

## КВАНТОВИЙ ПОГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГІЮ

Рецензія на монографію І.С. Чекмана «Квантова фармакологія»

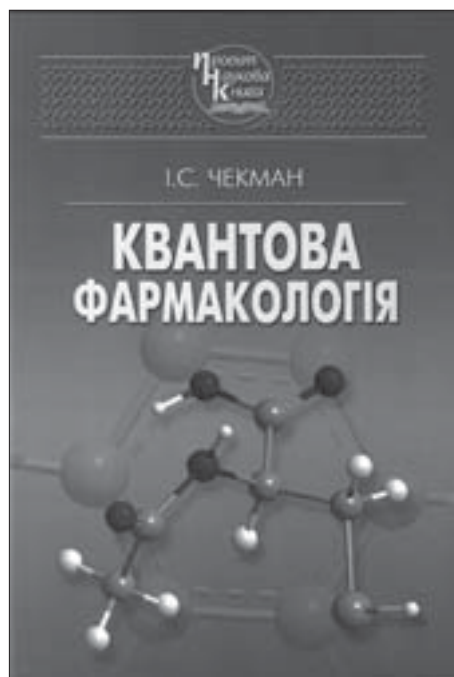
К.: Наукова думка, 2012

---

Ожиданье, ожиданье,  
Ожиданье в голубом,  
В каждом атоме молчанье,  
Обещанье стать плодом.

ПОЛЬ ВАЛЕРІ

Новий науковий напрям — квантова фармакологія — почав розвиватися в 80-х роках ХХ ст. як розділ квантової хімії. Цей процес був природним, оскільки фармакологія вивчає не лише лікувальні й токсикологічні властивості медикаментів, а й механізми їхньої дії, в тому числі квантово-хімічні аспекти. Саме квантово-хімічні методи досліджень надають цінну для фармакологічної практики інформацію про реакційну здатність окремих груп атомів у молекулах лікарських препаратів, що дозволяє прогнозувати фармакологічну активність певних органічних сполук, уникаючи зайвих витрат на експерименти під час пошуку й розроблення нових медикаментів. На жаль, на сьогодні у світовій літературі опубліковано недостатньо результатів досліджень, спрямованих на з'ясування квантово-хімічних механізмів дії лікарських засобів. Тому появу монографії члена-кореспондента НАН і НАМН України, професора, доктора медичних наук, завідувача кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Івана Сергійовича Чекмана «Квантова фармакологія» було дуже схвально сприйнято в колі фахівців. Це перша у світі монографія, в якій узагальнено результати власних і за-



рубежних досліджень щодо вивчення квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів.

У передмові автор наводить визначення квантової фармакології: *«це наука, яка застосовує принципи теоретичної хімії, квантової фізики і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, механізмів їх взаємодії з рецепторами,*

біомолекулами організму для встановлення первинної фармакологічної реакції медикamentів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою більш раціонального застосування їх у клінічній практиці». Можна вносити деякі доповнення та висловлювати побажання щодо цього визначення, однак, виходячи із сучасних позицій, воно є загалом правильним.

У першому розділі «**Механізми фармакологічних реакцій: історичні етапи вивчення**» автор аргументовано акцентує увагу на тому, що в історичному розвитку досліджень механізмів фармакологічної реакції лікарських засобів доцільно виокремити такі етапи:

1. Феноменологічна (фізіологічна) фармакологія.
2. Біохімічна фармакологія.
3. Молекулярна фармакологія.
4. Фізико-хімічна фармакологія.
5. Нанофармакологія.

Ці напрями науки були тим фундаментом, на якому почала формуватися і розвиватися квантова фармакологія. У розділі також детально проаналізовано внесок вітчизняних і зарубіжних учених у розвиток зазначених фармакологічних напрямів.

У другому розділі «**Квантова фармакологія**» узагальнено головні положення цієї науки і визначено такі основні аспекти досліджень:

1. Дослідження просторової будови та електронної структури молекул лікарських засобів. Тут наведено опис методів комп'ютерних розрахунків квантово-хімічних показників молекул за допомогою спеціальних програм. Під час вивчення фармакологічних властивостей лікарських засобів велике значення має вибір квантово-хімічних показників їхніх молекул, які можуть сприяти об'єктивнішому встановленню механізму дії медикamentів. На основі літературних даних і результатів власних досліджень автор акцентує увагу читачів на найбільш інформативних параметрах, таких як: відстані між атомами в молекулі аналізованої сполуки, торсійні кути; розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електро-

нів; розподіл електростатичного потенціалу; енергія зв'язування й електронна енергія молекули; теплота утворення; заряди на атомах; дипольний момент молекули; локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей; значення абсолютної жорсткості молекули.

2. Вивчення кількісної залежності між хімічною структурою молекули та фармакологічною активністю лікарського засобу (метод квантова структура – активність, QSAR). Дослідження в цій сфері спрямовані на встановлення зв'язку між структурою молекули фармакологічного агента і його фізико-хімічними, фармацевтичними, токсикологічними та іншими властивостями.

3. Роль розчинника в механізмі дії препаратів. Оскільки ліки в організмі розчиняються у воді або жирах, під час квантово-фармакологічних досліджень потрібно враховувати вплив розчинника.

4. Визначення фармакофорів лікарських засобів. Фармакофор – це структурний елемент або фрагмент молекули певного просторового розташування, що відповідає за фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, які у свою чергу визначають фармакологічну активність препарату.

5. Розроблення *de novo* дизайну лікарських засобів. Описано синтез нових лікарських препаратів на основі структури молекул-мішеней до цього медикamentу.

6. Прогнозування фармакологічної активності лікарських засобів. У дослідженнях з цього напрямку використовують комп'ютерну програму PASS Inet, яка прогнозує 2468 видів біологічної активності, у тому числі фармакологічні та біохімічні ефекти, мутагенність, канцерогенність, тератогенність тощо.

7. Білок-лігандні взаємодії. Найважливішим підходом до вивчення білок-лігандних взаємодій у ході реакції між фізіологічно активними речовинами препаратів та біомолекулами організму є молекулярний докінг – дослідження структурної й електронної комплементарності макромолекули-біомішені низькомолекулярному ліганду лікарського

засобу з метою ідентифікації ділянки зв'язування й особливостей орієнтації ліганду.

Третій розділ **«Квантово-фармакологічні властивості лікарських засобів»**, у якому узагальнено результати проведених досліджень з вивчення квантово-фармакологічних властивостей різних груп препаратів, вочевидь є найважливішим у монографії. Автор наводить не лише здобутки інших учених та їх оцінку, а й ділиться чималими власними успіхами в галузі квантової фармакології. Значну частину досліджень І.С. Чекман виконав спільно зі співробітниками кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Інституту органічної хімії НАН України, Харківського та Вінницького національних медичних університетів.

І.С. Чекман власним досвідом і конкретними пошуками в цьому напрямі доводить широкі можливості й перспективи використання квантової хімії для потреб фармакології.

У підрозділі *«Серцево-судинні лікарські засоби»* розглянуто квантово-фармакологічні властивості інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, лізиноприл), гіполіпідемічного засобу уфібрату, серцевого глікозиду дигоксину.

Підрозділ *«Медіаторні лікарські засоби»* присвячено аналізу квантово-фармакологічних властивостей адреноміметиків (адреналін, мезатон), похідних апорфіну, адреноблокаторів (атенолол, метопролол, пропранолол, карведилол), ацетилхоліну. Тут наведено важливу залежність, встановлену між квантово-хімічними показниками та альфа<sub>1A</sub>-адреноблокувальною дією похідних апорфіну. Афінітет похідних апорфіну до альфа<sub>1A</sub>-адренорецепторів залежить від величини заряду на двох атомах вуглецю цих хімічних структур.

Ацетилхолін — перший з нейромедіаторів, виділений і досліджений австрійським фармакологом Отто Леві в 1921 р. Ендогенний ацетилхолін бере участь у передаванні нервового збудження в центральній нерво-

вій системі, вегетативних гангліях, парасимпатичних нервових закінченнях. За хімічною структурою ацетилхолін є четвертинною моноамонієвою сполукою, яка в організмі розкладається на холін та оцтову кислоту за участю ферменту ацетилхолінестерази. Незважаючи на тривалу історію фармакологічних досліджень ацетилхоліну, а також численних холінергічних агоністів та антагоністів, квантово-молекулярні механізми дії цих сполук вивчено недостатньо. Тому заслуговують на увагу проведені дослідження зі встановлення основних геометричних, енергетичних та електронних характеристик молекул ацетилхоліну, холіну й оцтової кислоти. Показано, що головними реакційними центрами молекул є атоми кисню і четвертинний азот. Ці речовини належать до жорстких реагентів. Центром протонування й утворення водневих зв'язків у молекулі ацетилхоліну є атом кисню карбонільної групи.

У третьому підрозділі описано квантово-фармакологічні властивості метаболітних препаратів: кверцетину, таурину, тіотриазоліну, яктону, нікотинаміду, ацетилцистеїну, а в четвертому — властивості похідних ксантину: пентоксифіліну та кофеїну. Автор вдало аналізує і зіставляє фармакологічні й квантово-фармакологічні властивості лікарських засобів, наводить приклади вже досягнутих результатів і тих перспектив, які доцільно визначити для вирішення медичних проблем, — з'ясування нових механізмів дії медикаментів з метою задоволення потреб суспільства в нових і бажано вітчизняних лікарських засобах.

У заключному розділі **«Узагальнення»** І.С. Чекман, аналізуючи дані літератури й результати власних досліджень щодо сутності поняття «квантова фармакологія», звертає увагу читача на те, що основи квантової фармакології взаємопов'язані з такими науками, як квантова хімія, квантова фізика, біофізика, медична хімія, біохімія, а застосування сучасних комп'ютерних технологій і програм дає можливість досягти значних наукових результатів.

Багатий ілюстративний матеріал монографії значно поліпшує сприйняття складного тексту, робить його доступнішим для читача. Основні квантово-хімічні показники молекул досліджуваних лікарських засобів подано у вигляді таблиць і рисунків, що значною мірою допомагають читачеві зрозуміти складні процеси взаємодії лікарських препаратів із компонентами біомембрани.

Слід підкреслити, що на основі багатого досвіду вченого і викладача І.С. Чекман зумів стисло, але з глибоким науковим підґрунтям пояснити основні положення квантової фармакології, цікаві й зрозумілі як для пересічного читача, так і для кваліфікованого фахівця. Монографія «Квантова фармакологія» корисна не лише для фармакологів, а й для біологів, хіміків, фізиків, біохіміків та інших спеціалістів, а також для студентів медичних, фармацевтичних, хімічних і біологічних напрямів. Саме молодим науковцям ця монографія допоможе в розумінні механізмів дії лікарських засобів під час розроблення сучасних методів пошуку нових препаратів.

Заслуговує на увагу й об'ємний список літератури переважно останніх років, опрацьованої автором монографії. Він налічує понад 351 джерело, з яких 159 вітчизняних і 192 іноземних.

Оцінюючи монографію І.С. Чекмана «Квантова фармакологія», слід висловити деякі побажання. Зокрема, автору доцільно було б детальніше описати результати досліджень з квантової хімії та квантової фізики, виконаних ученими України, навести приклади отримання нових препаратів із застосуванням квантової фармакології, більшу увагу приділити дослідженням з використанням

квантово-хімічних методів у вивченні токсичних властивостей речовин.

Наприкінці варто зазначити, що квантова фармакологія, як новий науковий напрям, упродовж більш ніж 30-річного періоду свого розвитку, без сумніву, досягла значних успіхів. Як і кожна молода наука, вона має перспективи подальшого розвитку, зокрема за такими напрямками:

- проведення розрахунків квантово-фармакологічних параметрів біомолекул великих розмірів для встановлення їх взаємодії з іншими макро- та мікромолекулами організму;

- урахування оточення середовища, де розвивається лікувальний ефект досліджуваних молекул лікарських засобів, а також їхніх метаболітів, з метою оптимізації умов взаємодії медикаментів і організму;

- вдосконалення методів розрахунку 3D-дескрипторів для врахування особливостей просторової структури молекул лікарських засобів з біомішенями організму;

- підвищення ефективності QSAR-моделювання задля прискореного синтезу нових ефективних лікарських засобів;

- з'ясування механізмів дії лікарських засобів — первинної фармакологічної реакції організму на медикаменти.

Монографія І.С. Чекмана «Квантова фармакологія», як перша і, доцільно зауважити, вдала спроба узагальнити результати досліджень із цієї важливої галузі лікознавства, безперечно, сприятиме розвитку досліджень нових і вже відомих лікарських засобів для оптимального застосування їх у медичній практиці.

І.М. Трахтенберг