



YANGI DORI VOSITALARINING YARATISH ISTIQBOLLARI

Subxanova Sarvinoz Nodirovna

Normuminova Nilufar Alisher qizi

Toshkent davlat stomatologiya instituti

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14800729>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 25-Yanvar 2025 yil

Ma'qullandi: 28-Yanvar 2025 yil

Nashr qilindi: 31-Yanvar 2025 yil

KEYWORDS

Klinik oldi, klinik sinovlar,
struktur-faollik, kimyoviy
sintez.

ABSTRACT

Ushbu maqolada yangi dori vositalarining yaratish istiqbollari, bosqichlari, klinik oldi, klinik sinovlar bosqichi, xalqaro standartlar asosida izlanishlar olib borilishi to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan. Bundan tashqari dori vositalarining kompyuter modellashtirish usullari, nishon organlar va retseptorlarga ta'sirini, gen injinerligi usullaridan foydalangan holda struktur faolliklari bo'yicha axborot berilgan. O'zbekiston Respublikasida yangi dori vositalarini yaratishdagi kamchiliklar haqida qisqacha xulosalar keltirilgan.

Dunyoda aholi sonining, sanoat va ishlab chiqarish hajmining ortib borishi hamda globallashtirish jarayonida inson organizmida yuzaga keladigan patologik jarayonlar natijasida kasalliklar rivojlanishi yangi sifatli va arzon dorilarga talab ham ortib borishiga sabab bo'lmoqda. Yangi dori vositalarini yaratish so'nggi yillarda nafaqat O'zbekistonda, balki butun dunyoda ham o'ziga xos qiyinchiliklar sababli amalga oshirishda sustkashliklar yuzaga kelmoqda. Jumladan, klinik oldi, klinik sinovlar va texnologik jarayonlar uchun katta miqdorda mablag' sarflanishi, original dori vositasini yaratuvchi ilmiy jamoa, klinik sinovlar o'tkazuvchi davolash profilaktika muassasalari va ishlab chiqaruvchi o'rtasida ko'priklarning mavjud emasligi tufayli ishning muddati uzayishiga yoki amalga oshmay qolishiga olib kelmoqda. Ma'lumki, dori vositalarini ishlab chiqish jarayoni ikkita asosiy bosqichni o'z ichiga oladi – klinikadan oldingi tadqiqotlar va klinik sinovlar. Shu bilan birga, klinik sinovlar juda uzoq bosqich bo'lib, bir qator ob'ektiv sabablarga ko'ra uni tezlashtirish qiyin. Shuning uchun dori vositalarini ishlab chiqish jarayonini optimallashtirishga asosiy hissa klinikadan oldingi tadqiqotlar bosqichida qo'shilishi mumkin, bu biz tibbiy kimyo kabi zamonaviy tabiatshunoslik sohasi nuqtai nazaridan tahlil qildik. Sharhda klinikadan oldingi sinov bosqichining asosiy bosqichlari – maqsadni aniqlashdan tortib, kompyuter simulyatsiyasi, genomika va proteomika, virtual va umumiy skrining, kimyoinformatikadagi so'nggi yutuqlarni birlashtirishga qaratilgan dastlabki farmakologik testlarga bo'lgan ma'lumotlar mavjud.

MATERIAL VA METODLAR. Yangi dori vositalari yaratishda o'simliklar, hayvonlar tarkibiy qismlari, kimyoviy sintez yordamida, mikroorganizmlar va gen injinerligi usullaridan foydalangan holda amalga oshiriladi. Yangi dori vositalarini yaratishda hozirgi kunda *in vivo*, *in vitro* va *in silico* usullaridan foydalangan holda butun dunyoda izlanishlar olib borilmoqda.

Ushbu tajribalar xaqlaro *GLP*, *GMP* va *GCP* talablariga javob beradigan tashkilotlarda amalga oshirilishi hozirgi kunda muhim ahamiyat kasb etganligini ko'rishimiz mumkin.

OLINGAN NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI. Yangi dori vositalarini ishlab chiqish har yili butun dunyoda millionlab odamlarning hayotini saqlab qoladi va o'zgartiradi, ammo ularni ishlab chiqish uzoq va murakkab jarayondir. Jumladan Buyuk Brinaniyada har bir yangi dorini ishlab chiqish uchun o'rtacha 1 milliard funt sterlingdan ko'proq mablag' va 10 yildan ko'proq vaqt kerak bo'ladi. Bundan tashqari, laboratoriyada aniqlangan har 10-20 ta dori vositasidan faqat bittasi bemorga yetib boradi, qolganlari esa muvaffaqiyatsizlikka uchraydi. Tibbiyotni yolg'iz rivojlantirish amalga oshirilmassligiga ishonamiz – buning uchun hamkorlik muhim sanaladi. Shuning uchun sog'liqni saqlash sohasidagi innovatorlar, jumladan, akademik olimlar, davolash profilaktika muassasalari, hukumat, biofarmatsevtika kompaniyalari va sog'liqni saqlash sohasi mutaxassislari bilan “bemorlar hayotini o'zgartiradigan yutuqlar”ni kashf qilish umidida ishlaymiz. Biologik faol molekulalarni qidirish strategiyasi asosan ligand molekulasi va maqsadli retseptorning uch o'lchovli tuzilmalari ma'lum yoki yo'qligi bilan belgilanadi. Shu bilan birga, retseptorlarning tuzilishini bilish yanada qimmatlidir, bu to'g'ridan-to'g'ri modellashtirishga imkon beradi (to'g'ridan-to'g'ri emas, faol va faol bo'lmagan birikmalarning strukturaviy xususiyatlarini qiyosiy tahlil qilishga asoslangan) [1]. To'g'ridan – to'g'ri modellashtirish dori vositalarini qidirishda eng samarali yondashuvlardan biridir. Buning ajablanarli joyi yo'q, chunki uning doirasida konformatsiyalar va o'zaro yaqin ligand retseptorlari kompleksining tuzilishi qayta tiklanadi [2]. *Docking* protseduralari ma'lum tuzilmalarning ushbu faol markazga to'ldirilishini baholaydi [3]. Qidiruv uchun ma'lum ulanishlarning mavjud keng ma'lumotlar bazalaridan foydalanish qulay. Ushbu yondashuvni amaliy amalga oshirish uchun ko'plab dasturiy paketlar ishlab chiqilgan [4-6]. *Docking*ning asosiy uslubiy qiyinchiliklari ligand konformatsiyasini hisobga olish, retseptorlarning moslashuvchanligi va baholash funksiyasini qurish bilan bog'liq [7-9]. Bilvosita yondashuvlar asosan “struktur-faollik” (*Quantitative Structure – Activity Relationship (QSAR)*) va farmakofor modellashtirishga asoslangan. Farmakofor tahlilida ba'zi funktsional guruhlar ligand retseptorlari o'zaro ta'siriga asosiy hissa qo'shadi deb taxmin qilinadi, shuning uchun ularni struktura va faollikning o'zaro bog'liqligi uchun javobgar deb hisoblash mumkin. Ko'pincha vodorod va koordinatsion aloqalarni amalga oshirishda potentsial donorlar va qabul qiluvchilar bunday tarkibiy elementlar sifatida ko'rib chiqiladi [10]. Odatda, tahlil ikki bosqich: farmakofor guruhlarini aniqlash va asosiy strukturaviy xususiyatlarni yaxshiroq tushunish uchun bir qator molekulalar yoki ularning kuch maydonlarining faol konformatsiyalarining fazoviy kombinatsiyasini o'z ichiga oladi [11]. Hozirgi vaqtda ushbu yondashuvni amaliy amalga oshirish uchun ko'plab dasturlar ishlab chiqilgan [12-14]. Maqsadlarni aniqlashning turli xil protseduralari mavjud. Ko'pincha molekulyar genetik yondashuvlar genning funksiyasini aniqlash, shuningdek DNK, messenjer RNK yoki oqsil mahsuloti darajasida uning ifodasini yo'naltirilgan o'zgartirish uchun ishlatiladi. Nukleotidlar ketma-ketligini to'liq ketma-ketlashtirishdan tashqari, pozitsion klonlashning EST-replikatsiya bilan belgilangan kutubxonalarini (Expressed Sequence Tags) yaratish va biochip texnologiyasi (microarray) asosida to'qimalarga xos ifodaga ega gen ma'lumotlar bazalarini yaratish kabi zamonaviy texnologiyalar qo'llaniladi [15]. Bu yerda biz ushbu usullarning xususiyatlarini muhokama qilmaymiz, chunki maxsus nashrlar ularga bag'ishlangan [16-18]. Shuni ta'kidlash kerakki,

potentsial maqsadlar sonining sezilarli darajada ko'payishini hisobga olgan holda, patologik holatni rivojlantirish uchun haqiqatan ham javobgar bo'lganlarni tanlash muammosi mavjud. Genlarni yo'naltirilgan "nokaut qilish" (*Targeted Gene Disruption – TGD*) usulini, *mRNK*ni "antisens" bilan qamal qilish yoki uning ribozim oligonukleotidlari bilan katalitik parchalanishi orqali ma'lum bir oqsil ifodasini pasayishini, oqsil funktsiyalarini past molekulyar og'irlikdagi regulyatorlar yoki aptamerlar bilan qamal qilishni ta'kidlash mumkin. Funktsional klonlash usullarini [19], bioinformatika [20] va kimyogenomikani rivojlantirishga katta umidlar bor – bu ko'plab kimyoviy moddalar va biologik maqsadlarning xilma – xilligini bog'lash uchun mo'ljallangan maydon (chegarada-barcha ligandlarning barcha retseptorlarga nisbatan faolligini o'rganish) [21]. Kompyuter modellashdan oqilona foydalanish nomlangan empirik bog'liqliklarni qurishdan qochishga imkon beradi [22] va yangi birikmalar to'plamlarini maqsadli ravishda yaratishga imkon beradi. Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, retseptorning uch o'lchovli tuzilishi yoki retseptorlari kompleksining ligandlari to'g'risida ma'lumotlarning mavjudligi to'g'ridan-to'g'ri modellashni (tuzilishga asoslangan dizayn) amalga oshirishga imkon beradi, xususan *de novo* dizayn [23]. Maqsad tuzilishini bilish dori vositalarining biologik faol konformatsiyasini va o'zaro ta'sir paytida uning fazoviy yo'nalishini aniqlash orqali optimallashtirishni tezlashtiradi [24]. Keyinchalik, qoida tariqasida, davriy sikllar takrorlanadi, jumladan kompyuter tahlili, ligand dizayni, ularning sintezi, biologik testlar (retseptorlari kompleksining ligand tuzilishini sozlash mumkin), natijada qoniqarli xususiyatlarga ega yangi yetakchi birikmalar paydo bo'ladi [25]. Bunday usullar diabetga qarshi dori – darmonlardan [26] OIV terapiyasiga qadar turli xil dori-darmonlarni yaratish uchun keng qo'llaniladi [27]. Dori-darmonlarni aniqlash jarayoni kasallikning organizmdagi biologik jarayonlarni qanday o'zgartirishini kuzatishdan boshlanadi. Kasallikni davolash uchun yangi dori vositalariga nomzodlar nazariy jihatdan 5000 dan 10 000 gacha kimyoviy birikmalarni o'z ichiga olishi mumkin. Ular ichidan o'rtacha 250 ga yaqini laboratoriya sinovlari, sichqonlar va boshqa tajriba hayvonlari yordamida keyingi bosqichga o'tadi. Odatda, ulardan 10 ga yaqini odamlarda o'tkaziladigan klinik sinovlargacha yetib kelsa, 1-2 ta original preparat sifatida amaliyotga joriy qilinishi mumkin. Tufts dori vositalarini ishlab chiqishni o'rganish markazi tomonidan 1980 va 1990-yillarda o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, birinchi bosqich sinovlarini boshlagan dorilarning atigi 21,5 foizi oxir-oqibat marketing uchun ruxsat etilgan. 2006 yildan 2015 yilgacha bo'lgan davrda muvaffaqiyat darajasi 9,6% ni tashkil etdi. Farmatsevtika rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan yuqori nosozliklar "yemirilish darajasi" muammosi deb ataladi. Yangi dori vositalarini o'rganish davomida quyidagi ketma-ket pasayib borish tartibida izlanishlar davom ettirib boriladi: klinik oldi sinovlar – 56%, klinik sinovlar I fazasi – 15%, II faza – 15%; III faza – 6%, registrasiyadan oldingi bosqich – 6% va registrasiya bosqichida – 1% qismigina amalga oshadi [28]. Hozirgi paytda klinik oldi bosqich sinovlari yakunlanib, klinik bosqichga o'tishga moddiy hamda hukumat darajasida ushbu bosqichda e'tibor kamaygan aritmiyaga qarshi [29-33], depressiyaga qarshi [34-38], tutqanoqqa qarshi [39-45], nevrologik faollikka ega [46-52] dori vositalarining amaliyotga tatbiq etilishi cho'zilib kelmoqda.

Dori-darmonlarni ishlab chiqishda *GLP* talablari asosida birikmaning kimyoviy tarkibi, fizik-kimyoviy, analitik tahlil usullari, *in vivo* hamda *in vitro* farmakologik tahlil usullari, *GMP* talablari asosidagi texnologik jarayonlari va *GCP* talablari asosida klinik sinov o'tkazuvchi ilmiy jamoaning ehtiyotkorlik bilan qaror qabul qilishi qimmatga tushadigan

muvaqqiyatsizliklarning oldini olishi uchun zarurdir. Ko'pgina hollarda, ongli ravishda dastur va klinik sinov dizayni yaratilishi kuzatilishi mumkin bo'lgan salbiy natijalarni oldini oladi. Klinik oldi sinovlar orqali yangi dori vositasining o'tkir zaharliligi, samarali terapevtik dozasi, terapevtik ta'sir doirasini aniqlash, surunkali zaharliligi, umumiy farmakologik xossalari va tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan preparat bilan taqqoslash ishonchli natijalarga erishishda katta rol o'ynaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Taylor, R. D., Jewsbury, P. J., & Essex, J. W. (2002). A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 16(3), 151–166. <https://doi.org/10.1023/a:1020155510718>
2. Zsoldos Z., Sabo I., Sabo Z., Johnson A. P. // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 2003. Vol. 666-667. P. 659.
3. Sippl W. (2002). Development of biologically active compounds by combining 3D QSAR and structure-based design methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 16(11), 825–830. <https://doi.org/10.1023/a:1023888813526>
4. Seifert M. H. J., Wolf K., Vitt D. // *Biosilico*. 2003. Vol. 1. № 4. P. 143.
5. Stahl M. // *Perspectives Drug Discov. Des.* 2000. Vol. 20. № 1. P. 83.
6. Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B., & Irwin, J. J. (2002). Lead discovery using molecular docking. *Current opinion in chemical biology*, 6(4), 439–446. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(02\)00339-3](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(02)00339-3)
7. Zsoldos, Z., Reid, D., Simon, A., Sadjad, S. B., & Johnson, A. P. (2007). eHiTS: a new fast, exhaustive flexible ligand docking system. *Journal of molecular graphics & modelling*, 26(1), 198–212. <https://doi.org/10.1016/j.jmgn.2006.06.002>
8. Hawkins, P. C., Skillman, A. G., & Nicholls, A. (2007). Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *Journal of medicinal chemistry*, 50(1), 74–82. <https://doi.org/10.1021/jm0603365>
9. Mohan, V., Gibbs, A. C., Cummings, M. D., Jaeger, E. P., & DesJarlais, R. L. (2005). Docking: successes and challenges. *Current pharmaceutical design*, 11(3), 323–333. <https://doi.org/10.2174/1381612053382106>
10. Ghose A. K., Wendoloski J. J. // *Perspectives Drug Discov. Des.* 1998. Vol. 9-11. P. 273.
11. Mason, J. S., Good, A. C., & Martin, E. J. (2001). 3-D pharmacophores in drug discovery. *Current pharmaceutical design*, 7(7), 567–597. <https://doi.org/10.2174/1381612013397843>
12. Kurogi, Y., & Güner, O. F. (2001). Pharmacophore modeling and three-dimensional database searching for drug design using catalyst. *Current medicinal chemistry*, 8(9), 1035–1055. <https://doi.org/10.2174/0929867013372481>
13. Dixon, S. L., Smondyrev, A. M., & Rao, S. N. (2006). PHASE: a novel approach to pharmacophore modeling and 3D database searching. *Chemical biology & drug design*, 67(5), 370–372. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2006.00384.x>
14. Patel, Y., Gillet, V. J., Bravi, G., & Leach, A. R. (2002). A comparison of the pharmacophore identification programs: Catalyst, DISCO and GASP. *Journal of computer-aided molecular design*, 16(8-9), 653–681. <https://doi.org/10.1023/a:1021954728347>
15. Jones D. A., Fitzpatrick F. A. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999. Vol. 3. № 1. P. 71.
16. Lindsay M. A. (2005). Finding new drug targets in the 21st century. *Drug discovery today*, 10(23-24), 1683–1687. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03670-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03670-6)

17. Matson R. Applying Genomic and Proteomic Microarray Technology in Drug Discovery. New York, 2005.
18. He, T., Jin Kim, Y., Heidbrink, J. L., Moore, P. A., & Ruben, S. M. (2006). Drug target identification and quantitative proteomics. Expert opinion on drug discovery, 1(5), 477–489. <https://doi.org/10.1517/17460441.1.5.477>
19. Kley N. (2004). Chemical dimerizers and three-hybrid systems: scanning the proteome for targets of organic small molecules. Chemistry & biology, 11(5), 599–608. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.09.017>
20. Ambesi - Impiombato A., di Bernardo D. // Curr. Bioinform. 2006. Vol. 1. № 1. P. 3.

