ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მანანა შალვას ასული ფოჩხიძე

ფეროცენი-A-ს თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრა, ფარმაკოკინეტიკა და ანტიკანცეროგენული მოქმედება

03.00.25

უჯრედისა და განვითარების ბიოლოგია

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

ბიოლოგიურ მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი ლ. ასათიანი

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატი

დოცენტი ზ. ჩიტიაშვილი

თბილისი

1999

შინაარსი

გვ.

შესავალი 4

თავი. 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ანტისიმსივნური პრეპარატები, ზოგადი მიმოხილვა 9

1.2 სამკურნალო ნივთიერებები ცოცხალ ორგანიზმებში 13

1.3 ფეროცენის გამოყენება ბიოქიმიასა და ფარმაკოლოგიაში 15

1.31. ფეროცენის შემცველი ნივთიერებები, როგორც სამკურნალო

საშუალებები 20

1.32. ფეროცენული ნაწარმების ანტიკანცეროგენული აქტივობა 24

1.4. ქიმიური კანცეროგენეზის მოლეკულური საფუძვლები 26

1.5. ბიოლოგიურ სითხეებში პრეპარატების განსაზღვრის

ძირითადი მეთოდები 36

1.51. ზოგადი მიმოხილვა 36

1.52. მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია 38

1.53. ბიოლოგიური ნიმუშების მომზადების მეთოდები 41

თავი. 2. ექსპერიმენტული ნაწილი

2. გამოყენებული ნივთიერებები და რეაქტივები 44

22. 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინის

(Fc-A) სინთეზი 44

23. ქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტის პირობები

და აპარატურა 46

24. ფეროცენი-A-ს ექსტრაქცია სისხლის პლაზმიდან 47

25. 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინის (Fc-A)

ანტიკანცეროგენული მოქმედების შესწავლა 47

26. ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკის შესწავლა

ექსპერიმენტულ ცხოველებში 48

27. ლიმფოციტების კულტივირება ..... .48

28. ულტრაიისფერი სპექტროსკოპია 49

თავი. 3. მიღებული ექსპერიმენტული შედეგები და მათი განსჯა

31. ფეროცენი-A-ს თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრა

C_8 ტიპის შებრუნებულფაზიან სტაციონარულ ფაზაზე 51

3.2. ფეროცენი-A-ს ქრომატოგრაფიული განსაზღვრა C_{18} ტიპის

სტაციონარულ ფაზაზე..... ..58

3.3 ფეროცენი-A-ს თხევად-თხევადი ექსტრაქცია 60

3.3 1. ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციის ხარისხზე მჟავის და

ტუტის დანამატების გავლენა 60

3.4 ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკა ბოცვრების ორგანიზმში 63

3.5 ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედება 69

4. დასკვნები 77

5. გამოყენებული ლიტერატურის სია 79

შესავალი

სამუშაოს აქტუალობა. საუკუნის დაავადების-ავთვისებიანი სიმსივნის დათრგუნ-ვის რთულ გზაზე ერთ-ერთი თვალსაჩინო ადგილი უჭირავს ახალი ქიმიოთერაპიული საშუალებების ძიებას. ასევე მნიშვნელოვანია ცოცხალ ორგანიზმში მათი მოქმედების მექანიზმის დადგენა. ფეროცენის შემცველი ნაერთები ცნობილია, როგორც სამკურნა-ლო პრეპარატები. ელემენტორგანულ ნაერთთა ქიმიის კათედრაზე პროფ. ლ. ასათია-ნის ხელმძღვანელობით სინთეზირებულ იქნა ფეროცენის დიოქსიაცეტილენური ნაერ-თები და დადგენილ იქნა მათი ზოგიერთი წარმომადგენლის ანტიჟანგვითი, ანტიბაქ-ტერიული და ანტიკანცეროგენული მოქმედება. აღნიშნულ ნაერთთა არატოქსიკურო-ბა კიდევ უფრო აძლიერებს მათი კვლევის აქტუალობას. ამჟამად საინტერესო იყო მა-თი ერთ-ერთი წარმომადგენლის 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინის (ფერო-ცენი-A, Fc-A) სინთეზი, ანტიკანცეროგენული მოქმედებისა და ფარმაკოკინეტიკის შესწავლა ექსპერიმენტული ცხოველების ორგანიზმში. მნიშვნელოვან ამოცანას წარ-მოადგენს აგრეთვე ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედების მექანიზმების დადგენა. ამავე დროს, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ფარმაკოკინეტიკური კვლევებისათვის ბიოლოგიურ სითხეებში ფეროცენი-A-ს განსაზღვრის მეთოდის შე-უშავებას.

ბიოლოგიურ სითხეებში პრეპარატების განსაზღვრის ყველაზე უფრო მისაღებ მე-თოდს წარმოადგენს მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია, რომელიც სხვა მე-თოდებისაგან განსხვავებით საშუალებას იძლევა ანალიზი ჩატარდეს ოთახის ტემპე-რატურაზე, რითაც შეიძლება თავიდან იქნას აცილებული პრეპარატის ან მისი მეტა-ბოლიტების ანალიზისას ქიმიური გარდაქმნის არასასურველი პროცესი. მნიშვნელო-ვან ეკონომიას იძლევა ბიოლოგიური სითხეების (მაგ. სისხლის პლაზმა) თხევადქრო-

მატოგრაფიული ანალიზი მიკროსვეტებიან თხევად ქრომატოგრაფზე დეტექტორის კიუვეტაში ნიმუშების მცირე განზავების გამო. შედეგად ანალიზის მგრძნობიარობა მაღალია და შესაბამისად ნივთიერების დეტექტირების ზღვარი საკმაოდ დაბალი. მცირე რაოდენობა სისხლის პლაზმიდან პრეპარატის განსაზღვრა განსაკუთრებულ აქტუალობას იძენს ფარმაკოკინეტიკური კვლევების დროს ექსპერიმენტულ ცხოველებზე.

სამუშაოს მიზანი და ამოცანები. სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ფეროცენი-A-ს სინთეზის მარტივი და იაფი ტექნოლოგიური სქემის შემუშავება. ბიოლოგიურ სითხეებში განსაზღვრის ზუსტი და მაღალი განმეორებადობის თხევადქრომატოგრაფიული მეთოდის შემუშავება და მისი გამოყენება ფარმაკოკინეტიკური კვლევებისათვის, ფეროცენი-A-ს ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლა ექსპერიმენტულ ცხოველებში. დასმული პრობლემების გადასაჭრელად დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები:

- ფეროცენი-A-ს სინთეზი

-ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციის მეთოდის დამუშავება სისხლის პლაზმიდან თხევად-თხევადი ექსტრაქციის გამოყენებით და ამ ნაერთის ქრომატოგრაფიული ქცევის შესწავლა ჩვეულებრივ შებრუნებულფაზიან და იონწყვილურ სისტემებში

-ფეროცენი-A-ს თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრის ოპტიმალური პირობების დადგენა მაღალეფექტური მიკროსვეტებიანი თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით

- შემუშავებული ექსტრაქციისა და თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის გამოყენებით ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკის კვლევა ბოცვრების ორგანიზმში

- ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედების შესწავლა ქათმების (Gallus gallus) ორგანიზმში და ადამიანის ლიმფოციტების უჯრედულ კულტურაზე

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე. პირველად იქნა განხორციელებული ფეროცენი-A-ს სინთეზი პროპარგილის სპირტის ლითიუმნაწარმის და ბენზოილფეროცენის ურთიერთქმედების რეაქციის საფუძველზე. შემუშავებულ იქნა მისი თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრა ბოცვრების სისხლის პლაზმაში. შესწავლილ იქნა სტაციონარული ფაზის ბუნების, მოძრავ ფაზაში იონ-წყვილური დანამატების, ორგანული მოდიფიკატორების ტიპის და რაოდენობის, აგრეთვე მოძრავი ფაზის pH-ის გავლენა ფეროცენი-A-ს ქრომატოგრაფიულ მახასიათებლებზე. დადგენილ იქნა ოპტიმალური პირობები ფეროცენი-A-ს, შინაგანი სტანდარტის და სისხლის პლაზმის ენდოგენურ ნივთიერებათა დამაკმაყოფილებელი დაყოფისათვის. სისხლის პლაზმიდან ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციისათვის შერჩეულ იქნა ორგანულ გამხსნელთა ნარევის ტიპი და თანაფარდობა, გამოვლენილ იქნა აგრეთვე საექსტრაქციო ნარევის pH-ის გავლენა ექსტრაქციის ხარისხზე.

ჩვენს მიერ დამუშავებული მეთოდის გამოყენებით პირველად იქნა შესწავლილი აღნიშნული პრეპარატის (ფეროცენი-A-ს) ფარმაკოკინეტიკა ბოცვრების ორგანიზმში. გამოკვლეულ იქნა ფეროცენი-A-ს კინეტიკის დამოკიდებულება ბოცვრებზე ორალურად მიცემული და ინექციური დოზისაგან.

შესწავლილ იქნა ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედების უნარი და გავლენა ადამიანის ლიმფოციტების მიტოზურ ინდექსზე. დადგენილ იქნა, რომ პრეპარატი ახდენს კანცეროგენის მოქმედების ბლოკირებას.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა. მიღებულია ახალი მონაცემები ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედებისა და მისი ფარმაკოკინეტიკის შესწავლის საფუძველზე. შემუშავებულია ფეროცენი-A-ს თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრის ახალი მეთოდი, რომელიც ხასიათდება ექსპრესულობით, დეტექტირების დაბალი ზღვარით და კარგი განმეორებადობით. მეთოდი აპრობირებულ იქნა ბოცვრების სისხლის პლაზმაში ფეროცენი-A-ს განსაზღვრისათვის ფარმაკოკინეტიკური კვლევებისას. დისერტაციაში მიღებული შედეგები პრეპარატის ანტიკანცეროგენული მოქმედების შესახებ ექსპერიმენტული ცხოველების ორგანიზმში შეიძლება გამოყენებულ იქნას უჯრედული ბიოლოგიის სალექციო კურსის შედგენისა და წაკითხვისას.

პუბლიკაციები. დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია ხუთი ნაშრომი- სამი სტატიისა და ორი თეზისის სახით.

დისერტაციის მასალების აპრობაცია. დისერტაციის ძირითადი მასალები წარმოდგენილი და განხილული იყო „სოროსის ასპირანტთა“ სამეცნიერო კონფერენციაზე (თბილისი, 1996, 24-25 ოქტომბერი), ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის 80 წლისთავისადმი მიძღვნილ მაგისტრანტებისა და ასპირანტების სამეცნიერო კონფერენციაზე (თბილისი, 1998, 4-6 მაისი), ქალაქის პირველი კლინიკური საავადმყოფოს დაარსებიდან 100 წლისთავისადმი მიძღვნილ საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკულ კონფერენციაზე - მედიცინის და ბიოლოგიის აქტუალური საკითხები (თბილისი, 1998).

დისერტაციის აპრობაცია შედგა თსუ უჯრედული, მოლეკულური ბიოლოგიის და მიკრობიოლოგია-ვირუსულოგიის კათედრის და ბიოლოგიური პროცესების კომპიუტერული მოდელირების ლაბორატორიის გაერთიანებულ სხდომაზე (ოქმი №4).

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა. დისერტაცია შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის (5 ქვეთავი), ექსპერიმენტული ნაწილის (8 ქვეთავი), შედეგებისა და მათი განსჯის და დასკვნებისაგან. ნაშრომი წარმოდგენილია 93 ნაბეჭდ გვერდზე, ილუსტრირებულია 9 ნახაზით, შეიცავს 6 ცხრილს და 1 სურათს. ციტირებული ლიტერატურის სია შეიცავს 121 წყაროს, აქედან 1 ქართულ, 49 რუსულ და 71 ინგლისურ ენაზე.

თავი. 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ანტისიმსივნური პრეპარატები. ზოგადი მიმოხილვა

ავთვისებიანი წარმონაქმნების თერაპიაში იყენებენ სინთეზურ და ბუნებრივი წარმოშობის ნივთიერებებს, რომლებიც ძირითადად მოქმედებენ სიმსივნის პროცესზე და შედარებით ნაკლებ გავლენას ახდენენ ორგანიზმის ნორმალურ ქსოვილებზე.

ქიმიოთერაპია ფართოდ გამოიყენება ონკოლოგიაში ქირურგიული და სხივური მეთოდებით მკურნალობისაგან დამოუკიდებლად. ამჟამად გავრცელებულია კომბინირებული ქიმიოთერაპია, ე.ი. მკურნალობის კურსი ორი ან მეტი პრეპარატით, რომელთაც აქვთ სხვადასხვა ქიმიური სტრუქტურა და მოქმედების მექანიზმი.

სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრეპარატებს ყოფენ შემდეგი კლასიფიკაციის მიხედვით: [26].

1. მაალკილირებელი საშუალებები

   ა)ქლორეთილამინის ნაწარმები: ემბიხინი, ნოვემბიხინი, ქლორბუტინი, (ლეიკერანი), სარკოლიზი და სხვ.

   ბ) ეთილამინის ნაწარმები: თიოფოსფამიდი, ბენზოტეფი, დიპინი.

   გ) დისულფომჟავების ნაწარმი - მიელორანი

   დ) ნიტროზოშარდოვანას ნაწარმი: ნიტროზომეთილშარდოვანა

2. ანტიმეტაბოლიტები

   ა) ფოლის მჟავას ანტაგონისტები: მეთოტრეკსატი (ამეტოპტერინი)

   ბ) პურინების ანტაგონისტები: მერკაპტოპურინი, თიოგუანინი

   გ) პირიმიდინის ნაწარმები: ციტარაბინი, ფტორურაცილი

3. ანტიბიოტიკები: რუბომიცინი, ბლეომიცინი

4.მცენარეული წარმოშობის პრეპარატები: როზევინი (ვინბლასტინი), კოლხამინი

5. ფერმენტული პრეპარატები: L-ასპარაგინაზა, ლეინაზა

6. ჰორმონალური პრეპარატები და ჰორმონების წარმოქმნის ინჰიბიტორები: პრედნიზოლონი, ტამოქსიფენი

7. სხვა სინთეზური პრეპარატები: პროკარბამიზი, პროსპიდინი, პირობრომინი

მაალკილირებელი საშუალებები. ამ ჯგუფის პრეპარატები ნახშირწყალბადური ჯაჭვის ნახშირბადატომის ადვილად განთავისუფლებადი ვალენტობის გამო, რეაგირებს მაკრომოლეკულების ნუკლეოფილურ მონაკვეთებთან. რეაქციის ადგილს წარმოადგენს ნუკლეინმჟავების, ამინომჟავების, პეპტიდების სხვადასხვა ფუნქციონალური ჯგუფები: (ჰიდროქსილური, კარბოქსილური, სულფჰიდრილური და სხვ.) [26]. მაალკილირებელი ნაერთების მიმართ მაღალი მგრძნობიარობა აქვთ სიმსივნური და ზოგიერთი ნორმალური ქსოვილების (სისხლმბადი ელემენტები, ნაწლავების ლორწოვანი გარსი) სწრაფად პროლიფერაციულ უჯრედებს. ციკლოფოსფანი (ციკლოფოსფამიდი, ციტოქსანი, ენდოქსანი)-N'-ბის(β-ქლორეთილი)-N'-O-ფოსფორმჟავას ტრიმეთილის ეთერი გამოიყენება ფილტვის, ლიმფოსარკომის, მწვავე ლეიკოზის, მიელომური დაავადებების დროს. ფერმენტული პროცესების შედეგად ორგანიზმში შეიმჩნევა ციკლოფოსფანის მეტაბოლიტები, რომელიც გამოიყოფა თირკმელებით, ნაღვლით და სხვადასხვა ჯირკვლებით [69]. ადამიანებს 4 დღის შემდეგ შარდში გამოეყოფათ შეყვანილი პრეპარატის 68%, გადაუმუშავებელი სახით გამოდის პრეპარატის 20% [52].

ანტრაციკლინის ჯგუფის ანტიბიოტიკი - რუბომიცინი ავადმყოფს ეძლევა ვენაში შეყვანის გზით [51]. In vitro გამოვლენილია რუბომიცინის მეტაბოლიზმის სხვადასხვა გზები: 1) ანტიბიოტიკის მოლეკულის აღდგენითი გახლეჩა, მისი მოლეკულის აცეტილენური ჯგუფის გადასვლა ოქსიეთილურში [28]. ამავე ჯგუფის ანტიბიოტიკი

- ადრიამიცინი, ცხოველთა ორგანიზმებში უფრო დიდხანს ჩერდება [53].0,05 მგ/კგ-ზე დოზით შეყვანისას იმ ავადმყოფებში, რომელთაც ავთვისებიანი სიმსივნე ჰქონდათ, აღენიშნებოდათ პრეპარატის კონცენტრაციის სწრაფი შემცირება სისხლში 1 მკგ/მლ-მდე. საშუალოდ ანტიბიოტიკის შეთვისება შეადგენდა 18,36%-ს [95].

ადამიანისა და ზოგიერთი ცხოველის ორგანიზმში ადრიამიცინი განიცდიდა ბიოტრანსფორმაციას [121]. ნებისმიერი ანტიბიოტიკით მკურნალობისას შეიძლება განვითარდეს სოკოვანი დაავადება და ამიტომ მათთან ერთად ინიშნება ნისტატინი ან დეკამინის პარაგელი. ცილის ბუნების ანტიბიოტიკი-ბლეომიცინი- სოკო Str.verticillus-ის ცხოველმყოფელობის პროდუქტია. თრგუნავს სიმსივნური უჯრედების ზრდას. თირკმლის უკმარისობის შემთხვევაში შეიმჩნეოდა ანტიბიოტიკის კინეტიკის ცვლილება. ჰემოდიალიზი არ ახდენდა გავლენას სისხლში ბლეომიცინის კონცენტრაციაზე [61].

ანტისიმსივნური პრეპარატების მნიშვნელოვან კლასს წარმოადგენს ანტიმეტაბოლიტები. მათი მოქმედება დაფუძნებულია სტრუქტურის მსგავსებით სასიცოცხლო მნიშვნელობის პროდუქტებთან უჯრედში. ნივთიერებათა ცვლით- ნუკლეინის მჟავებით, ამინომჟავებით, ფერმენტების სუბსტრატებით. ბიოქიმიურ რეაქციებში ნამდვილი მეტაბოლიტების ადგილას ანტიმეტაბოლიტების ჩანაცვლება გვაძლევს სიცოცხლისუნარიან უჯრედებს. არსებობენ ანტიმეტაბოლიტები, რომელთაც შეუძლიათ შერჩევით იმოქმედონ აქტიურად გამყოფ სიმსივნურ უჯრედებზე. ამ ჯგუფის ნაერთები წარმოდგენილია ბუნებრივი მეტაბოლიტების (ამინომჟავები, პურინისა და პირიმიდინის ნაერთები) სტრუქტურული ანალოგებით. მეტოტრექსატი-(მეტოპტერინ)-4-ამინო-N-მეთილპტერინილგლუტამინის მჟავა - ფოლის მჟავას სტრუქტურული ანალოგი და ანტაგონისტი ავადმყოფს ეძლევა ვენური ან ორალური გზით მწვავე ლეიკოზის მკურ-

ნალობისას. ადამიანების შარდში პრეპარატის ეკსკრეცია შეადგენს 86-88%ს. 5-ფტორურაცილი- სიმსივნისსაწინააღმდეგო ანტიმეტაბოლიტია. სიმსივნიან თაგვებში ჯანმრთელებთან შედარებით ანტიბიოტიკი უფრო სწრაფად გამოიყოფოდა ორგანიზმიდან, მისი შემცველობა არ იზრდება ღვიძლში, თირკმელებსა და ელენთაში [39].

პროსპიდინი - ადგილობრივი და ორალური გზით შეიყვანება ორგანიზმში. ვენაში შეყვანიდან მეტაბოლიტები ძალიან სწრაფად ქრება სისხლში [39]. ანტიმეტაბოლიტებს ახასიათებთ მაღალი ტოქსიკურობა. განმეორებითი მკურნალობისას ანტიმეტაბოლიტების მიმართ ვითარდება მდგრადობა [37].

ჩამოთვლილი პრეპარატების გარდა ონკოლოგიაში გამოიყენება სხვა სიმსივნისსაწინააღმდეგო საშუალებები: დოპანი, სარკოლიზინი, დეგრანოლი და სხვ. ავადმყოფთა უმრავლესობისათვის, რომლებიც იღებენ სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრეპარატებს, ძნელია ამა თუ იმ პრეპარატის ეფექტურობის ვარაუდი. მთავარი ამოცანაა - პრეპარატების იმ კომბინაციის შერჩევა, რომელიც ეფექტურია მოცემული ავადმყოფისათვის.

იმ პრეპარატების გამოყენება, რომლებიც გავლენას ახდენენ უჯრედების დაყოფის სხვადასხვა ფაზებზე საშუალებას იძლევა ამაღლდეს ეფექტურობა და შესუსტდეს მათი ტოქსიკური მოქმედება ორგანიზმზე. ზოგიერთ სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრეპარატს ჩართავენ სქემებში "სინქრონიზატორებად". ისინი მოქმედებენ რა მიტოზის ფაზაში მყოფ სიმსივნურ უჯრედებზე, გარკვეული დროის განმავლობაში აჩერებენ პროცესის შემდგომ განვითარებას. ამის შედეგად, დროის გარკვეული შუალედის შემდეგ სიმსივნური უჯრედების დიდი რაოდენობა სინქრონულად შედის მიტოზური ციკლის შემდეგ ფაზაში. ამ დროს სხვა ანტიბიოტიკური საშუალებების - "ეკზეკუტორების" შეყვანა არღვევს სხვა ფაზებში უჯრედების დაყოფას, არის უფრო ეფექტური და იწვევს ნაკლებ გართულებებს.

1.2. სამკურნალო ნივთიერებები ცოცხალ ორგანიზმებში

სამკურნალო ნივთიერებების შეყვანის გზები არსებობს ენტერალური და პარენტერალური. შეყვანის ენტერალური გზაა - პირიდან, სწორ ნაწლავში, ხოლო პარენტერალური - ყველა დანარჩენი გზა. სამკურნალო ნივთიერებებმა შეიძლება მოახდინოს ადგილობრივი რეზორბტიული და რეფლექტორული მოქმედება. ადგილობრივი მოქმედება წარმოიქმნება სამკურნალო ნივთიერების მოთავსების ადგილზე - კანზე ან ლორწოვან გარსზე ნივთიერების სისხლში შეწოვამდე. რეზორბტიული მოქმედება წარმოიქმნება სამკურნალო ნივთიერების სისხლში შეწოვის და მასთან ერთად პერიფერიულ ქსოვილებში (პერიფერიული მოქმედება) განაწილების შემდეგ. რეფლექტორული მოქმედება არის სამკურნალო საშუალებების მიერ იმ მგრძნობიარე რეცეპტორების აქტივაციის შედეგი, რომლებიც ლოკალიზებულია, როგორც სხეულის ზედაპირზე (კანი, ლორწოვანი გარსის), ასევე ორგანიზმის შინაგან სტრუქტურებში (ქემორეცეპტორები, სისხლძარღვების ენდოთელიუმი და სხვ.) [26].

რეზორბტიული ეფექტის მისაღებად შეყვანის გზა უნდა იყოს ოპტიმალური, იმისათვის რომ უზრუნველყოს სამკურნალო ნივთიერებების მაქსიმალური ბიომისაწვდომობა, ე.ი. მისი მოხვედრა პირველადი მოქმედების ადგილზე. ამისათვის გამოიყენება ინექცია ვენაში, კუნთში და ა.შ.

ვენაში შეყვანილი ნივთიერება მაშინვე მოხვდება სისხლის პლაზმაში. ამასთან სამკურნალო ნივთიერება უნდა შევიყვანოთ ნელა, რადგან ჩქარმა ინექციამ შეიძლება სისხლის მცირე მოცულობაში შექმნას წამლის ტოქსიკური კონცენტრაცია. ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ვენაში ინექციისას უნდა გვახსოვდეს, რომ მილის კედლებს, რომლითაც ხსნარი ხვდება სისხლში, შეუძლია სამკურნალო ნივთიერების შეწოვა. თუ მილი დიდია და ხსნარი ნაკლებ კონცენტრირებული, მაშინ ნივთიერების მოხვედ-

რა სისხლში შეიძლება იყოს არასაკმარისი (სისხლში მოხვდება ნივთიერების არასაკმარისი რაოდენობა).

კუნთში და კანქვეშ ინექციის დროს შეწოვა უფრო ნელა ხდება. კანქვეშა უჯრედებში და კუნთში შეიძლება წარმოიქმნას ნივთიერებების გროვა (დეპო), რომლისგანაც ნივთიერება ნელა შეიწოვება.

ენდოლიმფატურად (კიდურების ლიმფურ სადინარებში ან ლიმფურ ნაკადში) შეყვანილი ნივთიერება ლიმფასთან ერთად შეაღწევს ქსოვილებში, შეიძლება სორბირდეს ზედაპირზე, შეაღწიოს ლიმფატურ კვანძებში და მათ უჯრედებში. ამასთან ზემოქმედებას იქონიებს იმ არსებულ მიკროორგანიზმებზე, რომლებიც ახდენენ სიმსივნური უჯრედების მეტასტაზირებას. ამ მეთოდის გამოყენებით მიკრობისსაწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენება იძლევა უკეთეს შედეგს, ვიდრე სხვა მეთოდების გამოყენება.

სამკურნალო საშუალებების-პრეპარატების ერთობლიობას ხშირად იყენებენ თერაპიულ პრაქტიკაში. თუ ორ პრეპარატს ერთდროულად იღებენ, მოსალოდნელია, რომ ერთ-ერთი მათგანი გავლენას მოახდენს მეორეზე. ეს ურთიერთქმედება შეიძლება მოხდეს რეცეპტორების დონეზე იმ შემთხვევაში, როცა ერთი პრეპარატი გავლენას ახდენს მეორე პრეპარატის რეცეპტორებზე, რითაც ცვლის რაოდენობრივად ან თვისობრივად მის ეფექტს. ამასთან, კონცენტრაცია მეორე პრეპარატისა ბიოფაზაში (ან პლაზმაში) არ იცვლება. ასეთი ურთიერთქმედება ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედების სახელითაა ცნობილი [40].

ურთიერთქმედების მეორე ტიპი გვაქვს იმ შემთხვევაში, როცა პრეპარატი ცვლის მეორე პრეპარატის შეწოვას, განაწილებას ან ელიმინაციას. ამასთან მეორე პრეპარატის კონცენტრაცია პლაზმაში და ბიოფაზაში იცვლება, ამის გამო იცვლება ამ პრეპარატის მოქმედებაც. მისი კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში შეიძლება აღმოჩნდეს თერაპიულ ზღვარზე მეტი ან ნაკლები. პირველ შემთხვევაში მკურნალობა არაეფექ-

ტური იქნება, ხოლო მეორე შემთხვევაში ადგილი აქვს პრეპარატით მოწამვლას (ინ-ტოქსიკაციას). ურთიერთქმედების ასეთ ტიპს ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებ ეწოდება.

სამკურნალო ნივთიერებები ორგანიზმში შეაღწევენ სხვადასხვა ბარიერებში გავ-ღის შედეგად: ნაწლავის კედელში,სისხლძარღვის კედელში,უჯრედულ მემბრანაში და ა.შ. [20].

ნივთიერებას შეღწევა შეუძლია პასიურად - ენერგიის დაკარგვის გარეშე. მცირე კონცენტრაციის მიმართულებით (კონცენტრაციის გრადიენტის მიხედვით), მემბრა-ნს ლიპიდურ ფენაში გახსნის გზით და აქტიურად - ენერგიის დახარჯვით, კონცენტ-რაციის გრადიენტის საპირისპიროდ.

1.3. ფეროცენის გამოყენება ბიოქიმიასა და ფარმაკოლოგიაში

ბიოქიმიურ გამოკვლევებში და ფარმაცევტულ პრეპარატებში ფეროცენული ნაერ-ების გამოყენების შესაძლებლობას განსაზღვრავს მისი შემდეგი თვისებები: არომა-ული სტრუქტურები, რომელიც იძლევა დიდი რაოდენობით სხვადასხვა ფუნქციონა-ური ჯგუფის ნაერთებს, ამ ნაერთების საკმარისად მაღალი სტაბილურობა, აგრეთვე ისტოქიმიურ პრეპარატებში და ცოცხალ ორგანიზმში რადიაქტიური ელემენტის ^{5}Fe სტაბილური იზოტოპის შეყვანის შესაძლებლობა და ბოლოს, ნაერთების უმრავ-ესობის არატოქსიკურობა [34].

ჰისტოქიმიაში ფეროცენული ნაერთების გამოყენება დაკავშირებულია იმასთან, იომ მათ შესწევთ უნარი ქიმიურად მტკიცე ბმა წარმოქმნან უჯრედის და კანის ბიო-უბსტრატებთან და საკმარისად დააკმაყოფილონ ელექტრონული სიმკვრივე ულტრ-სტრუქტურული გამოკვლევისათვის.

ფეროცენის ნაწარმები წარმატებით გამოიყენება მაღალეფექტურ თხევადქრომატოგრაფიაში ნიმუშების დერივატიზაციისათვის ელექტროქიმიური დეტექტირებისას [118].

ფეროცენული ნაწარმების დიდი უმრავლესობა ფლობს ანტიმიკრობულ და ანტისოკოვან თვისებებს, რომლებიც მიღებულია ჰალოგენშემცველი არაზღვრული კეტონების საფუძველზე [65]. მაღალი კონცენტრაციის ნაერთი ამჟღავნებს ბაქტერიციდულ აქტივობას, ხოლო დაბალი - ბაქტერიოსტატიკურ აქტივობას. ფეროცენული რადიკალების შეყვანა ამინოფოსფატებში და სხვა მსგავს ნაერთებთან შედარებით რამდენადმე ზრდის ანტიმიკრობულ აქტივობას. ფეროცენის რამოდენიმე ნაწარმი აღმოჩნდა აქტიური სხვადასხვა მიკროორგანიზმების მიმართ, იყო მათი გამოყენების შესაძლებლობა ფუნგიციდების, პესტიციდების, აკარიციდების კომპონენტების სახით. დამუშავებული და ჩატარებული იყო კომპოზიციები ხსნარის, ემულსიის, ფხვნილის და გრანულების სახით. პესტიციდურ და ფუნგიციდურ თვისებებს ფლობს აგრეთვე წყალში ხსნადი ბისულფატური ნაწარმები მონო- და ფეროცენო დიალდეჰიდი, თიოკარბოქსილები [96]. ბაქტერიციდულ მოქმედებას ამჟღავნებს დიმეთილოქტილფეროცენილამინის ბრომიდი, აგრეთვე ვერცხლისწყლის ხელატები ფეროცენის β-დიკეტონების საფუძველზე. ხელატები შეიძლება გამოვიყენოთ სიცოცხლისათვის აუცილებელი მიკროელემენტების შეტანისათვის ნიადაგში [99]. ფეროცენის ნაერთები მიღებულია გამოვიყენოთ სასუქების შემადგენლობაში მცენარეებში რკინის ავიტამინოზის თავიდან აცილებისათვის [100,101].

აღნიშნულია მაინჰიბირებელი მოქმედების ჰალოგენაცილფეროცენები Bacillus subtilis და E.voli საფუარა ორგანიზმები, მაგ; (Candida pscudotro picalis, Mycobacter) [65].

ფეროცენის ქიმიის ბიოორგანული ასპექტების განვითარებამ უკანასკნელ წლებში მიგვიყვანა ჩვეულებრივ ქიმიური რეაქციის მოდელირებასთან ბუნებრივ გარემოში. ეს შეიძლება იყოს ფეროცენის რეაქცია, რომელიც კატალიზდება ფეროცენული ნაერთებით. ფეროცენისა და მისი ნაწარმების (ფეროცენილკარბინოლის, ფეროცენილმეთილდა ფეროცენილდიმეთილკარბინოლების) დაჟანგვა წყალბადის ზეჟანგით მიმდინარეობს ფეროცენის კათიონის წარმოქმნით [66]. შესწავლილია ფეროცენის ალდეჰიდებისა და კეტონების სტერეოსპეციფიური ენზიმატური აღდგენა, რომლის შედეგად წარმოიქმნება ოპტიკურად აქტიური სპირტები. კეტონები, რომლებიც არ შეიცავენ ფეროცენს, მოცემულ რეაქციაში არააქტიურია. აღდგენა მიმდინარეობს გლუკოზის სპირტ-წყალ-ხსნარში ღვიძლის საფუარას თანაობისას. 33^{0}C-ის დროს 20-40 წთ-ში ფერმენტული საფუარა გამოყენებულია აგრეთვე ფეროცენილ-D-ალდეჰიდის აღდგენისათვის. ფეროცენის ნაწარმები წარმოადგენენ ინჰიბიტორებს ზოგიერთ ბიოქიმიურ რეაქციებში.

ფეროცენის განსაკუთრებულ სივრცით სტრუქტურას არომატული ნაერთების ბრტყელ ჩვეულებრივ სტრუქტურასთან შედარებით, მივყავართ უნიკალურ შედეგებთან ფეროცენული ნაერთების ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლის დროს.

^{55}Fe და ^{59}Fe ორგანიზმში გავრცელების შესწავლის მიზნით და ამ რკინის ცოცხალი ორგანიზმიდან მდგრად და ადვილად ხსნად ორგანულ ნაერთში გადასაყვანად დამუშავებულ იქნა რკინის ჰემოგლობინიდან რკინის ქლორიდის მიღების მეთოდი, მისი შემდგომი გარდაქმნით ფეროცენში [67].

რადიაქტიური ნიშნის მეთოდით შესწავლილი იქნა ფეროცენის განაწილება ცოცხალ ორგანიზმში (თაგვებში, ვირთაგვებში და ზღვის გოჭებში), მისი დაგროვება სხვადასხვა ორგანოში და ორგანიზმიდან გამოსვლა [63]. გამოკვლევამ აჩვენა, რომ დასა-

F-84

წყისში შეყვანილი ფეროცენის მასა (100 მგ 1 კგ ცოცხალ მასაზე) ადსორბირდება ორგანიზმით, შემდეგ 12 დღის განმავლობაში ნახევარზე მეტი გამოიდევნება შარდის გზით და დაახლოებით 10% ფეკალური გზით; ამიტომ რკინა გამოიდევნება ფეროცენული ნაერთის სახით, ე.ი. ორგანიზმში ფეროცენი განიცდის ბიოგარდაქმნას. ფეროცენის მნიშვნელოვანი რაოდენობა რჩება ორგანიზმში. ვირთაგვის ცხიმოვან ქსოვილში დასაწყისში შენიშნეს ^{59}Fe შემცველობის მომატება, რომელიც უფრო სწრაფად ეცემა, ვიდრე შეყვანის აქტივობიდან 1%-მდე [73]. ღვიძლში რკინის შემცველობა ფეროცენის მიღების შემდეგ 2 დღის განმავლობაში იზრდება კონცენტრაციამდე, რომელიც აჭარბებს საწყის შემცველობას ცხიმში, ხოლო შემდეგ თანდათანობით სტაბილირდება 21% დონეზე ზოგადი აქტივობიდან. პრაქტიკულად მთელი რკინა სისხლში მიემართება ჰემოგლობინში. ტვინისა და თირკმელების ქსოვილებში ფეროცენის შემცველობა არ აღემატება 0,3%-ს [59].

ფეროცენის მიღების დროს ორალურად (ტაბლეტების სახით) 300 მგ/კგ-მდე რაოდენობით 4 კვირის განმავლობაში ხდება ძაღლის სისხლში ჰემოგლობინის და ერითროციტების რაოდენობის დაცემა. 300 და 1000 მგ/კგ დოზის მიღებას მივყავართ ღვიძლის ცეროზთან. ცდის შეწყვეტის შემდეგ შემჩნეული მოვლენები ქრება და არ ხდება მისი განახლება 12-36 თვის მანძილზე [120].

თაგვებზე ჩატარებულმა ცდებმა გვიჩვენა, რომ ღვიძლის ზომა დინეოპენტილფეროცენის მიღების შედეგად მნიშვნელოვნად იზრდება, ერთგვარად არსებითი ჰისტოლოგიური გადახრა ნორმიდან არ შეინიშნება, გარდა დიდი რაოდენობით რკინის დაგროვებისა [86].

ორალური მიღებისას ფეროცენის ხსნარი ვირთაგვების ორგანიზმში შარდიდან გამოიყო და დახასიათებულია როგორც ფეროცენშემცველი მეტაბოლიტი- ფეროცე-

ნილგლუკორონიდის მეთილისეთერის დიაცეტატი [74]. ამ მეტაბოლიტის დახლეჩას მჟავური ჰიდროლიზით და უკანასკნელის მეთილირებას მივყავართ მეთოქსიფეროცენის წარმოქმნასთან. ეს მეტყველებს იმაზე, რომ აგლიკონს წარმოადგენს ჰიდროქსიფეროცენი. ფეროცენის ჰიდროქსილირება აგრეთვე მიმდინარეობს in vitro-სიცოცხლისუნარიანი ღვიძლის მიკროსომების და მოლეკულური ჟანგბადის მოქმედების ქვეშ. პროცესი დაახლოებით 7-ჯერ ჩქარდება ვირთაგვებში ფენობარბიტალის წინასწარი შეყვანის გზით და ინჰიბირდება ნახშირბადის ოქსიდით. ამგვარად, ერთ-ერთი გზა ორგანიზმში ფეროცენის გარდაქმნისა მდგომარეობს ენზიმატიკურ ჰიდროქსილირებაში, რომელშიც მონაწილეობს ციტოქრომი P-450, შედეგად წარმოიქმნება ჰიდროქსიფეროცენი, რომელიც შემდეგ ან იშლება დაბალი სტაბილურობის გამო (გამოყოფილი რკინა შემდგომ მონაწილეობს ჰემშემცველი ფერმენტების აგებულებაში), ან გვაძლევს კონიუგატებს გლუკორონირებულ მჟავებთან ან სულფატებთან [73]. .

შესწავლილია სხვადასხვა ფეროცენული ნაწარმების შედარებითი ტოქსიკურობა [120]. ფეროცენის კარბონილები და სულფომჟავები რამდენადმე უფრო ტოქსიკურია, ვიდრე თვით ფეროცენი და ადვილად გამოიყოფიან ორგანიზმიდან. ალკილ- და აცილ-ფეროცენები ნაკლებად ტოქსიკურებია და ადვილად ადსორბირდებიან ორგანიზმში. ტოქსიკურობა ეცემა ალკილფეროცენების ჰომოლოგიური რიგის ზრდასთან ერთად და ერთდროულად უარესდება მათი ადსორბცია. ფეროცენის ხსნარები სამედიცინო პარაფინზე ნაკლებად ტოქსიკურია.

ფეროცენის ტოქსიკურობის სიმპტომები ვლინდება კონვულსიებში (კრუნჩხვებში) [74,75], ამიტომ ლეტალური დოზის შეყვანის დროს ვირთაგვებისათვის კონვულსიის ძალა შეიძლება იყოს იმდენად ძლიერი, რომ გამოიწვიოს ზურგის ხერხემლის ღრძობა. ფეროცენული ნაწარმების დიდი დოზა ადიდებს ვირთაგვის მგრძნობელობას ელექ-

როშოკამდე. კონვულსიური სიმპტომები მნიშვნელოვნად იზრდება ფეროცენის შეყ-ვანისას ორგანიზმში ცხიმის ხსნარში.

მწვავე ტოქსიკურობისას, ხოჯას და სტერნერის კლასიფიკაციის მიხედვით, ალ-კილფეროცენები შეიძლება მივაკუთვნოთ მცირეტოქსიკურ და პრაქტიკულად არატო-ქსიკურ ნაერთებს, ე.ი. ისინი წარმოადგენენ პროდუქტებს, რომლებიც პრაქტიკულად არ წარმოადგენენ საშიშს წარმოების პირობებში [47].

1.3.1. ფეროცენის შემცველი ნივთიერებები, როგორც სამკურნალო საშუალებანი

გამოკვლევების უმრავლესობას, რომლებიც ჩატარებულია ფეროცენული ნაწარ-ების ბიოლოგიური აქტივობისა და სამედიცინო პრაქტიკაში მათი შესაძლო გამოყე-ნების მიზნით, მიმართულია იმ დაავადების სამკურნალოდ, რომელიც გამოწვეულია რკინის დეფიციტით ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმში - რკინადეფიციტური ანე-მია [1], რომელიც წარმოადგენს ანემიის ყველაზე უფრო გავრცელებულ ფორმას. იგი მოიცავს მოსახლეობის ყველა ასაკობრივ ჯგუფს და ბევრ ქვეყანაში წარმოადგენს სოციალურ პრობლემას.

ლიტერატურაში არსებობს მრავალრიცხოვანი მოსაზრება ფეროცენული ნაწარ-ების გამოყენების შესახებ რკინადეფიციტური ანემიის სამკურნალოდ. ყველა ისინი შეიძლება დაიყოს 2 ძირითად კლასად: ა) მონო-, დი- და პოლიჩანაცვლებული აცილ-ალილ- და ალკილფეროცენები [26] და ბ) ციკლური ნაწარმები, ფეროცენოფანები, რომლებიც ჯაჭვში შეიცავენ პოლიმეთილურ ჯგუფებს, მარტივი ეთერული ბმები, ციოეთერული ჯგუფები და აზოტის ატომი. ციკლური ნაწარმები უფრო ნაკლებად ტოქსიკურებია, ადვილად ადსორბირდებიან ორგანიზმით და უფრო ეფექტურები არიან ალკილფეროცენებთან შედარებით.

მითითებული ფეროცენული ნაერთების საფუძველზე დამუშავებულია სამკურნალო კომპოზიცია და ფარმაცევტული ფორმები ორგანიზმში პრეპარატების შეყვანისას ტაბლეტების, კაპსულების, სიროფების სახით. პრეპარატების ერთეული დოზა შეიცავს ჩვეულებრივ 5-500 მგ ნაერთს [43]. ნაერთის ცუდი ხსნადობა წყალში რამდენადმე აძნელებს ორგანიზმში შეყვანას და მის შემდგომ შეწოვას.

ელემენტორგანულ ნაერთთა ინსტიტუტის, ლენინგრადის ჰემატოლოგიის ინსტიტუტის და სისხლის გადასხმის ჯანმრთელობის სამინისტროს ერთობლივი ინიციატივით შემუშავდა პრეპარატი ფეროცენის საფუძველზე, რომელიც მკურნალობს ორგანიზმში რკინის დეფიციტით გამოწვეულ ავადმყოფობას. პრეპარატმა გაიარა კლინიკური გამოცდა და დაინერგა სამედიცინო პრაქტიკაში სახელწოდებით "ფეროცერონი" (ferroceronum)- ორთო-კარბოქსიბენზოილფეროცენის ნატრიუმის მარილი, რომელიც წარმოადგენს მეტალორგანულ ნივთიერებას შემდეგი ფორმულით: $C_{18}H_{33}FeO_3Na\ 4H_2O$ (ერიტროსტიმულინი) [36]. პრეპარატი წარმოადგენს არატოქსიკურ ნაერთს, რომელიც კარგად იხსნება წყალში, ჰაერზე შენახვისას მდგრადია, არ ახასიათებს თანამდევი მოქმედება და არა აქვს უკუჩვენება. ამჟღავნებს ძლიერ მასტიმულირებელ საშუალებას სისხლისმიმოქცევის პროცესზე. ორგანიზმში შეყვანისას ის იშლება, წარმოქმნის აქტიურ რკინას, რომელიც სწრაფად შეიწოვება სისხლში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. რკინის დიდი ნაწილი იხარჯება ჰემოგლობინის ახალი მოლეკულის, აგრეთვე ჰემშემცველი ფერმენტების (კატალაზის, პეროქსიდაზის და სხვ.) წარმოქმნაზე, ხოლო ნაწილი ილექება ღვიძლში და ელენთაში, რითაც ავსებს რკინას ორგანიზმში.

პრეპარატის ეფექტურობა თავდაპირველად შესწავლილ იქნა ცდებით ბოცვერებზე, რომლებშიც ანემია გამოწვეულ იქნა განმეორებადი სისხლისგამოშვებით [32].

ფეროცერონით მკურნალობით კურსის ჩატარების შემდეგ ცდის ქვეშ მყოფ ყველა ცხოველში გაიზარდა ჰემოგლობინის და ერითროციტების შემცველობა საკონტროლო ბოცვერებთან შედარებით. ასე მაგ; ჰემოგლობინი მკურნალობამდე იყო 43-50% (7-83 გ/%), ერითროციტები 3 000 000-3 500 000, მკურნალობის შემდეგ შესაბამისად 61-73% (10-12გ/%) და 4 180 000-5 200 000. ყველა ცხოველის შემთხვევაში პრეპარატის შეყანის შეწყვეტის შემდეგ დაკვირვებულ იქნა ჰემოგლობინის შემცველობის გაზრდა 74-83%-მდე (12,3-13 გ/%).

რიგი ავტორების მონაცემების მიხედვით, ავადმყოფებს ფეროცერონით მკურნალობის დაწყების შემდგომ დღეებში გაუუმჯობესდათ საერთო მდგომარეობა, შეუმცირდათ სისუსტე, თავბრუსხვევა, გულისცემა და მოვიდნენ მადაზე. ფეროცერონი რკინის საზღვარგარეთ გამოშვებული პრეპარატებისაგან განსხვავებით შეიცავს ინდივიდუალურ რკინა ორგანულ ნივთიერებას. იგი არ იწვევს თანამდევ მოვლენებს, აუმჯობესებს სისხლისწარმოშობის სტიმულაციას იმ შემთხვევებშიც კი, როცა სხვა პრეპარატები არ ახდენენ დადებით მოქმედებას.

სამკურნალო საშუალებებად გამოიყენება ორ და სამვალენტიანი რკინის პრეპარატები. შინაგანი მიღებისას რკინის პრეპარატები ცუდად შეიწოვება. მათი შეწოვა კუჭ-ნაწლავური ტრაქტიდან ხდება იონიზირებულ ფორმაში, ამასთან შედარებით კარგად შეიწოვება და შეითვისება ორვალენტიანი რკინის პრეპარატები, შედარებით ცუდად - სამვალენტიანი. შეწოვისას აუცილებელია კუჭში საკმარისი რაოდენობით თავისუფალი მარილმჟავის არსებობა (მიღებული პრეპარატების დისოციაციისა და გახსნისათვის), ამიტომ კუჭის სეკრეტორული უკმარისობისას რკინის პრეპარატებს უნიშნავენ კუჭის წვენსა ან განზავებულ მარილმჟავასთან ერთად. აღმდგენები (მათ შორის ასკორბინის მჟავა) ხელს უწყობს სამვალენტიანი რკინის გადასვლას ორვალენტიანში, რაც აუმჯობესებს მის შეწოვას. კუჭის და ნაწლავების ლორწოვანი გარსის ცი-

ლები და სხვა ცილებიც რკინასთან წარმოქმნიან კომპლექსებს, რომლებიც ხელს უწყობენ რკინის შეწოვას [28]. რკინის პრეპარატების შინაგანი მიღებისას ხშირად ვითარდება ყაბზობა, რადგან რკინა ნაწლავებში იკავშირებს გოგირდწყალბადს, რომელიც არის პერისტალტიკის ფიზიოლოგიური სტიმულატორი. გარდა ამისა, რკინის გოგირდწყალბადთან ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება უხსნადი რკინის სულფიდი, რომელიც ილექება ნაწლავების ლორწოვან გარსზე და იცავს მას გაღიზიანებისაგან, რომელიც ხელს უწყობს პერისტალტიკას.

რკინის პრეპარატების ცუდი ათვისებისა და არასაკმარისი შეწოვისას, ასევე იმ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროა ორგანიზმში რკინის დეფიციტის სწრაფად ლიკვიდირება იყენებენ ფერკოვენს, რომელიც შეიცავს რკინის საქარატს, კობალტის გლუკონატს და ნახშირწყლების ხსნარს.

ფეროცენის რამოდენიმე ნაწარმი აღმოჩნდა აქტიური წყლულოვანი დაავადების სამკურნალოდ. პეფსინის ინჰიბიტორის სახით გამოიყენება კომპლექსური ჰიდრაზინები, რომლებიც წარმოქმნის ორგანულ და არაორგანულ მჟავებთან არატოქსიკურ მარილებს [97]. ეს ნაერთები წარმოადგენს შოკის საწინააღმდეგო საშუალებას და არ გვაძლევს არასასურველ თანამდევ მოვლენებს ცენტრალური ნერვული სისტემის მიმართ.

1.3.2. ფეროცენული ნაწარმების ანტიკანცეროგენული აქტივობა

შესწავლილია ფეროცენშემცველი ნაწარმების ცნობილი ანტისიმსივნური პრეპარატები N^{α}-ფეროცენოილსარკოლიზინის მეთილის ეთერი, N^{α}-აცეტილსარკოლიზინის და ქლორფენაცილის ფეროცენილამიდები. ფეროცენული ჯგუფის შეყვანა არ ამცირებს მათ ანტისიმსივნურ აქტივობას [49].

ფეროცენის დიოქსიაცეტილენური ნაერთები წარმატებით შეიძლება გამოყენებულ იქნას ავთვისებიანი სიმსივნეების პროფილაქტიკისათვის, არიან ანტიდამჟაგველები და ამავე დროს არატოქსიკურებია [30]. ისინი დიდ გავლენას ახდენენ ქათმის ემბრიონის კულტივირებული უჯრედის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე, არიან უჯრედის ზრდის რეგულიატორები, ამასთანავე ახდენენ თავისუფალი რადიკალების რაოდენობის შემცირებას და კატეპსინების, ქოლესტერინისა და დეზოქსირიბონუკლეაზის აქტივობის გაზრდას, იწვევენ მჟაური ფოსფოტაზის აქტივობის დაქვეითებას. ერითროციტების მემბრანების სტრუქტურულ-ფუნქციონალურ თვისებებზე ამ ნაერთების გავლენის შესწავლისას ნაჩვენებია, რომ ისინი ამცირებენ ერითროციტების მემბრანული ლიპიდების დენადობას და ფერმენტ-5'-ნუკლეოტიდაზის აქტივობას [14]. აღნიშნული ნაერთები არიან აგრეთვე ეფექტური ბაქტერიოციდები [3]. ფიზიოლოგიური აქტიურობა ახასიათებს პიპერიდინომეთილფეროცენსაც.

შესწავლილია პოლიციკლური ნახშირწყალბადებისა და ფეროცენშემცველი აცეტილენის რიგის გლიკოლების გავლენა ქათმის ემბრიონის კულტივირებულ უჯრედებში. აღმოჩნდა, რომ ამ დროს უჯრედების ფუნქციონალური მდგომარეობა ნორმიდან მკვეთრადაა გადახრილი, რაც შეინიშნება ქოლესტერინის და ნუკლეინის მჟავებისა და ფერმენტების აქტივობისა და თავისუფალრადიკალური პროცესების შესწავლისას [31]. ანტისიმსივნურ და ანტიოქსიდანტურ თვისებებს ფლობს ფეროცენის დიოქსი-

აცეტილენური ნაწარმები, კერძოდ, 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-4-მეთილ-1,4-დიოქსიპენ-ტინ-2 [14]. ამ ნაერთის შეყვანა ორგანიზმში 3,4 ბენზპირენთან ერთად არ იწვევს სიმ-სივნის გამოვლენას 120 დღის განმავლობაში (იმ დროდან, როცა სიმსივნე ვითარდება 3,4-ბენზპირენის შეყვანის შემდეგ). ფეროცენული ნაწარმების ტოქსიკური მოქმედება ცოცხალ ორგანიზმზე არ გამოვლენილა. წარმოადგენს რა ანტიოქსიდანტს, ნაერთი იწვევს ლიზოსომების მაინჰიბირებელი აქტივობის ზრდისა და კათეფსინების აქტივობის შემცირების შეკავებას ქიმიური კანცეროგენეზის დროს. იგივე ნაერთი წარმოადგენს ქათმის ემბრიონის უჯრედის განვითარების ინჰიბიტორს. გამოთქმუ-ლია მოსაზრება, რომ ფეროცენშემცველი ნივთიერებები გარკვეულ როლს თამაშობენ კანცეროგენეზის ინჰიბირებაში [14].

უჯრედში ფუნქციონალური მდგომარეობის ცვლილება გამოიხატება თავისუფა-ლი რადიკალების რაოდენობის შემცირებით, ამიტომ იცვლება ნუკლეინური მჟავების, ქოლესტერინისა და ფერმენტების შემცველობა [41].

ახალი კლასი სინთეზური ანტიბიოტიკების მიღებულია ფეროცენული ნაწარმების საფუძველზე- პენიცილინი და ცეფალოსპორინი. ფეროცენის ნაერთები ისეთივე როლს თამაშობს, როგორც ინჰიბიტორები (β-lactamase) [100]. ფეროცენილპენიცილინის და ცეფალოსპორინის ნატრიუმის მარილები ამჟღავნებენ აქტივობას Staphylococcus aureus-ის მიმართ. ამიტომ, პენიცილინის ფეროცენული ნაწარმები უფრო აქტიურები არიან, ვიდრე ბენზილპენიცილინის. ამინომჟავები, რომლებიც შეიცავენ ფეროცენი-ლურ ჯგუფებს წარმოადგენენ შუალედურ პროდუქტებს ანტიბიოტიკების სინთეზისა-თვის.

1.4. ქიმიური კანცეროგენეზის მოლეკულური საფუძვლები

ამჟამად კანცეროგენეზის პირველადი მექანიზმების კვლევა რთულ პრობლემას წარმოადგენს. სულ უფრო დამოუკიდებლად სწავლობენ საკითხებს ქიმიური, ვირუსული, მუტაციური და სპონტანური კანცეროგენეზის შესახებ, როგორც მიკროორგანიზმების დონეზე, ასევე მოდელურ სისტემებში, in vitro უჯრედების კულტურებში [19].

ქიმიური კანცეროგენების მექანიზმების შესახებ წარმოდგენილია მრავალი ვარაუდი. ყველაზე გავრცელებული ჰიპოთეზა არის სომატური მუტაციის თეორია. თუმცა არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა კანცეროგენეზის გამომწვევ მუტაციის წარმოქმნის შესაძლო მექანიზმების შესახებ ვარაუდისას. მკვლევართა უმრავლესობა აღიარებს კანცეროგენული პოლიციკლური ნახშირწყალბადების (პან) მეტაბოლური აქტივაციის აუცილებლობას სიმსივნური ზრდის ინიცირებისათვის. პირველად ეს იდეა ჩამოყალიბებული იყო მილერის მიერ [90]. მან გამოთქვა განზოგადებული ვარაუდი, რომ პანის უჯრედული მეტაბოლიზმის მიმდინარეობისას წარმოიქმნება ელექტროფილური ნაწარმები, რომლებსაც შეუძლიათ კოვალენტურად დაუკავშირდნენ ნუკლეოფილურ მაკრომოლეკულებს. იგულისხმება, რომ ამგვარი რეაქციის შედეგი არის თავდაპირველი მუტაცია, ხოლო შემდეგ ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია.

ქიმიური კანცეროგენეზის მოლეკულური საფუძვლების განხილვისას შეიძლება გამოიყოს სამი ძირითადი მოსაზრება, რომელიც დაკავშირებულია ამ პროცესებთან [83,84].

1. ფერმენტული სისტემები, რომლებიც არიან პასუხისმგებელნი ქიმიური კანცეროგენების მეტაბოლიზმზე.

2. რეაქციისუნარიანი მეტაბოლიტების ბუნება

3. უჯრედში ქიმიური კანცეროგენის სამიზნე

ქიმიური კანცეროგენები ყველაზე ხშირად - ინერტული ლიპოფილური მოლეკულებია. [88,91]. ისინი ტოქსიკურია მხოლოდ იმ უჯრედების მიმართ, რომლებიც ახდენენ ნახშირწყალბადების მეტაბოლიზმს. უნდა აღვნიშნოთ, რომ მეტაბოლიზმის გარეშე არ ხდება ნახშირწყალბადების შეკავშირება უჯრედულ მაკრომოლეკულებთან.

ცნობილია, რომ სიმსივნის მაინდუცირებელი ქიმიური ნივთიერებები ურთიერთქმედებენ დნმ-თან, რნმ-თან, ცილებსა და ლიპიდებთან, უკავშირდებიან რა კოვალენტური ბმით უპირატესად რნმ-ისა და დნმ-ის გუანინურ ნაშთს ან ცილების ამინომჟაურ ამინოჯგუფებს, ან ჰიდროფობურად ურთიერთქმედებენ ცხიმურ-მჟავურ ჯაჭვებთან.

ამ მოლეკულებიდან რომელია სამიზნე, სადაც ქიმიური კანცეროგენების მოხვედრას მივყავართ სიმსივნურ ტრანსფორმაციამდე? მუტაციური თეორია ამტკიცებს, რომ ეს სამიზნე არის - დნმ. რაჯევსკის აზრით, კანცეროგენეზის მრავალსტადიური პროცესის დაწყებისათვის აუცილებელია დნმ-ის კანცეროგენებთან მიმოცვლის სპეციფიური სტრუქტურირებული პროდუქტების წარმოქმნა [104]. ამასთან, ხდება დნმ-ის მატრიცული აქტივობის გაზრდა [23].

კალვინის აზრით, ქიმიური, ფიზიკური და ვირუსული კანცეროგენეზისათვის საერთოა უჯრედის გენეტიკურ აპარატზე ზემოქმედება. ქიმიური კანცეროგენეზისას საბოლოო მეტაბოლიტები- ელექტროფილური ნივთიერებები რეაგირებენ უჯრედის ნუკლეოფილურ ჯგუფებთან, კერძოდ; დნმ-ისა და რნმ-ის ფუძეებთან [58].

უმანსის და ლასკოს ექსპერიმენტული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ დნმ-სა და პოლიციკლურ ნახშირწყალბადებს შორის შეიძლება წარმოიქმნას კოვალენტური ბმები [112]. ამასთან კანცეროგენული და არაკანცეროგენული ნახშირწყალბადების შებმის კოეფიციენტები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. საკუთარი ექსპე-

რიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარე ავტორები თვლიან, რომ დნმ-ის და ბენზპი-
რენის ინკუბაციისას იოდის ან წყალბადის ზეჟანგის თანაობისას ხდება კოვალენტუ-
რი ბმის წარმოქმნა.

საინტერესოა ქიმიური კანცეროგენების მუტაგენობის საკითხის შესწავლა. ლი-
ტერატურაში სხვადასხვა ავტორების აზრი ნივთიერების მუტაგენობასა და კანცერო-
გენობას შორის კავშირის შესახებ არაერთნაირია. ბარჩი და სხვები მიუთითებენ, რომ
ყველა მუტაგენი არ არის კანცეროგენი, მაგრამ უმრავლესობას ქიმიური კანცეროგე-
ნისა, რომელთაგან ზოგიერთი იწვევს კიბოს ადამიანში, აქვს მუტაგენური თვისებები
[54]. ჰუბერმანის მონაცემებით [77], დადგინდა, რომ არსებობს დადებითი კორელაცია
ზოგიერთი ქიმიური კანცეროგენისათვის (მაგრამ არა პოლიციკლური ნახშირწყალბა-
დებისათვის) მუტაგენობასა და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის გამოწვევის უნარს
შორის. კოულსტონი და ვილსი სტატიაში მიუთითებენ, რომ შეიძლება ცხოველებზე
ცდებში ქიმიური ნივთიერებები ავლენენ მუტაგენობას და კანცეროგენულ ზოქმედე-
ბას, მაგრამ მხოლოდ რამდენიმე მათგანი ახდენს მსგავს მოქმედებას ადამიანზე [62].
ავტორების აზრით, მუტაგენური და კანცეროგენული მოქმედება არის ქიმიური ნივთი-
ერებების დნმ-ის სტრუქტურაზე გავლენის შედეგი, ამიტომ ასეთ ნივთიერებებს ავ-
ტორები უწოდებენ ნუკლეოდიფილურს. ამასთან ისინი აღნიშნავენ, რომ ყველა მუტა-
გენი არ არის კანცეროგენი და პირიქით. ეს აიხსნება იმით, რომ ეფექტი დამოკიდებუ-
ლია როგორც ცდებში გამოყენებულ ნივთიერებებზე, ასევე იმ ორგანიზმებზე, რომ-
ლებზეც ამ ნივთიერებებით მოქმედებდნენ. მაგრამ ამის მიუხედავად, ბოლო წლებში
სულ უფრო მტკიცდება აზრი სხვადასხვა კლასის კანცეროგენების მუტაგენობის
შესახებ.

ქიმიური კანცეროგენების მეტაბოლიტური გარდაქმნებისას მკვლევარები ვარაუ-
დობენ, რომ აქტივირებული პან-ის მთავარი სამიზნე არის დნმ. რიგი ავტორების

აზრით, დნმ-თან კანცეროგენული პან-ის შეკავშირება ხდება მხოლოდ მათი მეტაბოლიზმის შემდეგ. მაგ. გელბოინმა აჩვენა, რომ ბენზპირენის ვირთხის ღვიძლის მიკროსომებით ინკუბაციისას ხდება დნმ-თან პან-ების კოვალენტური შეკავშირება [3], მაგრამ მან ვერ შეძლო იმ მეტაბოლიტის ბუნების დადგენა,რომელიც ებმება დნმ-ს. იგივე სცადა ტომპსონმა [108]. ავტორები გამოყოფდნენ ბენზპირენის მეტაბოლიტებს მისი ვირთხის ღვიძლის მიკროსომებთან ინკუბაციის შემდეგ და სწავლობდნენ მათ დნმ-თან შებმას. ამ საკითხის შესახებ აღნიშნულია ოსბორნის მონაცემებში [89], რომელმაც აჩვენა, რომ შებმა ადვილად მიმდინარეობს ეპოქსიდურ ნაწარმებთან და არა სუფთა ნახშირწყალბადებთან. შემდგომში მათ მიერ გამოყოფილ იქნა შუალედური ნივთიერება, რომელიც მონაწილეობას იღებს ბენზპირენის დნმ-თან შებმაში- დიჰიდროილბენზ-(ა)პირენი [82]. იგივე შედეგი იქნა მიღებული ვიგლეის [113] მიერ, რომელიც ამუშავებდა უჯრედულ კულტურებს ბენზპირენით, DMBA და დიბენზ(a,h)ანტრაცენით 24 სთ-ის განმავლობაში უჯრედების მაქსიმალური პროლიფერაციის დროს. აღმოჩნდა, რომ ბენზპირენის ის პროდუქტი, რომელიც ებმებოდა დნმ-ს იყო დიოლეპოქსიდი.

ლიტერატურული მონაცემები გვიჩვენებს, რომ ადგილი აქვს დნმ-თან პოლიციკლური ნახშირწყალბადების კომპლექსის წარმოქმნას [89,108]. უნდა აღინიშნოს, რომ კომპლექსი წარმოიქმნება როგორც კანცეროგენული, ასევე არაკანცეროგენული პოლიციკლური ნახშირწყალბადების შემთხვევაში. [80,112]. როგორც ამტკიცებს მაევსკი, დნმ-თან კანცეროგენული ბენზპირენის და მისი არაკანცეროგენული 1,2-ბენზპირენის მოქმედების სპექტროფოტომეტრული შესწავლისას მიიღეს, რომ დნმ-თან კოვალენტურად შებმული ნახშირწყალბადების რაოდენობა შეადგენდა შესაბამისად 50 და 14% [25]. ამავე დროს სიმსმა აჩვენა, რომ დნმ-თან შებმა არ არის აუცილებელი სიმსივნის წარმოქმნისათვის [106]. იმ ვირთხის ღვიძლიდან დნმ-ის მეთილირების სიჩქა-

რე, რომელშიც შეყავდათ კანცეროგენული 1,2-დიმეთილჰიდრაზინი მეტია, ვიდრე მსხვილ ნაწლავში, თუმცა ეს უკანასკნელი არის სამიზნე მოცემული კანცეროგენისათვის.

ონკოგენეზის ზოგადი თეორიის თანახმად, კანცეროგენი შეიძლება იყოს მხოლოდ ის ფიზიკური, ქიმიური ან ფიზიოლოგიური ფაქტორი, რომელსაც აქვს უნარი ამა თუ იმ სახით გამოიწვიოს იმ უჯრედების მემბრანების ცვლილება, რომლებიც არიან G_1 უჯრედული ციკლის ფაზაში ან მივყავართ სხვადასხვა ტიპის უჯრედების გაერთიანებისაკენ [29]. მხოლოდ იმ უჯრედების ტრანსფორმაცია, რომლებიც კანცეროგენის მოქმედების დროს იმყოფებოდნენ დაყოფის სტადიაში, მიუთითებს ქიმიური კანცეროგენების ფენომენოლოგიურ სპეციფიურობას, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს ან უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობის შესაბამის პერიოდში სამიზნის არარსებობით, ან უჯრედის უუნარობით აღადგინოს კანცეროგენის მოქმედებისას წარმოქმნილი დაზიანებები. დნმ არის უჯრედში მისი სიცოცხლის ნებისმიერ პერიოდში, ხოლო მისი უნარი აღადგინოს დნმ-ის დაზიანებები- ე.წ. რეპარატული სინთეზი- არ არის აბსოლუტური. G_0 პერიოდში (სიმშვიდის სტადია) დნმ-ის დაზიანების 20% არ აღდგება, მაგრამ ამის მიუხედავად უჯრედები, რომლებიც არიან სიმშვიდის სტადიაში არ ტრანსფორმირდებიან [15].

დნმ არ შეიძლება იყოს ასეთი სამიზნე იმიტომაც, რომ უჯრედის იმ გენების რიცხვის შეფარდება, რომლებიც ახდენენ მისი მემბრანის ცილების კოდირებას, უჯრედის გენების საერთო რაოდენობასთან, უნდა იყოს საკმაოდ დიდი.

ონკოგენეზის ზოგადი თეორიის მიხედვით, ქიმიური კანცეროგენების სამიზნე არის უჯრედის მემბრანების ცილები. უჯრედში მათი კოვალენტური შეკავშირება ხორციელდება სიმშვიდის სტადიიდან დაყოფის სტადიაში (G_1 ფაზა) გადასვლისას

[15]. ამის შედეგად უჯრედში წარმოიქმნება თავისებური საცობი- ცილის მოლეკულა, რომელიც სტაბილიზებულია იმ კონფიგურაციაში, რომელიც დამახასიათებელია G_1 ფაზისათვის. ის ხელს შეუშლის სხვა ცილების კონფიგურაციის შეცვლას, რაც აუცილებელია დაყოფის სტადიიდან უჯრედის სიმშვიდის სტადიაში დასაბრუნებლად. ამის შედეგად უჯრედი გააგრძელებს დაყოფას სიმშვიდის სტადიის გვერდის ავლით, ე.ი. გარდაიქმნება იმ უჯრედად, რომელიც წარმოქმნის კეთილთვისებიან სიმსივნეს.

ცილებთან კანცეროგენების შებმა ნაჩვენებია რიგ ნაშრომებში [15,106]. ნიშანდებული ნახშირბადების გამოყენებით დადგენილ იქნა, ცილებთან ბმული კანცეროგენების რაოდენობასა და მის კანცეროგენულ აქტივობას შორის კავშირი [68]. გამონაკლისს წარმოადგენდა არაკანცეროგენი დიბენზ (a,h) ანტრაცენი, რომელთანაც შებმული იყო ცილების მნიშვნელოვანი რაოდენობა. ვარაუდობენ, რომ პოლიციკლური ნახშირწყალბადების ცილებთან კავშირი ხორციელდება კოვალენტური ბმების ხარჯზე. ამ ვარაუდის თანახმად, კანცეროგენი უერთდება უჯრედის ცილებს S-S ბმების გახლეჩის გზით. ეს მოქმედება დამოკიდებულია ადსორბციაზე და არა ქიმიურ ნივთიერებაზე. მეორე მხრივ, ვუდჰაუსმა შეძლო ეჩვენებინა, რომ ზოგიერთი არაკანცეროგენული ნახშირწყალბადი ცილებს ებმება უფრო მტკიცედ, ვიდრე ისეთი ძლიერი კანცეროგენი, როგორიცაა ბენზპირენი [118].

ბედჟერის აზრით, ცილა-კანცეროგენის კომპლექსი არ არის სპეციფიური კანცეროგენული ნახშირწყალბადებისათვის, რადგან ისეთი კანცეროგენების გარდა, როგორიცაა 9,10-დიმეთილბენზანტრაცენი, ბენზპირენი, რომელიც ადვილად ამყარებს ბმას ცილებთან, არსებობენ არაკანცეროგენული ნივთიერებები, როგორიცაა დიბენზ(a,h) ანტრაცენი და პერილენი, რომლებიც ასევე წარმოქმნიან ანალოგიურ კომპლექსებს [5], რადგან პოლიციკლურ არომატულ ნახშირწყალბადებს აკუთვნებენ არაპოლა-

რულ ნივთიერებებს, უნდა მოველოდოთ კანცეროგენის შეყვანის შემდეგ ცოცხალი ორგანიზმების ლიპიდებში მათ გამომჟღავნებას. ამის შესახებ მიუთითებენ ბარეტი და დინგლი [55]. კანქვეშ შეყვანისას ან კანზე მოთავსებისას კანცეროგენი შთაინთქმება პლაზმის ან ლიმფის ცხიმებით. ავტორები ვარაუდობენ, რომ ლიზოსომებით კანცეროგენების დაგროვება აიხსნება მათში განსაკუთრებული ლიპიდური კომპონენტების არსებობით, რომელიც მათ გამოყვეს ვირთხების თირკმლის ლიზოსომიდან.

ბლაგოროდოვის აზრით, ვირთხებისთვის კანქვეშ 9-10-დიმეთილ-1,2-ბენზანტრაცენის შეყვანისას თირკმელში კეფალინის და ლეციტინის შემცველობა მცირდება, ხოლო ლიზოლეციტინის შემცველობა იზრდება უკვე ქიმიური კანცეროგენეზის ადრეულ სტადიაში [8]. ამასთან ერთად დაკვირვებულ იქნა ფოსფოლიპიდების ჰიდროზეჟანგების შემცველობის თანმიმდევრული ზრდა. მარტივი ეთერული კავშირიანი ლიპიდების შემცველობის მომატებას ადგილი აქვს უჯრედებშიც, რომლებიც ტრანსფორმირებულია 3-მეთილქოლანტრენით [57]. ბენზპირენის კანქვეშა ინექციით გამოწვეული კანცეროგენეზის პროცესში ვირთხების ღვიძლის მიკროსომებსა და მიტოქონდრიის ფოსფოლიპიდების შედგენილობის კვლევისას ნაჩვენები იქნა, რომ მიკროსომის ფოსფოლიპიდების წილი საერთო ლიპიდებში მკვეთრად მცირდება (საერთო ლიპიდების ზრდის ფონზე), თითქმის 90%-ით. ამ მონაცემების თანახმად, ფოსფოლიპიდების შემცველობის შემცირება კორელირებს პოლიციკლური ნახშირწყალბადების კანცეროგენობასთან. პოლიაკოვმა და ლანკინმა [35] შეისწავლეს რა იმ ვირთხების ღვიძლის მიკროსომისა და მიტოქონდრიის ფოსფოლიპიდების რაოდენობრივი ცვლილება, რომელთაც შეყვანილი ჰქონდათ ბენზპირენი აჩვენეს, რომ კანცეროგენეზის პროცესში ხდება ფოსფოლიპიდების ძირითადი ფრაქციის- ფოსფატიდილეთანოლამინებისა და ფოსფატიდილქოლინების შემცველობის ფაზური ცვლილება: მიკროსომებ-

ში, კიბოსწინა სტადიაში მათი რაოდენობა გაზრდილია, თუმცა სიმსივნის ზრდასთან ერთად ადგილი აქვს მათ შემცირებას. მიტოქონდრიებში, ამ ფოსფოლიპიდების შემცველობა, (პირიქით) მცირდება კიბოსწინა სტადიაზე, ხოლო სიმსივნის ზრდის პერიოდში იზრდება. ინდუცირებული სიმსივნის წარმოქმნასთან ერთად ვირთხების ღვიძლის მიტოქონდრიებში წარმოიქმნება ამ ორგანოსთვის არადამახასიათებელი ფოსფოლიპიდის- სფინგომიელინის შესამჩნევი რაოდენობა. ავტორები ვარაუდობენ, რომ ბენზპირენის ინექციის შემდეგ ვირთხების ღვიძლის მემბრანული სტრუქტურის ფოსფოლიპიდური შედგენილობის შეცვლა არის მემბრანობმული ფერმენტების აქტივობის მკვეთრი ცვლილების მიზეზი.

კანცეროგენეზისას ფოსფოლიპიდების მეტაბოლიზმის შესწავლა საინტერესოა იმით, რომ რიგი ავტორების მიერ ფოსფოლიპიდები განიხილება, როგორც ანტიდამჟანგავები, რომელთა აქტივობა იზრდება სიმსივნის ინდუქციის პროცესში [18] და ასევე იმით, რომ უჯრედში კანცეროგენული ნივთიერებების მოთავსების ადგილი არის ფოსფოლიპიდები [9].

პოლიციკლური ნახშირწყალბადების ცხოველების ლიპიდებთან ურთიერთქმედების კვლევას ეძღვნება ნოვიკოვას ნაშრომი [33]. ავტორი ამტკიცებს, რომ იმ ვირთხის სისხლის პლაზმის და ღვიძლის ლიპიდები, რომელთაც წინასწარ გაუკეთეს პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები, შედარებით უფრო ძლიერ შედიან ამ ნახშირწყალბადებთან ურთიერთქმედებაში, ვიდრე საკონტროლო ვირთხების ლიპიდები. ამასთან აღმოჩნდა, რომ ურთიერთქმედების სიჩქარე პროპორციულია ნახშირწყალბადების კანცეროგენული აქტივობის.

შეიძლება დავასკვნათ, რომ ბიოლოგიური მემბრანების ლიპიდებთან პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების ურთიერთქმედებისას ხდება მემბრანებში ლიპიდების წყობის დარღვევა, ასევე მემბრანის ბარიერული ფუნქციის ცვლილება.

კანცეროგენეზის ალტერნატიული მექანიზმების ძიებაში ბევრი მკვლევარი მიდის იმ დასკვნამდე, რომ უჯრედის ტრანსფორმაცია შეიძლება იყოს მემბრანული სტრუქტურის დარღვევის შედეგი. ჯერ კიდევ ვილმარმა გამოთქვა ვარაუდი, რომ კანცეროგენები მოხვდებიან რა მემბრანაში, შეუძლიათ უჯრედში საჭირო მოლეკულების შეღწევის შეფერხება [116].

პან-ის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელია მიკროსომული ფერმენტული სისტემა, რომელიც დაკავშირებულია ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანასთან და ცნობილია მრავალმიზნობრივი ოქსიდაზების ანუ მონოოქსიგენაზების სისტემის სახელწოდებით.

ბოლო წლებში გამოჩნდა მონაცემები, რომლებმაც საშუალება მოგვცა შედარებით ნათლად წარმოგვედგინა ცვლილებები, რომელიც ხდება მემბრანაში უჯრედების ტრანსფორმაციის დროს [107]. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის განვითარებასთან სდევს უჯრედში პროსტოგლანდინების შემცველობის მკვეთრი შემცირება [109]. ავტორმა წამოაყენა ვარაუდი, რომ სიმსივნე ახდენს პროსტოგლანდინების ანტაგონისტების სეკრეტირებას. ქსოვილში პროსტოგლანდინების უკმარისობის შედეგი არის კიბოს ადგილობრივი გამომჟღავნება. არსებობს ასევე მოსაზრება ბლასტომოგენეზის პროცესში მიტოქონდრიის მემბრანების დაზიანების შესახებ. როგორც ცნობილია, ვარბურგმა აჩვენა, რომ სიმსივნისთვის დამახასიათებელია ინტენსიური აერობული გლიკოლიზი და მან გააკეთა დასკვნა ბლასტომოგენეზის მექანიზმში სუნთქვის დარღვევის როლის მიზეზის შესახებ [115]. მკვლევარები, რომლებიც ანიჭებდნენ ძირითად მნიშვნელობას მიტოქონდრიებს, სხვადასხვანაირად ხსნიდნენ კანცეროგენეზის განვითარების შესაძლო მექანიზმებს.

მანოილოვი თვლის, რომ კანცეროგენული აგენტები ახდენენ ჰემშემცველი ფერმენტების აქტიური ცენტრის ბლოკირებას ან მისი პირდაპირი დარღვევის (დაშლის), ან ამ ფერმენტების მეტალებთან კომპლექსური ნივთიერებების წარმოქმნის გზით [27]. ავტორების აზრით, ქსოვილური სუნთქვის ფერმენტული სისტემების აქტივობის დათრგუნვას მივყავართ ნორმალური უჯრედების ავთვისებიანში გადასვლამდე, რაც გამოიხატება ორგანული ნივთიერების ჩვეულებრივი ბიოსინთეზის დარღვევასა და იმ განსაკუთრებული ტოქსოჰორმონის სინთეზისთვის პირობების შექმნით, რომელიც დამახასიათებელია მხოლოდ სიმსივნური უჯრედებისათვის.

ყველა ზემოთ განხილული მოსაზრება განვითარებულია ავტორების მიერ იმ დაშვებით, რომ ბლასტომოგენეზისთვის საკმარისია უჯრედის ერთი ან ორი ფუნქციონალური სისტემის დარღვევა ან გამორთვა. თუმცა ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი, თუ ყოველივე ამას, როგორ შეუძლია განაპირობოს უჯრედის ცხოველქმედების ფართო სპექტრის ცვლილება (გადანაცვლება).

ბურლაკოვა და პალმინა [10] გვთავაზობენ ავთვისებიანი სიმსივნის ზრდისას მემბრანის ფუნქციის რეგულაციის სქემას, რომელიც დაფუძნებულია ლიპიდებში ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების ურთიერთკავშირზე მათი შედგენილობის შეცვლასთან. ხაზგასმულია, რომ როგორც კანცეროგენეზის პროცესში, ასევე სიმსივნის ზრდისას შენიშნულია კავშირების ანტიდამჟანგველი აქტივობა ↔ლიპიდების შედგენილობა ↔მემბრანების ფუნქცონალური აქტივობა.

ლიპიდების შედგენილობის და სტრუქტურის გავლენა უჯრედული მემბრანების თვისებასა და ფუნქციონირებაზე განხილულია ნაშრომში [17]. აღმოჩნდა, რომ სიმსივნურ უჯრედში დარღვეულია ფოსფოლიპიდების სპეციფიური განაწილება სუბუჯრედულ ფრაქციებად, რაც როგორც ჩანს, დაკავშირებულია სიმსივნეში სფინგომი-

ელინგადამტანი ცილების არსებობასთან, შეცვლილია ასევე მემბრანული ფრაქციის ლიპიდური ფენის მიკროსიბლანტე.

ვოლკოვი და ჩერნავსკი [11,12] მემბრანის მყარ-საყრდენული თხევადმოზაიკური მოდელის საფუძველზე მიუთითებენ ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების მემბრანების ფიზიკურ ორგანიზაციაში განსხვავებაზე. ასე მაგალითად; ავთვისებიანი უჯრედის მემბრანის ზედაპირზე საყრდენის (კარკასის) მთლიანობა არ არის.

ბოლოს შეიძლება ვთქვათ, რომ კანცეროგენული და არაკანცეროგენული პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების უჯრედის ბიოსუბსტრატებთან ურთიერთქმედების შესახებ ლიტერატურული მონაცემების განხილვისას დადგენილია, რომ ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია გამოწვეულია ზემოთ აღნიშნული ურთიერთქმედებით და ზემოლეკულური სტრუქტურების მთლიანობის შეცვლის შედეგად უჯრედული პროცესების საერთო დარღვევებით.

1.5. ბიოლოგიურ სითხეებში პრეპარატების განსაზღვრის ძირითადი მეთოდები

1.5.1. ზოგადი მიმოხილვა

ბიოლოგიურ სითხეებში პრეპარატების განსაზღვრის ყველაზე უფრო პოპულარულ მეთოდს თანამედროვე ქრომატოგრაფიულ და იმუნოქიმიური მეთოდების განვითარებამდე წარმოადგენდა სპექტროფოტომეტრული მეთოდი როგორც ადსორბციული, ასევე მეორად ემისიური [14]. ორივე მეთოდში საკვლევი ნიმუშის კომპონენტები ურთიერთქმედებენ პირველადი ენერგიის წყაროსთან, ამასთან ადსორბციულ სპექტროსკოპიაში იზომება ნიმუშის მიერ შთანთქმული ენერგია, ხოლო მეორად ემისიურ სპექტროსკოპიაში განისაზღვრება ენერგია, რომელიც გამოიყოფა ფლუორესცენ-

ციისა და ფოსფორესენციის შედეგად. თუ საკვლევი ნივთიერება არ შთანთქავს ულტრაიისფერ ან ხილულ უბანში, შეიძლება მისი ნაწარმებში გადაყვანა მის მოლეკულაზე ქრომოფორული ჯგუფის მიერთებით, ძირითადი ნაკლოვანება სპექტროფოტომეტრული მეთოდებისა ის არის, რომ იგი არ წარმოადგენს დაყოფის მეთოდს და სიგნალები, რომლებიც შეიძლება ჰქონდეთ ბიოლოგიურ სითხეში არსებულ სხვა პრეპარატებს, ან საკუთარ მეტაბოლიტებს, ასევე ენდოგენურ ნივთიერებებს, შეიძლება დაემთხვნენ ერთმანეთს. ამიტომ სპექტროფოტომეტრულ მეთოდში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება საკვლევი ნივთიერების ბიოლოგიური სითხიდან სელექტიურ ექსტრაგირებას ანუ მულტიექსტრაგირების მეთოდს, რომელიც ეფუძნება ნივთიერებათა ხსნადობის pK-სიდიდეზე განსხვავებულ დამოკიდებულებას. მგრძნობიარობის თვალსაზრისით, სპექტროსკოპიული მეთოდები, რომლებიც ემყარება მეორად ემისიას, ხასიათდებიან აღმოჩენის უფრო დაბალი ზღვარით, ვიდრე ადსორბციული მეთოდები.

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია წარმოადგენს როგორც დაყოფის, ასევე თვისებითი თუ რაოდენობითი ანალიზის მეტად მოხერხებულ და პოპულარულ მეთოდს, რომელმაც დიდი როლი ითამაშა პრეპარატების და მათი მეტაბოლიტების კვლევის სფეროში [46]. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი საშუალებას იძლევა უფრო ადვილად დაიყოს რთული ნარევი, ვიდრე გამხსნელებით შერჩევითი ექსტრაქციისას. ბოლო პერიოდში ყურადღებას იქცევს პრეპარატების განსაზღვრა მაღალეფექტური თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით, რომელიც ხასიათდება ანალიზის ექსპრესულობით და დეტექტირების გაუმჯობესების შესაძლებლობებით ჩვეულებრივ თხელფენოვან ქრომატოგრაფიასთან შედარებით.

დღეისდღეობით სპექტროფოტომეტრული და თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდები წარმატებით იდევნება პრეპარატების განსაზღვრის უფრო თანამედრო-

ვე მეთოდებით, როგორიცაა გაზურ-თხევადი ქრომატოგრაფია, მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია, კაპილარული ელექტროფორეზი.

გაზურ-თხევადი ქრომატოგრაფიული ანალიზი მინის ქრომატოგრაფიულ სვეტებზე წარმოადგენს პრეპარატების განსაზღვრისათვის მისაღებ მეთოდს, მითუმეტეს რომ ამ მეთოდში გამოიყენება ისეთი უნივერსალური დეტექტორი, როგორიც არის ალურ-იონიზაციური დეტექტორი, თუმცა, გაზურ-ქრომატოგრაფიაში ნივთიერებათა დაყოფა და ქრომატოგრაფიული ანალიზი მიმდინარეობს მაღალ ტემპერატურებზე, ხოლო პრეპარატების უმეტესობა ნაკლებად აქროლად ორგანულ ნივთიერებებს წარმოადგენენ, რომლებიც ხასიათდებიან თერმოლაბილურობით და მაღალ ტემპერატურებზე შესაძლებელია მათი ქრომატოგრაფიულ სვეტზე დაშლა [24,31]. ამის გამო პრეპარატების და მათი მეტაბოლიტების განსაზღვრისათვის ბევრად უფრო მისაღებ მეთოდს წარმოადგენს მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია.

1.5.2. მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია უზრუნველყოფს ანალიზების ჩატარებას ოთახის ტემპერატურაზე, რაც მეტად მნიშვნელოვანია თერმოლაბილური და არააქროლადი ორგანული ნივთიერებათათვის. შესაძლებელია აგრეთვე პრეპარატების მეტაბოლიტების პრეპარატული შეგროვება მათი შემდგომი იდენტიფიკაციის მიზნით [41,108]. მაღალეფექტური თხევადქრომატოგრაფიული ანალიზები ძირითადად ორ რეჟიმში ტარდება: ნორმალურ და შებრუნებულფაზიანი. ნორმალურ-ფაზიან რეჟიმში სტაციონარული ფაზა პოლარულია (მაგ, სილიკაგელი, ალუმინის ოქსიდი), ხოლო მოძრავი ფაზა არაპოლარული ან მცირედ პოლარული (ჰექსანი ან ჰეპტანი

ქლოროფორმის და იზოპროპანოლის და ტეტრაჰიდროფურანის დანამატებით). შებრუნებულფაზიან რეჟიმში სტაციონარული ფაზა არაპოლარულია (სილიკაგელი მიდიფიცირებული ალკილური ჯგუფებით), ხოლო მოძრავი ფაზა პოლარულია და წარმოადგენს წყლისა და ორგანული გამხსნელის ნარევს [44,89].

შებრუნებულფაზიანი სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდი ხასიათდება მოქნილობით, რაც გამოიხატება იმაში, რომ მოძრავ ფაზად წყალი-ორგანული გამხსნელი სხვადასხვა თანაფარდობების გამოყენებით ერთ სტაციონარულ ფაზაზე შეიძლება დაიყოს უამრავი სხვადასხვა ნივთიერება [21,42]. ნორმალურ-ფაზიან თხევად ქრომატოგრაფიასთან შედარებით ჩვეულებრივ შებრუნებულფაზიანი ქრომატოგრაფიულ მეთოდს ახასიათებს შემდეგი უპირატესობები: მეთოდი ძლიერ მოქნილია და მისაღებია მრავალი სხვადასხვა ნივთიერებათა დასაყოფად; მეთოდი მაღალსელექტიურია ყველა ნივთიერებათა მიმართ, გარდა ძლიერ პოლარულებისა. შებრუნებულფაზიანი ქრომატოგრაფიული სვეტები სწრაფად მოდიან წონასწორობაში, გამოირჩევიან მაღალი ეფექტურობით და იძლევიან სიმეტრიულ პიკებს; შებრუნებულფაზიან რეჟიმში შეიძლება განხორციელდეს როგორც წყალში ხსნადი, ასევე რიგ ორგანულ გამხსნელებში ხსნად ნივთიერებათა დაყოფა; წყლიანი სისტემების გამოყენება საშუალებას იძლევა მოძრავ ფაზებად გამოყენებულ იქნას ბუფერული სისტემები, რაც აუმჯობესებს სელექტივობას და ეფექტურობას.

შებრუნებულ-ფაზიანი ქრომატოგრაფიისათვის დამახასიათებელია ტევადობის კოეფიციენტების ექსპონენციალური ზრდა ელუენტში წყლის შემცველობის ზრდისას. მაქსიმალურ შეკავებას აქვს ადგილი მხოლოდ წყლით ელუირებისას. შეკავების შესამცირებლად წყალს უმატებენ ორგანულ გამხსნელებს - მეთანოლს, აცეტონიტრილს, სპირტებს, დიოქსანს და ტეტრაჰიდროფურანს. შეკავების შემცირებას ხელს უწყობს აგრეთვე ელუენტში ძმარმჟავას დამატება.

ანალიზის მგრძნობიარობის გაზრდის მიზნით სითხურ ქრომატოგრაფიაში აქტუალურია მიკროსვეტების გამოყენება, რომელიც უზრუნველყოფს დეტექტორის კიუვეტაში ნიმუშების ნაკლებ განზავებას და ზრდის ანალიზის მგრძნობიარობას. მიკროსვეტების გამოყენება განსაკუთრებით აქტუალურია ბიოლოგიურ ნიმუშებში პრეპარატების განსაზღვრის და მათი ფარმაკოკინეტიკის შესწავლის საქმეში, რადგანაც მაღალი მგრძნობიარობის გამო საანალიზო ნიმუშის რაოდენობა შეიძლება შემცირდეს 50-100 მიკროლიტრამდეც კი. მიკროსვეტების გამოყენება უზრუნველყოფს აგრეთვე ძვირადღირებული ორგანული გამხსნელების მცირე დანახარჯს.

თხევად ქრომატოგრაფიაში, კერძოდ, შებრუნებულფაზიან ქრომატოგრაფიაში მოძრავი ფაზის pH-ის რეგულირებით შეიძლება იონიზირებად ნივთიერებათა დაყოფა, თუმცა შებრუნებულფაზიან ქრომატოგრაფიაში გამოყენებული სტაციონარული ფაზები (C_8 და C_{18} ალკილური ჯგუფებით მოდიფიცირებული სილიკაგელები) იძლევიან საშუალებას მოძრავი ფაზის pH-ის ცვლილებას საკმაოდ ვიწრო ინტერვალში 2-7. მიუხედავად შებრუნებულფაზიანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის დიდი პოპულარობისა და ზემოთჩამოთვლილი უპირატესობებისა, უნდა აღინიშნოს მისი ზოგიერთი ნაკლოვანებაც: შებრუნებულ-ფაზიან ქრომატოგრაფიაში გამოყენებული სტაციონარული ფაზები შეიცავენ არამოდიფიცირებულ პოლარულ სილანოლურ ჯგუფებს, ე.ი. არ არიან მთლიანად არაპოლარულნი, რაც იწვევს სელექტიურობის გაუარესებას. ნარჩენი სილანოლური ჯგუფები გავლენას ახდენენ პიკების სიმეტრიულობაზე, მაგ; ფუძე ხასიათის ნივთიერებათათვის შებრუნებულფაზიანი სტაციონარული ფაზები სტაბილურნი არიან pH-ის შეზღუდულ ინტერვალში.

იონური ნიმუშების განსაზღვრისათვის შებრუნებულფაზიანი სისტემების მოდიფიცირებას ახდენენ იონ-წყვილური რეაგენტებით [56,112]. მოძრავ ფაზაში კათიო-

ნური თუ ანიონური წყვილური იონების შეტანა იძლევა საშუალებას შეკავდნენ და დაიყონ იონური ნიმუშები ჩვეულებრივ შებრუნებულ-ფაზიან სტაციონარულ ფაზაზე. ეს მეთოდი იონ-წყვილური ქრომატოგრაფიის სახელითაა ცნობილი. მოძრავ ფაზებად შებრუნებულ-ფაზიან რეჟიმში ხშირად მიმართავენ მიცელარული ხსნარების გამოყენებასაც, რითაც ზოგიერთ შემთხვევაში სპეციფიური დაყოფების მიღება ხერხდება [87,103]. მიცელარული და იონ-წყვილური დანამატებიანი მოძრავი ფაზების გამოყენება ფართო პერსპექტივებს აძლევს თხევად ქრომატოგრაფიას.

1.5.3. ბიოლოგიური ნიმუშების მომზადების მეთოდები

ორგანულ ნივთიერებათა კვალების (მცირე რაოდენობების) ანალიზში მნიშვნელოვანია როგორც ინსტრუმენტული მეთოდი ნივთიერებათა დეტექტირებისათის, ასევე ანალიზის პირველი სტადია ანუ ნიმუშების მომზადება ანალიზისათვის, რომელიც ხშირად შრომატევადია და მოითხოვს დიდ დროს . უმეტესობა შრომებში უპირატესობა ეძლევა თხევად-თხევად ექსტრაქციას ანუ ნიმუშის განაწილებას ორ ერთმანეთში შეურევად სითხეს შორის. თხევადი ექსტრაქცია არ საჭიროებს რთულ მოწყობილობას და სრულდება მოკლე დროში . ამასთან, მეთოდის ფიზიკურ-ქიმიური პრინციპები რჩება უცვლელი დასაყოფ ნივთიერებათა კონცენტრაციის ფართო დიაპაზონში [76]. მისი ძირითადი უპირატესობა არის ის, რომ მატრიცის შემადგენელი ნაწილ ები არავითარ გავლენას არ ახდენენ თხევადი ექსტრაქციის პროცესზე როგორც არაორგანულ ასევე, ორგანულ ანალიზში. სწორედ ამიტომ თერაპიული პრეპარატების განსაზღვრისას პირველ სტადიას პრაქტიკულად ყოველთვის წარმოადგენს საკვლევი კომპონენტის ან კომპონენტების ექსტრაქცია ბიოლოგიური სითხეებიდან.

თოხევადი ექსტრაქციით მარტივად ხორციელდება შემდეგი ტიპების ჯგუფური დაყოფა: ა) პოლარულ და არაპოლარულ ნივთიერებათა დაცილება, ბ) პოლარული

ნივთიერებების დაყოფა მჟავურ, ფუძურ და ნეიტრალურ ნივთიერებებად. ხშირად თხევად

ექსტრაქციას ატარებენ რამდენჯერმე სხვადასხვა pH-ზე. ორგანული გამხსნელიდან ნივთიერების გამოყოფისათვის თხევადი ექსტრაქციის შემდეგ ხერხებს მიმართავენ : ა) ნივთიერების გადაყვანა სხვა გამხსნელში განმეორებითი თხევადი ექსტრაქციით, ბ) გამხსნელის აორთქლება, გ) ადსორბცია შესაფერის ადსორბენტზე [76].

მიუხედავად იმისა, რომ თხევადი ექსტრაქციის დიდი პოპულარობისა და მისი დიდი მნიშვნელობისა, ჯერ კიდევ არ არსებობს თეორიული საფუძვლები გამხსნელების სისტემის შერჩევისათვის მოცემული ნივთიერების სელექტიური გამოყოფისათვის [85]. თხევად-თხევად ექსტრაქციაში წარმატებით გამოიყენება ემპირიული მიდგომა, რომელიც ემყარება საკვლევი ნივთიერების განაწილების კოეფიციენტების განსაზღვრას სისტემებში და სისტემის სხვადასხვა შერჩევას განაწილების კოფიციენტის მაღალი მნიშვნელობით [42].

რეკომენდირებულია შემდეგი გამხსნელთა სისტემების გამოყენება :

1) ჰექსანი ან ციკლოჰექსანი /ეთანოლი + წყალი

2) ბენზოლი / მეთანოლი + წყალი

3) ქლოროფორმი / მეთანოლი + წყალი

4) ეთილაცეტატი / წყალი

5) ბუტანოლი-1 ანუ ბუტანოლი-2 / წყალი

6) ფენოლი / წყალი

თხევად-თხევადი ექსტრაქციის ალტერნატივას წარმოადგენს მყარ-თხევადი ექსტრაქცია, რომელიც ეფუძნება თხევადი ნიმუშის პიდაპირ კონტაქტს სორბენტთან [103]. სორბენტზე ადსორბირებული კომპონენტების დესორბცია შეიძლება განხორ-

ციელებულ იქნას შესაფერისი გამხსნელით ან გამხსნელთა ნარევით. უმჯობესია, თუ ეს პროცედურა დაყოფის მეთოდებთან კომპლექსურად წარიმართება. მყარ-თხევადი ექსტრაქციის ძირითადი უპირატესობაა ის, რომ ემულსიების წარმოქმნა არ ხდება, როგორც ამას ადგილი აქვს თხევად-თხევადი ექსტრაქციისას და რაც თხევად-თხევადი ექსტრაქციის უმთავრეს ნაკლოვანებას წარმოადგენს. მყარ-თხევადი ექსტრაქცია საშუალებას იძლევა თავიდან ავიცილოთ ტოქსიკური ორგანული გამხსნელების გამოყენება და ექსტრაქცია განხორციელდეს შპრიცის ტიპის კარტრიჯებში, რომელშიც ჩატვირთული იქნება 1 გ სორბენტი. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მყარ-თხევადი ექსტრაქციის ნაკლოვანებაა ის, რომ შეიძლება მოხდეს სორბენტის ფორების ბლოკირება სორბენტის და ნიმუშის მატრიცის კომპონენტების ურთიერთქმედების შედეგად. ასეთი ურთიერთქმედების შედეგად გამოწვლილვის ხარისხი მცირდება.

ბოლო წლებში ბევრი საინტერესო შრომა გამოქვეყნდა სიმღვრივის წერტილში ექსტრაქციის გამოყენებით. განსაკუთრებით დიდია ამ მეთოდის პერსპექტივები ბიოსამედიცინო ანალიზში [104].

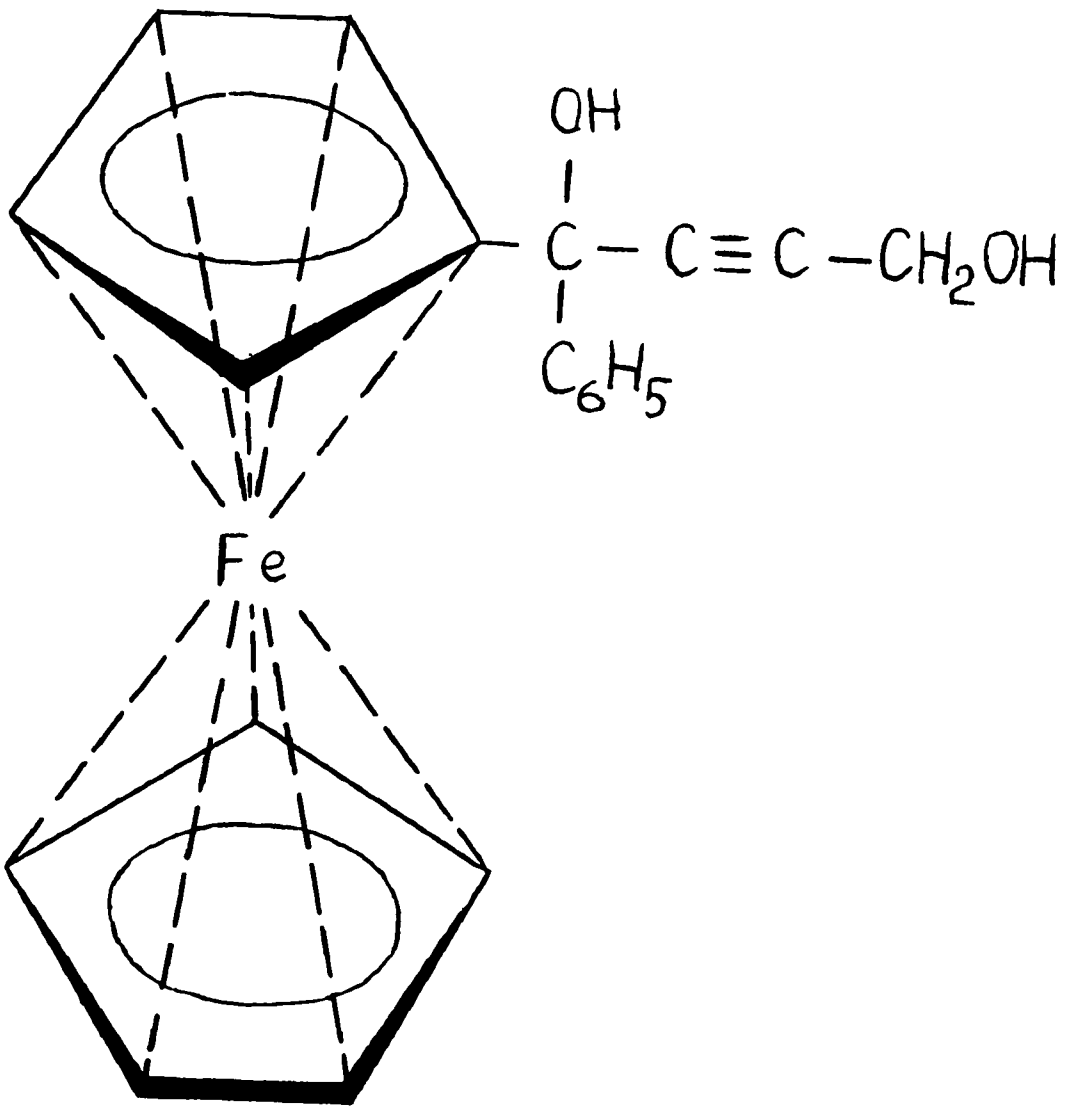
თავი. 2. ექსპერიმენტის აღწერა

2.1. გამოყენებული ნივთიერებები და რეაქტივები

ექსპერიმენტის დროს გამოიყენებოდა დასინთეზებული ნივთიერება ფეროცენი-A (ნახ.1) (1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-ბუთინ-2), თსუ, ელემენტორგანულ ნაერთთა ქიმიის კათედრის ლაბორატორიაში; (ნახ.1). ორგანული გამხსნელები: სამედიცინო ქლოროფორმი, ჰექსანი (ნოვოჩერკასკი, სინთეზურ ნივთიერებათა ქარხანა, რუსეთი), იზოამილის სპირტი, აცეტონიტრილი (შოსტკა, ქიმიური რეაქტივების ქარხანა, რუსეთი), ნატრიუმის ბრომიდი, ნატრიუმის და კალიუმის დიჰიდროფოსფატები, ნატრიუმის ტუტე, ნატრიუმის დოდეცილსულფატი (ეკროსი, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთი), ფოსფორმჟავა, ნემბუტალი (5-ეთილ-2-(2-პენტილ)ნატრიუმის ბარბიტურატი) (სამედიცინო პრეპარატების ქარხანა, კიევი, უკრაინა), ფენოთიაზინი (დიბენზო-4H-1,4-თიაზინი). კანცეროგენები: 9,10-დიმეთილ-1,2-ბენზანტრაცენი ($C_{20}H_{16}$, M_r=256,35), 20-მეთილქოლანტრენი ($C_{21}H_{16}$, M_r=268); (Fluka AG, Buchs SG, შვეიცარია).

2.2. 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინის (Fc-A) სინთეზი

ნ-ბუთილლითიუმის ხსნარს მომზადებულს 2 გრ ლითიუმიდან და 15 გ ბუთილქლორიდიდან 100 მლ მშრალ ეთერში არგონის ატმოსფეროში მუდმივი მორევის პირობებში დავუმატეთ 4 გრ პროპარგილის სპირტი გახსნილი 50 მლ მშრალ ტეტრაჰიდროფურანში. სარეაქციო არეს ვურევდით ოთახის ტემპერატურაზე 1 საათის განმავლობაში. ამის შემდეგ ვუმატებდით 10 გრ ბენზოილფეროცენს გახსნილს 200 მლ მშრალ ტეტრაჰიდროფურანში. სარეაქციო ნარევს ვაცხელებდით 50-60^{0}C ტემპერატურაზე 4 საათის განმავლობაში. რეაქციის ჰიდროლიზს ვახდენდით ყინულიან ჭიქაში გადმოსხმით და ეთერით ვატარებდით ექსტრაგირებას. ეთერხსნარის Na_2SO_4-ზე გაშრობის



ნახ.1. ფეროცენი-A-ს სტრუქტურული ფორმულა

შემდეგ შემცირებულ წნევაზე ვაცილებდით გამხსნელს. კოლბაში გვრჩებოდა ყვითელი ფერის კრისტალები, რომლებსაც ვრეცხავდით ჰექსანით და ვაკრისტალებდით ბენზოლიდან. გამოსავალია 10 გრ (84%). ლღ.ტემპ. 131-132^{0}C. M $_r$=346. ნაპოვნია, %: C-69,40; H-5,00; Fe-16,06. $C_{20}H_{18}O_2Fe$. გამოთვლილია, %: C-69,36; H-5,20; Fe-16,18.

2.3. ქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტის პირობები და აპარატურა

ქრომატოგრაფიული ანალიზი ტარდებოდა მიკროსვეტებიან სითხურ ქრომატოგრაფზე მილიქრომ-4 (საწარმოო გაერთიანება "ნაუჩპრიბორი,", ქ. ორიოლი, რუსეთი), რომელიც აღჭურვილი იყო ულტრაიისფერი დეტექტორით. დეტექტირების ტალღის სიგრძე 210 ნმ.

ქრომატოგრაფიული დაყოფა ტარდებოდა ლითონის, უჟანგავი ფოლადის სვეტზე (ზომით 62x2მმ), რომელშიც ჩატვირთული იყო სტაციონარული ფაზა სილასორბი C_8 და სეპარონი-C_{18} (ლაჰემა, ბრნო, ჩეხოსლოვაკია) ნაწილაკების ზომით 5 მკმ. სვეტის მკვდარი მოცულობა გამოითვლებოდა ნატრიუმის ბრომიდის ხსნარის შეყვანით.

მოძრავ ფაზებად გამოყენებული იყო: ეთანოლი-10 mM კალიუმის დიჰიდროფოსფატი KH_2PO_4; თანაფარდობით (60:40, 50:50 v/v); აცეტონიტრილი:0,05 M ნატრიუმის დიჰიდროფოსფატი NaH_2PO_4, მოდიფიცირებული 4 mM ნატრიუმის დოდეცილსულფატით, ეთანოლი-წყალი, ეთანოლი-აცეტონიტრილი, ეთანოლი-0,05 M K_2HPO_4 სხვადასხვა თანაფარდობებით. ელუენტის pH მიიყვანებოდა სასურველ სიდიდემდე ფოსფორმჟავისა და ნატრიუმის ჰიდროქსიდის დამატებით. pH იზომებოდა pH-მეტრის (PRL TN 123 პსრ) დახმარებით. მოძრავი ფაზის მიწოდების სიჩქარე 50 მკლ/წთ. ქრომატოგრაფიული ანალიზები ტარდებოდა ოთახის ტემპერატურაზე.

2.4. ფეროცენი-A-ს ექსტრაქცია სისხლის პლაზმიდან

ფეროცენი-A-ს ექსტრაქცია სისხლის პლაზმიდან სრულდებოდა თხევად-თხევადი ექსტრაქციის მეთოდით შემდეგნაირად: 0,5 მლ სისხლის პლაზმას ემატებოდა 0,1 მლ შინაგანი სტანდარტის (ფენოთიაზინის) ხსნარი, 0,5 მლ 1M NaOH, 3 მლ ჰექსანი-იზოამილის სპირტი თანაფარდობით (98:2).

საექსტრაქციო ნარევი ინჯღრეოდა ხელით, შემდეგ ცენტრიფუგირდებოდა 10 წთ-ის განმავლობაში, 3000 ბრ/წთ სიჩქარით. ზედა ორგანული ფენა გადაიტანებოდა სუფთა სინჯარაში და შრებოდა წყლის აბაზანაზე 38-40^{0}C ჰაერის ნაკადის ქვეშ. მშრალი ნაშთი იხსნებოდა 50 მკლ ნარევში ეთანოლი :წყალი (55:45), მიღებული ხსნარის 25-30 მკლ შეიყვანებოდა ქრომატოგრაფიულ სვეტზე.

2.5. 1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინის (Fc-A) ანტიკანცეროგენული მოქმედების შესწავლა

ანტიკანცეროგენული ეფექტის შესწავლის მიზნით ექსპერიმენტი ჩატარებულ იქნა ქათმებზე. კანცეროგენებად გამოყენებული იყო 20-მეთილქოლანტრენი და 9,10-დიმეთილ-1,2-ბენზანტრაცენი (DMBA). ექსპერიმენტები ტარდებოდა ორი თვის ასაკის უჯიშო წიწილებზე საშუალო წონით 500 გრ. საექსპერიმენტო ფრინველები დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად. თითოეულ ჯგუფში 5 ქათამი. საინექციოდ გამოიყენებოდა ფეროცენი-A-ს და კანცეროგენის ხსნარი ზეითუნის ზეთში. ფეროცენი-A-ს და კანცეროგენის აპლიკაციის დოზა შეადგენდა 50 მგ/კგ. ინექციას ვახდენდით მკერდის კუნთში.

I ჯგუფის ფრინველებში შეყვანილ იქნა მხოლოდ კანცეროგენი 20-მეთილქოლანტრენი.

II ჯგუფში -კანცეროგენის ინექციამდე 2 სთ-ით ადრე ფეროცენი-A;

III ჯგუფში ფეროცენი-A,

IV ჯგუფში - კი მხოლოდ გამხსნელი - ზეითუნის ზეთი.

ანალოგიური ექსპერიმენტი იქნა ჩატარებული 9,10-დიმეთილ-1,2-ბენზანტრაცენით. ინექციების შემდეგ ფრინველთა შენახვა და კვება ხორციელდებოდა იდენტურ პირობებში. ექსპერიმენტამდე ისინი აცრილნი იყვნენ ნიუკასლის დაავადებაზე B_1 ტიპის ლა-სოტას შტამის ვაქცინით; ნაწლავური ინფექციების პროფილაქტიკის მიზნით მთელი დაკვირვების პერიოდში ეძლეოდათ ტეტრაციკლინი და ფურაზოლიდინი სამრეწველო ფრინველისათვის დამტკიცებული პროფილაქტიკური სქემის მიხედვით [2,6].

2.6. ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკის შესწავლა ექსპერიმენტულ ცხოველებში

გარდა ანტიკანცეროგენული ეფექტისა, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა აღნიშნული პრეპარატის კინეტიკა ბოცვრების ორგანიზმში. ექსპერიმენტები ტარდებოდა მამრობითი სქესის ზრდასრულ ბოცვრებზე წონით 2 კგ და ასაკით არანაკლებ 6 თვე. ფეროცენი-A-ს 10%-იანი სპირტხსნარი შეიყვანებოდა კუნთში ან ეძლეოდა ორალურად. (ორალური დოზა 200 მგ/კგ, საინექციო- 100მგ/კგ). სისხლი საანალიზოდ გროვდებოდა ბოცვრების ყურის ნიჟარიდან. სისხლში ნივთიერების კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდებოდა ჩვენს მიერ შემუშავებული თხევადქრომატოგრაფიული მეთოდით.

2.7. ლიმფოციტების კულტივირება

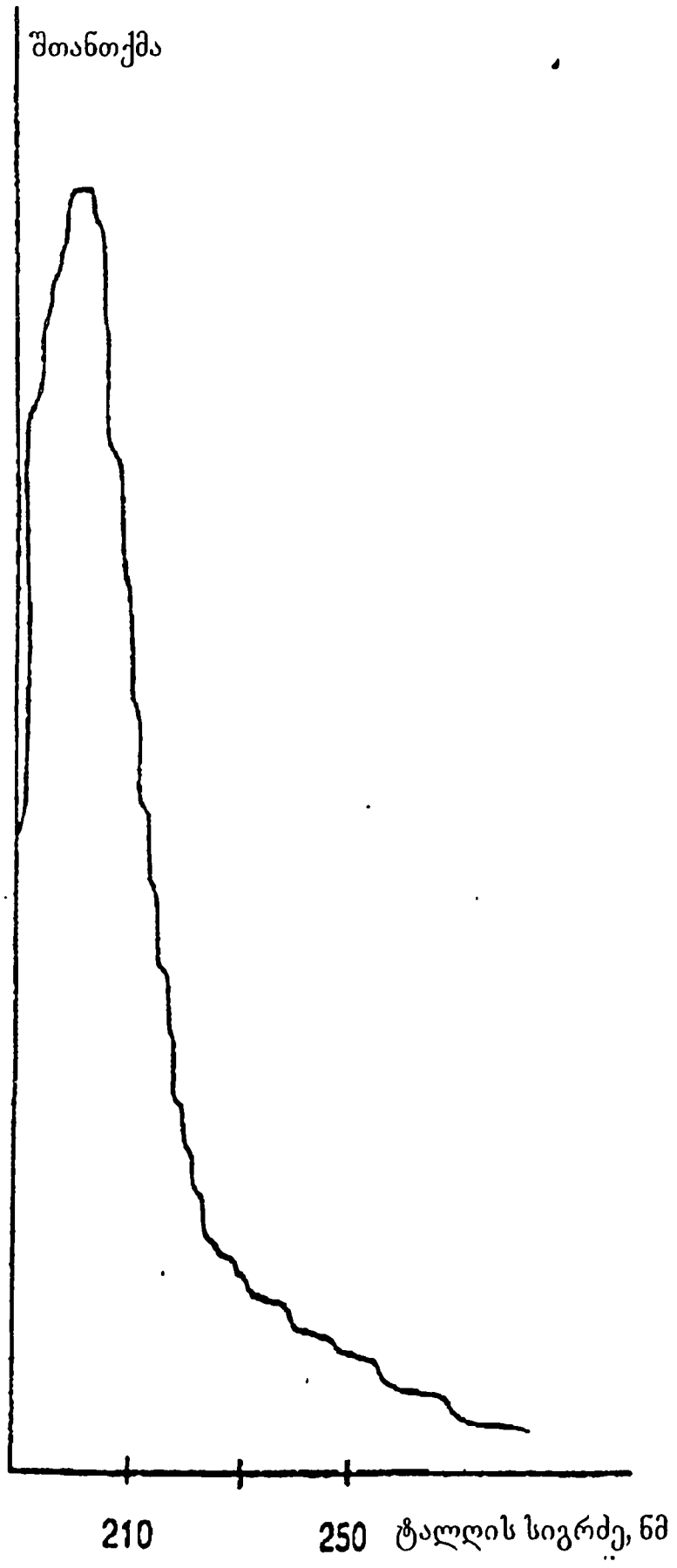
სისხლის კულტივირებას ვახდენდით ნახევრადმიკრო მეთოდით [78,92]. თითოეული ექსპერიმენტისათვის ვიღებდით 0,5 მლ ჰეპარინიზებულ სისხლის პლაზმას, ვამა-

ტებდით 1,5 მლ მსხვილფეხა რქოსანი საქონლის შრატს, 6 მლ იგლას არეს და 0,2 მლ ფიტოჰემაგლუტინინს (ФГА).ზემოთ აღწერილი ცდა მიმდინარეობდა სტერილურ პირობებში - ბოქსში.

სისხლის კულტივაციას ვახდენდით პენიცილინის ფლაკონებში და ვდგამდით თერმოსტატში 37^0C-ზე. კულტივირება ხდებოდა 72 საათის განმავლობაში. ამ ვადის გასვლამდე, 2 სთ-ით ადრე (ე.ი. 70 სთ-ის შემდეგ) ვამატებდით კოლხიცინს საბოლოო კონცენტრაციით 0,2 γ/1 მლ-ზე და ვტოვებდით 2 საათის განმავლობაში. შემდეგ ვიღებთ თერმოსტატიდან და გადავდიოდით არასტერილურ პირობებში მუშაობაზე. ვდგამდით ცენტრიფუგაში 7 წთ-ით 1000 ბრ/წთ. ნალექზედა ხსნარს გადავასხავდით და ნალექს ვამატებდით ჰიპოტონურ ხსნარს და ვდგამდით თერმოსტატში 10-12 წთ-ის განმავლობაში 37^0C-ზე. შემდეგ ისევ ვაცენტრიფუგირებთ და ვამატებდით ფიქსატორს. ვდგამდით მაცივარში მინიმალური ვადა 2,5 სთ. ვცვლიდით 3-4 ფიქსატორს. ბილო ფიქსატორიდან უკვე ვაწვეთებდით კარგად გარეცხილ, გაყინულ სასაგნე მინებზე. პრეპარატებს "ვაძველებდით", ანუ 3-4 დღის განმავლობაში ვათავსებდით თერმისტატში. შემდეგ მათ ვღებავდით და ვაკვირდებოდით მიკროსკოპში.

2.8. ულტრაიისფერი სპექტროსკოპია

ფეროცენი-A-ს ულტრაიისფერი სპექტრი გადაღებულია (უ.ი.) სითხურ ქრომატოგრაფზე "მილიქრომ-4"-ის სპექტროფოტომეტრულ ბლოკზე ელუენტის ხსნარში და pH=6 (ნახ.2).



ნახ.2. ფეროცენი-A-ს ულტრაიისფერ უბანში გადაღებული სპექტრი

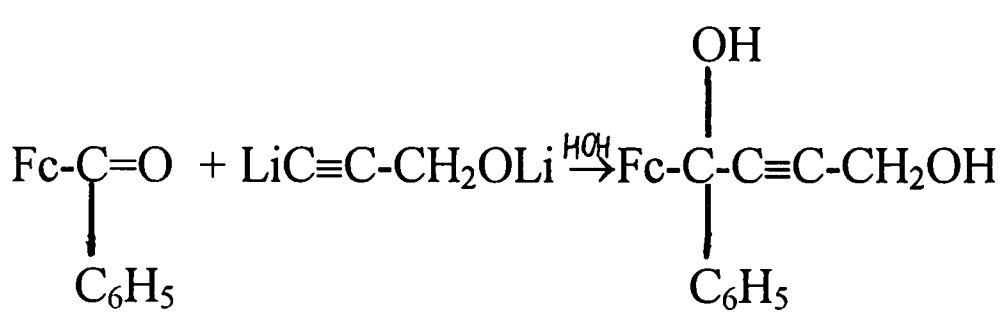
მოძრავი ფაზა ეთანოლი-0, 01M KH_2PO_4 თანაფარდობით 60:40

pH=6

თავი. 3. მიღებული ექსპერიმენტული შედეგები და მათი განსჯა

3.1. ფეროცენი-A-ს სინთეზი და თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრა C_8 ტიპის შებრუნებულფაზიან სტაციონარულ ფაზაზე

ელემენტორგანულ ნაერთთა ქიმიის კათედრის ლაბორატორიაში შექმნილი იყო მეტად მნიშვნელოვანი ბიოლოგიურად აქტიური ახალი ტიპის ნაერთები (ფეროცენის დიოქსიაცეტილენური ნაწარმები), რომლებიც წარმატებით შეიძლება გამოყენებულ იქნან ავთვისებიანი სიმსივნეების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის. ჩვენი სამუშაოს ერთ-ერთ მიზანს წარმოადგენდა მიგვეღო ზემოთგანხილული ნაერთების სტრუქტურული ანალოგი და შეგვესწავლა მისი ბიოლოგიური აქტივობა. ამასთანავე, როდესაც შეიქმნება მაღალეფექტური პრეპარატი წარმოებაში დასანერგად აუცილებელია დამუშავდეს მისი მიღების იაფი და მარტივი ტექნოლოგია; ამისათვის აუცილებელია ამ ნაერთის მისაღებად გამოყენებული გამოსავალი პროდუქტებიდან ერთ-ერთი მაინც გამოდიოდეს ქარხნულად. ასეთ პროდუქტად ჩვენ გამოვიყენეთ ქარხნულად წარმოებული პროპარგილის სპირტი. დავადგინეთ, რომ პროპარგილის სპირტის ლითიუმნაწარმი კარგად შედის რეაქციაში ბენზოილფეროცენთან და შესაბამისი ნაერთი (Fc-A) მიიღება რაოდენობრივი გამოსავლიანობით 80-85%.



(Fc-A)

მიღებული ნაერთის შედგენილობა და აგებულება დავადგინეთ ელემენტური ანალიზის და ი.წ. სპექტროსკოპიის მონაცემების საფუძველზე. ი.წ. სპექტრში გვაქვს

შემდეგი ჯგუფების შთანთქმის ზოლები: 3200-3600 სმ$^{-1}$ (OH); 3110 სმ$^{-1}$ (C-H ფეროცენის) და სამმაგი ბმის (C≡C) სუსტი შთანთქმის ზოლი 2225-2220 სმ$^{-1}$.

ფეროცენი-A-ს მოლეკულაში (ნახ.1) რკინის ატომსა და ციკლოპენტადიენის ბირთვებს შორის დონორულ-აქცეპტორული ტიპის მტკიცე ბმებია, რაც მის მოლეკულას ქიმიურ მდგრადობას სძენს [1]. ფეროცენი-A-ს ჰიდროფობურ ბუნებას განაპირობებს, როგორც ციკლოპენტადიენის ორი ბირთვი, ასევე ფენილის ჯგუფი. ამის გამო მისი თხევადქრომატოგრაფიული განსაზღვრისათვის შერჩეულ იქნა C_8 ტიპის სტაციონარული ფაზა, რომელიც ზომიერად არაპოლარულია და შედარებით სუსტად აკავებს ჰიდროფობურ ნივთიერებებს, ვიდრე C_{18} ტიპის სორბენტი, რომელიც უზრუნველყოფს მაქსიმალურ შეკავებას [44].

ფეროცენი-A-ს ტევადობის ფაქტორის მისაღებ მნიშვნელობას იძლევა მოძრავი ფაზები: ეთილის სპირტი-წყალი (55:45) და აცეტონიტრილი-წყალი (50:50), (ცხრილი. 1).

ფეროცენი-A-ს რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდებოდა შინაგანი სტანდარტის მეთოდით. შინაგანი სტანდარტის განსაზღვრული კონცენტრაციის ხსნარის ერთი და იგივე მოცულობა ემატება სისხლის პლაზმის ნიმუშს მომზადების ანუ ექსტრაქციის პროცესში. C_8 ტიპის სორბენტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი-წყალი (55:45) გამოყენებით ფეროცენი-A ელუირდება შეკავების დროით (დრო ნიმუშის შეყვანიდან მისი პიკის მაქსიმუმამდე) ~8 წთ. შინაგანი სტანდარტის ნემბუტალის შეკავების დროა ~6 წთ. Fc-A კარგად იყოფა ნემბუტალისაგან, ხოლო არადამაკმაყოფილებელია დაყოფა ფენოთიაზინისაგან. (ნახ.3. ა, ბ). ამ ნივთიერებებს შორის შინაგან სტანდარტად გამოყენების მიზნით შეირჩა ნემბუტალი,თუმცა იგი ფეროცენი-A-ზე ნაკლები k' მნიშვნელობით ხასიათდება, ხოლო შინაგანი სტანდარტის შეკავების დრო უმჯობესია საკვლევი ნივთი-

ერების შეკავების დროზე მეტი იყოს, რადგანაც შეიძლება მოხდეს ორგანიზმში წარმოქმნილ მეტაბოლიტებთან ზედდება. მეტაბოლიტები, როგორც წესი, უფრო პოლარობის არიან, ვიდრე ძირითადი ნივთიერებები და ელუირდებიან ძირითადი ნივთიერების ელუირებამდე.

ცხრილი. 1

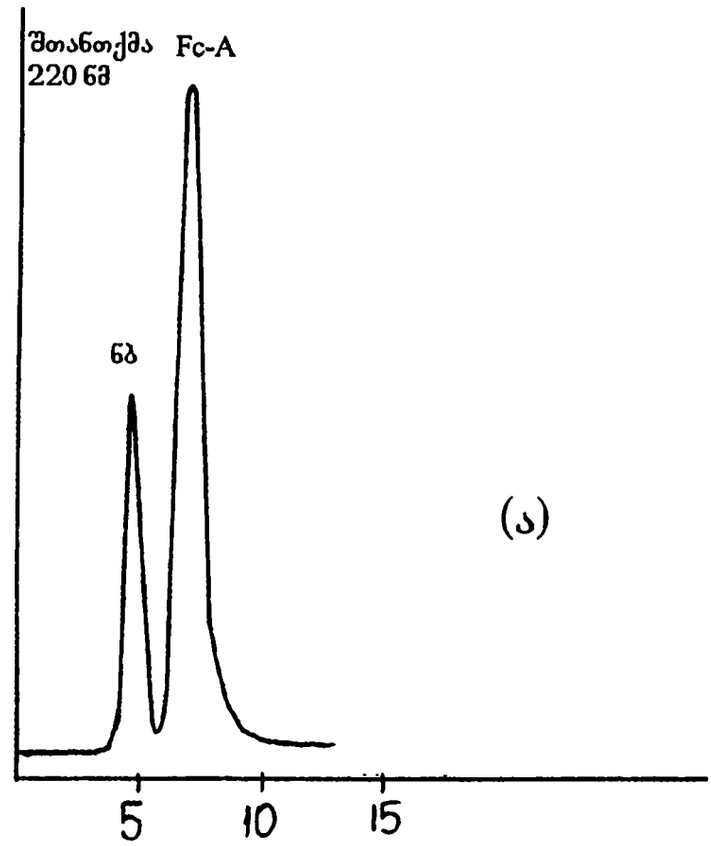
ტევადობის ფაქტორების მნიშვნელობები (k') სხვადასხვა

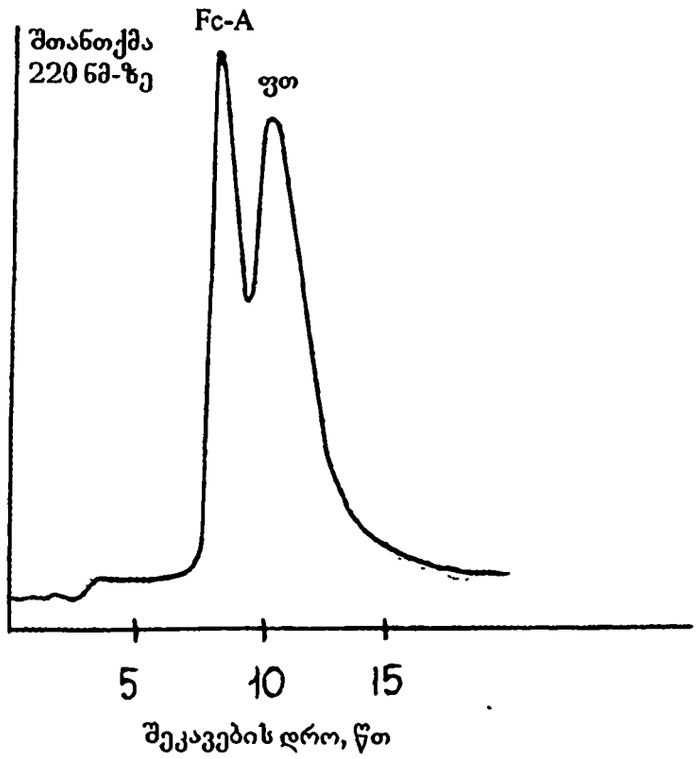
მოძრავი ფაზების გამოყენებით C_8 ტიპის სტაციონარულ ფაზაზე

	ეთანოლი:წყალი			აცეტონი-ტრილი:წყალი 50:50	ეთანოლი:აცეტონიტრილი:წყალი 25:25:50
ნივთიერება	60:40	55:45	50:50		
ფეროცენი-A	1,88	2,0* 2,6**	4,4	3,1	5,75
ნემბუტალი	0,88	1,0			2,25
ფენოთიაზინი		3,9	6,1		

* Fc-A-ს ტევადობის ფაქტორის მნიშვნელობა ნარევში ნემბუტალთან ერთად

** Fc-A-ს ტევადობის ფაქტორის მნიშვნელობა ნარევში ფენოთიაზინთან ერთად





ნხ.3. მოდელური ნარევის ქრომატოგრამა

ა) ფეროცენი-A (Fc-A) და ნემბუტალი (ნბ)

ბ) ფეროცენი-A (Fc-A) და ფენოთიაზინი (ფთ)

ფეროცენი-A-ს განსაზღვრისათვის იგებოდა მაგრადუირებელი გრაფიკი $H_{ფც}/H_{ნბ}$ - Cფც კოორდინატებში, სადაც $H_{ფც}$ არის ფეროცენი-A-ს პიკის სიმაღლე, $H_{ნბ}$ შინაგანი სტანდარტის- ნემბუტალის პიკის სიმაღლე, ხოლო $C_{ფც}$ არის ფეროცენის დონორულ სისხლის პლაზმაში შეყვანილი მზარდი კონცენტრაციები (0,05÷10 მკგ/მლ). მიღებული მაგრადუირებელი გრაფიკის შესაბამისი განტოლება მოცემულია ცხრილში 2.

ცხრილი. 2

დამუშავებული მეთოდის ექსტრაქციის პროცენტი, აღმოჩენის ზღვარი და წრფივობა

ნივთიერება	k'	კონცენტრაცია	ექსტრაქციის პროცენტი, პლაზმა	ბუფერი	აღმოჩენის ზღვარი მგ/მლ	მაგრადუირ. გრაფიკის დახრა	ორდ. ღერძზე მოკვეთილი მონაკვეთი
ფეროცენი-A	3,2	2	90	98	0,05	0,15	0,05
ფენოთიაზინი	5,8		90	98	0,05	0,15	0,.05

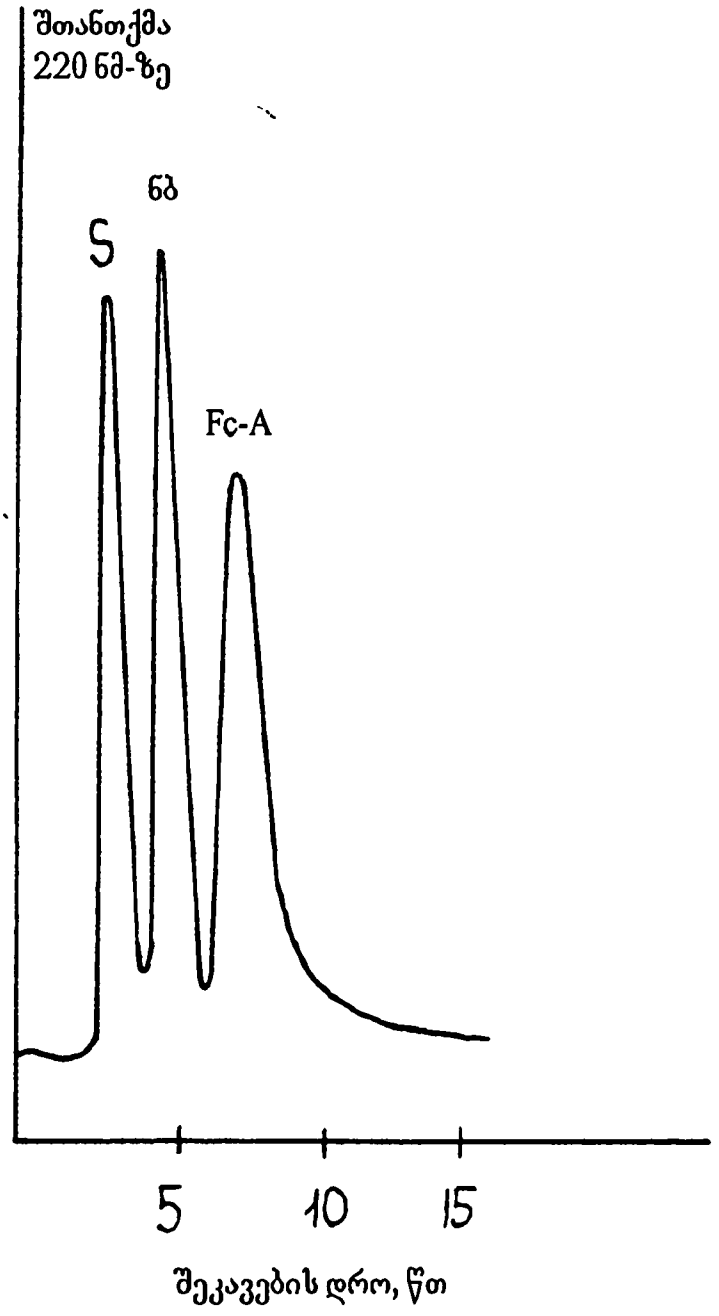
დამუშავებული მეთოდი ხასიათდება კარგი განმეორებადობით და ფეროცენი-A-ს აღმოჩენის დაბალი ზღვარით. (ცხრილი.3). ბიოლოგიური სითხეებიდან მიიღწევა ექსტრაქციის მაღალი პროცენტი (85%) და მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკის შესწავლისათვის ცოცხალ ორგანიზმებში [36].

ცხრილი.3.

მეთოდის ანალიზური და მეტროლოგიური მახასიათებლები

ნივთიერება	ექსტრაქციის ხარისხი, %	აღმოჩენის ზღვარი, მგ/ლ	კონცენტრაცია, მკგ/მლ	ქრომატოგრაფიული ანალიზის სიზუსტე n=10 P=0,95 $\bar{X} \pm \delta$
ფეროცენი-A	88	0,06	5	5,1 ±0,12

ნახ.4-ზე ნაჩვენებია, რომ Fc-A ელუირდება მისაღები შეკავების დროით, კარგად იყოფა შინაგანი სტანდარტის-ნემბუტალისაგან და ბოცვერის სისხლის პლაზმის ენდოგენური ნივთიერებებისაგან. Fc-A-ს კონცენტრაცია შეესაბამება 6,0 მკგ/მლ. სისხლი აღებულია ბოცვერის ყურის ნიჟარიდან (250 მგ Fc-A-ს კუნთებში ინექციიდან) 20 წთ-ის შემდეგ.



ნახ.4. ბოცვერის სისხლის პლაზმის ექსტრაქტის ქრომატოგრამა

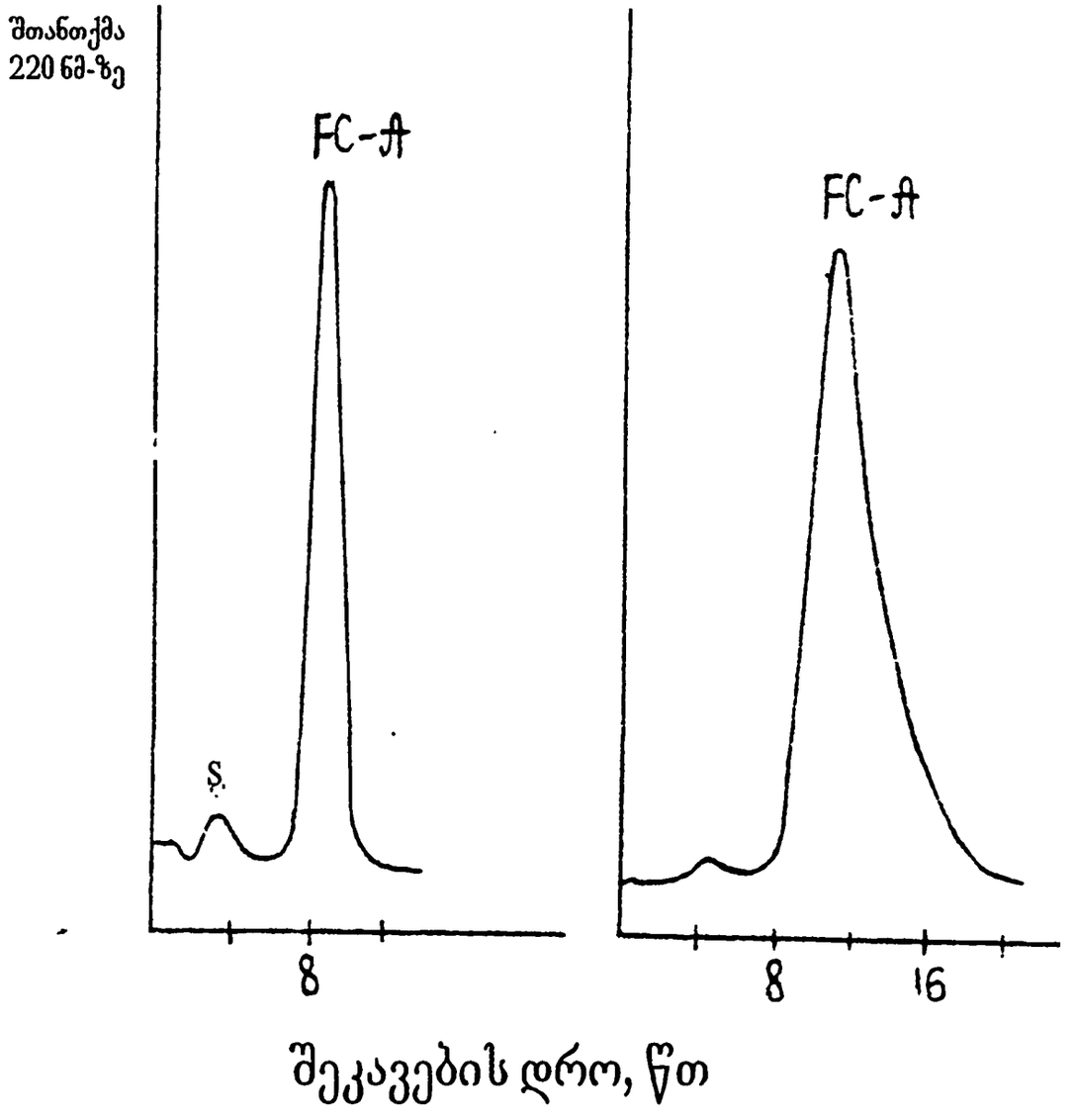
ფეროცენი-A-ს სპირტხსნარის ინექციიდან 20 წთ-ის შემდეგ

Fc-A-ს პიკი შეესაბამება 6 მკგ/მლ

S - სისტემის პიკი

3.2. ფეროცენი-A-ს ქრომატოგრაფიული განსაზღვრა C_{18} ტიპის სტაციონარულ ფაზაზე

ფეროცენი-A-ს ქრომატოგრაფიული ანალიზისათვის უფრო მისაღები იყო ზომიერად არაპოლარული C_8 ტიპის სტაციონარული ფაზის გამოყენება (თავი 3.1). იმის გამო, რომ აღნიშნულ სტაციონარულ ფაზაზე შინაგანი სტანდარტი ფენოთიაზინი და ფეროცენი არადამაკმაყოფილებლად დაიყო (R_s=0,7) სამუშაო გაგრძელდა C_{18} ტიპის სორბენტზე, რომელზედაც მიღებულ იქნა მათი დამაკმაყოფილებელი დაყოფა (R_s=1,12) ფენოთიაზინის გამოყენება შინაგან სტანდარტად ძირითადად განაპირობა მისი ტევადობის ფაქტორის მნიშვნელობამ (k'=9,2). გამომდინარე ფეროცენი-A-ს ჰიდროფობურობა ბუნებიდან მისი ქრომატოგრაფიული ანალიზისათვის შებრუნებულ-ფაზიან რეჟიმში გამოცდილ იქნა როგორც სუფთა ჰიდროორგანული ელუენტები (აცეტონიტრილი-ბუფერი, ეთილის სპირტი-ბუფერი), ასევე მათი წყვილური იონებით მოდიფიცირებული ხსნარები. ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებათა სუბმიცელური ხსნარებით ანუ იონ-წყვილურ რეჟიმში ფეროცენის ქრომატოგრაფიული ანალიზი ჩატარდა იმ მიზნით, რათა ორგანული მოდიფიკატორის ზომიერი რაოდენობის პირობებში შესაძლებელი ყოფილიყო მისი გაანალიზება. 4 mM ნატრიუმის დოდეცილსულფატის დამატება მიძრავ ფაზაში ხდებოდა Fc-A-ს ჰიდროფობურობის გამო, რათა შეგვემცირებინა მისი ტევადობის ფაქტორი k' ორგანული მოდიფიკატორის ზომიერი რაოდენობის პირობებში. ნახ.5-ზე მოცემული ქრომატოგრამები გვიჩვენებს, რომ დაახლოებით ერთნაირი შკავების დროები მიიღება ეთილის სპირტი-10 mM K_2HPO_4 თანაფარდობით 60:40, მოდიფიცირებული 4 mM ნატრიუმის დოდეცილსულფატით. თუმცა იონ-წყვილურ რეჟიმში შეინიშნება



ნახ.5. Fc-A-ს ქრომატოგრამა C_{18}-ტიპის სტაციონარულ ფაზაზე მოძრავი ფაზებით

ა) ეთანოლი-0,01 M KH_2PO_4 (60:40) pH=6

ბ) აცეტონიტრილი-0,01 M NaH_2PO_4 (40:60), მოდიფიცირებულია 4mM

ნატრიუმის დოდეცილსულფატით, pH=3

S - გამხსნელის პიკი

ფეროცენი-A-ს კუდიანი პიკი, ხოლო სუფთა ჰიდროორგანული ელუენტებით შედარებით სიმეტრიული პიკები მიიღება. შესწავლილ იქნა ფეროცენი-A-ს პიკის სიმეტრიულობის დამოკიდებულება მოძრავი ფაზის pH-საგან. ეთილის სპირტი-10 mM K_2HPO_4 თანაფარდობით 60:40. pH მიყვანილი იქნა ფოსფორმჟავით 3-მდე და ნატრიუმის ჰიდროქსიდით 7-მდე. აღმოჩნდა, რომ ფეროცენი-A-ს პიკის ფორმა საუკეთესოა ელუენტის pH-ის რეგულირების გარეშე, ელუენტის ბუნებრივ pH-ზე, ანუ pH=6

3.3. ფეროცენი-A-ს თხევად-თხევადი ექსტრაქცია

ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციისათვის სისხლის პლაზმიდან თხევად-თხევადი ექსტრაქციის მეთოდით ტესტირებულ იქნა შემდეგი გამხსნელები: ქლოროფორმი, ძმარმჟავაეთილის ეთერი, ჰექსანი-იზოამილის სპირტი. ექსტრაქციის მაღალი ხარისხი (90%) მიიღება ჰექსანი-იზოამილის სპირტის (98:2) ნარევიდან; ფაქტიურად არ იწვლილება სისხლის პლაზმიდან ფეროცენი-A სხვა ტესტირებული გამხსნელებით და ექსტრაქციის პროცენტი უმნიშვნელოა, რის გამოც შევჩერდით ჰექსანი-იზოამილის სპირტის ნარევზე თანაფარდობით (98:2).

3.3.1. ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციის ხარისხზე მჟავის და ტუტის დანამატების გავლენა

შესწავლილ იქნა ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციის ხარისხზე ჰექსანი:იზოამილის სპირტისნარევით საექსტრაქციო ნარევში მჟავისა და ტუტის დანამატების გავლენა. მათი დანატება აუცილებელია ცილებთან შებმული პრეპარატების გამოთავისუფლე-

ბისათვის. მიღებულ იქნა, რომ NaOH-ის დანამატით ექსტრაქციის პროცენტი გაცილებით მაღალია (90%), ვიდრე მის გარეშე (75%), ხოლო HCl--ის დანამატით ექსტრაქციის ხარისხი ძალიან მცირეა (3%).

დამუშავებული მეთოდის ექსტრაქციისა და ქრომატოგრაფიული სიზუსტის ძირითადი მახასიათებლები მოყვანილია ცხრილში 3 და 4.

ცხრილი. 4.

დამუშავებული მეთოდის ქრომატოგრაფიული ანალიზის სიზუსტე

ნივთიერება	კონცენტრ. მკგ/მლ	სიზუსტე ცდიდან ცდამდე n=10 P=0,95				სიზუსტე დღიდან დღემდე n=10 P=0,95			
		$\bar{X}$	SD	CV %	δ	$\bar{X}$	SD	CV %	δ
ფეროცენ-A	2	1,9	0,20	15,3	0,14	2,1	0,23	10,9	0,16
	5	4,9	0,11	2,7	0,07	5,9	0,19	3,2	0,13

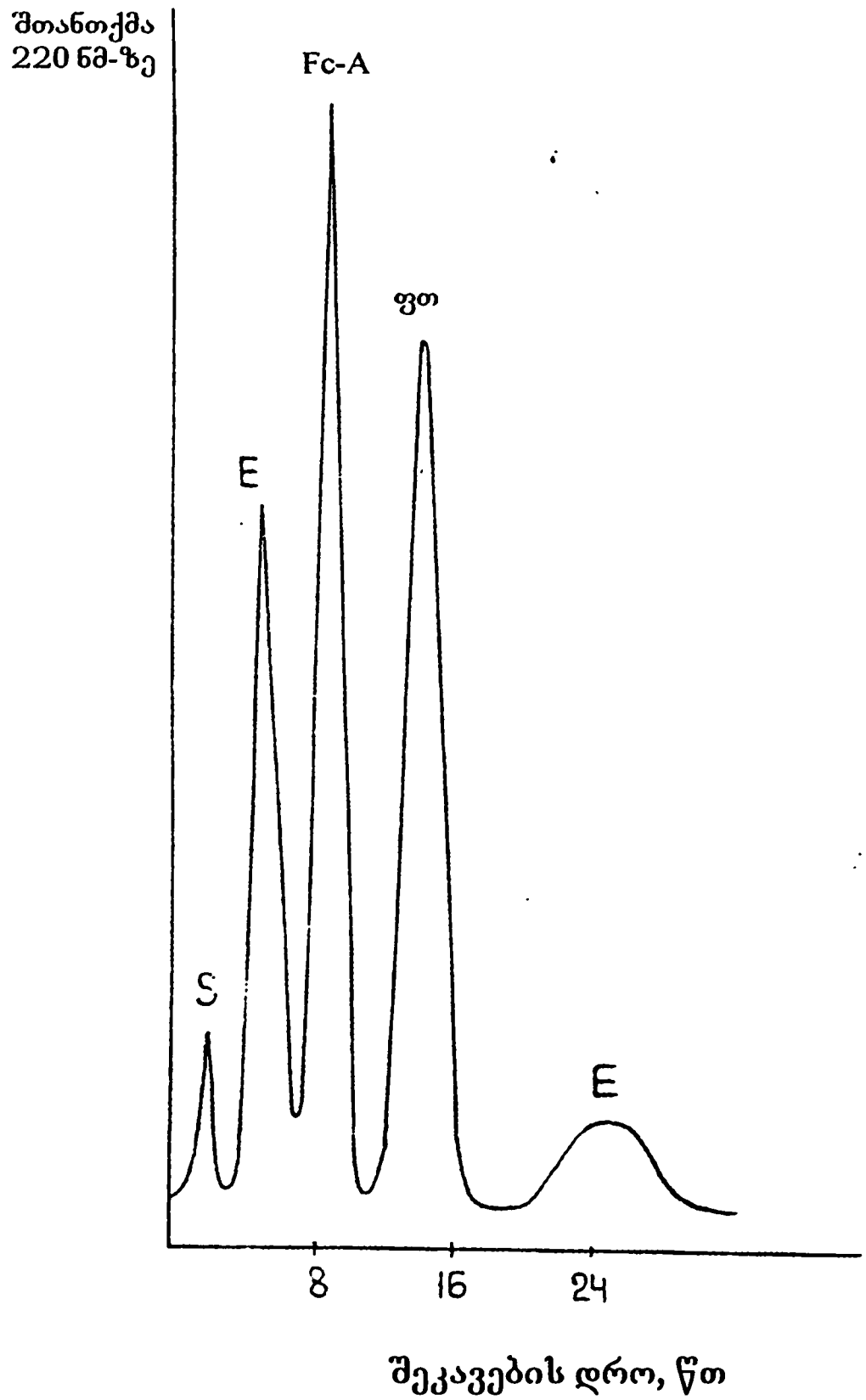
$\bar{X}$ - საშუალო მნიშვნელობა;

δ - ნდობის ინტერვალი;

CV - ფარდობითი სტანდარტული გადახრა;

SD-სტანდარტული გადახრა;

ნახ.6-ზე მოცემული ქრომატოგრამა გვიჩვენებს, რომ ფეროცენი-A ელუირდება მისაღები შეკავების დროით, კარგად იყოფა შინაგანი სტანდარტის- ფენოთიაზინისაგან და ბოცვერის სისხლის პლაზმის ენდოგენური ნივთიერებებისაგან.



ნახ. 6. ბოცვერის სისხლის პლაზმის ექსტრაქციის ქრომატოგრამა 500 მგ Fc-A-ს ორალური მიღებიდან 4 სთ-ის შემდეგ.

მოძრავი ფაზა: ეთანოლი-0,01 M KH_2PO_4 (60:40) pH=6

S - გამხსნელის პიკი, E - პლაზმის ენდოგენური ნივთიერების პიკი

მოცემულ ნახაზზე ფეროცენი-A-ს კონცენტრაცია შეესაბამება 6,6 მკგ/მლ. სისხლი აღებულია ბოცვერის ყურის ნიჟარიდან 500 მგ ფეროცენი-A-ს ორალური მიღებიდან 4 სთ-ის შემდეგ. დამუშავებული მეთოდი [102]. გამოყენებულ იქნა ბოცვრების ორგანიზმში Fc-A-ს ფარმაკოკინეტიკის შესწავლისათვის.

3.4. ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკა ბოცვრების ორგანიზმში

შესწავლილ იქნა აღნიშნული პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკა ბოცვრების ორგანიზმში. დადგენილ იქნა, რომ ფეროცენი-A-ს კინეტიკა აღიწერება ერთნაწილიანი მოდელით. შედეგები დამუშავდა პროგრამების „Statistica" (Statsoft inc.,Ver.4.3) და "PHAKIN"-ის მეშვეობით. „Statistica" გამოიყენება ფარმაკოკინეტიკური მონაცემების არაწრფივი რეგრესიისათვის ერთ- და ორნაწილიანი მოდელების შემთხვევაში და მათი შედარებისათვის ფიშერის კრიტერიუმის დახმარებით. რამდენადაც ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები Fc-A-სთვის ამ ორი მოდელით არსებითად არ განსხვავდება, ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების გამოთვლისათვის უპირატესობა მიენიჭა ერთნაწილიან მოდელს "PHAKIN",რომელიც დაფუძნებულია ვარაუდზე, რომ აბსორბცია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში და ელიმინაცია ორგანიზმიდან განისაზღვრება შემდეგი განტოლებით:

$$\frac{dD}{dt} = -K_1 D \qquad (1)$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_1 D}{V} - K_2 C$$

სადაც K_1 - აბსორბციის კონსტანტაა, K_2 - ელიმინაციის კონსტანტა, V_d - განაწილების მოცულობა, D - პრეპარატის დოზა. (1) განტოლებათა სისტემის ამონახსნი გვაძლევს:

$$D = D_0 e^{-K_1 t} \qquad (2)$$

$$C = \frac{K_1 D_0}{V(K \ - K_1)} (e^{-K_1 t} - e^{-K_2 t}) \qquad (3)$$

'PHAKIN" იყენებს (3) განტოლებას, როგორც რეგრესიის განტოლებას, c(t), K , K და V_d- მნიშვნელობათა პოვნისათვის არაწრფივი რეგრესიის შემთხვევაში.

კუნთში ინექციისას შეყვანის დროს სისტემა (1) მარტივდება იმ დაშვების შედეგად რომ ორგანიზმში Fc-A-ს განაწილების დრო შეიძლება უგულებელყოფილ იქნას ელიმინაციის დროსთან შედარებით და იგი მიიღებს სახეს:

$$\frac{dc}{dt} = -K_2 C \qquad (1')$$

მისი ამოხსნა გვაძლევს

$$c = \frac{D_0}{V} e^{-K_2 t} \qquad (3')$$

(3') განტოლება გამოიყენება როგორც რეგრესიის განტოლება პრეპარატის კუნთში შეყვანის დროს. კლირენსი, $T_{1/2_{\text{აბს}}}$ და $T_{1/2_{\text{ელ}}}$ გამოითვლება:

$$Cl = K_2 V$$

$$T_{1/2_{\text{აბს}}} = \ln 2 / K_1$$

$$T_{1/2_{\text{ელ}}} = \ln 2 / K_2$$

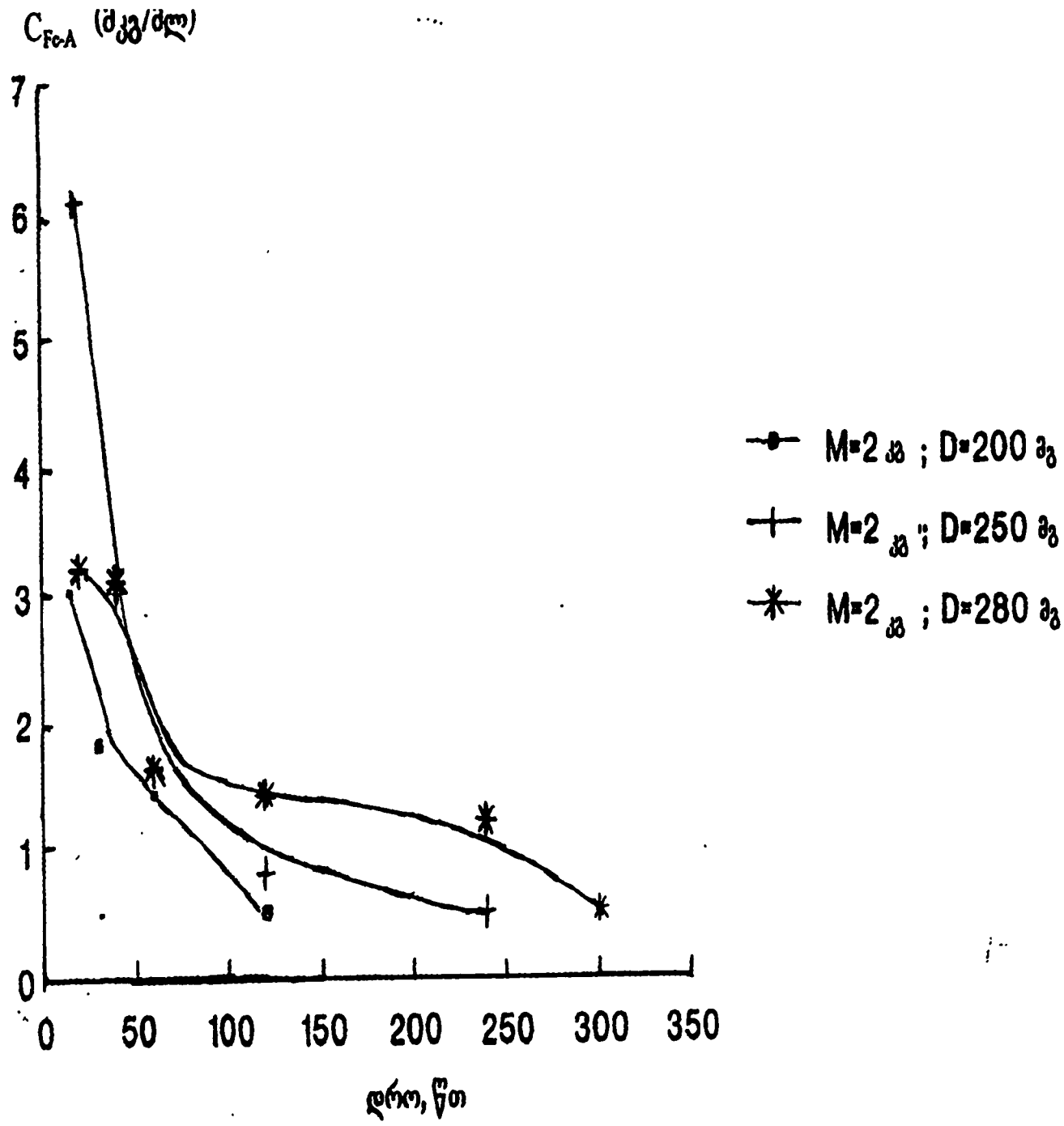
თერაპიული ინტერვალის კონცენტრაციისათვის (პრეპარატის მაქსიმალურად დასაშვები ან მინიმალურად აუცილებელი კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში) პროგ-

რამა “PHAKIN"-მა შეიძლება გამოითვალოს დოზა და დოზებს შორის ინტერვალი, თუ პრეპარატის კინეტიკა ექვემდებარება ერთნაწილიან მოდელს. ფეროცენი-A-ს კუნთში შეყვანისას სისხლში შეინიშნება კონცენტრაციის ექსპონენციალური შემცირება. ნახ. 7.

კორელაცია ექსპერიმენტულ და თეორიულ მნიშვნელობებს შორის უდრის 0,97. ქრომატოგრაფიული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ორალურად შეყვანის დროს Fc-A არ განიცდის ქიმიურ გარდაქმნას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან აბსორბციისას. მისი ქრომატოგრაფიული პიკები როგორც კუნთში შეყვანისას, ასევე ორალური მიღებისას ერთმანეთს ემთხვევა და სრულიად იდენტურია. (ნახ.8). მათი ულტრაიისფერი სპექტრები ელუენტში აგრეთვე იდენტურია.

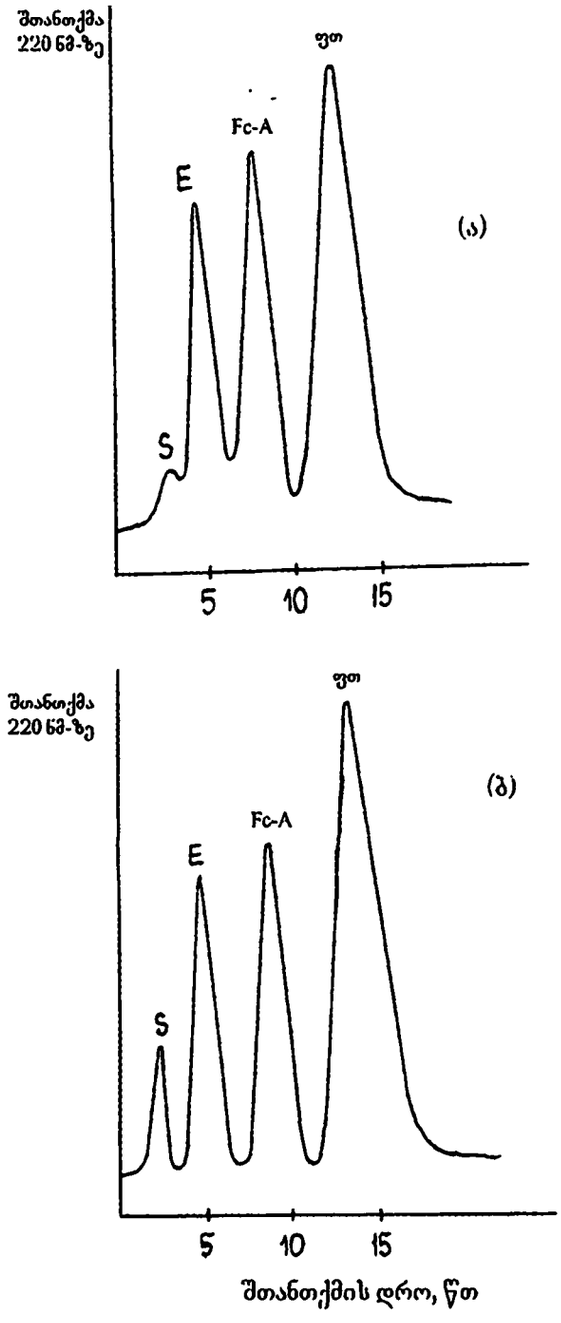
ნახ.9-ზე მოცემულია ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკური მრუდები, რომლებიც შეესაბამება ბოცვერის მიერ მზარდი ორალური დოზების მიღებას. მიღებულ იქნა, რომ Fc-A-ს ორალური დოზის გაზრდით ფარმაკოკინეტიკურ მრუდზე ჩნდება ჯერადი პიკები. (1) განტოლებას არ შეუძლია ამ მრუდის აღწერა, უფრო მეტიც, ისინი არ ემორჩილებიან არც ორნაწილიან მოდელს. რამდენიმე პიკის არსებობა კინეტიკურ მრუდზე შეიძლება აიხსნას Fc-A-ს აბსორბციის სხვადასხვა სიჩქარით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სხვადასხვა ნაწილიდან. ამიტომ აბსორბციის კონსტანტის გამოთვლა ერთნაწილიანი მოდელის გამოყენებით ატარებს პირობით ხასიათს და უფრო სწორად იძლევა აბსორბციის საშუალო ან ეფექტურ კონსტანტას.

გამოთვლილი ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 5. აბსორბცია მთავრდება დაახლოებით 6-7 სთ-ში, შემდგომ ადგილი აქვს ექსპონენციალურ ელიმინაციას ისეთივე სისწრაფით, როგორიც კუნთში შეყვანის დროს.



ნახ. 7. ფეროცენი-A-ს დამოკიდებულება დროზე ბოცვერის სისხლის პლაზმაში კუნთში ინექციის შემდეგ

M- ბოცვერის მასა, D - დოზა



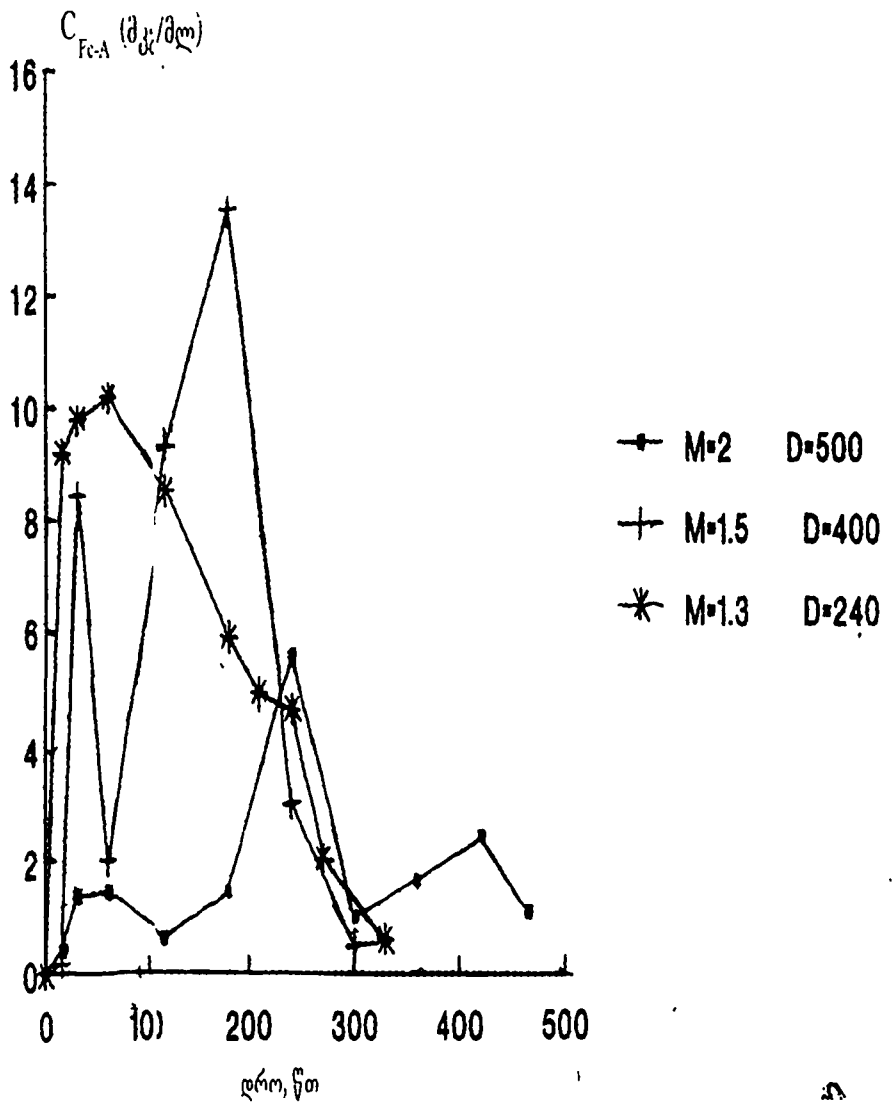
ნახ.8. სისხლის პლაზმის ექსტრაქტის ქრომატოგრამები ფეროცენი-A-ს

ა) ორალური მიღების შემდეგ

ბ) კუნთში ინექციის შემდეგ

E - პლაზმის ენდოგენური ნივთიერება,

M- ბოცვერის მასა, D - დოზა.



ნახ. 9. ფეროცენი-A-ს კონცენტრაციის დამოკიდებულება დროზე ბოცვერის პლაზმაში ორალური მიღების შემდეგ.

M - ბოცვერის მასა, D- დოზა.

ცხრილი. 5

ფეროცენი-A-ს ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები

	K_{abs}, წთ$^{-1}$	$T_{1/2abs}$, წთ	K_{el}, წთ$^{-1}$	$T_{1/2el}$, წთ	V, ლ	Cl მლ.წთ$^{-1}$
საშუალო მნიშვნელობა	0,07	9,9	0,011	63	61,2	670
ცვლილების ინტერვალი	0,05-0,011	6,3-13,8	0,0057- - 0,015	46,2-121,6	57,8- 87,5	498-923

K_{abs} - აბსორბციის მუდმივა; K_{el} - ელიმინაციის მუდმივა;

V - განაწილების მოცულობა;

$T_{1/2abs}$, $T_{1/2el}$ - აბსორბციისა და ელიმინაციის ნახევარპერიოდები.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, Fc-A ხასიათდება განაწილების მოცულობის მაღალი მნიშვნელობით.

3.5. ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედება

ადრეულ ექსპერიმენტებში ვირთაგვებზე ფეროცენის ნაწარმებით კანცეროგენის ბლოკირების მიღებული [14] ეფექტის შემოწმების მიზნით შესწავლილ იქნა ფერო-ცენი-A-ს ურთიერთქმედება კანცეროგენთან ვირთაგვებისაგან ევოლუციურად და-

შორებულ სხვა სახეობაზე- ქათმებზე. არჩევანის შეჩერება ქათმებზე კიდევ იმითაც იყო განპირობებული, რომ ამ ფრინველს დიდი სამრეწველო მნიშვნელობა აქვს და მასში ნეოპლასტიკური პროცესების ბლოკირება, განსაკუთრებით მეკვერცხულ ჯიშებში და კროსებში, უაღრესად მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს [16].

ექსპერიმენტში კანცეროგენებად გამოყენებული იყო პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები: 20-მეთილქოლანტრენი და 9,10-დიმეთილ-1,2-ბენზანტრაცენი (DMBA). ექსპერიმენტის შედეგად (თავი. 3.5.) I ჯგუფის ფრინველებიდან ერთი კანცეროგენის აპლიკაციიდან 20 დღის შემდეგ დაეცა; პათანატომიური გაკვეთის შედეგად ვიზუალურად სიმსივნური პროცესის ნიშნები არ აღინიშნებოდა; სიკვდილის მიზეზი იყო პულოროზი (გამომწვევი S. pullorum). დანარჩენი ოთხი საექსპერიმენტო ფრინველი კანცეროგენის აპლიკაციიდან 2 თვის შემდეგ დაეცა მეზენქიმობლასტომით.

II, III და IV ჯგუფის ფრინველებში ავთვისებიანი სიმსივნე არ განვითარებულა. ერთი ფრინველი დაეცა კანიბალიზმის გამო; პირველი ჯგუფის დაცემიდან ორი თვის შემდეგ კლინიკურად ჯანრთელ ფრინველებზე დაკვირვება შეწყდა.

ანალოგიური ექსპერიმენტის ჩატარების შედეგად DMBA-თი კანცეროგენის აპლიკაციიდან 1 კვირის შემდეგ I და II ჯგუფის ფრინველებში აღინიშნა კანდიდამიკოზი (გამომწვევი Candida albicans); ამასთან I ჯგუფის ფრინველებში უფრო მძიმე ფორმით; მრეწველობაში ასეთი ფრინველები მკურნალობის არარენტაბელობის გამო განადგურებას ექვემდებარება. დავადებულ ფრინველებს სამკურნალოდ ვაძლევდით ნისტატინს 500 000 ერთ. დოზით, პროფილაქტიკის მიზნით ნახევარი დოზა ეძლეოდა კლინიკურად ჯანმრთელ მესამე და მეოთხე ჯგუფის ფრინველებსაც. მკურნალობის შედეგად I ჯგუფში გადარჩა 3, ხოლო II-ში ხუთივე ფრინველი.

კანდიდამიკოზის გაჩენა მხოლოდ I და II ჯგუფის ფრინველებში შეიძლება აიხსნას ორი მიზეზით:

1. კანცეროგენმა გამოიწვია სოკოს მუტაცია ან

2. კანცეროგენის აპლიკაციის შედეგად გამოწვეულმა ინტოქსიკაციამ დაასუსტა ფრინველის იმუნური სისტემა.

მიუხედავად იმისა, რომელი მიზეზიც არ უნდა იყოს სწორი, II ჯგუფში დაავადების უფრო იოლ ფორმებში მიმდინარეობა და ლეტალური შედეგის უქონლობა ისევ ფეროცენი-A-ს მიერ კანცეროგენის ბლოკირების უნარზე მეტყველებს.

სამწუხაროდ ამ ექსპერიმენტის ბოლომდე მიყვანა ველარ მოხერხდა ტექნიკური მიზეზების გამო.

კვლევის შემდგომ ეტაპზე ჩვენ ვგეგმავთ ფეროცენი-A-ს გამოცდას ფრინველის ლეიკოზის ვირუსებთან მიმართებაში.

გარდა ცხოველებისა, ჩვენ Fc-A-ს ანტიკანცეროგენული ეფექტის გასარკვევად ჩავატარეთ ცდა უჯრედულ კულტურაზე. საცდელად აღებული იყო ადამიანის ლიმფოციტების 72სთ-იანი კულტურა. კულტურიან სინჯარებს დაემატა კანცეროგენი და კანცეროგენი Fc-A-სთან ერთად. კანცეროგენად აღებული იყო 20-მეთილქოლანტრენი.

ცნობილია, რომ ამგვარ კულტურაში კანცეროგენები იწვევენ მიტოზური ინდექსის შემცირებას. Fc-A-ს დამატების შემდეგ აღინიშნა მიტოზური ინდექსის მაღალი მაჩვენებელი, ვიდრე მხოლოდ მუტაგენის დროს. ე.ი. გამოიწვია კანცეროგენის ბლოკირება. დადგენილ იქნა, რომ Fc-A-ს სისხლში არსებობა კანცეროგენის აპლიკაციის მომენტში ხელს უშლის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. ცხრილი.6.

ცხრილი.6

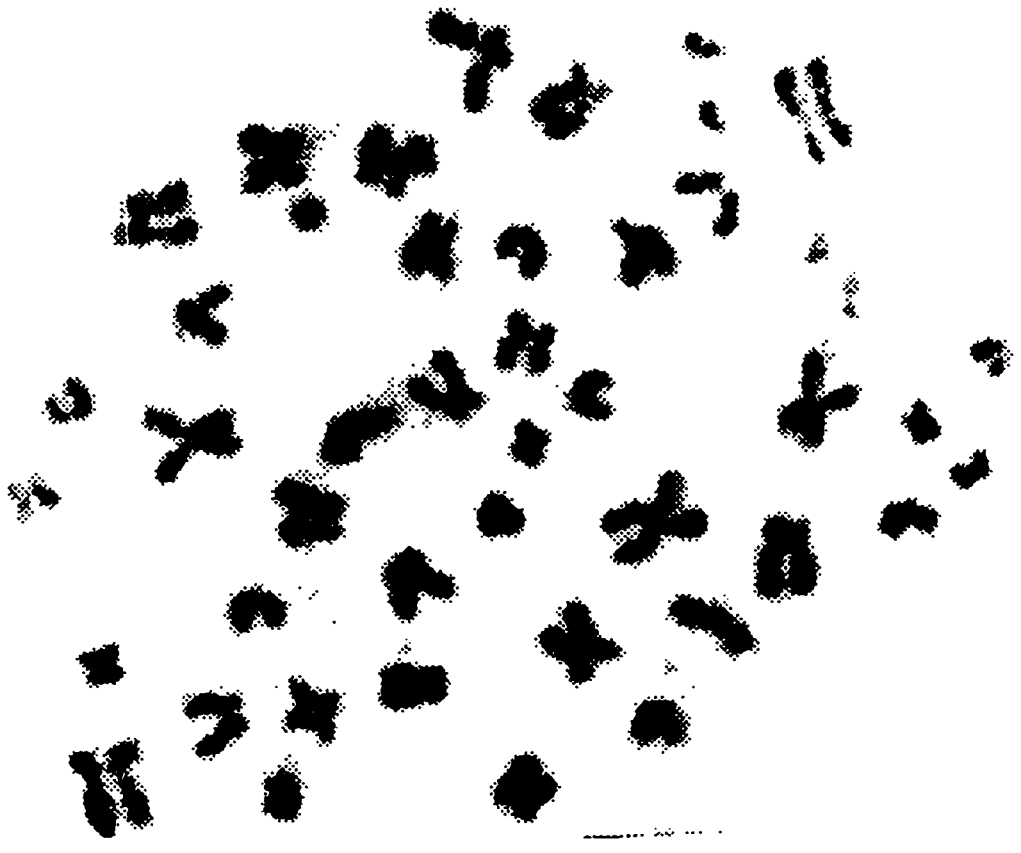
ადამიანის უჯრედების (ლიმფოციტების) პროლიფერაციული აქტივობა

in vitro ექსპერიმენტში

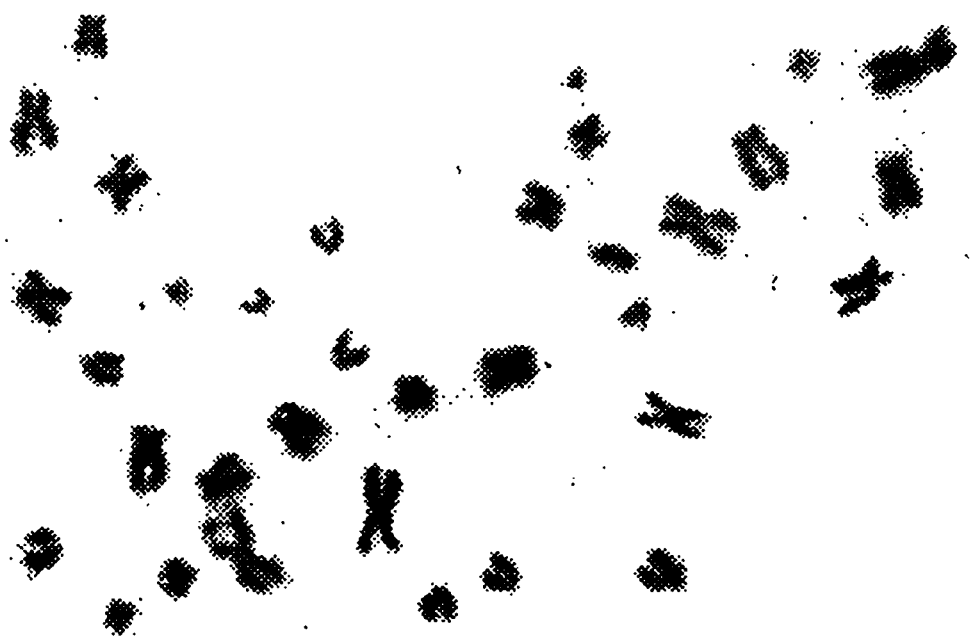
პრეპა- რატის №	ნივთიერება	მიტოზური ინდექსი
1	20-მეთილქოლანტრენი	2,7 ± 0,1
2	20-მეთილქოლანტრენი + Fc-A	3,9 ± 0,15
3	ფეროცენი-A	4,2 ± 0,2
4	კონტროლი	4,0 ± 0,2

განსხვავება პირველ პრეპარატსა და დანარჩენ პრეპარატებს შორის სარწმუნოა P=0.95 ალბათობით სტიუდენტის t კრიტერიუმის მიხედვით, ხოლო 2,3,4 პრეპარატებს შორის - სტატისტიკურად უმნიშვნელოა.

მხოლოდ 20-მეთილქოლანტრენის მოქმედებისას ადგილი ჰქონდა გენომურ მუტაციებს (სურ. 1), კერძოდ ქრომოსომათა ენდორედუპლიკაციას, რაც მიტოზების საერთო რაოდენობის 12% შეადგენდა; ქრომოსომათა ენდორედუპლიკაცია შეიძლება გამოვლინდეს ჩვეულებრივი ლიმფოციტების კულტურაში კოლხიცინის ზემოქმედების შედეგად მიტოზების საერთო რაოდენობის 0-4% ოდენობით, მაგრამ ჩვენ შემთხვევაში არცერთ დანარჩენ პრეპარატში (კონტროლის ჩათვლით) ქრომოსომათა ენდორედუპ ლიკაცია არ შეინიშნებოდა.



ა.

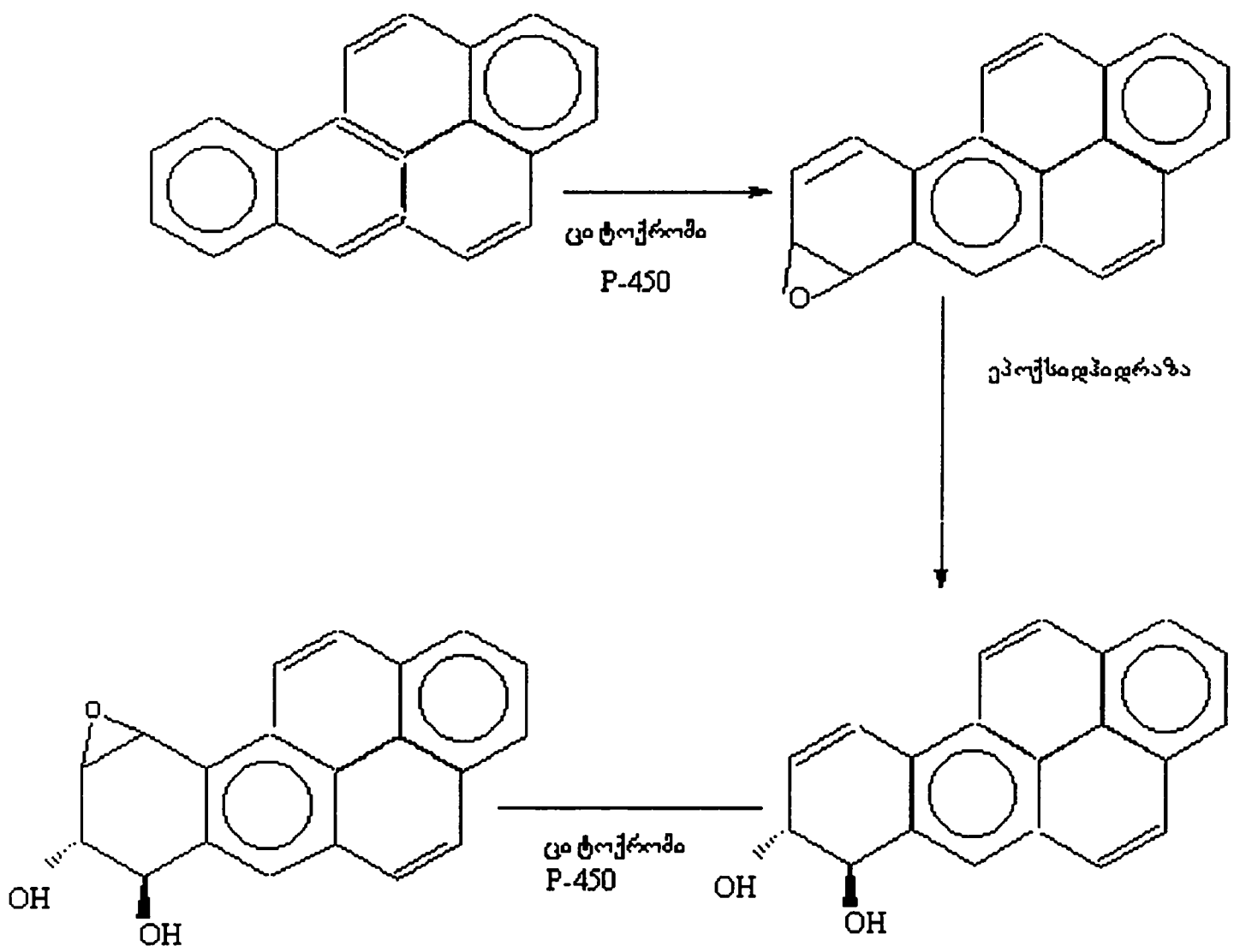


ბ.

სურ.1. მეტაფაზები ენდორედუპლიცირებული ქრომოსომებით 20-მეთილქოლანტრე ნის ზემოქმედების დროს (ფოტოები კონტრასტირებულია Adobe Photoshop (5.0-ით).

რაც შეეხება ქრომოსომულ აბერაციებს, არცერთ პრეპარატში ადგილი არ ჰქონია.

ჩვენი მონაცემებისა და ლიტერატურაში არსებული ინფორმაციის საფუძველზე შევეცადეთ აგვეხსნა ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედების მიზეზები. ცნობილია, რომ პან-ები უჯრედში განიცდიან მნიშვნელოვან ბიოქიმიურ გარდაქმნებს ვიდრე დაუკავშირდებიან დნმ-ჰისტონური კომპლექსის სპეციფიკურ საიტებს. პან-ების მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ციტოქრომი P-450; მაგალითად, ბენზპირენი P-450 ციტოქრომისა და ეპოქსიდჰიდრაზასთან ურთიერთქმედების შემდეგ განიცდის შემდეგ გარდაქმნებს:



მიკროსომალური მრავალმიზნობრივი ოქსიდაზების სისტემის არსებობისას 7,8-დიჰიდრო-ბენზ(ა)პირენ-7,8-დიოლის კოვალენტური დაკავშირების უნარი 10-ჯერ მაღალია, ვიდრე საწყისი კანცეროგენის. უჯრედულ კულტურებში ან მოდელურ სისტემებში in vitro წარმოქმნილი 7,8-დიჰიდრობენზ(ა)პირენ-7,8-დიოლი განიცდის მეტაბოლიზმს დიოლური ეპოქსიდის 7,8-დიჰიდრობენზ(ა)პირენ-7,8-დიოლ-9,10-ოქსიდის წარმოქმნით. ადგილი აქვს ბენზ(ა)პირენის ორსაფეხურიან მეტაბოლიზმს. ნავარაუდევია, რომ სწორედ ეს დიოლური ეპოქსიდი გადაადგილდება და უკავშირდება უჯრედის ბიოსუბსტრატს. ციტოქრომი P-450-ით ბენზპირენის ფერმენტული შეტევა 7,8 მდგომარეობაში ხდება შესაბამისი ეპოქსიდის წარმოქმნით, ადგილი აქვს ამ ეპოქსიდის ჰიდრირებას ფერმენტ ეპოქსიჰიდრაზით და შემდგომი განმეორებით მეტაბოლურ დაჟანგვას P-450 სისტემაში დარჩენილი ორმაგი ბმის 9,10 მდგომარეობაში. ამასთან ეპოქსიდის წარმოქმნის ყოველ ეტაპზე წარმოიქმნება უფრო კანცეროგენული იზომერი. უნდა აღინიშნოს, რომ არსებობს ამ ოქსიდის ორი იზომერული ფორმა. ორივე იზომერი ადვილად უკავშირდება დნმ-ს და წარმოქმნის ერთნაირ პროდუქტებს. შემდგომში აღმოჩნდა, რომ ბენპირენის მეტაბოლიზმი ღვიძლის მიკროსომებით და დიოლური ეპოქსიდების იზომერების შეფარდება (I/II) დამოკიდებულია მიკროსომების მდგომარეობაზე, ინკუბაციის პირობებსა და მიღებული ბენზ(ა)პირენ-7,8-დიჰიდრო-დიოლის ოპტიკურ აქტივობაზე. პან-ის მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი დიოლ-ეპოქსიდი ურთიერთქმედებს რა უჯრედის სუბსტრატთან (დნმ-თან), იწვევს ნორმალური უჯრედის ტრანსფორმაციას ავთვისებიანში.

ცნობილია, რომ ფეროცენის ნაწარმებიც, როგორც სხვა ქსენობიოტიკები, იმავე ციტოქრომ P-450-თან შედიან რეაქციაში, ამასთან ისინი (მათ შორის Fc-A) საკმაოდ

ძლიერი ანტიოქსიდანტები არიან. მათი ქიმიური ნათესაობა P-450-თან უფრო ძლიერია, ვიდრე პან-ების. ისინი მდგრად კომპლექსს წარმოქმნიან P-450-თან, რის შედეგად აინჰიბირებენ ამ ციტოქრომით კატალიზებულ რეაქციებს. მაგალითად, N-ალკილ-ამფეტამინების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ვირთაგვის იზოლირებულ პერფუზირებულ ღვიძლში 2-ამინოპროპილფეროცენის დამატებისას 5-20 წუთიდან 200 წუთამდე იზრდება. ჩვენი აზრით, ანალოგიურად შესაძლოა, პან-ების მეტაბოლიზმიც შეფერხდეს. P-450-თან რეაქციის შედეგად წარმოიშობა წყალში ხსნადი ჰიდროქსიფეროცენი, რომელსაც უფრო მეტი მონათესაობა ექნება დნმ-თან, ვიდრე თვით ფეროცენს.

ჩვენი აზრით, შესაძლებელია კანცეროგენის ბლოკირების ორი ალტერნატიული მექანიზმი:

1. ფეროცენის ნაერთები, წარმოქმნის რა მდგრად კომპლექსებს ციტოქრომ-P-450-თან მნიშვნელოვნად ანელებს პან-ების დაჟანგვას უჯრედში და ამით ხელს უშლის იმ ნივთიერებების წარმოქმნას, რომლებიც უშუალოდ მოქმედებენ დნმ-ზე.

2. განიცდის რა ანალოგიურ გარდაქმნებს, თვით ფეროცენის ნაერთები უკავშირდებიან დნმ-ჰისტონური კომპლექსის იმ სამიზნეებს, სადაც ჩვეულებრივ ჯდებიან პან-ების გარდაქმნის პროდუქტები, რითაც ისინი ახდენენ კანცეროგენის ბლოკირებას. ამასთან თვითონ ფეროცენის ნაერთებს არ გააჩნიათ მუტაციების გამოწვევის (მაგ; ალკილირების გზით, როგორიც აქვთ ეპოქსიდებს, იმინებს და სხვ.) უნარი.

ჩვენს მიერ შემოთავაზებული მექანიზმი, რა თქმა უნდა, მხოლოდ არაპირდაპირ მონაცემებზე აგებული ჰიპოთეზაა და მისი დეტალების დადგენა მნიშვნელოვან ბიოქიმიურ კვლევას მოითხოვს.

დასკვნები

1. პროპარგილის სპირტის ლითიუმნაწარმისა და ბენზოილფეროცენის ურთიერთქმედებით სინთეზირებულ იქნა ახალი ანტიკანცეროგენული პრეპარატი ფეროცენი-A (1-ფეროცენილ-1-ფენილ-1,4-დიოქსი-2-ბუთინი) 80-85% გამოსავლიანობით.

2. შემუშავებულ იქნა ფეროცენი-A-ს რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი სისხლის პლაზმაში მიკროსვეტებიანი მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიისა და თხევად-თხევადი ექსტრაქციის გამოყენებით.

3. დადგენილ იქნა ფეროცენი-A-ს ქრომატოგრაფიული ანალიზის ოპტიმალური პირობები სტაციონარული ფაზის სეპარონ-C_{18} და მოძრავ ფაზად ეთანოლი-ფოსფატური ბუფერი ნარევის გამოყენებით. შერჩეულ იქნა სისხლის პლაზმიდან ფეროცენი-A-ს ექსტრაქციის ოპტიმალური პირობები ჰექსანისა და იზოამილის სპირტის ნარევით. დადგენილ იქნა, რომ სისხლის პლაზმის ცილების დენატურაცია და ფეროცენი-A-ს გამოთავისუფლება უკეთ მიმდინარეობს ტუტე არეში.

4. შემუშავებული მეთოდი გამოყენებულ იქნა ფეროცენი-A-ს ფარმაკოკინეტიკის შესწავლისათვის ბოცვრების ორგანიზმში. დადგენილ იქნა, რომ ფეროცენი-A არ განიცდის გარდაქმნას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში და მისი კინეტიკა დაბალი დოზების პირობებში აღიწერება ერთნაწილიანი მოდელით. გამოთვლილ იქნა ფეროცენი-A-ს ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების მნიშვნელობანი.

5. შესწავლილ იქნა ფეროცენი-A-ს ანტიკანცეროგენული მოქმედება ქათმების ორგანიზმში კანცეროგენისა და ფეროცენი-A-ს ერთობლივი მოქმედებისას. დადგე-

ნილ იქნა, რომ ფეროცენი-A-ს სისხლში არსებობა კანცეროგენის აპლიკაციის მომენ-ტში ხელს უშლის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას.

6. დადგენილ იქნა ფეროცენი-A-ს გავლენა კულტურაში ადამიანის ლიმფოციტე-ბის მიტოზურ ინდექსზე: ფეროცენი-A კანცეროგენის თანაობისას ზრდის აღნიშნული უჯრედების მიტოზურ ინდექსს მხოლოდ კანცეროგენის ზემოქმედებასთან შედარე-ბით.

გამოყენებული ლიტერატურის სია

1.ასათიანი ლ.პ. მეტალოცენები და მათი გამოყენება, თბილისი, ცოდნა, 1984, გვ.30.

2. Алтухов Н.М., Башкиров Б.А. Краткий справочник ветеринарного врача, Москва, 1990, с. 46-49.

3.Асатиани Л П., Ломтатидзе З.Ш., Киладзе С.Х., Мецхваришвили С.Ш. Хим.-фарм. журнал, 1984, №5, с.575-576.

4.Байерман К. Определение следовых количеств органических веществ. пер.с английского-М.: Мир, 1987, с.429.

5.Беджер Г.М. Химические основы канцерогенной активности.Москва, Медицина, 1966.

6. Бессарабов Б.Ф. Болезни сельскохозяйственной птицы, изд. Москва, Колос, 1970, с.107.

7.Бидлингмейер Б. препаративная жидкостная хроматография: Пер. с англ.М.:Мир,1990, с.360.

8.Благородов С.Г., Толяков В.М.,Архангельская А.,Петяев М.М. Фосфолипиды печени крыс в динамике химического канцерогенеза. вопр.мед.химии, 1973, 19, №3, с.305-307.

9.Бобр В.М., Козлов Ю.П.Физико-химические асобенности липидов тканей животных при индуцированном химическом канцерогенезе.Тез.докл.симпл.„ Физико-химические ме-

ханизмы злокачественного роста“,М., Наука, 1977, с.33.

10.Бурлакова Е.Б.,Пальмина Н.П. Регуляторная Функция мембран при злокачественном росте.Вестн.АМН СССР, 1982, №3, с.74-86.

11.Волков Е.И., Чернавский Д.С. Биологические следствия Физической Организации Плазматических мембран нормальных и опухолевых клеток. Изв. АН СССР,сер, Биолог, 1981, №1, с.29-42.

12.Волков Е.И.,Полежаев А.А.,Чернавский Д.С.Роль структурных свойств плазматической мембраны и процессов свободнорадикального окисления липидов в регулации деления клеток. В.кн; биоантиокислители в регулации метаболизма в норме и патологии. М., Наука, 1982, с.223-235.

13. Гвердцители И.М., Асатиани Л. П.-Ж. общей химии, 1972, т.42, №9, с.2025-2026.

14.Гвердцители И. М., Ломсадзе Б.А., Асатиани Л. П., Царцидзе М.А., Труди, Тбилис. гос. ун-та. Сер. хим. и Биол., 1981, т.219, с.63-67.

15.Голштейн В.И., Банников Г.А., Чипышева Т.А. Белок, связывающий канцерогены в нормальних и опухолевых

клетках. Вопр. Онкологий, 1973, т.19, №4, с.96-97.

16. Гусев В. Ф., Кононов Г.А. Справочник по болезням птиц, Изд, Колос, Ленинград, 1969, с.58.

17. Дятловицкая Э.В.,Бергельсон Л.Д. Липиды опухолей и их влияние на структуру и функционирование клеточных мембран. Вестн. АМН СССР, 1982, №3, с.42-47.

18. Есакова Т.Д., Тарусов Б.Н. Исследование антиокислительных свойств фосфолипидов при канцерогенезе.Б.сб. Физико-химические механизмы злокачественного роста“, М., Наука, 1970.

19. Кавецкий Р.Е. Механизмы канцерогенеза и антиканцерогенеза. Вопр. онкологии, 1975, т.96, №21, с.3-8.

20. Кивман Г.Я., Рудзит Э. А., Яковлев В.П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов,М, Медицина, 1982, с.255.

21. Киркленд Дж. Современное состояние житкостной хроматографии: Пер. с англ. М., Мир, 1974, с. 328.

22. Котрикадзе Н.Г., Асатиани Л.П., Царцидзе М.А., Ломсадзе Б.А. Сообщ. АН, 1986, т.124, с.161-164.

23. Кузнецова Л.В., Кушнер В. П. Изменение матричной активности ДНК печени крысы ин vitro под влиянием 4-диметиламиноазобензола и его неканцерогенного аналога. Есперементальная онкология, 1980, т.2, №1, с.22-24.

24. Лейбница Э. Штруппе Х.Г. Руководство по газовой хроматографии. М, Мир, 1988, т.2, с. 510.

25. Маевский А.А., Виленчик М.М., Мирсон И.М., Сухоруков Б.И. спектрофотометрическое изучение взаимодействия 3,4-бензпирена и его неканцерогенного изомера с ДНК. Биофизика, 1973, вып.2, с. 371-374.

26. Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология, Сотик, Санкт-Петербург, 1994, с.266-277.

27. Манойлов С.Е. Биохимические основы злокачественного роста, Ленинград, Медицина, 1971.

28. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986.

29. Меклер Л.Б. Механизмы индукции опухолей в свете общей теории онкогенеза. Успехи современ. биологии, 1979, т.85, №1, с.134-151.

30. Миндиашвили Дж. Ш., Асатиани Л.П., Ломсадзе Б.А., Царцидзе М.А., Сообщ. АН ГССР, 1980, т.99, №2, с. 465-468.

31. Митрука Б.М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине, пер. с. польского - М.пер. с польского - М.: Медицина, 1978, с.600.

32. Несмеянов А.Н., Богомолова Л.Г., Андрианова И.Г., Вильческая В.Д., Кочеткова Н.С. Новый препарат (ферроцерон)

для лечения железодефицитной анеми, Хим-фарм журнал, Москва, 1972, т.6, №4, с.61-63.

33. Новиков В.Э., Петрусевич Ю.М., Тарусов Б.Н. Спектральное исследование взаимодействия полициклических углеводородов с липидами животных опухоленосителей. Вестник МГУ, Биол. почвовед., 1975, №5, с.105-106.

34. Перевалова Э.Г., Решетова М.Д., Грандберг К.И. Методы элементорганической химий, Москва, изд. Наука, 1983, с.484-492.

35. Поляков В.М., Ланкин В.З. Изменение состава фосфолипидов в микросомах и митохондриях печени крыс при химическом канцерогенезе. Биохимия, 1977, т.42, №5, с.799-808.

36. Почхидзе М.М., Асатиани Л.П., Рухадзе М.Д., Читиашвили З.Д., Царцидзе М.А. Определение ферроцена-А в сыворотке крови методом ообращенной ВЭЖХ на неподвижной фазе типа C_8. Хим.фарм. журнал, 1998, т.32, №5, с.53.

37. Преснова Ж.Ф., Линберг Л.Ф. и др. Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов. М., 1978, с.65-68.

38. Решетова Э.Г., Грандберг М.Д., Методы элементоорганической химии, с.278.

39. Смолянская А.З., Тугаринов О.А. Распределение 5-фторурацила в крови и органах мышей с опухолями НК и Ак-755. - Антибиотики, 1976, №5, с.448-452.

40. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика М, Медицина, 1980, с.88-92.

41. Стыскин Е.Л., Иуиксон Л.Б., Брауде Е.В. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. М.:Химия, 1986, с.288.

42. Схуимакере П. Оптимизация селективности в хроматографии: Пер. с англ. - М., Мир, 1989, с.399.

43. Филатов А. Н. Андрианова И.Г. Хим.фарм. журнал., 1970, т.4, с.45.

44. Хеишен А., Хупе К.П., Лотмшпайх Ф., Вельтер В. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии. - М.: мир, 1988, с.688.

45. Чернов В.А., Сускова В.С., Серебряков Н.Г., Богомолова Н.С. Сравнительное изучение распределения по органам, В. кн: Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов, М., 1978, с.23-45.

46. Шармунова М., Швару В., Михаелец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии, М.: Мир, 1980, с.295.

47. Шугаев Б.Б. Биткина А.В. - В.кн: Токсикология и гигиена продуктов нефтехимических производств. Ярославль: Яросл. мед. ин-т, 1972, с. 224.

48. Эдди М.Ж., Тайрер Д.Х. Противосудорожная терапия, Москва., Медицина,1983, с.384.

49. Ященко Г.Н., Шашмурина А.А., Аношина Г.М. и др. - Хим. фарм. журнал., 1978, №10, с.68.

50. Armstrong D. W. Micelles in Separation: A Practical and Theoretical Review, Separation and Purification Methods, 1985, vol.14, №2, p. 213-304.

51. Bachur N.R., Hildelbrand R.C., Jaenke R.S. Adriamin and daunorubomicin disposition in the rabbit. J.Pharm. exp. Ther, 1974, vol. 191, №2, p.331-340.

52. Bagley C.M., Bostick F.W., De Vita V.T.Clinical pharmacology of cyclophosphamide.-Cancer Res., 1973, vol.33, №2, p.226-233.

53. Balzano E., Esposite M., Ravazzoni C. et.al. Distributione della daunomicina e dell'a driamicina. Studio comparativo nel topo e determinazione dei livelli urinari e plazmatici di adriamicina nell'uomo.- Rass. Clin Sci., 1973, vol.49, №2, p.59-63.

54. Bartsch H., Montesano R., Tomatis L. The predictive value of mutagenicity assay to asses the carcinogenic risk of chemicals. Nutat. Res., 1976,vol.38, №2, p.100-101.

55. Barret A.J., Dingle J.T. A lysosomal component capable of binding cations and a carcinogen. Biochem.J., 1967, vol.105, №2, p.20.

56. Bildingmeyer B.A. Separation of Ionic Compounds by Reversed-Phase Liquid Chromathography: An Uptade of Ion-Pairing Techniques. J. of Chromathographic Scince, 1980, vol.18, p.525-539.

57. Cabot M.C., Welsh C.I., Ether lipid studies in mouse cells and 3-methylchlolanthrere-transformed clone. Arch. Biochem. Biophys. 1981, vol.211, №1, p.240-244.

58. Calvin M. Carcinogenesis. Naturwissenschaften, 1975, vol.63, №9, p.405-413.

59. Carpenter C. B., Gill T.J., Mann L.T., Jr.-J. Immunol., !967, vol.98, №2, p.236.

60. Conney A.H. Environmental factors influencing drug metabolism.- In: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Ed. La Du. B.N., Mandel G.H., Way E.L. Ballimore; Williams and Wilkins Go, 1971, p. 253.

61. Crooke S.T., Luft F., Broughton A. et.al., Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and microbiologic assay

in a patient with comnpomised renal function.- Cancer, 1977, vol.39, №4, p.1430-1434.

62. Coulston F., Wills J.H. Mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects of pullutants in respect to man. Pure and Apll.Chem., 1975, vol.42, №1-2, p.209-222.

63. Drantz A.F., Coberly J.C., Goldstein J.H. j. Nulchmed, 1964, vol.5, p.40.

64. Drenius S., Das M., Gnosspelius Y. Overal biochemical effects of drug oxidations. Ed. J.R., Gillete, A.H. Conney, G.I. Cosmides, R.W. Estabrook, I.R. Fouts, C.I. Mannering, New Yourk: Academic Press, 1965, p.251-277.

65. Elecko P., Foltinova P., Salisova M. et.al., chem. zwest., 1974, vol.28, №1, p.94.

66. Epton R., Hobcon M.E., Marr G.-J. Organometal. Chem, 1977, vol. 134, №2, p.623.

67. Ekemark A., Shagius K.- Acta chem. scand., 1962, vol.16, p.1136.

68. Fucui J.A. Carcinogenic compounds. The sithesys of substitated O-methylaminoazobenzene derivatives. Chem. Abstr., 1962, vol.57, №12, p.378.

69. Gerhards H.H., Graul E.H. Autoradiographische Untersuchungen uber die Berteilung von ^{3}H-cyclophopamide in der Rattw.- Arzneimittel-Fosch; 1979, vol.20, №5, p.601-607.

70. Gelboin H.V.A. microsome-dependent of benze(a)pyrene to DNA. J. Cancer. Res., 1969, N29, p.1272-1276.

71. Giboloi M., Perrier D. Pharmacokinetics. New. Yourk Marsel Dekker, 1975.

72. Goldstein A., Aranov L., Kalman S.M. Principles of drug action, 2 nd. Ed. New. Yourk. Wiley, 1975.

73. Goldberg L., Martin L.E. - Life Sciences, 1964, vol.3, №12, p.1465.

74. Hanzlic R.P., Kishore V., Tessel R.E.- Ibid., 1978, vol.8, №12, p.753.

75. Hanzlic R.P., Soine W. H.-J. Amer. Chem.Soc.,1978, vol.100, №4, p.1290.

76. Hinze W. L. and Pramamauro E.A. Critical Review of. Surfactant Mediated Phase Separations (Cloud-Point - Extractions): Theory and Aplications, Critical reviews in Analitical Chemistry, 1993,vol.24,№ 2, p.133-137.

77. Huberman E. Mammalian cell transformation and cell-mediated mutagenesis by carcinogenic polycyclic hydrocarbons. Mutat. Res., 1975, vol.29, №2, p.285-291.

78. Hungerford D.A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatmend with hypotonic KCl. Stain Techn., 1965, 40, p.333-338.

79. Iomlinson E., Jefferies T.M. and Riley C.M. Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatography. j.Chromatography,1978,vol.159, p.315-358.

80. Khaledi M. G. Micellar Reversed Phase Liquid Chromatography. Biochromatography, 1988, vol. 3, p.20-35.

81. King M.E., Spector A. Effect of specific fatty acyl enrichments on membrane physical properties detected with a spin Label probe. j. Biol. Chem., 1978, vol.253, №18, p.6493-6501.

82. King H.W.S., Osborne M.R., Belend F.A., Harveyr C., Bedohest K. 8B-dihidroxy-9B, 10B, 10B-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene in an intermediete in the metabolism and binding to DNA of benzo(a)-pyrene. Proc. Nat. Acad. Sci, USA, 1976, vol.73, N8, p.2679-2681.

83. Kinzel V. Krebsauslozung in zweiStufen? Munchen med. Wochenschr., 1981, vol.123, №21, p.867-868.

84. Lifinsky W. Transport and fate of chemicals in evaluation of their carcinogenecity. "Dyn. Exposure and Hazard Assesmend Toxic chem", Ann, Arbor, Mich., 1980, p.437-449.

85. Liska I., Krupcok J., Leclercq P.A. The Use of Solid Sorbents for Direct Accumulation of organic Compounds from Water Matrices- A Re-

view of Solid-Phase Extraction Techniques. J. og High Resolution Chromatography, 1989, vol.12, p.577-590.

86. Madinaveitia J.L. Brit. J. Pharmmacol., 1965, vol.24, p.352.

87. Marina M.G., Carcia M. A.. Micellar Liquid Chromatography with Hybrid Eluents. J. Liquid Chromathograph, 1994, vol.17, №95, p.957-980.

88. Maskens A.P. Confirmation of the two-step nature of chemical carcinogenesis in the rat colon adenocarcinome model. Cancer Res., 1981, vol.41, №3, p.1240-1245.

89. Meyer V.R. Practical High-performance Liquid Chronatography. John Wiley, England, 1994, p.376.

90. Miller J.A.. Carcinogenesis by chemicals: an overview. G.H.A.Clowes Memorial lecture. Cancer Res., 1970, vol.30, N3, p.559-576.

91. Miller E.C., Miller J.A. Mechanisms of chemical carcinogenesis. Cancer, 1981, vol.47, №5, Suppl., p.1055-1064.

92. Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M., Hungerford D.A. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral bloog Expt. Cell. Res., 1960, 20, p.613.

93. Osborne M.R., Thompson M.H., King H.W.S., Brookes P.REtention of tritium during the binding of tritiated benzo(a)pyrene to DNA. Int. J.Cancer, 1975, vol.16, №4, p.659-664.

94. Parke D.V. The biochemistry of foreighcompounds; Oxford: Pergamon Press, 1968.

95. Pavone-Macaluso M., Gebbia N., Biondo F.et al., Permeability of the bladder mucosa to thiotepa, adriamycin and daunomicin in man and rabbits.-Urol. Res., 1976, vol.4, №1, p.9-13

96. Pat. 3387009 (USA), 1958, C.A., 1959, vol.53, 4298.

97. Pat. 3265689 (USA), 1966; c. A vol.65, 13764.

98. Pat. 1158279(Gr. Brit), 1969; Abridgments of Specifications, пер.с английского, c2, x1-12, c.8.

99. Pat. 3511858 (USA), 1970, C.A., 1970, vol.73, 55023.

100. Pat. 2543999 (BRD); C.A., 1977, vol.87, 67314.

101. Pat. 2815930.(BRD); РжХим, 1979, 11П-221.

102. Pochkidze M.Sh, Asatiani L.P., Rukhadze M.D, Chitiashvili Z.J. and Tsartsidze M.A. Determination of ferrocene-A in the blood serum of rabbits using reversed-phase microcolumn HPLC, 1999, vol.13, p.1-4.

103. Pramauro E. Pelizzeti E. Micelles: A Neu Dimension in Analitical Chemistry, Anal. Chem., 1988, vol.7, p. 260-265.

104. Rajewsky M.F. Specificity of DNA damage in chemical carcinogenesis. JARS Sci. Publ., 1980, vol.27, p.41-54

105. Rang H.P. Drug receptors and their function - Nature, 1971, vol.231, p.91-96.

106. Reeve V.E., Gallagher C.H., Raha C.R. The water-soluble and protein-bound metabolites of benzo(a)pyrene formed by rat liver. Biochem. Pharmacol., 1981, vol.30, №7, 749-755.

107. Schnebli H.P. Die Rolle der Plasmamembrane inder malignen transformation. Helv. med. Acta, 1973, vol.36, №5-6, p.371-384.

108. Shyder L.R., Glajch I., Kirkland J.J. Practical HPLC Method Development. John Wiley and Sons, 2 nd ed, 1997, p.280.

109. Stein-Werblowski R. Prostaglandin and cancer. Oncology, 1974, vol.30, p.169-176.

110. Sims R. The metabolic activation of chemical carcinogens. Brit. Med. Bull., 1980, vol.36, №1, p.11-18.

111. Thompson M.H., King H.W.S., Osborne M.R., Brookes P.Rat liver microsomamediated binding of benz(a)pyrene metabolites to DNA. Int. J.Cancer, 1976, vol.17, №2, p.270-274.

112. Tomlinson E., Jefferies T.M. and Riley C.M. Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatography. J.Chromatography,1978,vol.159, p.315-358.

113. Umans R.S., Lesko S.A., Ts' o P.O.P. Chemical linkage of carcinogenic 3-4-benzpyrene to DNA in aqueaua solution caused by 1. Nature, 1969, vol.221, №51, p.763.

114. Wagner H.P. Fundametals of clinical pharmacokinetics. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1975.

115. Warburg D. The metabolism of tumores. N.Y., 1981.

116. Wigley C.B., Thompson M.H., Brookes P. The nature of benzo(a)pyrene binding to DNA in en epithelial cell culture system. Eur. J. Cancer., 1976, vol.12, №9, p.743-545.

117. Willmer W.N. Steroids and surfaces. Biol. Rev., 1961, 36, p.368.

118. Wintersteiger R., Berliz G., Springer H. Derivatisierung in der HPLC mit electrochemischer Detektion, GIT Fach. Lab. 1990, №3, p.286-296.

119. Woodhouse D.L. Further investigation on the interaction oh polycyclic hydrocarbons with opidermal constotuents. Brit. J. Cancer. 1994, №8, p.346.

120. Yeary R.A. - Toxicol. and appl. Pharmacol., 1969, vol.15, p.666.

121. Yesair D.N., Schwartback E., Shuck D.et al., Comparative Pharmacokinetics of daunomycin and adriamycin in several animal species.- Cancer, Res., 1972, vol.32, №6, p.1177-1183.

პროფ. ა.ღლონტის სახელობის
ონკოლოგიის სამეცნიერო ცენტრი

ცნობა

ავადმყოფი ქსაბი
(გვარი, სახელი და მამის სახელი)

სქესი _____ ასაკი _____

კლინიკური დიაგნოზი
კანცეროგენის ფუფუანის ფენოლ-
ში ნეხიოლი

მასალის გამოკვლევის შედეგად მიღებული ჰისტოპათოლოგიური
დიაგნოზი კამისეკვლევი მასალის
მიხედვით ეტაპი ხუთნელი ფაზოვანი
მეზენქიმოძმენოსტოლოგია

ექიმი

«3» II 1999 წ.