



УДК 615.1:54.057:577.15/.17(043.2)

БАГАТОГРАННІСТЬ КЛІНІЧНИХ ЕФЕКТІВ, СПРИЧИНЕНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИМИ ЧИННИКАМИ - ОПОСЕРЕДКОВАНИЙ ДОКАЗ КОНФОРМАЦІЙНОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АКТИВНИХ САЙТІВ РЕЦЕПТОРІВ

*Торохтін О.М., * Різак Г.В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра біохімії, фармакології, фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини, * хімічний факультет, кафедра органічної хімії, м. Ужгород*

Резюме. Вплив терапевтичних чинників реалізується через рецепторні структури. Функція рецепторів подібна до взаємодії 'субстрата' з 'ензимом'. Природний 'медіатор' завжди просторово відповідає 'рецептору' так само, як і будь-який фармакологічний засіб. Юкстареакційне середовище здатне впливати на третинну конфігурацію активного сайту рецептора, внаслідок чого виникають поліморфні клінічні ефекти. Клінічний стан може бути активно корегований змінами локального середовища.

Ключові слова: методологія, активність ензимів та рецепторів, корекція лікувального впливу.

Multiform clinical effects caused by pharmacological agents as an receptors active site conformation variability undirect evidence

Torokhtin A.M., Rizak G.V.

Summary. Therapeutic agents acting is realizing through receptor structures. Function of receptors are similar to 'substrate-enzyme' interaction. Natural 'mediator' always corresponds to 'receptor' as well as any pharmacological drug do. Juxtareaction media can influence on receptor active site tertiary configuration – due to this clinical effects became polymorphous. Clinical status might be actively corrected by local media changes.

Key words: methodology, enzyme and receptor activity, treatment correction.

Вступ

Дослідження фармакологічних, фізичних чи поєднаних чинників, що впливають на функціональну активність рецепторів, які відіграють роль додаткових, уточнюючих сигналізаторів-коректорів, здатних викликати терапевтичну необхідну, клінічно чітко спрямовану адаптаційно-приспосувальну реакцію, є пріоритетним у розробці нових лікувальних чинників. Слід зауважити, що така зовнішньо-організована корекція під час патологічних зрушень, узгоджуючи взаємодію усіх патофізіологічно взаємопов'язаних систем, що потребують додаткових важелів впливу та прицільних 'втручань', у деяких випадках, на жаль, самостійно вже не здатна вивести організм на належно-достатній рівень функціональної активності, що мотивує поглиблений пошук новітніх поєднань діючих агентів. Взагалі розробка нових засобів терапії здійснюється двома способами: евристичним методом (спонтанно-випадковим 'виявленням/

натраплянням' ефективного дієвого засобу), або ж системним, методологічно зумовленим шляхом. Однак, враховуючи те, що переважна більшість лікувальних факторів (в основному фізичних, але при поглибленому розгляді, – і фармакологічних) являють собою полікомпонентні чинники (бо об'єктивно складаються із різнохарактерних елементарних фізико-хімічних діючих складових [фізичних 'субфакторів': механічних, теплових, електричних, магнітних, гравітаційних], як і у випадку фармакотерапевтичних агентів – активних підскладових радикалів [позаяк переважну більшість фармакологічних засобів слід розглядати як 'проліки']), то пошук нових засобів ведеться шляхом інтеграції елементарних, вже досліджених, складових, необхідних для конкретного терапевтичного впливу. Саме тому, на підставі первинно накопичених даних, щодо впливу кожної елементарної одиничної складової (із загального спектра складових компонентів, які попередньо,



наскільки це природно можливо, – віртуально дезінтегровані і вивчені ізольовано), упорядковують просторові умовні ‘мапи-дескриптори’ – таблиці терапевтичного впливу, що в подальшому дозволяє здійснювати прикладний ‘синтез’ цих елементарних складових, формуючи нові полікомпонентні лікувально-відновлювальні чинники. Такі, за своєю суттю завжди багатоскладові, агенти потребують чіткого виокремлення діючих елементів, що дозволяє формувати із них нові лікувальні поєднання. Виокремлення клініко-емпіричних тенденцій кожної складової є підставою для подальшого системно-орієнтованого інтегративного поєданого синтезу принципово-нових, лікувально-терапевтичних лікувальних комплексів. Ось чому, при реалізації такого пошуку – перевагу надають методологічно-обґрунтованій розробці, позаяк є можливість алгоритмічно визначити не тільки сам результат, але – навіть не залучаючи на початкових етапах прикладну експериментально-дослідну сферу – віртуально розробляти новий комплекс лікування. Так, завдяки наявності спеціалізованих комп’ютерних програм (до прикладу програма PASS [Prediction of Activity Spectra for Substances]), які попри моделювання структури хімічних сполук та видачу орієнтованих фізико-хімічних властивостей, високоймовірно передбачають їх первинні, фармацевтично спрямовані ефекти, є можливість цілеспрямовано орієнтувати подальші кроки розробки нового фармакологічного засобу, оптимізуючи досягнення поставленої мети. Слід, однак, врахувати, що розробка нових препаратів таким способом, часто призводить до виникнення ситуацій, коли новий засіб викликає клінічно політропні впливи. Виходячи із зазначеного, важливим є клінічне дослідження саме таких (політропно-впливаючих) чинників. Виходячи із загальноприйнятих теорій лікувального впливу, – така політропно-терапевтична властивість зумовлена, або здатністю впливати на велику кількість рецепторів (що саме по собі малоімовірно), або здатністю впливати на просторову структуру білкових молекул різних рецепторних зон (що об’єктивно вичерпно пояснюється впливом цих чинників на юкстарекційне середовище довкола рецепторів). Крім того, поясненням може бути і їх висока спорідненість із біологічними сигналізаторами, що власне і забезпечує їм такі властивості. Однак, як уже було зазначено, розробки за такою системою

вимагають наявності чіткої методологічної основи здійснюваного пошуку. Методологічним засновком у таких наукових пошуках є прийняття узагальненого механізму дії усіх терапевтичних (фізичних чи хімічних [фармакологічних]) агентів/чинників. Таким засновком слід вважати виокремлення єдиного концептуального принципу, в якому терапевтичний вплив може реалізувати себе лише в системі: ‘агент: – його вплив на певний рецептор – із активацією рецепторної структури та трансмітери [якщо такі у конкретній ситуації задіяні] – та остаточним ‘ефекторним’ результатом: – реакцією ієрархічно підпорядкованої системи тканин’. Саме такою слід вважати методологічну основу механізму впливу та формування відповіді на агенцію будь-якого терапевтичного чинника.

Поза усякими сумнівами – принципово важливим моментом розробки терапевтичного засобу є і клінічна апробація, чи то фармакологічного, чи то фізіотерапевтичного засобу, яка традиційно, за сучасними вимогами, здійснюється шляхом GCP (Good Clinical Practice), із залученням стаціонарно-клінічного-амбулаторного етапу, однак, такий спосіб дослідження не є етично коректним, позаяк включає групу «плацебо». Слід, однак, відзначити, що на сьогодні розроблені та впроваджуються програми (системи Medical-TORA [Topologic Objects’ Research Analyse]), які дозволяють здійснювати математичний просторовий аналіз динаміки клінічного стану пацієнтів у реальному часовому аспекті, виключаючи необхідність організації контрольних («плацебо») груп [1]. Запропоноване математично-метричне просторове співставлення дозволяє у реальному часовому аспекті аналізувати результати динамічних змін клініко-лабораторних показників, оцінюючи ефект впливу новозапропонованих препаратів.

Слід іще раз звернути увагу, на особливість новостворюваних препаратів: а саме на їх предикторно багатогранну агенцію, що проявляється саме їх політропністю впливу на цілі ‘сімейства’ рецепторних структур. Саме структуральна ‘поліаплікативність’ активної частини (активного сайту) лікувального засобу пояснює політропну клінічну дію і похідних деяких споріднених біологічних біоорганічних сполук, зокрема: похідних тіофену та піримідину (як їх ізольованого впливу, так і їх комбінацій) [4].



Зокрема, розглядаючи клінічну активність ново-запропонованих препаратів із групи похідних піримідину, які являють собою просторові еквіструктури нуклезидів, а саме – є просторово-конформаційними аналогами: цитозину, тиміну та урацилу, що певним чином пояснює окремі клінічні ефекти, а саме седативно-снодійні, протисудомні властивості, що є засновком очікувати таких політропних властивостей і у їх структуральних аналогів.

Стосовно похідних тіофена (що як хімічна основа-радикал) часто використовуються в лікарських препаратах (до прикладу антигельмінтні [комбактрин], модифіковані антибіотики [цефалотин, цефалоридин]), то слід сказати, що вони також дають підстави очікувати відповідні поліморфні фармакологічні властивості у їх дериватів.

Методологія таких досліджень вимагає детального вивчення механізму дії таких препаратів і потребує співставлення клінічних ефектів, що не є можливим без додаткового з'ясування особливостей реагування рецепторно-ензиматичних структур, що може відбуватися: конкурентно [competitive], неконкурентно [uncompetitive], позаконкурентно [non-competitive] та за змішаною [mixed type] схемою взаємодії. Встановлення та оцінка особливостей взаємодії, а отже і інгібування – є основою корекції ензиматично/рецепторної активності та спроможності конкретної системи до адекватної відповіді у випадку застосування суспензійно-відновлювально-терапевтичних заходів.

Мета дослідження

Розробити методологію та базис алгоритму (орієнтовний алгоритм) аналізу хімічних сполук та чинників, що формують складові юкстарекційного гомеостазу (білкових структур); узагальнити властивості, необхідні для адекватного впливу на біологічно активні осередки, що реалізують керування процесами життєзабезпечення організму і на базі цього запропонувати аналітичну систематизацію фармакологічних властивостей хімічних сполук.

Матеріали та методи

Аналітичний апарат та первинна інформація щодо взаємозв'язку хімічної будови розроблених фармакологічних (та поєднаних із ними) засобів у їх здатності впливати

на клініко-терапевтичні реакції в біологічних системах.

Результати досліджень

Як уже було зазначено, для ефективного пошуку препаратів слід, перш за все, узагальнити механізм дії лікувальних агентів. Виходячи із наявних емпіричних даних, таким механізмом дії слід вважати здатність чинників впливати на конформаційну структуру білкових молекул (ензимів та рецепторів) організму. Тут слід розуміти такі впливи на протеїнові молекули в організмі, які формально відіграють принципову функціональну здатність, причому виокремити ті впливи, що базуються на єдиному, методологічно узагальненому, механізмі дії, а саме – на зв'язуванні деякої (лікувально орієнтованої) речовини із відповідною 'адекватно компетентно-відповідальною' протеїною молекулою. Назвемо цю систему внутрішнього інформування – 'біологічно-сигнальною', яка в реальних умовах може бути як субстратом певного ензиматичного процесу, так і продуктом різних реакцій або ж медіаторами та/або їх метаболізованими рештками. Зв'язування таких, новостворених 'фармакологічних', структур може мати три варіанти/наслідки: перший – коли 'біологічно-сигнальна' речовина викликає певну реакцію ієрархічно підлеглих субструктур; другий – коли 'біологічно-сигнальна' речовина піддається певній деградації із вивільненням певних життєво-необхідних компонентів (у тому числі енергетичних); третій – коли біологічно-сигнальна речовина фізично утримується молекулою протеїну, виконуючи роль тимчасового 'транспортного засобу', після чого ця речовина може потрапляти у перший, або другий варіант вищезгаданого кінетичного механізму. Сюди слід також віднести і варіант, коли функціональна роль такого конгломерата 'біологічно-сигнальної речовини поєднаної із конкретним протеїном', відіграє певну регуляторно-сигнальну роль, що, однак, може бути ще не дослідженою, або ще навіть не відкритою, а отже роль якої науково може бути іще не доведеною.

Запропонований методологічний підхід до систематизації та розробки нових препаратів створює специфічні високоінформативні умови, щодо створення адекватних баз даних, коли біологічний процес, як сукупне динамічне явище, шляхом віртуальної дезінте-



графії розкладається на складові елементи, що не тільки уточнює сутність самого явища, але й узагальнено конкретизує притаманну даному чиннику-агенту, рейтингово означену структуру взаємозв'язків між елементами, надаючи внутрішнім взаємовідносинам чіткої системності. Прикладом такої інтерпретативної дезінтеграції діючих агентів на складові елементи може бути власне фазність/етапність патофізіологічного процесу, що розглядається як сума простих патофізіологічних компенсаторно-адаптаційних реакцій. Саме динамічне розкладання системних реакцій дозволяє виокремити усі задіяні ланки, кожна з яких, будучи віртуально 'незалежною', у той же час є нерозривно пов'язаною своєю функціональною активністю із суміжними елементами. Здійснюючи таку дезінтеграцію (розбиття функції/ознаки, симптому на субсимптоми-протосимптоми), необхідно доходити висновку щодо означення патології: як 'категорії захворювання конкретного пацієнта', поза залежністю від загальноприйнятих особливостей та специфіки клінічних проявів, етіологічної причини, що її ініціювала та від 'штатних' патофізіологічних змін, які її формують як процес взагалі. Власне тільки таким може поставати дійсний принцип медико-біологічної категорії, основа та діалектичний механізм реальної методологічної концепції патологічного процесу.

Виходячи із викладеного, патологію як процес можна узагальнити та метрично точно локалізувати, як сукупність певних порушень біохімізма на різних рівнях ензиматичної кондукції (протікання) реакцій, що призводить до конкретних інтегративних дисфункцій. Однак, під час патології, певна функціональна активність окремих рецепторних структур зберігається (у обсязі реакцій, зазначених вище у вигляді трьох варіантів), що дозволяє корекційно втручатися у механізм формування компенсаторно-приспосовчої відповіді, яка може бути описана, як взаємодія між певним 'лігандом' та 'рецептором' із утворенням 'ліганд-рецепторного' комплексу, аналогічного до 'субстрат-ензимного'. Утворення такого комплексу видозмінює функціональну здатність/спроможність рецептора/фермента, що власне і є засновком подальшого налагодження нормальної (або близької до нормальної) функції ураженої системи. Важливо, що рецептори у такий самий спосіб зв'язуються із лігандом, як це відбувається у комплексі «субстрат-ензим»

(що підтверджується реципрокними графіками Лайнвівера-Бьорка [Lineweaver-Burk], а відтак корекція функціонування таких структур, може являти собою засіб керування – терапевтичними агентами, що використовуються в медицині як лікувальні впливи, що власне і являє собою регуляцію функціонування клітин різного рівня (що уособлюються як тканини чи то органи).

Слід зазначити, що філогенетично процес розвитку цих реагуючих структурних елементів відбувався у зворотному порядку, як і становлення відповідних реагуючих систем, що уже в 'розвиненому' організмі реалізують управління відповідними органами, що реалізують адекватні реакції на отримувані сигнали (як біологічні, так і фізичні). Однак, у будь-якому випадку, факт взаємодії 'біологічно-сигнальної' речовини із протеїном призводить до зміни просторової конформації структури протеїну (переважно третинної та/або четвертинної), що власне і є реалізацією факту передачі управляючого сигналу. Саме чітке уявлення про механізм реалізації впливу ксенобіотика (а фармакологічний препарат завжди є саме ним, або такої ксенобіотикоподібної субстанції, що утворюється під впливом фізичного чинника) дозволяє розширити як сам арсенал лікувальних засобів, так і спектр їх впливів, здатних потенціювати і певним чином спрямовувати напрямок реалізації окремих функцій організму.

Така методологія впровадження нових сполук надає можливість, виявляти як гістофункціональну спрямованість їх дії, орієнтуючи їх вплив на конкретну тканинну структуру, котра потребує корекції свого функціонування. Це виявляє і необхідну спрямованість впливу, одночасно зазначаючи певні пріоритетні орієнтири щодо спрямованості, сили та тривалості використовуваного терапевтичного впливу, які локалізуються в конкретному юкстарекційному просторі/околі [2, 3]. Здійснюючи аналіз таких елементарних терапевтичних складових, здатних впливати на функціональну спроможність реактивних (рецепторно-ферментних) структур, слід визнати, що реалізація їх повноцінної активності залежить від ступеня впливу, а фактично – від їх сприйнятливості активним сайтом 'біологічно-сигналізуючих' субстанцій.

При розв'язанні задачі 'керування' клінічним станом, актуальним є узагальнення та виокремлення 'юкстарекційного' околу/



середовища, яке власне формується саме довкола 'відповідальних' рецепторних структур.

Слід визнати і складність, як визначення, а відтак і контролювання параметрів довкола юкстарекційного середовища сучасними засобами метричного контролю, так само, як і встановлювати необхідні оптимальні характеристики локальних впливів, здатних змінювати параметри саме у цьому околі і конкретно визначеного ензима/рецептора.

Однак, на сьогодні, важливим є саме усвідомлення необхідності прийняття наявності таких локальних умов, що вже для первинного наближення при розв'язуванні задачі керування дасть належні результати: запропонує ділянки пошуку векторів тенденцій таких впливів, та визначить ймовірні джерела похибок. Поступове уточнення та формулювання умов задачі конкретної моделі дозволить збільшувати точність її розв'язання, переводячи її у клас задач реального масштабу часу цих подій.

Висновки

Пошук нових фармакологічних засобів слід здійснювати серед речовин, які є аналогами сигнальних речовин біологічного походження – позаяк спорідненість активних сайтів більш вірогідна саме серед сполук із аналогічною структуральною будовою. Таким новим фармакологічним засобам, модельованим за запропонованою методологією, будуть притаманні:

по-перше: оптимальна біологічна сумісність (зазначені речовини комплайенсно адекватні для відтворення біологічних реакцій);

по-друге: наявність засновків природних метаболічних реакції організму, що базуватимуться на філогенетично 'апробованих', еволюційно досконалих функціональних системних зворотних (feedback) реакціях, які залучають ієрархічно узгоджені варіанти і шляхи організації системних відповідей;

по-третє: філогенетична налаштованість організму на метаболізування таких структур, позаяк ці речовини є спорідненими для елімінаторних/метаболічних систем організму (активуються адекватні системноузгоджені елімінаторні біохімічні процеси та ланки біохімічних метаболічних перетворень), не викликаючи накопичення сторонніх метаболітів та не спричиняючи ксенобіотичної інтоксикації;

по-четверте: можливість ефективного подальшого варіювання їх будови та поєднань (мається на увазі комплексне використання чинників) з метою оптимізації результату в межах реакцій, які вони здатні ініціювати;

по-п'яте: здатність мінімізувати імовірність несприятливих побічних реакцій здійснюваної терапії (виключення гісто- та системно-токсичних, онкогенних, тератогенних та інших видів ускладнень системного характеру).

ЛІТЕРАТУРА

1. Торохтін А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). – Ужгород: Полиграфцентр «Лира», 2017. – 344 с.
2. Торохтін О.М. Юкстарекційний окіл – локальні ділянки середовища протікання біохімічних реакцій/ О.М.Торохтін // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21-22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полонини»). – Ужгород, 2017. – С. 356–358.
3. Торохтін О.М. Принципи методології формування юкстарекційного гомеостазу – основа керованого лікування/ О.М. Торохтін, Г.В. Різак // Науковий вісник Ужгородського університету. Міністерство освіти України. Ужгородський національний університет. Серія «Медицина». – 2017. – Випуск 2 (56). – С. 45–47.
4. Торохтін О.М. Використання похідних тіофену та піримідину в медичній практиці/ О.М. Торохтін, Г.В. Різак // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21-22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полонини»). – Ужгород, 2017. – С. 361–363.

REFERENCES

1. Torokhtin A.M. Analytycheskaia medytsyna (ynytsyatsiya kursa). – Uzhhorod: Polyhraftsentr «Lira», 2017. – 344 s.
2. Torokhtin O.M. Yukstareaktsiinyi okil – lokalni dilianky seredovyshcha protikannia biokhimichnykh reaktsii/ O.M. Torokhtin // Suchasni aspekty zberezhennia zdorovia liudyny. Zbirnyk prats X



- Mizhnarodnoi mizhdystsyplinarnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21-22 kvitnia 2017 roku sanatorii «Kvitka Polonyny»). – Uzhhorod, 2017. – S. 356–358.
3. Torokhtin O.M. Pryntsypy metodolohii formuvannia yukstareaktsiinoho homeostazu – osnova kerovanoho likuvannia / O.M. Torokhtin, H.V. Rizak // Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Ministerstvo osvity Ukrainy. Uzhhorodskyyi natsionalnyi universytet. Seriya «Medytsyna». – 2017. – Vypusk 2 (56). – S.45–47.
 4. Torokhtin O.M. Vykorystannia pokhidnykh tiofenu ta pirymidynu v medychnii praktytsi / O.M. Torokhtin, H.V. Rizak // Suchasni aspekty zberezhennia zdorovia liudyny. Zbirnyk prats X Mizhnarodnoi mizhdystsyplinarnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21-22 kvitnia 2017 roku sanatorii «Kvitka Polonyny»). – Uzhhorod, 2017. – S. 361–363.

Отримано 03.04.18 р.