

Կիմա Պետրոսյան

# ՈՐՈՇ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՔԻՄԻԱ-ԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ ՁԵՌՆԱՐԿ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ  
ՆԱԽԱՆՍԱՐԱՆ

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

**Պետրոսյան Կինա Հարությունի**

**Որոշ դեղանյութերի  
քիմիա-թունաբանական բնութագիր**

*Ուսումնական ձեռնարկ  
«Թունաբանական քիմիա» առարկայից*

Երևան  
ԵՊՀ հրատարակչություն  
2016

ՀՏԴ 615(07)  
ԳՄԴ 52.81g7  
Պ 505

*Հրատարակության և երաշխավորել  
ԵՊՀ դեղագիտության և քիմիայի  
ֆակուլտետի գիտական խորհուրդը*

### **Պետրոսյան Կիմա Հարությունի**

**Պ 505 Որոշ դեղանյութերի քիմիա-թունաբանական բնութագիր/ Ուսումնական ձեռնարկ «Թունաբանական քիմիա» առարկայից/ Պետրոսյան Կ.: -Եր., ԵՊՀ հրատ., 2016, 62 էջ:**

Ներկայացվող ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է դեղագիտության բաժնի ուսանողների, ինչպես նաև դեղերի քիմ-թունաբանական հարցերով զբաղվող մասնագետների համար:

ՀՏԴ 615(07)  
ԳՄԴ 52.81g7

ISBN 978-5-8084-2110-3

© ԵՊՀ հրատ., 2016  
© Պետրոսյան Կ., 2016

## Քովանդակություն

Ներածություն.....	5
1. Կենսաձևափոխում և մետաբոլիզմ .....	7
1.1. Կենսաձևափոխման փուլերը .....	8
1.2. Քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխմանը մասնակցող ֆերմենտների բաշխումը .....	9
2. «Լետալ սինթեզ» հասկացության մասին .....	12
3. Կենսաձևափոխման առաջին փուլ .....	17
3.1. Օքսիդացման ռեակցիաներ .....	17
3.2. Օտարածին միացությունների օքսիդիչ դեզակլիվացում, դեզամինացում և դետուֆորացում .....	23
3.3. N- և S- օքսիդացում .....	24
3.4. Օքսիդիչ դեզամինացում .....	25
3.5. Քսենոբիոտիկների ակտիվացումը ցիտոքրոմ P450-ով .....	30
4. Վերականգնման ռեակցիաներ .....	31
5. Հիլդրոլիզի ռեակցիաներ .....	34
6. Թեստային հարցեր.....	37
7. Փորձարական մաս .....	43
7.1. Ատրոպին. թունաբանական նշանակությունը, մետաբոլիզմը և հայտնաբերումը .....	43
7.2. Նոպոկային. թունաբանական նշանակությունը, մետաբոլիզմը և հայտնաբերումը.....	46
7.3. Պիրազոլոն-5-ի ածանցյալները .....	50
7.3.1. Ամիդոպիրին. (պիրիմիդոն, ամինոֆենազոն, ամինոպիրին և այլն) .....	50
7.3.2. Անտիպիրին .....	52
7.3.3. Անալգին .....	54
7.4. Բարբիտուրաթթվի ածանցյալներ.....	57
8. Թեստային հարցերի պատասխաններ .....	59
9. Օգտագործված գրականության ցանկ .....	60



## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թունաբանական քիմիան գիտություն է թունավոր նյութերի և նրանց մետաբոլիտների ազդեցության մոլեկուլյար և ֆիզիոլոգիական մեխանիզմների մասին, տարբեր օբյեկտներում այդ նյութերի հայտնաբերման, անջատման և քանակական որոշման մասին: Հետազոտման օբյեկտ կարող են լինել կենսասիւմքը, ջուրը, օդը, սննդամթերքը, դեղերը և այլն:

Ժամանակակից թունաբանական քիմիան ներկայացվում է տարբեր ուղղություններով՝ դատաքիմիական, կլինիկական, նարկոլոգիական, էկոլոգիական:

Քիմիոթերապևտիկ միջոցների հարաճուն օգտագործումը, ակտիվիզմը, նարկոմանիան, տեխնածին երևույթները պահանջում են կենսաբանական օբյեկտներում քսենոբիոտիկների (օտարածին միացությունների) որոշման մեթոդների մշակում և նոր, բարձր էֆեկտիվությամբ մեթոդների վերամշակում և ներդրում:

Թունաբանական քիմիայի բժշկական և քիմիական ուղղությունները սերտորեն կապված են իրար հետ: Թունագիտության առջև կանգնած խնդիրների լուծումը հնարավոր է միայն քիմիայի նվաճումների բազայի օգտագործմամբ, իսկ կենսասիւմքում օտարածին միացությունների որոշման անհրաժեշտությունը խթանում է քիմիայի անալիտիկ, ֆիզիկական և օրգանական ճյուղերի զարգացմանը:

Թունաբանական քիմիայի էկոլոգիական ուղղությունը ընդգրկում է կենսաբժշկության, պրոֆեսիոնալ թունաբանության, ինչպես նաև շրջակա միջավայրի թունաբանությանը վերաբերող հարցերը: Կենսաբժշկության բնագավառում խիստ կարևորվում են դեղերի և օժանդակ նյութերի կողմնակի ազդեցությունների քիմիաբանական հետազոտությունները, այսինքն՝ անվտանգության և ռիսկերի գնահատումը այդ դեղերը օգտագործելու դեպքում:

Ներկայացվող աշխատանքը «Թունաբանական քիմիա» առարկայից առաջին ուսումնամեթոդական ձեռնարկն է: Այն կազմված է Ֆարմքիմիայի և ֆարմակագնոլոգիայի ամբիոնի թունաբանական քիմիայի ուսումնական ծրագրին համապատասխան:

Աշխատանքի առաջին մասում ներկայացված են օրգանիզմում տարբեր օտարածին միացությունների կենսաաձևափոխման վրա ազդող գործոնները, քսենոբիոտիկների կենսաաձևափոխման հիմնական ռեակցիաները, այդ ռեակցիաներին մասնակցող ֆերմենտները և դրանց տեղակայումը օրգանիզմում, տարբեր ֆերմենտների ազդեցությամբ օրգանիզմում մի շարք օտարածին միացությունների, դեղերի և նրանց մետաբոլիտների կենսաաձևափոխման առաջին փուլի օքսիդացման, վերականգման, հիդրոլիզի ռեակցիաների տեսական հիմնավորումը և մեխանիզմը:

Աշխատանքի տեսական մասը ավարտվում է թեստային առաջադրանքներով՝ նպատակ ունենալով ստուգելու ուսանողների տեսական իմացությունը քննարկվող գյութի վերաբերյալ:

Լաբորատոր աշխատանքները ավելի արդյունավետ անցկացնելու նպատակով աշխատանքի փորձարարական մասում ներկայացված են մի շարք պրեպարատների՝ ատրոպինի, անալգինի, անտիպիրինի, ամիդոպիրինի, նովոկայինի, նովոկայինամիդի, բարբիտուրաթթվի ածանցյալների ընդհանուր բնութագիրը, կողմնակի և դեղաբանական ազդեցությունները և հայտնաբերման եղանակները:

Հույս ունենք, որ ներկայացվող ուսումնական ձեռնարկը կօգնի ուսանողներին թունաբանական քիմիայի դասընթացն ուսումնասիրելիս:

## 1. ԿԵՆՍԱԾԵՎԱՓՈԽՈՒՄ ԵՎ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄ

Օտարածին նյութերը, ներմուծվելով օրգանիզմ, ֆերմենտների ազդեցությամբ ենթարկվում են զանազան փոխարկումների: Փոխարկումների ամբողջությունը, որին ենթարկվում է քիմիական միացությունը կենդանի օրգանիզմում, անվանվում է մետաբոլիզմ կամ կենսաձևավոխում (բիոտրանսֆորմացիա), իսկ այդ փոխարկումների հետևանքով ստացվող նյութերը՝ մետաբոլիտներ կամ կենսաձևավոխումի ստացված նյութեր:

«Կենսաձևավոխում» և «մետաբոլիզմ» տերմինները ունեն որոշակի նմանություն և միաժամանակ տարբեր են իմաստով, թեև դեղերի նկատմամբ կիրառվում են որպես հոմանիշներ: «Մետաբոլիզմ» տերմինը կիրառվում է օրգանիզմում քսենոբիոտիկի ամբողջ ճակատագիրը նկարագրելու համար, ներառյալ արսորբցիան, բաշխումը, կենսավերավոխումը և արտազատումը: Երբեմն «կենսաձևավոխում» տերմինը փոխարինվում է «մետաբոլիզմ» տերմինով, իսկ կենսաձևավոխման արգասիքներին անվանում են մետաբոլիտներ [1, 2]: Սակայն այն օրգանիզմը, որտեղ գոյացությունն ունի քսենոբիոտիկի բիոտրանսֆորմացիան իրականացնող ֆերմենտների գենետիկական թերաթեքություն, ընդունված է անվանել «թույլ մետաբոլիզատոր», բայց ոչ «թույլ բիոտրանսֆորմատոր»:

Քիմիական տարբեր դասերին պատկանող մեծ թվով քսենոբիոտիկների (օտարածին միացությունների) կենսաձևավոխումը ընթանում է սահմանափակ թվով ֆերմենտների միջոցով: Օրգանիզմում ընթացող փոխարկումների արագությունը, տեսակը և առաջացող արգասիքների (մետաբոլիտների) քանակը կախված են՝

- թունավոր նյութի բնույթից,
- այդ նյութի և սպեցիֆիկ ու ոչ սպեցիֆիկ ֆերմենտների հետ փոխադարձ կապից,
- ներմուծման եղանակից,
- օրգանիզմում տեղաբաշխման առանձնահատկությունից:

Կենսաձևավոխման վրա ազդում են նաև հետևյալ գործոնները՝ մարդու տարիքը, սեռը, ֆիզիոլոգիական վիճակը (հղիություն, որոշ



հիվանդություններ), անհատի գենետիկական առանձնահատկությունները, կենսաառիթմերը և այլն: Կենսաաձևափոխման հետևանքով օրգանիզմում առաջանում են նոր նյութեր՝ մետաբոլիտներ, որոնք իրենց ֆիզիկոքիմիական հատկություններով տարբերվում են ելանյութերից: Մետաբոլիտները քսենոբիոտիկների համեմատ հիմնականում ավելի քիչ թունավոր և ավելի բևեռային միացություններ են, այդ պատճառով էլ հեշտությամբ արտազատվում են օրգանիզմից:

Այսպիսով, դեղանյութերի և օտարածին այլ միացությունների կենսաաձևափոխումը համարվում է թունազերծման ուղիներից մեկը: Սակայն մի շարք դեպքերում կենսաաձևափոխման արգասիքները առավել թունավոր են, քան այն նյութերը, որոնցից առաջացել են, իսկ առաջացած թունավոր նյութերը անվանում են «*լեյալ սինթեզի*» արգասիքներ:

### **1.1. Կենսաաձևափոխման փուլերը**

Ուիլյամսի առաջարկով բիոտրանսֆորմացիան կամ կենսաաձևափոխումը դիտարկվում է որպես երկփուլ գործընթաց [2]: Կենսաաձևափոխման առաջին փուլում ֆերմենտների ազդեցությամբ օտարածին միացությունները ենթարկվում են օքսիդացման, վերականգնման, հիդրոլիզի, դեզամինացման, դեզալկիլացման, դետուֆորացման և այլ փոխարկումների: Այս ռեակցիաներն ընթանում են -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH ֆունկցիոնալ խմբերի մասնակցությամբ և ավարտվում մոլեկուլի հիդրոֆիլության աննշան մեծացմամբ:

Կենսաաձևափոխման երկրորդ փուլում ընթանում է առաջին փուլի արդյունքում ստացված մետաբոլիտների կոնյուգացիա կենսաաձին միացությունների հետ: Կոնյուգացման ռեակցիաները համարվում են կենսասինթեզի ռեակցիաներ: Կոնյուգացման երկրորդ փուլում տեղի է ունենում գլյուկուրոնացում, սուլֆատացում, ագիլացում, մեթիլացում, կոնյուգացում ամինաթթուների (գլիցին, տաուրին, գլուտամինաթթու) և գլուտաթիոնի հետ [3]:

Քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխման երկրորդ փուլի ռեակցիաների մեծ մասը ավարտվում է քսենոբիոտիկի հիդրոֆիլության զգալի աճմամբ, որը նպաստում է օրգանիզմից օտարաձին քիմիական միացության արտազատմանը:

Սակայն հայտնի են օտարաձին միացություններ (օրինակ՝ ֆենոլը, արոմատիկ կարբոնաթթուները), որոնք, շրջանցելով կենսաձևափոխման առաջին փուլը (չվերափոխվելով մետաբոլիտի), միանգամից ենթարկվում են կոնյուգացման ռեակցիաների [1, 3, 4]:

Օտարաձին միացությունների և նրանց մետաբոլիտների կոնյուգացման ենթարկվելու ընդունակությունը կախված է մոլեկուլում ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունից:

## **1.2. Քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխմանը մասնակցող ֆերմենտների բաշխումը**

Քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխմանը մասնակցող ֆերմենտները բաշխված են ամբողջ օրգանիզմում և հիմնականում տեղակայված են միկրոսոմում և ցիտոզոլում, իսկ աննշան մասը՝ միտոքոնդրիաներում, լիզոսոմում և կորիզում (աղյուսյակ 1): Կենսաձևափոխման ռեակցիաները կատալիզող ֆերմենտների մեծ մասը գտնվում է լյարդում, ինչպես նաև ստամոքսաղիքային համակարգում, թոքերում, երիկամներում, մաշկում: Մի շարք քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխման գործընթացում կարևոր դեր է կատարում աղիքային միկրոֆլորան:

Աղյուսակում ներկայացված են քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխման հիմնական ռեակցիաները, այդ ռեակցիաներին մասնակցող ֆերմենտները և դրանց տեղակայումը օրգանիզմում:

**Աղյուսակ 1.**

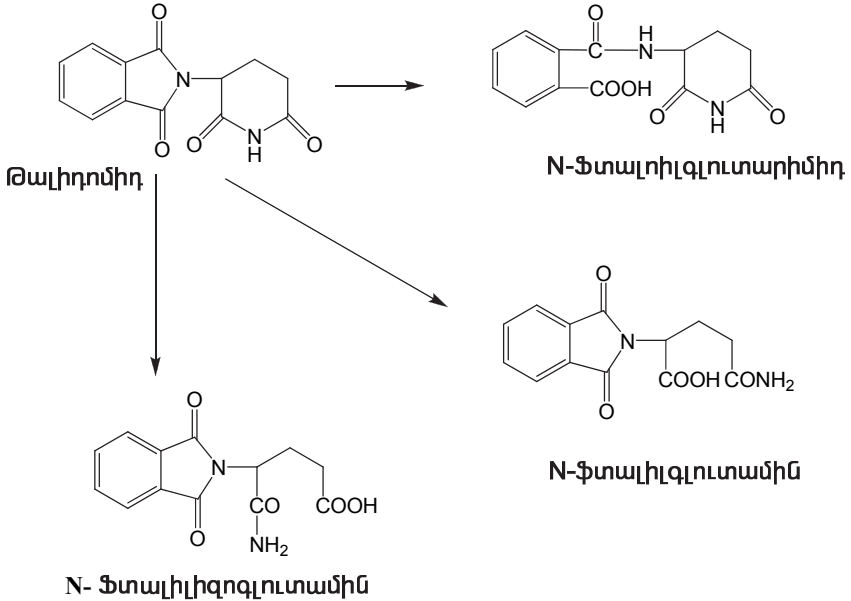
<b>Ռեակցիան</b>	<b>Ֆերմենտը</b>	<b>Տեղակայումը</b>
<b>Կենսաձևափոխման առաջին փուլ</b>		
Հիդրոլիզ	Էսթերազ Պեպտիդազ Էպօքսիդ հիդրոլազ	Միկրոոսոմ, ցիտոզոլ, լիզոսոմ Լիզոսոմ, արտա- բջջային, արյան մեջ Միկրոոսոմ, ցիտոզոլ
Վերականգնում	Ազո և նիտրո խմբերի վերա- կանգնման ֆերմենտներ Կարբոնիլ խմբի վերականգ- նման ֆերմենտներ Դիսուլֆիդների վերականգ- նման ֆերմենտներ Սուլֆօքսիդների վերականգ- նման ֆերմենտներ Խինոնների վերականգնման ֆերմենտներ Վերականգնիչ դեհալոգենաց- ման ֆերմենտներ	Միկրոֆլորայի կազմում միկրոոսոմներ և ցիտոզոլ Ցիտոզոլ, միկրոոսոմներ Ցիտոզոլ Ցիտոզոլ Միկրոոսոմներ, ցիտոզոլ, միտոքոնդրիումներ Միկրոոսոմներ
Օքսիդացում	Ալկոհոլդեհիդրոգենազ Ալդեհիդդեհիդրոգենազ Ալդեհիդօքսիդազ Քսանտինօքսիդազ Մոնոամինօքսիդազ Դիամինօքսիդազ Պրոստագլանդին –H-սինթե- տազ Ֆլավին-մոնօքսիդազ Ցիտոքրոմ P450	Ցիտոզոլ Միտոքոնդրիում, ցիտոզոլ Ցիտոզոլ Ցիտոզոլ Միտոքոնդրիում Ցիտոզոլ Միկրոոսոմներ Միկրոոսոմներ Միկրոոսոմներ
<b>Կենսաձևափոխման երկրորդ փուլ</b>		
	Գլյուկոլորոնաթթվի հետ կո- նյուգացման ֆերմենտներ Սուլֆատի հետ կոնյուգաց- ման ֆերմենտներ Գլուտաթիոնի հետ կոնյու- գացման ֆերմենտներ Ամինաթթուների հետ կոնյու- գացման ֆերմենտներ Ացետիլացում Մեթիլացում	Միկրոոսոմներ  Ցիտոզոլ Ցիտոզոլ, միկրոոսոմներ Միտոքոնդրիումներ, միկրոոսոմներ  Միտոքոնդրիումներ, ցի- տոզոլ Ցիտոզոլ, միկրոոսոմներ

Այսպիսով, քսենոբիոտիկների կենսասաճևափոխումը հիմնականում ընթանում է լյարդում, բայց կարևոր է նաև մաշկի, թոքերի և աղիների դերը տրանսդերմալ, ինհալիացիոն և բերանի խոռոչով ներթափանցած թունավոր նյութերի կենսասաճևափոխման գործընթացում: Սակայն որոշ ֆերմենտներ, որոնք անհրաժեշտ են օտարածին միացությունների կենսասաճևափոխման համար, բացակայում են օրգանիզմում: Այս դեպքերում օտարածին միացությունները մակածում են ֆերմենտների առաջացումը, որոնք և կատալիզում են մետաբոլիզմը: Առաջացած ֆերմենտները կոչվում են ինդուկցված ֆերմենտներ [1,6,7]:

Թունավոր նյութերի բոլոր փոփոխությունները օրգանիզմում մինչև արյան հուն ներթափանցելը կոչվում են նախահամակարգային կենսասաճևափոխում: Այսպիսի կենսասաճևափոխման ենթարկվում են շատ դեղանյութեր, օրինակ՝ վերապամիլը, մորֆինը, ֆենացետինը, մետոպրոլոլը, ասպիրինը: Մի շարք քսենոբիոտիկներ էլ, հասնելով արյան հուն, ենթարկվում են փոփոխության հենց արյան մասնակցությամբ: Օրինակ՝ արյան մեջ էսթերազ ֆերմենտի միջոցով տեղի է ունենում ատրոպինի և կոկաինի էսթերային կապի ճեղքում կամ սնդիկի և արսենի անօրգանական միացությունների մեթիլացում [1]:

## 2. «ԼԵՏԱԼ ՍԻՆԹԵԶ» ՀԱՍԿԱՅՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Կենսաձևավորման արդյունքում կարող են առաջանալ առավել բունավոր նյութեր (նույնիսկ տասնապատիկ), քան ելանյութերն են: Դասական օրինակ է թալիդոմիդ (**CONTERGAN**) կոչվող պրեպարատը:

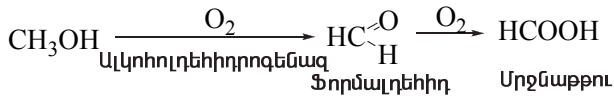


Թալիդոմիդի օգտագործումը որպես քնաբեր ունեցավ աղետալի հետևանքներ: 1961 թվականին արգելվեց այդ պրեպարատի օգտագործումը տերատոգեն (հրեշաձին) հատկության պատճառով: Զնաբեր պրեպարատների շարքում թալիդոմիդը առանձնահատուկ տեղ ուներ, որովհետև բունավորության աստիճանը շատ փոքր է. նույնիսկ մեծ դեղաչափերը չէին հանգեցնում մահացու ելքի: Տերատոգենությունը չի կարող բացատրվել նաև գլոտարաթթվի և գլոտամինաթթվի ածանցյալների առաջացմամբ (թալիդոմիդի կենսաձևավորմանից օրգանիզմում առաջանում են N-Ֆտալիլզվուտարիմիդ, N-Ֆտա-

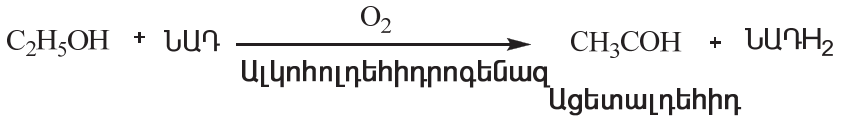
լիլիզոգլյուտամին, N-ֆտալիլլյուտամին): Ֆերմենտատիվ և ոչ ֆերմենտատիվ ճեղքման ժամանակ հավանաբար առաջանում են կվազիֆիզիոլոգիական մետաբոլիտներ, որոնք էլ պատասխանատու են կողմնակի ազդեցությունների համար:

«Լետալ սինթեզի» այլ օրինակ է օրգանիզմում սպիրտների կենսաձևափոխումը:

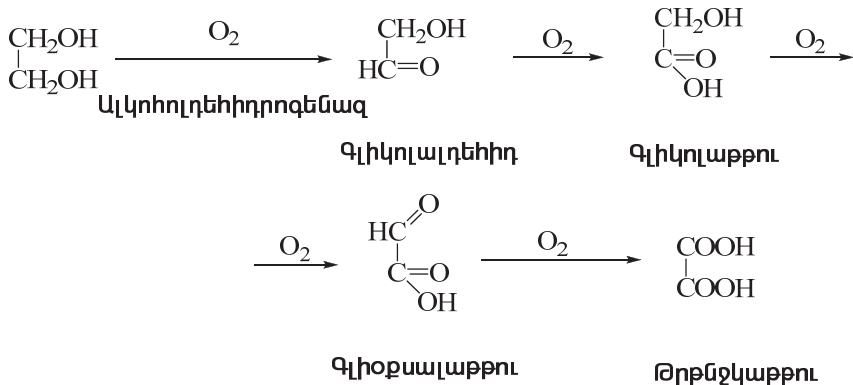
Մեթանոլի կենսաձևափոխման ժամանակ առաջանում են բարձր թունավորությամբ օժտված ֆորմալդեհիդ և մրջնաթթու՝ ախտահարելով տեսողական օրգանները:



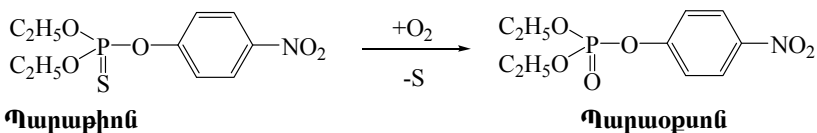
Էթանոլի մետաբոլիզմից առաջանում է ացետալդեհիդ, որը մեկ կարգով ավելի թունավոր է ելային նյութից:



Էթիլենգլիկոլը համարվում է համեմատաբար ցածր թունավորությամբ օժտված նյութ, բայց այս նյութի մետաբոլիզմի հետևանքով առաջանում են թունավոր մետաբոլիտներ:



«Լետալ սինթեզի» ևս մեկ օրինակ է քիչ թունավորությամբ օժտված պետսիցիլո հանդիսացող պարաթիոնից բարձր թունավորությամբ օժտված պարաօքսոնի առաջացումը (պարաօքսոնը համարվում է խոլինէսթերազայի ինհիբիտոր):



Թունավոր նյութերի մետաբոլիզմի ուղիներից մեկը ազատ ռադիկալների առաջացումն է.



$\text{CCl}_3\bullet$ -ը բջջային կառուցվածքների հետ փոխազդում է 2 ուղղությամբ՝

1. վնասում է ֆերմենտային համակարգը, մասնավորապես P-450,

2. մտնում է շղթայական ռեակցիայի մեջ լիպիդների և չհագեցած ճարպաթթուների (օլեինաթթու, լինոլաթթու, լինոլենաթթու, արախիդոնաթթու) հետ: Գերօքսիդացման արդյունքում կրկին առաջա-

նում են ազատ ռադիկալներ, ինչն էլ հանգեցնում է բջջաթաղանթների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխության [2,3]:

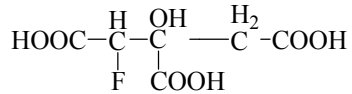
Քսենոբիետիկների կենսաաձևափոխման (բիոտրանսֆորմացիայի) հիմքում ընկած է էնդոգեն և էկզոգեն միացությունների էնգեմատիկ վերափոխումը առավել բևեռացված (հիդրոֆիլ) միացությունների: Սովորաբար կենսաաձևափոխման ժամանակ քսենոբիոտիկի հատկությունները փոխվում են՝ լիպոֆիլից դառնալով հիդրոֆիլ: Այս պրոցեսը տեղի է ունենում լիպիդային թաղանթներով արտոբջիային նպաստող պայմաններում: Երևույթի կենսաբանական նշանակությունն այն է, որ քիմիական միացությունը վերափոխվում է մի ձևի, որը հեշտ է արտագատվում օրգանիզմից (հիմնականում երիկամներով) և դրանով կրճատվում է ազդեցության ժամանակամիջոցը: Այս ընդհանուր կանոնից բացառություն է լիպոֆիլ ցնդող միացությունների հեռացումը շնչառական օրգաններով:

Կենսաաձևափոխման ժամանակ քիմիական կառուցվածքի փոփոխությունը բերում է կենսաբանական ակտիվության փոփոխության: Օրինակ՝

- հեքսամեթիլենտետրամինը չի ցուցաբերում հակաբակտերիալ ակտիվություն, սակայն նրա մետաբոլիտը՝ ֆորմալդեհիդը, ցուցաբերում է հակաբակտերիալ ակտիվություն և առավել թունավոր է, քան ելանյութը, որից առաջացել է:
- Մեթանոլի մետաբոլիզմի հետևանքով առաջանում է առավել թունավոր ֆորմալդեհիդը:
- Կոդեինի մետաբոլիզմից առաջանում է մորֆինը, որը շատ ավելի թունավոր է:
- Զլորալդեհիդը ցուցաբերում է քնաբեր ազդեցություն միայն ավելի թունավոր մետաբոլիտի՝ տրիքլորեթանոլի վերածվելուց հետո:
- Ֆենացետինի կենսաաձևափոխումից առաջանում է պարացետամոլ, որն ունի առավել արտահայտված դեղաբանական ազդեցություն, քան ֆենացետինը:
- Ամիդոպիրինը մետաբոլիզմի է ենթարկվում՝ առաջացնելով առավել թունավոր դիմեթիլնիտրոզոամին:



«Լետալ սինթեզի» հետևանքով օրգանիզմում ավելի պարզ օտարածին միացությունից կարող է առաջանալ ավելի բարդ միացություն, որն ունի ավելի թունավոր ազդեցություն: Օրինակ՝ ոչ թունավոր ֆտորբացախաթթվից սինթեզվում է թունավոր ֆտորկիտրոնաթթու [3,4,5]:

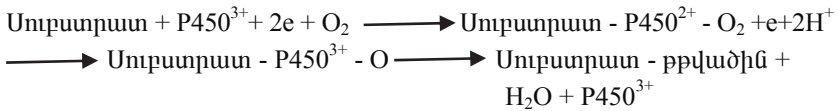


**Ֆտորկիտրոնաթթու**

### 3. ԿԵՆՍԱԶԵՎԱՓՈԽՄԱՆ ԱՌԱՋԻՆ ՓՈՒԼ

#### 3.1. Օքսիդացման ռեակցիաներ

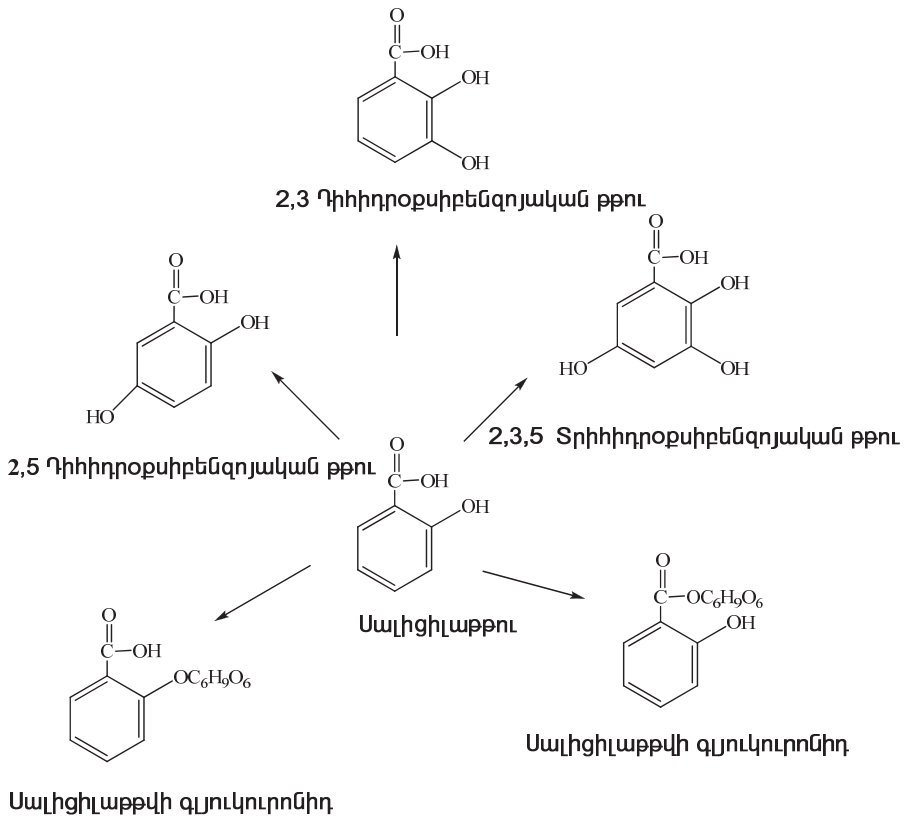
Օքսիդացման ռեակցիաների ընթացքը պայմանավորված է օրգանիզմում ակտիվ թթվածնի առաջացմամբ, որն ընթանում է որոշակի ֆերմենտների մասնակցությամբ: Լյարդի միկրոսոմում պարունակվող ոչ սպեցիֆիկ ֆերմենտների բաղադրության մեջ մտնում է ցիտոքրոմ P450-ը: Այդ ընտանիքի ֆերմենտները, որոնցից յուրաքանչյուրը կատալիզում է տարբեր քսենոբիոտիկների օքսիդացման ռեակցիաները, ունեն նման ամինաթթվային հաջորդականություն և պարունակում են հեն: Ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ ընթացող ռեակցիաներում ֆերմենտի դերը թթվածնի մեկ ատոմի փոխանցումն է սուբստրատին (քսենոբիոտիկին): Այդ ժամանակ թթվածնի երկրորդ ատոմը վերականգնվում է և առաջանում է ջրի մոլեկուլ: Այսինքն՝ ֆերմենտի գործառույթը մոլեկուլյար թթվածնի վերածումն է ակտիվ թթվածնի: Այդ ֆերմենտատիվ բարդ պրոցեսը կարելի է ներկայացնել հետևյալ պարզեցված ուրվագրով.



Օտարածին միացությունների օքսիդացման հետևանքով ստացված մետաբոլիտները շատ հաճախ պարունակում են հիդրօքսիլ խումբ (սպիրտային, ֆենոլային): Այդ պատճառով էլ օքսիդացման ռեակցիաները հաճախ անվանվում են հիդրօքսիլացման ռեակցիաներ:

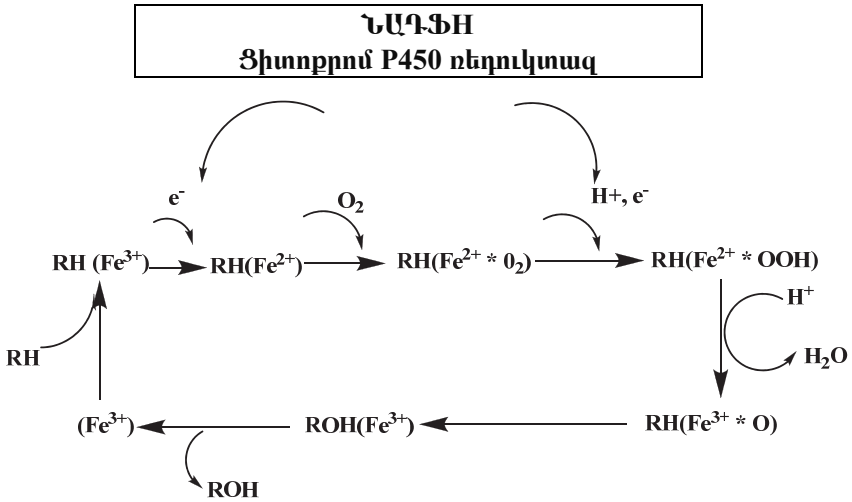
Կախված քսենոբիոտիկի կառուցվածքից՝ օքսիդացման ռեակցիաները կարող են ընթանալ տարբեր ուղղություններով: Օրինակ՝ սալիցիլաթթուն ներմուծվելով օրգանիզմ՝ մի մասը կարող է արտազատվել անփոփոխ ձևով, մի մասը՝ գլյուկուրոնիդի ձևով, մի մասն էլ լյարդի ֆերմենտների ազդեցությամբ կարող է մետաբոլիզմի ենթարկվել 3 ուղղություններով՝ առաջացնելով համապատասխան հիդ-

րօքսիաձանցյալները (2,5-դիհիդրօքսիբենզոյական թթու, 2,3-դիհիդրօքսիբենզոյական թթու, 2,3,5-տրիհիդրօքսիբենզոյական թթու):



P450-ը առաձնահատուկ տեղ է գրավում կենսաձևափոխման առաջին փուլին մասնակցող ֆերմենտների շարքում: Միջատների լյարդի միկրոսոմում պարունակվում է P450 ֆերմենտների 15 խումբ: Նույն խմբի բոլոր ֆերմենտները ունեն ամփնաթթվային նման հաջորդականություն: Հիմնական ռեակցիան, որը կատարվում է P450-ը, թթվածնի մեկ ատոմի փոխանցումն է սուբստրատին, որի ժամանակ

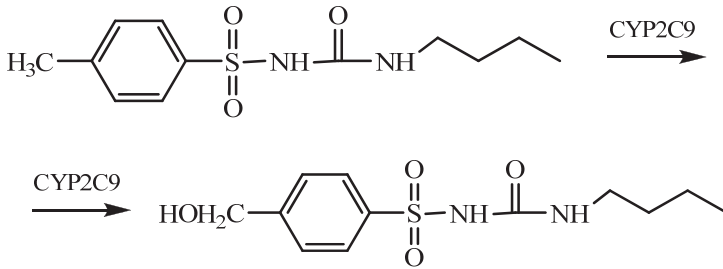
թթվածնի երկրորդ ատոմը վերականգնվում է ՆԱԳ-ՖԻ- ի մասնակցությամբ և վերածվում ջրի մոլեկուլի [1,8]:



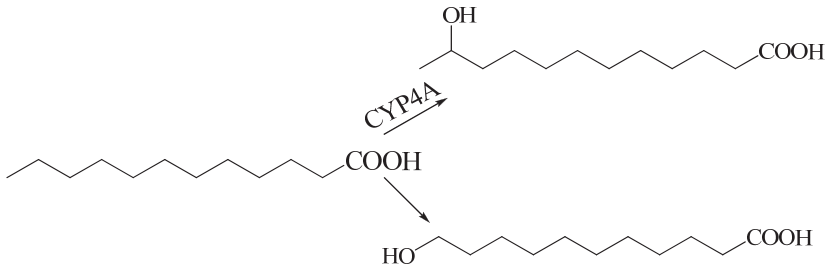
Ֆիտոքրոմ P450 -ը կատալիզում է օքսիդացման հետևյալ ռեակցիաները՝

- ալիֆատիկ և արոմատիկ ածխաջրածինների հիդրօքսիլացում,
- կրկնակի կապի էպօքսիդացում,
- հետերոատինների (O-,S-, N-, Si-) օքսիդացում և N-հիդրօքսիլացում,
- հետերոատոմների (O-,S-, N-, Si-) դեզալկիլացում,
- խմբերի օքսիդիչ տեղաշարժ,
- բարդ եթերային կապի ճեղքում,
- դեհիդրում:

Օրինակ՝ տոլբուտամիդ պրեպարատը, որն օգտագործվում է շաքարային դիաբետի բուժման նպատակով, ենթարկվում է հիդրօքսիլացման կողմնային շղթայում:

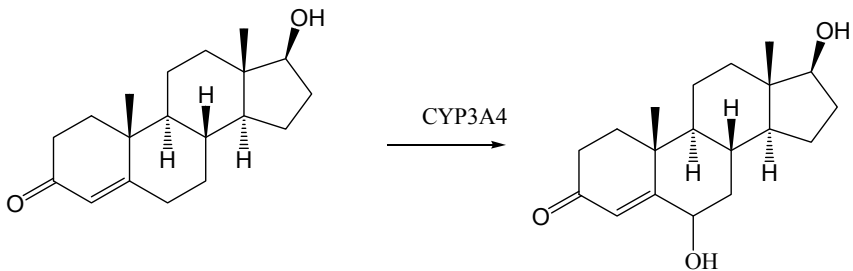


Օրգանիզմում լաուրինաթթվի (մտնում է տրիգլիցերիդների բաղադրության մեջ) հիդրօքսիլացումը ընթանում է հետևյալ ուղղությամբ:



### Լաուրինաթթու

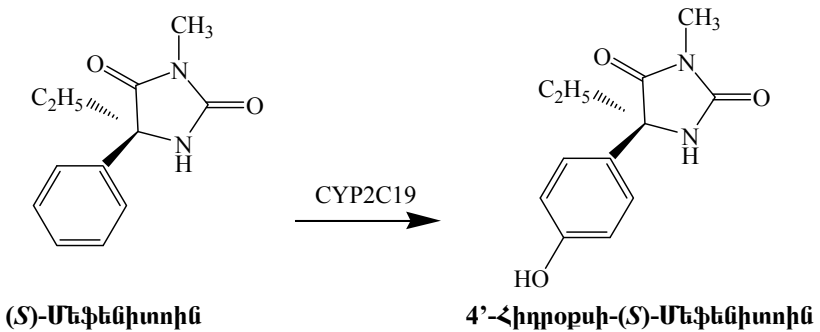
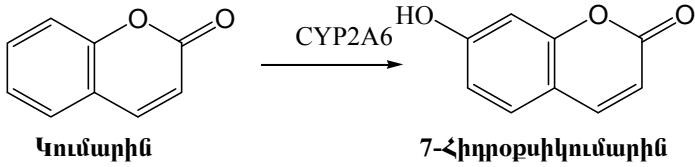
Անալոգ ձևով ընթանում է տեստոստերոնի՝ տղամարդու սեռական հորմոնի օքսիդացումը:



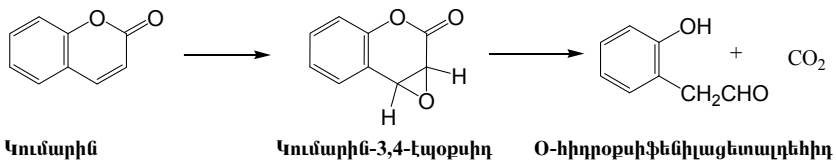
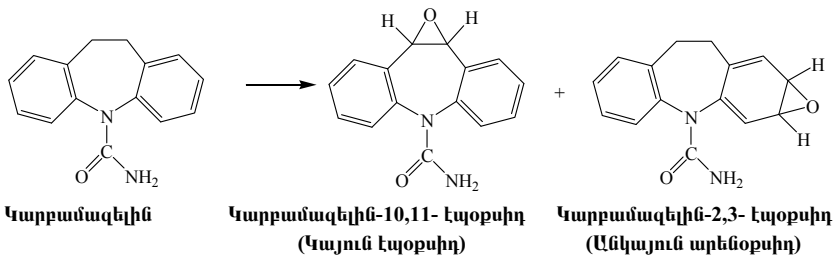
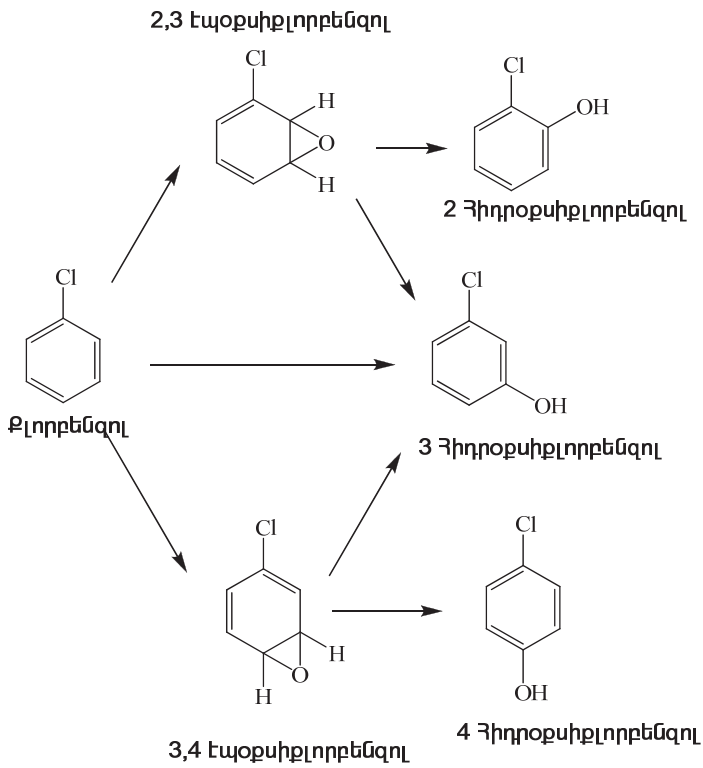
**Տեստոստերոն**

**6-Հիդրօքսիտեստոստերոն**

Արոմատիկ օղակի հիդրօքսիլացումը բնութագրական է կումարինի, (S)-մեֆենիտոինի համար.



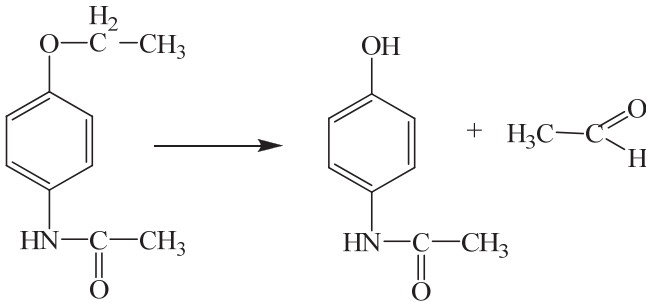
P450-ով կատալիզվող քսենոբիոտիկների օքսիդացման ռեակցիաները կարող են ընթանալ էպօքսիդների առաջացմամբ, որոնք կարող են լինել ինչպես միջանկյալ միացություններ, այնպես էլ ռեակցիայի արգասիքներ: Կենսաաձևափոխումը էպօքսիդների առաջացմամբ բնորոշ է շատ դեղանյութերի և քսենոբիոտիկներին: Օրինակ՝ քլոբեենգոլի կենսաաձևափոխման արդյունքում առաջանում են 2,3- և 3,4-էպօքսիդային միացությունները [1]:



### 3.2. Օտարածին միացությունների օքսիդիչ դեզալկիլացում, դեզամինացում և դեսուլֆուրացում

Դեզալկիլացման ժամանակ տեղի է ունենում ալկիլ խմբերի պոկում օտարածին միացությունների մոլեկուլից: Կախված այն բանից, թե պոկվող ալկիլ խումբը միացած է O-ի, N-ի կամ S-ի ատոմին, տարբերակվում են O-, N-, և S- դեզալկիլացման ռեակցիաներ: Վերը նշված միացությունների դեզալկիլացման հետևանքով համապատասխանաբար առաջանում են ֆենոլներ, ամիններ, թիոլներ (թիոֆենոլներ, թիոսպիրտներ):

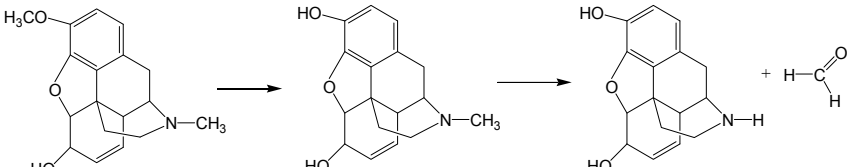
Օրինակ՝ օրգանիզմում O-դեզալկիլացման է ենթարկվում ֆենացետին պրեպարատը՝ վերածվելով պարացետամոլի [2]:



**Ֆենացետին**

**Պարացետամոլ**

O-դեզալկիլացման հետևանքով կողեինը վերածվում է մորֆինի, իսկ վերջինիս դեզմեթիլացման հետևանքով առաջանում է ոչ ակտիվ նորմորֆին:



**Կոդեին**

**Մորֆին**

**Նորմորֆին**

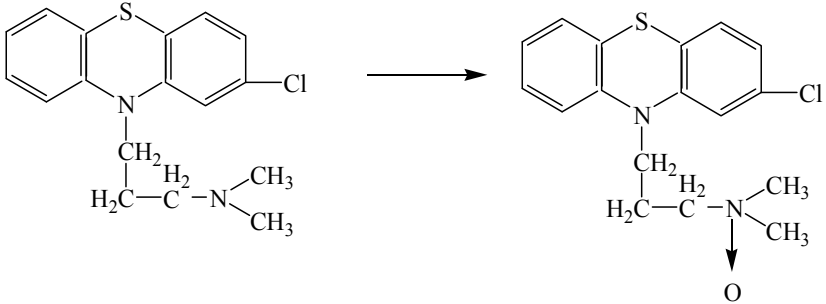


Առաջացած մետաբոլիտները կարող են և՛ պահպանել մոլեկուլի ակտիվությունը (պարացետամոլի դեպքում), և՛ կորցնել ելանյութերի ակտիվությունը (նորմոքֆինի դեպքում):

### 3.3. N- և S- օքսիդացում

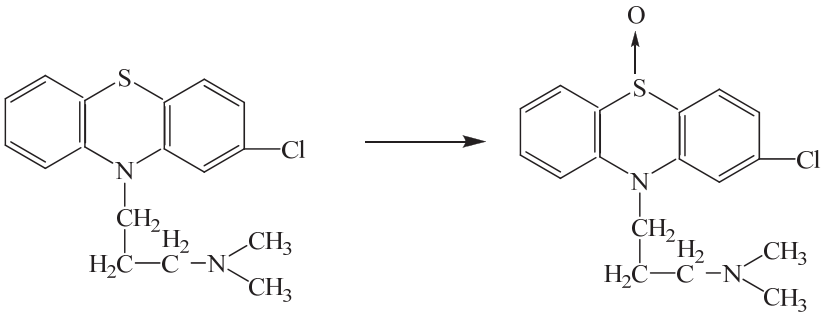
Քսենոբիոտիկները որոնք պարունակում են N-ի և S-ի ատոմներ, օրգանիզմում ենթարկվում են օքսիդացման 2 ուղղությամբ:

Օրինակ՝ ամինազին [2-քլոր-10-(3-դիմեթիլամինոպրոպիլ)-ֆեննոքսիազին] հակահիստամինային պրեպարատը, որը հակադեպրեսանտ է, կարող է ենթարկվել և՛ N-օքսիդացման, և՛ S-օքսիդացման:



Ամինազին (Քլորպրոմազին)

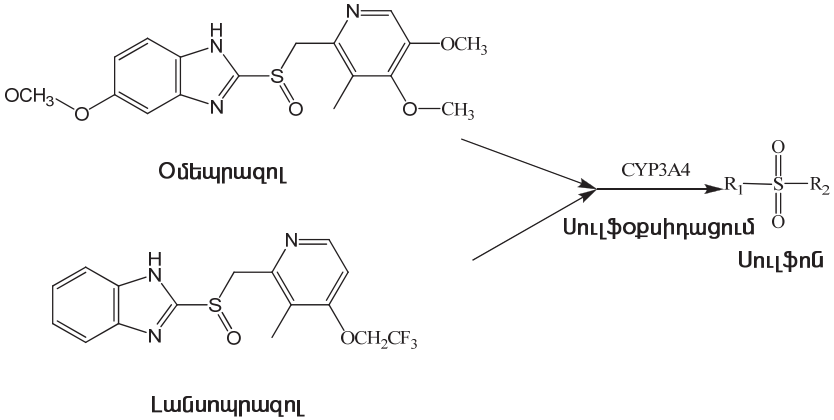
Ամինազինի N-Օքսիդ



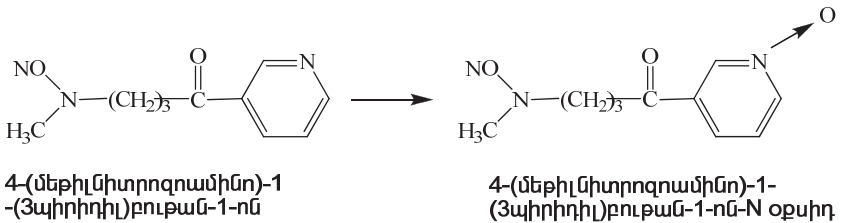
Ամինազին (Քլորպրոմազին)

Ամինազինի սուլֆօքսիդ

S-օքսիդացման են ենթարկվում հակախոցային ռացեմիկ պրեպարատները՝ օմեպրազոլը և լանսոպրազոլը՝ առաջացնելով սուլֆոններ.



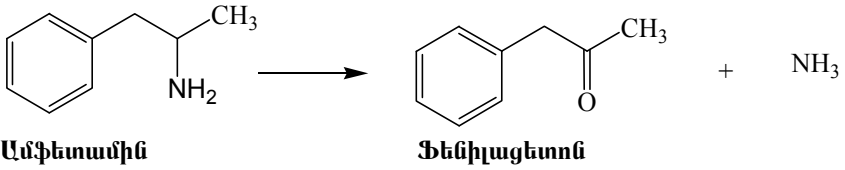
N-օքսիդացման հետևանքով առաջանում է ծխախոտի նիտրոզամինը



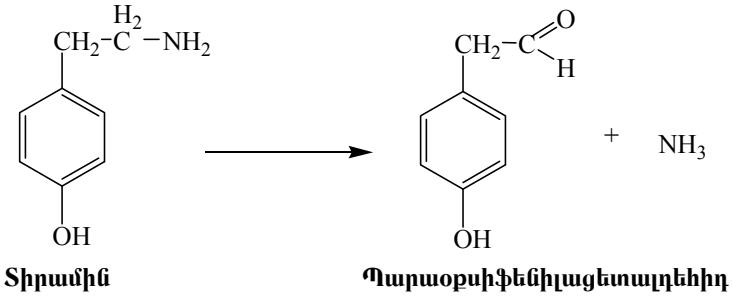
### 3.4. Օքսիդիչ դեգամինացում

Օրգանիզմում առաջնային ամինո խումբ պարունակող քսենոբիոտիկների օքսիդացումից առաջանում են մետաբոլիտներ, որոնք պարունակում են արդեհիդային կամ կետոնային խումբ: Օրինակ՝

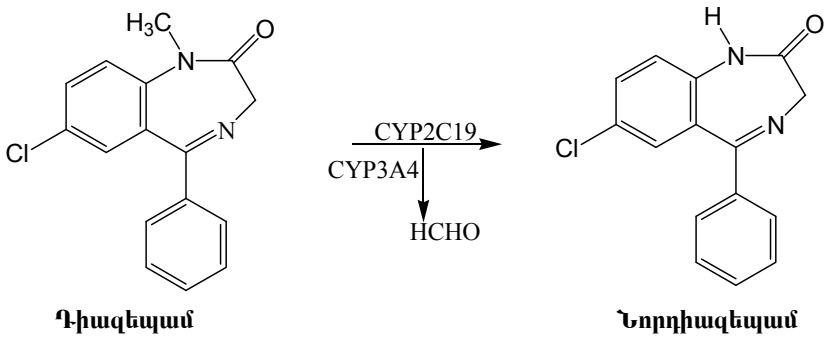
ամֆետամինի օքսիդացումից առաջանում է կողմնակի թունավոր նյութ՝ ֆենիլացետոն [2,9]:



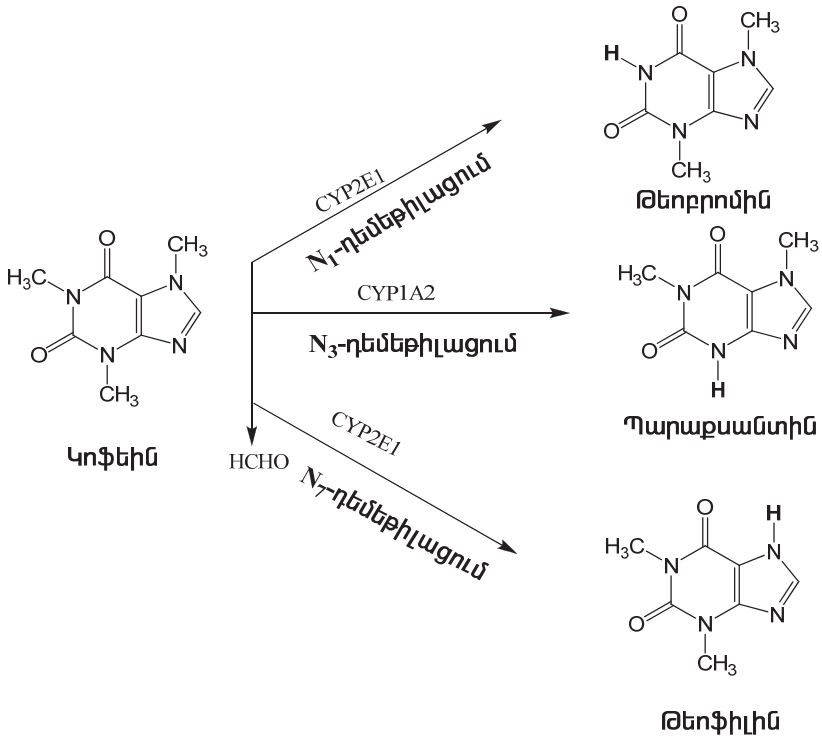
Տիրամինի օքսիդացումից առաջանում է համապատասխան ալդեհիդ, օրինակ՝



N-դեզմեթիլացման է ենթարկվում դիազեպամ պրեպարատը, օրինակ՝

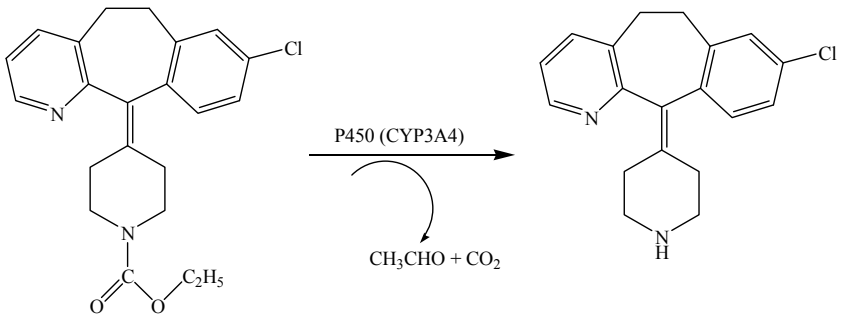


Կոֆեինի դեգմենթիլացումը կարող է ընթանալ 3 ուղղություններով.



Քսենոբիոտիկների դեգալիլացման ռեակցիայի ժամանակ ընթանում է նաև հեռացող ալկիլ խմբերի օքսիդացում մինչև համապատասխան ալդեհիդ: Մետաբոլիզմի թունավոր արգասիքների առաջացումն ուժեղացնում է տոքսիկ էֆեկտը, այսինքն՝ այս պրոցեսները կարելի է դիտարկել որպես «լետալ սինթեզի» օրինակներ: Առավել թունավոր արգասիքների առաջացում նկատվում է հակահիստամինային, հակալերգիկ դեղամիջոց լորատադինի մետաբոլիզմի (ըստ էսթերային կապի) արդյունքում, երբ առաջանում է թունավոր ացետալդեհիդը[1]:

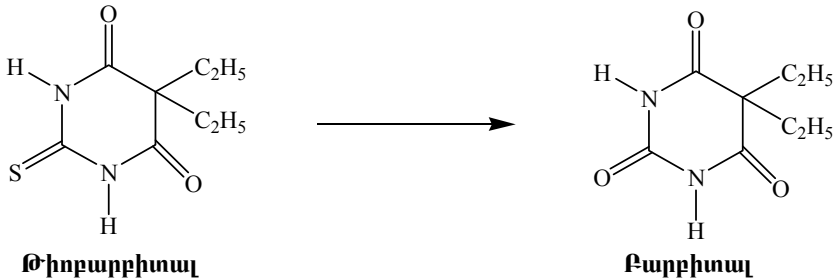
Ռեակցիան կատալիզվում է ցիտոքրոմ P450-ով.



**Լորատադին**

**Գեզլորատադին**

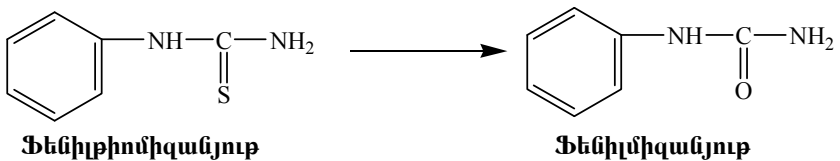
Օտարածին որոշ միացություններ, որոնց բաղադրության մեջ մտնում է S-ի ատոմ (ինսեկտիցիդներ, թիոբարբիտուրատներ, ֆենիլթիոմիզանյութ և նրա ածանցյալները), ֆերմենտների ազդեցությամբ օրգանիզմում ենթարկվում են կենսաաձևափոխման՝ առաջացնելով համապատասխան թթվածնավոր անալոգները. այդ միացություններում ծծմբի ատոմը տեղակալվում է թթվածնի ատոմով: Օրինակ՝ օրգանիզմում թիոբարբիտալի կենսաաձևափոխման արդյունքում առաջանում է առավել թունավոր բարբիտալը [3]:



**Թիոբարբիտալ**

**Բարբիտալ**

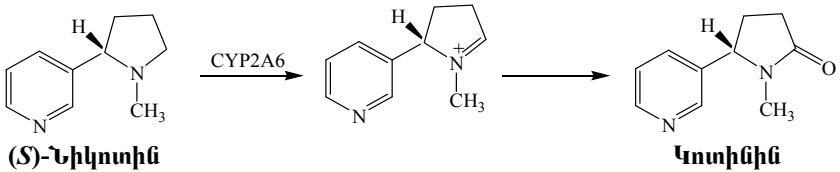
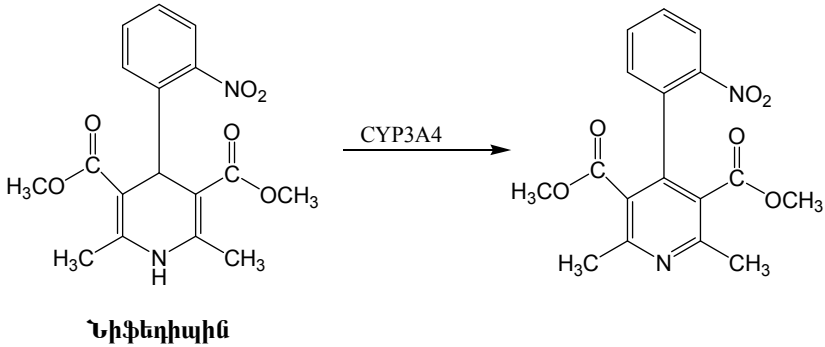
Ֆենիլթիոմիզանյութը վեր է ածվում ֆենիլմիզանյութի.



**Ֆենիլթիոմիզանյութ**

**Ֆենիլմիզանյութ**

Ֆիտոքրոմի խմբի ֆերմենտներով կատալիզվող դեհիդրման ռեակցիաները բնութագրական են էնոզեն միացություններին (տես-տոստերոն, էպիտեստոստերոն), դեղանյութերին և քսենոբիոտիկներին: Օրինակ՝ նիֆեդիպին պրեպարատը և նիկոտինը դեհիդրման են ենթարկվում՝ համաձայն հետևյալ սխեմաների.



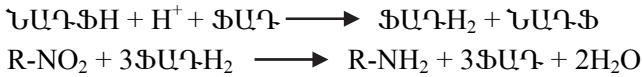
Օրգանիզմում P450 խմբի ֆերմենտների ակտիվությունը խիստ անհատական է և կախված է գենետիկական, ինչպես նաև էկոլոգիական գործոններից: Այսպես, P450-ի ակտիվության նվազումը կարող է լինել գենետիկական մուտացիայի արդյունք, որը բերում է սինթեզի արգելակմանը կամ կատալիտիկ ոչ ակտիվ ֆերմենտի առաջացմանը: Որևէ դեղապրեպարատի միջոցով ցիտոքրոմ P450-ի ինհիբացումը կարող է խախտել ուրիշ դեղամիջոցի կենսաձևավորման ընթացքը՝ արդյունքում մեծացնելով կամ փոքրացնելով այդ դեղամիջոցի թերապևտիկ ազդեցությունը [1]:

### **3.5. Քսենոբիոտիկների ակտիվացումը ցիտոքրոմ P450-ով**

Մարդու օրգանիզմում ցիտոքրոմ P450-ը ընդունակ է ակտիվացնել պրոտոռուցքային և տոքսիկ նյութերի առաջացումը: Մյուս կողմից, քիմիական շատ միացություններ ենթարկվում են թունազերծման ցիտոքրոմ P450-ով կատալիզվող կենսաձևափոխման ռեակցիաների արդյունքում՝ վերածվելով պակաս թունավոր մետաբոլիտների: Որոշ դեպքերում նույն ֆերմենտը կատալիզում է և՛ թունազերծման, և՛ տոքսիկանտի ակտիվացման ռեակցիաները: Օրինակ՝ CYP3A4-ը ակտիվացնում է ալֆատոքսին B1-ը՝ առաջացնելով հեպատոտոքսիկ 8,9-էպօքսիդ, բայց նույն ֆերմենտի մասնակցությամբ է ընթանում այդ նյութի թունազերծումը հիդրօքսիլացման միջոցով: Այս փաստը վկայում է, որ կան բազմաթիվ գործոններ, որոնք որոշում են քսենոբիոտիկների թունազերծման և ակտիվացման բալանսը [1]:

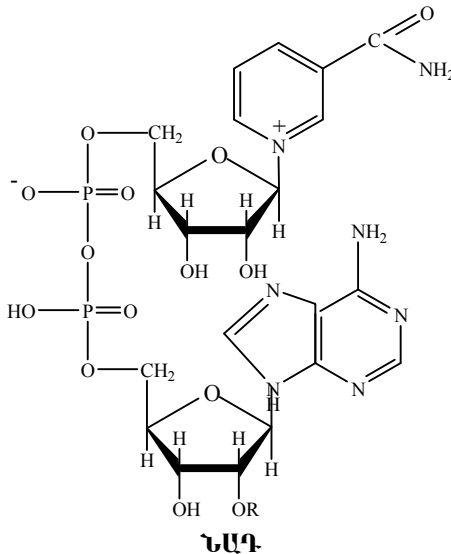
#### 4. ՎԵՐԱԿԱՆԳՆԱՆ ՈՒՆԱԿՑԻԱՆԵՐ

Այն քսենոբիոտիկները, որոնք պատկանում են ալդեհիդների, կետոնների, դիսուլֆիդների, սուլֆօքսիդների, խինոնների, ալկենների, ազո- և նիտրո- միացությունների դասերին, օրգանիզմում ենթարկվում են ֆերմենտատիվ վերականգնման: Վերականգնման գործընթացը կատալիզվում է լյարդի միկրոսոմի ֆլավոպրոտեինային ֆերմենտներով և վերականգնված ՆԱԴ-ՖH-ով: Որոշ դեպքերում վերականգնման ռեակցիաները ընթանում են գլյուտաթիոնի ազդեցությամբ՝ առանց ֆերմենտների մասնակցության: Մխեմատիկորեն պրոցեսը կարելի է ներկայացնել այսպես՝

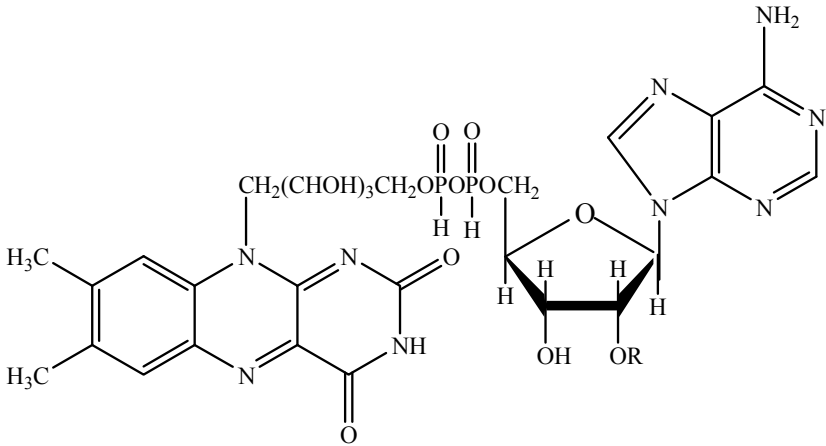


ՆԱԴ-ՖH-ը վերականգնված միկոտինամիդադենին-դիմուկլետոիդֆոսֆատն է, ՖԱԴ-ը՝ ֆլավինադենին-դիմուկլետոիդֆոսֆատը [10]:

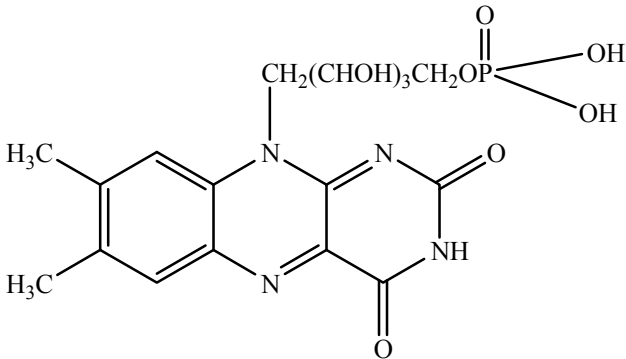
Վերականգնման ռեակցիաներին մասնակցող կոֆերմենտների կառուցվածքն է.







**ՖԱԳ**

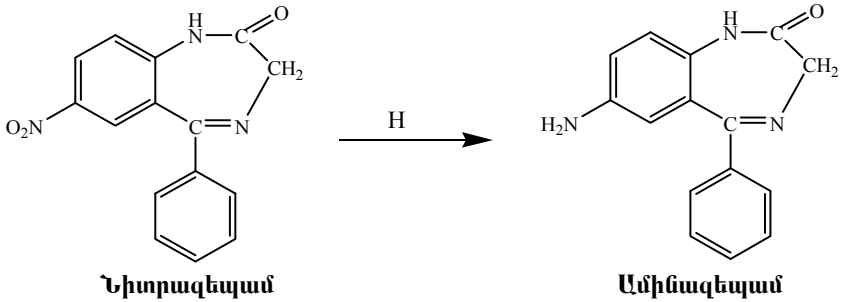


**Ֆլավինմոնոնուկլեոտիդ**

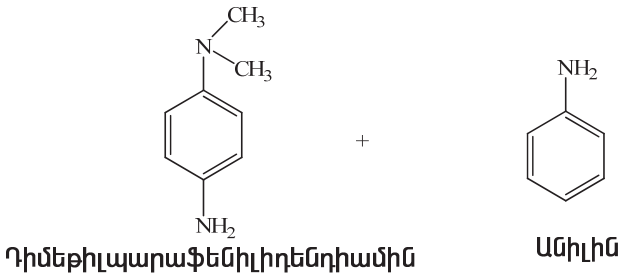
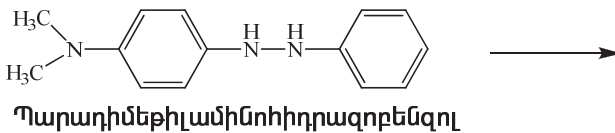
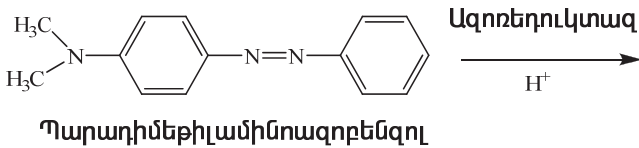
ՖԱԳ- Ֆլավին-դինուկլեոտիդն է, որը կատալիզում է թթվածնի վրա H-ի անցման ռեակցիան [10]:

ՆԱԳ-ՖԻ- վերականգնված նիկոտինամիդադենին-դինուկլեոտիդ-ֆոսֆատն է:

Օրինակ՝ բենզոլիազեպինների խմբի պրեպարատ նիտրազեպանը, որն օժտված է ցածր բունավորությամբ և օգտագործվում է որպես հոգեմետ դեղամիջոց, օրգանիզմում վերականգնվում է՝ առաջացնելով ամինազեպան:

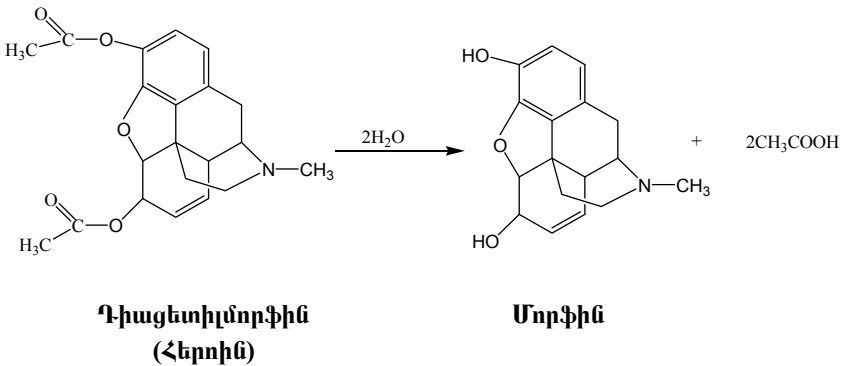
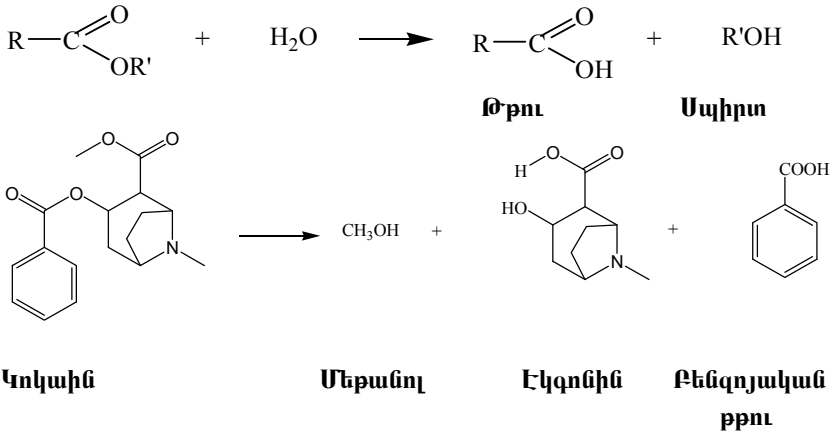


Ազոմիացությունները վերականգնվում են մինչև հիդրազոմիացություն, այնուհետև ճեղքվում են՝ առաջացնելով երկու մոլեկուլ արոմատիկ ամիններ: Օրինակ՝ պարադիմեթիլամինոազոբենզոլը վեր է ածվում պարադիմեթիլամինոհիդրազոբենզոլի, իսկ վերջինիս ճեղքումից էլ առաջանում են դիմեթիլպարաֆենիլդենդիամին և անիլին: Նշված երկու ռեակցիաները կատալիզվում են նույն՝ ազոռեդուկտազա ֆերմենտով:

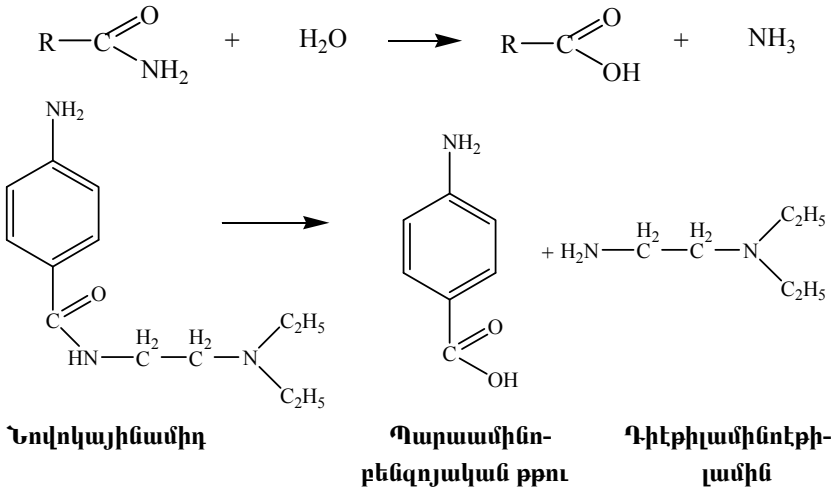


## 5. ՀԻԴՐՈՒՉԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐ

Կենսաձևափոխման առաջին փուլում քսենոբիոտիկները, բացի օքսիդացումից և վերականգնումից, նաև ենթարկվում են հիդրոլիզի: Այն քսենոբիոտիկները, որոնք ունեն էսթերային, ամիդային, հիդրազիդային խմբեր, կենսաձևափոխման ընթացքում հեշտությամբ հիդրոլիզվում են: Այս պրոցեսին մասնակցող ֆերմենտները կարող են լինել և՛ սպեցիֆիկ, և՛ ոչ սպեցիֆիկ հիդրոլազները (էսթերազները, ամիդազները), որոնք պարունակվում են լյարդի միկրոսոմում և այլ հյուսվածքներում: Էսթերների հիդրոլիզը կարելի է ներկայացնել հետևյալ սխեմայով.

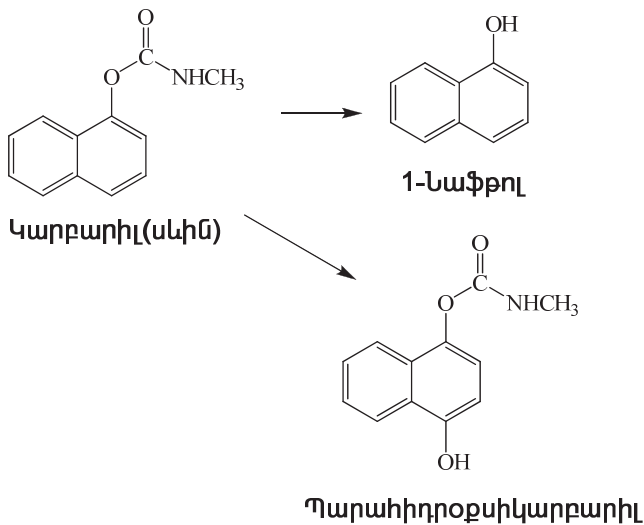


Ամիդների հիդրոլիզը կարելի է ներկայացնել հետևյալ սխեմայով.

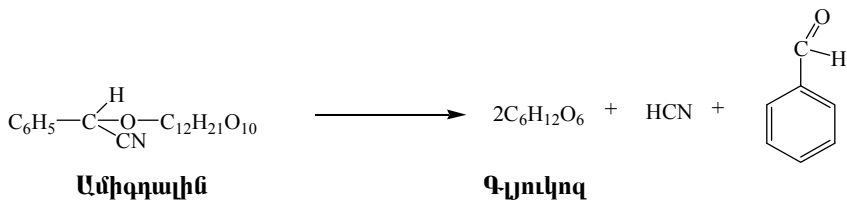


Կարբամատների կամ N-ալկիլ տեղակալված կարբամինաթթվի էսթերների հիդրոլիզը կարելի է ներկայացնել կարբարիլի կամ սևինի օրինակով ( $\alpha$ -նավթիլ-N-մեթիլկարբամատ): Կենսաձևավորումը կարող է ընթանալ 2 ուղիով՝

1. էսթերային կապերի հիդրոլիզ,
2. պարա դիրքում հիդրօքսիլացում:



Գլիկոզիդների հիդրոլիզը ներկայացնենք ամիդոլինի օրինակով.



Դեղձի, բալի, դառը նշի կորիզներում պարունակվում է ամիդոլինը, որն օրգանիզմում էնուլսին ֆերմենտի ազդեցությամբ տրոհվում է կապտաքթվի: Ամիդոլինից ստացվել է մի միացություն, որը երկար տարիներ օգտագործվում է քաղցկեղի բուժման համար: ԱՄՆ-ում այդ պրեպարատն օգտագործվում է Լետրիլ անվան տակ: Սակայն այս նյութի հակառուտոցքային հատկությունների մասին կան հակասական տվյալներ [1,2,3]:

## **6. ԹԵՍՏԱՅԻՆ ՀԱՐՑԵՐ**

**Ընտրել մեկ կամ մի քանի ճիշտ պատասխանները:**

**1. Ո՞ր ռեակցիաներն են պատկանում կենսաձևափոխման առաջին փուլին.**

- ա. Գլյուկոլորոնացում,
- բ. Ացետիլացում,
- գ. Սուլֆոկոնյուգացում,
- դ. Էպօքսիդի հիդրատացում:

**2. Նշվածներից որո՞նք են բնորոշ կենսաձևափոխման արդյունքում առաջացած արգասիքին:**

- ա. Առավելապես տեղաբաշխված է բջջի ներսում:
- բ. Օժտված է ավելի բարձր թունավորությամբ:
- գ. Ելային քսենոբիոտիկի համեմատ ճարպերում քիչ լուծելի է:
- դ. Ելային քսենոբիոտիկի համեմատ ճարպերում ավելի լավ է լուծվում:

**3. Ինչի՞ արդյունք է քսենոբիոտիկի մակածված (ինդուկցված) կենսաձևափոխումը:**

- ա. Ֆերմենտատիվ ակտիվության անդառնալի փոփոխության,
- բ. Էնդոպլազմային ռետիկուլում ֆերմենտի քանակության աճի,
- գ. Բջջի կորիզում ֆերմենտի քանակության նվազման,
- դ. Երկարատև՝ մի քանի ամսվա ընթացքում, մետաբոլիկ փոփոխությունների:

**4. Ո՞ր ռեակցիաներն են կատալիզում ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազան:**

- ա. Սուլֆոկոնյուգացում,
- բ. Հիդրօքսիլացում,
- գ. Օ-դեզալկիլացում,
- դ. Էպօքսիդացում:

**5. Հաստատել հետևյալ պնդումների ճշմարտացիությունը:**

- ա. Գլյուկոբրոնիդային կոնյուգատները հեշտ են էքսկրեցիայի ենթարկվում երիկամներով:
- բ. Գլյուկոբրոնիդային կոնյուգատները դժվար են էքսկրեցիայի ենթարկվում երիկամներով:
- գ. Ճարպալուծ մետաբոլիտները կուտակվում են ճարպային հյուսվածքներում:
- դ. Սեզի pH-ի նվազեցումը օժանդակում է թթվային բնույթի դե-դանյութերի երիկամային էքսկրեցիային:

**6. Հաստատել, թե որ պնդումն է բնորոշ լյարդի ցիտոքրոմ P-450 միկրոսոմալ մոնօօքսիգենազին:**

- ա. Ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազ համակարգի գործունեության համար անհրաժեշտ է ՆԱԳ-ՖՀ և մոլեկուլյար թթվածին:
- բ. Ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազ համակարգի մեջ մտնում են միայն էկզոգեն քիմիական միացություններ:
- գ. Ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազ համակարգը կատալիզում է N- և O- դեզալկիլացման ռեակցիաները:
- դ. Ցիտոքրոմ P-450 մոնօօքսիգենազ համակարգը կատալիզում է ալիֆատիկ և արոմատիկ միացությունների հիդրօքսիլացման ռեակցիաները:

**7. Քսենոբիոտիկների կենսաձևափոխումը կենդանի օրգանիզմների համար կարևոր պաշտպանական մեխանիզմ է, որովհետև՝**

- ա. բերում է ցանկացած թունավոր նյութի ջրում լուծելիության մեծացմանը,
- բ. միշտ բերում է նյութի թունավորության նվազմանը,
- գ. բնորոշ է բոլոր թույներին և միշտ ուղեկցվում է թույների էլիմինացիային,
- դ. ընթանում է օրգանիզմի շատ հյուսվածքներում գտնվող ֆերմենտների մասնակցությամբ:

**8. Նշվածներից որո՞նք են բնորոշ կոնյուզացման ռեակցիաներին:**

- ա. Միշտ բերում են մետաբոլիտների ինակտիվացմանը:
- բ. Նպաստում են շատ տոքսիկանտների մոլեկուլային զանգվածների նվազեցմանը:
- գ. Նպաստում են ջրում լուծելի միացությունների առաջացմանը:
- դ. Հիդրօքսիլացման և գլյուկուրոնացման ռեակցիաներ են:

**9. Հաստատել կենսաձևափոխման ռեակցիաների ժամանակ տեղի ունեցող գործընթացները:**

- ա. Էսթերազները նպաստում են ջրի միացմանը ելային քսենոբիոտիկին՝ առաջացնելով թթու և սպիրտ:
- բ. Էպօքսիդ հիդրոլազները նպաստում են էպօքսիդներից ջրի պոկման ռեակցիային:
- գ. Խիոնի վերականգնումը մեկ էլեկտրոն միացնելով՝ առաջացնում է սեմիխինանի ակտիվ անիոն-ռադիկալ, որը բերում է օքսիդատիվ սթրեսի:
- դ. Էթանոլը օքսիդանում է մինչև քացախալդեհիդ միայն ալկոհոլդեհիդրոզենագա ֆերմենտով:

**10. Ինչի՞ արդյունք է «Լետալ սինթեզի» գործընթացը:**

- ա. Քիմիական միացության առաջացման, որն ավելի հեշտ է արտազատվում օրգանիզմից:
- բ. Ավելի թունավոր միացության առաջացման, որը փոխազդում է ՌՆԹ-ի հետ:
- գ. Կենսաձևափոխման ֆերմենտների մասնակցությամբ առավել թունավոր քիմիական միացության առաջացման:
- դ. Գործընթաց է, որի ընթացքում քիմիական միացությունը նպաստում է նոր սպիտակուցների սինթեզին:



**11. Համապատասխանեցնել քսենոբիոտիկի անվանումը և նրա առաջացրած մետաբոլիտը:**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Մեքսանոլ,</li> <li>2. Պետտիցիդ պարաթիոն,</li> <li>3. Ամիդոպայրին,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ա. դիմեթիլմիտրոզոամին,</li> <li>բ. մրջնաթթու,</li> <li>գ. պարաօքսոն-խոլինէսթերազի ինհիբիտոր,</li> <li>դ. ֆորմալդեհիդ:</li> </ol>
--	---

**12. Գտնել համապատասխանություն հասկացության և նրան բնորոշ հատկանիշների միջև:**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Կենսաձևափոխում,</li> <li>2. Մետաբոլիզմ,</li> <li>3. Ֆարմակոգենետիկա,</li> <li>4. Ռ-ացեմատ քսենոբիոտիկներ,</li> <li>5. Խիրալ քսենոբիոտիկներ:</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ա. Կենսաձևափոխման պրոցեսներին մասնակցող ֆերմենտների կատալիտիկ ակտիվության ժառանգական առաձնահատկությունը,</li> <li>բ. Աբսորբցիա, տեղաբաշխում, կենսաձևափոխում, արտազատում,</li> <li>գ. Էնանտիոմերներ,</li> <li>դ. Մետաբոլիտ,</li> <li>ե. Ստերեոսպեցիֆիկություն,</li> <li>զ. Օպտիկական անտիպոլ:</li> </ol>
--	--

**13. Գտնել համապատասխանություն կենսավերափոխման փուլի և ռեակցիայի տեսակի միջև:**

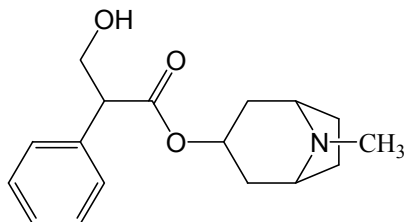
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Կենսաձևափոխման երկրորդ փուլի ռեակցիաները</li><li>2. Կենսաձևափոխման առաջին փուլի ռեակցիաները</li></ol>	<p>ա. Գլյուկոլորոնացում</p> <p>բ. Կոնյուգացում գլյուտաթիոնի և ամինաթթուների հետ (գլիցին, տաուրին, գլյուտամինաթթու)</p> <p>գ. Հիդրոլիզ, վերականգնում և օքսիդացում –OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH ֆունկցիոնալ խմբերի մասնակցությամբ</p> <p>դ. Սուլֆատացում, ացիլացում, մեթիլացում</p> <p>ե. Բերում է հիդրոֆիլության աննշան մեծացման</p> <p>զ. Ավարտվում է քսենոբիոտիկի հիդրոֆիլության զգալի մեծացմամբ</p>
--	---

#### 14. Գտնել համապատասխանություն:

Ռեակցիաներ	Ֆերմենտներ
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Հիդրոլիզ</li> <li>2. Վերականգնում</li> <li>3. Օքսիդացում</li> <li>4. Կենսաաձևավորման երկրորդ փուլ</li> <li>5. Կենսաաձևավորման առաջին փուլ</li> </ol>	<p>ա. Ալդեհիդդեհիդրոզենագ</p> <p>բ. Ալդեհիդօքսիդազ</p> <p>գ. Պրոտասազլանդին-H-սինթետազ</p> <p>դ. Ֆլավինմոնօօքսիզենագ</p> <p>ե. Ցիտոքրոմ P450</p> <p>զ. Ալկոհոլդեհիդրոզենագ</p> <p>է. Էսթերազ</p> <p>ը. Պեպտիդազ</p> <p>թ. Էպօքսիդիդրոլազ</p> <p>ժ. Ազո և նիտրո խմբերի վերականգնման ֆերմենտներ</p> <p>ի. Վերականգնիչ դեհալոզենացման ֆերմենտներ</p> <p>լ. Գլյուկոլորոնիդային կոնյուզացման ֆերմենտներ</p> <p>խ. Սուլֆատային կոնյուզացման ֆերմենտներ</p> <p>ծ. Գլյուտաթիոնային կոնյուզացման ֆերմենտներ</p> <p>կ. Ամինաթթուների հետ կոնյուզացման ֆերմենտներ</p>

## 7. ՓՈՐՁԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ

### 7.1. Ատրոպին. թունաբանական նշանակությունը, մետաբոլիզմը և հայտնաբերումը



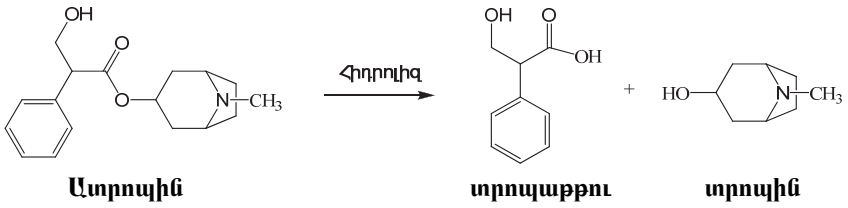
***$\alpha$ -ֆենիլ,  $\beta$ -օրսիպրոպանաթթվի տրոպիլ էստեր***

Ատրոպինը հակախոլիներգիկ բուսական ալկալոիդ է (ազոտ պարունակող օրգանական հիմք), քիմիական կառուցվածքով ռացեմատ խառնուրդ է՝ D և L տրոպաթթվի և տրոպին սպիրտի էստեր: Ատրոպինի L ստերեոիզոմերն է հիոցլամֆինը: Թունաբանական տեսանկյունից ատրոպինը մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում, քանի որ այն լայնորեն կիրառվում է բժշկության մեջ, և այս շարքի ալկալոիդները շատ տարածված են բուսական աշխարհում: Ատրոպինը օժտված է կոմուլացվելու հատկությամբ:

Բժշկական պրակտիկայում օգտագործվում է ատրոպինի սուլֆատը: Այն օգտագործվում է ստամոքսի և տասներկուամատնյա աղիքի խոցի, լեղաքարային հիվանդությունների, բրոնխիալ ասթմայի, աղիների և միգրոլինների սպազմի դեպքում: Ակնաբուժության մեջ ատրոպինը օգտագործվում է որպես աչքի բիբը լայնացնող միջոց: Ատրոպինի սուլֆատը օգտագործվում է նաև որպես կենսաբանական (դեղաբանական) հակաթույն ֆոսֆորօրգանական ինսեկտիցիդներով (կարբոֆոս, քլորոֆոս, մետաֆոս), սրտային գլիկոզիդներով, պիլոկարպինով, կլոֆեդինով թունավորումների դեպքում [3,5,7]:

#### **Մետաբոլիզմը**

Ատրոպինն օրգանիզմում ճեղքվում է տրոպինի և տրոպաթթվի:

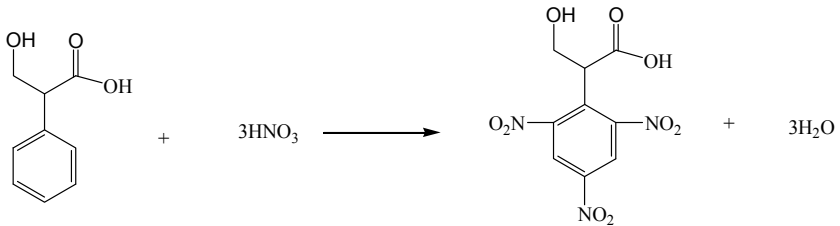


Սակայն հիդրոլիզն ատրոպինի մետաբոլիզմի հիմնական ուղին չէ: Այդ մասին է վկայում այն փաստը, որ տրոպաթթվի միայն 2 %-ն է արտազատվում մեզով: Մեզում հայտնաբերված են 3, իսկ լյարդում՝ 4 մետաբոլիտներ, որոնք իդենտիֆիկացված չեն: Իսկ օրգանիզմում ներմուծված ատրոպինի մոտ 50 %-ը անփոփոխ արտազատվում է մեզով: Ատրոպինն ալկալոիդային ազդանյութերի (Բուլարոլի, Դրագենդորֆի, Մայերի) հետ առաջացնում է նստվածք:

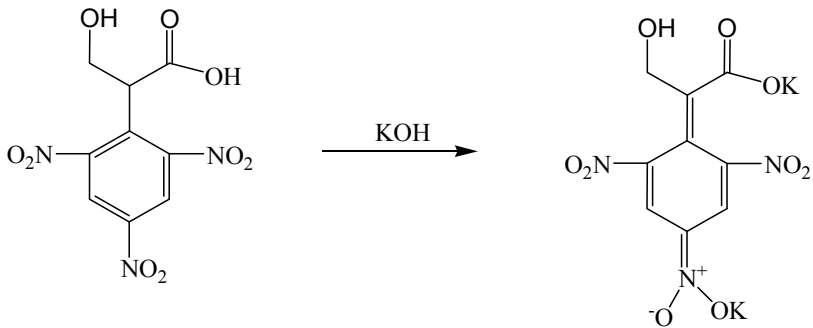
### **Հայրնաբերումը**

#### **1) Վիրայի-Մորենի ռեակցիա**

Ազոտական թթվով ատրոպինի հիդրոլիզի արդյունքում առաջացնում է տրոպաթթու, որի հետագա նիտրացման արդյունքում առաջացնում է դեղին գունավորում ունեցող տրինիտրո ածանցյալ:



Վերջինիս վրա հիմքով ազդելիս առաջացնում է մանուշակագույն երանգ:



**Ռեակցիայի ընթացքը.** Հախճապակյա թասիկի մեջ տեղավորել հետազոտվող նյութի քլորոֆորմային 0,5 մլ լուծույթը կամ էքստրակտը և գոլորշիացնել ամբողջ լուծիչը սենյակային ջերմաստիճանում: Առաջացած չոր մնացորդի վրա ավելացնել 0,5 մլ խիտ ազոտական թթու: Եռացող ջրային բաղնիքի վրա պահել մինչև չոր մնացորդի առաջանալը: Առաջացած չոր մնացորդը ստանում է դեղին գունավորում: Այնուհետև թասիկը սառեցնել և չոր մնացորդի վրա միաժամանակ ավելացնել թասիկի մի կողմից 1-2 կաթիլ KOH 1 %-անոց սպիրտային լուծույթ, իսկ մյուս կողմից՝ 2-3 կաթիլ ազոտոն: Նշված լուծույթների և չոր մնացորդի շփման արդյունքում առաջանում է արագ անհետացող մանուշակագույն գունավորում: Այս մեթոդով ատրոպինի հայտնաբերման սահմանը հետազոտվող նմուշում 1 միկրոգրամն է:

**2) Ռեակցիան պարա-դիմեթիլամինոբենզալդեհիդի հետ**

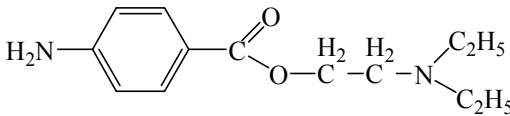
0,5 մլ հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթի կամ էքստրակտ վրա ավելացնել 3-5 կաթիլ 0,5%-ոց պարա-դիմեթիլամինոբենզալդեհիդի ծծմբաթթվական լուծույթ: Ստացված խառնուրդը լավ թափահարել, այնուհետև տաքացնել ջրային բաղնիքի վրա 5-10 ր: Ատրոպինի առկայության դեպքում առաջանում է կարմիր գունավորում, որն աստիճանաբար փոխարկվում է մուգ կարմիրի (բալի գույն), այնուհետև մանուշակագույնի: Իսկ մորֆինի և կոդեինի առկայության դեպքում առաջանում է կայուն կարմիր գունավորում: Կոկաինն այս ռեակցիան չի տալիս:

Այս ռեակցիան հիմնականում օգտագործվում է դեղերի խառնուրդում ատրոպինի հայտնաբերման համար, ինչպես նաև ատրոպինը կոկաինից տարբերելու համար:

**3) Ռեակցիան Ռեյնեկեյի աղի հեպ**

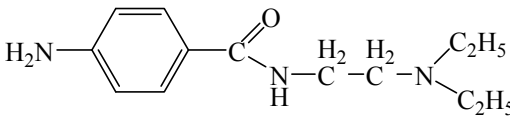
Առարկայական ապակու վրա տեղավորել հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթի մի քանի կաթիլ, թողնել մինչև լուծիչը լրիվ գոլորշիանա: Մտացված չոր մնացորդի վրա ավելացնել 1-2 կաթիլ 0,1 Ն ադաթթվի լուծույթ և մեկ կաթիլ թարմ պատրաստված Ռեյնեկեյի աղի ( $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$ ) 1%-ոց լուծույթ: Մանրադիտակի տակ նկատվում են մանուշակագույն ամորֆ նստվածք, որն արագ փոխարկվում է բյուրեղների: Ռոմբաձև բյուրեղների առաջացումը վկայում է հետազոտվող նմուշում ատրոպինի առկայության մասին:

**7.2. Նովոկային. բունաբանական նշանակությունը, մետաբոլիզմը և հայտնաբերումը**



**Նովոկային**

**Պարա-ամինո բենզոյական թթվի β-դիէթիլամինո էթիլէսերը**



**Նովոկայինամիդ**

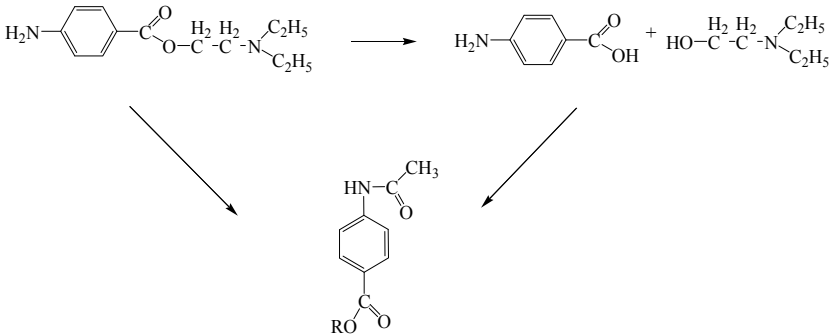
**Պարա-ամինո բենզոյական թթվի β-դիէթիլամինո էթիլամիդ**

Նովոկայինը (պրոկային, ավրոկային, սպինկային, և այլն) պարա-ամինոբենզոյական թթվի բետա-դիէթիլամինոէթիլէսերի հիդրոքլորիդն է: Այն բժշկության մեջ օգտագործվում է որպես անզգայաց-

նող միջոց: Արյան մեջ ներծծվելուց հետո նովոկայինն իջեցնում է պերիֆերիկ խողիներգիկ համակարգերի գրգռողականությունը, թուլացնում է հարթ մկանների սպազմը և սրտամկանի զգայունությունը: Տոքսիկ չափաքանակների դեպքում առաջացնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի գրգռում, ապա և պարալիզ [3,7,9]:

**Մեդսարոլիզմը**

Թունավորումը պրոկայինով հնարավոր է բժշկական նպատակով կիրառման դեպքում (գերդոզավորում և ալերգիկ ռեակցիաներ): Նովոկայինը համարվում է անկայուն պրեպարատ: Օրգանիզմում պրոկայինը (նովոկային) կենսաաձևափոխման առաջին փուլում հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով պարա-ամինոբենզոյական թթու և դիէթիլամինո էթանոլ: Օրգանիզմ ներմուծվելուց 24 ժամ անց նովոկայինի մոտ երկու տոկոսն արտազատվում է մեզով անփոփոխ ձևով. առաջացած մետաբոլիտները՝ պարա-ամինոբենզոյական թթուն և դիէթիլամինոէթանոլը, նույնպես արտազատվում են մեզով անփոփոխ ձևով և որպես գլյուկոբրոմիդ: Իսկ կենսաաձևափոխման երկրորդ փուլում պարա-ամինոբենզոյական թթուն կոնյուգացվում է քսացախաթթվի հետ՝ առաջացնելով N-ացիլ ածանցյալ [11]:



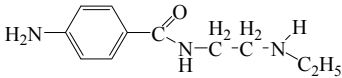
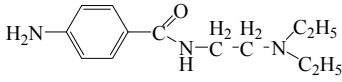
**N-ացիլ ածանցյալ**

Օրգանիզմում պրոկայինամիդը ենթարկվում է դեգալկիլացման, ընդ որում, պոկվում է երկու էթիլ խմբերից մեկը, իսկ կենսաաձևափոխ-

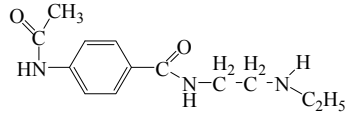
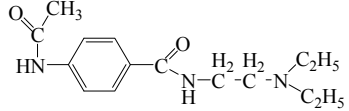


ման երկրորդ փուլում այդ միացությունը կոնյուգացման է ենթարկվում քաջախաթթվի հետ:

**Պրոկայինամիդ**



**N-ացետիլ պրոկայինամիդ**



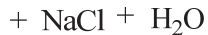
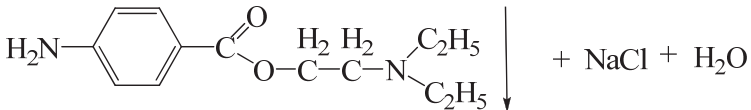
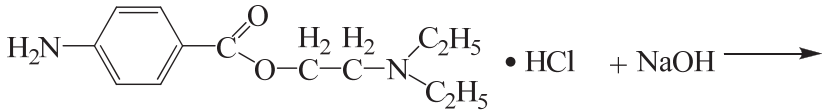
**Մոնոդեզ-N-էթիլ-պրոկայինամիդ**

**Մոնոդեզ-N-ացետիլէլ-պրոկայինամիդ**

**Հայտնաբերումը**

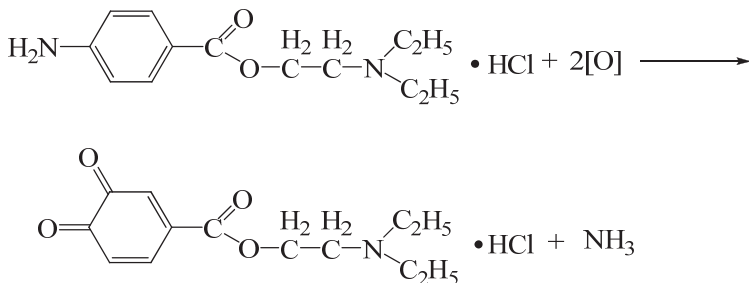
**1) Ռեակցիան հիմնային լուծույթի հետ**

Պրոկայինը հիմնային լուծույթով մշակելիս անջատվում է օրգանական հիմք՝ ջրում անլուծելի, անգույն յուղային կաթիլների տեսքով:



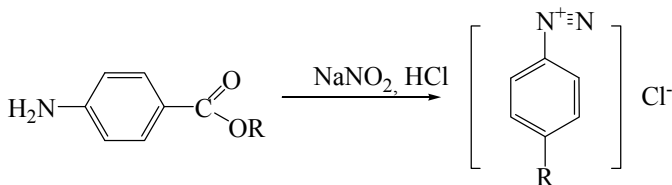
## 2) Ռեակցիան կալիումի պերմանգանատի հետ

0,5 մլ հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթի կամ էքստրակտի վրա ավելացնել 1-2 կաթիլ կալիումի պերմանգանատի թրթվեցրած լուծույթ: Նովոկայինի առկայության դեպքում լուծույթն անգույն է դառնում:

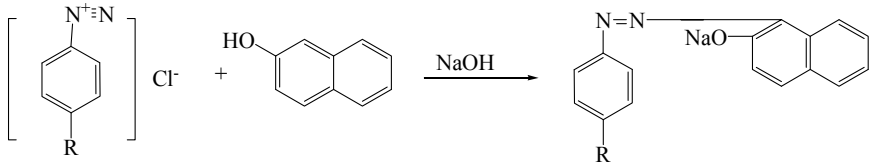


## 3) Ազոներկանյութի առաջացումը

1 մլ հետազոտվող նմուշը կամ քլորոֆորմային լուծույթը եռացնել ջրային բաղնիքի վրա մինչև լուծիչի լրիվ հեռանալը: Ստացված չոր մնացորդի վրա ավելացնել 1մլ 1%-ոց աղաթթու, այնուհետև կաթիլներով ավելացնել նատրիումի ցիտրիտի 1 %-ոց լուծույթ մինչև յոդ օսլայական թղթի կապտելը: 5 ր անց լուծույթին ավելացնել 2 %-ոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ մինչև հիմնային ռեակցիա, այնուհետև 1-2 մլ β-նաֆթոլի հիմնային լուծույթ: Նովոկայինի առկայության դեպքում լուծույթը դառնում է կարմրանարնջագույն, իսկ նովոկայինամիդի առկայության դեպքում՝ նարնջագույն [3,11,12]:



**Դիազոնիումային աղ**



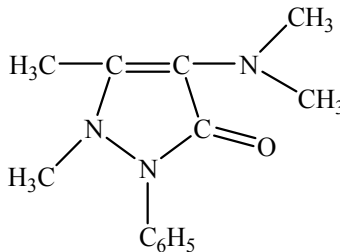
**Գիազոնիումային աղ**

**Ազոներկանյութ**

### 7.3. ՊԻՐԱԶՈԼՈՆ-5-Ի ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

#### 7.3.1. Ամիդոպիրին

(պիրիմիդոն, ամինոֆենազոն, ամինոպիրին և այլն)

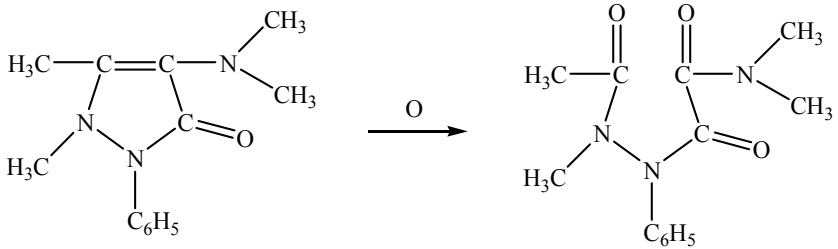


**1-ֆենիլ, 2,3-դիմեթիլ, 4-դիմեթիլամինոպիրազոլոն-5**

Ամիդոպիրինը հակաբորբոքային, ջերմիջեցնող, ցավազրկող պրեպարատ է: Որոշ դեպքերում երկար օգտագործելիս առաջացնում է մաշկային ցանավորում և հանգեցնում է արյունաստեղծ պրոցեսների ճնշման:

**Մետաբոլիզմը:** Ամիդոպիրինն օրգանիզմում ենթարկվում է դեգմեթիլացման և ացիլացման: Ամիդոպիրինի մետաբոլիտներն են 4-ամինոանտիպիրինը, մեթիլամինոանտիպիրինը, ռուբազոնաթթուն և մեթիլռուբազոնաթթուն: Նշված երկու թթուներն ունեն կարմիր գույն և դրանց առկայության դեպքում մեզը ստանում է կարմիր գունավորում [3,13,14]:

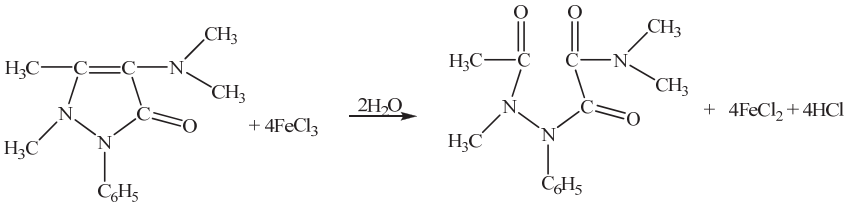
Ամիդոպիրիմը փոխազդում է մի շարք օքսիդիչների հետ: Օքսիդացման միջանկյալ փուլում առաջացած միացություններն ունեն կապույտ կամ կապտամանուշակագույն գունավորում, իսկ օքսիդացման վերջնական արգասիքն սնգույն դիօքսիամիդոպիրիմն է:



**Հայտնաբերումը**

**1) Ռեակցիան երկաթի (III) քլորիդի հետ**

Առարկայական ապակու վրա տեղավորել 2-4 կաթիլ հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթ կամ էքստրակտ, գոլորշացնել մինչև չոր մնացորդի առաջանալը, այնուհետև վերջինիս վրա ավելացնել մեկ կաթիլ է 1%-ոց FeCl<sub>3</sub>-ի լուծույթ: Ամիդոպիրիմի առկայության դեպքում լուծույթը դառնում է մանուշակագույն:



**2) Ռեակցիան արծաթի նիտրատի հետ**

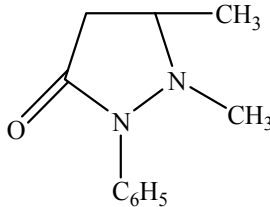
Հախճապակյա թասիկի մեջ լցնել 3-5 կաթիլ հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթ կամ էքստրակտ, ավելացնել 3-5 կաթիլ 1%-ոց արծաթի նիտրատի լուծույթ և տաքացնել ջրային բաղնիքի վրա 3-5 ր: Մանուշակագույն գունավորման ի հայտ գալը վկայում է ամիդոպիրիմի առկայության մասին: Ամիդոպիրիմի մեծ քանակու-

թյան դեպքում կարող է առաջանալ մետաղական արծաթը: Իսկ անալզիմի առկայության դեպքում լուծույթը դառնում է կապտակա- նաչավուն [15,16]:

### 3) *Ռեակցիան նապրիումի նիտրիտի հետ*

Փորձանոթի մեջ լցնել 3-5 կաթիլ հետազոտվող մնուշի քլորոֆոր- մային լուծույթ կամ էքստրակտ, գոլորշիացնել լուծիչը և ստացված չոր մնացորդի վրա ավելացնել 1 կաթիլ ջուր և 1 կաթիլ 10 %-ոց նատ- րիումի նիտրիտի լուծույթ: Ամիդոպիրիմի առկայության դեպքում առաջանում է մանուշակագույն գունավորում, որն արագ անհետա- նում է ազդանյութի (ամիդոպիրիմի) ավելցուկից: Անալզիմի առկա- յության դեպքում առաջանում է կապույտ գունավորում [3,15]:

### 7.3.2. Անտիպիրին



*(Ֆենազոն, ազոֆեն) 1-ֆենիլ, 2,3-դիմեթիլ պիրազոլոն-5*

**Անտիպիրին** անհոտ, թույլ դառնահամ բյուրեղական նյութ է, որը կիրառվում է որպես ցավազրկող, ջերմիջեցնող և հակաբորբո- քային միջոց: Այս պրեպարատը տեղային օգտագործման դեպքում ցուցաբերում է արյունականգ ազդեցություն:

Անտիպիրինը լուծահանվում է օրգանական լուծիչներով թթվեց- րած ջրային լուծիչներից:

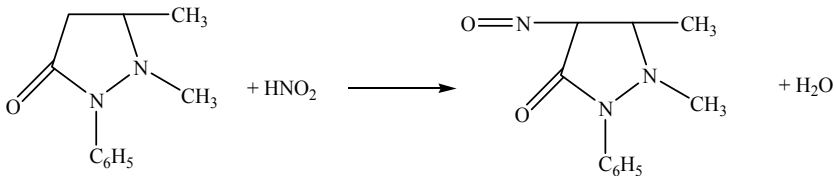
## Մետաբոլիզմը.

Անտիպիրինն արագ ներծծվում է արյուն մարտողական տրակտից: Պլազմայում անտիպիրինի քանակը մաքսիմումի է հասնում օրգանիզմ ներմուծվելուց 1-2 ժամ անց: Այս պրեպարատը համեմատաբար դանդաղ է մետաբոլիզմի ենթարկվում օրգաններում և հյուսվածքներում: Անտիպիրինի մոտ 5%-ը արտազատվում է օրգանիզմից անփոփոխ ձևով: Իսկ ավելի քան 50 %-ը մետաբոլիզմի է ենթարկվում, որի 30-40 %-ը միանում է գլյուկուրոնաթթվին՝ առաջացելով գլյուկուրոնիդ: Անտիպիրինի որոշ մասը ենթարկվում է հիդրօքսիլացման՝ առաջացնելով 4-հիդրօքսի անտիպիրին, իսկ մի մասն էլ մետաբոլիզմի է ենթարկվում պիրազոլոնային օղակի ճեղքմամբ [3,17]:

## **Հայրնաբերումը**

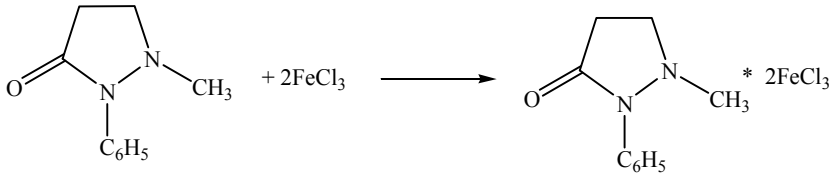
### **1) Նիտրոզոանտիպիրինի առաջացումը**

Անտիպիրինը, ազոտային թթվի կամ թթվային միջավայրում  $\text{NaNO}_2$  -ի հետ փոխազդելով, առաջացնում է զմրուխտյա կանաչ գույն ունեցող միացություն՝ նիտրոզոանտիպիրին: Ըստ ՊՖ X-ի՝ այս ռեակցիան օգտագործվում է անտիպիրինը պիրազոլոն-5-ի ածանցյալներից տարբերակելու համար [3,18]:



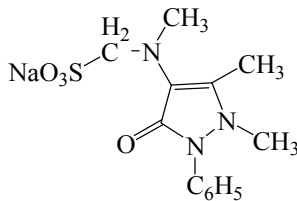
### **2) Ռեակցիան $\text{FeCl}_3$ -ի հետ**

Հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթի վրա երկաթի քլորիդի լուծույթ ավելացնելիս անտիպիրինի առկայության դեպքում առաջանում է նարնջադեղնավուն ֆերոպիրին կոմպլեքս միացությունը [19,20]:



Հախճապակյա թասիկի մեջ լցնել մի քանի կաթիլ հետազոտվող նմուշի քլորոֆորմային լուծույթ, գոլորշիացնել ամբողջ լուծիչը, ստացված չոր մնացորդին ավելացնել 1-2 կաթիլ 5 %-ոց FeCl<sub>3</sub>-ի լուծույթ: Անտիպիրինի առկայության դեպքում առաջանում է կարմիր կամ նարնջադեղնավուն գունավորում:

### 7.3.3. Անալզիզ

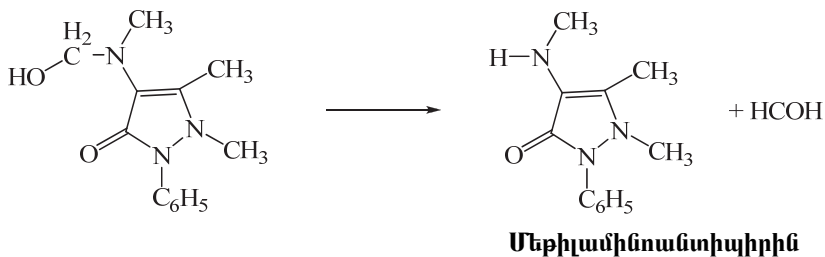
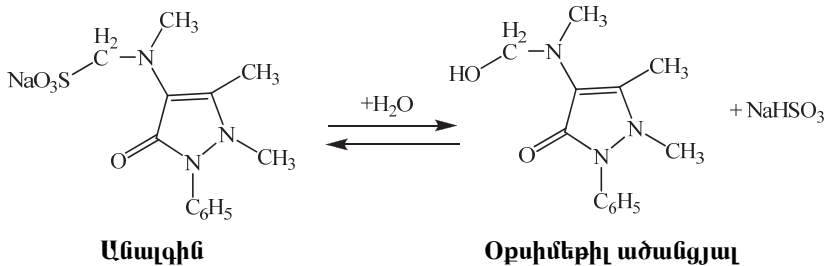


#### ***Նապրոխոմի 1-ֆենիլ, 2,3-դիմեթիլ, 5-պիրազոլոն մեթիլամինոմեթիլենսուլֆիդ***

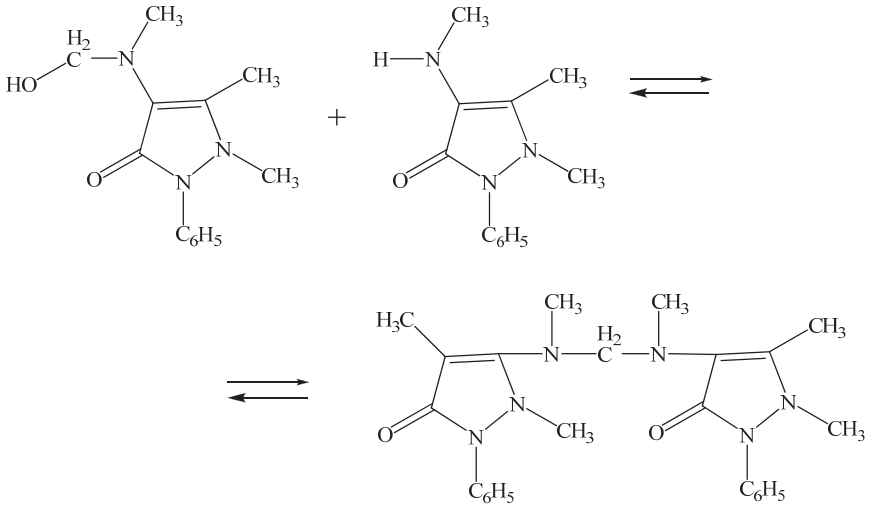
Անալզիզը համարվում է շատ էֆեկտիվ ցավազրկող, սակայն կողմնակի ազդեցությունների պատճառով (առաջացնում է ագրանուլոցիտոզ, երիկամների, լյարդի, գլխուղեղի ֆունկցիայի խանգարում, ավերգիկ ռեակցիաներ) շատ զարգացած երկրներում անալզիզի օգտագործումը արգելված է: Համեմայն դեպս, ՌԴ և ԱՊՀ երկրների դեղատներում այս պրեպարատը վաճառվում է առանց դեղատոմսի և օգտագործվում է լայնորեն: Անալզիզը մտնում է հետևյալ պրեպարատների բաղադրության մեջ՝ Տեմպալգին, Բարալգին, Սպազմագան, Պենտալգին, Անդիպալ, Անապիրին և այլն:

## ***Մեղաբույիզմը***

Անալգինը ենթարկվում է հիդրոլիտիկ ճեղքման և օքսիդացման: Ջրային լուծույթում ստեղծվում է հավասարակշռություն հիդրոլիտիկ ճեղքման արգասիքների, օքսիմեթիլ ածանցյալի, ինչպես նաև օքսիմեթիլ ածանցյալի և մեթիլամինոանտիպիլիրինի փոխազդեցությունից առաջացած ամինալի միջև:







**Ամինալ**

***Որակական հայտնաբերումը***

***1) Ռեակցիան կալիումի բիքրոմատի հետ***

Փորձանոթի մեջ լցնել 1 մլ հետազոտվող լուծույթ, ավելացնել 1 մլ 10 %-ոց կալիումի բիքրոմատի լուծույթ, ստացված խառնուրդին ավելացնել 2 մլ 0,1 Ն աղաթթվի լուծույթ: Անալզինի առկայության դեպքում լուծույթը դառնում է կապույտ, որը փոխարկվում է մուգ կանաչի հետո մուգ շագանակագույնի:

***2) Ռեակցիան կալիումի յոդատի հետ***

Փորձանոթի մեջ լցնել 1 մլ հետազոտվող լուծույթ, ավելացնել 0,1 Ն աղաթթու մինչև pH=2, այնուհետև կաթիլ-կաթիլ ավելացնել 10 %-ոց կալիումի յոդատի լուծույթ մինչև մուգ շագանակագույն գույնի առաջացումը: Ընդ որում, անալզինը կալիումի յոդատի հետ քրվային միջավայրում առաջացնում է մորու գույն, իսկ մուգ շագանակագույն մտավածքը կալիումի յոդատի վերականգնման հետևանքով J<sub>2</sub> առաջացման մասին է վկայում [3]:

## ***Քանակական հայրնաբերումը***

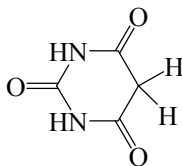
### **3) Ռեակցիան յոդի հետ**

Անալզիներ օքսիդանում է  $J_2$ -ով, որի ժամանակ սուլֆիտ իոնը վեր է անվում սուլֆատի (վերջինս որոշվում է կշռային եղանակով բարիումի սուլֆատով): 0,4 գ պրեպարատը (կշռված 0,002 գ ճշգրտությամբ) լցնել կոնաձև կոլբայի մեջ, ավելացնել 5-6 մլ ջուր, լավ լուծել և ստացված լուծույթը տիտրել 0,1 Ն  $J_2$ -ի լուծույթով: Ավելացվող լուծույթի առաջին իսկ կաթիլներից տիտրվող լուծույթը դառնում է վարդագույն, որն աստիճանաբար անհետանում է արագ ավելացնելիս (20 մլ  $J_2$ -ի լուծույթ):  $J_2$ -ի լուծույթի հետագա ավելացումը կատարել կաթիլներով, մինչև ստացվի չանհետացող դեղին գույն:

1 մլ 0,1 Ն  $J_2$ -ի լուծույթը համապատասխանում է 0,01667 գ անջուր անալզինի:

## **7.4. Բարբիտուրաթթվի ածանցյալներ**

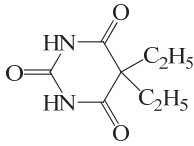
Ժամանակակից բժշկության մեջ կիրառվում են մեծ քանակով բարբիտուրատներ (բարբիտուրաթթվի ածանցյալներ): Բարբիտուրաթթուն (մալոնիլմիզանյութ) առանձին չի օգտագործվում: Բարբիտուրաթթվի թթվային հատկությունը պայմանավորված է կարբոնիլ խմբերի հարևան  $NH$ -խմբերում առկա  $H$ -ի ատոմներով:



***Բարբիտուրաթթու***

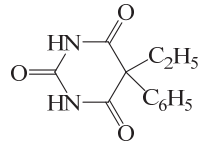
Բժշկության մեջ բարբիտուրաթթվի ածանցյալները կիրառվում են որպես քնաբեր և հանգստացնող միջոց: Բարբիտուրատների կարևորագույն ազդեցությունը օրգանիզմի վրա կենտրոնական նյարդային համակարգի ընկճումն է: Այս պրոցեսը ընտրողաբար ընդգրկում է գլխուղեղի կեղևը և ուղեղաբնի կենտրոնները: Հաճախ

օգտագործվող բարբիտուրատներն են բարբիտալը և ֆենոբարբիտալը:



**Բարբիտալ**

**5,5-դիէթիլբարբիտուրաթթու**

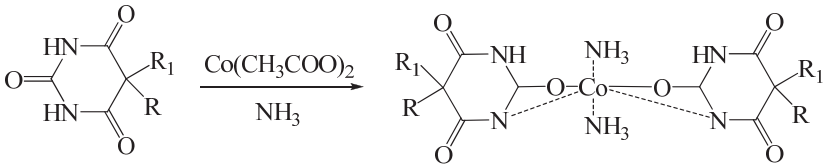


**Ֆենոբարբիտալ**

**5-էթիլ, 5-ֆենիլբարբիտուրաթթու**

Վերջինս մտնում է նաև հետևյալ դեղաձևերի բաղադրության մեջ՝ Պենտալգին, Անդիպալ, Կորվալոլ, Վալոկարդին և Բարբովալ: Բուտոբարբիտալը և բարբիտալը օգտագործվում են նաև որպես օժանդակ միջոց ընդհանուր անզգայացման ժամանակ:

**Հայտնաբերումը**



Բաժանիչ ձագարի մեջ լցնել 50 մլ հետազոտվող կենսաբանական հեղուկը (օրինակ մեզը), ավելացնել 10 %-ոց ծծմբական թթու մինչև pH=4 և 50 մլ դիէթիլ եթեր: Լավ թափահարել, անջատել եթերային շերտը և չորացնել նատրիումի սուլֆատի վրա: Ստացված էքստրակտից լուծիչը լրիվ գոլորշիացնել, չոր մնացորդը լուծել 1 մլ քլորոֆորմի մեջ: Ստացված լուծույթը լցնել ֆիլտրի թղթի վրա: Քլորոֆորմի լրիվ գոլորշացումից հետո ավելացնել 2 կաթիլ թարմ պատրաստված կորալտի ագետատի 1%-ոց մեթանոլային լուծույթ: Լուծիչը գոլորշիացնել և սնչակել 25%-ոց ամոնիումի հիդօքսիդի գոլորշիներով: Մանուշակագույնի ի հայտ գալը վկայում է մուռում բարբիտուրատի առկայության մասին:

## 8. Թեստային հարցերի պատասխաններ

1-դ

2-գ

3-բ

4-բ, գ, դ

5-ա, բ, դ

6-ա, գ, դ

7-դ

8-գ

9-ա, գ

10-գ

11-1բ, դ

2 գ

3 ա

12-1դ,

2 բ, դ,

3 ա,

4 դ, գ

5 ե, գ

13-1 ա, բ, դ, գ

2 գ, ե

14-1 ա, գ, է, ը, թ

2 գ, ժ

3 բ, դ, ե, ժ, ի

4 լ, ծ, կ

5 ա, բ, գ, դ, ե, գ, է, ը, թ, ժ, ի

## 9. 0ԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Плетенева Т. В., Токсикологическая химия практикум, 2008, 525 с.
2. Вергейчик Т. Х., Токсикологическая химия, 2009, 400 с.
3. Крамаренко В. Ф., Токсикологическая химия, М., Выща школа 1989, 447 с.
4. Куклин В. Н., Токсикологическая химия, 2005.
5. Петров А. Н., Бабаханян Р. В., Журкович И. К. и др., Судебно-медицинская диагностика отпралений ядовитыми грибами, изд. СП Химико-фармацевтическая академия, 2002, 51 с.
6. Серединин С. Б., Лекции по фармакогенетике. М. Медцинское информационное агенство, 2004, 303 с.
7. Гуськова Т. А., Токсикология лекарственных средств, М., Врач, 2003, 154 с.
8. Беликов В. Г., Фармацевтическая химия: учебное пособие, М., МЕДпресс – информ, 2007, 624 с.
9. Лужников Е. А., Клиническая токсикология, М., Медицина, 1999, 413 с.
10. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А., Начало органической химии, том 2, 1974, 707 с.
11. Карташов В. А., Экстрагирование токсических лекарственных веществ в системе: биологический материал – растворитель. Майкоп, АФ КГМА, 2002, 84 с.
12. Альберт А., Избирательная токсичность: Пер с англ, М., Медицина, 1989, 400 с.
13. Белова М. В., Лисовик Ж. А., Клюев А. Е., Лабораторная диагностика острых химияеских отравлений, М., Миклош, 199, 45 с.
14. Маркова И. В., Афансьев В. В., Цыбулькин Э. К. и др., Клиническая токсикология детей и подростков, Ч. 1-12, СПб., ИНТЕРМЕДИКА, 1999.
15. Основы аналитической токсикологии/ Сост. Р. Дж. Фланаган, Р. А. Брейтуэйт, С. С. Браун и др., Женева; М., ВОЗ, 1997, 363 с.
16. Карпов Ю. А., Анализ высокочистых неорганических веществ// Знание, 1998, N 10.

17. Органическая химия : В 2кн. / Под ред. Н.А. Тюкавкиной, М., Дрофа, 2002.
18. Graham L., Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. - Oxford University Press, 2003, 650 p.
19. Hodgson E., A Textbook of Modern Toxicology. - Hoboken; New Jersey: John Wiley and Sons, 2004, 101-347p.
20. Pharmacology Fourth Edition Rang H. P., dale M. M., Ritter J. M. – Churchill Livingstone, 1999, 830 p.
21. Essentials of Toxicology / Ed. Curtis D. Klaassen, John B. Watkins. – N. Y: Medical Publishing Division, 2003, 535 p.

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍՐԱՆ**

**Պետրոսյան Կինա Հարությունի**

**Որոշ դեղանյութերի  
քիմիա-թունաբանական բնութագիր**

*Ուսումնական շեռնարկ  
«Թունաբանական քիմիա» առարկայից*

Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի  
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի  
Սրբագրումը՝ Լ. Հովհաննիսյանի

Տպագրված է «Գևորգ-Հրայր» ՍՊԸ-ում:  
ք. Երևան, Գրիգոր Լուսավորչի 6

Ստորագրված է տպագրության՝ 11.07.2016:  
Չափսը՝ 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>: Տպ. մանուլը՝ 3,875:  
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն,  
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1



ՄԱՍՏԱՐԱԿՆԵՐՈՒԹՅՈՒՆ  
ԵՐԵՎԱՆ 2016  
[publishing.ysu.am](http://publishing.ysu.am)