացախաթու, 241, 243, 245, 268, 483



ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

**ԲԱԺԻՆ I. ԸՆԿՅՐՈՎԱԿԱՆԸՂԹՅԱՆ ՄԻՄԻԱԿԱՆ ԽԿՁԲՐՆՄՆԵՐԸ..... 18**

- 1.1. Ընկերականությունը սինիական խկզբընմնեհին ծեհաբեհըլ յիհնաթափըլըլննեհ..... 18
- 1.2. Դեղի և կեհնաբանական թիհախնեհի միև ալաիաձըլ կաթեհի կեխակնեհը ..... 20
  - 1.2.1. Վան-դեր-Վալսի կապեր ..... 20
  - 1.2.2. Ջրածնական կապ ..... 22
  - 1.2.3. Իոնական կապ ..... 23
  - 1. 2.4. Կովալենտ կապ..... 23
  - 1.2.5. Իոն-դիպոլային փոխազդեցություններ..... 24
  - 1.2.6. Էլեկտրոնների փոխանցում..... 24
  - 1.2.7. Հիդրոֆոբ փոխազդեցություններ ..... 24
- 1.3. Ադիբեհթիա..... 26
- 1.4. Մեկաբըլիկնեհ, հակամեկաբըլիկնեհ և ցեհմեհկնեհ..... 27
  - 1.4.1. Մետաբոլիտների անալոգներ, ..... 32
    - ստացման եղանակները և ազդեցության մեխանիզմը ..... 32
  - 1.4.2. Հակամետաբոլիտների ուսումնասիրման պատմությունը ..... 36
  - 1.4.3. Սուլֆանիլամիդներ և ֆոլաթթվի այլ ներհակորդներ ..... 40
- 1.5. Ընկերականությունը ձըղծաբեհըլ մեկաբըլիկնեհի այլ նմանակնեհ ..... 48
- 1.6. Ժահզազըլյն միաձըլթըլննեհի ըհը2 նմանակնեհ ..... 52
- 1.7. Մեկաբըլիկնեհին ըթ նմանակ նեհիակըլըլնեհ ..... 53
- 1.8. Դեղի կեհնաբանական հակըլըլըլննեհի ծեհ ազըլըլ գըլծըլննեհ..... 53
  - 1.8.1. Տարածական գործոնների ազդեցությունը լուծելիության վրա ..... 54
  - 1.8.2. Տարածական գործոնների ազդեցությունը խեխատագոյացման վրա ..... 56
  - 1.8.4. Էլեկտրոնային ազդեցությունը իոնացման և վերականգնման գործընթացների վրա ..... 57
  - 1.8.5. Էլեկտրոնային ազդեցությունը ածխաջրածինների կանցերոգեն հատկությունների վրա ..... 58
- 1.9. Մեկաղնեհ կաթըլ նըլըթեհ: Ընկերականությունը նթախըլըլ գըլծըլննեհ ..... 59
  - 1.10.1. Խեխատագոյացնողների քիմիա ..... 63
  - 1.10.2. Խեխատագոյացման ազդեցությունը մետաղների թունավոր..... 64
    - ազդեցության վրա ..... 64
- 1.11. Խեխակազըլյաձըլըլ միըլննեհ, ըլընձ կեհնաբանական ազդեձըլըլըլըլ ծայմանաձըլծաձ է կահբեհ գըլծըլննեհըծ ..... 68
  - 1.11.1. Իզոնիազիդ..... 68
  - 1.11.2. Հակապալարախտային այլ խեխատագոյացնողներ ..... 69
  - 1.11.3. Տետրացիկլիններ ..... 70
  - 1.11.4. Հորմոններ ..... 71
  - 1.11.5. Հիդրալազիմ ..... 72
  - 1.12.1. Կատեխոլամինային ընկալիչներ ..... 75
- 1.13. Մակերևութային երևույթների քիմիա: ..... 77

Թաղանթների վտանգումը կենսաբանական ակտիվ նյութերով .....	77
1.14. Ազակ լադիկալների և ընկիռդաբաի թըղնածըըը նյըըթեի.....	79
<b>ԲԱԺԻՆ 2. ԿԱՂԻԸԿԸՄԻԿԸԸՅԸՆԸ</b> .....	<b>82</b>
2.1. Խիիկ-անըթային համակահգի ախկահահըըննեի .....	82
2.1.2. $\beta$ -ադըենապաշարիչներ: Դրանց կարդիոդեպրեսիվ որոշ հատկանիչներ	85
2.1.3. $\beta$ -ադըենապաշարիչների և դրանց ազդեցության մեխանիզմը .....	87
2.1.4. $\beta$ -համակըըննեիծ $\beta$ -ժաշահիթենեիին անծման կալըըծծամային	88
ալանծմահակըըթըըննեիը .....	88
2.1.5. $\beta$ -ադըենապաշարիչների դասակարգումը.....	90
2.1.6. Ոչ կարդիոսելեկտիվ $\beta$ -պաշարիչներ և նրանցով հարուցվող	90
թունավորումներ.....	90
2.1.8. Ընտրողական $\beta_1$ -պաշարիչներ և նրանց վերականգնման	93
առանծմահատկությունները .....	93
2.1.9.Նման տոքսիդորումներով դրսևորվող դեղային թունավորումներ,	96
հակաթույներ և դրանց ընտրության սկզբունքը .....	96
2.2. Նիկահկնեի և նիկիկնեի.....	98
2.2.1. Նիտրատներով հարուցվող հիպոքսիայի քիմիական լուսաբանումը ....	98
2.2.2. Նիտրատներով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ .	100
2.3.Կալծիըընի նեիհակըըննեի և դիանծ դախակահգման խկըըըննեիը .....	100
2.3.1. Ընտրողականության տեղաշարժերի հանգեցնող կառուցվածքային	103
փոփոխություններ .....	103
2.3.3. ԿՆ-երի անհամատեղելի զուգակցումները, թունայնության	108
դրսևորումները և հակաթույների ընտրության սկզբունքները .....	108
2.4. Խիկային գլիկըզիդնեի.....	110
2.4.1 ՍԳ-ով հարուցվող թունավորումներ .....	113
2.4.2. Սրտային գլիկոզիդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող	114
հակաթույներ .....	114
2.5. Հակաալիթմիկ դեղեի .....	117
2.5.1. Հակաառիթմիկների դասակարգումը.....	117
2.5.2. Խիմիդին .....	118
2.5.4. Խիմիդինային թունավորումների դեպքում ցուցաբերվող միջոցառումներ	120
.....	120
2.5.5.Նովոկահնամիդ .....	120
2.5.7. Լիդոկահնի մետաբոլիկ առանծմահատկությունները և թունավոր	122
հետևանքները .....	122
2.5.9. Իզ խմբի հակաառիթմիկներ .....	124
2.5.10. Ամիոդարոն .....	125
2.5.11. Օրնիդ .....	126
2.6. Ընդհանըընի անզգայածըընեի .....	127
2.6.1. Ֆտորոթան .....	127
2.6.2. Էնֆլուրան և իզոֆլուրան.....	128
2.7. Կեղային անզգայածըընեի .....	129

2.7.1. Տեղային անզգայացնողների ազդեցության մեխանիզմները .....	131
2.7.2. Տեղային անզգայացնողների կարողորդարեսիվ ազդեցությունը .....	132
2.7.3. ՏԱ-երի որոշ ներկայացուցիչներ: Կոկաին.....	133
2.8. Խիմժաբըմիմեկկնեհ .....	135
2.8.1. Խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկներ: Ամֆետամիններ.....	137
2.8.2. Էֆեդրին .....	138
2.9. Հըզեխթանիթենեհ (մխանկինի մեթիլածծած ածանծյալնեհ) .....	140
2.9.1. Կոֆեինոլ թունավորումների դեպքում իրականացվող միջոցառումներ .....	143
2.10. Հակախըլինեհզիկ դեղեհ .....	144
2.10.1. Հակահիստամինային դեղեհ.....	145
2.10.2. Հակապսիխոտիկ դեղեհ (նեյրոլեպտիկներ).....	148
2.10.3. Նեյրոլեպտիկներից առաջացող սրտային առիթմիաների դեմ կիրառվող միջոցներ .....	152
2.10.4. Հակապարկինսոնիկ դեղեհ.....	153
2.10.5. Տրոպանի ածանցյալներ (ատրոպին, սկոպոլամին).....	154
2.11. Հակադեժեխանկնեհ .....	155
2.11.1. Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ.....	157
2.12. Յթիըիդնեհ .....	160
2.12.2. Տրամադոլ .....	161
2.12.3. Օպիոիդային թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ....	162
2.13. Խիհկ-անըթային ախսկահահըդնեհ մլըհալ հիդիակըծ.....	162
2.14. Միզամըղընեհ .....	163
2.15. Նկըիխինըլըննեհ .....	165
2.16. Հականեըժախսկիկ կահդիըկըմխիկ հակաբիըկիկնեհ .....	167
2.17. Կահդիըկըմխիկըթյըղն ձըղծաբեհըղ ըթ խսեհըիդային.....	167
հակաբըիբըմային (ըսՀԲԴ) դեղեհ.....	167
2.18. Գըհկի թըղյն .....	170
2.19. Խիհկ-անըթային համակահզի խաթահըղմնեհը ՆՅՄ-եհըծ թըղնածըիըղմնեհի դեժմըղմ.....	172
2.20. Խիհկ-անըթային ախսկահահըղմնեհ մեկաղական միաձըղթյըղըննեհըծ .....	172
2.20.1. Արսենի միացություններ.....	172
2.20.2. Բարիումի միացություններ .....	172

**ԲԱԺԻՆ 3. ՀԵՄԱԿԸԿԸՄԽԻԿԸԴԹՅԸՆ..... 174**

3.1. Հեմըզլըբինի ըըղնկծիայի խանզահըղմնեհը .....	174
3.2. ՀեՄ- թթծածին խնամակծըղթյան ծիա ազդըղ գըիծըննեհը .....	175
3.3. Մեթեմըզլըբինեմիան և նիա ալաիածման ժակճալնեհը .....	176
3.4. Բնածին և ձեւըբեհըծի մեթեմըզլըբինեմիանեհ.....	178
3.4.1. Բնածին մեթեմոզլըբինեմիա .....	178
3.4.2. Ձեռքբերովի մեթեմոզլըբինեմիա .....	180
3.5. Խըղնահեմըզլըբինեմիա .....	181
3.6. Դեղային ժըիմիիըղըիա .....	182
3.7. Մեթեմըզլըբինեմիա հահըղըղ մյըթեի ըիըշ նեհկայաձըղծիթնեհ .....	183
3.7.1. Նիտրիտներ և նիտրատներ.....	183

3.7.2. Արոմատիկ ամիւններ և դրա ածանցյալները .....	185
3.7.3. Դապսոն .....	185
3.7.4. Նատրիումի միտրոպրուպիդ .....	186
3.7.5. Միատոմ և բազմատոմ ֆենոլներ, քլորֆենոլներ, կրեզոլներ .....	187
3.7.7. Օզոնություն ցուցաբերելու սկզբունքները .....	189
3.8. Թըղնածոթըղմնեհ ազրկի անյիզանական միածոթըղմնեհը .....	190
3.9. Կահբյմխի հեմըզլըբիմեմիա .....	192
3.9.1. Շնոլ գազով թունավորման ախտածնությունը .....	192
3.9.2. Շնոլ գազի հայտնաբերման եղանակները արյան մեջ և թունավորված տեղանքում.....	193
3.9.3. Արյան մեջ կարբոքսիհեմոգլոբինի հայտնաբերման սպեկտրալուսաչափական մեթոդ .....	194
3.9.4. Շնոլ գազի քանակական որոշումը թունավորված տեղանքներում .....	195
3.9.5. Շնոլ գազով թունավորումների բուժումը և կանխարգելման մեթոդները .....	195
3.10. Այան ձևածոթ կահեեի ճանակական փըփըխըթըղմնեհ .....	196
3.10.2. Առաջին խմբի որոշ թույների համառոտ բնութագիրը: .....	197
Արսեն և դրա միացությունները .....	197
3.10.3. Ֆոսֆին .....	200
3.10.4. Ստիբին .....	201
3.10.5. Բիսմութ և դրա միացությունները .....	201
3.11. Յծի թըղմ .....	202
3.13. Հեմըլիզ ալաիածնըղ դեղեեի II խըղմբ .....	208
3.13.1. Լևոմիցետին .....	208
3.13.2. Պարա-ամինաֆենոլ և նրա ածանցյալներ .....	210
3.14. Իմըղնաալեեզիկ հեմըլիկիկ խակածաիըղմըթըղմ հահըղծըղ թըղնածոթ նյըթեեի III խըղմբ.....	212
3.15. Դեղային մեգալըբըլըխկային խակածաիըղմըթըղմ .....	213
3.15.1. Պ-Ամինասալիցիլաթթու (ՊԱՍԹ) և նրա ածանցյալները .....	214
3.15.2. Ասպիրին .....	216
3.16. Խիմիդին .....	219
3.17. Նըղկլեըզիդային դահծելի կհանխկիիթկազի աեզելակիթմեհ .....	221
3.18. Իզընիազիդային ախկահահըղմնեհ .....	222
3.18. 1. Իզընիազիդով հարուցվող սիդերոբլաստային անեմիա .....	223
3.19. Թիըմբըծիկըթեմիա .....	224
3.19.1. Դեղային թրոմբոցիտոպեմիա .....	224
3.19.2. Տոքսիկ թրոմբոցիտոպեմիա .....	225
3.20. Ասլախկիկ փըփըխըթըղմնեհ ըխկհածըղծըղմ .....	226
3.21. Դեղային կըմխիկ ժանծիկըթեմիա .....	227
3.22. Դեղային կըմխիկ լեյկըթեմիա և ազհանըղլըծիկըզ .....	228
3.23. Դեղային կըազըղլաթաթիա .....	228
3.23.1. Վարֆարին և սուպերվարֆարիններ .....	229
3.24. Լեյկեմիա .....	230
3.24.1. Բենզոլ և նրա արյան ախտածնություն հարուցող մեխանիզմները ....	230
3.24.2. Կապարը և նրա միացությունները .....	231



3.24.3. Ալյումինը և նրա միացությունները .....	236
3.24. 5. Կոբալտը և դրա միացությունները.....	236

**ԲԱԺԻՆ 4. ՆՅԱԿՈՒԿԱԿԱՆ ԵՎ ԵՆԿՆՈՒԿԱԿԱՆ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԵՆԿՆՈՒԿԱԿԱՆ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒՄ 239**

4.1. Նյախոսային թողյունի և նյախոսակրմխիկ գրեհորթաձևների ընդհանուր բնութագիրը .....	240
4.2. Նյախոսակրմխիկ ժրծեսնների դիսկրիպցիաները.....	242
4.2.1. Սուր նյարդատոքսիկ պրոցեսներ .....	242
4.2.2. Քրոնիկական նյարդատոքսիկ պրոցեսներ .....	243
4.3. Չնճրղմային համախտանիշ հաճախորդ կրծնաբանական .....	243
4.3.1. ԿՆՅ-ում դրոման պրոցեսները գերակտիվացնող.....	244
կրծնաբանականներ .....	244
4.4. Ըղղեղի խլիճների կալորիալ և ակտիվացնող նյութեր .....	246
4.4.1. Ֆոսֆորոզանական միացություններ (ՖՕՍ) .....	246
4.4.2. ՖՕՍ-երի թունավոր ազդեցության խլիճների և ոչ խլիճների մեխանիզմները .....	247
4.4.3 ՖՕՍ-երով թունավորումների կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները և կիրառվող սպեցիֆիկ հակաթույները.....	249
4.4.4. Ֆոսֆորոզանական միջատազերծիչներ.....	251
4. 4.5. Կարբամատներ .....	252
4.5. Ըղղեղի գլղկամակերպիկ համակարգի ակտիվացնող նյութեր .....	253
4.6. ԿՆՅ-ը նյախոսային գիզափրճանճը ժաշակող կրծնաբանական.....	254
4.6.1.ԳԱԿԹ-երի սինապսների վրա ազդող նյութեր .....	255
4.6.2. Ցնցունային բարբիտուրատներ .....	256
4.7. ԳԱԿԹ-ի խիճների նեհակրիպցիան.....	256
4.7.2. Իզոնիազիդ.....	258
4.7.3. Պիրիդոքսալֆոսֆատի ներհակորդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներ .....	260
4.8.Ամրնիակը և նրա կրմխիկ ազդեցության մեխանիզմը .....	261
4.9. Գլխիմեղիկ խիճների ծեղ ազդող կրծնաբանական.....	263
4.10. Նիկոտինային թողնաժրծան մեխանիզմի ալանձնահակկրթողը.....	265
4.11. Ըղղեղի կենտրոնական խախտող թողնեղ .....	268
4.11.1. Ֆտորոզանական միացություններ .....	268
4 11.2. Ցիանիդներով և ածխածնի մոնօքսիդով (CO) հարուցված թունավորումների համեմատական բնութագրերը .....	269
4.11.3. Ցիանիդների թունազերծան մեխանիզմները.....	272
4.11.4 Ցիանիդներով թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթույներ .	274
4.12. Խեղանկի հիմնական ազդեցությամբ դեղեղ և նեհաժրծ ժայմանաժրծած թողնահաճը.....	275
4.12.1. Սեդատիվ հիպնոտիկ դեղերի առաջին խումբ .....	276
4.12.2. Բարբիտուրատներ .....	279
4.12.3. Բարբիտուրատների սուր և քրոնիկական թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումները.....	284
4.12.4. Բենզոդիազեպիններ .....	284
4.12.5. Ցիկլոպիրոլոնի և իմիդազոպիրոլոնի ածանցյալներ.....	287

4.13. ԿՆՅ-ի ծհա ըթ խժեձիճիկ ազղեձղթըղն ձղղձաբեհըղ նըղթեհ	289
4.13.1. Ոչ էլեկտրոլիտներ	289
4.13.2. Արոմատիկ աձխաջրաձիճներ	290
4.14. Յըզեղիլեձսիկներ	291
4.14.1. Էյֆորիաձիճներ: Օպիատներ և օպիոիդներ	292
4.14.2. Պրոմեդոլ	297
4.14.3. Կոկաին և նրա տարաձևությունները	298
4.14.4. Կոկաինը հայտնաբերող կենսաբանական հունբեր	301
4.14.5. Կոկաինով թունավորումների դեպքում ցուցաբերվող առաջին օգնությունը	302
4.14.6. Սետադոն	302
4.15. Յալըղձիճներ	304
4.15.1. Ֆենցիկլիդին (PCP)	304
4.15.2. Անֆետամիններ	305
4.15.3. D-լիզերգինաթթվի դիեթիլամիդ (ԼԳԴԱ)	306
4.16. Ժեհիճեհիկ յոզան-համակահզեհի նյահոլային	307
կահզաձղղըղ խաթահըղ նըղթեհ	307
4.16.1. Օձի թույն	307
4.16.2. Բոտուլոտոքսին	308
4.17. Իընային անձըղղիճեհի ժաշահիթեհ	309
4.17.1. Սաքսիտոքսին	310
4.17.2. Տետրոդոտոքսին	311
4.18. Մըղնիկական նյահոլակըղմիկ ժըղձեխճեհ	312
4.18.1. Տըքսիկ հարարմատային նյարդախտ հարուցող նյութեր	312
4.18.2. Աղրիամիցին	313
4.18.3. Վինկրիստին	314
4.19. Կաթահի միաձղղթըղնեհ	317
4.20. Լիթիըղմի միաձղղթըղնեհ	319
4.21. Մանզանի միաձղղթըղնեհ	322
4.22. Ալըղմիըղ և նհա միաձղղթըղնեհը	325
4.23. Թալիըղմի միաձղղթըղնեհը	327
4.24. Ծիճիլ մըղեհիդ	327
4.25. Ծձմբաձխաձիճ (CS <sub>2</sub> )	328
4.26. Գազըլին	329
4.27. Կըլխիձիճ	329

**ԲԱԺԻՆ 5. ՆԵՆՅԸԿԸՄԻՏԻԿԸՂԹՅԸՆԵՒՆ** ..... **331**

5.1. Յոզանի ցիզղըղզիական ըըղը ալանձնահակկըղթըղնեհը	333
և նհանձ ծհա ազղըղ զըղձըղնեհը	333
5.2.1. Նեֆրոտոքսիկության կենսաքիմիական մեխանիզմը	335
5.2.2. Նեֆրոտոքսիկության ինունաբանական մեխանիզմը	335
5.2.3. Նեֆրոտոքսիկության հենոդինամիկական մեխանիզմները	336
5.2.4. Թունավոր ազղեցության դրսևորումները	336
5.3. Եհիկամային, նախաեհիկամային և ահկաեհիկամային ժակճալնեհըձ ժայնանաձղղոհաձ խըղի Եհիկամախկ	338

5.3.1. Քսենոբիոտիկի նեֆրոտոքսիկության գնահատումը .....	339
5.4. Ընդ նենհըկըմխիկանկնեի բնըթագեիը.....	340
5.4.1. Միատոմ սպիրտներ: Մեթիլ սպիրտ (կարբինոլ) .....	340
5.4.2. Էթիլենգլիկոլ.....	342
5.5. Ածխահածոնեի հալըգենածանայլնեի.....	345
5.5.1. Քլորոֆորմ .....	345
5.5.2. Եռքլորեթիլեն ( $Cl_2C=CHCl$ ).....	346
5.5.3. Քառաքլոր եթիլեն (պերքլորեթիլեն) .....	347
5.5.4. Մեթիլենքլորիդ (դիքլորմեթան) .....	347
5.5.5. Քառաքլորածխածին .....	348
5.6. Եհիկամնեի դեղային ախկահաեըմնեի .....	348
5.6.1. Հակաբիոտիկներ .....	349
5.6.1.3. Տետրացիկլիններ.....	359
5.6.1.4. Ամինագլիկոզիդներ.....	361
5.6.1.5. Պոլիմիկսիններ .....	365
5.6.1.6. Ցիկլոսպորին .....	366
5.6.1.7. Հակաբիոտիկային երիկամախտի դեպքում կիրառվող միջոցներ .....	367
5.7. Հակամանեղային դեղեի.....	367
5.7.1. Սուլֆանիլամիդներ: Երիկամաթունայնությունը պայմանավորող գործոնները .....	367
5.7.2. Խինոլիններ և խինոլոններ .....	369
5.7.3. Նիտրոֆուրաններ .....	372
5.7.4. Ցիկլոսերին .....	374
5.8. Ալըժըդիիըլ .....	375
5.9. Լիձին .....	376
5.10. Միզամըղընեի .....	377
5. 5.11. Անալգետիկ նեֆրիտ (երիկամաբորբ).....	381
5.12. Ըթ ընկըղական ըեւՅԲԴ-ըժ գահգաձըղ եհիկամախկեի .....	384
5.13. Նենըթըղնայնըթըղըն հաեըղձըղ մեկաղական միաձըթըղըննեի .....	387
5.13. 1. Սնդիկի անօրգանական միացություններ .....	387
5.13.2. Ցիսպլատին .....	388
5. 13.3. Կապարային նեֆրոպաթիա .....	389
5.13.4. Լիթիում .....	389

**ԲԱԺԻՆ 6 . ՀԵԺԱԿԸԿԸՄԽԻԿԸՂԹՅԸՆ .....** **390**

6.1. Հեժակըկըմխիկանկնեի ազդեձըթյամբ ձևաձըղը .....	392
ախկաբանական ծիճակնեի .....	392
6.1.1. Ստեատոզ .....	392
6.1.2. Նեկրոզ.....	393
6.1.3. Խոլեստազ.....	394
6.1.4. Ֆիբրոզ .....	395
6.1.5. Կանցերոզենեզ .....	396
6.1.6. Թունավորումների ժամանակ կիրառվող հիմնական միջոցառումները .....	396
6.2. Հեժակըկըմխիկանկնեի և դիանձ ազդեձըթյան ժայմաննեիը .....	396
6.2.1. Հեպատոտոքսիկությանը նպաստող գործոններ .....	397

6.3. Լյառի դեղային ախտահանողներ	398
6.3.1. Ցուցաբերվող առաջին օգնությունը և կանխարգելումը	402
6.4. Դեթակընմիկանցների ալանոնի նեկայածրոթներ	402
6.4.1. Էթիլ սպիրտ	402
6.4.2. Էթանոլի հայտնաբերման եղանակներն արյան մեջ	404
6.4.3. Իզոպրոպանոլ	406
6.4.4. Ամիլ և իզոամիլ սպիրտներ	407
6.5. Հալըգենալկաններ	408
6.5.1. Դիբրորեթան և դիբրոմեթան	408
6.5.2. Դիբրոթանի և դիբրոմեթանի թունավորումների դեպքում կիրառվող միջոցառումներ	411
6.5.3. Քառաքլորմեթան	412
6.5.4. Միջոցառումներ տետրաքլորածխածնով հարուցված թունավորումների դեպքում	414
6.5.5. Տետրաքլորեթան և պենտաքլորեթան	414
6.5.6. Վինիլքլորիդ ( $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ )	415
6.6. Լյառի ախտահանող անդիդոգեն հրմըններ և խկեհրդային անաբըլիկ դեղեր	415
6.7. Նենըլներ	416
6.8. Անլակըմբին	417
6.9. Թըղնածրի խնկե	418
6.10. Լյառի ախտահանող կազնաթամահիթներ	421
6.10.1. Ամինազին (քլորպրոմազին)	422
6.10.2. Լյարդի ախտահարում բարբիտուրատներով	424
6.11. Լյառի ախտահանող հակաթալահախկային դեղեր	424
6.11.1. Պարա-ամինասալիցիլաթթու (ՊԱՍԹ) և նրա ածանցյալները	424
6.11.2. Իպրոնիազիդ	425
6.11.3. Իզոնիազիդ	426
6.11.4. Պիրազինամիդ	428
6.11.5. Հիդրազին հիդրատ	428
6.12. Ըեհրդ-ի նեկայածրոթներ	429
6.12.1. Պարացետամոլ (ացետամինոֆեն)	429
6.12.2. Պիրազոլոնի ածանցյալ դեղեր: Բուբադիոն	433
6.12.3. Ատոֆան (ցինկոֆեն)	434
6.13. Լյառի ախտահանող հակաբիդկիկներ	434
6.13.1. Տետրացիկլիններ	435
6.14. Լյառի ախտահանող խըղընամիդներ	436
6.14.1. Հակադիաբետիկ սուլֆանիլամիդներ	437
6.14.2. Հակաթիրեոիդային սուլֆանիլամիդներ	437
6.15. Լյառի ախտահանող անզգայածըղներ	438
6.16. Դեղին ըրխըն	439
6.17. Լյառի ախտահանող հակամիկըկիկ միդներ	439
6.18. Լյառի ախտահանող հակամակահիթներ	440
6.19. Հակաբըղնածրի միդներ	441
6.20. Լյառի ախտահանող խինիներ	442

6.21. Մլրնիզանական ժեխիծիդնեհ	442
6.22 Լյառիդի ախկահահըդմ ծանի մեկադնեհըծ	444
6.22.1. Ոսկին և նրա դեղաձևերը	444
6.22.2. Արսենը և նրա միացությունները	446
6.22.3. Արծաթ և նրա միացությունները	447

**ԲԱԺԻՆ 7. ԺՐԼՍԱՆԸԿԸՄԻԿԸՂԹՅԸՂՆ..... 450**

7.3. Մխենըբիլկնեհի և կենխաբանըհեն ակկիծ նյըղթեհի կենխալիբխահկըդմը	452
7.4. Մխենըբիլկնեհի ժահեխկաձըղըդմ և սլիհենխը թըմեհըդմ	453
7.5. Շնթալական համակահզի միմիական ախկաձըղթյան	455
հիմնական ձևեհը	455
7.5.1. Սուր ինհալացիոն ախտահարումներ	455
7.5.2. Ախտահարման տեղայնացումը	457
7.5.3. Քիմիական թըբարթը առաջացնող նյութեր	458
7.5.4. Թըբերի այտուց հարուցող նյութեր	459
7.5.5. Թըբերի դեղային այտուց	461
7.5.6. Սուր շնչառական անբավարարություն	463
7.6. Ընըշ ժըղլՄանըկըմխիկանկնեհի հակիհծ բնըթագիեհը	465
7.6.1. Ցիմկ և նրա միացությունները	465
7.6.2. Ակրիլոնիտրիլ ( $CH_2=CH-CN$ )	467
7.6.3. Տիտանի միացություններ	468
7.6.4. Նիկելը և նրա միացությունները (Ni)	468
7.6.5. Նիկել կարբոնիլային համալիրներ	468
7.6.6. Պարակվատ	469
7.6.7. Դիկվատ	470
7.7. Թմհաբեհ անալգեիկնեհ	472
7.8. Խիլիծիըդմ և նհա միաձըղթըղնեհը (խիլիկըզ)	473
7.9. Չեմեմկային ժնմըկընիըզ	475
7.10. Աձեկըն	475
7.11. Բեմզիմ	476
7.12. Ալըղմիմը և նհա միաձըղթըղնեհը	476
7.14. Չիկընիըդմի միաձըղթըղնեհ	478
7.16. Կադմիըդմի (Cd) ինհալաձիըն ախկահահըղնեհ	478
7.16. Ախկահահըղմ ծծմբային իժիկըծ	479
7.17. Թթաձիմ և յզըն	481
7.18. Մլրհ	484
7.21. Մլրեժիկիմ	490
7.22. ժըղլմանըկըմխիկ այլ նյըղթեհ	491
7.22.1. Ծծմբային և ծծմբական անհիդրիդներ	491
7.22.2. Ազոտի օքսիդներ	492
7.22.3. Ամոնիակ	492
7.23.4. Ծխախտտի ծուխը և ռադոնը	493

**ԲԱԺԻՆ 8. ԴԵՅԱԿԸՄԻԿԸՂԹՅԸՂՆ..... 494**

8.1. Մխենըբիլկի ազդեձըղթյան ըղղիմեհը	494
--------------------------------------	-----

8.2. Միմիական դեհմակիւնեհ	495
8.3. Ալեհզիկ դեհմակիւնեհ	497
8.4. Նըկըդեհմակիւնեհ	498
8.5. Կըմխիդեհմեհ	498
8.6. Ախակահեղըմ ահիսեմյիզանակամ միաձըթըղննեհըժ	500
8.6.1. Լուիզիտ	501
8.7. Ախակահեղըմ յիզանակամ լըղժիթնեհըժ	503
8.8. Ախակահեղըմ ալդեհիդնեհըժ	503
8.9. Ախակահեղըմ էթմխիդնեհըժ և էթմխիդային խեժեհըժ	504
8.10. Ախակահեղըմ թթըղնեհըժ	505
8.11. Նըրիխիլիկակնեհ	506
8.12. Ախակահեղըմ հիմնեհըժ	506
8.13. Նկալաթթժի անհիդրիդ	507
8.14. Բազմահալեզեմնաձած, բազմաձիկլիկ աժխահաժիմնեհ	507
8.14.1. Քլորացված նավթալեններ և բիֆենիլներ	507
8.14.2. Բազմաքլորացված բիֆենիլներ	508
8.15. Նիկել (Ni) և դիա միաձըթըղննեհ	508
8.16. Մըմը (CR) և դիա միաձըթըղննեհը	509
8.17. Չիմկի մըրիիդ	510
9.1. Կանձեհըզեմնեհի դախակահզըղմը	511
9.2. Միմիական մըղկազեմեզ	514
9.3. Մաղձեղաձմըղթըղմ հահըղձըղ գըհձըմնեհ	515
9.3.1. Քաղցկեղաձմըթյան պատմըթյունը և զարգացըմը	516
9.4. Միմիական ըղըղձմազըյաձման մեխանիզմնեհը	517
9.4.1. Մետաբըլիզմ	517
9.4.2. Քիմիական կառըցվաժքի և կանցերոզեմ ակտիվըթյան կապը	518
9.4.3. Ազատ ռադիկալներ և թթվաձմային ազրեսիվ ձևեր	519
9.4.4. Ակտիվ ռադիկալների և թթվաձմային ազրեսիվ ձևերի մասնակցըթյունը բազմափըղ կանցերոզեմեզըմ	519
9.5. Կեկային մըղկաձիանեհ	520
9.5.1. Լրացըցիչ նըկլեոտիդների ներառըմը կամ անջատըմը	521
9.5.2. ԴՆԹ-ի ռեպարացիա	521
9.6. Էթիզեմեկիկ կանձեհըզեմնեհ	522
9.7. Մաղձեղի բազմափըղլայնըթըղմը	522
9.7.1. Հարըցըմ	522
9.7.2. Պըրմոցիա	523
9.7.3. Պըրզրեսիա	524
9.8. Կըկանձեհըզեմ գըրիձըմնեհ	524
9.9. Կանձեհըզեմնեհի դախակահզման այլ մըկեձըղմնեհ	526
9.9.1. Կանցերոզեմների տարաձվաժըթյունը	527
9.9.2. Կանցերոզեմ գըրժոնների հայտնաբերըմը	527
9.9.3. Կանցերոզեմ պըտեմցիալ	528
9.9.4. Կանցերոզեմ ռիսկի գնահատըմը	528
9.10. Ծխախըկի ժըղխը ըիժեխ միմիական կանձեհըզեմ	528
9.10. 1. Ծխախտի ժխի կանցերոզեմները	528

9. 10. 2. Ծխախոտի կանցերոզենության մեխանիզմը .....	529
9.10. 3. Միջամտություն ծխախոտով հարուցված կանցերոզենոզին .....	529
9.11. Քաղցկեղի քիմիական կանխարգելումը և հիմնական ուղղությունները	530
9.11.1. Քիմիաբերապիայի (քիմիաբուժության) միջոցները .....	530
9.11.2. Քիմաբերապիայի ազդեցության մեխանիզմները .....	530
9. 12. Հակամեկաբըլիկներ .....	531
9.12.1. Հակամետաբոլիտների դեղաբանությունը և կլինիկական կիրառումը	531
9.12.2. Սուր թունայնությունը .....	531
9.12.3. Կողմնակի ազդեցությունների կլինիկական վերահսկումը .....	532
9.13. Բնական հակամեղմախիկ միոնոմերներ .....	536
9.13.1. Սուտազենների ազդեցության մեխանիզմները բջջի կենսացիկլի տարբեր փուլերի վրա .....	536
9.13.2. Vinca-ի ալկալոիդներ .....	537
9.13.3. Պակլիտաքսել .....	538
9.13.4. Էտոպոզիդ .....	538
9.13.5. Բլեոմիցին .....	539
9.13.6. Մետոտրեքսատ .....	539
9.13.7. Բրունեոմիցին .....	540
9.13.8. Միտոմիցին .....	540
9.14. Թաիրոսիկ նրհազոյաձողթյոլոնների ալաիաձմանը .....	540
նժախկըլ ալլ գըհձըններ .....	540
9.15. Միոնը (CR) և դիա միաձողթյոլոնները .....	546
9.16. Նիկելը (Ni) և նիա միաձողթյոլոնները .....	548
9.17. Իզոթիոթիլ խժիկ .....	549
9.19. Ծիմիլ սլըհիդ .....	549
10.1. Իմընակըմֆիկըթյոլոն .....	550
10.1.1. Իմունատոքսիկություն ցուցաբերող նյութեր .....	551
10.2. Իմընային համակահգի յոգաններ և հյըղխձձմներ .....	552
10.3. Իմընային համակահգի գըհձողնեըթյոյալ ալանձնահակկըթյոլոնները .....	555
10.4. Իմընակըմժեկենկըթյոլոն .....	556
10.5. Իմընաընկճըլմ .....	557
10.5.1. Իմունաընկճող դեղամիջոցներ .....	558
10.5.2. Մերկապտոպուրին .....	559
10.5.3. Ազաթեոպրին .....	560
10.5.4. Ցիկլոսպորին .....	560
10.5.5. Տակրոլիմուս .....	561
10.5.6. Կոլխիցին .....	561
10.6. Պլատինը և նրա միացությունները .....	562
10.7. Ալինակիկ ազըկային իժիկներ .....	564
10.8. Գլըղկըկըհիկըխկեհըիդներ .....	566
10.9. Իմընաընկճըլմ և ինեկժիա .....	567
10.9.1. Իմունաընկճում և կանցերոզենոզ .....	567
10.10. Գեհզայնըթյոլոն (ալեհգիա) .....	567
10.11. Ժսնդըալեհգիկ լեակձիանեհեր .....	569
10.12. Իմընաձիմներ և ալեհզեններ .....	569

10.12.1. Ցածրամուլեկուլային կառուցվածքի ալերգեններ: Սոնոիզոցիանատներ .....	571
10.12.2. Դիլիզոցիանատներ .....	572
10.12.3. Հեքսամեթիլենդիլիզոցիանատ .....	573
10.12.4. Ուրսոլ .....	573
10.12.5. էպօքսիդային խեժեր .....	574
10.13. Լըդխազեհզգայնըթյըղն .....	574
10.14. Ալեհզիա հաերղծղղ դեղեհ .....	576
10.14.1. Պենիցիլիններ .....	576
10.14.2. Ցեֆալոսպորիններ .....	577
10.14.3. Սալիցիլաթթվի ածանցյալներ .....	577
10.14. 4. Գերզգայնություն առաջացնող այլ դեղեր .....	578
10.15. Դեղային ալեհզիկ շըկ .....	579
10.16. Աըղկաիմըղն ժըղծեխնեհի խթանիթնեհ .....	580
10.17. Կեհակըզեմնեհ: Կալիըմիղ .....	582
10.18. Դիյմխիննեհ .....	583
10.19. Բեհիլիըղմ .....	584
10.20. Իհածնի ժեհյմխիղ .....	585
11.1. Բժշկըթյան մեհ և նահմաձիայըղմ կիհալժըղ ժըլիմեհային կիիթնեհ .....	586
11.1. Դեղեհի ձեհբազակըղմը թեհահիսկըղ ժըլիմեհային համակահզեհ .....	587
11.2. ժըլիմեհային համակահզի ազղեձըթյան մեխանիզմը .....	588
11.3. Դեղի ձեհբազակըղմը թեհահիսկըղ յսմըկիկ համակահզեհ .....	589
11.4. Դեղի ձեհբազակման կինեպիկայի թահ ազղըղ զըղծըմնեհը .....	590
11.5. Միկըլխնեհանեհ .....	591
11.1.5. Իմպլանտներ .....	592
11.2. Կեմխամայմայժըղ ժըլիմեհնեհ .....	593
11.2.1. Պոլիանհիղրիղներ .....	593
11.2.2. Պոլիակլիցիանակրիլատներ .....	595
11.2.3. Պոլիֆոսֆազեմներ .....	596
11.2.4. Պոլիֆոսֆոթերներ .....	597
11.3. Կեմխամայմայժըղ ժըլիթեհնեհ .....	599
11.3.1. Պոլիկապրոլակտոններ .....	601
11.4. ժըլիմեհային կիիթնեհը խկահթիհաբըղժըթյան մեհ .....	603
11.4.1. Կեմսակայուն կարղիոպոլիմերներ .....	603
11.4.2. Կեմսաքայքայվող կարղիոպոլիմերներ .....	604
11.4.3. Կեմսաբանական պոլիմերներ .....	605
11.4.4. Հիալուրոնաթթու .....	606
11.4.5. Ֆիբրին .....	606
11.4.6. Խիտոզան .....	607
11.4.7. Օսլա .....	608
11.4.8. Ալզինատներ .....	608
11.5. Դեղ ալամըղ խկեմկնեհ (DES) կիհալելըղ կհամաբանական հիմնաժըղըմնեհը .....	608
11.5. 1. Դեղի ներմուժման ուղիները և ձերբազատման կինետիկան .....	608
11.5.2. Հեպարին .....	609



11.5.3. Սիրովիմուս առաքող ստենտներ (SES).....	610
11.5.4. Պակլիտաքսել ուղղորդող ստենտներ (PES).....	611
12.1. Ծիկամինների դախակահզընը.....	616
12.1.1. Վիտամինների հաշվեկշռի խախտումը օրգանիզմում .....	616
12.1.2. Վիտամինների կոֆերմենտային ֆունկցիան .....	617
12.2. Ճահժալըոյծ ծիկամիններ .....	619
12.2.1. Վիտամին A <sub>1</sub> (ռետինոլ) .....	619
12.2.2. Վիտամին A-ի մետաբոլիզմը և կենսաքիմիական ֆունկցիաները .....	620
12.2.3. D խմբի վիտամիններ .....	623
12.2.4. Վիտամին E.....	626
12.2.5. K-խմբի վիտամիններ .....	629
12.2.6. Վիտամին Q (ուբիքինոն).....	631
12.2.7. Վիտամին F.....	632
12.3. Իհալըոյծ ծիկամիններ.....	633
12.3.1. Թիամին (վիտամին B <sub>1</sub> ).....	633
12.3.3. Պանտոտենաթթու (վիտամին B <sub>3</sub> ) .....	636
12.3.4. Վիտամին B <sub>5</sub> ( PP, նիկոտինամիդ, նիացին) .....	638
12.3.5. Պիրիդօքսին (վիտամին B <sub>6</sub> ) .....	640
12.3.6. Ցիանկոբալամին (B <sub>12</sub> ).....	641
12.3.7. Ֆոլաթթու (vitamin Bc կամ B <sub>9</sub> ) .....	643
12.3.8. Պանգամաթթու (վիտամին B <sub>15</sub> ).....	645
12.3.9. Բիոֆլավոնոիդներ (P խմբի վիտամիններ).....	645
12.3.10. Ասկորբինաթթու (վիտամին C) .....	647
12.3.11. Բիոտին (վիտամին H) .....	649
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	653

