

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХІМІЧНОЮ БУДОВОЮ СПЛУК ТА БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ (Огляд літератури)

- ¹ І. С. Чекман, член-кор. НАН та НАМН України, д. мед. н., проф. каф. фармакол., клін. фармакол., патол. фізіол.
- ¹ В. А. Туманов, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол., клін. фармакол.
- ² Г. О. Серова, д. фарм. н., проф., зав. каф. мед. та біоорган. хім.
- ³ Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол.
- ² Л. В. Лукьянова, к. фарм. н., доц. каф. мед. та біоорган. хім.
- ² Н. М. Чаленко, асист. каф. мед. та біоорган. хім.
- ³ О. В. Шумейко, к. мед. н., доц. каф. фармакол.
- ³ О. В. Клименко, к. мед. н., доц. каф. фармакол.
- ¹ ПВНЗ «Київський медичний університет»
- ² Харківський національний медичний університет
- ³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Цілющі скарби природи підказали людству напрямок створення лікарських засобів, розвитку фітотерапії та фармакології [3]. Людина почала застосовувати лікарські речовини дуже давно, кілька тисяч років тому. Стародавня медицина практично повністю ґрунтувалася на лікарських рослинах, і цей підхід зберіг свою привабливість до наших днів. Безліч сучасних лікарських препаратів містять речовини рослинного походження або хімічно синтезовані сполуки, ідентичні тим діючим речовинам, які можна виявити в лікарських рослинах. Одним з найбільш ранніх творів, що дійшли до нас, є трактат про лікарські засоби, який був написаний давньогрецьким лікарем Гіппократом у IV столітті до нашої ери [13].

Розуміння хімії лікарських речовин з'являється в період панування алхімії. Сучасна хіміотерапія веде свій відлік з початку XX століття від праць П. Ерліха, присвячених синтетичним протимікробним засобам і похідним миш'якової кислоти для лікування сифілісу. На сьогодні синтезовані десятки і сотні тисяч АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт), проводиться безперервний пошук нових лікарських засобів, у тому числі препаратів моноклональних антитіл та інших біофармацевтичних сполук [5]. Не всі речовини, синтезовані як потенційно нові фармацевтично активної субстанції (інгредієнти), знаходять своє застосування на практиці. Багато ліків, що широко використовувалися раніше, витісняються зі сфери застосування через те, що з'являються більш ефективні аналоги, які впливають на етіологію та патогенез хвороби, а також є набагато селективнішими і мають менше протипоказань і побічних ефектів.

Широкий асортимент ліків та зростання хронічних захворювань і їх поєднання вимагає від сучасного лікаря глибоких знань не тільки фармакодинаміки і фармакокінетики, а й взаємодії ліків між собою.

Властивості лікарських засобів значною мірою обумовлені їх хімічною будовою, наявністю функціонально активних угруповань, формою і розміром їхніх молекул.

З'ясування залежності між хімічною структурою речовин і їх біологічною активністю є одним з найбільш важливих напрямків у створенні нових препаратів. Окрім того, зіставлення оптимальних структур для різних груп сполук з однаковим типом дії дозволяє скласти певне уявлення про організацію тих рецепторів, з якими взаємодіють дані лікарські засоби. Цьому завданню сприяють дослідження з квантової фармакології [14].

Важливе значення для фармакологічної активності лікарської речовини має її хімічна будова. Речовини, що близькі за хімічною будовою, мають, як правило, подібні фармакологічні властивості. Наприклад, різні похідні бензодіазепінового ряду (діазепам та інші) мають транквілізуючий, протиепілептичний, снодійний вплив. Іноді подібні за структурою речовини мають різні фармакологічні властивості (наприклад, препарати чоловічих і жіночих статевих гормонів), а в ряді випадків однакова дія притаманна речовинам різної хімічної будови (наприклад, морфін і тримеперидин) [8].

З'ясування залежності дії лікарських речовин від їх структури має надзвичайно важливе значення для цілеспрямованого синтезу нових лікарських препаратів. Синтез багатьох фармакологічних препаратів був здійснений шляхом наслідування хімічної структури відомих раніше лікарських речовин рослинного походження. Наприклад, наслідуючи структуру кокаїну, вдалося синтезувати ряд його замінників, а вивчення структури морфіну дозволило створити сучасні синтетичні беззаспокійливі засоби.

За останні роки вченими різних країн приділялося багато уваги хімії 3-тіо-1,2,4-тріазолу і його конденсованим похідним. Перспективність даної гетероциклічної системи обумовлена багатьма факторами: високою реакційною здатністю, низькою токсичністю, доступністю реактивів для синтезу, розчинністю в більшості розчинників і особливо широким спектром біологічної активності.

Дослідження вітчизняних учених за останні роки свідчать про перспективність пошуку в цьому напрямку, тому що цей клас органічних сполук викликає інтерес не тільки в учених фармацевтичної і медичної галузі. Безумовно, наявність великої кількості публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів з методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних і біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу надихає вчених різних країн світу займатися пошуком перспективних молекул серед заміщених 1,2,4-тріазолу. Більшість похідних 1,2,4-тріазолу-5-тіолів мають широкий спектр фармакологічної активності та є малотоксичними сполуками [11]. В останні роки в ряді цих похідних виявлені засоби з протипухлинними [2], протимікробними [7], протівірусними властивостями [1].

У ряді випадків фармакологічна активність речовин залежить не тільки від характеру і послідовності атомів, але й від просторового розташування атомів у молекулі відносно один одного, тобто від просторової ізомерії (стереоізомерії) молекул. Розрізняють три види стереоізомерії: оптичну, геометричну і конформаційну.

Для ефективної взаємодії речовини з рецептором необхідна така структура лікарського засобу, яка забезпечує найбільш тісний його контакт з рецептором. Від ступеня зближення речовини з рецептором залежить міцність міжмолекулярних зв'язків. Так, відомо, що при іонному зв'язку електростатичні сили тяжіння двох різнойменних зарядів обернено пропорційні квадрату відстані між ними, а сили Ван-дер-ваальса обернено пропорційні 6-7-му ступеню відстані.

Має значення і рівень біологічно активних речовин в організмі, наприклад пониження рівня холестерину пригнічує сигнальну активність аденозинових рецепторів [18]. Зміна активності рецепторів кайнату має значення в регуляції гомеостазу фтору та інгібіції рецепторів ГАМК [16]. Метамфетамін, реалізуючи механізм дії через адренергічну стимуляцію, інгібує перенос сигналів дофаміну [19].

Для взаємодії фармакологічної речовини з рецептором на клітинній мембрані особливо важливою є просторова відповідність між функціональними групами молекули речовини та функціональними групами макромолекул циторекторів, тобто комплементарність. Чим більша комплементарність, тим більшу спорідненість має лікарська речовина до відповідних циторекторів і тим більшою може бути фармакологічна активність речовини. Це підтверджується відмінностями в активності стереоізомерів. Так, за впливом на артеріальний тиск лівообертаючий епінефрин значно поступається за активністю правообертаючому епінефрину. Ці сполуки відрізняються лише просторовим розташуванням структурних елементів молекули, що виявилось вирішальним для їх взаємодії з адренорецепторами.

Якщо речовина має кілька функціонально активних угруповань, то необхідно враховувати відстань між ними. Для таких сполук мають також велике значення радика-

ли, які «екранують» катіонні центри, величина позитивно зарядженого атома і концентрація заряду, а також будова молекули, що з'єднує катіонні угруповання.

Лікарська форма розглядається як складний комплекс взаємопов'язаних компонентів, що сукупно впливають на ефективність лікарської речовини. Основні типи взаємодії лікарських речовин з організмом залежать від хімічної будови, фізико-хімічних та фізичних властивостей лікарських засобів.

Більшість ефектів препаратів формується в результаті їх взаємодії з клітинними ділянками зв'язування. Ті ділянки, які трансформують цю взаємодію в спостережуваний ефект, визначаються як рецептори лікарських речовин (активні рецептори), а ті ділянки зв'язування, які його не опосередковують, називають місцями втраг або «сплячими» рецепторами (наприклад, більшість білків плазми). Сама по собі взаємодія лікарських речовин з ділянками зв'язування являє собою звичайний фізико-хімічний процес між лігандом і біомолекулами. Взаємодія лікарських речовин з біоструктурами може бути необоротною і оборотною. Необоротною вона буде в разі утворення ковалентного зв'язку (утворюється парою електронів, розподілених між двома або більшою кількістю атомів, які усупільнюють цю електронну пару). Якщо в ковалентному зв'язку беруть участь два ідентичних атома, розподіл усупільнених електронів виявляється симетричним, оскільки вони відчувають вплив двох однакових ядер. Такий зв'язок називається неполярним, у цьому випадку центр розподілу негативного заряду електронів збігається з центром позитивного заряду ядер. Хімічний зв'язок, при якому центр розподілу негативного заряду електронів зміщений вздовж осі зв'язку щодо центру позитивного заряду ядер, називається полярним ковалентним зв'язком. Ковалентні зв'язки утворюються, зокрема, фосфорорганічними і деякими хіміотерапевтичними речовинами при взаємодії з біологічними субстратами. Дія таких речовин є необоротною [8].

Велике значення має наявність координаційних зв'язків, які мають місце в живій природі. Характерна особливість утворення комплексних сполук – це існування угруповань, в яких число зв'язків, що утворюються центральними атомами, перевищує їх формальну вищу валентність. Виникнення координаційних зв'язків обумовлено передачею електронної пари з цілком заповненою орбіталлю ліганда (донора) на вакантну орбіталь центрального атома (акцептора) і утворенням загальної зв'язуючої молекулярної орбіталі. Отже, природа координаційного зв'язку не відрізняється від природи звичайного полярного ковалентного зв'язку. Різниця полягає лише в способі представлення утворення цих зв'язків зі складових фрагментів. У разі координаційного зв'язку електронна пара повністю поставляється одним фрагментом (лігандом), тоді як ковалентний зв'язок формується з неспарених валентних електронів кожного фрагмента. У координаційних

зв'язках живих організмів присутні комплексні сполуки деяких металів, зокрема, Fe, Cu, Mg, Mn, Mo, Co з білками, вітамінами та іншими речовинами, які виконують специфічні функції в обміні речовин. Утворені лікарськими речовинами і антидотами стабільні сполуки називають хелатними комплексами (наприклад, комплекс унітіолу з миш'яком або тетрацилін-кальцію зі свинцем). У процесі пізнання і фіксації лікарських речовин на фізіологічно важливих структурах найчастіше встановлюються оборотні зв'язки (водневі, іонні, Ван-дер-ваальсові та ін.) [17].

Водневі зв'язки утворюються в результаті диполь-дипольної взаємодії. Це особливий вид трьохцентрового хімічного зв'язку, в якому центральний атом водню, з'єднаний ковалентним зв'язком з електронегативним атомом, утворює додатковий зв'язок з атомом, що має спрямований напрям уздовж лінії зв'язку, утворюючи неподілену електронну пару [4].

Важливу роль в механізмі дії лікарських препаратів грають іонні зв'язки, в основі яких лежить електростатична взаємодія іонів. Між сусідніми молекулами діють досить слабкі сили тяжіння. Ці сили називають силами Ван-дер-ваальса. Останні набагато слабкіше електростатичних сил, які діють між іонами. Ван-дер-ваальсові сили беруть участь в гідрофобних взаємодіях і мають відношення до стабілізації конформації біополімерів і утворенні біологічних мембран. Лікарська речовина, беручи участь в гідрофобних взаємодіях, змінює структуру мембран і відповідні біохімічні і біофізичні процеси. Взаємодія лікарських речовин з рецепторами характеризується більшою спорідненістю і специфічністю. Це стосується впливу похідних пурину на пуринергічні рецептори та інгібіторів АПФ на ангіотензинперетворюючий фермент [15].

Постулат Ерліха «*Corpora non agunt nisi fixata*» (Ліки не діють, поки не зв'яжуться), що викликав такі бурхливі суперечки за життя вченого, тепер ні в кого не викликає сумніву. Звичайно, є певні лікарські речовини, які діють за інших механізмів, проте ефекти переважної більшості з них пов'язані з фізико-хімічними взаємодіями між молекулами лікарської речовини і специфічними молекулами, їхніми частинами або молекулярними комплексами живого організму, тобто частинами рецепторів, що взаємодіють та розпізнають.

Взаємодію між молекулами лікарських речовин і рецепторами слід розглядати як пристосування їх форм і розподілу зарядів. Подібні зміни викликають активацію комплексу ліганда з рецептором і мають значення в первинній фармакологічній реакції. Разом з тим між деякими рецепторами може існувати функціональна взаємодія, наприклад, між серотоніновими рецепторами 5-НТ-1А та 5-НТ-2А. Хронічне лікування антидепресантами, блокує зворотнього захоплення серотоніну, веде до пониження функції пресинаптичних 5-НТ-1А рецепторів. Але при цьому вплив внаслідок взаємодії між рецепторами посилюється функція 5-НТ-2А рецепторів, що веде до розвитку інших патологій поведінки хворого [9].

Існують наступні типи взаємодії: при сполученні молекул лікарської речовини і рецептора відбуваються зміни їх просторової орієнтації, перерозподіл електростатичних сил та ін. В результаті цього відбувається активація біологічної молекули, що веде до змін в середовищі, яке оточує рецептор (біофаза), і, в решті решт, призводить до ефекту. Поняттям «біофаза» користуються при позначенні біологічних субстратів, які перебувають в безпосередній близькості з рецептором, його своєрідне «навколишнє середовище», що відіграє роль буфера між лікарським агентом і рецептором і значною мірою визначає характер стимулу, який виникає в ньому. До складу рецепторів входить полімерна молекула як носій біологічної специфічності і як конформаційно рухлива структура, здатна за рахунок змін конформації перетворити молекулярний сигнал у біохімічну реакцію.

Як правило, в рецепторних системах фізіологічно активних речовин можна виділити три частини:

- 1) частину, відповідальну за розпізнавання і зв'язування низькомолекулярної сполуки (ліганда);
- 2) частину, відповідальну за передачу молекулярного сигналу на ефекторну систему; її називають трансдуктор;
- 3) частину, відповідальну за виникнення біохімічних змін у клітині (фермент, що каталізує утворення вторинного посередника, іонний канал) – її називають ефектор.

Виділяють кілька етапів взаємодії лікарської речовини з рецепторами від моменту введення до фармакологічного ефекту [2, 12].

1-й етап. Після введення лікарської речовини в середовищі, яке оточує рецептори, тобто в біофазі, створюється його певна концентрація, що залежить як від властивостей фармакологічного агента (розчинність, полярність, здатність до дисоціації, просторова орієнтація і та ін.) і рецептора (кількість, розташування, поріг активації та ін.), так і від властивостей біофази, від шляхів введення та обраної лікарської форми.

2-й етап. Власне взаємодія молекул лікарської речовини і рецептора, їх взаємозміни, ступінь яких залежить від внутрішньої активності комплексу лікарського речовини з рецептором. Цей етап завершується формуванням так званого стимулу.

3-й етап. Поява стимулу є пусковим механізмом у формуванні конкретного фармакологічного ефекту, який є немов зовнішнім боком стимулу. Відносини між стимулом і ефектом можуть бути лінійними, нелінійними, згідно із законом «все або нічого» та ін.

Рецептори забезпечують передачу сигналу з зовнішнього середовища всередину клітини і його трансформацію в реакцію потрібної клітини в потрібний час. Властивості рецепторів – спорідненість до ліганду, ємність, активність, специфічність, пластичність.

Здатність речовини зв'язуватися з рецепторами клітини називається афінитетом. Мірою афінності слугує константа дисоціації (K_d) речовини від рецептора. Тобто така його концентрація, при якій речовина зв'язує 50 % рецеп-

торів. Чим менше K_d , тим більше афінним до рецептора є лікарська речовина. Афінність обумовлена тим, що просторова конфігурація ліків може нагадувати конфігурацію ендogenousного ліганда цього рецептора. Внутрішньою активністю називають здатність лікарської речовини викликати активацію рецептора.

Залежно від величини внутрішньої активності і від того, активують або блокують лікарські речовини рецептори, виділяють три класи лікарських речовин [5]:

1) **Агоністи** лікарських речовин або міметики (від грец. *Agonistes* – суперник; *mimematai* – наслідувати) – речовини, які, зв'язуючись з рецепторами, здатні їх активувати, що викликає розвиток характерної фармакоміметичної відповіді для даного типу рецепторів, викликають відповідь при зв'язуванні з рецептором і за своєю дією подібні до дії з ендogenousними медіаторами. Вважають, що внутрішня активність у агоністів дорівнює 1,0. Вони викликають повну відповідь тканини. Більшість агоністів лікарських препаратів приєднуються до зв'язуючої агоністичної ділянки, стимулюючи розвиток ефекту. Деякі агоністи лікарських речовин зв'язуються з алостеричною ділянкою рецептору, збільшуючи здатність ендogenousного агоніста зв'язуватися з рецептором і стимулювати його. Прикладом агоністів можуть бути ліганди альфа 1β -адренорецепторів для лікування риніту (оксиметазолін; фенілефрин) або ліганди опіатних рецепторів для анальгезії (морфін; меперидин).

2) **Антагоністи** лікарських речовин або **блокатори** (від грец. *Antagonisma* – суперництво, протидія) – це лікарські речовини, які зв'язуються з рецепторами, але не викликають їх активації. Їх внутрішня активність дорівнює нулю). Вони викликають інгібуючу дію ендogenousних медіаторів завдяки блокуванню їх зв'язування з рецепторами. Антагоністи екранують циторекцептори і перешкоджають розвитку відповіді при дії ендogenousних агоністів. Найбільш вивчені антагоністи, які взаємодіють з рецепторами вегетативної нервової системи. Більшість антагоністів приєднуються до зв'язуючої ділянки рецептора і стерично запобігають зв'язуванню ендogenousного агоніста. Однак антагоністи можуть зв'язуватися з алостеричними ділянками, що також може призводити до витіснення ендogenousного агоніста з його зв'язку з рецептором. При зв'язуванні молекул антагоністів з рецепторами ендogenousні ліганди не можуть зв'язатися з рецептором і не спроможні викликати фізіологічний ефект. Багато антагоністів рецепторів являють собою лікарські речовини, які мають важливе клінічне значення. До блокаторів ангіотензинових рецепторів, ефективних для лікування підвищеного артеріального тиску, серцевої недостатності, хронічної ниркової недостатності належать лозартан; валзартан. Бета-адреноблокатори застосовують при лікуванні стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, підвищеного артеріального тиску, профілактики мігрені (пропранолол, метопролол, бисопролол).

3) **Парціальні агоністи** – це речовини, які зв'язуються з рецепторами і викликають їх активацію, проте, навіть якщо вони займуть всі рецептори, ці речовини не здатні викликати максимальну відповідь для даного типу рецепторів. Таким чином, внутрішня активність таких агоністів менше 1,0 і становить зазвичай 0,3-0,6. Часткові агоністи лікарських речовин мають більш низьку ефективність, ніж агоністи, тому що викликають менший ефект і при зв'язуванні з рецепторами.

На рівні вторинної фармакологічної реакції агоністи називаються міметиками, антагоністи називаються блокаторами. Алостеричне регулювання – неконкурентна взаємодія лікарських речовин рецептором. Дія парціальних агоністів буде залежати від того, з якими рецепторами вони взаємодіють – зі спочиваючим або з рецепторами, які вже активовані повними агоністами. Якщо парціальний агоніст взаємодіє зі спочиваючими рецепторами, то він викликає їх активацію і відповідь тканини зростає з нуля до деякої величини (30-60 %), тобто це типовий агоністичний вплив. Якщо парціальний агоніст діє на тканину, рецептори якої вже активовані повним агоністом, то він починає витісняти агоніст із зв'язку з рецептором і займати його місце. Оскільки ефект парціального агоніста поступається повному – відповідь тканини знижується зі 100 % до більш низької величини (30-60 %), відбувається типова блокуюча дія.

Припустимо, є тест-тканина, яка несе всі 5 рецепторів. Якщо рецептори вільні, відповідь тканини дорівнює нулю. Після додавання парціального агоніста з внутрішньою активністю 0,5 він буде активувати рецептори і загальна відповідь тканини становитиме $5 \times 0,5 = 2,5$ ОД. Якщо рецептори вже зайняті повним агоністом, відповідь тканини максимальна ($5 \times 1,0 = 5$ ОД), при додаванні до системи парціального агоніста він починає витісняти ліганд із зв'язку з рецептором і буде активувати їх слабкіше повного агоніста. Загальна відповідь тканини при цьому зменшиться і становитиме $5 \times 0,5 = 2,5$ ОД, тобто виникне ефект блокади [4].

Іноді виділяють також поняття агоністів-антагоністів, (синергоантагоністів). Агоністи-антагоністи – це речовини з низькою афінністю, які можуть взаємодіяти не з одним, а з кількома типами рецепторів, при цьому вони одні рецептори активують, а інші блокують. Так піребідил, що призначають при хворобі Паркінсона, є частковим агоністом дофамінових D_2 та D_3 рецепторів, антагоністом α_2A та α_2C -адренорецепторів, має низьку спорідненість до серотонінових 5-НТ-рецепторів, H_1 -гістамінових та М-холінорецепторів [10].

Можна показати, що чим більше початкове число активованих рецепторів у тканині, тим буде більш виражений блокуючий ефект парціального агоніста.

Інверсні агоністи – це речовини, які зв'язуються з рецепторами і викликають ефект зворотний тому, який виникає при дії звичайного агоніста. Внутрішня активність реверсних агоністів менше нуля (-1,0). Інверсні агоністи не слід плутати з антагоністами. Антагоніст попереджає

ефект агоніста, блокуючи рецептор, інверсний агоніст – викликає при взаємодії з рецептором дзеркально протилежний ефект. Прикладом реверсних агоністів можуть служити b-карболіни. Діазепам є агоністом бензодіазепін-ГАМК рецепторного комплексу і викликає при активації рецептора розвиток седативного і снодійного ефектів. Флумазеніл – антагоніст цих рецепторів, якщо його ввести в організм пацієнта, то відтворити снотворну дію діазепаму не вдається. b-карболіни при взаємодії з бензодіазепіновим рецептором викликатимуть судомі (якісно протилежне снодійному впливу діазепаму).

Вивчали кінетику взаємодії лікарської речовини з рецептором, використовуючи математичний опис взаємодії, графічно показуючи існуючі відмінності в даних реакціях [6]. Зазвичай в інтактних біологічних системах поступове збільшення концентрації лікарських речовин призводить до зменшення зростання величини ефекту. В ідеальному випадку опис залежності між ефектом і концентрацією лікарських речовин аналогічний опису ферментативної кінетики і підкоряється закону дії мас:

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

де E – ефект лікарської речовини, що спостерігається при його концентрації C; E_{\max} – максимальний ефект, який може бути викликаний лікарською речовиною, а EC_{50} – концентрація лікарської речовини, при якій спостерігається половина (50 %) ефекту від максимального. За допомогою радіоактивних лігандів можна знайти величину спорідненості лікарської речовини до рецептора (рівноважна константа дисоціації – K_d), відповідно до рівняння:

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

де B_{\max} – загальна концентрація рецепторів. Якщо K_d мала, то спорідненість лікарських речовин до рецептора значна, і навпаки. Якщо відкласти по осі абсцис логарифм концентрації лікарських речовин, а по осі ординат величину ефекту лікарської речовини або відсоток від величини максимального ефекту, то залежність ефекту лікарської речовини і його концентрації має вигляд гіперболи або сигмовидної кривої відповідно. Проведення такого кількісного і графічного аналізу дозволяє порівняти дію між різними агоністами і антагоністами. Два агоністи можуть викликати однаковий максимальний ефект, тобто бути рівно ефективними, але відрізнятися за силою дії; агоніст A, що викликає максимальний ефект в нижчій концентрації, є більш складною лікарською речовиною, у порівнянні з агоністом B, який такий самий ефект може викликати тільки у більш високій концентрації. Антагоніст S, що діє за оборотного конкурентного механізму, зрушує криву концентрація-ефект праворуч. Частковий

агоніст P знижує величину максимального ефекту, а антагоніст R, який діє за необоротного або неконкурентного механізмів зрушує криву праворуч і зменшує величину максимального ефекту лікарської речовини. Величина і тривалість фармакологічного ефекту оборотних антагоністів залежить від їх концентрації, а необоротних антагоністів не тільки від концентрації, але й від часу життя модифікованих рецепторів. Наведені криві концентрація-ефект свідчать про найважливішу роль кількості лікарської речовини в місці її дії для формування фармакологічної відповіді організму. Тому процеси, що визначають рівень лікарської речовини в організмі, завжди перебувають в полі зору фармакологів і належать до спеціальної частини фармакології – фармакокінетики.

Незважаючи на існування декількох теорій рецепції у 1979-1982 рр. E.J. Ariens запропонував об'єднати всі теорії. Відповідно до цієї теорії при взаємодії ліганда з рецептором утворюється неактивний комплекс ліганд-рецептор, який може припинити оборотний перехід в активований стан. При цьому швидкість активації комплексу з агоністом значно вища, ніж швидкість активації комплексу з антагоністом. Біологічна відповідь тканини при цьому пропорційна не кількості пов'язаних рецепторів, а кількістю активних комплексів. Таким чином, E.J. Ariens запропонував систему переходу реакції взаємодії лікарського засобу з рецептором у фармакологічний ефект.

До теперішнього часу немає достатньо переконливих експериментальних даних, які змогли б підтвердити або спростувати цю теорію.

Висновки

Наведені результати аналізу реакцій, що відбуваються при взаємодії лікарських засобів з рецептором, в результаті яких виникає ефект дії препарату, дозволяючи виправити порушення обміну і функцій організму, викликаних хворобою та сприяти одужанню хворих. У фармакології найбільш поширеною є патогенетична терапія – вплив на механізми розвитку захворювання. Розрив ланцюга цих процесів здатний загальмувати наростання симптомів хвороби. Іноді кажуть, що етіотропна дія є найбільш ефективною, але не завжди виділяють фактор, який викликав хворобу, або він не діє, а захворювання триває. У цьому випадку патогенетична терапія відіграє важливу роль. Фармакологія стала належати до числа точних фундаментальних наук і вона поступово впроваджує нові шляхи якості лікування в сучасну клініку. Поява нової галузі медицини – клінічної фармакології є наочним прикладом нових змін, які відбуваються в медицині.

Література

1. Воскобойнік О.Д. 6-тіозаміщені 2Н-[1,2,4] триазино [2,3-і]-хіназолін-2-они з діаміноетиловим фрагментом-новий клас противірусних агентів / О.Ю. Воскобойнік, Г.Г. Берест, І.С. Носуленко [та ін.] // Клініч. фармац. – 2016. – № 2. – С. 54-58.
2. Воскобойнік О.В. 6 моно-і-6,6 дизаміщені-3-Р-6-7-дигідро-2Н-[1,2,4] триазино [2,3-і]-хіназоліни-перспективний клас протитухлинних засобів / О.В. Воскобойнік, І.С. Носуленко, Г.Г. Берест, С.І. Коваленко // Укр. біофармац. журн. – 2016. – № 2. – С. 59-71.
3. Гарник Т.П. Історичні аспекти розвитку, організації, визначення фітотерапії та її роль і місце у сучасній медицині / Т.П. Гарник, Л.Г. Андришок, О.Г. Волошин [та ін.] // Фітотер. Час. – 2018. – № 3. – С. 15-19.
4. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология / Н.Я. Головенко – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
5. Зайченко Г.В. Біотехнологічні препарати: особливості структури та властивостей і методологія викладання їх фармакології студентам профільних вищих навчальних закладів / Г.В. Зайченко, Н.О. Горчакова, О.В. Шумейко [та ін.] / Укр. журн. мед., біол. та спорту. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 224-229.
6. Заньковський В.Г. Особенности взаимосвязи основных фундаментальных характеристик «организм-лекарство» / В.Г. Заньковський, Н.Я. Головенко, О.В. Жук [и др.] // Журн. АМН Укр. – 2001. – № 1. – С. 22-32.
7. Каплушенко А.Г. Будова, протимікробна і протигрибкова активність аміно-ф тіо-похідних 1,2,4-триазолу / А.Г. Каплушенко // Фармац. журн. – 2007. – № 4. – С. 64-68.
8. Колесник Ю.М. Фармакологія з основами патології / Ю.М. Колесник, І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев [та ін.] // Запоріжжя: Літограф., 2017. – 526 с.
9. Науменко В.С. О функциональном взаимодействии 5-НТ1А и 5НТ2А рецепторов мозга / В.С. Науменко, Д.В. Базовкина, Е.М. Кондаурова // Журн. высшей нерв. деятельн. // 2015. – Т. 65, № 2. – С. 240-247.
10. Пилипович А.А. Агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в терапии болезни Паркинсона / А.А. Пилипович, В.А. Голубев // Журн. неврол. и психиатр. – 2017. – № 6. – С. 83-90.
11. Пругло Є.С. Дослідження гострої токсичності 3-Р-4R1-1,2,4-триазол-5-тіолів в експерименті на щурах / Є.С. Пругло, Р.О. Щербина, Т.В. Панасенко, Є.Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 34-37.
12. Биохимическая фармакология: Учебное пособие / Под ред. П.В. Сергеева, Н. Л. Шимановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 624 с.
13. Чекман І.С. Історія лікознавства / І.С. Чекман. – Київ: ПВП «Задруга», 2014. – 256 с.
14. Чекман І.С. Квантова хімія: медико-фармацевтичний аспект / І.С. Чекман, Г.О. Сирова, О.О. Казакова [та ін.] – Х.: ТОВ «Планета-принт», 2017. – 132 с.
15. Franco M. Integration of purinergic and angiotensin II receptor function in renal vascular responses and renal injury in angiotensin II-dependent, hypertension / M. Franco, O Perez-Mendez, S. Kulthinee, L.G. Navan // Purinergic Sign. – 2019. Jun. 11. doi: 10.1007/s11302-019-09662-5.
16. Garand D. Inotropic and metabotropic kainate receptor signaling regulates Cl homeostasis and GABAergic inhibition / D. Garand, V. Mahadevan, M.A. Woodin // J. Physiol. – 2019 – Vol. 597, № 6. P. 1677-1690 doi:10.1113/JP 276901.
17. Hicham F. Combinatorics chemistry / F. Hicham – New York: Oxford University Press Inc., 2000. – 476 p.
18. Mc. Grow C. Membrane cholesterol depletion reduces downstream signaling activity of the adenosine A2 receptor / Mc. Grow C., L. Yang, I. Levental [et al] // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2019. – Vol. 1861., № 4. – P. 760-767. doi: 10.1016/J.Bbamem. 2019.01.001.
19. Sambo D.O. The sigma-1receptor modulates methamphetamine dysregulation of dopamine neurotransmission / D.O. Sambo, M. Lin, A. Owens [et al] // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 6. – P.22-28. doi: 10.1038/s41467-017-02087.

Надійшла до редакції 26.06.2019

УДК 513.7:612.603:615.322

DOI:10.33617/2522-9680-2019-3-4

І. С. Чекман, В. А. Туманов, Г. О. Серова, Н. О. Горчакова,
Л. В. Лукьянова, Н. М. Чаленко, О. В. Шумейко, О. В. Клименко

**ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХІМІЧНОЮ БУДОВОЮ СПОЛУК ТА
БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ (Огляд літератури)**

Ключові слова: хімічна будова, рецептор, лікарська взаємодія, кінетика взаємодії, теорії реакції.

В оглядовій статті розкриваються аспекти залежності між хімічною структурою речовини та біологічною активністю. Показаний взаємозв'язок фармакологічної активності з характером і послідовністю атомів, міцністю міжмолекулярних зв'язків. Наведені приклади взаємодії різних лікарських засобів з рецепторами, види зв'язків, зміни просторової орієнтації, перерозподіл електростатичних сил. Виділені етапи взаємодії лікарських засобів з рецептором, наведена класифікація агоністів і антагоністів препаратів. Акцентована увага на загальній теорії рецепції.

І. С. Чекман, В. А. Туманов, А. О. Серова, Н. А. Горчакова,
Л. В. Лукьянова, Н. Н. Чаленко, Е. В. Шумейко, Е. В. Клименко

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ
СОЕДИНЕНИЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
(Обзор литературы)**

Ключевые слова: химическая структура, рецептор, лекарственное взаимодействие, кинетика взаимодействия, теории рецепции.

В обзорной статье раскрываются аспекты зависимости между химической структурой веществ и биологической активностью. По-

казана взаимосвязь фармакологической активности с характером и последовательностью атомов, прочностью межмолекулярных связей. Приведены примеры взаимодействия разных лекарственных средств с рецепторами, виды связи, изменения пространственной ориентации, перераспределения электростатических сил. Выделены этапы взаимодействия лекарственных средств с рецептором, приведена классификация агонистов и антагонистов препаратов. Акцентируется внимание на общей теории рецепции.

І. S. Checkman, V. A. Tumanov, G. O. Serova, N. O. Gorchakova,
L. V. Luckiyanova, N. M. Chalenko, O. V. Shumeiko, O. V. Klymenko

**CONNECTION BETWEEN COMPOUNDS CHEMICAL
STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY
(Literature review)**

Keywords: chemical structure, receptor, drug interaction, kinetics of interaction, reception theories.

In review the aspects of the dependence between chemical compounds their structure and biological activity are opened. It was shown the connection of pharmacological activity and character successiveness of atoms, firmness of the connection between molecules. It was given the examples of interactions between different drugs and receptors, types of connection, changes of space orientation, redistribution of electrostatic powers. It was distinguished the stages of drugs interaction with receptors. It was given the classification of agonists, antagonists. It was accented the attention on the main theory of reception.

