

*... каким бы я был теперь  
несчастливым человеком, ес-  
ли бы смолоду не приобрел  
известный запас знаний и  
вкус к ним.*

Честерфилд «Письма к сыну»

# ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

**В.Г. ГРАНИК**

**В.Г. ГРАНИК**

## ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Москва  
«Вузовская книга»  
2001

*Граник Владимир Григорьевич* — доктор химических наук, профессор,  
заведующий отделом медицинской химии  
Государственного Научного Центра «НИОПИК».

**Граник В.Г.**

Основы медицинской химии. — М.: Вузовская книга, 2001. — 384 с.  
ISBN 5-89522-167-X

Учебное пособие состоит из трех основных разделов. Первый раздел, названный «Общие и теоретические проблемы», представляет собой модифицированный курс «Общей фармакологии» и посвящен обычному рассмотрению вопросов фармакокинетики и фармакодинамики, являющихся предметом курсов фармакологии, предназначенных для студентов-медиков, хотя и в несколько сокращенном и более приспособленном для понимания химиков объеме. Кроме того, в эту часть учебника введены важные для химиков разделы, связанные с типами связей, обуславливающих взаимодействие биологически активных веществ с рецепторными системами, даны сведения о нейромедиаторах, метаболизме, проблемах фармакологии, связанных со стереохимией лекарственных соединений. Здесь же обобщены данные о концепции антиметаболитов, рассмотрены основные вопросы биохимии. Базисные понятия биохимии, такие как свойства ферментов, гликолиз, цикл лимонной кислоты, перенос электронов, свойства нуклеиновых кислот, витаминов, гормонов и т.д., также включены в эту главу. Второй раздел — «Избранные группы лекарственных препаратов» посвящен отдельным группам лекарств, причем особое внимание уделено известным в настоящее время данным по механизмам их действия.

И, наконец, в третьей части — «Синтезы некоторых лекарственных препаратов» приведены данные, касающиеся методов получения более чем 100 лекарств, используемых в настоящее время в медицинской практике с кратким обсуждением особенностей их фармакологического действия и тех химических процессов, которые применяются при их синтезе. Поскольку книга предназначена для химиков, она содержит весьма обширный иллюстративный материал, включающий большое количество химических формул, схем разнообразных химических процессов и таблиц, в которых приведены данные о физических и физико-химических свойствах органических соединений.

Учебник предназначен для исследователей, работающих в области медицинской химии, студентов и аспирантов, специализирующихся в области поиска новых лекарственных средств.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Основной целью настоящего учебника (или, быть может, учебного пособия) является попытка осмыслить и обобщить имеющиеся в литературе данные по некоторым теоретическим проблемам фармакологии, увязать их с фундаментальными основами биохимии, рассмотреть отдельные (наиболее используемые) группы лекарственных средств.

Книга названа «Основы медицинской химии» и ее материал, в значительной мере, основан на предшествующей монографии автора «Лекарства», с тем, однако, отличием, что этот учебник предназначен именно для химиков, причем для тех химиков, (в первую очередь, студентов и аспирантов) в работе которых центральное место занимают проблемы медицинской химии, связанные с поиском новых биологически активных соединений. Именно поэтому в данном учебнике обобщены некоторые (далеко не все и далеко не в полной мере) материалы, охватывающие теоретические проблемы фармакологии, включающие сведения о рецепторах, медиаторах, антиметаболитах, переносе биологически активных соединений через мембраны и других фундаментальных биологических вопросах. Базисные понятия биохимии, такие как свойства ферментов, метаболизм, гликолиз, цикл лимонной кислоты, перенос электронов, свойства нуклеиновых кислот, коферментов, витаминов, гормонов и др., также, включены в книгу. В главе «Избранные группы лекарственных препаратов» рассмотрены отдельные группы лекарств, причем особое внимание уделено известным в настоящее время данным по механизмам их действия. Далее следует глава, посвященная синтезу отдельных избранных лекарственных средств; при этом, рассмотрены синтезы более 100 лекарственных препаратов, которые в настоящее время применяются в медицинской практике. Поскольку учебник ориентирован на химиков, материалы иллюстрированы химическими формулами практически всех упоминаемых в тексте веществ и, в большей или меньшей степени, подробным обсуждением химических особенностей рассматриваемых соединений.

Автору хотелось бы верить, что книга найдет своего читателя. Во всех случаях автор с благодарностью отнесется к советам и критическим замечаниям, которые, конечно же возникнут при анализе предложенного материала.

И, в заключение, хотелось бы выразить благодарность всем тем, кто помогал мне в процессе написания и оформления данной монографии. Это — коллектив отдела медицинской химии ГНЦ РФ «НИОПИК», который я имею честь возглавлять уже в течение многих лет. Это — сотрудники, которые прочитали и критически оценили всю книгу или отдельные ее части — ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук В.А. Паршин, ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук С.Ю. Рябова, доктор химических наук, профессор Н.Б. Григорьев, ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук А.И. Боканов. Особая благодарность — ведущему научному сотруднику, кандидату химических наук В.А. Макарову, который на протяжении всего периода работы над этой книгой участвовал в обсуждении всех ее глав и оказывал неоценимую помощь в оформлении рукописи.

В.Г. Граник. Апрель 2001 г., Москва.

## ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемая Вашему вниманию книга не является традиционным учебником, поскольку важный предмет рассмотрения — фармакология, не является прямой специализацией тех, для кого этот учебник предназначен. «Основы медицинской химии» — именно так определена специфика данной книги, хотя, конечно, отнюдь не всем химикам этот учебник может оказаться полезным. Контингент будущих читателей может быть определен следующим образом — это студенты и аспиранты, выбравшие своей специальностью медицинскую химию — область химии, в основном, органической химии, главными направлениями которой являются поиск новых эффективных лекарственных средств, исследование зависимости типа и уровня биологической активности от структуры исследуемых соединений, изучение вопросов о химических и (или) физико-химических основах действия лекарств на живой организм, исследование механизма взаимодействия лекарств с биологическими структурами.

Совершенно очевидно, что такие исследования могут проводиться только совместно химиками и фармакологами и их успех во многом зависит от того, насколько ученые этих специальностей в состоянии понять друг друга, наметить и реализовать общие планы, т.е. насколько они профессионально готовы к сотрудничеству. В этом отношении осознанный и направленный подход к синтезу биологически активных веществ требует от химика понимания основ фармакологии, некоторых элементов биохимии, знания важнейших проблем этих наук. Без этого химику, занимающемуся поиском лекарств остается только «слепой скрининг», в котором весь расчет — исключительно на удачу и который, поэтому, как правило, малоэффективен, неконструктивен и непроизводителен.

Именно с целью создания необходимого взаимодействия между химиками и биологами и написан настоящий учебник. Подчеркнем еще

раз — это учебник для химиков. Поэтому фармакологический материал изложен во многом по-иному, чем в учебниках фармакологии, здесь много больше химических формул, более подробно обсуждаются химические и физические взаимодействия, более детально рассмотрены такие проблемы как ионизация, стереохимия, метаболические пути, основы биохимии и др., чем это принято (и необходимо) при издании учебников для фармакологов и врачей. Конечно, это создает определенные недостатки в изложении материала и многие фармакологические проблемы рассматриваются и недостаточно полно, и недостаточно углубленно. Целый ряд биологических проблем рассматривается с точки зрения их полезности для изучения процессов, связанных с направленным синтезом лекарств. Это рассмотрение в большей степени основано на монографиях и обзорных публикациях, чем на оригинальных работах; в то же время последние, также, используются для иллюстрации поисковых исследований, хотя и в ограниченной степени.

В соответствии с практикой написания учебников по фармакологии, книга состоит из двух больших разделов. Первый из них, который фактически является «Общей фармакологией», рассматривает проблемы фармакокинетики и фармакодинамики, с включением глав, обсуждающих вопросы рецепторологии, рассмотрения свойств и функций медиаторов, метаболизма, концепции антиметаболитов, переноса электронов и цикла лимонной кислоты. Некоторые частные проблемы: регуляция функции норадренергических нейронов, ингибирование ангиотензин-конвертирующего фермента, биологические функции оксида азота, строение и функции нуклеиновых кислот, анаболические процессы, тоже рассматриваются в тех или иных разделах общей части. Второй раздел учебника, который может рассматриваться как «Частная фармакология», обобщает материалы, касающиеся избранных групп лекарственных препаратов. За основу здесь взята классификация лекарств, предложенная в фундаментальном труде академика РАМН М.Д. Машковского, которая представлена в начале книги и которая является наиболее удобной для рассмотрения проблем, существенных для химиков-органиков, деятельность которых направлена на поиск биологически активных веществ. Третий раздел посвящен описанию синтезов более 100 лекарственных средств, применяющихся в настоящее время в медицинской практике.

## Классификация лекарственных средств

Итак, что же такое лекарство? Определений лекарств много, все они в той или иной мере отражают особенности применения химических веществ, индивидуальных или смесей соединений для охраны здоровья. Лекарствами можно назвать соединения природного или синтетического происхождения, используемые для профилактики, диагностики или модификации функционирования отдельных органов, биологических структур в организме человека или животного. Другое определение связано с так называемой избирательной токсичностью — в этом случае лекарствами называются химические соединения, синтетические или природные, которые оказывают влияние на определенные клетки, не затрагивая своим воздействием других, даже близко примыкающих клеток.

Проблема классификации лекарств является важной и серьезной проблемой, т.к. создание порядка в таком многообразии в настоящее время необходимо для исследований рациональных подходов как к применению известных, так и созданию новых лекарственных средств.

В фундаментальном труде М.Д. Машковского «Лекарственные препараты» предложены следующие основные группы лекарственных средств:

1. Лекарственные средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему (ЦНС).
2. Лекарственные средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы.
3. Средства, действующие преимущественно на чувствительные нервные окончания.
4. Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему.
5. Средства, усиливающие выделительную функцию почек.
6. Средства, стимулирующие и расслабляющие мускулатуру матки.
7. Средства, регулирующие метаболические процессы.
8. Антигипоксанты и антиоксиданты.
9. Иммуномодуляторы и иммунокорректоры
10. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства.
11. Препараты для лечения онкологических заболеваний.
12. Рентгеноконтрастные и другие диагностические средства.

Здесь приведены только наиболее важные с нашей точки зрения группы лекарственных соединений, которые наиболее часто используются в медицине.

Следует, однако, отметить, что существует и значительно более обширная и детализированная классификация — «Международная классификация лекарственных средств» Всемирной организации здравоохранения.

Тем не менее, мы полагаем, что именно классификация М.Д. Машковского наиболее целесообразна для данной монографии, и при рассмотрении различных лекарственных средств мы будем придерживаться именно классификации М.Д. Машковского.

## ГЛАВА I

### ОБЩИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Взаимодействие лекарств с системами организма основано на образовании их связи с различными биосубстратами. Это первоначальное взаимодействие определяет дальнейшие эффекты вплоть до наступления лечебного действия. Понятно, что начальной стадией всей совокупности сложнейших процессов, протекающих в организме после введения лекарственного средства, является доставка его к месту действия, распределение его по органам и тканям, превращение в различные вещества и комплексы, накопление лекарства и продуктов его трансформации в различных структурах организма и, наконец, его выведение.

Лишь после введения лекарственного средства в организм и создания его оптимальной концентрации в органах и тканях можно ожидать эффективного ответа, зависящего от характера препарата, механизма его действия, способности его вызывать те или иные эффекты.

В настоящее время фармакологию, в соответствии с вышесказанным, подразделяют на два основных раздела — фармакокинетику, исследующую основные проблемы, связанные с всасыванием, распределением, депонированием, метаболизмом и выведением лекарств и фармакодинамику, рассматривающую биологические эффекты введенного препарата и изучающую механизмы его биологического действия.

#### I-1. Фармакокинетика

##### 1-1.А. Всасывание

Очевидно, что для того, чтобы лекарство могло начать действовать, оно должно тем или иным путем быть введено в организм. Пути введения разделяют на энтеральные — это способы, при которых лекарственный препарат, прежде чем попасть в общий кровоток, поступает в

желудочно-кишечный тракт и парэнтеральные — всасывание, минуя желудочно-кишечный тракт.

К энтеральным способам введения относятся оральное (через рот), сублингвальное (под язык) и ректальное (через прямую кишку).

Лекарства, всасывание которых произошло в ротовой полости и прямой кишке, в значительной степени поступают в общий кровоток, пройдя через примыкающие капиллярные сети, и не подвергаются действию многих ферментов, например ферментов печени. Например, нитроглицерин, быстро и полно всасывается в ротовой полости (сублингвальное введение) и его действие существенно сильнее в этом случае, чем при приеме внутрь. В случае оральных препаратов всасывание происходит (за счет простой диффузии), как правило, в тонкой кишке, реже — в желудке. Два активных (биохимически) барьера находятся на пути таких лекарств в общий кровоток. Это кишечник и печень, где активно действуют соляная кислота (в желудке), гидролитические (пищеварительные) ферменты и микросомальные ферменты печени и где большинство лекарств, в той, или иной мере подвергаются метаболизму. Основные пути всасывания — пассивная диффузия (для липофильных веществ), транспорт с участием переносчиков, включая активный транспорт, пиноцитоз и фагоцитоз (см. I-1.Б.2). Поскольку системное действие вещества развивается только после его поступления в общий кровоток, необходима характеристика, которая бы определяла в какой степени такое поступление реализуется. Такой количественной характеристикой является биодоступность, характеризующая количество неизменного вещества, достигшее плазмы крови, относительно исходной дозы лекарственного средства. Другими словами, биодоступность — это оценка потерь препарата при преодолении различных барьеров, ферментативной дегградации и депонировании (см. I-1.В). Для получения информации о биодоступности измеряют площадь под кривой, отражающей зависимость изменения концентрации вещества в плазме крови от времени. По этой же кривой определяют время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови.

Парэнтеральные пути введения — подкожный, внутримышечный и внутривенный. Наиболее быстрый эффект достигается при внутривенном введении, медленнее эффект развивается при введении под кожу и в мышцу. Биодоступность при внутривенном введении принимают за 100%. В некоторых случаях, при необходимости, вещества, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (см. I-1.В) вводят под оболочки мозга, в настоящее время все большее распространение получают трансдермальные (действующие при нанесении на кожу) лекар-

ственные формы, которые обеспечивают медленное и постоянное всасывание и, соответственно, возможность поддерживать стационарную концентрацию в плазме крови. Например, в наше время применяется трансдермальная форма нитроглицерина — препараты, наносимые на кожу оказывают резорбтивное действие — так называется действие вещества после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани. Как видно из вышесказанного, для воздействия на организм лекарство должно преодолеть целый ряд биологических мембран и скорость и эффективность всасывания, равно как и распределение лекарств по органам и тканям, находятся в зависимости от тех физико-химических свойств соединений, которые определяют их способность проникать через мембраны, от свойств самих мембран, защищающих те или иные клетки организма и от свойств целого ряда систем, обеспечивающих (или предотвращающих) такое проникновение.

### I-1.Б. Строение клетки. Распределение лекарств в организме. Типы биологических мембран. Ионизация и липофильность

Прежде чем приступить к рассмотрению важнейшего вопроса о доставке лекарственных веществ к «месту действия», следует кратко остановиться на строении клетки, т.к. без хотя бы поверхностного знания ее архитектуры, весьма трудно воспринимать обсуждение целого ряда проблем. Например, выше уже упоминалось о микросомальных ферментах, таких способах переноса веществ через мембраны, как пиноцитоз и фагоцитоз, обсуждались мембраны клеток капилляров, печени, кишечника. Без общего представления о строении клетки вся эта информация не может восприниматься осознанно.

#### I-1.Б.1. Строение клетки

Клетки являются структурными и функциональными единицами живых организмов. Они окружены клеточными (другое часто встречающееся название — плазматическими) мембранами, важной характеристикой которых является избирательная проницаемость. Мембраны представляют собой липидно-белковые структуры, которые обеспечивают, в частности, защиту клетки от вторжения чужеродных и токсичных веществ. Внутреннее пространство клетки называется цитоплазмой — именно здесь протекает основная масса ферментативных процессов, обеспечивающих клеточный метаболизм. Клетки подразделяют на два больших класса: прокариотические — это клетки одноклеточных микроорганизмов — бактерий и эукариотические — клетки многоклеточных

животных, включая человека, растения. Для прокариотических клеток характерны относительно простые механизмы репродукции и передачи генетической информации, клетки бактерий растут, пока не увеличатся вдвое по размерам, затем делятся на две идентичные дочерние клетки, каждая из которых содержит точную копию генетического материала (дезоксирибонуклеиновой кислоты — ДНК — сведения о нуклеиновых кислотах см. I-3.Е.1.е) родительской клетки. Структурные элементы клеток прокариотов: одна хромосома — двуцепочечная молекула ДНК; рибосомы, в состав которых входят рибонуклеиновые кислоты (РНК) и функцией которых является синтез клеточных белков. В рибосомах содержатся, конечно, и многочисленные белковые молекулы, обладающие ферментативной активностью. Рибосомы часто образуют целые группы, называемые полисомами. В цитоплазме большого количества бактерий содержатся гранулы, в которых запасаются питательные вещества, необходимые для жизнеобеспечения бактерий — это крахмал и жиры. В водной фазе цитоплазмы — цитозоле находятся растворимые соединения — неорганические соли, ферменты, соединения являющиеся «строительными блоками» — предшественниками макромолекул. И что особенно важно — даже у таких простейших организмов, как бактерии существует «разделение труда» внутри клетки — клеточная стенка является защитным барьером, клеточная мембрана — транспортирующим элементом, обеспечивающим поступление полезных веществ внутрь клетки, а ненужных или вредных — наружу, а также запасание химической энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) (см. I-3.Е). В цитоплазме протекает множество ферментативных химических реакций, необходимых для образования клеточных компонентов.

Конечно, эукариотические клетки устроены несравнимо сложнее. Для этих клеток, в первую очередь, характерно наличие окруженного мембранами ядра со сложной внутренней структурой, которое содержит почти всю ДНК клетки. Окружение ядра — ядерная оболочка, состоящая из двух близко расположенных мембран, которые через определенное время сливаются друг с другом, образуя при этом ядерные поры, необходимые для обмена различными веществами между ядром и цитоплазмой. Внутри ядра расположено ядрышко с высоким содержанием РНК и именно здесь осуществляется первый этап синтеза рибосом. В остальной части ядра распределен хроматин, состоящий из ДНК, РНК и специфических белков, который перед делением — митозом, собирается в гранулярные тельца — хромосомы. Эукариотические клетки содержат определенное число хромосом. Например, в соматических клетках человека (соматическая нервная система — часть нервной системы

позвоночных и человека, представляющая собой совокупность чувствительных — афферентных и двигательных — эфферентных — нейронов, иннервирующих скелетные мышцы) имеется 46 хромосом. После репликации — копирования родительской ДНК — дочерние хромосомы расходятся, попадают в дочерние клетки (в результате сложной последовательности событий деления — митоза), а хроматин вновь распределяется по всему ядру. Важнейшими органеллами клеток являются митохондрии — «силовые установки», поставляющие энергию. Митохондрии имеют две мембранные системы — гладкую, которая окружает всю митохондрию и внутреннюю, складчатую (выступающие внутрь складки называются кристами). Внутреннее пространство митохондрий заполнено гелеподобным веществом — матриксом. В митохондриях находится большой набор ферментов, благодаря которым реализуется окисление питательных веществ до  $\text{CO}_2$  и воды. Окислительные процессы сопровождаются выделением энергии, которая используется для синтеза АТФ — главного соединения, запасующего энергию и диффундирующего после образования во все части клетки для выполнения необходимой работы (см. I-3.Е). В цитоплазме всех эукариот имеется сложный трехмерный лабиринт мембранных каналов, называемый эндоплазматическим ретикуломом (ЭР), складки и ответвления которых заполняют всю цитоплазму. Внутреннее пространство каналов, называется цистернами, которые служат для транспортировки различных веществ, преимущественно из клетки во внешнюю среду, и иногда служат хранилищами питательных веществ. В шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме (существует еще и его гладкая разновидность)\* находится множество рибосом, где идет биосинтез белков. Последние проталкиваются внутрь цистерн и выводятся во внеклеточное пространство. Клеточные продукты из ЭР поступают в тельца Гольджи — скопления пузырьков, окруженных мембранами, которые собираются в «секреторные пузырьки» и далее, разрываясь, выбрасывают содержимое наружу. Этот способ переноса веществ из клетки во внеклеточную среду называется экзоцитозом и именно он используется, например, для переноса компонентов изнутри клетки, где они синтезируются, к внешней клеточной стенке. В пузырьках другого типа — лизосомах содержатся гидролитические ферменты, главная функция которых — гидролиз ненужных для клетки белков, полисахаридов, жиров.

\* При разделении гладких и шероховатых разновидностей эндоплазматического ретикулеума центрифугированием выделяются микросомы — сферические структуры, обладающие теми же свойствами, что и нативный ЭР и использующиеся поэтому для экспериментальных исследований.

Как это ни поразительно, но такие «ненужные» соединения собираются именно в лизосомах, что обеспечивает избирательность процесса гидролиза без деградации соединений, необходимых для функционирования клетки. Другой пример такой избирательности — пероксисомы — микротельца, где и образуется (ферментативно) и расщепляется (ферментом каталазой) перекись водорода. При этом, остальное содержимое клетки защищено от разрушающей активности перекиси. В клетке находится, также, микрофиламенты — нити из соединенных белковых молекул (актина и миозина), участвующие в создании напряжения, возникающего при сокращении мышц и перемещении внутриклеточных структур и микротрубочки — плотно упакованные нити белковых молекул —  $\alpha$ -тубулина и  $\beta$ -тубулина — участвующие в транспорте веществ из тела клетки к концам клеточных отростков — аксонам. Они участвуют, также, в процессах, происходящих при делении клеток. Передвижение клеток обеспечивается специальными подвижными структурами, называемыми ресничками и жгутиками. В цитоплазме содержатся, также, гранулярные тельца, не окруженные мембранами. Главные из них — рибосомы (функция — биосинтез белков из аминокислот), гранулы гликогена — запасные источники энергии, особенно, в клетках печени и мышц. Макромолекулы гликогена — это сильно разветвленные цепи, образованные молекулами глюкозы. Укажем также, что в цитозоле (водная фаза цитоплазмы) зукариот содержатся ферменты, белки, аминокислоты, нуклеотиды, метаболиты, образующиеся при распаде и биосинтезе макромолекул, коферменты, АТФ и аденозиндифосфат (АДФ). С внешней стороны плазматической мембраны многие клетки покрыты клеточной оболочкой, содержащей полисахариды, липиды, белки на наружной стороне, которые могут принимать и узнавать различные сигналы. Здесь находятся «участки распознавания», узнающие клетки того же типа, способные прикрепляться друг к другу (для создания необходимой структуры тканей). Здесь же находятся рецепторные участки, узнающие и связывающие гормоны (см. I-3.Е.1.д) — химические посредники, секретлируемые определенными клетками в кровь. Очень важно, что имеются и специальные участки, препятствующие взаимодействию с чужеродными тканями и органами.

### I-1.Б.2. Распределение лекарства. Биологические мембраны

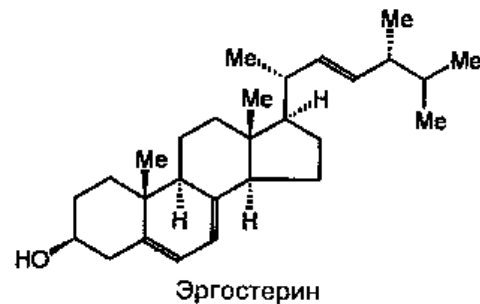
После всасывания и абсорбции вещества попадают в кровь, которая разносит их по органам и тканям, и в зависимости от их физико-

химических свойств, типов преграждающих биологических барьеров и др., они распространяются, как правило, весьма неравномерно, в тех или иных органах и тканях.

В этом отношении весьма важны связи, возникающие между лекарственным средством и биосубстратами — нейтральные молекулы в наибольшей степени накапливаются в липидах, катионы — в рибонуклеиновых кислотах и гликопротеинах, обладающих кислотными свойствами, анионы — в альбумине — белке, содержащем 109 катионных и 120 анионных групп. Несмотря на преобладание анион-содержащих фрагментов, альбумин связывает именно анионы, вероятно из-за большей пространственной доступности своих катионных группировок. Фактор избирательности распределения играет огромную роль для активности лекарственных средств. Например, тетрациклины преимущественно накапливаются в клетках бактерий, но не млекопитающих. Суть в том, что проницаемость цитоплазматических мембран бактерий для тетрациклинов выше, что вызывает ингибирование рибосомного синтеза белка у бактерий, приводящее к их гибели, при не слишком значительном токсическом эффекте на клетки хозяина. Другой пример: большинство опухолевых клеток захватывает урацил много активнее, чем здоровые клетки — отсюда эффективное применение в качестве противоопухолевого средства 5-фторурацила.

Понятно, что распределение лекарств в организме критически зависит от их способности проникать через биологические мембраны, от свойств этих мембран, их типов. К числу особенностей строения мембран относится то, что они состоят из фосфолипидного бислоя, части мембран могут быть покрыты белковым слоем, который иногда пронизывает ее насквозь, образуя поры или каналы. Белки определяют и функциональные свойства мембран и отвечают за прием и трансформацию химических сигналов гормонов, нейромедиаторов, факторов роста, и участвуют в транспорте ионов. Липиды мембран состоят из лецитина (фосфатидилхолина), триацилглицеринов (обычные жиры), жирных кислот и холестерина. Обычно наружная поверхность бислоя — это нейтральные липиды, в то время как на внутренней стороне сосредоточены отрицательно заряженные компоненты. Обязателен избыток ионов кальция, обеспечивающий стабилизацию мембран и функционирование ионных каналов. Конечно, мембраны различных клеток различны. Так, мембраны животных клеток — это, в основном, фосфолипиды, кроме того, в жирах этих мембран имеется холестерин, в структуру жиров входит фрагмент арахидоновой кислоты (см. II-1.Е).

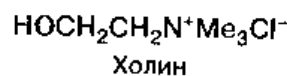




Необходимый компонент мембран грибов — эргостерин, а клеточные мембраны бактерий содержат аминокислоты, и белковые фракции, к одной из которых присоединена ДНК одиночной бактериальной хромосомы. Содержат они, также, РНК, пермеазы и ферменты, синтезирующие клеточную стенку.

Мембраны, через которые необходимо проникнуть веществу для проявления биологической активности, разделяются на несколько типов. Наиболее простые мембраны, состоящие из липидов и белков — мембраны, перенос через которые осуществляется за счет простой диффузии. Очевидно, что в этом случае скорость переноса определяется различием концентраций вещества (или веществ) по обе стороны мембраны и процесс может протекать только до выравнивания концентраций, т.е. до достижения равновесия. Для этих мембран характерно, что скорость проникновения вещества через мембрану зависит, как правило, от липофильности соединения и тем выше, чем более жирорастворимо переносимое через мембрану вещество (до определенного предела — см. I-1.Б.3).

Для второго типа мембран характерно наличие специфической системы, облегчающей перенос соединения через мембрану, т.е. способствующей диффузии. И в этом случае равенство концентраций приводит к остановке процесса проникновения. В этом случае также отсутствует потребление энергии при транспорте. Однако, различие с первым типом мембран заключается в том, что возможен перенос, причем облегченный перенос, соединений, которые без переносчика проникнуть через мембрану не могут. Например, диффузия молекулы холина (средство для лечения заболеваний печени) через мембраны первого типа практически невозможна из-за наличия тетраалкиламмониевой группы (целочисленный положительный заряд), но специфический переносчик быстро доставляет холин в эритроциты и другие клетки.



Понятно, что проницаемость этих мембран ограничивается, например, способностью переносчика к насыщению — в этом случае даже если имеются различия в концентрациях переносимого вещества по обе стороны мембраны, процесс заторможен.

Существенно, что ингибирование переноса зачастую может быть достигнуто при наличии структурно сходных с основным субстратом веществ. С другой стороны, очень важно, что переносчики обладают высокой химической специфичностью и в некоторых случаях способны «узнавать» свой субстрат даже при наличии в среде структурных аналогов (даже стереоизомеров). Дополнительным примером (наряду с холином) переноса через такие мембраны является транспорт D-глюкозы в эритроциты человека (также и других сахаров — D-маннозы, D-ксилозы, D-арабинозы), причем весьма важно, что L-сахара этим путем транспортироваться не могут.

Еще один весьма важный вид мембран — мембраны, через которые возможен транспорт против градиента концентрации, так называемый активный транспорт, который требует потребления энергии, для которого также свойственна способность переносчика к насыщению и который, как это свойственно для энергетически зависимых процессов, зависит от температуры. Примеров активного транспорта весьма много, приведем некоторые из них: транспорт катионов калия и натрия в клетки млекопитающих (положительный заряд ионов натрия и калия препятствует возможности проникновения их через мембраны путем простой диффузии). По той же причине выведение почечными канальцами различных ионизированных веществ нуждается в активном транспорте. Тем же способом бактерии захватывают неорганические ионы, сахара и аминокислоты. Накопление различных веществ некоторыми органеллами протекает также с участием мембран этого типа — это относится к накоплению в митохондриях ионов натрия, калия, кальция и магния против градиента концентрации и накопление йода щитовидной железой. Следует указать, что для активного транспорта используются различные ферменты, такие как, например,  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  АТФаза для переноса этих ионов во все клетки, или  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  АТФаза для переноса кальция в мышечные клетки. Интересно, что регулирование проницаемости мембран эритроцитов для углекислого газа осуществляется специальным ионообменным белком, а проницаемость мембран нервных и мышечных клеток изменяется при взаимодействии ацетилхолина с холинорецептором.

Здесь уместно указать, что существуют и не совсем обычные, «непрямые» способы проникновения веществ через клеточные мембраны.

В первую очередь, к ним относятся пиноцитоз и фагоцитоз. При пиноцитозе мембрана образует «впячивания», которые далее преобразуются в пузырьки. Мембрана восстанавливается и эти пузырьки оказываются вне клетки, если они образовывались на внутренней стороне мембраны или внутри клетки — если они возникли на внешней её поверхности. Таким образом, вещества находившиеся вне клетки попадают внутрь и наоборот. Таким образом через мембрану проникают молекулы, которые по своим размерам слишком велики для диффузии. Сходство с пиноцитозом имеет и фагоцитоз — это проникновение еще более крупных молекул. Ферменты и гормоны как бы выдавливаются из клеток в виде пузырьков, окруженных липидными мембранами. Это, например, способ, который используется организмом для «выдавливания» гидролитических ферментов поджелудочной железы в виде, так называемых, зимогеновых гранул. Таково же происхождение пузырьков, в которых медиатор центральной нервной системы — ацетилхолин — высвобождается из нервных окончаний и гранул, в виде которых другой медиатор — норадреналин выделяется из мозгового вещества надпочечников.

Весьма интересен процесс активного транспорта аминокислот из мочи в почечные канальцы — здесь участие в процессе принимает фермент — глутамилтрансфераза, который катализирует образование из аминокислот и глутатиона  $\gamma$ -глутамилпроизводных, уже способных (в отличие от аминокислот, находящихся в цвиттерионной форме) проникать в клетку. Далее — гидролитическое расщепление и регенерация исходных молекул.

Наконец, укажем еще и на мембраны четвертого типа имеющие те же свойства, что и мембраны первого типа, но отличающиеся определенным размером пор — здесь примером являются почечные клубочки, пропускающие любые молекулы, размеры которых (~3 нм) меньше, чем молекулы альбумина.

Итак, перенос через липопротеидные мембраны осуществляется различными способами. Очевидно, что для простых мембран, для проникновения через которые не требуется потребления энергии, диффузия крайне затруднительна для ионов — и потому, что мембрана имеет заряд, вследствие чего разноименные ионы «прилипают» к ней, а одноименные ионы отталкиваются от нее, и потому, что ионы в организме гидратированы, что многократно увеличивает их размеры.

Особо следует сказать о проникновении лекарств (и вообще ксенобиотиков) в мозг. Диффузия в мозг затруднена сильнее, чем в любые другие ткани организма. Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), защи-

шающий мозг от посторонних веществ имеет наиболее плотное перекрывание клеток и, будучи «проходим» для многих липофильных соединений, совершенно непроницаем для ионов. Однако, это — в норме. При воспалительных процессах картина меняется и многие вещества уже могут проходить ГЭБ. После преодоления ГЭБ вещество должно еще проникнуть через мембраны внутри мозга и распределиться по его отделам. Такие высоколипофильные соединения, как аминазин, тиопентал, ДДТ даже после перорального введения обнаруживаются в сером веществе, а через некоторое время накапливаются в белом веществе головного мозга.

### I-1.Б.3. Проблемы ионизации и липофильности биологически активных соединений

Как видно из вышесказанного, проблемы ионизации и липофильности — весьма важные проблемы для проникновения веществ через различные мембраны и, конечно, они существенны не только для неорганических катионов, но и для всех молекул соединений, рассматриваемых как биологически активные. Очевидно, что степень ионизации органических молекул в растворах определяется их структурой. Четвертичные соли, например, ионизированы полностью, вне зависимости от pH окружающей среды. Сильные кислоты и щелочи в растворах также ионизированы стопроцентно. Это, однако, совершенно нехарактерно для органических (не четвертичных) соединений, являющихся, как правило, достаточно слабыми кислотами и основаниями. Степень ионизации этих соединений характеризуется их константой ионизации  $K_a$ : для равновесий типа



рассмотрение проводится одинаково и величина константы ионизации вычисляется для ионизации оснований А, как

$$K_a = \frac{[A][H^+]}{[AH^+]}$$

для ионизации кислот АН, как

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

Для удобства кислотность и основность характеризуется величиной  $pK_a = -\lg K_a$  и из приведенных уравнений следует, что чем в большей степени кислота АН диссоциирует на ионы в выбранной среде, тем больше величина  $K_a$  и тем меньше величина  $pK_a$ . В таблицах даны примеры величин  $pK_a$  для различных кислот и оснований и из приведенных

данных следует ряд выводов, позволяющих оценить, какие структурные изменения приводят к увеличению (уменьшению) кислотности и основности органических соединений. Как видно из таблиц, введение в молекулу органической кислоты электроноакцепторных заместителей приводит к увеличению ее кислотности, а электронодонорных — к снижению этого параметра. Для оснований картина соответственно обратная — электроноакцепторы дают снижение, а электронодоноры — повышение основности. Таким образом, варьируя заместители в кислотах и основаниях, можно управлять степенью их ионизации, т.е. количеством ионизированных форм в растворах, что, зачастую, весьма важно для проявления биологической активности, в частности, за счет изменения проникновения веществ через мембраны и за счет различного взаимодействия с мембранами нейтральных и ионизированных молекул.

Таблица 1

## Константы ионизации кислот и оснований

Кислоты	$pK_a$	Основания	$pK_a$
HCl	< 0	NaOH	> 14
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	- 2	Гуанидин	13,6
HCOOH	3,75	Пирролидин	11,22
CF <sub>3</sub> COOH*	- 0,26	Метиламин	10,63
CCl <sub>3</sub> COOH*	0,65	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	9,37
CHCl <sub>2</sub> COOH*	1,29	NH <sub>3</sub>	9,25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	4,20	Пиридин	5,23
CH <sub>3</sub> COOH*	4,76	Анилин**	4,60
HCN	9	п-нитроанилин**	1,00
Фенол*	10	п-аминофенол**	5,50
п-нитрофенол*	7,23	—	—
п-аминофенол*	10,23	—	—
п-метоксифенол*	10,21	—	—

\* Для кислотных агентов введение электроноакцепторных групп (см. CH<sub>3</sub>COOH и CF<sub>3</sub>COOH, CCl<sub>3</sub>COOH и т.д.) приводит к резкому снижению величины  $pK_a$  и, соответственно, повышению кислотности. То же для фенола ( $pK_a$  10) и нитрофенола ( $pK_a$  7,23). Введение же электронодонорной группы (NH<sub>2</sub> или OCH<sub>3</sub>) приводит к снижению кислотности.

\*\* Введение нитрогруппы (сильный электроноакцептор) резко снижает основность, а оксигруппы (сильный электронодонор в ароматическом цикле) ее повышает.

Весьма важной характеристикой кислот и оснований является степень их ионизации при определенных pH раствора, которая рассчитывается по уравнениям:

$$\text{для кислот} \quad \frac{100}{1+10^{(pK_a-pH)}}$$

$$\text{для оснований} \quad \frac{100}{1+10^{(pH-pK_a)}}$$

Например, для нитрофенола с  $pK_a = 7,23$  при pH 7,23 имеется 50% аниона, а при pH 8,23 он ионизирован более чем на 90%

В таблице даны степени ионизации кислот и оснований при определенной разнице  $pK_a$  и pH

$pK_a - pH$	Степень ионизации кислот АН %	Степень ионизации оснований А %
- 6	99,9999	0,00009999
- 5	99,999	0,000999
- 4	99,99	0,00999
- 3	99,90	0,0999
- 2	99,0	0,99
- 1	90,0	9,1
0	50,0	50,0
1	9,1	90,9
2	0,99	99,0
3	0,0999	99,9
4	0,00999	99,99
5	0,000999	99,999
6	0,0000999	99,9999

Как уже указывалось, молекулы испытывают затруднения при проникновении через липофильные мембраны, и в тех случаях, когда биологическое действие осуществляется за мембраной, липофильность молекулы играет весьма значительную роль. Было установлено, что для проявления биологической активности липофильность в ряду сходных по структуре веществ должна отвечать определенному оптимуму, вытекающему из простого уравнения.

$$\log 1/c = k (\log P) - k^1 (\log P)^2 + k^2$$

где  $c$  — концентрация препарата, вызывающая стандартную биологическую реакцию,  $P$  — коэффициент распределения препарата между жировой и водной фазами (в настоящее время принято измерять коэффициенты распределения с использованием октанола в качестве «жировой» фазы),  $k$ ,  $k^1$  и  $k^2$  — константы.

Для удобства использования вместо  $\log P$  используют величины

$$\pi = \log P_x - \log P_n$$

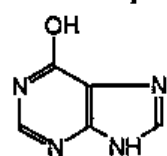
( $P_x$  — коэффициент распределения замещенного вещества — заместитель  $X$ ,  $P_n$  — незамещенного), т.е.  $\pi$  — величина, пропорциональная свободной энергии перехода соединения из водной фазы в октанол. Из этого уравнения следует, что зависимость между биологическим действием и коэффициентом распределения носит параболический характер и оптимальный уровень активности достигается при каких-то определенных (различных для различных рядов) величинах коэффициента  $P$ . Максимальная липофильность особенно важна для наркоза, общих анестетиков. Для веществ, обладающих низким уровнем гидрофильности, например, для сульфамидов при небольшом повышении липофильности активность возрастает, а при дальнейшем повышении падает. Напротив, для пенициллинов и цефалоспоринов активность сначала усиливается при снижении липофильности и падает при дальнейшем ее уменьшении. Понятно, что если бы липофильность была единственным параметром, от которого зависело бы биологическое действие, изыскание новых лекарств являлось бы не такой уж сложной проблемой. Однако это не так. Существует множество факторов, определяющих биологическое действие. К ним относятся и электронные свойства заместителей, и стерические характеристики молекулы в целом. Попытка учесть это привела к новым уравнениям типа

$$\log 1/c = k^1 (\log P) - k^2 (\log P)^2 + k^3 \sigma + k^4 E_s + k^5$$

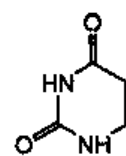
где  $\sigma$  — константы заместителей, определяющие их электронодонорные или электроноакцепторные свойства,  $E_s$  — стерическая константа, зависящая от объема молекулы.

Следует отметить, что изменение липофильности веществ, то есть повышение возможности проникновения через мембраны первого типа (простая диффузия) и поиск соединений, способных к переносу через мембраны с использованием переносчиков — важные пути изыскания биологически активных соединений. Так, информация о транспорте в клетку таких соединений, как гипоксантин, урацил — необходимых

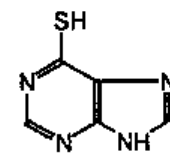
блоков для синтеза ксантина и нуклеиновых кислот, явилась основой для получения известных противоопухолевых препаратов 6-меркаптопурина и 5-фторурацила.



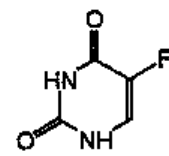
Гипоксантин



Урацил



6-Меркаптопурин



5-Фторурацил

Здесь уместно также отметить, что способность некоторых поверхностно активных соединений повреждать цитоплазматические мембраны бактерий использована для создания антибактериальных средств в ряду четвертичных аммониевых солей, имеющих гидрофобные заместители с длинной алкильной цепью (обычно  $C_{12}$  и более). Например, цетилтриметиламмоний бромид:



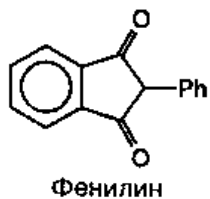
Механизм действия подобных соединений связан, по-видимому, с образованием больших пор в мембранах, через которые из клеток выходят крупные молекулы и клетки перестают функционировать.

Необходимо отметить, что при исследовании производных акридина было установлено, что именно максимально ионизированные соединения в этом ряду обладают максимальной бактериостатической активностью. Так, показано, что из исследованных аминокридинов высшей активностью обладает 9-аминокридин, который при pH 7,3 ионизирован на 99%. Именно концентрация катиона (а не общее количество соединения) определяет бактериостатическое действие производных акридина. Сейчас уже ясно, что аминокридины интеркалируют в ДНК (см. 1-2.А) и ингибируют ДНК-полимеразу бактерий путем связывания с матричной ДНК. Оба этих механизма обусловлены возможностью связывания производных акридина с ДНК, которое усиливается ион-ионным взаимодействием, характерным именно для катионов.

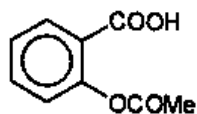
### 1-1.В. Депонирование, выведение, метаболизм

Когда говорят, что поступление лекарственного вещества к месту действия является одним из важнейших факторов проявления им биологической активности, необходимо иметь в виду, что по пути следования вещества в организме неизбежна частичная потеря этого соединения по различным причинам. Поступающие в организм вещества

задерживаются в различных местах — депонируются, причем место депонирования зависит от структуры соединения. Уже указывалось, что нейтральные молекулы депонируются в липидах, катионы — в основном, в рибонуклеиновых кислотах и гликопротеинах, анионы — в альбумине. В жировых клетках, например, накапливаются такие высоколипофильные соединения, как тиобарбитураты. Рибонуклеиновые кислоты обладают сродством к основаниям, и некоторые производные акридина, имеющие основные центры, накапливаются в РНК. Способность связывать лекарства характерна для целого ряда белков, наиболее важен в этом отношении альбумин. Альбумин связывает сульфамидные препараты, пиразолоновые анальгетики. Очень важно для применения лекарств в практике знать соотношение, в котором различные лекарства способны связываться с альбумином. Например, совместное применение антикоагулянта фенилина и аспирина весьма опасно, т.к. последний вытесняет фенилин из альбуминового депо, концентрация фенилина повышается, проявляется его повышенное антикоагулянтное действие и возможны кровотечения.

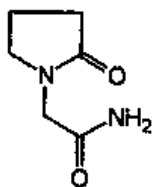


Фенилин



Аспирин

Понятно, что одним из путей потерь лекарственного препарата в организме является его выведение; нужно сказать, что этот процесс весьма индивидуален, зависит от типа и структуры препарата. Как правило, в неизменном виде препараты выводятся из организма лишь частично — перед выведением наиболее часто имеет место трансформация препаратов за счет гидролиза, окисления, различных ферментативных процессов. В очень редких случаях такие превращения протекают лишь в незначительной степени. Например, известный ноотропный препарат пирацетам (ноотропил), в основном, выводится из организма не измененным.



Пирацетам

Выведение лекарств происходит различными путями. При выведении с мочой употребляется для характеристики процесса специальный параметр — почечный клиренс ( $Cl_r$ )

$$Cl_r = \frac{C_u \cdot v}{C_p}$$

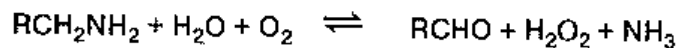
где  $C_u$  — концентрация вещества в моче, мкг/мл,  $C_p$  — концентрация вещества в крови, мкг/мл,  $v$  — скорость мочеотделения, мл/мин.

В нефроне (основной структурный элемент почки, почки состоят из 1,2 млн. нефронов, нефрон имеет U-образную форму, представляет собой пористую трубку внутри другой — непористой) происходит несколько процессов, благодаря которым происходит выделение лекарств и их метаболитов из почек. Кровь, попадая в почки, фильтруется в клубочках (мембраны 4 типа), где задерживаются все низкодисперсные вещества, высокомолекулярные соединения, в том числе большая часть белков. Эта фильтрация — важнейший механизм почечной элиминации. Отфильтрованную часть почечные каналцы частично возвращают в кровь (полезные вещества), частично через мочеточник в мочевой пузырь. Скорость выведения лекарств почками существенно зависит от связывания их белками плазмы крови. Из крови многие лекарства попадают в печень, где они частично подвергаются биотрансформации и в неизменном виде и (или) в виде метаболитов (в том числе и конъюгатов) выводятся с желчью или возвращаются в кровь. Выделившиеся в кишечник с желчью вещества могут выделяться с калом, всасываться обратно в кровоток или метаболизироваться ферментами желчи кишечника. Экскреция лекарств с желчью зависит от молекулярной массы, состояния функций печени, степени связывания препаратов с белками. Другие пути выведения: с выдыхаемым воздухом, слюной, потом, слезами, половыми секретами.

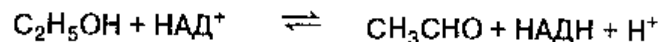
Однако важнейшее направление потерь препаратов — это химическая инактивация — метаболизм. Условно пути метаболизма делят на метаболические процессы I и II фазы. В I фазе в результате различных ферментативных процессов исходные препараты превращаются в более гидрофильные соединения. Весьма значительное участие в этих процессах принимает цитохром P450, представляющий собой набор гемопротеиновых ферментов, регулирующий скорость выведения химических веществ из организма и инактивирующий, в частности, ксенобиотики. В числе наиболее значимых в обсуждаемом отношении ферментативных процессов находятся окислительные процессы, относящиеся к N- и S-окислению, дезаминирование, гидроксирование с

образованием спиртов (С-гидроксилирование алифатических соединений) и фенолов (С-гидроксилирование ароматических систем), О- и N-деалкилирование и др

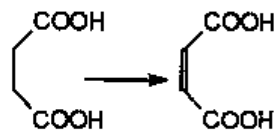
В качестве примера можно привести широко распространенный в организме процесс дезаминирования под действием окислительных ферментов — моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы (ДАО). Действие МАО будет обсуждаться ниже, поскольку этот фермент участвует в деградации катехоламинов — медиаторов центральной и периферической нервной системы, и ингибиторы этого фермента проявляют значительную биологическую активность. Результаты действия МАО можно представить следующей схемой:



Следует отметить, что в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) печени могут протекать и другие процессы — дехлорирование (окислительно-восстановительное), образование первичных аминов с участием таких ферментов, как нитроредуктаза и азоредуктаза. Галогенсодержащие соединения в печени образуют связи по меркаптогруппе глутатиона. Еще один важнейший процесс связан с окислением первичных и вторичных спиртов под воздействием алкогольдегидрогеназы с превращением их в карбонильные соединения. Например:

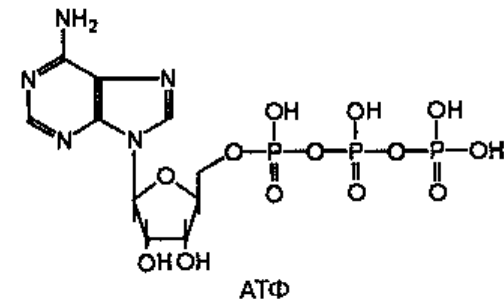


Сукцинатдегидрогеназа при участии кофактора  $Fe^{2+}$  превращает янтарную кислоту в малеиновую:

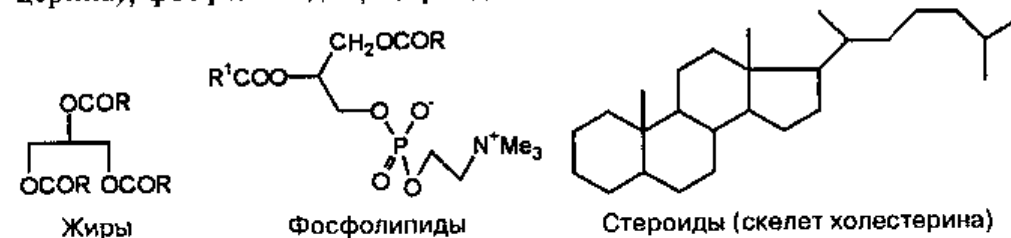


Говоря о метаболизме, нельзя не упомянуть о метаболизме углеводов и липидов — важнейших для функционирования живого организма процессах. Главная фаза метаболизма углеводов — гликолиз. Гликолизу подвергается гликоген — животный крахмал, являющийся основным запасом глюкозы в организме. Гликолиз глюкозы может протекать без участия кислорода,  $НАД^+$  (никотинамидадениндинуклеотид) при этом восстанавливается, окисляя анион глицеральдегид-трифосфата в фосфоенолпируват, а образующийся  $НАДН$  восстанавливает последний до лактата. Всего гликолиз состоит из 11 стадий, на каждой используется свой специфический фермент, и в результате при окислении одной молекулы глюкозы образуются две молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), яв-

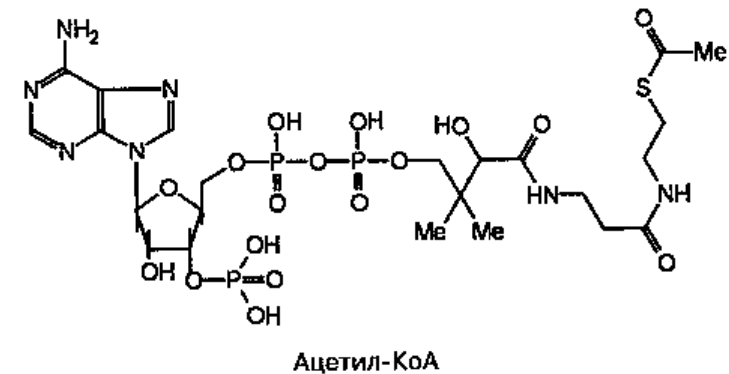
ляющегося главным аккумулятором химической энергии и ее универсальным переносчиком (более подробно о гликолизе — см. 1-3.Е.1)



Метаболизм липидов включает окисление жиров (сложных эфиров глицерина), фосфолипидов, стероидных соединений.

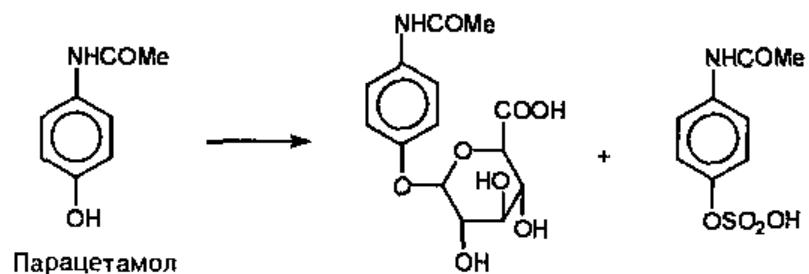


Окисление жиров протекает в митохондриях с образованием ацетилкофермента А (ацетил-КоА), являющегося «топливом» для цикла трикарбоновых кислот (цикл лимонной кислоты или цикл Кребса), обеспечивающего перенос электронов с участием цитохромной дыхательной цепи (о цикле лимонной кислоты — цикле Кребса см. 1-3.Е.1 б).



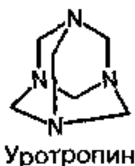
После образования в процессе первой фазы метаболизма, соединений, имеющих активные функциональные группы ( $ОН$ ,  $NH_2$ ,  $COOH$  и т.д.), во второй фазе имеет место конъюгация с участием этих групп, приводящая к еще более гидрофильным системам, которые быстро выводятся с мочой. К примеру, ацетилсалициловая кислота превращается

в салициловую, которая за счет фенольного гидроксила превращается в конъюгаты. Аналогично, (тоже из-за наличия фенольного гидроксила) из известного препарата — парацетамола в организме образуются глюкуронид и эфир серной кислоты

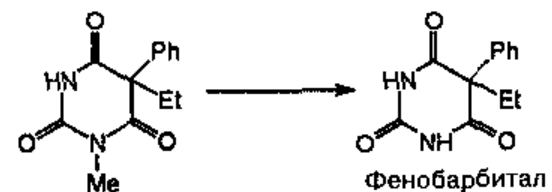


Из последнего примера понятно, что деление метаболизма на фазы весьма условно и имеются (как парацетамол) препараты сразу образующие конъюгаты, равно как и такие вещества, которые проходят только I фазу и выводятся из организма почками без конъюгации.

Метаболизм лекарственных средств, по большей части, является способом инактивации лекарства в организме. Однако, имеется и достаточно большое количество случаев, когда в процессе метаболических превращений образуются соединения, обладающие более значительной биологической активностью. Зачастую, однако, их (метаболиты) нельзя использовать непосредственно по различным причинам. Например, они не могут эффективно доставляться к месту действия (проникать через соответствующие мембраны), недостаточно устойчивы, чтобы выступать в качестве индивидуального лекарственного средства и др. В то же время знания об истинных лекарствах чрезвычайно важны, т.к. они открывают возможность направленного синтеза на основе понимания того, какая из структур является наиболее подходящей (наиболее комплементарной) для взаимодействия с той или иной рецепторной системой. Таким примером может служить известный уроантисептик уротропин, являющийся, в сущности, средством доставки формальдегида, образующегося из него под действием кислоты в мочевых путях.

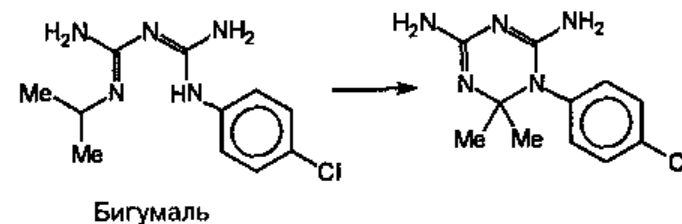


Хлоралгидрат  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$  в организме превращается в соответствующий спирт — трихлорэтанол  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , а 1-метилфенобарбитал легко в ЭР печени превращается в фенобарбитал.

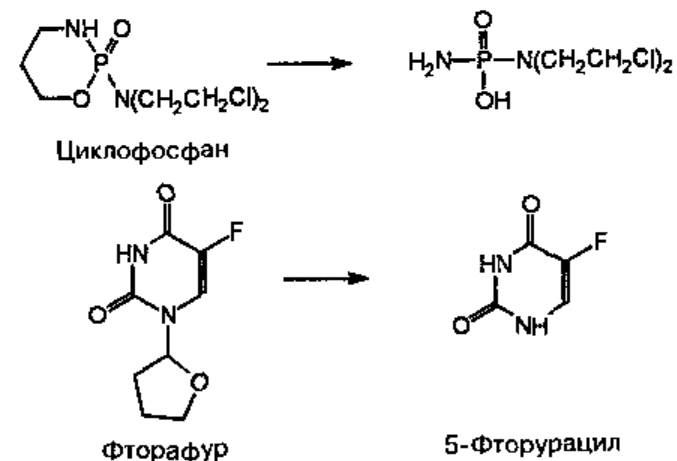


Тот же процесс характерен и для ряда других N-метилпроизводных гетероциклов.

Истинное лекарство — производное дигидротриазина образуется в организме при применении известного противомалярийного средства бигумалья.

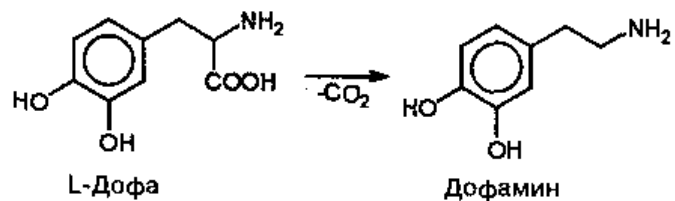


Аналогичные процессы, связанные с образованием более активных соединений, наблюдаются при использовании противоопухолевых препаратов — циклофосфана и фторафура (в последнем случае образуется известный препарат 5-фторурацил).

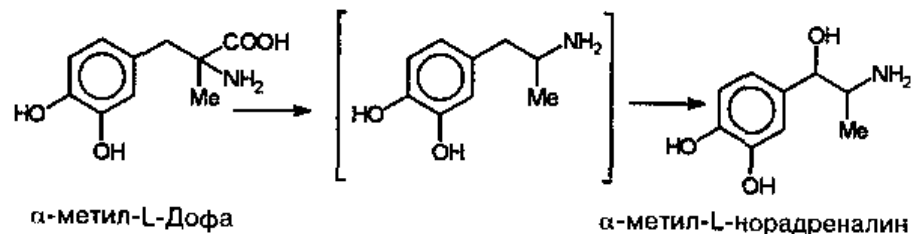


Еще ряд примеров, касающихся образования высокоактивных соединений при метаболизме: известно, что болезнь Паркинсона развивается при недостатке дофамина в мозге. В то же время использование самого дофамина в качестве лекарственного средства для этой цели практически невозможно, т.к. он не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — мембраны, защищающей мозг от действия ксенобиотиков. В то же время аминокислота L-ДОФА, проникающая через

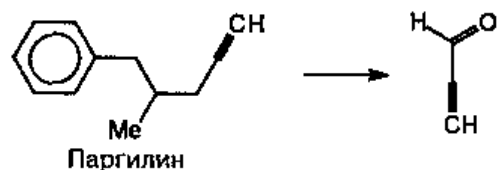
ГЭБ по механизму активного транспорта, может декарбоксилироваться (ферментативно), превращаясь в «активную» форму — дофамин. На этом и основано применение препаратов, содержащих L-ДОФА при болезни Паркинсона.



Декарбоксилирование с последующим гидроксильрованием — протекает при использовании в качестве исходного соединения  $\alpha$ -метил-L-ДОФА, при этом образуется высокоэффективное гипотензивное средство —  $\alpha$ -метилнорадреналин.



И, наконец, еще один пример — антиалкогольная активность паргилина обусловлена его превращением в пропиоловый альдегид — истинный ингибитор фермента алкогольдегидрогеназы:



В заключение этого раздела укажем, что фармакокинетические эффекты могут изменяться при взаимодействии различных соединений друг с другом. Например, всасывание веществ в пищеварительном тракте может нарушаться из-за связывания с адсорбентами (например, с углем), нарушаться или усиливаться из-за изменения pH среды, воздействующего на степень ионизации соединений (и, соответственно, на их липофильность). На всасывание может, также, влиять ингибирование ферментативной активности — так, известное противосудорожное средство дифенин, ингибируя фолатконьюгазу, нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищи. Этап транспорта через мембраны, также, может определяться взаимодействием различных компонентов. Так,

нестероидные противовоспалительные средства — индометацин и бутадион высвобождают из комплексов с белками плазмы крови кумариновые антикоагулянты. «Освобождение» последних и возрастание их концентрации может приводить к кровотечениям. Очевидно, что и биотрансформация веществ может быть также небезразлична к воздействию других соединений. Повышение, например, активности микросомальных ферментов печени под воздействием фенобарбитала и дифенина приводит к ускорению метаболической деградации многих лекарств и, соответственно, снижению эффектов и продолжительности действия последних. Другие примеры: ингибитор ксантиноксидазы — аллопуринол усиливает угнетение кроветворения противоопухолевым средством — 6-меркаптопурином, а препарат для лечения алкоголизма — тетурам — угнетает альдегиддегидрогеназу и, тем самым, повышает токсический эффект этилового спирта. И, наконец, выведение лекарств и их метаболитов, также может существенно изменяться при их комбинированном применении. Снижение степени ионизации лекарств путем введения щелочных или кислотных агентов может приводить к снижению их реабсорбции почечными канальцами и увеличению количества их выведения с мочой.

## 1-2. Фармакодинамика

Основная задача фармакодинамики состоит в том, чтобы выяснить в каком месте и как действие лекарственных средств на организм вызывает те или иные эффекты. Функции клеток, органов и тканей изменяются под действием лекарств и цель фармакодинамических исследований — это выявление механизма, характера и вида действия лекарственных препаратов.

Количество факторов, определяющих биологическую активность соединений столь велико и многообразно, что попытка учесть их в полном объеме является в настоящее время задачей не решаемой. В то же время существуют различные подходы, позволяющие в той или иной степени построить модельные схемы направленного поиска биологически активных веществ и на этой основе — поиск новых эффективных лекарственных средств. При этом, однако, необходимо учитывать, что изыскание только высокой активности является недостаточным для этой цели, и не менее важными проблемами являются низкая токсичность предлагаемых соединений, оптимальные фармакокинетические параметры их биотрансформации, возможные побочные эффекты, такие, например, как воздействие одновременно на различные биологические

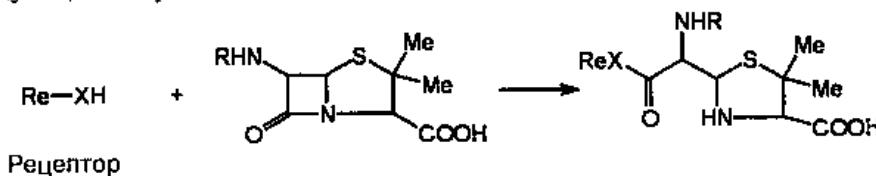


системы, что зачастую приводит к несовместимым для применения эффектам, и т.д. В общем виде следует указать, что первоочередной задачей исследователя является изыскание возможности построить такую структуру, которая была бы способна к взаимодействию с теми участками биологической системы, которые отвечали бы за те или иные физиологические эффекты. С этой точки зрения, в первую очередь следует рассмотреть некоторые свойства таких систем, которые в общем виде можно определить как рецепторные системы. Вообще говоря, сколько-нибудь точную характеристику того, что следует называть рецептором, дать достаточно затруднительно. Определение, данное еще П. Эрлихом, довольно хорошо соответствует современным понятиям, по Эрлиху рецептор — это небольшой химически определенный участок (на большой молекуле протоплазмы), в норме участвующий в питании и метаболизме клетки и способный, кроме того, связывать специфические антигены или лекарственные вещества. А. Альберт в книге «Избирательная токсичность», 1989 г. дает более общее определение: «Рецептором мы называем такую активную группировку в молекуле протоплазмы, к которой присоединяется чужеродная группа». С нашей точки зрения, быть может, наиболее точное определение рецепторной системы принадлежит П.В. Сергееву и Н.Л. Шимановскому «Рецепторы», 1987 г. По их мнению, «рецепторы — это генетически детерминированные мобильные, лабильные, главным образом белковые структуры, функции которых заключаются в «узнавании» химического сигнала и последующей его трансформации в адекватный ответ клетки. Другими словами, эти рецепторы представляют собой материальные субстраты чувствительности и реактивности клеток».

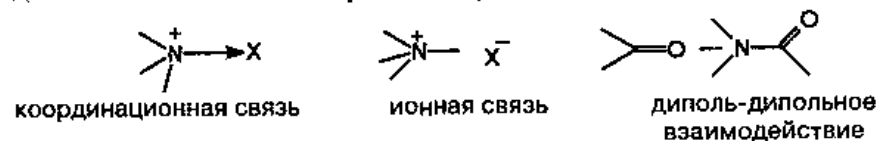
Следует отметить, что наличие в организме высокоспецифических участков, связывающих лекарственные вещества, подтверждается многими фактами, такими, как высокое разбавление, при котором сохраняется биологическая активность, различная активность оптических изомеров, высокая специфичность биологического действия. Очевидно существует специфический контакт соединения с «местами связывания», обусловленный возможностью энергетически выгодного взаимодействия молекул препарата с комплементарной частью клеточной структуры. В монографии А.В. Сергеева и Н.Л. Шимановского подробно рассмотрены теоретические проблемы рецепции и частные вопросы рецепторологии. Вследствие этого, в данном учебнике мы обобщили только наиболее важные аспекты этой тематики и попробуем уделить особое внимание физической и химической сущности связывания биологически активного вещества рецептором.

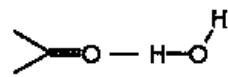
## 1-2.А. Взаимодействие биологически активных веществ с рецепторами. Типы связей, средство, внутренняя активность. Типы рецепторных систем

Совершенно очевидно, что для субстрат-рецепторного взаимодействия необходимо выполнение целого ряда условий, заключающихся в «подобии» их структур, наличии группировок, способных к связыванию друг с другом, стерического соответствия и т.д. А. Кларк продемонстрировал, что связывание вещества с рецептором количественно описывается законом действия масс и взаимодействие лекарство-рецептор, как правило, не обусловлено образованием прочных ковалентных связей. Ковалентные связи образуются в довольно редких случаях, такое взаимодействие необратимо и не может быть нивелировано добавлением других соединений, способных к образованию только относительно «слабых» связей. Все же примеры ковалентного связывания известны. Так, пенициллины, действуя на мембранно-связанную транспептидазу (пептидогликотрансептидазу) цитоплазматической мембраны бактерий, необратимо ингибируют ее путем ацилирования за счет раскрытия β-лактамного кольца. В общем виде это может быть представлено следующим образом:

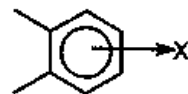


Необратимые эффекты, связанные с образованием ковалентных связей, наблюдаются также при воздействии фосфорорганических соединений на ацетилхолинэстеразу. Однако, значительно более частыми и значимыми для рецепции являются более слабые связи, обусловленные образованием координационных связей, ион-ионного и ион-дипольного взаимодействия, водородных и Ван-дер-Ваальсовых связей, образованием комплексов с переносом зарядов. Энергия этих связей около 5 ккал/моль, в то время как ковалентные связи — это более 50 ккал/моль (отметим, что не ферментативное расщепление связей при 20°–40°С требует энергии более 40 ккал/моль). Для ясности ниже приведены схематичные изображения указанных типов взаимодействия:





водородная связь



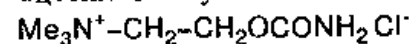
комплекс с переносом заряда

Что касается связей Ван-дер-Ваальса, следует указать, что они возникают благодаря тому, что все молекулы обладают достаточной энергией для обеспечения колебания атомов и эти колебания создают возможность для образования временных диполей — отсюда возникает притяжение. Следует иметь в виду, что с ростом расстояния энергия этого взаимодействия резко падает, т.к. она обратно пропорциональна седьмой степени расстояния.

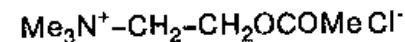
Прежде чем рассмотреть вопрос о локализации отдельных рецепторных систем, следует сказать об основных гипотетических построениях, существующих для интерпретации причин действия лекарственных и других биологически активных веществ. Мы уже указывали на модель А. Кларка (1937 г.), согласно которой фиксирование молекул на рецепторе и способность вызывать эффект после образования соответствующих комплексов и является главным фактором, обуславливающим биологическую активность. Занятие рецепторной поверхности довольно хорошо объясняет действие антагонистов — это вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие эффекта. Их фармакологическое действие обусловлено антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами) или экзогенными веществами. Таким образом, антагонисты, связываясь с рецепторами препятствуют действию веществ, способных при подобном взаимодействии вызывать биологический эффект. Последние называются агонистами. Стимулирующее действие агонистов вызывает активацию или угнетение функции клетки. Итак, теория Кларка согласуется с представлениями о том, что занятие рецепторной поверхности, т.е. оккупация рецепторов — верный путь для проявления антагонистической активности. В то же время для агонистов ситуация явно сложнее и объяснение их действия дано в гипотезе Ариенса (1954 г.), который предположил, что эти соединения, помимо сродства к рецепторной системе, обладают дополнительным свойством, которое он назвал внутренней активностью. Сродство (характерное и для антагонистов — блокаторов) определяет прочность образуемого комплекса лекарство — рецептор, а внутренняя активность — величину физиологического ответа. Агонисты, вызывающие максимальный физиологический ответ, называются полными, а меньший по интенсивности ответ — частичными агонистами. По Ариенсу

максимальный ответ наблюдается при полной занятости мест связывания рецептора, причем различные агонисты в зависимости от внутренней активности вызывают разные по величине физиологические эффекты. Очевидно, что внутренняя активность определяется степенью прочности комплекса лекарство-рецептор и склонностью его превращения в продукты, и связана с отношением интенсивности эффекта к доле занятых рецепторов. В развитие гипотезы Ариенса, Стефенсон (1956 г.) предположил, что полная занятость рецепторной поверхности не является обязательным условием максимального ответа, и различные лекарства могут занимать разное число мест связывания при одинаковом уровне интенсивности действия. При этом было введено понятие эффективности — величины, обратно пропорциональной части занятых рецепторных точек для получения реакции, составляющей 50 % от максимальной. Другой подход к решению проблемы выдвинул Пэйтон (1961 г.), который предположил, что не оккупация рецептора, а скорость связывания с ним определяет биологический эффект агониста (кинетическая теория). И, наконец, Карлин (1967 г.) постулировал равновесие между двумя различными конформациями рецептора, из которых только одна ответственна за физиологический ответ, откуда следует, что блокаторы (антагонисты) и миметики (агонисты) действуют на рецепторы, находящиеся в различных конформациях. Естественно предположить, что агонисты вызывают такие конформационные изменения белковой части рецептора, которые приводят к раскрытию ионных каналов — именно отсюда следует физиологический ответ.

Очень важна проблема локализации рецепторов и, следовательно, какие (и где расположенные) биологические структуры подвержены действию природных агонистов. Прежде всего следует указать на мембранно-связанные рецепторы. Весьма большая часть рецепторов — это активные центры ферментов, но обязательным это не является и, например, холинорецептор — не фермент, а белковый комплекс, функции которого связаны с регуляцией клеточной мембраны для изменения ее проницаемости для таких ионов, как катионы натрия, калия, кальция. Этот белковый комплекс (холинорецептор) — пермеаза — находится на синаптической мембране, фрагменты которой обеспечивают возрастание проницаемости для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  под действием агонистов типа карбахолина — соединения структурно близкого медиатору — ацетилхолину

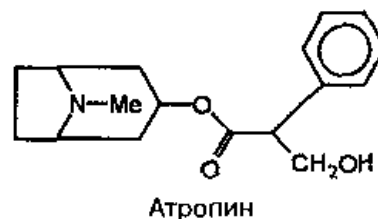


Карбахолин



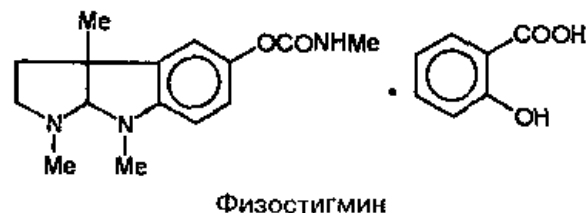
Ацетилхолин

Коль скоро речь идет о «мускариновом» рецепторе (см. I-2.Ж), можно отметить, что он активно связывается со своим антагонистом — атропином, который может быть вытеснен с рецепторной поверхности ацетилхолином.

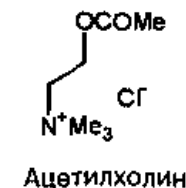


Другие мембранные рецепторы для нейромедиаторов — это высоко-фосфорилированные гликопротеиды.

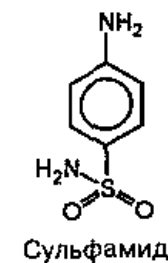
Активные центры различных ферментов часто выступают в роли рецепторов. Так, известный препарат, применяющийся в глазной практике для сужения зрачка и понижения внутреннего давления при глаукоме — физостигмин (главный алкалоид калабарских бобов) обратимо взаимодействует с рецептором на ацетилхолинэстеразе.



В больших дозах физостигмин способен оказывать и непосредственное действие на холинорецепторы. Ацетилхолинэстераза — это фермент, гидролизующий эфирные связи и специфичный по отношению к ацетилхолину. С последним фермент образует комплекс, по-видимому, за счет ионной связи между аммониевым фрагментом медиатора и анионом кислотной группы фермента. Немаловажным является и диполь-дипольное взаимодействие C=N — группы имидазольного участка фермента и C=O — группы ацетилхолина (см. выше рассмотрение возможных элементов связывания между лекарствами и рецепторными участками). С тем же ферментом взаимодействуют ингибиторы холинэстеразы, такие как прозерин, который вытесняет ацетилхолин из активного центра фермента (структурное сходство определяется наличием в обоих соединениях четвертичной триметиламмониевой группировки и эфирной группы на близком расстоянии) и проявляет прямой эффект на мышечный холинорецептор.



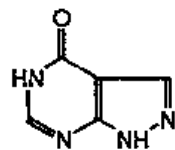
Другим важным примером рецептора на ферменте является место специфического связывания пара-аминобензойной кислоты (ПАБ) на дигидрофолатсинтетазе. ПАБ является природным субстратом этого фермента, из которой в организме синтезируется дигидрофолиевая кислота. Нарушение этого синтеза структурно близкими сульфамидами является основой антибактериальной активности последних.



Ингибирование фермента РНК-полимеразы — основа действия антибиотика рифампицина. Понятно, что первоначальный акт — связывание с рецепторным участком фермента.

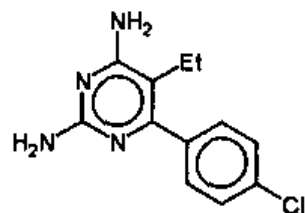


Ингибирующий эффект, также, проявляет препарат аллопуринол — блокатор гипоксантин- и ксантиноксидаз, который прерывает цепь образования мочевой кислоты и успешно используется для лечения хронической подагры

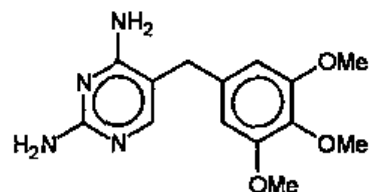


Аллопуринол

Блокада рецепторов, находящихся на ферменте дигидрофолатредуктазе обуславливает эффекты противомаларийного препарата хлоридина и антибактериального средства триметоприма.

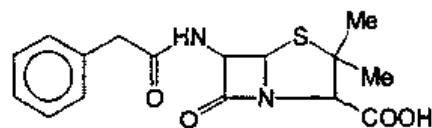


Хлоридин



Триметоприм

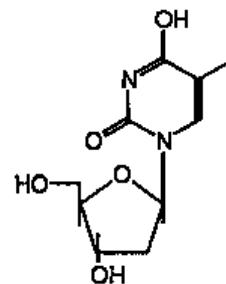
Наконец, еще один пример взаимодействия лекарственного средства с рецепторным активным участком фермента — пенициллин, который проявляет свою антибактериальную активность за счет блокады полимеразы, участвующей в построении клеточной стенки бактерий.



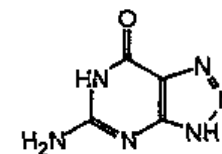
Бензилпенициллин

Теперь остановимся на рецепторах, являющихся частью нуклеиновых кислот. Здесь, в первую очередь, следует упомянуть производные аминоакридина, для которых известно, что антибактериальное действие оказывает их ионизированная форма. При этом установлено, что аминоакридины накапливаются только в нуклеиновых кислотах. Биологическая активность аминоакридинов объяснена явлением интеркаляции, характерным для многих плоских ионизированных систем, которое подробно будет рассмотрено ниже при обсуждении различных, например, противоопухолевых средств. Принятая в настоящее время интерпретация этого явления основана на том, что плоская молекула биологически активного вещества способна вклиниться между парами оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), образуя комплекс, который стабилизируется силами Ван-дер-Ваальса и ионными связями между заряженной аммониевой (или иммониевой) группой и фосфат-

ными анионами ДНК. Отсюда затрудняется (или ингибируется) возможность расплетания двойной спирали, нарушается синтез бактериальных ДНК и РНК с участием полимераз. Такая блокада расплетания ДНК показана экспериментально. К лекарствам, имеющим места рецепторного связывания на нуклеиновых кислотах, относятся и аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, которые также способны встраиваться между цепями ДНК (например, идоксуридин) или РНК (например, 8-азагуанин).

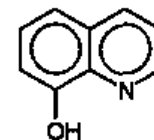


Идоксуридин

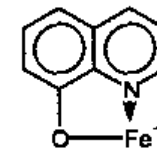


8-Азагуанин

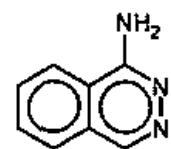
Способность различных веществ образовывать прочные хелатные комплексы зачастую приводит к повышению токсичности ионов металлов для бактерий — таким образом, кофермент является рецептором для таких соединений. Такой рецептор обнаружен при исследовании известного бактерицидного вещества и фунгицида — оксина, дающего хелатные комплексы с ионами железа и меди, причем в первом случае образуется хелат с антибактериальной, а в другом — с фунгицидной активностью



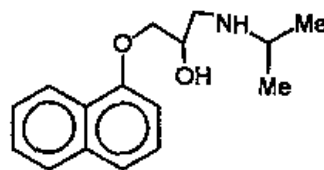
Оксин

Комплекс оксин-Fe<sup>2+</sup> (1/1)

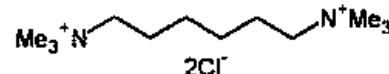
Следует указать, что различные рецепторные системы могут быть ответственны за связывание с различными биологически активными веществами, и в то же время обеспечивать сходные физиологические ответы. Так, например, гипотензивный эффект может быть вызван апрессином, воздействующим на периферические сосуды, β-адренорекцепторами (например, анаприлином — блокада симпатических нервных окончаний), гексоцием, блокирующим симпатические ганглии, капотеном — ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента, молсидомином — донором оксида азота и катапрессаном (клофелином), стимулирующим α<sub>2</sub>-адренорекцепторы.



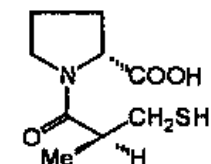
Апрессин



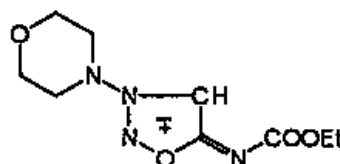
Анаприлин



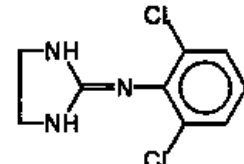
Гексоний



Капотен (каптоприл)



Молсидомин



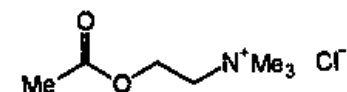
Катапрессан (Клофелин)

Этот короткий (и отнюдь не полный) список соединений, выполняющих, в конечном итоге, сходные функции в живом организме, показывает, сколь сложна система, которая ответственна за различные биологические эффекты, и сколь сложен процесс направленного поиска физиологически активных веществ, обладающих заданными терапевтическими свойствами (все указанные препараты и сведения о механизмах их действия будут даны в главе II).

### I-2.Б. Первоначальные сведения о нейромедиаторах

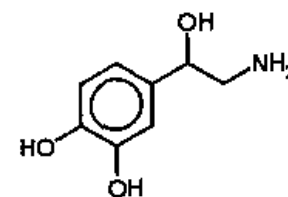
В конечном итоге, речь здесь идет о том, что для реализации близкого по характеру биологического действия возможны различные пути, связанные с использованием различных рецепторов, локализованных в различных частях живого организма. Рецепторные системы организма изначально приспособлены для взаимодействия с эндогенными соединениями, такими как нейромедиаторы, оказывающими принципиальное влияние на протекание большинства жизненно важных процессов. Связывание именно с этими соединениями является наиболее эффективным, и поэтому значительная часть поисковых исследований направлена на синтез веществ, имеющих ту или иную степень структурного сходства (для создания «структурного соответствия») с нейромедиаторами. Именно поэтому, с нашей точки зрения, целесообразно уже здесь, вслед за обсуждением рецепторных систем, рассмотреть некоторые вопросы, связанные со структурами и функциями основных химических медиаторов — соединениях, выделяющихся из нейрона при нервном импульсе и воздействующих на рецепторы, вызывая тем самым биологические ответы. Подробно эффекты медиаторов см. далее (I-2 Ж)

К числу нейромедиаторов относится ацетилхолин, принимающий участие в передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов.

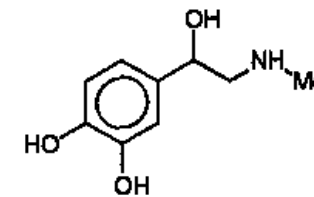


Ацетилхолинхлорид

Ацетилхолин является медиатором (передатчиком) нервного возбуждения (подробный анализ механизма такой передачи см. I-2 Ж). Окончания нервных волокон, для которых он служит медиатором, называются холинергическими. Рецепторные системы, взаимодействующие с ацетилхолином, называются холинорецепторами, некоторые характеристики холинорецептора уже были обсуждены выше. Главным медиатором передачи нервного возбуждения с симпатических нервных окончаний на эффекторные клетки (адренергическая система, адренорецепторы) является норадреналин.

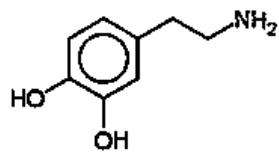


Норадреналин

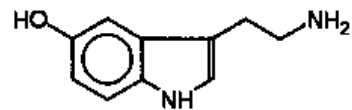


Адреналин

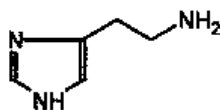
Ранее роль медиатора отводилась адреналину, который, действительно, в некоторой степени участвует в процессе проведения нервного возбуждения, но его главная роль — роль гормона (адреналин выделяется, в основном, не в синаптическую щель, где и происходит взаимодействие с рецептором, а в ткани), участвующего в различных метаболических процессах. Когда скоро речь зашла о медиаторных соединениях (о многих из них предстоит ниже более подробное обсуждение), необходимо упомянуть такие нейромедиаторы, как дофамин, являющийся к тому же предшественником норадреналина и адреналина в биосинтезе, серотонин, взаимодействующий со специфическими серотониновыми рецепторами в центре и на периферии, гистамин, рассматриваемый сейчас как медиатор воспаления и аллергии и играющий роль нейромедиатора в ЦНС.



Дофамин



Серотонин

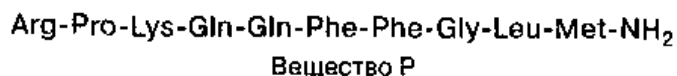


Гистамин

К числу нейромедиаторов относятся аминокислоты: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин (тормозные медиаторы) и глутаминовая и аспарагиновая кислоты (возбуждающие медиаторы, стимулирующие передачу возбуждения в синапсах ЦНС).

$\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	ГАМК
$\text{HOOC-CH}_2\text{NH}_2$	Глицин
$\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	Глутаминовая кислота
$\text{HOOC-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	Аспарагиновая кислота

Необходимо указать здесь на пептидные нейромедиаторы — эндорфины (произведено от названия эндогенные морфины) и энкефалины — нейропептиды, являющиеся эндогенными лигандами для опиатных рецепторов, вещество Р (ундекапептид, участвующий в передаче болевых ощущений),



соматостатин (тетрадекапептид) — ингибитор высвобождения соматотропина (гормона роста), инсулина, глюкагона, серотонина и др., гастрин — стимуляторы желудочной секреции (полипептиды) и холецистокинин — полипептидный гормон, стимулирующий панкреатическую экзокринную секрецию и играющий роль в восприятии болевых ощущений. Все указанные соединения являются в той или иной степени медиаторами ЦНС, причем в синапсах ЦНС происходят под их действием быстрые или медленные изменения потенциалов. За последние ответственные, в основном, полипептиды.

Итак, создание той или иной степени структурного сходства с указанными соединениями — важное направление изыскания веществ комплементарных рецепторам и являющихся либо их агонистами, либо антагонистами

В заключение, следует суммировать сведения о рецепторах, которые частично рассмотрены выше (см. Д. А. Харкевич, «Фармакология», 1999 г.). Итак, рецепторы можно разделить на ряд видов, из которых

особенно важны те из них, которые осуществляют контроль за функциями ионных каналов. К таким рецепторам относятся н-холинорецепторы, ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (о подтипах ГАМК-рецепторов кратко будет сказано в разделе, касающемся соответствующих лекарственных препаратов), глутаматные рецепторы.

Другой тип рецепторов — это рецепторы, сопряженные с эффекторными системами через так называемые G-белки — промежуточные звенья, связывающие рецептор с ферментами аденилатциклазой, гуанилатциклазой, фосфолипазой С [к числу вторичных передатчиков эффектов относятся цАМФ, цГМФ (см. I-2.Ж),  $\text{Ca}^{2+}$  и др.]. Активация указанных ферментов приводит к повышению концентрации вторичных передатчиков, далее — к активации ферментов — протеинкиназ, обеспечивающих фосфорилирование регуляторных белков, необходимое для проявления ими специфической активности. Относящиеся к этому типу рецепторы — это м-холинорецепторы, адренорецепторы.

Следующая группа рецепторов осуществляет прямой контроль функций эффекторных ферментов, связанных с ферментами — тирозинкиназами. Это ферменты, интегрированные с белками мембран; указанные рецепторы регулируют фосфорилирование белков, включающих остатки тирозина. Цитоплазматические сигнальные белки связываются с этими фосфорилированными белками, в результате чего увеличивается уровень  $\text{Ca}^{2+}$ . Установлено, что лиганды, блокирующие эти процессы могут способствовать излечению аутоиммунных заболеваний, лимфом и Т-клеточной лейкемии.

По такому же принципу устроены рецепторы инсулина и факторов роста

Наконец, имеются рецепторы, отвечающие за транскрипцию ДНК (перелисывание генетической информации в форме РНК — см. раздел I-3.Е.1.е). Это рецепторы внутриклеточные (растворимые ядерные или цитозольные белки) и с ними связываются стероидные и тиреоидные гормоны (см. раздел I-3.Е.1.е).

К числу «мишеней», на которые направлено действие лекарственных средств, следует, также отнести ионные каналы, некоторые регуляторные ферменты, транспортные системы, гены. Эти вопросы мы еще будем обсуждать при рассмотрении конкретных классов лекарственных средств (глава II).

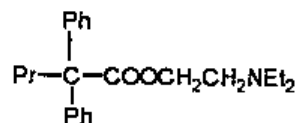
При рассмотрении проблем фармакокинетики указывалось, что совместное применение нескольких лекарственных веществ может внести изменения в такие процессы как всасывание, депонирование, метаболизм и выведение веществ. Еще в большей степени эффекты

комбинирования лекарств сказываются на фармакодинамических процессах. Хорошо известно, что при совместном применении двух средств может возникать усиление или ослабление их действия.

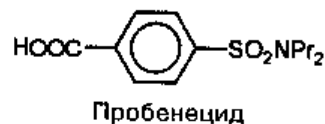
### 1-2.В. Фармакодинамический тип взаимодействия.

#### Синергизм и антагонизм

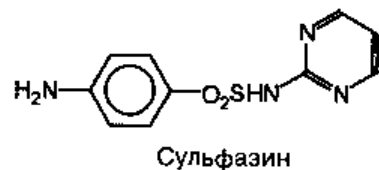
В первую очередь здесь следует указать на синергизм и антагонизм. Синергизм — это усиление действия лекарственных веществ при совместном применении по сравнению с суммой действия каждого из компонентов. Известно, что диэтиламиноэтиловый эфир дифенилпропилуксусной кислоты



является синергистом многих лекарств, что относят за счет ингибирования этим соединением их деградации в эндоплазматическом ретикулуме. Блокирование выведения пенициллинов из организма и, тем самым усиление их активности, достигается их совместным применением с препаратом пробенецид.

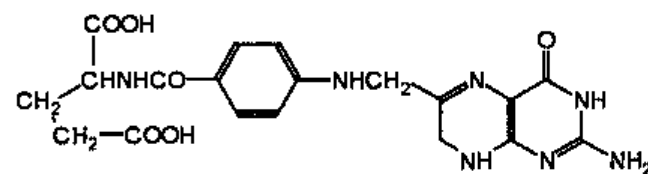


Другое направление достижения синергического эффекта — блокирование (ингибирование) последовательных стадий метаболизма. Например, совместное применение сульфазина с хлоридином при лечении токсоплазмоза

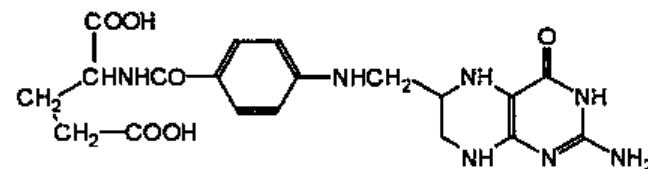


В этой комбинации сульфазин блокирует включение п-аминобензойной кислоты (ПАБ) в синтез дигидрофолиевой кислоты, а хлоридин ингибирует процесс восстановления дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Таким образом, оба препарата совместно полностью

предотвращают процесс образования тетрагидрофолиевой кислоты, жизненно необходимой для развития бактерий.



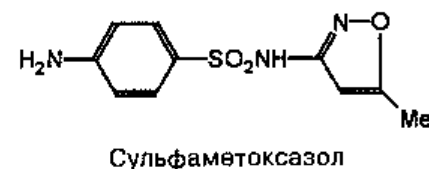
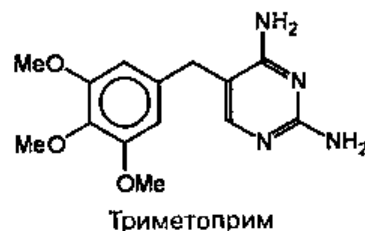
Дигидрофолиевая кислота



Тетрагидрофолиевая кислота

Сульфазин и хлоридин настолько усиливают действие друг друга, что эта комбинация полностью излечивает малярию.

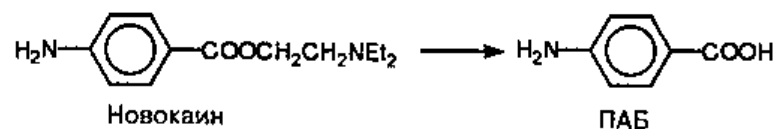
Блокада синтеза, а затем восстановления дигидрофолиевой кислоты достигается совместным применением триметоприма и сульфаметоксазола (комбинированный препарат называется бактрим).



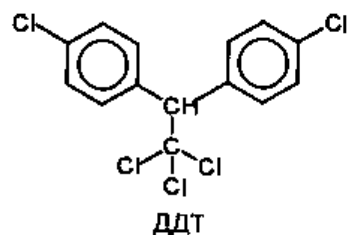
Другой пример синергизма — совместное применение пенициллина и стрептомицина — первый ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, ослабляя мембрану и обеспечивая, таким образом, доступ в клетку аминогликозидов, в частности, стрептомицина. Еще один тип синергизма — использование двух лекарств для подавления роста бактерий, резистентных по отношению к одному из них. Примером этого является включение в схему лечения туберкулеза, наряду, например, с изониазидом второго противотуберкулезного препарата (см. II-5.Д)

Обратный синергизму эффект — ослабление или полное устранение действия одного из препаратов (или обоих препаратов) при совместном применении. Так, применение совместно пенициллина и тетрациклинов приводит к ослаблению антимикробного эффекта, т.к. пенициллин действует только на делящиеся клетки, в то время как тетрациклины

угнетают процесс деления микроорганизмов. Новокаин ослабляет эффект сульфамидных препаратов, т.к. гидролиз новокаина в организме приводит к п-аминобензойной кислоте (ПАБ) — конкурентному антагонисту сульфамидных препаратов.



Индукторами синтеза ферментов, расщепляющих лекарственные препараты и, соответственно, ослабляющих их действие, являются некоторые хлорированные инсектициды. Так, небольшие дозы ДДТ способствуют выработке высокой резистентности к действию других лекарств (резистентность — развитие лекарственной устойчивости возбудителя заболевания).



Примером другого антагониста-индуктора является фенобарбитал, который усиливает активность РНК-полимеразы — фермента, от которого зависит скорость синтеза РНК и, соответственно, скорость синтеза ферментов, вызывающих метаболические превращения лекарственных средств.

И, в заключение, очень кратко о неблагоприятных метаболических трансформациях, приводящих к образованию токсических веществ. Так, N-нитрозамин, например, Me<sub>2</sub>N-NO вызывают метилирование гуанина — азотистого основания, являющегося необходимым фрагментом нуклеотидов — строительных блоков нуклеиновых кислот (см. 1-3.Е.1.е) — в результате возникает острый некроз печени. Известное свойство метанола — возникновение слепоты при его приеме внутрь вызвано его окислением до формальдегида. Канцерогенные свойства бензидаина и соединений типа бензпирена обусловлены гидроксигированием первого и эпоксицированием последних соответственно до канцерогенных гидроксиламинов и эпоксидов. Некроз печени при попадании в организм четыреххлористого углерода связан с образованием свободных радикалов, а токсические эффекты ацетилена и вообще целого ряда соединений, содержащих в своей структуре концевые кратные связи обуслов-

лены их окислением в эндоплазмическом ретикулуме цитохромом Р450 с образованием веществ, дезактивирующих порфирины. Депрессанты сорбируются чувствительными областями клеток, что приводит к предотвращению открытия ионных каналов.

В предшествующем материале даны основные положения фармакокинетики и фармакодинамики — составных частей, которые обычно в учебниках рассматриваются как «Общая фармакология». Учитывая, что данный учебник предназначен не для врачей и фармакологов, а для химиков, мы считаем целесообразным не останавливаться на таких проблемах (характерных для рассмотрения проблем, включаемых в «Общую фармакологию»), как роль индивидуальных особенностей организма — возраст, пол, генетические факторы и др., здесь весьма мало обсуждаются вопросы, связанные с побочным действием лекарств, лечение острых отравлений и др. Некоторые из этих проблем будут в той или иной степени затрагиваться при обсуждении конкретных групп лекарственных препаратов. В то же время мы считаем полезным включить именно в эту часть книги некоторые обобщения, касающиеся более подробного рассмотрения таких проблем, как теория антиметаболитов, влияние стереохимии на эффекты лекарственных средств, эффекты медиаторов, биологические функции оксида азота — новая и бурно развивающаяся область фармакологии и медицинской химии. И представляется крайне необходимым ввести в учебник сведения о биохимии — науке, находящейся на границе между химией и фармакологией, без знания основ которой сегодня уже невозможно активно работать в области поиска и исследования свойств новых биологически активных соединений. Именно по указанному плану далее будут изложены материалы этого раздела.

### 1-2.Г. Антиметаболиты

Понятие метаболит не означает только продукт инактивации биологически активного соединения, более широко можно рассматривать метаболиты как вещества, являющиеся продуктами распада любых ксенобиотиков, а также эндогенных веществ вне зависимости от того, обладают ли они сами биологическим действием или являются полупродуктами в синтезе других соединений. Эффекты метаболитов (субстратов или коферментов) могут быть блокированы введением в организм соединений, близких по структуре, электронному строению, степени ионизации и размерам молекул. Другими словами, эти блокаторы, называемые антиметаболитами, должны быть, так же, как истинные субстраты,



комплементарны тем активным участкам ферментов, на которых происходит взаимодействие субстратов с ферментами. Здесь очень важно отметить, что субстраты ферментов могут и не соответствовать нативным участкам фермента, с которым имеет место взаимодействие, т.к. согласно Коцланду (1964 г.) субстраты способны изменять конформацию фермента в момент связывания — «наведенное соответствие».

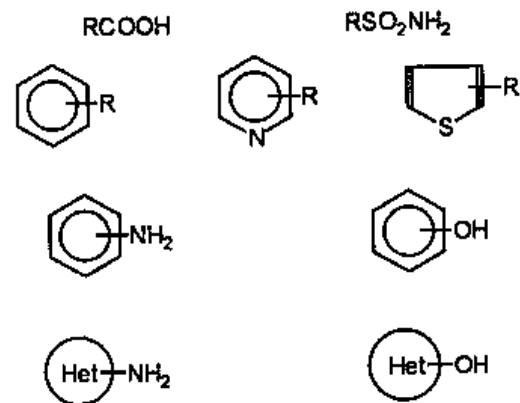
Поскольку, при обсуждении антиметаболитов, речь идёт о ферментативных реакциях (их протекании или ингибировании), уместно сказать несколько слов о строении самих ферментов (см., также, I-3.Б). Ферменты состоят из коферментов и апоферментов. Коферменты — низкомолекулярные органические соединения биологического происхождения, необходимые для действия ферментов. Функции коферментов различны: это могут быть переносчики электронов или различных группировок, таких как фосфатные, ацильные и другие группы, а также активаторы молекул субстратов. Коферменты образуют, как правило, непрочные, диссоциирующие соединения со специфическими белками — апоферментами, от которых они могут быть отделены, например, диализом. Выделяют два типа коферментов. Первый тип — это нуклеотиды, пептиды и их производные (например, фолиевая кислота, коэнзим А, глутатион). Ко второму типу отнесены ионы металлов, аскорбиновая и липоевая кислоты, витамин Е (токоферол), витамин К (филлохинон).

Основной функцией ферментов является ускорение химических реакций (например: энергия активации разложения перекиси водорода каталазой снижается с 18 до 2 ккал/моль, т.е. скорость процесса  $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O$  увеличивается под действием фермента в  $1,6 \cdot 10^{11}$  раза). Причины такой каталитической активности — это образование максимально энергетически выгодного переходного состояния за счет изменения конформаций субстрата и энзима, а также близости реагирующих группировок, концентрирующихся на активном центре фермента, где, к тому же, организуется практически безводная среда с низкой диэлектрической проницаемостью, способствующая взаимодействию ионных или дипольных группировок. Ускорение процесса вызывается также высокой концентрацией и лучшей, чем в растворах, взаимной ориентацией реагирующих частиц. Конечно, важна специфичность фермента по отношению к субстрату, а если субстратов несколько, то и скорость взаимодействия с ними различна. Существенно, что ферментативные процессы регулируются по принципу обратной связи, и при возрастании концентрации продукта реакции выше определенного уровня процесс ингибируется на одной из предшествующих стадий. Например, в

цепочке превращений: L-тирозин + тирозингидроксилаза  $\rightarrow$  L-ДОФА + ДОФА-декарбоксилаза  $\rightarrow$  дофамин + дофамин- $\beta$ -гидроксилаза  $\rightarrow$  норадреналин, саморегуляция достигается тем, что при превышении оптимальной концентрации образующегося медиатора — норадреналина прекращается гидроксилирование L-тирозина до L-ДОФА.

Большая группа соединений, важных с точки зрения подавления ферментативной активности, как уже указано выше, должна быть структурно сходной с субстратами или коферментами и, таким образом, действовать как антиметаболиты. Вообще говоря, существуют определенные эмпирически найденные (и в ряде случаев обоснованные теоретически) правила поиска антиметаболитов — поиска, весьма перспективного с точки зрения создания новых эффективных лекарственных препаратов. Некоторые из этих подходов суммированы Д. Вулли и могут быть кратко изложены таким образом: превращение метаболита в антиметаболит возможно, например, при замене карбоксильной группы в карбоновой кислоте на сульфамидную, бензольное кольцо может быть заменено на пиридиновое или тиофеновое, вместо ароматических или гетероциклических аминокпроизводных рекомендуется использовать соответствующие оксипроизводные.

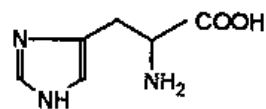
#### Структурные особенности метаболитов и антиметаболитов



Замена атомов водорода и метильных групп соответственно на атомы фтора и хлора также зачастую оказывается весьма эффективной при создании антиметаболитов.

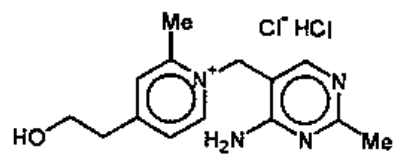
Еще раз подчеркнем что наиболее активны те антиметаболиты, которые лишь минимально в структурном отношении отличаются от соответствующих метаболитов. В то же время антагонисты (антиметаболиты) весьма редко образуются при изменении расположения групп у

асимметрического центра, т.е. при переходе от одного оптического изомера к другому. Все же и такой пример известен — D-гистидин ингибирует фермент гистидазу, который в норме раскрывает имидазольное кольцо L-гистидина.

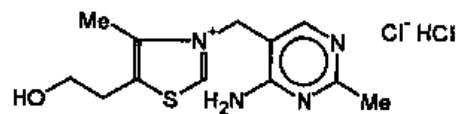


Гистидин

Пример замены одного гетероароматического кольца на другое: пиритиамин вытесняет тиамин (витамин В<sub>1</sub>) с фосфорилирующего его тиамининпирофосфата (кофермент пируватдегидрогеназы).



Пиритиамин



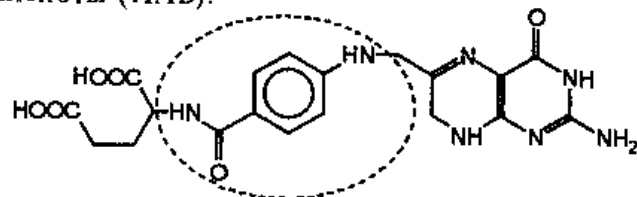
Тиамин

Понятно, что между метаболитами и антиметаболитами имеются конкурентные отношения (если взаимодействия с активными центрами ферментов обратимы). Для каждой пары может быть выведен индекс ингибирования — отношение концентрации антиметаболита к концентрации метаболита, при котором достигается 50%-е ингибирование. Вообще говоря, к взаимоотношениям антиметаболит-метаболит (повторим: при обратимости процессов) вполне применимы обычные соотношения для ингибирования ферментов

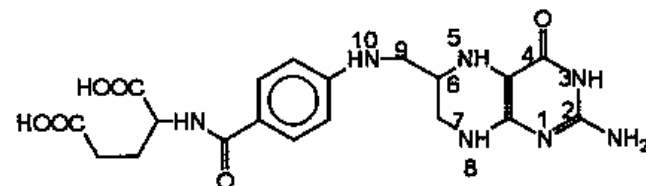
$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

где,  $K_i$  — константа ингибирования,  
 $[E]$  — концентрация фермента,  
 $[I]$  — концентрация ингибитора,  
 $[EI]$  — концентрация комплекса.

Наиболее впечатляющий пример получения антиметаболитов относится к ингибированию синтеза дигидрофолиевой кислоты сульфамидными препаратами. Как видно из структуры дигидрофолиевой кислоты, центральным компонентом ее формулы является остаток пара-аминобензойной кислоты (ПАБ).

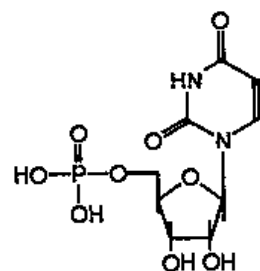


Дигидрофолиевая кислота

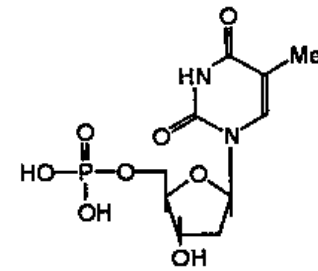


Тетрагидрофолиевая кислота

Дигидрофолиевая кислота под действием дигидрофолатредуктазы (восстановительного фермента) превращается в тетрагидрофолиевую кислоту, которая является переносчиком углеродных фрагментов и, модифицируясь, участвует в создании пиримидиновых и пуриновых оснований, т.е. играет жизненно важную роль в живых организмах как у млекопитающих, так и у бактерий. Так, коферментом, обеспечивающим введение C<sub>2</sub> в пурины, является N<sup>10</sup>-формилтетрагидрофолиевая кислота, а N<sup>5</sup>N<sup>10</sup>-метилтетрагидрофолиевая кислота является коферментом для введения метильной группы в молекулу уридиловой кислоты с образованием тимидиловой кислоты — оба этих типа соединений входят в состав нуклеиновых кислот и нуклеотидных коферментов.

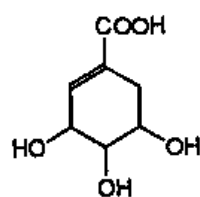


Уридиловая кислота

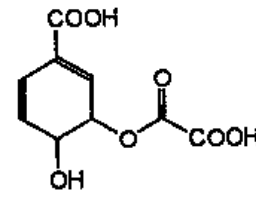


Тимидиловая кислота

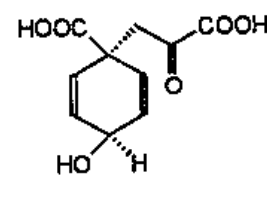
N<sup>5</sup>N<sup>10</sup>-Тетрагидрофолиевая кислота ответственна, также, за превращение серина в глицин. О биосинтезе фолиевой кислоты можно сказать следующее: птеридиновая часть молекулы образуется, вероятно, или из предшественников пуринов, или из продуктов их обмена. Остаток ПАБ образуется из шикимовой кислоты.



Шикимовая кислота



Хоризмовая кислота



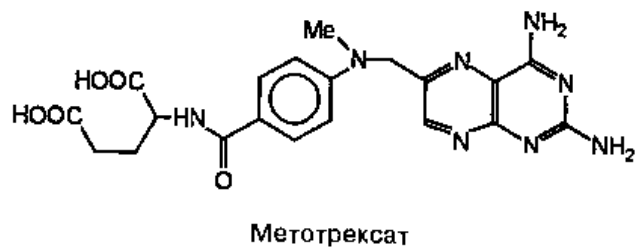
Префеновая кислота

У бактерий и растений ароматические аминокислоты фенилаланин и триптофан образуются из шикимовой кислоты, в то время как

млекопитающие получают их с пищей. Шикимовая кислота превращается в хоризмовую кислоту, которая через префеновую кислоту трансформируется по нескольким направлениям — в фенилаланин и тирозин (по первому пути), в анраниловую кислоту и триптофан (по второму), в убихинон и витамин К (по третьему) и, наконец, в ПАБ (по четвертому). ПАБ конденсируется (при участии дигидрофолатсинтетазы) с глутаминовой кислотой и 2-амино-4-оксо-6-гидроксиметил-7,8-дигидро-птеридином с образованием дигидрофолиевой кислоты. Для бактерий процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты на основе ПАБ является жизненно важным — бактерии, в отличие от млекопитающих, могут получать этот продукт только в результате синтеза, а млекопитающие, в частности люди, к синтезу дигидрофолиевой кислоты не способны и получают ее с пищей. Ингибирование этого синтеза приводит к гибели патогенных бактерий, не затрагивая жизненно важных функций организма млекопитающих. Сульфаниламиды близки по структуре, электронным свойствам и размерам молекулы к ПАБ.

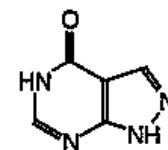


Вмешиваясь в синтез на стадии конденсации ПАБ с глутаминовой кислотой и птеридиновым соединением, сульфаниламиды нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты, что, в свою очередь, тормозит биосинтез тимина и всех пуриновых оснований и ведет к быстрой гибели бактерий, лишенных возможности синтеза собственных ДНК. Использование сульфамидов — антиметаболитов ПАБ в качестве антибактериальных средств будет обсуждено ниже. Другой тип лекарственных препаратов — антиметаболиты самой дигидрофолиевой кислоты, ингибирующие дигидрофолатредуктазу. Они прекращают восстановление дигидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты, тем самым прерывая синтез пуринов, пиримидинов и, в конечном итоге, ДНК. Наиболее известный антиметаболит дигидрофолиевой кислоты — противоопухолевый препарат метотрексат.

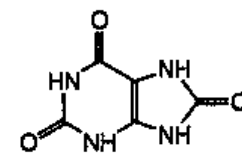


Сравнение структур дигидрофолиевой кислоты и метотрексата показывает, что это родственные соединения, способные взаимодействовать с одинаковыми фрагментами активного центра фермента, в данном случае дигидрофолатредуктазы, для которой дигидрофолиевая кислота является субстратом, а метотрексат — ингибитором.

Большинство простейших организмов не способны синтезировать пурины и должны получать их от организма хозяина и иметь ферментные системы, пригодные для их переработки. Отсюда — поиск соответствующих антиметаболитов. В качестве примера можно привести структурный аналог гипоксантина — аллопуринол.



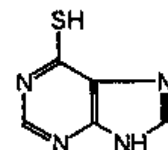
Аллопуринол



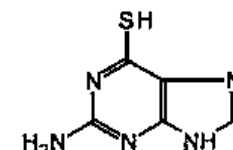
Мочевая кислота

Последний, будучи стабилен в клетках организма хозяина, в клетке бактерий превращается в рибонуклеозид под действием фосфотрансферазы и далее в аналог адениловой кислоты, включение которого в РНК паразита ведет к летальному исходу. Другое (и основное) применение этого антиметаболита гипоксантина — блокада фермента ксантиноксидазы, соответственно ингибирование синтеза мочевой кислоты, снижение ее содержания и лечение подагрических заболеваний, связанных с ее избытком.

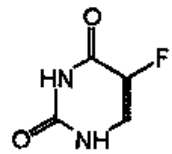
Необходимо кратко остановиться на других антиметаболитах — аналогах пуринов, таких как тиогуанин и 6-меркаптопуриин. Последний в клетках превращается в 6-тиоинозин-5'-фосфат, ингибирующий процесс инозин-5'-фосфат → аденозин-5'-фосфат, обрывая биосинтез пуринов. Антиметаболитами пиримидинового ряда является 5-фторурацил и фторафур. 5-Фторурацил превращается в сильный цитостатик — 5-фтордезоксидеокси-уридилловую кислоту, обладающую существенно большим сродством к тимидилатсинтазе, чем ее истинный субстрат — дезоксиуридилловая кислота. Отсюда — прерывается взаимодействие природный субстрат-фермент и прекращается синтез ДНК (в большей мере в опухолевых, чем в здоровых клетках).



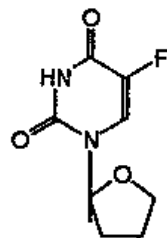
6-Меркаптопуринол



Тиогуанин

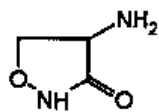


5-Фторурацил

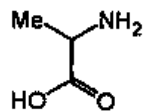


Фторафур

К числу антиметаболитов аминокислот следует отнести антибактериальный препарат циклосерин, который препятствует образованию D-аланина и его димеризации в D-аланил-D-аланин, в отсутствие которого нарушается построение клеточных стенок бактерий.



Циклосерин

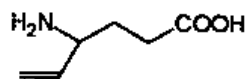


D-Аланин

И, наконец, укажем на антиметаболит ГАМК (гамма-аминомасляная кислота — тормозной медиатор ЦНС) — 3-винил-гамма-аминомасляную кислоту, которая повышает содержание ГАМК в мозге за счет ингибирования фермента ГАМК-трансаминазы, субстратом которого является сама ГАМК. Структурное сходство между субстратом и ингибитором очевидно.



ГАМК



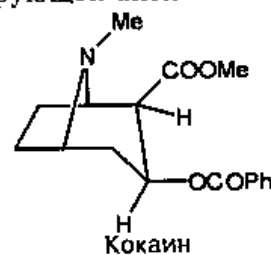
3-винил-ГАМК

Разумеется, этим кратким обзором не исчерпываются все наши знания об антиметаболитах. Учению об антиметаболитах посвящено множество исследований и при обсуждении свойств различных лекарственных средств мы будем возвращаться при необходимости к этой проблеме.

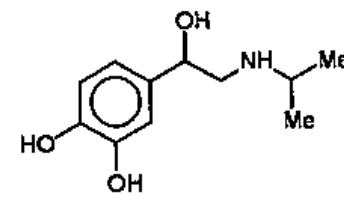
### 1-2.Д. Проблемы стереохимии. Регуляция функции норадренергических нейронов

Говоря об антиметаболитах, мы все время подчеркивали, что важнейшим условием их антагонизма природным метаболитам является сходство структурных параметров, в которые непременно входит близость размеров молекул и, особенно, размеров и стерических особенностей той части молекул, которая взаимодействует с активными центрами рецепторов или других ферментных систем. Такое соответствие необходимо

как для антагонистов (блокаторов), так и для агонистов — соединений, вызывающих определенный физиологический эффект, как правило, качественно аналогичный эффекту медиаторов. Таким образом, биологическая активность соединений в значительной степени зависит от их стереохимии — размеров молекул и их формы. В каждом отдельном случае необходимо говорить о комплементарности соединения рецепторной системе, т.е. о возможности обеспечить оптимальное связывание биологически активного вещества с участками, благодаря взаимодействию с которыми проявляется биологический эффект. В некоторых случаях необходимы планарные структуры (см. выше рассмотрение явления интеркаляции), в других — трехмерные. Особый интерес в этом отношении представляет сопоставление активности оптических изомеров — соединений, которые в ахиральной среде имеют полное совпадение всех химических и физических свойств, за исключением того, что они вращают плоскость поляризации света в различные стороны, правда, на один и тот же угол. Если предположить, что асимметрический центр соединения не имеет контакта с активным участком рецептора, то активность оптических изомеров должна быть идентичной. И такие примеры существуют — (+) и (-)-кокаин обладают одинаковой местно-анестезирующей активностью.

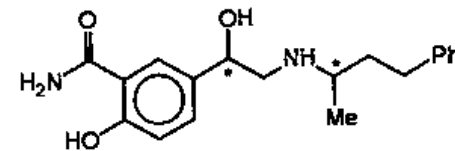


Кокаин



Изадрин

В то же время имеется значительное число примеров весьма драматических различий в биологической активности оптических изомеров. Так D(-)-изадрин обладает в 800 раз большим бронхорасширяющим эффектом, чем его L(+) изомер. Подобным образом, природный D(-)-адреналин примерно в 10-20 раз активнее своего энантиомера по разным показателям. Очень интересны результаты исследования всех четырех стереоизомеров препарата лабеталол (четыре изомера — т.к. имеется два асимметрических центра, которые отмечены \*).



Лабеталол

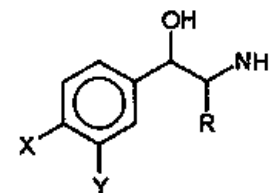
Оказалось, что (R,S)- и (S,S)-изомеры не обладают реальной биологической активностью, (S,R)-изомер является  $\alpha$ -адреноблокатором, а (R,R)-изомер —  $\beta$ -адреноблокатором, обладающим значимой гипотензивной активностью.

При рассмотрении проблемы фармакологической регуляции функции норадренергических нейронов необходимо обратить особое внимание на регуляцию высвобождения норадреналина из нервного окончания и регуляцию обратного захвата медиатора, т.е. влияние лекарственных препаратов на процесс депонирования норадреналина. Именно эти два процесса являются, по-видимому, наиболее существенными для функционирования симпатических нервов. Сначала некоторые общие данные: в центральной и периферической нервной системе медиатор находится преимущественно в связанном состоянии и защищен от разрушения моноаминоксидазой (МАО). Большая часть внутриклеточного норадреналина резервируется в специальных органеллах — везикулах, имеющих трехслойную белково-липидную мембрану. Внутри везикул наряду с норадреналином и, возможно, в связанном с ним состоянии находится аденозинтрифосфат (АТФ), а также водорастворимые белки, включая фермент дофамин- $\beta$ -оксидазу, отвечающий за превращение дофамина в норадреналин. Некоторая часть норадреналина находится также в эндоплазматической сети. В ответ на нервный импульс (подробное рассмотрение явлений, происходящих при нервном импульсе см. I-2 Ж) происходит высвобождение норадреналина и он поступает в синаптическую щель. Высвобождение медиатора возможно при встраивании везикул в пресинаптическую мембрану нейрона, которые затем разрываются и все содержимое поступает в синаптическую щель (экзоцитоз). Другой путь высвобождения — проникновение медиатора в синаптическую щель без других ингредиентов везикулы, за счет нарушения его связи с соединениями, удерживающими его внутри везикулы. Такое нарушение процесса удержания норадреналина в везикулах может быть обусловлено введением в организм биологически активных веществ, близких медиатору структурно (сходные группировки, стерическое соответствие) и способных конкурировать с ним за место в депо. Есть, конечно, и третий путь высвобождения норадреналина из депо — опустошение депо вместе с нарушением поступления медиатора в везикулу — так действует резерпин, связывающийся с одним из белков везикулярной мембраны, в результате чего норадреналин в депо не удерживается. Итак, структурно близкие норадреналину  $\beta$ -фенилэтиламины конкурируют с медиатором за его место в депо.



НА — норадреналин, П — препарат, М — матрица, связывающая НА в везикуле

Например, октопамин, метараминол, п-оксинорэфедрин могут на достаточно длительное время замешать норадреналин в депо, содержание медиатора в нервной клетке заметно снижается и в ответ на нервный импульс указанные препараты (обладающие прямым симпатомиметическим действием) высвобождаются, играя роль «ложных медиаторов».



X=Y=OH, R=H	(R)-норадреналин
X=H, Y=OH, R=H	(1R,2S)-метараминол
X=OH, Y=H, R=CH <sub>3</sub>	(1R,2S)-оксинорэфедрин
X=OH, Y=H, R=H	(R)-октопамин

Как видно из представленных структур, для эффективного высвобождения норадреналина из нейрональных депо характерна стереоизбирательность — только соединения, имеющие указанную абсолютную конфигурацию асимметрических центров, способны эффективно конкурировать с медиатором за места в депо. Стереоизбирательность — важнейшая особенность и второго процесса, характерного для регуляции функции норадренергических нейронов — обратного захвата медиатора внутрь нервов. Если сравнивать природный (R)-норадреналин и его оптический изомер (S)-норадреналин, то первый захватывается в депо со значительно большей скоростью и в отчетливо больших количествах накапливается в везикулах, чем второй. Существенно, что после уничтожения везикулярного депо резерпином, скорости обратного захвата (R)- и (S)-норадреналина становятся равными, т.е. именно депонирование является стереоселективным процессом.

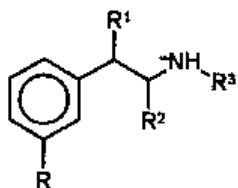
Способы угнетения обратного захвата хорошо изучены — это либо блокада транспорта норадреналина через нейрональную мембрану, которая достигается введением кокаина или трициклических антидепрессантов, либо препятствие для накопления медиатора внутри везикул под действием резерпина или непрямым симпатомиметиков. Обратный захват норадреналина (НА) может быть представлен как последовательная смена следующих процессов:

1. Перенос НА через нейрональную мембрану в аксоплазму  
 $НА \dots T_1 \rightleftharpoons НА + T_1$ , где  $T_1$  — транспортная система нейрональной мембраны. Для этого процесса стереоизбирательность не характерна.

2. Перенос НА в нейрональное (везикулярное) депо  
 $НА + T_2 \rightleftharpoons НА \dots T_2$ , где  $T_2$  — транспортная система везикулярной мембраны. Этот процесс отличается стереоизбирательностью.

3. Накопление НА в везикулах  
 $M + НА \dots T_2 \rightleftharpoons T_2 + НА \dots M$ , где  $M$  — матрица, удерживающая НА или его комплекс с АТФ в везикулах. Процесс также стереоизбирателен.

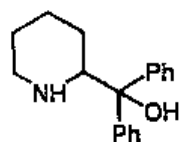
Итак, первый процесс — это перенос с наружной на внутреннюю поверхность нейрональной мембраны, процесс с участием активного транспорта, характеризующийся потреблением энергии и зависимый от функции мембранного фермента —  $Na^+/K^+$ -АТФазы. Далее медиатор освобождается (на внутренней стороне мембраны) от транспортной системы  $T_1$ , связывается с транспортной системой  $T_2$ , которая осуществляет его активный перенос через везикулярную мембрану внутрь везикулы, где он и депонируется. Отметим, что имеется по меньшей мере два депо норадреналина — стабильные (резерпиночувствительные) и лабильные (резерпиноустойчивые). Приведенные выше структуры симпатомиметиков (метараминол, п-оксинорэфедрин, октопамин), к которым надо добавить еще и дофамин, обладают прямым действием на  $\alpha$ -адренорецепторы эффекторных клеток. Однако, эти препараты способны также вытеснить норадреналин из депо, препятствовать его обратному захвату, т.е. проявлять не прямое симпатомиметическое действие, обуславливающее повышение концентрации медиатора в синаптической щели, что и вызывает соответствующие физиологические реакции (см. ниже при обсуждении  $\alpha$ -адренорецепторов). Представляется полезным привести еще ряд структур не прямых  $\alpha$ -симпатомиметиков — при этом, обращает на себя внимание, что все они содержат в той или иной степени модифицированный  $\beta$ -фенилэтиламинный фрагмент, характерный для самого медиатора.



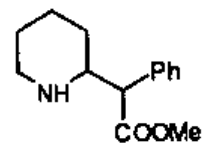
(S)-амфетамин (фенамин),  $R=R^1=R^3=H$ ,  
 $R^2=CH_3$

(1R,2S)-эфедрин,  $R=H$ ,  $R^2=R^3=CH_3$ ,  
 $R^1=OH$

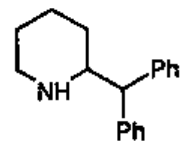
Фенфлюрамин,  $R=CF_3$ ,  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  
 $R^3=C_2H_5$



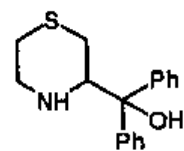
(R)-Пипрадрол  
(Пиридрол)



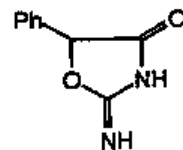
(1R,2S)-Метилфенидат  
(Меридил)



(R)-Бензгидрилпиперидин

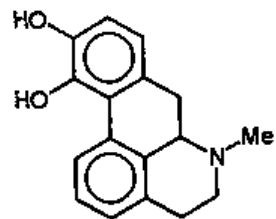


(S)- $\alpha$ -(Тиоморфинил-2)-бензгидрол



(R)-Азоксодон

Для рассмотрения вопросов, связанных с механизмом действия симпатомиметиков, в качестве основного инструмента использовалась стереоизбирательность их действия. Для этого на основании литературных данных и сравнения со структурой достаточно жесткой молекулы апоморфина — соединения, действующего на центральные дофаминергические нейроны и обладающего свойствами не прямых симпатомиметиков — была построена «стандартная» модель (R)-норадреналина (НА), в которой все функциональные группы способны одновременно взаимодействовать с матрицей и достигнуть, таким образом, максимальной комплементарности с удерживающей НА системой в депо.



Апоморфин

По образу и подобию этой «стандартной» модели были построены модели остальных симпатомиметиков, и оказалось, что в случае соединений, имеющих объемные заместители в боковой цепи, только активные изомеры способны к эффективному взаимодействию с удерживающей системой с участием всех функциональных и способных к связыванию заместителей. Так, если взять в качестве примера пипрадрол, то, для (R)-пипрадрола, во взаимодействии с матрицей участвуют NH-, OH-группы и одно из фенильных ядер, причем фенильное кольцо, повернуто параллельно матрице, чтобы связываться с ней за счет своей  $\pi$ -системы. Напротив, неактивный (S)-пипрадрол в такой



В ряду четвертичных солей  $R-N^+(CH_3)_3X^-$  самым активным соединением является то, у которого R представлен цепью из пяти атомов («правило пяти атомов» для ацетилхолиноподобных соединений), не считая атомов водорода.

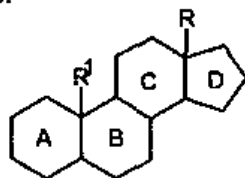
В ряду диоксоланов соединение с  $R=CH_3$  (соблюдается правило пяти атомов) L(+)-цис-изомер в шесть раз активнее самого ацетилхолина, а соединения, в которых заместитель R, состоит из двух и более атомов углерода, существенно менее активны.

Уменьшение активности при удалении концевой метильной группы связывают с ослаблением взаимодействия соединений с соответствующей липофильной областью рецептора.

Тот же самый эффект характерен для соединений, имитирующих действие мускарина — замена метильных групп при азоте на водород или этильный радикал приводит к резкой потере активности.



Не только проблема оптической изомерии (см. выше), но и вопросы, связанные с геометрической изомерией важны (хотя и в меньшей степени) для биологического действия. В этом отношении хорошим примером является влияние геометрической изомерии на биологическую активность стероидов.



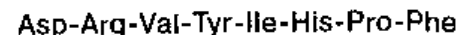
В природных стероидах кольца B и C находятся в транс-сочленении и представляют собой «кресла», в сердечных гликозидах кольца C и D находятся в цис-конфигурации, но в гормонах, стеринах и желчных кислотах — транс-сочленение. Для большинства биологически активных стероидов характерна транс-конфигурация колец A и B.

Еще одна проблема, связанная в значительной степени со стереохимическим строением соединений — проблема создания антигипертензивных препаратов с использованием ингибиторов ангиотензина II. Здесь мы считаем целесообразным рассмотреть эти вопросы достаточно подробно, поскольку изыскание лекарственных препаратов в этом ряду соединений не только чрезвычайно важно в медицинском отношении, но и представляет собой впечатляющий пример действительно

направленного поиска лекарств. Сначала несколько общих положений. Артериальная гипертензия диагностируется у 8–25% взрослого населения развитых стран мира. Современные лекарственные средства для ее лечения, воздействующие на самые различные системы организма, включают препараты: адреномиметики, адреноблокаторы, диуретики, сосудорасширяющие вещества и др. В настоящее время для этой цели активно применяют ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) организма. По современным представлениям, наряду с центральной и периферической нервной системой и другими системами, в регуляции тонуса сосудов и артериального давления принимает участие калликреин-кининовая система, осуществляющая свои функции, в частности, путем выработки мощного прессорного октапептида — ангиотензина II. Последний образуется из малоактивного декапептида — ангиотензина I при каталитическом влиянии фермента дипептидилкарбоксипептидазы, который также называют ангиотензинконвертирующим ферментом (АКФ). Этот фермент не только катализирует процесс трансформации Ангиотензина-I в Ангиотензин-II, но и инактивирует депрессорный пептид — брадикинин, т.е. является одним из основных кининразрушающих ферментов, в связи с чем его также называют кининазой. АКФ — цинксодержащий металлофермент с  $M. m. = 180000-190000$ , (оптимум действия pH 6,8–7,2), отщепляющий дипептид Phe-Arg от С-конца брадикинина и His-Leu от ангиотензина I. Понятно, что суммарный эффект действия этого фермента — повышение артериального давления.



Брадикинин (тканевый гормон группы гипотензивных пептидов)



Октапептид ангиотензин II

Повышение артериального давления под действием ангиотензина II связано с сужением сосудов, стимуляцией секреции альдостерона и катехоламинов (увеличение концентрации альдостерона приводит к уменьшению диуреза, выведению  $Na^+$ )

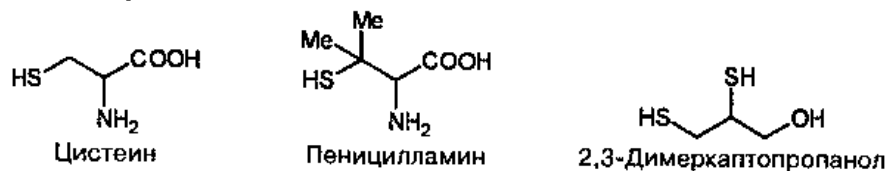


Ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ) является ключевым ферментом, осуществляющим контроль за ренин-ангиотензиновой и

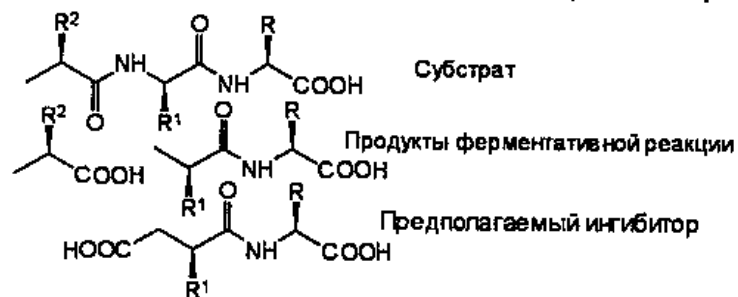


калликреин-кининовой системами организма, которые поддерживают уровень артериального давления за счет воздействия на тонус периферических сосудов, баланс электролитов и воды и влияют на центральные механизмы кровообращения. Именно понимание роли АКФ вызвало к жизни исследования, направленные на поиски ингибиторов этого фермента с целью создания новых антигипертензивных средств, способных прерывать трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II и препятствовать разрушению депрессорного (гипотензивного) брадикинина.

Исходя из знания особенностей строения фермента был сделан ряд заключений, позволивших провести поиск в оптимальном направлении. Во-первых, наличие  $Zn^{2+}$  в активном центре фермента обуславливает возможность получения неспецифических ингибиторов за счет связывания катиона, таких как ЭДТА, о-фенантролин,  $\alpha, \alpha$ -дипиридил, т.е. соединений, способных создавать хелатные комплексы с катионами (все указанные вещества проявляют свойства ингибиторов АКФ). Кроме того, было установлено, что тиолы типа цистеина, пеницилламина, 2,3-димеркаптопропанола также ингибируют АКФ и проявляют антигипертензивную активность.

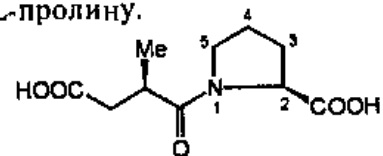


Другой подход — исследование ингибирования фермента пептидами, образующимися при расщеплении субстратов. Если этот процесс условно изобразить в формулах, возникает следующая картина:



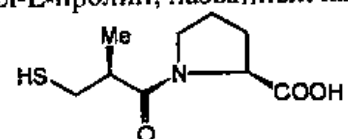
Структура предполагаемого ингибитора схожа со структурой субстрата в той же степени, в которой структуры антиметаболитов (см. выше) подобны структурам метаболитов. Отсюда можно предположить, что такого типа соединения комплементарны активному центру фермента и в то же время разрыв связей (амидная связь заменена на  $CH_2-CO$ -связь) окажется невозможным и произойдет процесс превращения типа

донист → антагонист или субстрат → ингибитор. Подробное исследование большого количества соединений, синтезированных по этому принципу, привело сначала к довольно сильному ингибитору — D-2-метилсукцинил-L-пролину.



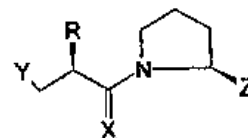
D-2-метилсукцинил-L-пролин

Было предположено, что именно концевая карбоксильная группа ответственна за взаимодействие с  $Zn^{2+}$  фермента. На основе структуры этого соединения был сделан ряд основополагающих выводов: а) необходимы гидрофобные группы в области метиленовых групп пролинового фрагмента и при  $\alpha$ -СН-группе молекулы; б) обязательна возможность связывания в области 2- $COOH$ -группы с положительно заряженными участками фермента (гуанидиновый остаток аргинина) за счет ион-ионного взаимодействия; в) важный вклад в образование комплекса фермент-ингибитор вносит водородная связь типа  $C=O \dots H$ -энзим; г) необходимо взаимодействие какого-либо фрагмента с  $Zn^{2+}$ . Специально было установлено, что  $\alpha$ -метильная группа в этом производном пролина весьма важна, при ее отсутствии соединение в 155 раз менее активно. Исходя из изложенных заключений, был синтезирован большой ряд соединений, из которых наиболее активным (как ингибитор АКФ) оказался D-3-меркапто-2-метилпропаноил-L-пролин, названный каптоприлом (капотенем)



Каптоприл (Капотен)

Этот препарат весьма эффективен при гипертензивных состояниях, практически не оказывая влияния на нормотензивных людей и животных. Заслуживает внимания подробный анализ проблемы структура-биологическая активность, который касается также стереохимических особенностей строения каптоприла. В таблице ниже приведены данные об изменении степени ингибирования фермента при изменении различных заместителей в структуре каптоприла.



X	Y	Z	R	$I_{50}$ мМ
O	COOH	L-COOH	H	330
O	COOH	L-COOH	D-CH <sub>3</sub>	22
O	SH	L-COOH	H	0,15
O*	SH	L-COOH	D-CH <sub>3</sub>	0,023
O	SH	H	D-CH <sub>3</sub>	250
H <sub>2</sub>	SH	L-COOH	H	240
O	OH	L-COOH	H	> 4000

\*  $I_{50}$  мМ — концентрация, вызывающая 50%-ное торможение активности АКФ из легких кроликов)

\* каптоприл

Из этих данных следует огромная роль SH-групп в концевом фрагменте, C=O-группы и L-COOH-группы. Немаловажно наличие D-CH<sub>3</sub>-группы, ее удаление на порядок снижает активность. Вместо Y=SH испытаны другие группировки, способные к координации с Zn<sup>2+</sup>, (прочность этого взаимодействия и определяет величину  $I_{50}$  мМ). Наилучшие результаты получены при следующих заместителях: Y=SH (каптоприл) и Y=NH(O)P(OH)OPh. Очень важна стереохимия оптических центров — при замене L-пролина на D-пролин активность падает на 4 порядка (в 10000 раз), а если вместо D-CH<sub>3</sub> иметь L-CH<sub>3</sub>-группу, получается соединение на порядок (в 10 раз) менее активное, чем каптоприл.

Итак, стереохимический фактор является чрезвычайно важным для взаимодействия нейромедиаторов с соответствующими рецепторами, для вытеснения медиаторов с мест их связывания в депо и нарушения процесса их обратного захвата, а также для взаимодействия биологически активных соединений с ферментами.

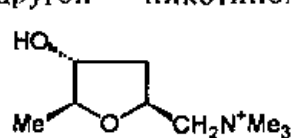
### I-2.Ж. Эффекты медиаторов. Агонисты и антагонисты различных типов рецепторов

Структуры и функции медиаторов кратко уже обсуждались. Но поскольку в разделе, посвященном отдельным группам лекарственных средств будут специально рассматриваться их взаимодействие с рецепторами, представляется необходимым более подробно обсудить явления, протекающие при нервном импульсе, обуславливающим выделение медиаторов и медиаторно-рецепторные взаимодействия, ответственные, в конечном итоге, за биологические ответы.

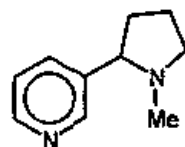
Большинству нервных клеток присущи определенные свойства, которые следуют из наличия основных структурных компонентов клетки: клеточного тела, имеющего обычно сферическую или пирамидальную форму, дендритов — чувствительных отростков, служащих для проведения нервного импульса с периферии к телу клетки и аксона — отростка нервной клетки, по которому передается нервный импульс. В области синапса (синапс — специализированная структура, обеспечивающая передачу нервного импульса с нервного волокна на какую-либо клетку или мышечное волокно), а также с рецепторной клетки на нервное волокно. Синаптическая щель — пространство, разделяющее пресинаптическую и постсинаптическую мембраны синапса, в которое высвобождается медиатор при нервном импульсе) аксон расширяется, образуя пресинаптическую бляшку — часть контакта, служащего для передачи информации. В среде, окружающей нейрон, концентрация Na<sup>+</sup> много выше, чем K<sup>+</sup>, в то время как внутри нейрона картина обратная. Это различие концентраций ионов по разные стороны цитоплазматической мембраны приводит к тому, что в нервных и мышечных клетках возникает отрицательный потенциал — потенциал покоя, т.е. мембрана — маленькая батарея с отрицательным полюсом внутри. При деполяризации мембраны, вызванной снижением потенциала в обоих направлениях, становится возможным активный транспорт ионов, осуществляемый мембранным белком Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой. Все это имеет место при нервном импульсе — разность потенциалов снижается, возрастает локальная проницаемость мембраны для ионов натрия, которые входят внутрь волокна. Отрицательный потенциал изменяется на положительный, натриевые каналы закрываются, открываются калиевые и K<sup>+</sup>-ионы выходят наружу, в результате чего восстанавливается потенциал покоя. При этом потоки ионов деполяризуют находящийся рядом участок мембраны, процесс повторяется, и нервный импульс распространяется по волокну. В синапсе нервный импульс вызывает выделение из пресинаптической мембраны микроколичества нейромедиатора, который диффундирует в синаптическую щель, и затем взаимодействует с постсинаптическим рецептором, являющимся эффекторным органом, определяющим возникновение биологического ответа. Если речь идет об ацетилхолине, для которого этот процесс исследован наиболее подробно, можно отметить, что при выделении медиатора генерируется ток, передающийся внешней мембране соседних мышечных волокон. Они передают его внутрь с помощью резервуара ионов Ca<sup>2+</sup> (саркоплазматического ретикулума), удерживающихся в нем с

помощью белка — кальсеквестрина. Возникший ток вызывает высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , стимулирующих выделение мышечного белка — миозина и последующего сокращения мышцы. Сходные процессы протекают и при высвобождении норадреналина. Следует отметить, что в синапсах нервно-мышечных соединений основным медиатором является ацетилхолин, так же как в ганглионарных симпатических и парасимпатических синапсах и постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях (ганглии — скопление нейронов и нервных волокон — нервные узлы; симпатические ганглии расположены вблизи спинного мозга, парасимпатические — недалеко от иннервируемого органа). В симпатических постганглионарных окончаниях медиатором является норадреналин.

Очень важно, что направленность действия медиатора в разных анатомических образованиях может быть прямо противоположной. Так, ацетилхолин — возбуждающий медиатор в нервно-мышечном соединении (деполяризация и возбуждение нервных клеток, сокращение мышц) и тормозной, ингибирующий медиатор в сердце. Ацетилхолин является медиатором не только на периферии, но и в ЦНС. Уже упоминалось, что холинорецептор является не ферментом, а белковым комплексом, называемым пермеазой. Следует отметить, что существуют два вида холинорецепторов, один из которых избирательно возбуждается мускарином, другой — никотином.

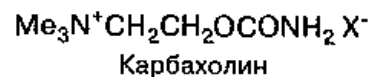


(+)-Мускарин (2S,3R,5S)



Никотин

Никотин — агонист в ганглионарных и произвольно-мышечных окончаниях, оказывает наркотическое и эйфорическое действие (влияние на ЦНС), имитирует действие ацетилхолина в синапсах нерв → мышца и нерв → нерв. Никотиновый холинорецептор — гликопротеид с М.м. > 50000. Быстро (быстрее мускаринового рецептора) реагирует на появление стимула. Никотиноподобными свойствами обладает карбахолин, однако чистые никотиновые

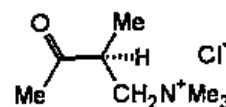


агонисты в медицине не используются. А вот в хирургии широко применяются антагонисты никотиновых рецепторов, которые позволяют

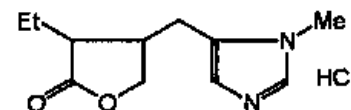
достичь мощного расслабления мышц и, соответственно, снижения доз общих анестетиков. Это тубокурарин, галламин, дитилин (см. II-2.А).

Мускариновый рецептор (выделен из мозга быка) активно блокируется специфическим антагонистом — атропином, который связывается с рецептором обратимо и может быть вытеснен с рецептора ацетилхолином.

Наиболее типичные агонисты мускариновых рецепторов — метахолин, пилокарпин.



Метахолин



Пилокарпин

Метахолин имеет преимущество перед ацетилхолином — он медленно гидролизует ацетилхолинэстеразой.

Мускарин имитирует действие ацетилхолина, в основном, в парасимпатических постганглионарных синапсах.

Говоря об ацетилхолине и холинорецепторах, нельзя не сказать несколько слов об ацетилхолинэстеразе, основном ферменте, инактивирующем ацетилхолин. В частности, после выделения ацетилхолина в синапсе и сокращения мышцы, избыточный медиатор разрушается этим ферментом (за один импульс выделяется примерно  $1,5 \cdot 10^{10}$  мкг —  $5 \cdot 10^6$  молекул ацетилхолина). Ацетилхолинэстераза имеет основную группу с  $\text{pK}_a$  7,2 (возможно, имидазольный цикл остатка гистидина) и кислотную группу с  $\text{pK}_a$  9,3 (вероятно, остаток тирозина).

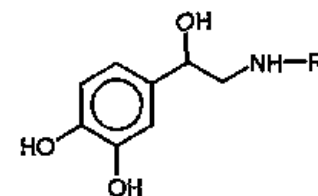
Некоторые важные аспекты адренорецепции уже рассмотрены выше. Для систематизации информации следует указать, что в настоящее время адренорецепторы разделяют на две большие группы (о подтипах см. ниже) —  $\alpha$ -рецепторы и  $\beta$ -рецепторы. Вещества, прямо действующие на эти рецепторы распределены по силе эффекта:

На  $\alpha$ -рецепторы:

норадреналин > адреналин > изадрин > N-трет-бутилнорадреналин

На  $\beta$ -рецепторы:

N-трет-бутилнорадреналин > изадрин > адреналин > норадреналин



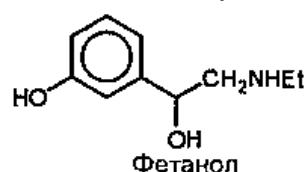
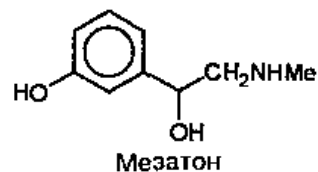
R=H, Норадреналин

R=Me, Адреналин

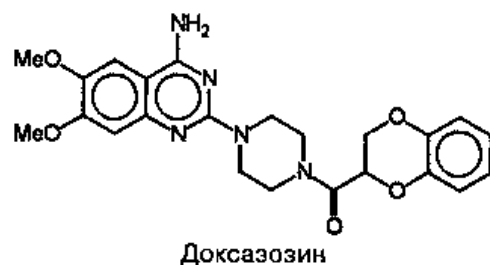
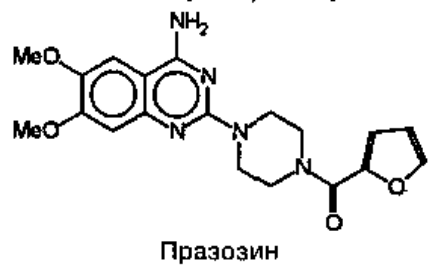
R=CH(Me)<sub>2</sub>, Изадрин

R=C(Me)<sub>3</sub>, N-трет-бутилнорадреналин

Другими словами, увеличение длины алкильной цепи при атоме азота, т.е. увеличение липофильности усиливает активность по отношению к  $\beta$ -рецепторам и ослабляет действие на  $\alpha$ -адренорецепторы. Природный агонист  $\alpha$ -адренорецепторов — норадреналин.  $\alpha$ -Адренорецепторы содержатся в различных тканях, в большой мере они локализованы в кровеносных сосудах. Воздействие на  $\alpha$ -рецепторы в гладких мышцах приводит к увеличению проницаемости клеточной мембраны для неорганических ионов. Например, в мышцах кишечника увеличивается проницаемость для ионов калия, что приводит к гиперполяризации и релаксации мышц. В других типах гладких мышц возрастает проницаемость для  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Активация пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов вызывает сужение сосудов и прессорный эффект (повышение АД). В настоящее время установлено, что  $\alpha$ -рецепторы делятся на подгруппы:  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторы.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы локализованы в основном постсинаптически,  $\alpha_2$ -адренорецепторы — пресинаптически (но иногда и постсинаптически).  $\alpha_1$ -Адреномиметики (стимуляторы) обладают сосудосуживающим действием, их применяют для повышения давления при гипотонии и для общего сосудосуживающего действия при ринитах, конъюнктивитах глаз. Типичным представителем таких соединений является мезатон, который действует слабее, чем медиатор — норадреналин, но оказывает более длительный эффект и, что очень важно, не стимулирует центральную нервную систему.

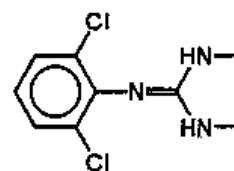


Анвлогичным действием обладает препарат фетанол. Понятно, что  $\alpha_1$ -адреноблокаторы характеризуются обратным действием — расширяют периферические сосуды и используются для лечения гипертонии. Лекарственные препараты этого ряда, блокирующие стимулирующий эффект норадреналина на  $\alpha_1$ -адренорецепторы сосудов (отсюда — релаксация сосудов) — празозин и доксазозин.

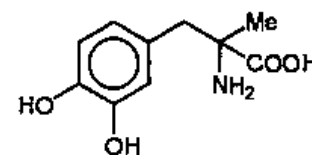


Эти препараты используются для лечения различных форм гипертонии, а также при нарушении мочеиспускания у больных с гипертрофией предстательной железы.

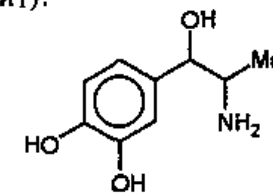
Стимуляция  $\alpha_2$ -адренорецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению уровня цАМФ (отметим, что стимуляция  $\alpha_1$ -рецепторов не влияет на аденилатциклазу, но приводит к возникновению нервного импульса вследствие высвобождения ионов кальция). Основными представителями  $\alpha_2$ -адреностимуляторов являются препараты клонидин (клофелин) и метилдофа (допегит).



Клофелин

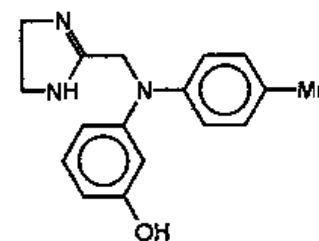


α-Метил-Дофа



α-Метилнорадреналин

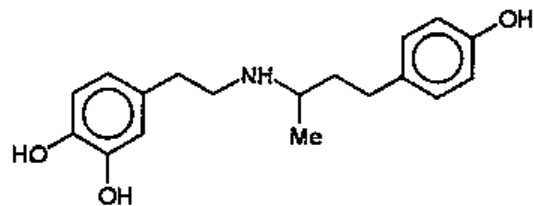
Главная область применения этих препаратов связана с их гипотензивным эффектом. При их использовании сначала возникает кратковременный прессорный эффект и затем гипотензивный, определяющийся стимуляцией  $\alpha_2$ -рецепторов сосудодвигательных центров головного мозга, уменьшением импульсов от ЦНС к кровеносным сосудам и снижением количества выделяющегося из нервных окончаний норадреналина. Следует отметить, что  $\alpha$ -метилдофа, в сущности, является пролекарством. Проникая через гематоэнцефалический барьер, этот препарат подвергается ферментативному декарбоксилированию и гидроксильрованию, превращается в  $\alpha$ -метилнорадреналин, стимулирующий  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Если говорить об  $\alpha_2$ -адреноблокаторах, то следует упомянуть фентоламин, который, впрочем, не является селективным препаратом и оказывает ингибирующий эффект как в отношении  $\alpha_1$ , так и в отношении  $\alpha_2$ -адренорецепторов (этот препарат используется для улучшения кровообращения, вызывает расширение периферических сосудов).



Фентоламин

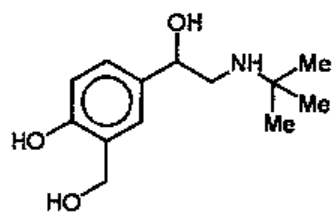
Если типичные эффекты, возникающие при стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов — сужение сосудов, стимуляция матки и расслабление кишечника, то при возбуждении  $\beta$ -адренорецепторов наблюдаются такие эффекты как расширение кровеносных сосудов, расслабление мускулатуры матки, стимуляция гликогенолиза в мышцах и тахикардия. Подтипы  $\beta$ -рецепторов —  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецепторы

К числу неизбирательных  $\beta$ -адреностимуляторов ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ) относится в первую очередь N-изопропилнорадреналин — изадрин, являющийся бронхорасширяющим кардиостимулятором. Стимуляторы  $\beta_1$ -адренорецепторов увеличивают скорость и силу сердечных сокращений, расширяют коронарные сосуды, расслабляют гладкую мускулатуру кишечника. Избирательным  $\beta_1$ -адреностимулятором является препарат добутамин

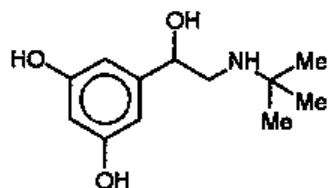


Добутамина

Стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов служат для расслабления гладкой мускулатуры бронхов, матки и артерий, идущих к скелетным мышцам. Эффективные  $\beta_2$ -адреномиметики:



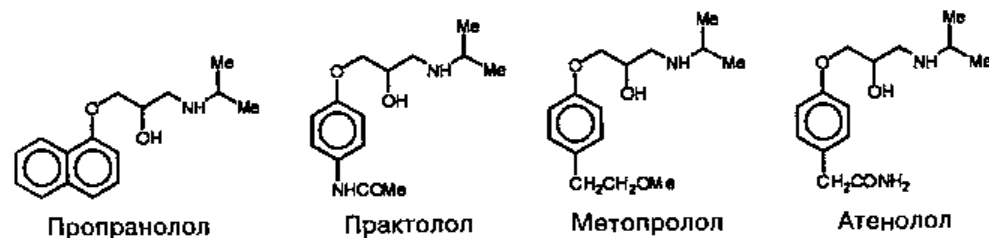
Сальбутамол



Тербуталин

Обращает на себя внимание необходимость наличия максимально липофильного заместителя при атоме азота (действительно, имеются сведения, что окружение  $\beta_1$ -рецепторов менее липофильно, чем  $\beta_2$ -рецепторов). Другой важный вывод из рассмотрения структуры  $\beta_2$ -адреностимуляторов — при их синтезе принято решение избежать такого структурного фрагмента, как остаток пирокатехина, т.к. известно, что катехоламины легко инактивируются в организме под воздействием фермента катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ). Такой подход привел к чрезвычайно эффективным лекарственным препаратам, например, к вышеупомянутому тербуталину

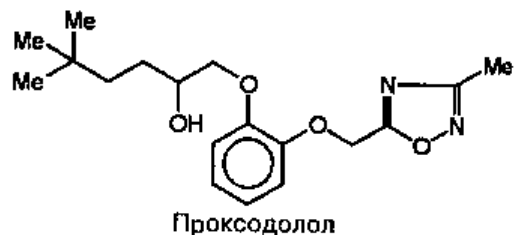
Одним из основных средств лечения и профилактики ишемической болезни сердца, гипертензии и аритмии являются в настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы. При этом эффекты  $\beta_1$ -адреноблокаторов — это урежение сердечных сокращений, экономизирование деятельности миокарда, лечение ишемической болезни сердца, гипертензии и аритмии, а  $\beta_2$ -адреноблокаторов — сокращение гладких мышц бронхов и сужение периферических сосудов. Стимуляция  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов вызывает активацию аденилатциклазы и синтез цАМФ с участием гуанозинтрифосфата (рецепторы и аденилатциклаза расположены близко друг от друга — первые на внешней, а вторые на внутренней поверхности мембраны). Антагонисты этих рецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторы) ингибируют связывание медиатора с рецептором, но не блокируют аденилатциклазу (укажем, что цАМФ вызывает эффекты, подобные катехоламинам). Первым практически используемым  $\beta$ -адреноблокатором является пропранолол, который является неизбирательным препаратом, блокирующим одновременно  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Первым избирательным (кардиоселективным)  $\beta_1$ -блокатором стал практолол, после чего появились атенолол и метопролол.



Весьма важным достижением явилось создание «гибридных» адреноблокаторов, воздействующих одновременно на  $\beta$ - и  $\alpha$ -рецепторы. Действительно,  $\alpha_1$ -блокирующая активность (например, празозина) вызывает такие побочные эффекты, как ортостатический коллапс (возникающая при резком переходе из горизонтального в вертикальное положение остро развивающаяся сосудистая недостаточность, характеризующаяся падением сосудистого тонуса, возникновением головокружения, снижением артериального и венозного давления, признаками кислородной недостаточности (гипоксии) головного мозга) и рефлекторная тахикардия (повышенная частота сердечных сокращений).

Для  $\beta$ -адреноблокаторов характерно урежение сердечных сокращений и небольшое увеличение периферического сопротивления. При применении лабетвола ( $\alpha_1, \beta$ -блокатор, формулу см. I-2.Д) побочные эффекты взаимно компенсируются. Кроме того, ( $\alpha + \beta$ )-адреноблокаторы за счет блокады  $\alpha$ -адренорецепторов оказывают более быстрое и

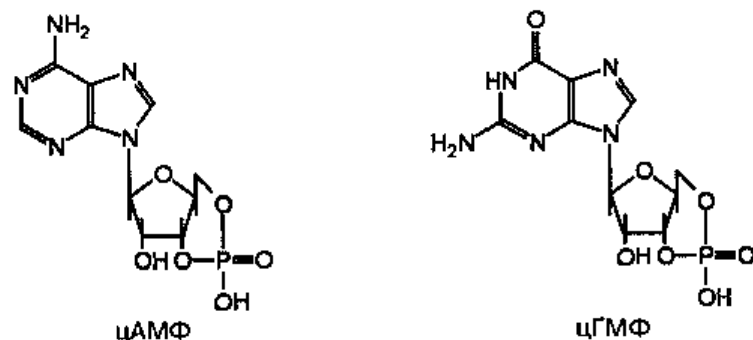
сильное гипотензивное действие и их применяют и при ишемической болезни сердца, и для купирования гипертонических кризов. К числу «гибридных» ( $\alpha + \beta$ ), препаратов, наряду с лабеталолом, относится также проксодолол, оказывающий антиаритмическое и антигипертензивное действие (по последнему показателю он превосходит лабеталол) и применяющийся в кардиологической практике



Суммируя приведенные данные, можно составить следующую таблицу:

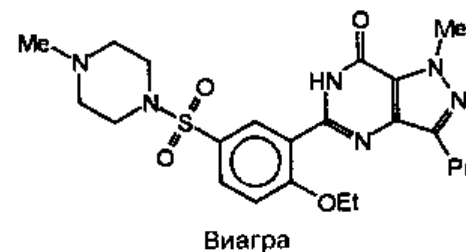
Рецептор	Стимуляция (эффект)	Препараты	Блокада (эффект)	Препараты
$\alpha_1$	Сужение сосудов, прессорный эффект	Мезатон Фетанол	Снижение АД, расширение периферических сосудов, уменьшение периферического сопротивления; лечение гипертонии	Празозин Доксазозин
$\alpha_2$	Кратковременный прессорный и длительный гипотензивный эффект	Клонидин (клофелин) $\alpha$ -метил-ДОФА (допегит)	Сосудорасширяющий и гипотензивный эффекты	Фентоламин ( $\alpha_1 + \alpha_2$ )
$\beta_1$	Увеличение скорости и силы сердечных сокращений, расширение коронарных сосудов	Изадрин Добутамин	Лечение гипертонии, ИБС, уменьшение частоты и силы сердечных сокращений	Атенолол Анаприлин ( $\beta_1 + \beta_2$ )
$\beta_2$	Расширение бронхов, ослабление возбудимости и сократительной способности матки (токолитическая активность)	Сальбутамол Тербутамин	Спазм гладких мышц бронхов, расслабление мышц сосудов	Анаприлин ( $\beta_1 + \beta_2$ )

Представляется целесообразным именно здесь дать краткую характеристику так называемым вторичным мессенджерам — циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ) и циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ).

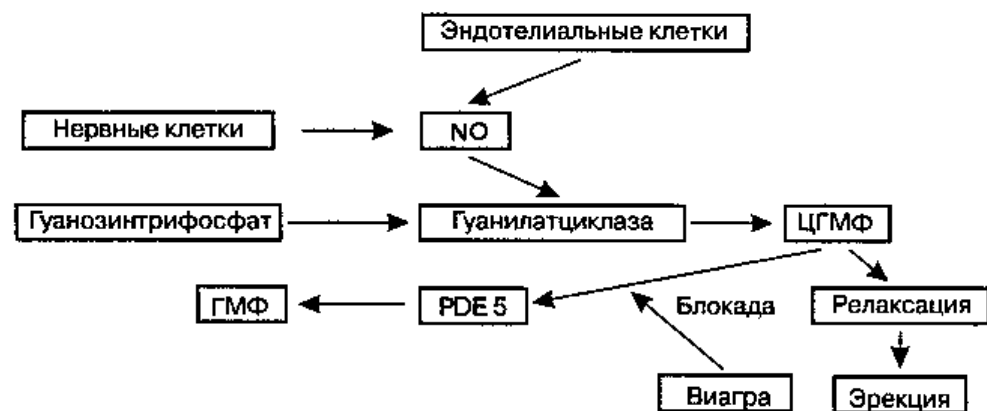


Высвобождение цАМФ, косвенно вызываемое катехоламинами, приводит к активации фермента — протеинкиназы (протеолитические ферменты, катализирующие фосфорилирование определенных аминокислотных остатков в ряде белков), который фосфорилирует специфический белок, локализующийся на постсинаптической мембране, в результате чего открываются каналы для неорганических катионов. Подобные эффекты характерны и для цГМФ, причем оба этих соединения — вторичные мессенджеры не только для катехоламинов, но и для гормонов. Открытие канвлов приводит к возникновению постсинаптических потенциалов (как это описано для медиаторов), что и определяет медиаторное действие цАМФ и цГМФ. Отметим, что оба циклических нуклеотида играют важную роль и в регуляции выделения инсулина из поджелудочной железы.

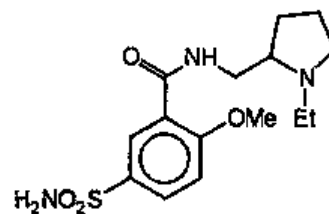
Следует также сказать, что цГМФ играет существенную роль в восстановлении ослабленной половой функции у мужчин (что характерно также для окиси азота — подробная информация об этом важнейшем биологическом медиаторе дана ниже, см. 1-2.3). Одним из новейших средств для улучшения эрекции сейчас признан препарат виагра — производное пиазолопиримидина.



Его действие связано с блокадой фермента — фосфодиэстеразы 5 (PDE 5), который разрушает цГМФ до гуанозинмонофосфата (ГМФ). Связь между оксидом азота, цГМФ, PDE 5 и биологическими эффектами показана на схеме:



Дофамин также является нейромедиатором, участвующим в передаче нервного возбуждения, особенно в центральной нервной системе. В то же время дофамин является предшественником в биосинтезе норадреналина и далее адреналина. Дофамин стимулирует собственные «дофаминовые»  $D_1$ - и  $D_2$ -рецепторы (различают также еще и  $D_3$ - и  $D_4$ -рецепторы, но они изучены значительно меньше хотя уже появились данные о селективных антагонистах этих рецепторов, которые рассматриваются в качестве потенциальных антипсихотических средств), причем эти рецепторы локализованы как в ЦНС, так и на периферии, широко представлены и играют весьма важную роль в регуляции многих важных функций организма. Активация  $D_1$ -рецепторов приводит к активации аденилатциклазы, в то время как  $D_2$ -рецепторы с аденилатциклазой не сопряжены. Стимуляция  $D_1$ -рецепторов приводит к релаксации мышц, расширению сосудов. Слабым агонистом  $D_1$ -рецепторов является апоморфин (формула см. I-2.Д), сильный антагонист — сульпирид, который также является антагонистом  $D_2$ -рецепторов, с чем, по-видимому, связана его нейролептическая активность.



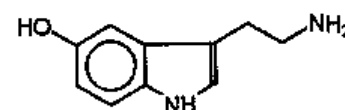
Сульпирид

Стимуляция  $D_2$ -рецепторов приводит к ингибированию действия норадреналина, апоморфин является сильным агонистом  $D_2$ -рецепторов. Считается, что именно дефицит дофамина и нарушение централь-

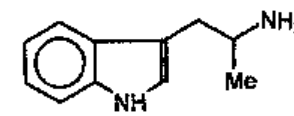
ных дофаминергических процессов вызывает паркинсонизм, что обусловило применение L-ДОФА для его лечения (использовать для этой цели дофамин невозможно, т.к. он не проходит гематоэнцефлический барьер). L-ДОФА проникает через этот барьер в мозг, там декарбоксируется и таким образом пополняет запасы дофамина в мозге.

Существует мнение, что шизофрения — результат нарушения метаболизма, приводящего к избыточному содержанию дофамина в мозге.

Фундаментальный прогресс в нейрофармакологии связан с открытием медиаторной роли серотонина.

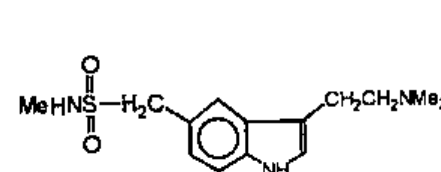


Серотонин

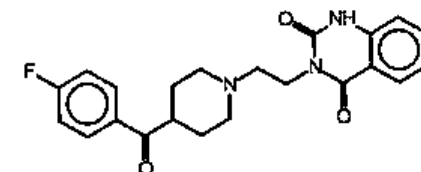


Индопан

Серотониновые рецепторы  $5\text{-HT}_1$ ,  $5\text{-HT}_2$  и  $5\text{-HT}_3$  (обозначение 5-НТ происходит от английского названия серотонина: 5-Hydroxytryptamine) локализируются в периферических органах и центральной нервной системе. Эндогенный и экзогенный серотонин вызывает сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта, бронхов, сужение периферических сосудов, повышение артериального давления, отек тканей, свертывание крови. Агонист серотониновых рецепторов — индопан, структурно близкое к серотонину соединение, оказывает психостимулирующее и антидепрессивное действие. Другой агонист серотониновых  $5\text{-HT}_1$ -рецепторов — суматриптан — используется как средство против мигрени, а блокатор серотониновых  $5\text{-HT}_2$ -рецепторов кетансерин является антигипертензивным средством.

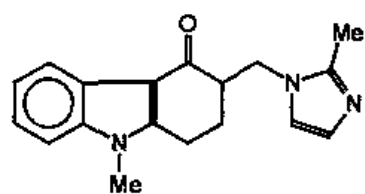


Суматриптан

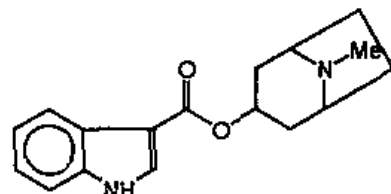


Кетансерин

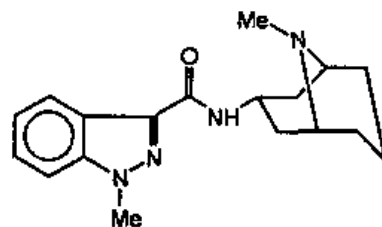
Все большее значение, особенно в онкологии, приобретают сейчас противорвотные препараты — навобан, зофран и гранisetрон, являющиеся блокаторами  $5\text{-HT}_3$ -серотониновых рецепторов. Эти препараты используются для профилактики и терапии осложнений, вызванных химио- и лучевой терапией, и в настоящее время они нашли широкое применение в клинической практике.



Ондансетрон (Зофран, Латран)

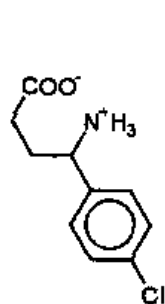


Навобан (Тропицетрон)

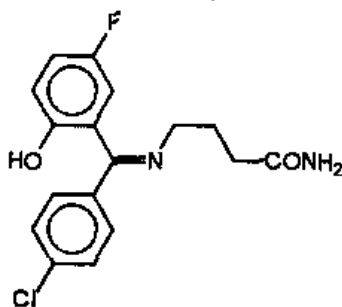


Гранисетрон

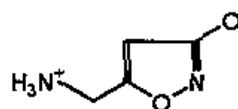
Уже указывалось выше (см. I-2 Б.), что  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) является тормозным медиатором ЦНС и передатчиком нервных импульсов в системе тормозных нейронов (такими передатчиками являются также глицин и таурин, а возбуждающими медиаторами среди аминокислот являются L-глутаминовая и L-аспарагиновая кислоты) в непосредственной близости от спинного мозга и участвует в пресинаптических тормозных процессах (ГАМК является тормозным медиатором в 12 образованиях мозга). Фармакологическая активность ГАМК связана с влиянием на рецепторный комплекс, в котором расположены рецептор для ГАМК, рецептор для бензодиазепинов и рецепторный участок, связывающий пикротоксин. Эти рецепторы расположены вокруг входа в канал для ионов  $\text{Cl}^-$ . Среди агонистов ГАМК-рецепторов следует назвать баклофен, прогабид, мусцимол.



Баклофен

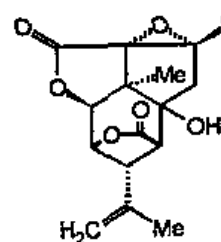


Прогабид

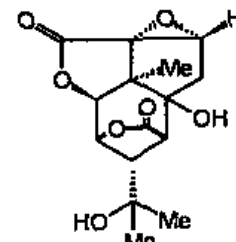


Мусцимол

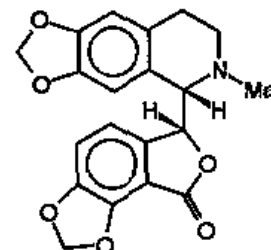
ГАМК-антагонисты — это, в первую очередь, алкалоиды пикротоксин (молекулярное соединение пикротоксинина и пикротина) и бикукулин, вызывающие судороги.



Пикротоксинин

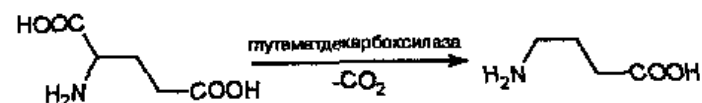


Пикротин



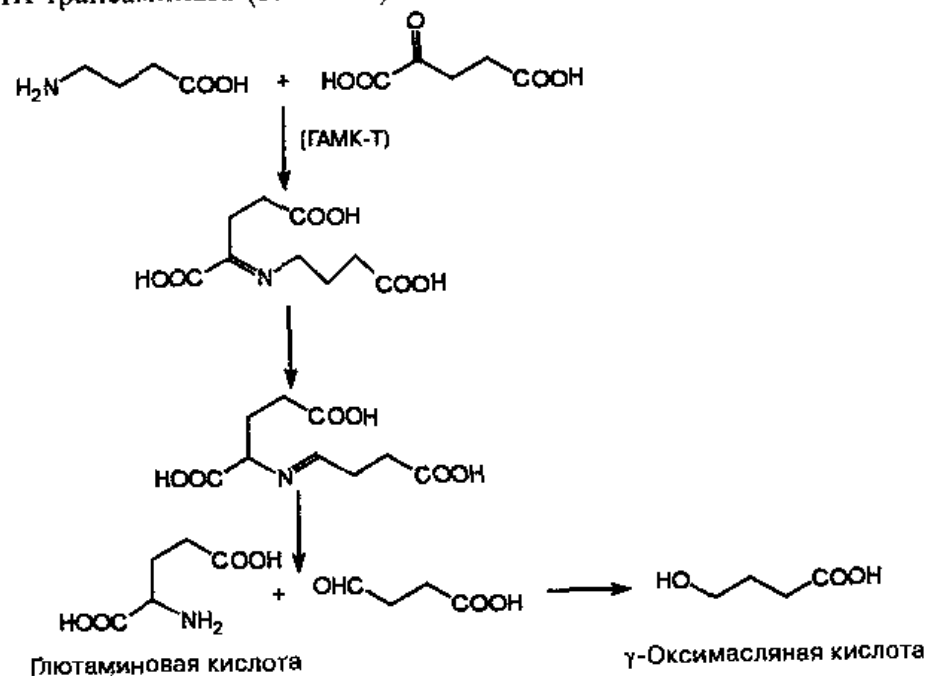
Бикукуллин

Важнейшая физиологическая функция ГАМК — регуляция возбудимости мозга, ГАМК-ергическая медиация участвует в формировании поведенческих реакций и, в частности, подавляет агрессивное поведение. ГАМК образуется в организме путем декарбоксилирования L-глутаминовой кислоты под действием фермента глутаматдекарбоксилазы.



L-Глутаминовая кислота ГАМК

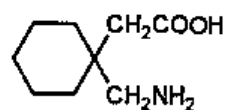
Основной путь метаболического превращения ГАМК в нервной ткани — трансаминирование с участием  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты. Катализатором при этом является пиридоксальзависимый фермент — ГАМК-трансаминаза (ГАМК-Т).



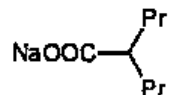


Трансаминирование приводит к глутаминовой кислоте — метаболитическому предшественнику ГАМК и янтарному полуальдегиду, превращающемуся затем в  $\gamma$ -оксимасляную кислоту, являющуюся антигипоксическим средством.

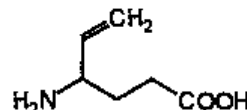
Именно этот процесс инактивации ГАМК под воздействием энзима — трансаминазы (ГАМК-Т) стал целевым для исследований, направленных на накопление медиатора в тканях мозга для усиления его нейротормозной активности. Поиск блокаторов ГАМК-Т привел к целому ряду соединений, обладающих высокой противосудорожной активностью вальпроату натрия, габапентину, вигабарину.



Габапентин

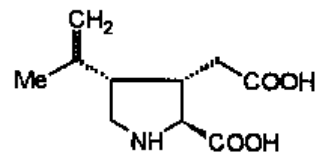


Вальпроат натрия

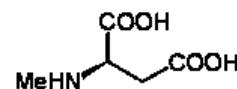


Вигабатрин

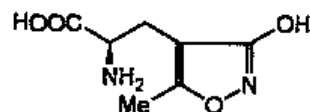
Коротко о возбуждающих аминокислотах: сейчас считается, что 70% центральных синапсов, предназначенных для стимуляции ЦНС, используют в качестве медиатора L-глутаминовую кислоту. Избыточное накопление этого медиатора может приводить к необратимым повреждениям нейронов и тяжелым патологиям типа болезни Альцгеймера, инсультов и пр. Действие глутаминовой кислоты опосредовано участием трех типов рецепторов, — каинатного рецептора (агонист-каиновая кислота), НМДА-рецептора (агонист-N-метил-D-аспарагиновая кислота) и АМПА-рецептора (агонист-(S)-N-амино- $\alpha$ -3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропиононовая кислота).



Каиновая кислота

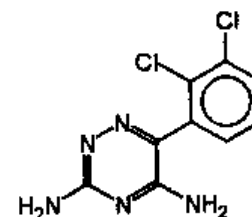


N-метил-D-аспарагиновая кислота

(S)-N-амино- $\alpha$ -3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропиононовая кислота

Существуют кроме того специальные глутаматные рецепторы. Блокада НМДА-рецепторов приводит к снижению поступления в нервные клетки  $Ca^{2+}$ , что сохраняет их от повреждений и дает лечебный эффект при различных заболеваниях ЦНС. Подавление центрального стимули-

рующего действия глутамата приводит к стабилизации пресинаптических нейрональных мембран, блокаде потенциал-зависимых натриевых каналов и предотвращению высвобождения возбуждающих аминокислот — глутаминовой и аспарагиновой. Использование такого подхода привело к синтезу нового высокоэффективного противосудорожного препарата — ламотриджина, являющегося ингибитором высвобождения этих аминокислот.



Ламотриджин

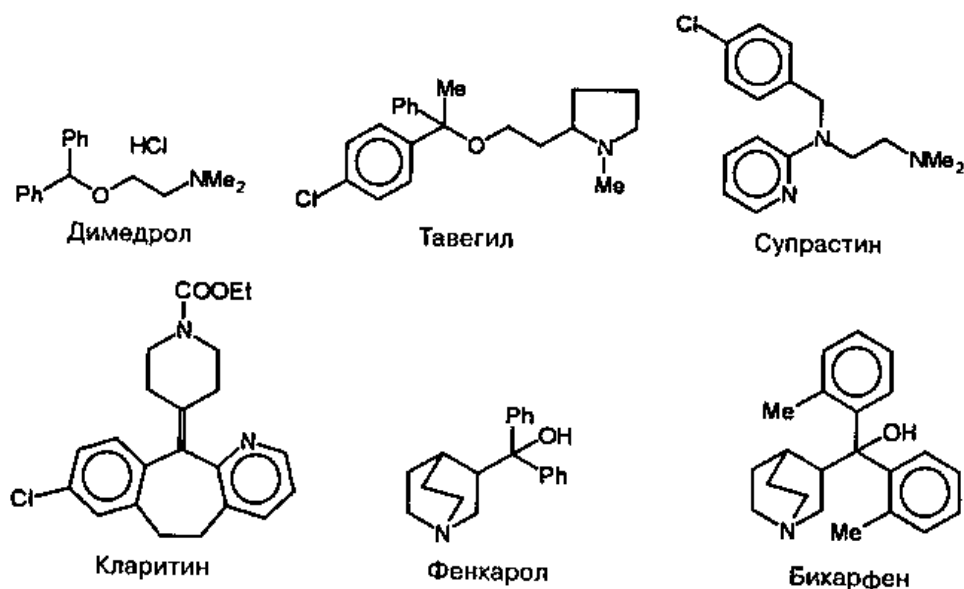
Важно отметить, что агонисты АМПА- и каинатных рецепторов проявляют высокую активность как конвульсанты — недавно обнаружен целый ряд соединений этого типа действия. Понятно, что блокаторы этих рецепторов могут использоваться для лечения эпилепсии и ишемических заболеваний мозга.

В непосредственной близости от участка связывания ГАМК локализован бензодиазепиновый рецептор, с которым и связываются бензодиазепиновые препараты. При связывании они увеличивают проницаемость нейрональных мембран для ионов хлора и усиливают индуцированную ГАМК стабилизацию электрического потенциала клетки, тем самым снижая ее возбудимость. Возможно, что природным лигандом бензодиазепинового участка в олигомерном комплексе ГАМК и бензодиазепинового рецептора является белок — модулин. При различных патологиях, например, таких как анафилактический шок (анафилаксия — аллергическая реакция немедленного типа. Шок — остро развивающийся угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный действием на организм мощного патологического раздражителя и характеризующийся тяжелыми нарушениями кровообращения, дыхания, обмена веществ), ожоги, аллергические заболевания, в организме высвобождается гистамин, вызывающий спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), снижение АД, учащение сердечных сокращений, усиление секреции желудочного сока и др. В ЦНС гистамин играет роль нейромедиатора.

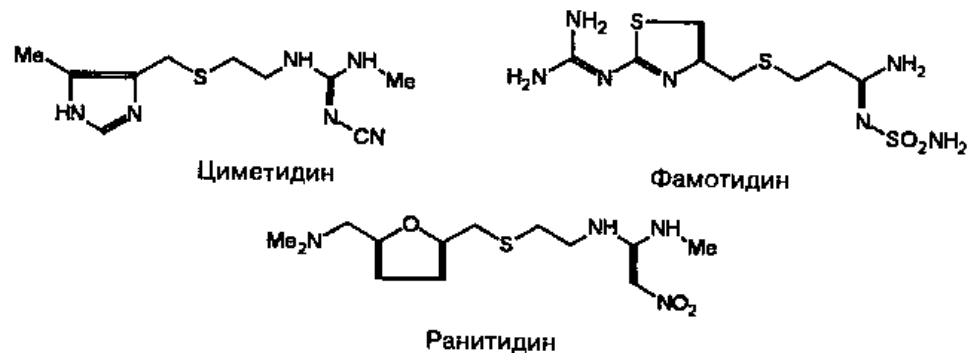
Различают три типа гистаминовых рецепторов:  $H_1$ -,  $H_2$ - и  $H_3$ -рецепторы. Стимуляция  $H_1$ -рецепторов вызывает спастическое сокращение

(«стягивающее», связанное с повышением тонуса мышц) бронхов и мускулатуры кишечника.  $H_1$  — периферические рецепторы. Стимуляция  $H_2$ -рецепторов — это усиление секреции желудочных желез, участие в регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов.  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы играют роль в развитии аллергических и иммунных реакций. В то же время  $H_2$ -рецепторы принимают участие в медиации возбуждения в ЦНС. Стимуляция  $H_3$ -рецепторов обеспечивает центральное действие гистамина.

Среди блокаторов  $H_1$ -рецепторов найдена большая группа эффективных противоаллергических веществ — димедрол, тавегил, супрастин, кларитин, фенкарол, бикарфен.



Противоязвенные препараты — циметидин, ранитидин, фамотидин являются блокаторами  $H_2$ -рецепторов.



Эти соединения угнетают желудочную секрецию, по ингибированию секреции соляной кислоты наиболее активен фамотидин.

И теперь кратко рассмотрим так называемые опиатные рецепторы, которые ответственны за угнетение центров болевой чувствительности и блокирование импульсов в коре головного мозга при воздействии на них анальгетических средств (средств, ослабляющих или устаняющих боль). Существование опиатных рецепторов в мозге показано (в опытах на мышях) при исследовании стереоспецифического взаимодействия аналогов морфина — агониста леворфанол и антагониста — налоксона с субклеточными структурами мозга.

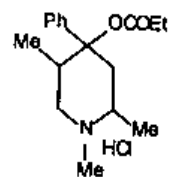


Был выделен липопротеин с М.м. 60000 и предположено, что агонист (но не антагонист) вызывает в нем конформационные изменения, в результате которых биологическим ответом является анальгезия. Эндogenous лигандами (имеющимися или образующимися в организме) опиатных рецепторов являются нейропептиды — энкефалины (пентапептиды) и эндорфины (более сложные пептиды). Энкефалины и эндорфины связываются с опиатными рецепторами и оказывают анальгетическое действие. Их эффект, как это вообще характерно для агонистов, блокируется антагонистами опиатов.

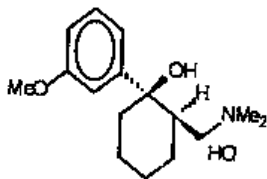
Есть предположение, что многие экзогенные (вводимые в организм извне) анальгетики (но не морфин, который взаимодействует с опиатными рецепторами) не связываются с самими рецепторами, а являются ингибиторами энкефалиназы — фермента, разрушающего энкефалины, отщепляя от них фрагмент Gly-Phe. Таким образом, эти анальгетики повышают уровень эндогенных энкефалинов и оказывают обезболивающий эффект.

Другой ряд эндогенных анальгетических полипептидов — эндорфины — образуются при гидролизе липотропина (гормон) в мозге. Наиболее активный из них  $\beta$ -эндорфин вдвое активнее морфина, вызывает более длительную анальгезию, которая снимается налоксоном. Некоторые исследователи рассматривают энкефалины как нейромедиаторы, а  $\beta$ -эндорфин — в качестве гормона, подавляющего высвобождение

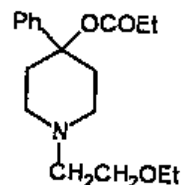
других нейромедиаторов. Вообще говоря, в организме человека анальгетики начинают выделяться только как реакция на возникновение боли, т.е. их взаимодействие с опиатными рецепторами может рассматриваться как компенсаторный эффект. У млекопитающих имеется несколько типов опиатных рецепторов. Наиболее важны мю-рецепторы, через которые опосредуется анальгетический эффект морфина. Вблизи от мю-рецепторов локализуются дельта-рецепторы. С обоими типами рецепторов способен связываться  $\beta$ -эндорфин, в то время как энкефалины взаимодействуют в основном с дельта-рецепторами. Изучение действия опиатов привело к выводу, что морфин ингибирует аденилатциклазу — удаление морфина вызывает мощную активацию этого фермента, в результате чего резко возрастает количество цАМФ. Общеизвестен весьма неприятный эффект морфина и его аналогов — возникновение пристрастия (психической зависимости). Поэтому значительные усилия были потрачены на изыскание анальгетиков, не вызывающих эйфории (повышенного благодушного настроения, сочетающегося с беспечностью и некритической оценкой своего состояния). Однако у промедола, трамадола и относительно нового препарата — просидола это свойство присутствует.



Промедол



Трамадол



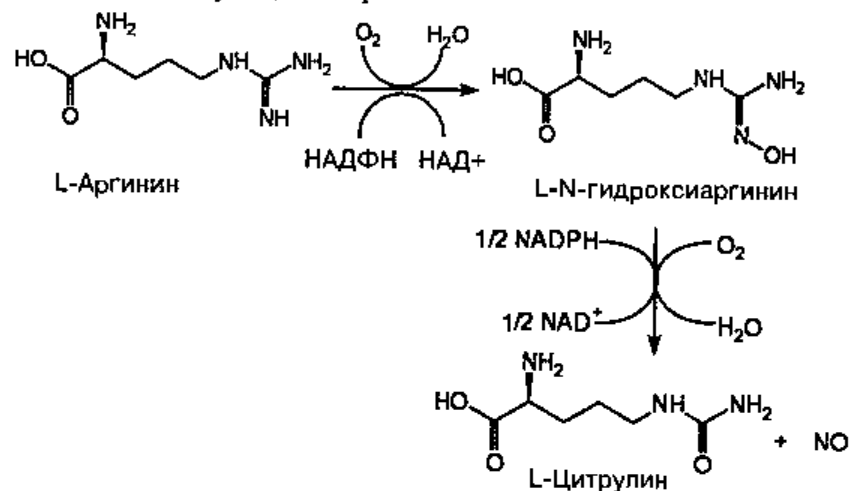
Просидол

### 1-2.3. Биологические функции оксида азота

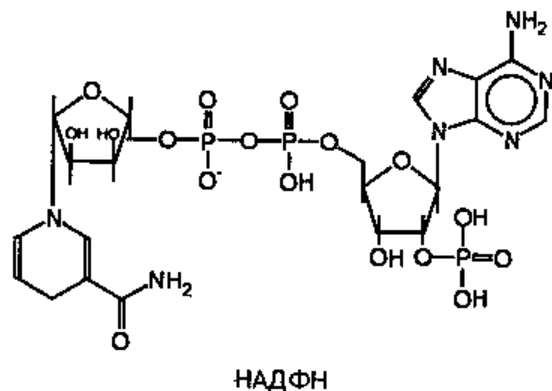
Как видно из изложенного, проблемы рецепции непосредственно связаны с теми эндогенными лигандами (медиаторами), которые в наибольшей степени комплементарны тем или иным рецепторным системам. В этой связи необходимо обсудить исследования, касающиеся новой области медицинской химии и биологии и связанные с открытием медиаторной роли оксида азота — первого представителя нового класса нейромедиаторов — играющего жизненно важную физиологическую роль. В настоящее время интерес исследователей к этой проблеме столь велик, что количество литературы, посвященной оксиду азота; увеличивается многократно с каждым годом. Здесь мы рассмотрим кратко круг вопросов, вызывающий сегодня наибольший интерес.

Итак, оксид азота играет важнейшую роль в функционировании сосудистой системы в качестве эндогенного релаксирующего средства. Высвобождение оксида азота в кровеносных сосудах из эндотелиальных клеток является результатом повышения внутреннего уровня ионов кальция, которое инициирует биосинтез NO. Оксид азота диффундирует в соседние клетки, вызывает активацию фермента — растворимой гуанилатциклазы (РГЦ), которая способствует трансформации гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) (см. 1-2.Ж). Повышение количества вторичного мессенджера — цГМФ в клетке вызывает релаксацию сосудов и, в конечном итоге, снижение артериального давления. Другие важные функции оксида азота заключаются в ингибировании агрегации тромбоцитов, положительном воздействии на иммунную систему, ЦНС и периферическую нервную систему. Таким образом, NO играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, участвует в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза (гомеостаз — относительное динамическое постоянство внутренней среды — крови, лимфы, тканевой жидкости и устойчивость основных физиологических функций — кровообращения, дыхания, терморегуляции, обмена веществ и т.д. — организма), в регуляции дыхания, иммунитета и нейротрансмиттерных механизмах, является цитотоксическим и цитостатическим агентом. Целый ряд патологических состояний, например, сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, тромбозы, злокачественные опухоли, заболевания мочеполовой системы, мозговые повреждения при инсультах и др., могут в значительной степени быть связаны с недостатком или перепродукцией оксида азота в организме. Биосинтез NO является результатом окисления аргинина, катализируемого ферментом NO-синтазой. Две основные формы NO-синтазы (НОС) описаны в литературе — конститутивная НОС (к-НОС), которая находится в сосудистой эндотелии и в мозге, и индуцибельная НОС (и-НОС), локализованная в активированных макрофагах — клетках соединительной ткани у млекопитающих, способных к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков клеток, других чужеродных и токсичных частиц (конститутивными называются такие ферменты, которые присутствуют в клетках в постоянных количествах, независимо от метаболического состояния организма; концентрация индуцибельных или индуцируемых ферментов в клетке меняется, обычно они содержатся в следовых количествах, однако при добавлении субстрата их концентрация может возрастать более чем на 3 порядка). Конститутивная изоформа требует для активации ионы кальция и белок кальмодулин и может подразделяться на

эндотелиальную и нейрональную (в зависимости от локализации). Первая генерирует NO, который оказывает влияние на снижение АД и агрегацию тромбоцитов, вторая (нейрональный фермент) действует как нейротрансмиттер. Основная функция и-НОС — иммунная защита организма, т.е. синтез оксида азота как цитотоксического и противовоспалительного агента. Схема биосинтеза NO достаточно хорошо проработана и выглядит следующим образом:



Отметим, что окисление протекает стереоспецифично и только L-аргинин (но не D-изомер) способен трансформироваться в NO под действием НОС. Как видно из схемы, промежуточным продуктом в этом процессе является L-N-гидроксиаргинин, а конечным — L-цитруллин. Установлено, что превращение L-аргинина протекает в две стадии: на первой, которая требует участия НАДФН и кислорода, образуется L-N-гидроксиаргинин, на второй, требующей наличия  $\text{NH}_4$  (тетрагидробиоптерина — формулу см. стр. 90), кислорода и 0,5 экв НАДФН, образуется оксид азота и L-цитруллин.

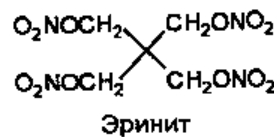
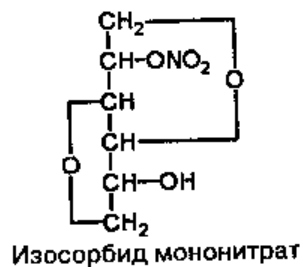
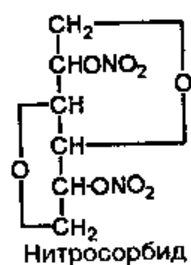
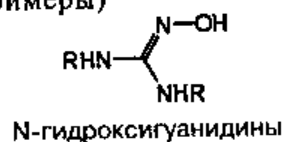


Одно из наиболее активно развивающихся сейчас направлений — изыскание различных соединений, способных служить генераторами оксида азота в организме, т.е. поиск ксенобиотиков, трансформации которых могут приводить к образованию NO. Можно выделить 6 типов соединений, способных генерировать оксид азота, обнаруженных к настоящему времени (формулы генераторов оксида азота и некоторые схемы образования оксида азота см. ниже): 1) Производные гуанидина и родственные соединения — можно думать, что их окисление протекает по той же схеме, что и окисление гуанидинового фрагмента аргинина. 2) Нитроэфиры — здесь прежде всего нужно назвать известные вазодилататоры — нитроглицерин, нитросорбид. Кроме того, найдена большая группа O- $\text{NO}_2$ -соединений, которые превращаются в NO. Главное, что здесь нужно отметить, что в отличие от гуанидинов, в случае нитроэфиров для генерации оксида азота необходимо восстановление. Восстановление необходимо и при образовании NO из N-нитро-, N-нитрозопроизводных. 3) Оксимы — их окисление также приводит к оксиду азота. 4) S-Нитрозотиолы — для этих соединений первым этапом образования NO является гомолитическое расщепление S-NO-связи с образованием NO и последующим превращением RS-радикала в дисульфид.

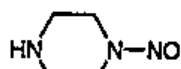
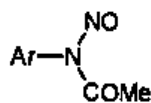
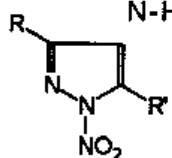


5) Комплексы NO с нуклеофилами — так называемые нонанаты — здесь оксид азота образуется при гидролизе.

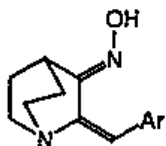
Перед тем, как описать группу NO-доноров в гетероциклическом ряду дадим основные, уже описанные выше, и некоторые другие структуры (разумеется, это не полный список доноров NO — здесь только примеры)



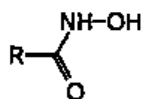
## N-Нитро и нитросоединения



Оксимы:



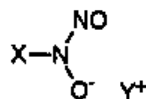
Гидроksamовые кислоты:



S-Нитрозотиолы:



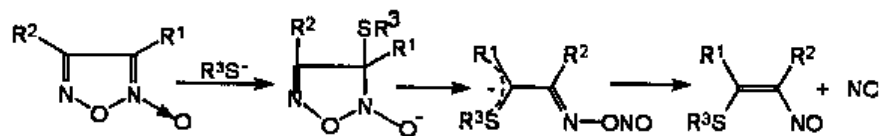
Ноноаты.

X = Et<sub>2</sub>N, R<sub>2</sub>NY = Na, NH<sub>4</sub>

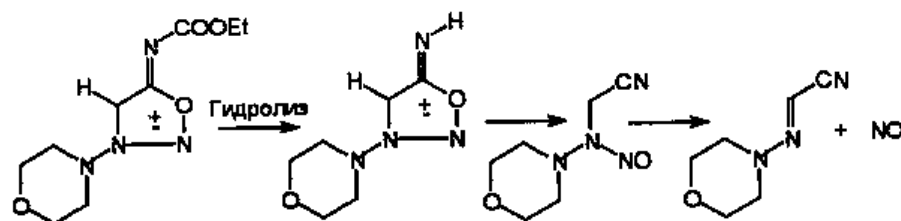
б) Особая группа генераторов NO — производные различных гетероциклических соединений. Так, 1,2-дiazet-1,2-диоксиды распадаются на алкены и NO по уравнению:



Фуросаны — механизм образования из них оксида азота, вероятно, связан с взаимодействием с тиолами:

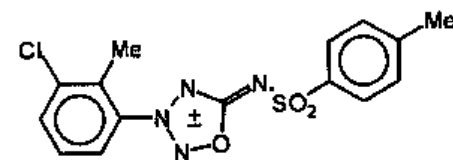


Сиднонимины — к этому ряду принадлежит один из весьма интересных антигипертензивных лекарственных препаратов — молсидомин, который, также как нитроглицерин и другие нитроэфиры, высвобождает в организме оксид азота, с чем и связывают в настоящее время его активность. Ниже именно на примере молсидомина показан путь образования NO из сиднониминнов (последняя стадия — окисление):

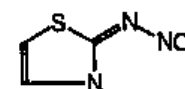


Недавно установлено, что известные психотропные препараты — сиднофен и сиднокарб, также, являются NO-донорами (см. II-1.Г.5)

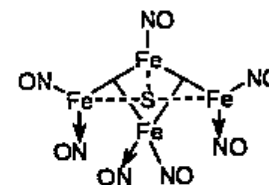
К другим гетероциклам — донорам NO относятся мезоионные производные оксатетразола.



N-нитрозопроизводные аминогетероциклов типа

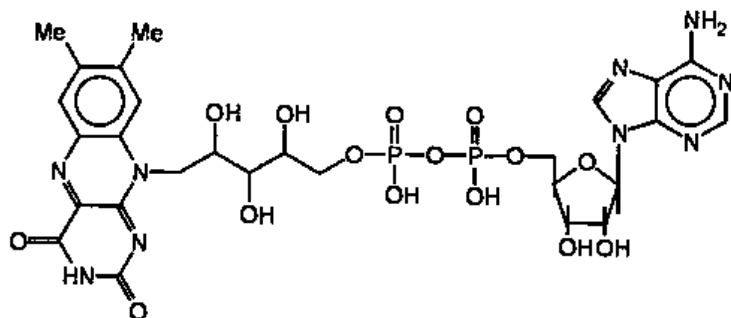


и такие необычные соединения, как железо-сера-нитрозо-кластеры:

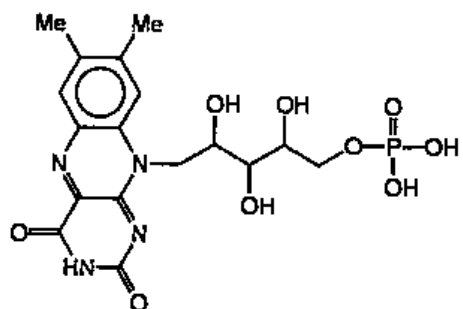


Когда мы говорим о донорах оксида азота, речь идет о способе, которым можно увеличить его количество в органах и тканях при условии недостаточного его продуцирования в живом организме. Однако, целый ряд патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, повреждения мозга вызваны избыточным высвобождением NO. Нежелательными токсикологическими эффектами перепродукции NO являются экстремальная гипотензия и (или) кардиоваскулярный коллапс (остро развивающаяся сосудистая недостаточность), клеточные повреждения и септический шок (септический шок — остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный образованием очагов гнойного воспаления в органах и тканях). Поэтому в ряде случаев возникает необходимость ингибирования НОС. Как уже говорилось выше, синтез оксида азота осуществляется при катализе изоформами к-НОС и и-НОС.

Все изоформы содержат ФАД (флавинадениндинуклеотид), ФМН (флавиномононуклеотид) и гемовое железо в качестве простетических групп и требуют кофактора  $\text{BH}_4$  (5,6,7,8-тетрагидробиоптерина).

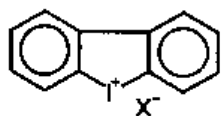


ФАД

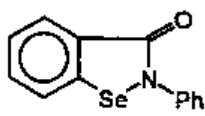


ФМН

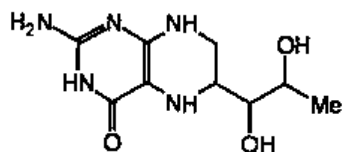
Соответственно, ингибиторы флавопротеинов типа иодониевых солей и селенового аналога изотиазола — эбселена — являются сильными НОС-ингибиторами.



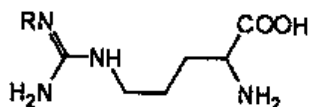
Иодониевые соли



Эбселен

5,6,7,8-тетрагидробиоптерин ( $\text{BH}_4$ )

Наиболее часто в качестве NOS-ингибиторов используются производные аргинина —  $\text{N}^{\omega}$ -метил- и  $\text{N}^{\omega}$ -нитроаргинин

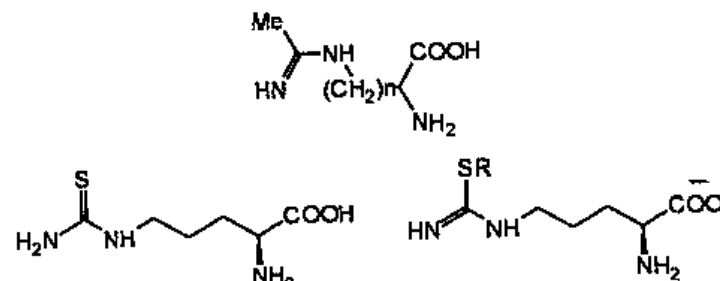


$\text{R} = \text{Me}$  (N-метиларгинин)

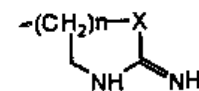
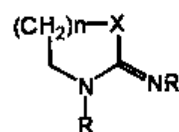
$\text{R} = \text{NO}_2$  (N-нитроаргинин)

Показано, что N-метиларгинин, являющийся ингибитором макрофаговой (макрофаг — клетка, обладающая способностью к фагоцитозу — см. I-1 Б.2) и-НОС, препятствует развитию диабетических сосудистых дисфункций, N-метиларгинин и N-нитроаргинин проявляют анальгетический эффект, вызванный их влиянием на ЦНС, они потенцируют гипертензивное действие адреналина. Сам нитроаргинин вызывает значительную артериальную гипертензию, которая частично может быть предотвращена L- (но не D-) аргинином.

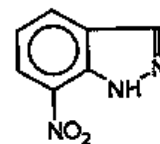
Среди других ингибиторов НОС отметим различные амидины, и производные L-тиоцитруллина (D-изомеры полностью лишены ингибирующей активности), являющиеся сильными прессорными агентами *in vivo*



Амидины:



В ряду гетероциклов наибольший интерес вызывает 7-нитроиндазол, обладающий высокой анальгетической активностью, который, как считают, может явиться исходной точкой для разработки селективных ингибиторов NOS, действующих на центральную нервную систему и не проявляющих кардиоваскулярных эффектов



7-Нитроиндазол

Таким образом, можно заключить, что создание новых генераторов оксида азота и специфических ингибиторов изоформ NO-синтазы является новым, перспективным и целесообразным направлением создания эффективных лекарственных средств.

### I-3. Некоторые проблемы биохимии

Этот раздел имеет смысл начать с цитаты из фундаментального трехтомника А.Ленинжера «Основы биохимии», 1985 г.: «Все живые организмы состоят из одних и тех же молекул, используемых как строительные блоки, что указывает на их происхождение от общего предка. Идентичность организмов каждого вида сохраняется благодаря наличию свойственного только им набора нуклеиновых кислот и белков. Все биомолекулы выполняют в клетках специфические функции». Разумеется, осветить такую, поистине необъятную науку, как биохимия в рамках данного учебника, посвященного, к тому же в значительной мере, другим проблемам, нецелесообразно, да и невозможно. Однако, с другой стороны, без обсуждения хотя бы наиболее важных биохимических проблем невозможно сколько-нибудь полно рассмотреть те вопросы, которые поставлены при написании этой книги. Вследствие этого, в данном разделе кратко изложены только самые необходимые положения биохимии.

#### I-3.A. Белки

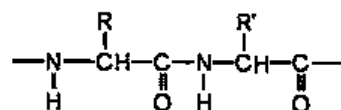
Белки — высокомолекулярные органические соединения, построенные из 20 аминокислот и составляющие основу жизнедеятельности организма. В последующих главах (см. I-3.E.1.e) будет обсуждаться вопрос о биосинтезе белков, здесь же мы ограничимся краткой характеристикой некоторых важнейших белковых молекул. Белки, обладающие каталитической активностью — ферменты — будут рассмотрены особо (см. I-3.B). Из других специфических белковых молекул надо указать на транспортные белки плазмы крови, связывающие и переносящие молекулы или ионы из одного органа в другой — это, зачастую, процесс активного транспорта, который уже обсуждался при рассмотрении свойств различных мембран (см. I-1.B.2). К транспортным белкам относится, например, гемоглобин, содержащийся в эритроцитах. Гемоглобин — олигомерный глобулярный белок, служащий для переноса кислорода. При прохождении крови через легкие, он связывает  $O_2$  и переносит его к периферическим тканям, где кислород высвобождается и используется для окисления компонентов пищи — процесса в ходе которого производится необходимая для организма энергия. В клеточных мембранах присутствует и другой тип транспортных белков для связывания и переноса через мембрану глюкозы, аминокислот и др.

Другие функциональные белки, о которых стоит упомянуть здесь — это так называемые защитные белки — различные по строению белковые молекулы, защищающие организм от вторжения других организмов и предотвращающие различные повреждения. Так, при проникновении в организм антигенов — белков или других веществ, чужеродных для данного вида, в сыворотке крови образуются специализированные белки — иммуноглобулины (антитела), вырабатываемые лимфоцитами (иммунная реакция). Антитела связывают антигены и обеспечивают их выведение. Молекулы антител формируются в специализированных клетках — лимфоцитах и способны соединяться с антигенами, образуя комплекс антиген-антитело. Антитела обладают высокой специфичностью в отношении чужеродных белков.

Клеточную или физиологическую активность регулируют так называемые регуляторные белки, например, репрессоры, которые упорядочивают биосинтез ферментов в бактериальной клетке. Белки, выполняющие одинаковые функции у различных видов животных, называются гомологичными. Иллюстрация — цитохром С — железосодержащий митохондриальный белок (М.м. около 12500, цепь состоит из 100 аминокислот), участвующий в качестве переносчика электронов в процессах биологического окисления в эукариотических клетках. Этот фермент, вне зависимости от вида, содержит в 27 положениях одинаковые — инвариабельные аминокислоты, в других положениях они могут варьировать без заметного эффекта на ферментативную функцию.

Белки делятся на фибриллярные — имеющие вытянутые полипептидные цепи, образующие нити или слои, и глобулярные, пептидная цепь которых свернута в глобулы. Большинство ферментов — это глобулярные белки. К фибриллярным белкам относятся —  $\alpha$ -кератины, образующие наружные защитные покровы позвоночных. Главные фибриллярные белки соединительных тканей — коллаген и эластин. Соединительные ткани состоят, также из протеогликанов — белков, ковалентно связанных с полисахаридами. Толстые нити скелетной мышцы образуют регулярно уложенные в виде пучка молекулы миозина, представляющие собой очень длинные палочковидные молекулы с «хвостом» из двух  $\alpha$ -спиральных полипептидов (М.м. миозина порядка 450000). С толстыми нитями тесно взаимодействуют тонкие, состоящие из белка актина (две формы — фибриллярная и глобулярная). Важно, что в сократительной системе мышцы толстые нити миозина и тонкие нити актина уложены параллельно и благодаря скольжению тонких нитей вдоль толстых (скольжение индуцируется  $Ca^{2+}$  и некоторыми мышечными

белками) происходит сокращение скелетной мышцы. Глобулярные белки: гемоглобин, главные функции — связывание и высвобождение кислорода, углекислого газа и протонов ( $\text{CO}_2$  и  $\text{H}^+$  — конечные продукты клеточного дыхания, см. I-3.Е.1.6), миоглобин — небольшой (М.м. 16700) кислород-связывающий белок, функцией которого является создание запаса кислорода и перенос его в митохондрии, цитохром С (см. выше) — компактная глобула с гидрофильными группами, направленными наружу и гидрофобными — внутрь структуры, лизоцим — фермент яичного белка и слез, катализирующий гидролитическое расщепление полисахаридов, рибонуклеаза — фермент, катализирующий гидролиз некоторых связей рибонуклеиновых кислот. И, в заключение, несколько слов о химическом строении и структуре белков. Несмотря на то, что функции белков в организме чрезвычайно многообразны, химическое их строение весьма сходно — это полипептиды и главная структурная компонента — это остаток  $\alpha$ -аминокислоты, соединенный с другими  $\alpha$ -аминокислотами за счет амидных связей, образующихся с участием amino- и карбоксильных групп.



В структуре белковых молекул идентифицированы 20 различных  $\alpha$ -аминокислот (см. таблицу в I-3.Е.1в). Из 20 аминокислот можно составить бесконечное число белковых цепей с различным количеством и разной последовательностью  $\alpha$ -аминокислот. Кроме того, пространственная структура белковых молекул может быть самой разнообразной. Индивидуальную структуру каждого белка, определяющуюся тем, какие аминокислоты и в какой последовательности соединены между собой, называют первичной структурой белка. Белковые молекулы складываются в пространстве, образуя спирали или складки, т.е. создают регулярную конформацию остова полипептидной цепи — эта конформация называется вторичной структурой белка. Боковые радикалы близлежащих и удаленных друг от друга аминокислотных остатков взаимодействуют между собой и создают трехмерную структуру, называемую третичной структурой белка, которая стабилизируется водородными связями, электростатическим притяжением ( $\text{COO}^-$  и  $\text{NH}_3^+$  — на концах цепи), гидрофобными взаимодействиями (гидрофобные остатки R отталкиваются от водной фазы и стремятся собраться поблизости друг от друга, например, внутри глобулярной структуры, где они защищены от контакта с водой). Стабилизация трехмерной структуры осуществляет-

ся также за счет образования ковалентных поперечных связей — чаще всего это дисульфидные S-S-связи. И, наконец, субъединицы олигомерных белков (многие из них имеют не одну, а ряд полипептидных цепей), функционируют как единое целое и объединены взаимодействием боковых радикалов, принадлежащих разным цепям. Для таких олигомерных белков выделяют еще четвертичную структуру — способ совместной укладки и упаковки этих цепей с образованием нативной конформации белка. Хорошим примером такого белка является фермент — пируват-дегидрогеназный митохондриальный комплекс, представляющий собой ансамбль из трех ферментов (в общей сложности 72 белковые цепи).

### I-3.Б. Ферменты

Хотя ранее уже неоднократно упоминалось о проблемах ферментативной активности в живом организме, некоторые функции ферментов, сведения об их представителях, их структуре, причинах специфичности и необычайно высокой каталитической активности, следует рассмотреть отдельно и несколько упорядочить.

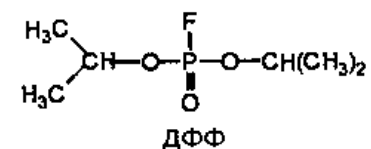
Ферменты — это специализированные белковые молекулы, являющиеся мощными катализаторами химических реакций, по своей активности несравнимо более эффективными, чем синтетические катализаторы. Ферменты катализируют множество многостадийных реакций, в процессе которых протекает расщепление молекул питательных веществ, запасается и преобразуется химическая энергия и простые молекулы трансформируются в макромолекулы, входящие в состав клетки. Важнейшее свойство ферментов — способность многократно ускорять химические процессы, причем это ускорение достигает огромных цифр — скорость реакций в условиях ферментативного катализа повышается в  $10^8$ – $10^{20}$  раз. Главные причины такого ускорения могут быть сведены к следующему: взаимодействие белковой молекулы с относительно низкомолекулярными субстратами приводит к тому, что возникают фермент-субстратные комплексы, в которых атакуемые связи располагаются весьма близко к атакующей группе, причем имеет место оптимальная ориентация взаимодействующих фрагментов. Отсюда — повышается вероятность достижения переходного состояния, снижается его энергия, соответственно снижается свободная энергия активации процесса и, как результат, повышается скорость реакции. Другой причиной облегчения (энергетического) достижения переходного состояния является возможность конформационных изменений активного



центра фермента, возникновение стерических напряжений в этом центре и деформации связей субстрата, подлежащего расщеплению. Такого типа взаимодействия, обусловленные изменением конформации активного центра фермента и за счет этого повышением прочности связывания с ним субстрата, обозначают термином «возникновение индуцированного соответствия фермента субстрату». Важными составляющими ферментативного катализа являются общий кислотно-основной катализ, обусловленный наличием в активном центре фермента специфических аминокислотных остатков, являющихся донорами или акцепторами протонов и, так называемый, ковалентный катализ. Последний обозначает первичное образование нестабильных ковалентно-связанных фермент-субстратных соединений, которые вступают в химические реакции с большей скоростью, нежели исходный субстрат.

Здесь уместно сказать несколько слов о классификации ферментов. Наиболее конкретная классификация основана на природе катализируемых процессов и может быть сведена к определению реакций, в которых они играют роль катализаторов. Оксиредуктазы — это ферменты, которые участвуют в переносе электронов. Перенос различных группировок катализируется трансферазами. Весьма большое место в функционировании организмов занимают реакции гидролиза, протекающие с участием различных ферментов, объединяемых под общим названием гидролазы. Образование двойных связей и обратная реакция — присоединение по кратным связям — катализируется лиазами. Катализ изомеризации, сопровождающейся переносом группировок от одной части молекулы к другой осуществляется ферментами, называемыми изомеразами И, наконец, образование новых углерод-углеродных, сера-углеродных, углерод-кислородных и углерод-азотных связей при реакциях конденсации, которые сопровождаются дефосфорилированием АТФ, как источника энергии (см. ниже), катализируется группой ферментов, обозначаемых как лигазы. Поиск и использование ингибиторов ферментативных реакций дает неоценимую информацию о структуре и функциях ферментов, в особенности их активных центров. Не менее важно, что среди ингибиторов ферментативных реакций обнаружено весьма значительное количество высокоэффективных лекарственных средств (см. например ингибиторы ангиотезин-конвертирующего фермента, РНК- и ДНК-полимераз, топоизомераз, холинэстеразы, ГАМК-трансферазы и др.) и поиск лекарств этого типа интенсивно продолжается. Известно, что ингибиторы ферментов могут быть обратимыми и необратимыми. Первые, имея близкое структурное сходство с истинным субстратом, могут за счет относительно

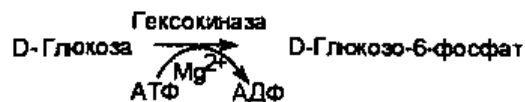
слабых взаимодействий (силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи, дипольные моменты и гидрофобное связывание), обратимо блокировать фермент, вытесняя субстрат из его активного центра и прекращать или тормозить ферментативный процесс (сам ингибитор ферментативной трансформации не подвергается). Увеличение концентрации субстрата способно нивелировать это ингибирование, т.к. субстрат в свою очередь вытесняет ингибитор с места его связывания с ферментом. Следует подчеркнуть, что в данном случае речь идет о конкурентных обратимых ингибиторах, действие которых, как видно из вышеизложенного, основано на конкуренции ингибитора и субстрата за одни и те же места связывания. Однако, среди обратимых ингибиторов найдены и неконкурентные ингибиторы, которые не могут быть вытеснены субстратом из образующегося фермент-ингибиторного комплекса. Наиболее важные неконкурентные ингибиторы — это образующие в живых организмах промежуточные продукты метаболизма, способные обратимо связываться со специфическими участками (не в активном центре) на поверхности некоторых регуляторных ферментов и изменять опосредованно (например, за счет конформационных изменений) активность их каталитических центров. Вполне понятно, что к необратимым ингибиторам относят те соединения, которые способны прочно связываться с ферментом за счет ковалентных связей и образующиеся новые соединения являются стабильными системами, не находящимися в подвижном равновесии с исходной системой. В качестве классического примера необратимого ингибитора следует указать на диизопропилфторфосфат (ДФФ).



ДФФ ингибирует ацетилхолинэстеразу (см. I-2 А) — фермент, катализирующий гидролиз ацетилхолина. Как уже обсуждалось ранее, ацетилхолин выделяется стимулированной нервной клеткой (нейроном) в синапс — место соединения одного нейрона (передающего сигнал) с другим (принимаящим сигнал). В синапсе ацетилхолин связывается с рецептором, результатом чего является проведение нервного импульса. При этом, необходимо, чтобы избыточный ацетилхолин в месте соединения нейронов был гидролизован ацетилхолинэстеразой — без полного «уничтожения» ацетилхолина в синапсе, следующий импульс с выделением новой порции медиатора не может иметь места. Необратимыми

ингибитор — ДФФ присоединяется к гидроксигруппе остатка серина в активном центре ацетилхолинэстеразы, фермент перестает функционировать и проведение нервных импульсов прекращается. Таким образом, ДФФ является фактически одним из нервно-паралитических соединений, т.к. его применение вызывает нарушение функций центральной нервной системы из-за того, что нейроны утрачивают способность к проведению нервных импульсов.

Обсуждая проблему ферментативного катализа нельзя не остановиться кратко на функциях так называемых регуляторных ферментов, т.е. таких ферментов, действие которых лимитирует скорость всего многоступенчатого процесса с участием регуляторного и других ферментов. Именно регуляторные ферменты, выполняя собственную каталитическую функцию, реагируют на определенные сигналы, снижая или повышая скорость всего метаболического процесса, в зависимости от потребности клеток. В системах, в функционировании которых участвует большая группа ферментов (мультиферментные системы), регуляторные ферменты ингибируются конечным продуктом превращения на данной стадии. Такие ингибиторы называются аллостерическими — если концентрация продукта реакции превышает стационарную, наблюдается ингибирование регуляторного фермента. Скорость процесса падает, концентрация продукта снижается, его количество снова соответствует потребности клетки. В качестве примера можно привести синтез D-глюкозо-6-фосфата, который образуется на первой стадии гликолиза — ферментативного расщепления D-глюкозы до пирувата. Высвобождающаяся при этом энергия запасается в форме аденозинтрифосфата — АТФ. Эта стадия катализируется регуляторным ферментом гексокиназой, который претерпевает конформационные изменения. Продукт реакции — D-глюкозо-6-фосфат является аллостерическим ингибитором этого фермента — обратимое его ингибирование имеет место при увеличении концентрации D-глюкозо-6-фосфата выше нормы.

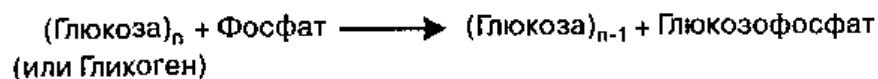


Следует отметить, что для этой реакции необходимы ионы  $\text{Mg}^{2+}$ , ибо истинный ее субстрат — не АТФ, а комплекс АТФ- $\text{Mg}^{2+}$ .

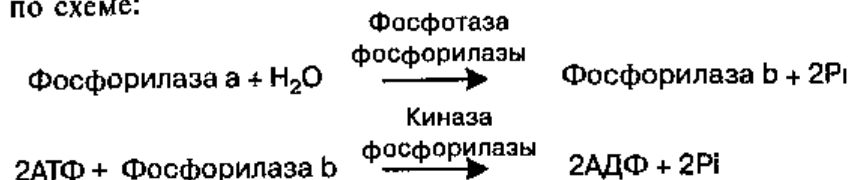
Факт возможности ингибирования фермента продуктами его реакции с соответствующим субстратом чрезвычайно важен и в плане поиска новых лекарственных средств. Если биохимические исследования дают информацию о наличии регуляторного фермента на какой-либо

стадии метаболизма и по биологическим соображениям необходим поиск ингибиторов этого фермента, то такое исследование целесообразно проводить в ряду структурных аналогов продуктов ферментативной реакции. Один из чрезвычайно важных примеров такого направления поиска — синтез ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента, завершившийся синтезом важнейшего антигипертензивного лекарственного препарата — каптогена (каптоприла) (см. I-2.Е).

Следует указать, также, на другой класс регуляторных ферментов — это ферменты, регуляция которых протекает путем ковалентной модификации. К такому типу ферментов относится гликогенфосфоорилаза из мышц и печени, катализирующая реакцию:



Отметим, что гликоген — резервный полисахарид в клетках животных, состоящий из остатков D-глюкозы. Образующийся глюкозофосфат в мышцах превращается в молочную кислоту, а в печени — в свободную D-глюкозу. Катализатор указанного выше процесса — гликогенфосфоорилаза — существует в виде активной формы — фосфоорилазы *a* и малоактивной формы фосфоорилазы *b* и распад гликогена регулируется соотношением этих форм, способных к взаимопревращению по схеме:



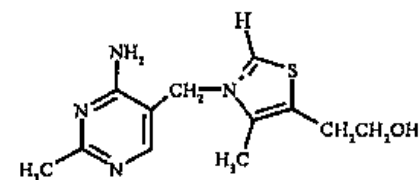
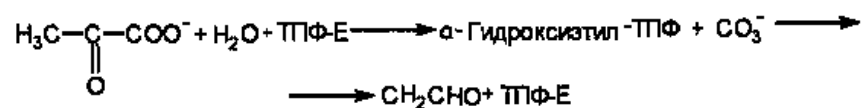
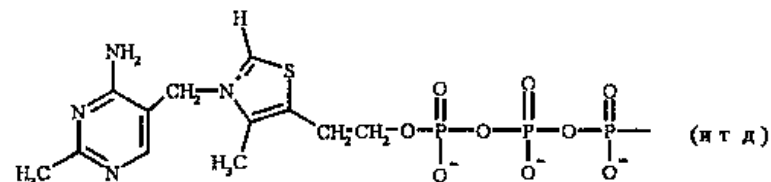
где  $\text{P}_i$  — фосфатный остаток.

### I-3.В. Витамины и их роль в ферментативных реакциях

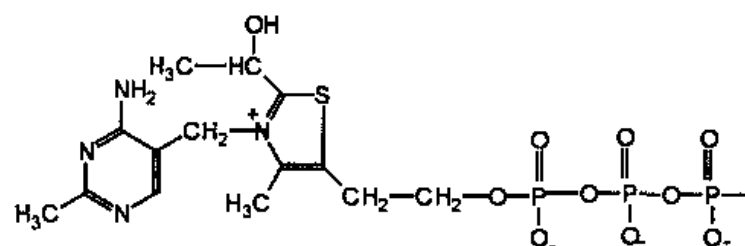
Для каталитической активности большинства ферментов необходимы дополнительные компоненты — кофакторы, роль которых могут играть ионы металлов (см. I-3.Г) или сложные органические вещества, называемые коферментами. Часто для проявления активности ферментов требуются и коферменты и кофакторы. У одних ферментов коферменты или ионы металлов связываются с белковой частью (апоферментом) временно и непрочно, у других — связи постоянные и прочные — в последнем случае небелковую часть фермента называют простетической группой. Специфической функцией водорастворимых витаминов

в организме (кроме аскорбиновой кислоты) является образование коферментов и простетических групп ферментов.

К витаминам относят группу органических соединений, имеющих в малых количествах в клетках и принимающих участие в их нормальной жизнедеятельности, они играют роль катализаторов, или, точнее, участвуют в катализе разнообразных химических трансформаций компонентов пищи, которые в совокупности называют обменом веществ или метаболизмом (см. I-3.Е). Витамины подразделяют на два класса — водорастворимые — тиамин (витамин В<sub>1</sub>), рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>), никотиновая кислота, пантотеновая кислота, пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), биотин, фолиевая кислота, дезоксиаденозилкобаламин (витамин В<sub>12</sub>), аскорбиновая кислота (витамин С) и жирорастворимые — ретиналь (витамин А), 1,25-дигидроксикальциферол (витамин D), α,β,γ-токоферолы (витамин Е), филлохинон и менахинон (витамины К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub>). Роль витаминов в ферментативных реакциях можно суммировать следующим образом: тиамин выступает в своей коферментной форме — тиаминпирофосфат и участвует в катализе декарбоксилирования α-кетокислот, рибофлавин — в форме флавиномоно- (ФМН) и флавинди- (ФАД) нуклеотидов, и никотинамид — в форме никотинамидаденин — динуклеотида (НАД) и динуклеотид-фосфата (НАДФ) — катализируют окислительно-восстановительные процессы; кофермент А (включающий в свой состав пантотеновую кислоту) катализирует реакции переноса ацильных групп, пиридоксин в форме пиридоксаль-фосфата — перенос аминогрупп, а биотин — перенос двуокиси углерода, тетрагидрофолиевая кислота катализирует перенос одноуглеродных фрагментов, а витамин В<sub>12</sub> (дезоксиаденозилкобаламин) — перенос связанного с углеродом водородного атома на соседний С-атом; наконец, аскорбиновая кислота, коферментная форма которой не известна, является кофактором реакции гидроксилирования. Что касается жирорастворимых витаминов, то витамин А (ретиналь) участвует в регуляции зрительного процесса, а витамин D регулирует обмен иона кальция. Функция витамина Е — защита мембранных липидов, а витамин К является кофактором реакции карбоксилирования. Пример ферментативной реакции с участием витамина В<sub>1</sub>: превращение пирувата в ацетальдегид, катализируемое ферментом пируватдекарбоксилазой (Е), коферментом которой является тиаминпирофосфат (ТПФ)

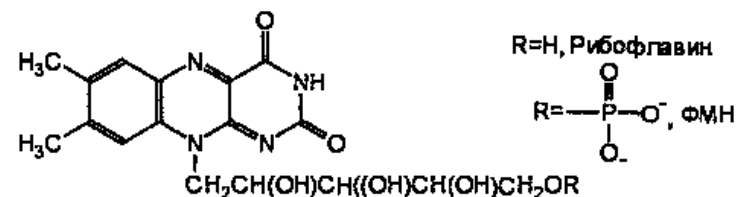
Тиамин (витамин В<sub>1</sub>)

ТПФ-тиаминпирофосфат, кофермент

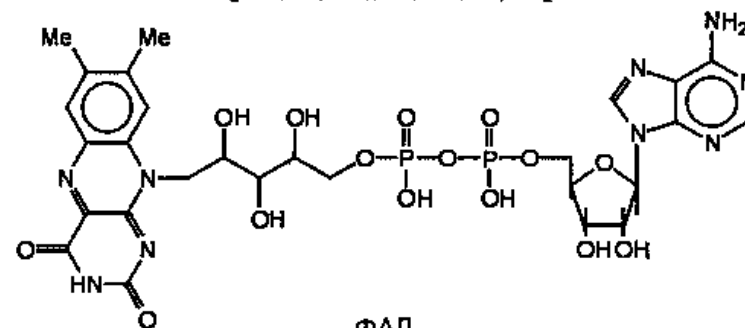


α-Гидроксиэтил-ТПФ

Из приведенных структур очевидно, что α-гидроксиэтил-ТПФ — интермедиат, являющийся «переносчиком» ацетальдегидного фрагмента. Другой пример. Рибофлавин (В<sub>2</sub>) — компонент флавиновых нуклеотидов, например, ФАД (флавин-аденин динуклеотид).

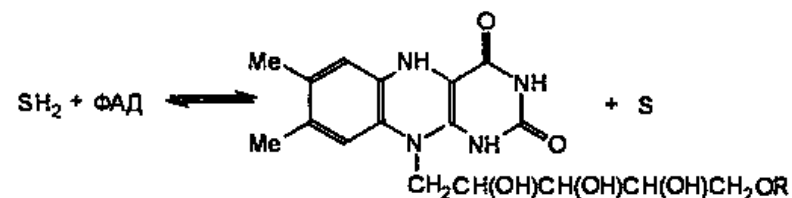


R=H, Рибофлавин

R=—P(=O)(O<sup>-</sup>)—O<sup>-</sup>, ФМН

ФАД

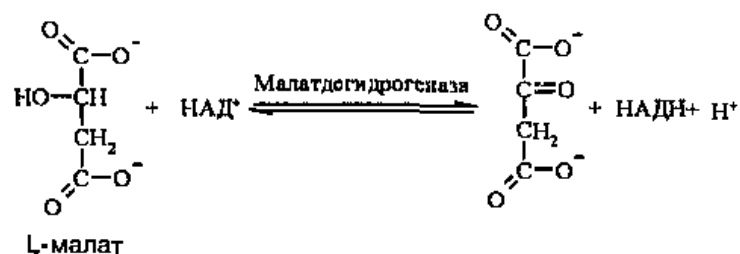
В состав молекулы ФАД (и ФМН — флаavin-моноклеотида) входит изоаллоксазиновое кольцо, являющееся переносчиком атомов водорода, которые отщепляются от молекулы субстратов:



SH<sub>2</sub> — субстрат

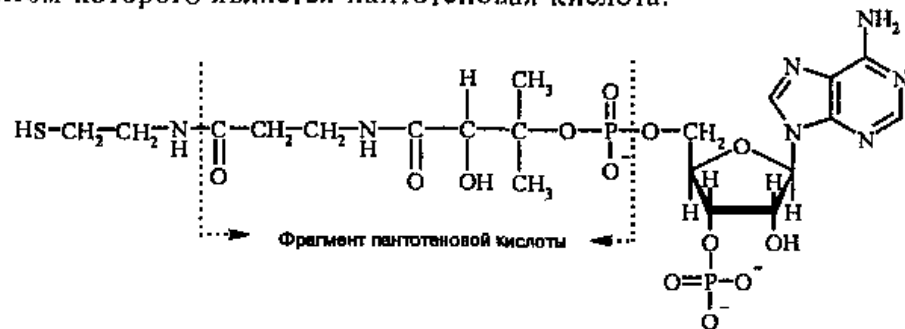
S — субстрат

Окислительно-восстановительные реакции в организме протекают, также, с участием никотинамид-адениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>) или его фосфата (НАДФ<sup>+</sup>). Никотинамидный фрагмент является переносчиком гидрид-ионов, которые ферментативно отщепляются от субстратов под действием ферментов — дегидрогеназ.



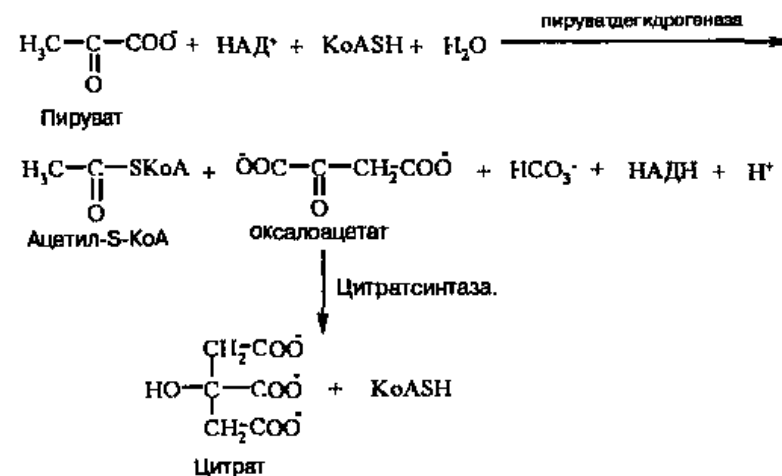
У большинства дегидрогеназ НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup> связываются с белковой частью фермента только на период каталитического цикла. Известны, однако, и ферменты, где эти коферменты связаны прочно и постоянно присутствуют в активном центре.

Важнейшую роль в организме играет кофермент А (КоА-SH), фрагментом которого является пантотеновая кислота:

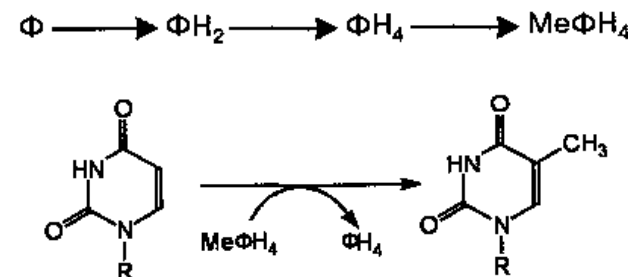


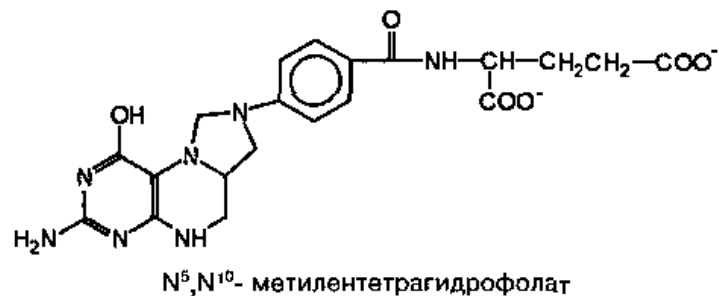
Кофермент А (КоА-SH)

Кофермент А, как уже указывалось, выполняет роль переносчика ацильных групп. Приведенная ниже реакция — первый этап цикла лимонной кислоты (цикл Кребса), являющегося центральным путем окислительного расщепления углеводов и жирных кислот в аэробных условиях:



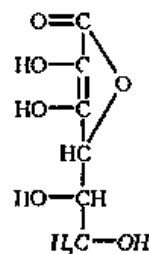
В дополнение к приведенному материалу несколько слов о фолиевой кислоте (Ф) (недостаток ее в организме приводит к анемии) (формулы см. I-2.Г). Сама фолиевая кислота коферментной активностью не обладает, но она ферментативно восстанавливается в тетрагидрофолиевую кислоту (ФН<sub>4</sub>), являющуюся активным коферментом, играющим роль переносчика одноуглеродных групп во многих сложных ферментативных реакциях (группы -СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>, СНО, СН=NH). Ниже приведена формула N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-метилентетрагидрофолата (MeФН<sub>4</sub>), образующегося из фолиевой кислоты через дигидро- (ФН<sub>2</sub>) и в тетрагидрофолиевую (ФН<sub>4</sub>) кислоты и являющегося переносчиком метильной группы, обеспечивающим образование производных тимина из производных урацила (или тимидина из производных уридина).





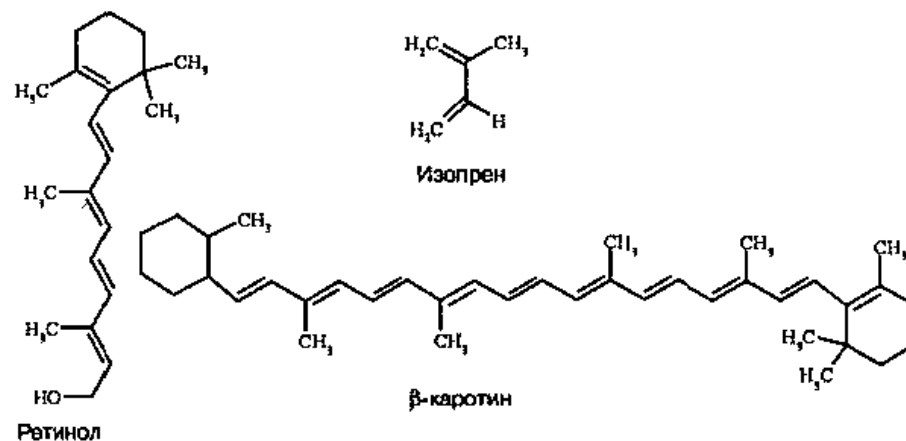
Восстановление фолиевой кислоты в ее активную тетрагидроформу происходит в два этапа — до дигидро- ( $\text{FH}_2$ ) и затем до тетрагидросоединения ( $\text{FH}_4$ ). Второй этап — реакция, катализируемая дигидрофолатредуктазой — эффективно ингибируется некоторыми противоопухолевыми препаратами (например, метотрексатом, см 1-2.Г). Поскольку тетрагидрофолат ( $\text{FH}_4$ ) необходим при синтезе тимидиловой кислоты — одного из строительных белков ДНК, эти препараты ингибируют процесс репликации ДНК в быстрорастущих раковых клетках. Ранее уже указывалось, что некоторые бактерии не нуждаются в экзогенной фолиевой кислоте, как факторе роста, т.к. сами способны синтезировать ее из пара-аминобензойной кислоты и именно способностью к конкурентному ингибированию этого синтеза сульфамидами объясняется их роль в торможении роста патогенных бактерий.

Из водорастворимых витаминов упомянем еще об аскорбиновой кислоте (витамин С — противцинготный фактор). Аскорбиновая кислота не может синтезироваться в организме человека и позвоночных, которые должны получать ее с пищей, в отличие от растений и некоторых других животных, способных синтезировать ее из глюкозы.

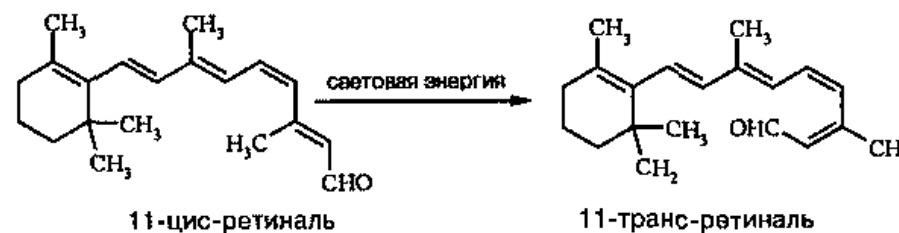


L-аскорбиновая кислота

Витамин С играет, по-видимому, роль кофермента в реакции ферментативного гидроксирования, при котором остатки пролина в коллагене превращаются в остатки 4-гидроксипролина. Таким образом, аскорбиновая кислота участвует в образовании основного компонента соединительной ткани высших животных.

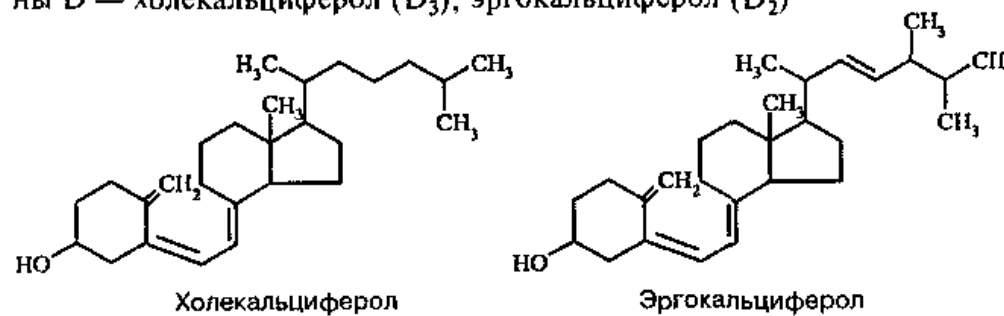


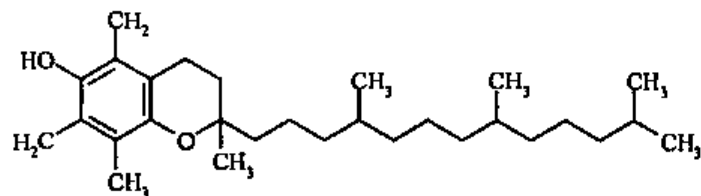
Из жирорастворимых витаминов отметим витамин  $A_1$  (ретинол) и  $\beta$  каротин (предшественник витамина А) — эти витамины включают в свою структуру остатки изопрена. Функция витамина А в процессе зрения заключается в модификациях зрительного пигмента — родопсина в палочках сетчатки. При воздействии света простетическая группа родопсина — 11-цис-ретинаяль трансформируется в транс-изомер, в результате чего возникает нервный импульс, передающийся в мозг.



Транс-ретинаяль, затем, отщепляется от белковой части — опсина, превращается в цис-ретинаяль, который, соединяясь с опсином, дает родопсин и процесс повторяется многократно.

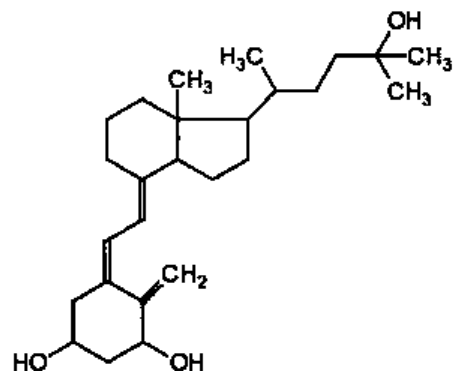
Укажем, также, на витамин Е — смесь  $\alpha, \beta, \gamma$ -токоферолов (функция — защита липидов клеточных мембран от действия кислорода), витамины D — холекальциферол ( $D_3$ ), эргокальциферол ( $D_2$ ).





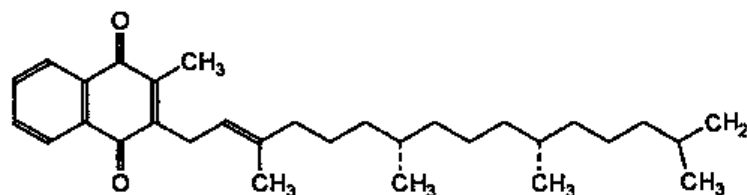
α-токоферол

Существенно, что сам холекальциферол не обладает биологической активностью, но является предшественником регулятора обмена кальция и фосфора — 1,25-дигидрохолекальциферола



1,25-дигидрохолекальциферол

И, наконец, упомянем витамин К — компонент карбоксилирующего фермента.

Филлохинол (витамин К<sub>1</sub> в растениях)

Витамин К служит для образования протромбина — белка плазмы крови, являющегося предшественником тромбина, превращающего фибриноген (белок плазмы крови) в фибрин — белок, способствующий формированию сгустка крови. Сам процесс трансформации протромбина в тромбин обусловлен связыванием первого с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , что возможно только в присутствии витамина К. Связывание  $\text{Ca}^{2+}$  протромбином протекает за счет наличия в его молекуле остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты, которая образуется по схеме:

γ-Карбоксиглутаминовый фрагмент, связывающий  $\text{Ca}^{2+}$ 

### I-3.Г. Макро- и микроэлементы

Для нормального функционирования организма необходимы не только витамины, но и неорганические макроэлементы и микроэлементы. К первым относятся калий, кальций, магний, натрий, фосфор, хлор, сера, которые нужны организму в сутки в граммовых количествах и которые выполняют в организме чаще всего несколько функций. Например, кальций необходим, т. к. входит в структурный компонент костей —  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , а его ионы являются важнейшим регулятором клеточного метаболизма. Уже многократно указывалось, что фосфор (в виде фосфата) — важнейший компонент внутриклеточной АТФ-зависимой системы переноса энергии. Что касается незаменимых микроэлементов, они служат кофакторами ферментов. Их функции сводятся к тому, что они сами могут служить катализаторами ферментативных реакций, образуют комплексы между ферментом и субстратом, сближая их связи и снижая энергию переходного состояния и, кроме того, ионы металлов могут служить акцепторами (или донорами) электронов на одной из стадий каталитического процесса.

Из биологических функций микроэлементов отметим основные: железо присутствует в составе гемовых простетических групп гемоглобина и миоглобина (белков, переносящих кислород), цитохромоксидазы (катализ восстановления  $\text{O}_2$  до воды за счет переноса электронов в процессе  $\text{Fe}^{3+}$  а  $\text{Fe}^{2+}$ ), цитохрома р450 (ферментативное гидроксирование и перенос электронов на  $\text{O}_2$ ), каталазы (расщепление  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), пероксидазы (окисление органических веществ перекисями), железосерных ферментах. Йод необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Медь входит в простетическую группу цитохромоксидазы, ДНК-полимеразы, карбоангидразы. Молибден — кофактор ксантиноксидазы; селен — кофактор глутатионпероксидазы; ванадий — кофактор нитратредуктазы, никель — кофактор уреазы.

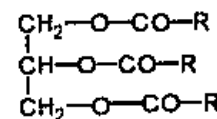
Для понимания важной роли микроэлементов несколько слов о функциях упомянутых ферментов. Железо-серные ферменты участвуют в переносе электронов в клетках животных, растений и бактерий, они не содержат гема, в их молекулах присутствует равное количество атомов железа и серы; к ним относятся ферредоксим хлоропластов, его функция — перенос электронов от возбужденного светом хлорофила на различные акцепторы электронов. Цитохромоксидазы — электронопереносящие простетические группы, содержащие не только железо, но и медь; карбоангидраза — фермент гидролиза аргинина до мочевины — конечного продукта метаболизма аминокислот в организме человека. Глутатионпероксидаза — фермент, который совместно с трипептидом — глутатионом защищает клетки от разрушительного действия перекиси водорода. Его активный центр содержит фрагмент селеноцистеина. Ксантиноксидаза катализирует окисление пуринов до мочевой кислоты.

### I-3.Д. Углеводы, липиды

Основное количество энергии, получаемой организмом в пище, сосредоточено в углеводах — сахаре, крахмале. При этом крахмал и гликоген представляют собой полисахариды, образованные из повторяющихся остатков D-глюкозы и являющиеся ее временными депо. Выделяют три основных класса углеводов — моносахариды (чаще всего D-глюкоза), олигосахариды (сахароза-D-глюкоза и D-фруктоза, соединенные ковалентной связью), полисахариды (сотни и тысячи моносахаридных единиц). Наиболее важные полисахариды — крахмал (в растениях), гликоген (в животных) содержатся внутри клеток в виде кластеров или гранул. Крахмал — это смесь двух полимеров глюкозы - α-амилозы и α-аминопектина. Первый состоит из длинных, неразветвленных цепей, второй — сильно разветвлен. Гликоген — основной резервный полисахарид в клетках животных, сильно разветвлен, содержится преимущественно в печени и, в меньшей степени, в скелетных мышцах. И крахмал, и гликоген расщепляются амилазами до D-глюкозы. Гликоген в клетках животных расщепляется и другим ферментом — гликогенфосфорилазой до глюкозо-1'-фосфата. Клетки тканей животных окружены не жесткой клеточной стенкой, а мягкой, гибкой клеточной оболочкой, состоящей из олигосахаридов. Клетки, выстилающие кишечник, окружены гликопротеиновой (гликопротеины — белки, содержащие ковалентно-присоединенные углеводы) или гликолипидной оболочкой. Гликоп-

ротеин — гликофорин присутствует в мембране эритроцитов, а фибронектин способствует связыванию клеток друг с другом. Присоединяясь к белкам, полисахариды образуют так называемые протеогликаны, заполняющие межклеточное пространство большинства тканей. Протеогликаны находятся в хрящах, сухожилиях, коже и синовиальной жидкости, представляют собой смазку между суставами. Из важных гликозаминогликанов отметим гепарин, выстилающий стенки артерий и являющийся сильнейшим ингибитором свертывания крови, предотвращающим образование тромбов. Гепарин используется в медицине для предотвращения свертывания крови при приступах стенокардии и для ингибирования свертывания донорской крови.

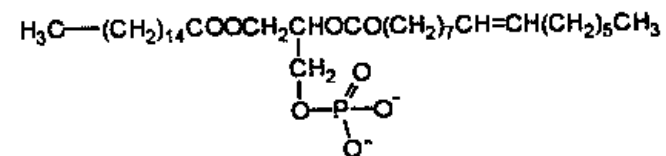
Не только углеводы, но и липиды (в первую очередь наиболее распространенные — жиры или триглицериды) являются «топливом» для большинства организмов, т.е. теми соединениями, которые создают энергетический запас организма. Именно в жирах запасается большая часть химической энергии, выделяемая затем в ходе химической реакции. Жиры — наиболее распространенные липиды, содержащие остатки многоуглеродных жирных кислот насыщенных — стеариновой (C<sub>18</sub>) и пальмитиновой (C<sub>16</sub>) или ненасыщенной — олеиновой (C<sub>18</sub>) кислоты.



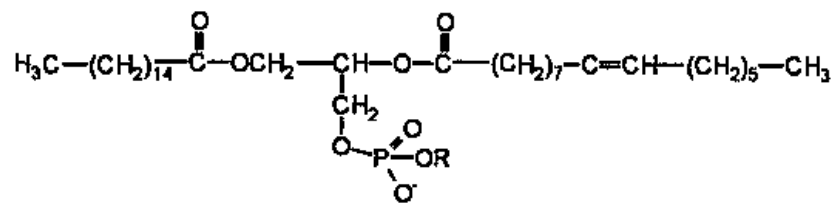
Жиры (триацилглицериды)  
R = остаток многоуглеродной кислоты

В большинстве клеток триацилглицериды находятся в цитозоле (непрерывная водная фаза цитоплазмы). Они запасаются в специализированных клетках соединительной ткани животных (адипоцидах или жировых клетках) и на единицу веса в жирах запасается вдвое больше энергии, чем в углеводах.

Упомянем и другие типы липидов — воска, являющиеся сложными эфирами длинноцепочечных кислот и спиртов, фосфолипиды — основные липидные компоненты мембран. К фосфолипидам относятся фосфоглицериды, производные фосфатидной кислоты — фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин.



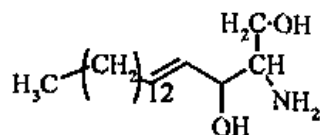
Фосфатидная кислота



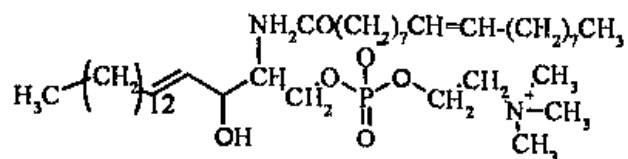
R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>H<sub>3</sub> — Фосфадитилэтаноламин

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub> — Фосфадитилхолин

Важными компонентами мембран являются сфинголипиды, главный структурный элемент которых — сфингозин.



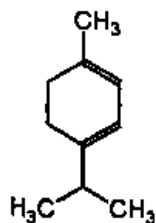
Сфингозин



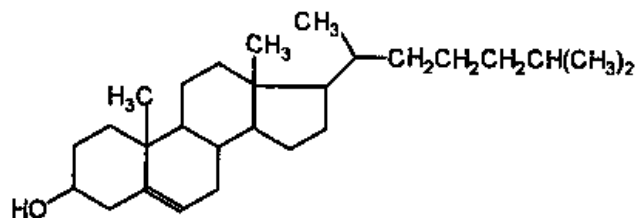
Сфингомелин

(находится в большинстве мембран, особенно нервных клеток)

В широком смысле к липидам относят любые природные вещества, извлекаемые из тканей неполярными органическими растворителями, такими как бензол, диэтиловый эфир, хлороформ. Поэтому к липидам относят и стероиды (например холестерин), и терпены — органические соединения общей формулы (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>, например, α-терпинен (п-ментадиен-1,3).



α-Терпинен



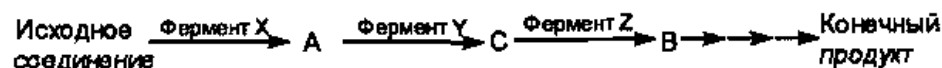
Холестерин

Ряд липидов образует комплексы со специфичными белками — липопротеины, которые классифицируются по величине плотности содер-

жащей их плазмы крови, которая варьирует в зависимости от количества липидов. Важная медицинская характеристика: высокое содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (плотность 1,00–1,06 г/мл) при низком содержании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (плотность 1,06–1,21 г/мл) — фактор возникновения атеросклероза — заболевания, протекающего с образованием обильных отложений холестерина и его эфиров на внутренней поверхности кровеносных сосудов — отсюда ограничение кровотока через сосуды мозга и сердца, что может приводить к инфаркту миокарда или инсульту.

### I-3.Е. Метаболизм

В живых клетках протекает огромное число ферментативных процессов, которые объединены общим понятием метаболизм. Выше (см. I-2.Г) мы довольно подробно обсуждали процессы, связанные с метаболизмом лекарственных веществ в живом организме, поиск специфических лекарств-антиметаболитов, то есть, соединений, конкурирующих с природными метаболитами при связывании с различными ферментами. В настоящем кратком обзоре рассмотрим некоторые общие проблемы, связанные с функциями и стадиями метаболизма, типом усвоения питательных веществ и деградации макромолекул и других органических веществ. Итак, клеточный метаболизм — это система ферментативных превращений и не только веществ, но и энергии, в результате которых осуществляется биосинтез живой материи. Продукты последовательных превращений, объединяемых в метаболический путь можно представить схемой:



продукты, А, В, С и конечный продукт называются метаболитами, а в наиболее используемом значении термин «метаболизм» равнозначен термину «обмен веществ и энергии». Функции метаболизма могут быть сведены к следующему: 1) Преобразование химической энергии в другие ее виды для осуществления различных трансформаций веществ, поступающих в организм с пищей или улавливаемой энергии солнечного света; 2) Превращение пищевых веществ в исходные соединения для построения макромолекул; 3) Сборка белков, полисахаридов, липидов, нуклеиновых кислот и других макромолекул; 4) Синтез и разрушение биомолекул, выполняющих те или иные функции в клетке.



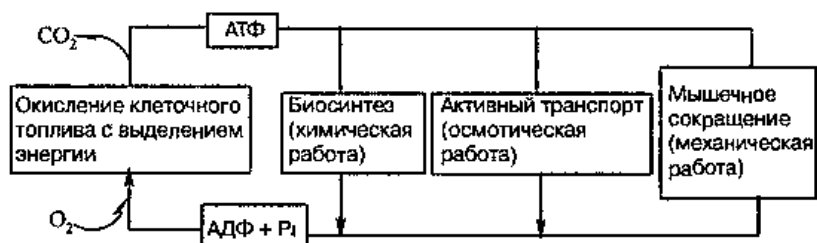
Две главные стадии метаболизма, составляющие общий процесс.

1) Катаболизм — фаза, в которой имеет место расщепление сложных органических молекул (углеводы, жиры, белки распадаются в конечном итоге до углекислого газа, аммиака и воды) и которая сопровождается выделением свободной энергии, заключенной в этих молекулах.

2) Анаболизм или биосинтез — фаза, в которой из малых «строительных блоков» образуются макромолекулы, что требует потребления энергии из таких источников, как АТФ, АДФ, неорганические фосфаты, НАДФН.

Следует специально отметить основные стадии анаэробного (бескислородного) катаболизма (аэробные процессы — процессы, протекающие в среде, содержащей кислород, анаэробные — в бескислородной среде): распад макромолекул на основные исходные блоки (полисахариды → глюкоза, жиры → жирные кислоты и глицерин, белки → аминокислоты), трансформация этих блоков в более простые молекулы (глицерин, пентозы, гексозы → пируват и затем до единственной двухуглеродной группы, связывающейся в ацетил-SКоА, являющийся конечным продуктом второй стадии метаболизма) и, наконец, вступление ацетил-SКоА в цикл лимонной кислоты; далее следуют стадии переноса электронов и окислительного фосфорилирования. Таков общий путь, в котором все виды клеточного топлива окисляются до  $\text{CO}_2$  (конечными продуктами метаболизма являются, также, аммиак и вода).

Катаболический и анаболический пути противоположны, но связаны общей стадией, включающей в себя цикл лимонной кислоты и ряд других вспомогательных ферментативных реакций. Главное связующее звено между клеточными реакциями, протекающими с выделением и потреблением энергии — это аденозинтрифосфат (формулу см. I-1 В)

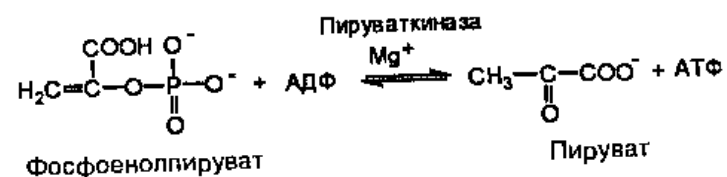
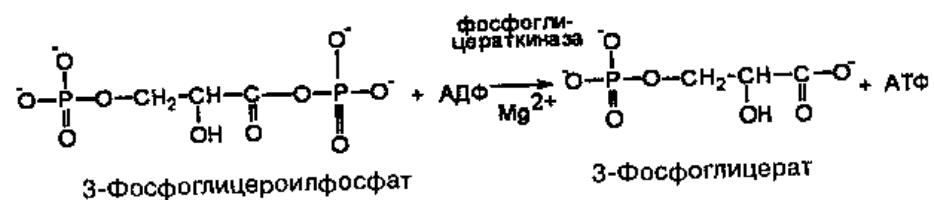


Образующееся в различных ферментативных процессах «клеточное топливо», расщепляясь, отдает часть своей свободной энергии на синтез АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата (Pi). В других фазах метаболизма АТФ отщепляет фосфатный фрагмент,

образуя АДФ, при этом выделяющаяся энергия идет на реализацию нуждающихся в ней процессов.

Таким образом АТФ — переносчик химической энергии, обеспечивающий универсальную связь между различными клеточными процессами, в которых энергия выделяется или потребляется. При этом выделяющаяся при распаде АТФ энергия расходуется по различным направлениям, обеспечивая биосинтез (химическая работа), активный транспорт через мембраны (преобразование химической энергии в осмотическую работу) и мышечное сокращение (трансформация химической энергии в механическую).

В результате катаболизма за счет высвободившейся энергии возникают фосфорилированные соединения, которые при катализе специфичных киназ переносятся на АДФ с образованием АТФ. Другая специфичная киназа на нужном этапе переносит фосфатную группу АТФ на молекулу, выполняющую функцию ее акцептора, повышая энергию этой молекулы и обеспечивая протекание последующих химических (или иных) процессов. Важными донорами фосфатных групп являются такие высокоэнергетические фосфорилированные соединения, как 3-фосфоглицероилфосфат и фосфоенолпируват, образующиеся в процессе гликолиза (см. I-3 Е.1), которые в клетке переносят свои фосфатные группы на АДФ, запасая в образующемся АТФ энергию.

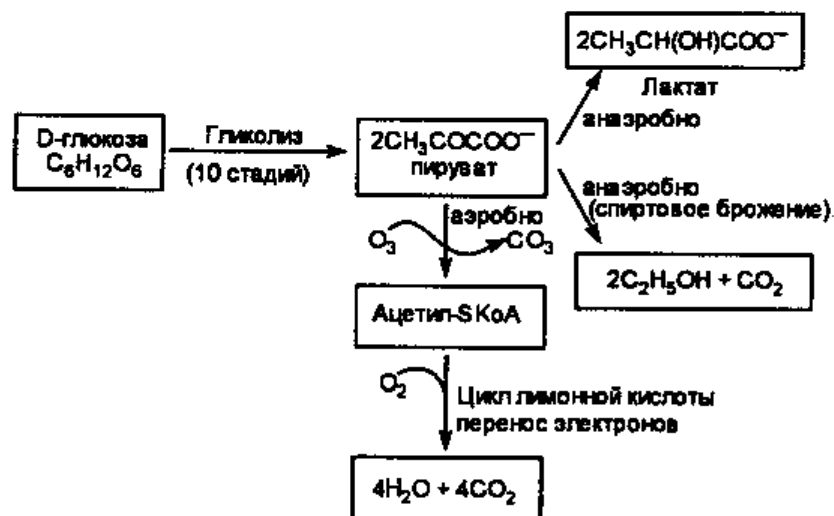


Кажется целесообразным пояснить, каким образом происходят процессы преобразования энергии в клетке. Когда речь идет о мышечном сокращении, необходимо знать что сократительная система скелетных мышц включает нити двух типов — толстые нити, состоящие из пучков, образованных параллельно расположенными молекулами белка — миозина и тонкие нити из фибриллярного белка — актина. Нити расположены упорядоченно и в повторяющихся участках они расположены



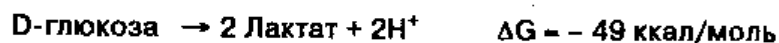
также, может иметь место. Это происходит при особенно напряженной работе мышц, когда кислород не успевает быстро в них поступать и, соответственно, не обеспечивается окисление пирувата и сопряженное с ним образование АТФ. Вот здесь анаэробно образуется лактат.

3. Пируват трансформируется в этанол и  $\text{CO}_2$  (спиртовое брожение). Все вышесказанное представлено на нижеследующей схеме:

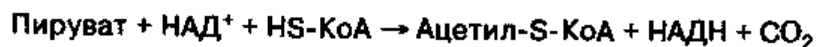


Отметим, что, помимо D-глюкозы, в гликолиз вовлекаются и другие углеводы: полисахариды (гликоген, крахмал), дисахариды (мальтоза, лактоза, сахароза), моносахариды (фруктоза, манноза, галактоза).

Энергия, выделяемая при превращении глюкозы в пируват или лактат запасается в форме АТФ. Следует отметить, что лишь часть и, вообще-то говоря, небольшая часть энергии, которая выделяется при полном окислении глюкозы высвобождается при гликолизе. Так, при трансформации глюкозы в лактат выделяется только 49 ккал/моль, а при полном окислении глюкозы до  $\text{CO}_2$  — 686 ккал/моль.



Образовавшийся при гидролитическом расщеплении глюкозы пируват (но не лактат) при каталитическом воздействии целого ряда ферментов, образующих так называемый пируватдегидрогеназный комплекс, трансформируется в ацетил-S-КоА и  $\text{CO}_2$

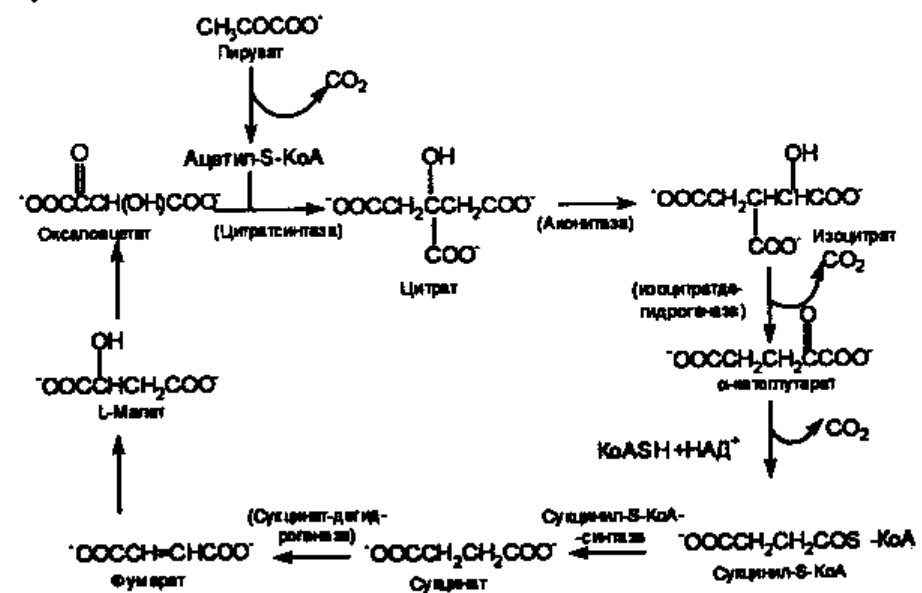


В этом процессе, в котором протекают реакции дегидрирования и декарбоксилирования участвуют последовательно три фермента — пируватдегидрогеназа, дигидролипоеил-ацетилтрансфераза и дигидролипоеилдегидрогеназа; и пять коферментов (или простетических групп) — тиаминпирофосфат, флавинадениндинуклеотид (ФАД), кофермент А ( $\text{HS-CoA}$ ), никотинамидадениндинуклеотид ( $\text{НАД}^+$ ), липоевая кислота (играющая роль необходимого витамина или фактора роста у некоторых микроорганизмов. Высшие организмы способны синтезировать её сами).

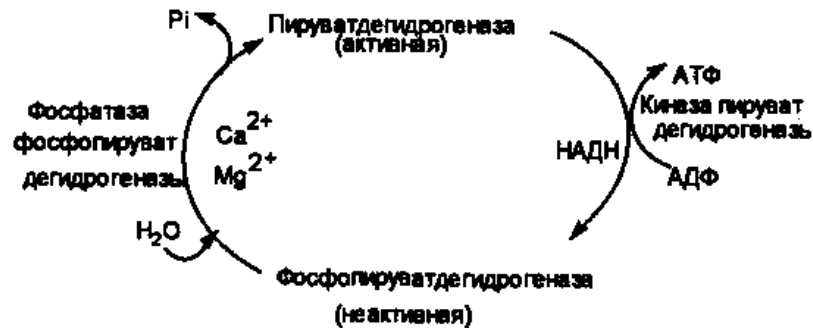
Необходимыми компонентами этой смеси являются 4 витамина (см. I-3.В) — тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота (в  $\text{HS-CoA}$ ) и никотинамид (в  $\text{НАД}^+$ ). Все ферменты и коферменты организованы структурно в единый комплекс, т.е. все простетические группы находятся вблизи друг от друга, интермедиаты быстро реагируют друг с другом, процесс является необратимым.

#### I-3.Е.1.6. Цикл лимонной кислоты и перенос электронов

Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса — один из важнейших элементов в биологическом контроле клеточного дыхания. Образовавшийся ацетил-S-КоА конденсируется с оксалоацетатом при каталитическом влиянии фермента цитратсинтазы. При этом высвобождается КоА-SH, принимающий участие в декарбоксилировании новой молекулы пирувата. Цитратсинтаза — регуляторный фермент, лимитирующий общую скорость цикла лимонной кислоты. Приведем общую схему цикла:



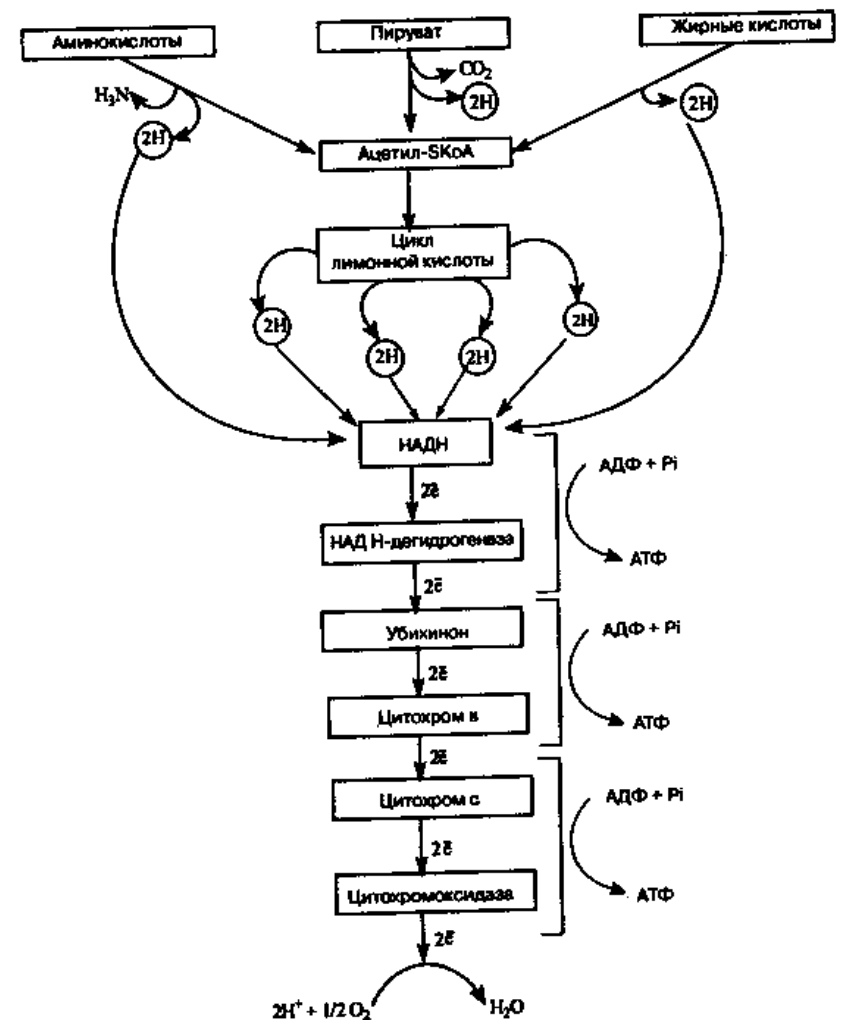
Цикл лимонной кислоты — главный путь окисления углеводов в мышце и других тканях высших животных и растений и у многих других аэробных организмов. В митохондриях имеются все ферменты и коферменты цикла и локализованы все ферменты и белки, необходимые для последующих стадий клеточного дыхания — переноса электронов и окислительного фосфорилирования. Именно поэтому митохондрии называют силовыми станциями клетки. Скорость цикла лимонной кислоты регулируется скоростью образования «топлива» — ацетил-S-КоА (образующегося при окислении не только пирувата, но и жирных кислот). При высокой концентрации АТФ, ацетил-S-КоА и других интермедиатов в митохондриях — процесс образования новых порций ацетил-S-КоА приостанавливается. Для такого прекращения процесса используется специальный «вспомогательный» фермент — киназа пируватдегидрогеназы, который катадирует (при участии АТФ) фосфорилирование фрагмента серина в активном центре пируватдегидрогеназы, превращая этот фрагмент в неактивную форму — фосфопируватдегидрогеназу. Когда уровень АТФ и ацетил-S-КоА падает, идет дефосфорилирование (катализатор фосфатаза фосфопируватдегидрогеназы); для которого требуется  $Ca^{2+}$ . Другими словами, когда топлива для цикла лимонной кислоты достаточно, пируват-дегидрогеназный комплекс «выключается».



Следует подчеркнуть сопряженность процессов гликолиза и цикла лимонной кислоты: в клетке до пирувата расщепляется ровно столько глюкозы, сколько нужно для обеспечения цикла коферментом ацетил-S-КоА.

Последний и решающий этап клеточного дыхания — перенос электронов и окислительное фосфорилирование. Все ферментативные этапы окислительного расщепления углеводов, жиров и аминокислот в аэробных клетках сходятся в одной точке, с которой и начинаются завершающие стадии клеточного дыхания. Это точка — образование НАДН. Через НАДН происходит передача электронов по цепи элект-

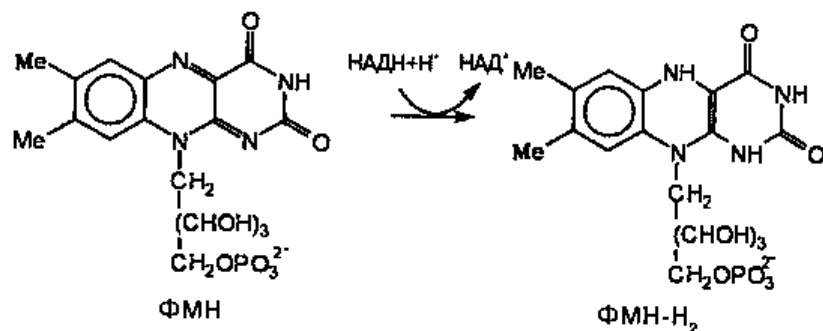
ронного переноса с одного переносчика на другой. В процессе этого переноса электроны переходят, в конечном итоге, от органических субстратов к кислороду — конечному акцептору электронов у аэробных организмов.



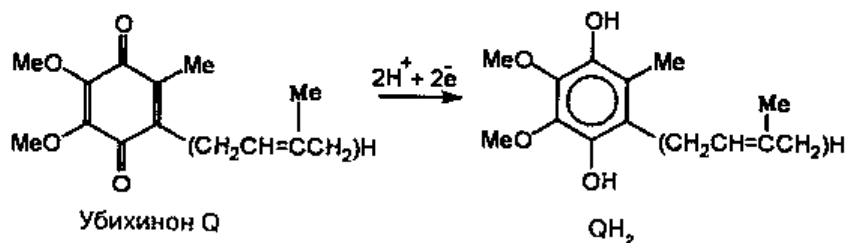
Дыхательная цепь состоит из ряда белков с прочно присоединенными к ним простетическими группами, способными отдавать или присоединять электроны. Энергия запасается в форме АТФ и процесс переноса богатых энергией электронов сопровождается фосфорилированием АДФ, причем на каждую пару электронов переданную от НАДН к кислороду по цепи имеет место синтез трех молекул АТФ. Переносчики

электронов (схему процесса клеточного дыхания см. I-3.Е.1.б): НАДН, убинон, железосерные белки, цитохромы — связаны с белками, и встроены во внутреннюю мембрану митохондрий. Так на внутренней стороне митохондриальной мембраны располагается НАДН-дегидрогеназа, принимающая электроны от НАДН. Простетическая группа этого фермента — ФМН (флавиномононуклеотид). В молекуле дегидрогеназы есть несколько атомов негемового железа, собранных в несколько групп, где они объединены с равным числом атомов серы — это, так называемые, железо-серные центры.

Перенос электронов на ФМН-простетическую группу НАДН-дегидрогеназы от НАДН отражен в уравнении:



В этом переносе участвуют также железо-серные центры, которые за счет изменения валентности атомов железа Fe(II) — Fe(III) передают восстановительные эквиваленты от восстановленного ФМН (ФМН-Н<sub>2</sub>) на следующий переносчик дыхательной цепи — убинон.



На молекулярный кислород от убинона электроны переносятся цитохромами — железосодержащими белками. Каждый из них, находясь в окисной Fe(III) форме, присоединяет электрон, трансформируясь в Fe(II) форму. Последний в этом ряду — цитохром аа<sub>3</sub>-цитохромоксидаза, содержит в своем составе две молекулы прочно связанного гема и атомы меди (т.е. в переносе электронов участвует и система Cu(I)—Cu(II)). Весьма важно для жизнедеятельности клетки, чтобы O<sub>2</sub> полностью был восстановлен до H<sub>2</sub>O, т.к. при неполном восстанов-

лении образуются токсичные для клеточной мембраны перекись водорода и супероксидный радикал (O<sub>2</sub><sup>•</sup>) Аэробные клетки защищены от образования этих веществ наличием двух ферментов — супероксиддисмутазы (превращающего супероксидный радикал в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и каталазы (разложение перекиси водорода до воды и кислорода).

Как видно из общей схемы процесса дыхания, в ней участвуют, помимо пирувата (образованного из углеводов), жирные кислоты — из триацилглицеринов и аминокислоты. Триацилглицерины — важнейший источник энергии в организме. Имеются два пула жирных кислот — цитозольный (для их биосинтеза) и митохондриальный, где и происходит их окислительное расщепление. Стадии окисления жирных кислот включают последовательное ферментативное отщепление двух углеродных фрагментов (в виде ацетил-S-CoA) от карбоксильного конца цепи. Далее следует цикл лимонной кислоты с окислением этих остатков (в виде ацетил-S-CoA) до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O.

Аминокислоты обеспечивают относительно небольшую (по сравнению с углеводами и жирами) часть энергии для организма. Окисление различных типов аминокислот происходит по разному, но, в конечном итоге, оно приводит к включению их в ту же дыхательную цепь посредством цикла лимонной кислоты. Таким образом, следует особо подчеркнуть, что цепь клеточного дыхания функционирует с участием огромного количества различных ферментов и конечной целью переноса электронов к кислороду является создание запаса энергии путем образования в ходе этих процессов аденозинтрифосфата.

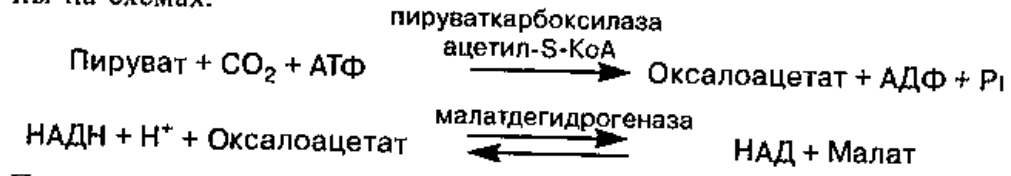
### I-3.Е.1.в. Анаболические процессы — биосинтез углеводов, липидов, аминокислот и нуклеотидов

Выше описаны катаболические процессы, связанные с запасанием энергии в виде АТФ. Биосинтетические процессы, напротив, требуют энергетических затрат и поэтому они сопряжены с расщеплением АТФ и эти процессы практически необратимы (также как и катаболизм является необратимым процессом). У животных образование D-глюкозы из неуглеводных предшественников называется глюконеогенезом. Этот биосинтез — абсолютно необходимый процесс, т.к. D-глюкоза крови является главным источником топлива для нервной системы, в том числе и для мозга. Глюконеогенез протекает, в основном, в печени и именно гликоген печени — основной резервуар глюкозы, которая отсюда поступает в кровь.

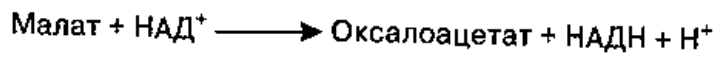
Мышечный гликоген, распадаясь в процессе гликолиза, служит источником энергии для мышечного сокращения. Как видно из

обсуждения процесса гликолиза центральный путь катаболизма углеводов — превращение глюкозы в пируват. Подобно этому, основной путь глюконеогенеза — трансформация пирувата в глюкозу. Эти пути неидентичны, хотя и включают ряд общих этапов

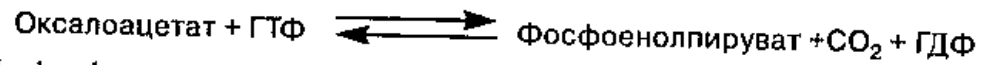
Не останавливаясь подробно на всех стадиях процесса пируват → глюкоза, укажем, что схема включает промежуточное образование оксалоацетата, 3-фосфоглицерилфосфата и затем фруктозодифосфата, фруктозо-6-фосфата, глюкозо-6-фосфата и далее D-глюкозы. Обычные пути глюконеогенеза, не включенные в процесс гликолиза суммированы на схемах:



Покидая митохондрию, малат снова трансформируется в оксалоацетат при катализе НАД-зависимой малатдегидрогеназы,

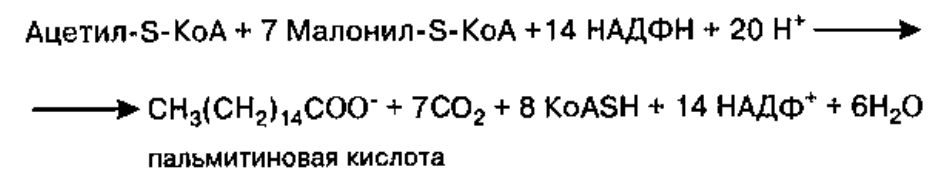


а оксалоацетат в  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимой реакции при каталитическом действии фермента фосфоенолпируваткарбоксикиназы при участии гуанозинтрифосфата превращается в фосфоенолпируват

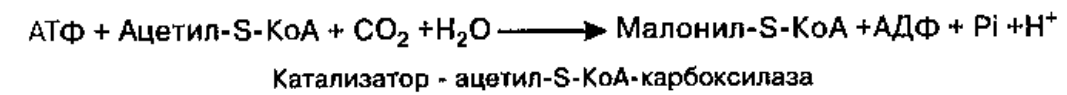


Из фосфоенолпирувата по цепи превращений, обратных трансформациям, наблюдаемым при гликолизе, образуется глюкоза. Важно отметить, что соотношение скоростей гликолиза и глюконеогенеза координируется и контролируется гормонами — адреналином и глюкагоном (полипептидный гормон, секретируемый поджелудочной железой)

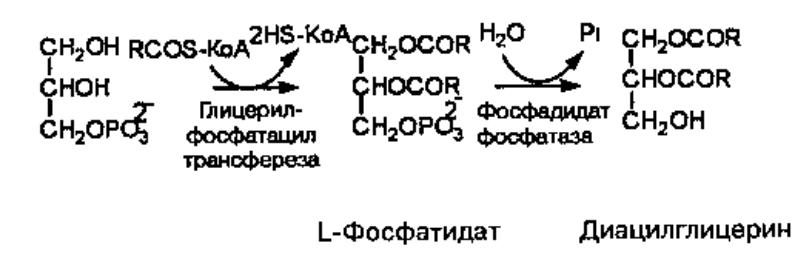
Биосинтез липидов кардинально отличается от процесса катаболизма. Поскольку жирные кислоты в липидах животных, в основном, состоят из четного числа атомов углерода, ранее предполагалось, что биосинтез, также как и окисление, должен протекать с участием двухуглеродных фрагментов. Оказалось однако, что если при окислении действительно отщепляются двухуглеродные интермедиаты, биосинтез протекает с образованием промежуточных соединений, содержащих три углеродных атома и требует наличия углекислого газа. Так, основной предшественник кислот с длинной цепью — пальмитиновая кислота образуется путем последовательного соединения одной молекулы ацетил-S-CoA и семи молекул малоновой кислоты, реагирующих в виде малонил-S-CoA



Малонил-S-CoA образуется в цитозоле:



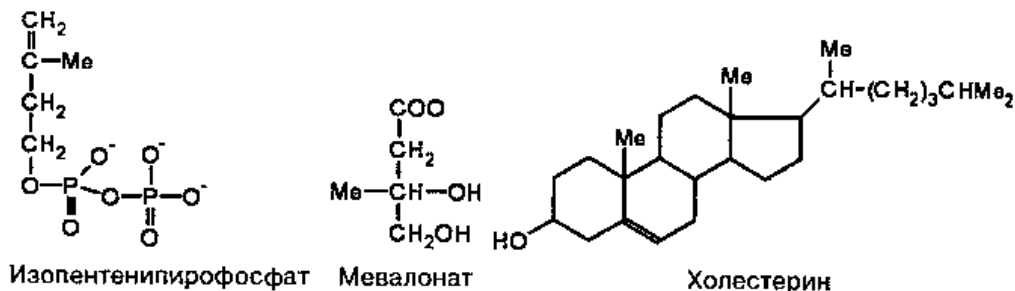
Именно скорость этой реакции лимитирует общую скорость биосинтеза липидов. Необходимый для этого фермент является аллостерическим, для активности его нужен модулятор — цитрат. Появление цитрата в цитозоле является сигналом, что цикл лимонной кислоты перегружен топливом и избыток ацетил-S-CoA должен запасаться в виде жира — отсюда ускорение процесса его превращения в малонил-S-CoA. И, напротив, избыток пальмитиновой кислоты ингибирует ацетил-S-CoA-карбоксилазу и останавливает этот процесс. Триацилглицерины синтезируются (R-остаток длинноцепочной кислоты) из глицерин-фосфата. Например.



На следующем этапе диацилпроизводное ацилируется далее третьей молекулой RCOSCoA.

Основные компоненты мембранных липидов — фосфалилэтаноламин и фосфадитилхолин (см. 1-3.Д) также синтезируются из диацилглицеринов.

Как уже говорилось, к числу липидов относится холестерин, являющийся главным компонентом некоторых клеточных мембран и липопротеинов плазмы крови и, кроме того, предшественником важных стероидов — желчных кислот и стероидных гормонов.



Биосинтез холестерина — многостадийный сложный процесс, включающий каталитическое участие многих ферментов. Исходным соединением является S-ацетил-КоА, а промежуточным  $\Delta^3$ -изопентенилпирофосфат. Скорость-лимитирующая стадия всего процесса — получение мевалоната. Фермент ингибируется конечным продуктом синтеза — холестерином, а также мевалонатом. Важно понимать, что нарушение регуляции синтеза холестерина приводит к тяжелым патологиям, вызванным тем, что в стенках артерий образуются «бляшки», богатые холестерином и другими липидами. Их образование приводит к нарушению кровоснабжения различных органов и от недостатка кислорода страдают, в первую очередь, мозг и сердце.

Укажем в дополнение к приведенному материалу, что образующиеся в ходе синтеза холестерина из ацетил-S-КоА  $\Delta^3$ -изопентенилпирофосфат является предшественником в биосинтезе многих биологически важных веществ, имеющих в качестве фрагментов, изопреновые единицы. К этим соединениям, например, относятся витамины А, Е, К, каротиноиды, фитольные боковые цепи хлорофилла, многие эфирные масла.

И, наконец, рассмотрим кратко пути биосинтеза аминокислот и нуклеотидов, которые, как будет видно, из представленного ниже материала, образуют свои азотсодержащие фрагменты из одних и тех же источников. При этом надо иметь в виду, что аминокислоты — строительные блоки белков, являются в то же время предшественниками в синтезе нуклеотидов. Говоря о биосинтезе аминокислот, следует, прежде всего, указать, что только часть из них может быть синтезирована в организме, остальные (незаменимые аминокислоты) должны поступать в организм извне. Организм человека может синтезировать только 10 (заменимых) из 20 аминокислот, кодируемых генетическим кодом.

Синтез заменимых аминокислот в организме протекает с участием большого количества ферментов. В качестве примеров можно привести синтез ряда заменимых аминокислот, таких как глутамат, глутамин, пролин, аланин и др.

Аминокислоты			
Заменимые		Незаменимые	
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- \end{array}$	L-Глутамат Glu	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	L-Изолейцин Ile
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array}$	L-Глутамин Gln	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	L-Лейцин Leu
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - (\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \end{array}$	L-Пролин Pro	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \end{array}$	L-Метионин Met
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array}$	L-Аспарагин Asp	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3 \end{array}$	L-Треонин Thr
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$	L-Аланин Ala	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	L-Валин Val
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{COO}^- \end{array}$	Глицин Gly	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH} - \text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2 \end{array}$	L-Аргинин Arg
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	L-Серин Ser	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2 \end{array}$	L-Гистидин His
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2\text{SH} \end{array}$	L-Цистеин Cys	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2 \end{array}$	L-Триптофан Trp
$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH} \end{array}$	L-Тирозин Tyr		

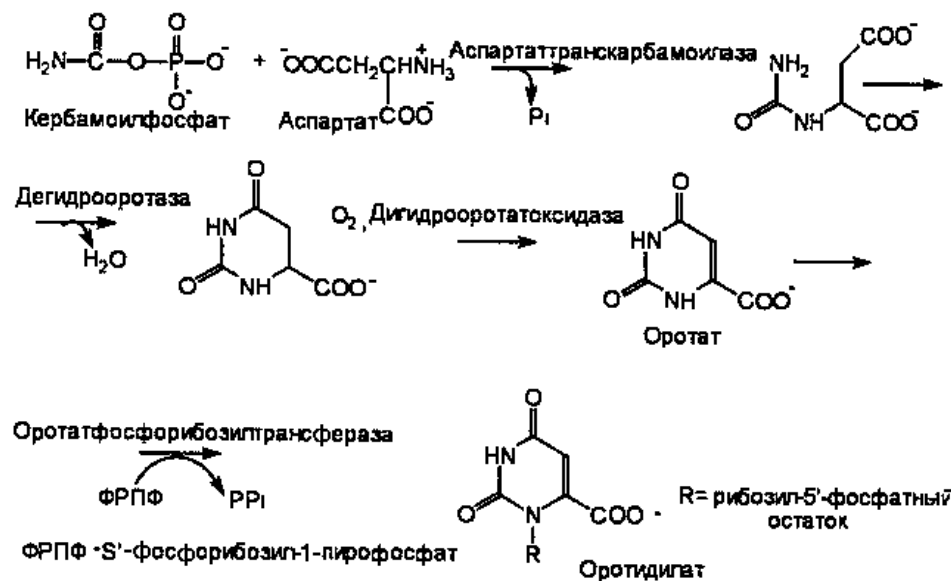
Глутамат, глутамин и пролин образуются из  $\alpha$ -кетоглутарата (один из продуктов цикла лимонной кислоты) по общей схеме, приведенной ниже. Последняя стадия протекает под действием фермента — пирролинкарбоксилатредуктазы. Пролин — конечный продукт этих превращений — является аллостерическим ингибитором глутаматдегидрогеназы и повышение его содержания в тканях и органах приводит к торможению процесса образования глутамата. Что касается глутамина, важно отметить, что образование его — это главный путь инактивации





Эта стадия ингибируется конечными продуктами синтеза — аденозин- и гуанозин-монофосфатами (АМФ и ГМФ) — если последние накапливаются, синтез тормозится. Следует отметить, что регулируются и стадии образования АМФ и ГМФ из инозиновой кислоты — в этих случаях каждый из продуктов реакции тормозит свой собственный синтез. Общая схема получения пуриновых оснований приведена выше.

Весьма интересно, что биосинтез пиримидиновых оснований протекает по принципиально другому пути — на первых стадиях осуществляется пиримидиновая циклизация и только затем — рибозилирование

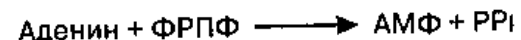


Первая стадия — взаимодействие карбамоилфосфата (образуется в цитозоле при катализе ферментом — карбамоилфосфатсинтетазы) с аспартатом, далее через оротовую кислоту образуется уридин- и цитидинтрифосфаты (на схеме не изображены). Важно, что и здесь катализатор первой стадии — аспартаттранскарбамоилаза — ингибируется продуктом реакции — цитидинтрифосфатом, т.е. и здесь протекает регуляция путем обратной связи.

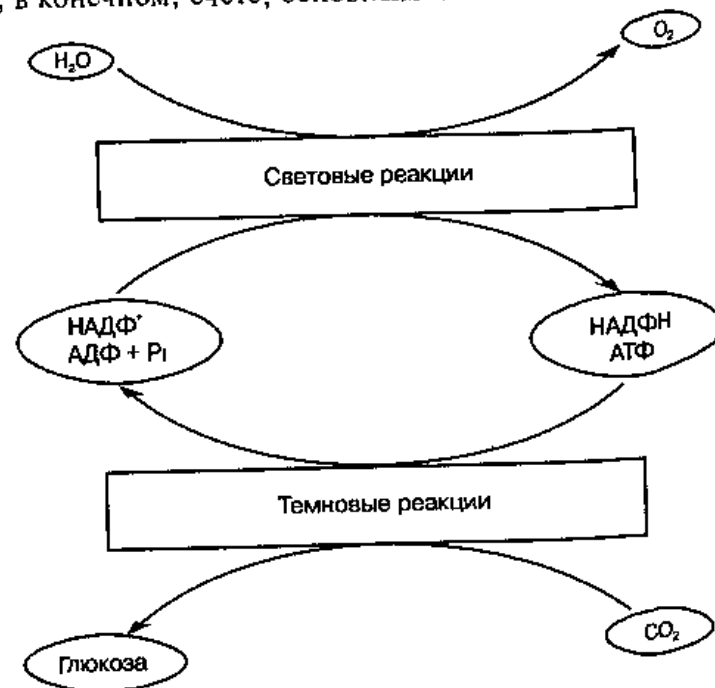
Образующиеся рибонуклеотиды — предшественники дезоксирибонуклеотидов, которые, в свою очередь, являются предшественниками ДНК. Дезоксидирование (т.е. удаление 2'-гидроксигруппы рибозы) протекает под воздействием водородпереносящего белка — тиоредоксина, который при этом окисляется.

Путь биосинтеза, связанный с построением пуринового скелета на аминогруппе 5-фосфо-β-D-рибозиламина не является единственным

путем получения пуриновых нуклеотидов в организме. Существенно, что пуриновые (также как и пиримидиновые) основания непрерывно образуются при катаболизме нуклеотидов и получающиеся пурины подвергаются процессу, называемому реутилизацией и это процесс протекающий под действием 5-фосфорибозил-1-пирофосфата — ФРПФ (см. выше стадию получения оротовой кислоты) представляется более простым, чем путь биосинтеза de novo.



И в заключение этого раздела, буквально несколько слов о фотосинтезе. Солнечная энергия, в том числе энергия, усвоенная фотосинтезирующими организмами и превращенная в биологическую энергию, является, в конечном, счете, основным источником энергии на Земле.



Фотосинтезирующие растения улавливают солнечную энергию и запасают её в виде высокоэнергетических фосфатов — АТФ и НАДФН, которые и являются источниками энергии для синтеза углеводов и других органических компонентов клетки из  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . При этом в атмосферу выделяется кислород.

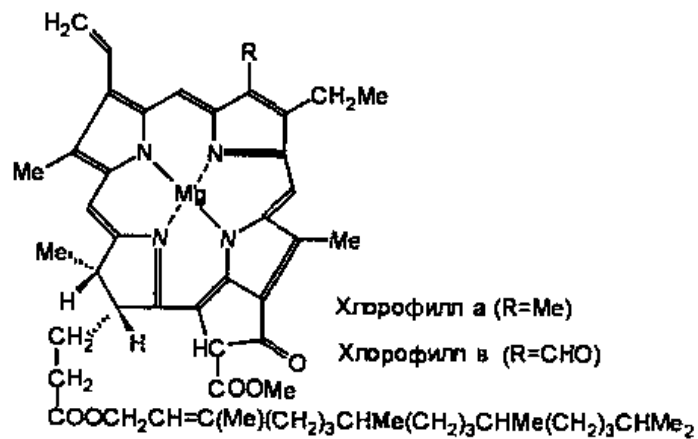
Аэробные гетеротрофы (организмы, питающиеся за счет других, получающие сложные соединения, например, углеводы извне — это

высшие животные и большинство микроорганизмов) используют этот кислород для расщепления продуктов фотосинтеза до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , при этом образуется АТФ, а углекислый газ снова используется фотосинтезирующими организмами

В продуктах фотосинтеза запас энергии огромен и растительный мир каждый год сохраняет за счет потребления солнечной энергии более  $10^{17}$  ккал/моль, что более чем на порядок превышает количество свободной энергии полезных ископаемых (являющихся тоже продуктами фотосинтеза), потребляемой за год населением Земли. Сам процесс фотосинтеза состоит из двух фаз — световой и темновой. В световой хлорофилл поглощает энергию с созданием её запаса в виде АТФ и НАДФН — при этом выделяется кислород, в темновой эти высокоэнергетические продукты используются для восстановления углекислого газа до глюкозы и других органических соединений. Подчеркнем, что эта стадия света не требует, в то время как кислород образуется только в световой фазе.

Реакции протекают в хлоропластах, которые в растениях являются «силовыми станциями» растительных клеток. В фотосинтезирующих растениях присутствуют светопоглощающие пигменты двух главных типов — хлорофиллы и каротиноиды, объединенные в два вида фотосистем.

Поглощение света приводит молекулы в возбужденное состояние, далее высокоэнергетические электроны передаются на переносчик в цепи переноса электронов, возникает поток электронов по цепи, с которым сопряжены процессы образования АТФ и НАДФН. Фотосистемы содержат набор светособирающих или «антенных» пигментов и реакционный центр, использующих световую энергию для передачи электронов в цепь электронных переносов. Фотосистема I отличается от фотосистемы II более высоким отношением хлорофилла а/хлорофилла в.

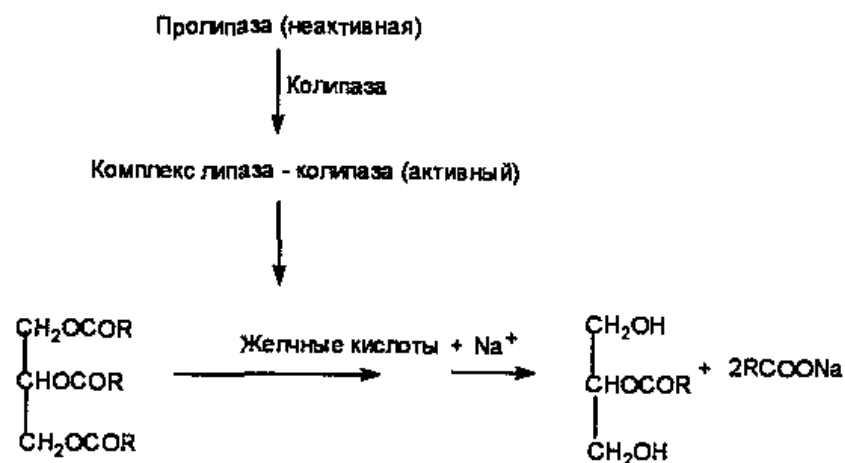


### I-3.Е.1.г. Взаимосвязь обменных процессов

Рассмотрение отдельных классов лекарств (см. главу II) все время будет требовать ответов на вопросы в каких органах и тканях протекает взаимодействие препаратов с теми или иными рецепторными системами, каков механизм действия лекарственных средств, какие клеточные структуры участвуют во взаимодействии организм — лекарство. Вследствие этого, мы сочли целесообразным привести некоторые сведения о биохимии человека и о том, как метаболические (обменные) процессы связаны между собой

Для постоянного восполнения энергетических затрат организму требуется поступление извне больших количеств питательных веществ. При этом, обычно — это крупные, часто полимерные молекулы (белки, углеводы, жиры), которые прямо поступить в кровоток не могут, т.к. выстилающие кишечник клетки способны пропускать только весьма небольшие по объему молекулы. Поэтому, первый процесс в желудочно-кишечном тракте — это гидролитическое расщепление поступающих больших молекул. Из углеводов, составляющих значительную часть рациона человека в желудочно-кишечном тракте перевариваются (процесс пищеварения начинается с ротовой полости и желудка, а конечные этапы переваривания пищи и всасывание в кровь образующихся фрагментов происходит в тонком кишечнике) крахмал и гликоген, которые ферментативно расщепляются до D-глюкозы. Начало гидролиза — во рту под действием фермента — амилазы, выделяемого слюнными железами, далее — в тонком кишечнике при катализе ферментом — амилазой поджелудочной железы (в ней синтезируется этот фермент и поступает затем в верхний отдел тонкого кишечника — двенадцатиперстную кишку, отличающуюся максимальной пищеварительной активностью). Белки в желудочно-кишечном тракте расщепляются до аминокислот. В желудке белки стимулируют выделение гормона — гастрин. Последний обеспечивает секрецию соляной кислоты. Отсюда, pH желудочного сока от 1,5 до 2, эта кислотность обуславливает антисептический эффект, вызывающий гибель большинства бактерий и денатурацию глобулярных белков, в результате чего облегчается гидролиз их пептидных связей. Гастрин вызывает, также, образование пепсиногена — неактивного предшественника фермента пепсина, гидролизующего пептидные связи в белках, содержащих в качестве фрагментов аминокислоты, имеющие в качестве заместителей ароматические циклы — триптофан, тирозин, фенилаланин — при этом образуется смесь коротких пептидов. В тонком кишечнике кислотное содержание желудка вызывает выделение гормона секретина, стимулирующего

выделение из поджелудочной железы бикарбоната, рН возрастает до 7. В двенадцатиперстной кишке высвобождается гормон холецистокинин, его действие — стимуляция секреции гормонов поджелудочной железы — трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы. Первый гидролизует пептидные связи с участием лизина и аргинина, второй — фенилаланиновые, триптофановые и тирозиновые короткие пептиды. Карбоксипептидаза катализирует гидролиз различных пептидов, отщепляя от них С-концевые остатки. N-Концевые остатки отщепляются при участии фермента аминопептидазы. Образующиеся свободные аминокислоты переносятся в кровоток, а, затем, кровью — в печень. Следует отметить, что нарушение процесса выделения сока поджелудочной железы приводит к тому, что зимогены (неактивные предшественники ферментов пепсина, трипсина, химотрипсина и др.) слишком рано превращаются в ферменты, которые разрушают ткань железы — это острый панкреатит. Теперь о переваривании жиров: начало — тонкий кишечник, куда из поджелудочной железы поступает зимоген — пролипаза, превращающая затем в липазу, которая, в присутствии специфического белка — колипазы, катализирует гидролитическое отщепление одного или двух сложноэфирных фрагмента.

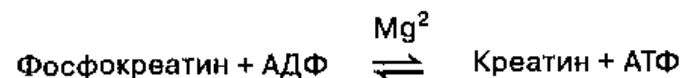


Моноацилглицерины и соли жирных кислот поглощаются кишечными клетками, снова синтезируются жиры, которые проникают далее не в капилляры крови, а в лимфатические сосуды — лактеали и поступают в жировую ткань.

Если не считать жиров, большинство питательных веществ, поглощенных в кишечном тракте, поступает непосредственно в печень — основной центр распределения питательных веществ у позвоночных.

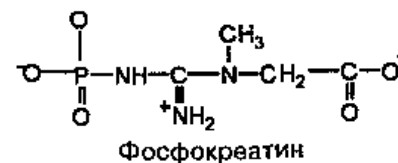
Укажем (а, может быть, в чем-то повторим) некоторые метаболические характеристики ряда важнейших органов:

1) В скелетных мышцах при слишком высокой нагрузке протекает анаэробный (не хватает кислорода) гликолиз депонированного гликогена до лактата с выделением АТФ. Фосфокреатин (накопленный в мышцах при критических обстоятельствах) с помощью креатинкиназы может дополнительно трансформироваться в АТФ за счет образовавшегося при мышечных сокращениях АДФ



Необходимость достаточного количества АТФ понятна — это обеспечение скольжения нитей актина вдоль нитей миозина и возможности расслабления скелетной мускулатуры.

2) В сердечной мышце имеет место постоянное чередование процессов сокращения и расслабления. Энергия для этого запасается в форме фосфокреатина.



В результате нервного импульса в цитозоль поступает  $\text{Ca}^{2+}$  и сигнал преобразуется в сокращение. Удаление  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФ-зависимый процесс. Характерен аэробный обмен. Недостаточность кислорода приводит к прекращению кровоснабжения и некрозу данного участка — инфаркту миокарда.

3) Метаболизм мозга. В мозге дыхательный обмен весьма эффективен: почти пятая часть кислорода, используемая организмом потребляется мозгом. Главное клеточное топливо мозга — глюкоза. Глюкоза используется мозгом в ходе гликолиза и цикла лимонной кислоты, ее распад обеспечивает почти весь АТФ, необходимый для работы мозга. Энергия, высвобождаемая АТФ, обеспечивает поддержание нейронами электрического потенциала на плазматической мембране. Передача нервных импульсов имеет место за счет волнообразных изменений потенциала мембраны  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза мембраны нуждается постоянно в АТФ для осуществления переноса  $\text{K}^+$  внутрь и выведения из аксонов  $\text{Na}^+$ . АТФ необходим, также, для синтеза медиаторов — веществ, передающих импульсы с одного нейрона на другой через участки контакта между нервными клетками — синапсы.

4) В жировых клетках (адипоцитах) активно происходят гликолиз, цикл лимонной кислоты, фосфорилирование, синтез — все это обеспечивает накопление жиров — триацилглицеринов.

5) Интенсивный дыхательный метаболизм характерен для почек, для которых клеточным топливом является глюкоза, кетоновые тела, жирные кислоты, аминокислоты. Энергия образующегося здесь АТФ идет на образование мочи (этапы — фильтрация плазмы крови через почечные клубочки, поступление в почечные каналы, АТФ-зависимый активный транспорт ионов и метаболитов и продвижение по каналам в мочеточник и мочевой пузырь). Транспорт ионов особо важен, так именно почки поддерживают требуемые их концентрации в организме. Благодаря действию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы и других транспортных систем с мочой выводятся соединения, концентрацию которых следует снижать, а необходимые для организма вещества реабсорбируются — на эти процессы активного транспорта расходуется более 75% генерируемого в почках АТФ.

### 1-3.Е.1.д. Гормоны

При обсуждении метаболизма многократно упоминалось, что процессы, которые протекают в организме при катаболической трансформации различных веществ и при их синтезе — анаболических процессах, контролируются соединениями, вырабатываемыми специализированными клетками или органами — железами внутренней секреции. Такие соединения называются гормонами. Гормоны — химические соединения, выделяемые в незначительных количествах тканями одного вида и доставляемые кровью в другие ткани, вызывая биохимический или физиологический ответ. Главные функции гормонов сводятся к регуляции самых различных биологических процессов. Они регулируют обмен веществ, рост клеток и тканей, кровяное давление, ритм сердца, работу почек, кишечника, репродуктивной системы. На первом этапе действия гормонов происходит их связывание с рецепторами, локализованными на поверхности клетки-мишени или в цитозоле. Рецептор, при этом, изменяется и результатом этого является высвобождение медиатора — вторичного передатчика (посредника), который передает сигнал на соответствующий фермент или внутриклеточную систему.

Высвобождение и действие гормонов обусловлено действием сигналов из центральной нервной системы на специализированную часть мозга — гипоталамус, в котором в ответ на эти сигналы выделяются

гипоталамические (регуляторные) гормоны, которые поступают в другую часть мозга — гипофиз, расположенный под гипоталамусом. В гипофизе вырабатываются и выделяются специфические гормоны, которые далее током крови переносятся на соответствующие рецепторы, ферменты и внутриклеточные структуры. Место секреции основных гормонов указано ниже в таблице. По химическому строению гормоны делятся на три класса — пептиды, амины и стероиды. Гормоны — пептиды — это все гормоны гипоталамуса и гипофиза, содержат различные число аминокислотных фрагментов (от 3 до 200), к этому классу гормонов относятся, также, секретируемые поджелудочной железой, инсулин и глюкагон.

Из аминов, в первую очередь следует указать на адреналин (см. 1-2.Б.Д) и тироксин, секретируемые, соответственно, мозговым слоем надпочечников и щитовидной железой.

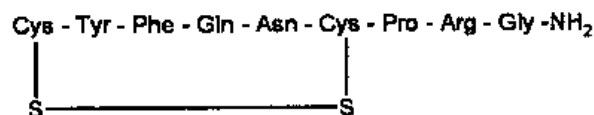
К стероидным гормонам относятся кортизол,  $\beta$ -эстрадиол, тестостерон и прогестерон.

Гормон	Место секреции
Пептидные	
Тиролиберин	Гипоталамус
Кортикотропин	Передняя доля гипофиза
Вазопрессин	Задняя доля гипофиза
Инсулин	Поджелудочная железа
Глюкагон	Поджелудочная железа
Соматостатин	Поджелудочная железа
Амины	
Адреналин	Мозговой слой надпочечников
Тироксин	Щитовидная железа
Стероидные	
Кортизол	Кора надпочечников
$\beta$ -Эстрадиол	Яичники
Тестостерон	Семенники
Прогестерон	Желтое тело

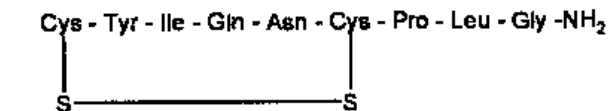
Итак, сначала информация о пептидных гормонах. Секретируемые гипоталамусом гормоны, не поступают в общий кровоток, а по специальным кровеносным сосудам попадают в гипофиз, состоящий из двух долей — передней и задней. В передней доле производятся

длинные пептиды, такие как кортикотропин (39 аминокислот), соматотропин (191 аминокислота), фолликулостимулирующий гормон (М.м. 36000), лютеинизирующий гормон, пролактин (М.м. 26000), липотропин (83–93 аминокислоты), тиротропин. Эти гормоны обладают стимулирующим действием. Так, кортикотропин стимулирует кору надпочечников, тиротропин — щитовидную железу. Отметим, что кортикотропин используется в медицине для восполнения необходимых для организма количеств гормона при нарушении его секреции.

Задней долей гипофиза секретируются окситоцин и вазопрессин (пептиды из 9 аминокислот), их секреция регулируется гипоталамусом. Вазопрессин обладает гипертензивным эффектом, улучшает обратное всасывание воды почками. Окситоцин действует на гладкие мышцы, особенно на мышцу матки и используется в акушерской практике для стимуляции родовой деятельности и лактации.



Вазопрессин крупного рогатого скота



Окситоцин крупного рогатого скота

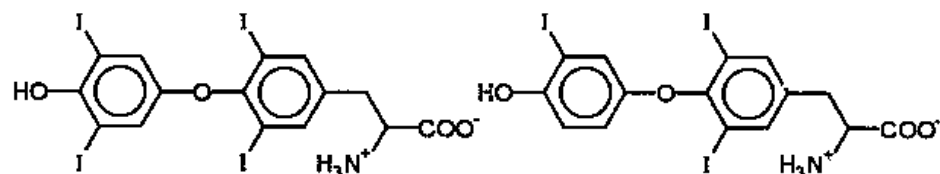
Важный путь регуляции обмена углеводов, аминокислот и липидов — регуляция гормонами, выделяемыми поджелудочной железой, эндокринная (эндокринный — секретирующий внутрь) активность которой регулируется гормонами передней доли гипофиза. Как уже указывалось ранее, к основным функциям поджелудочной железы относятся биосинтез ферментов — трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы, которые выделяются в кишечнике и участвуют в переваривании пищи. Эту функцию выполняют экзокринные клетки (выделяющие наружу, т.е. в проток поджелудочной железы). Другая функция поджелудочной железы — биосинтез ряда полипептидных гормонов, таких как инсулин (51 аминокислота), соматостатин (14 аминокислот), глюкагон (28 аминокислот). Гормон инсулин (М.м. 5700) представляет собой две полипептидные цепи, соединенные двумя дисульфидными мостиками. В организме он синтезируется в виде неактивного предшественника — проинсулина (около 80 ами-

нокислотных остатков), который накапливается в секреторных гранулах эндокринных клеток и затем ферментативно расщепляется до инсулина. Секреция инсулина — это сложный,  $\text{Ca}^{2+}$  — зависимый процесс и его скорость определяется концентрацией глюкозы в крови — чем она выше, тем выше скорость секреции инсулина. Повышение концентрации инсулина приводит к ускорению поступления глюкозы в печень и мышцы, где она накапливается в виде гликогена. При этом концентрация глюкозы падает до нормы и наблюдается снижение секреции инсулина — прекрасный пример обратной связи в организме. Рецепторы инсулина находятся на поверхности клеток различных тканей — печени, скелетных мышц, жировой ткани (адипоцитов), в механизме запуска действия инсулина большую роль играют  $\text{Ca}^{2+}$  — ионы. При недостатке инсулина утрачивается способность к синтезу жирных кислот и липидов из глюкозы, падает скорость переноса аминокислот из крови в клетки периферических тканей, повышается скорость дезаминирования аминокислот в печени. Эти нарушения (наблюдаемые при экспериментальном диабете) исчезают при введении инсулина извне. Обратное инсулину действие — повышение концентрации глюкозы в крови вызывает глюкагон, являющийся гипергликемическим гормоном (в отличие от гипогликемического инсулина). Увеличение концентрации глюкозы под действием глюкагона протекает по двум механизмам — этот гормон способствует распаду гликогена печени до глюкозы и ингибирует гликолитический распад глюкозы до лактата. Соматостатин, (использующийся в медицине для лечения некоторых форм сахарного диабета) тормозит секрецию инсулина и глюкагона, а также соматотропина — гормона роста, секретируемого передней долей гипофиза. Недостаточность соматотропина приводит к карликовости, а избыток — к акромегалии (гигантизме — усиленный рост лицевых костей, конечностей).

Теперь обсудим некоторые данные о гормонах — аминах и, в первую очередь, остановимся на адреналине, адреномиметические свойства которого уже обсуждались ранее (см. I-2.Б.Д). Адреналин секретируется мозговым слоем надпочечников, синтез его в организме из L-тирозина, L-Дофа, дофамина и норадреналина обсуждался выше см. I-2.В Д). Гормон накапливается в клетках мозгового слоя надпочечников в особых гранулах, из которых высвобождается экзоцитозом под действием нервного импульса. Весьма важно, что при обычных условиях его концентрация в крови ничтожна ( $10^{-10}$  м), но при возбуждении, буквально за секунды она может возрасти в тысячи раз. Функции адреналина в организме в высшей степени многообразны. Он

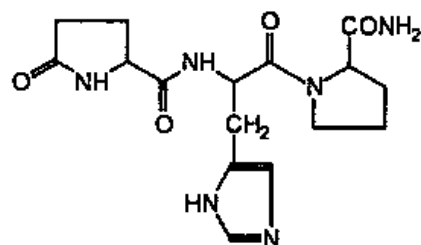
ускоряет сердечный ритм, повышает артериальное давление, стимулирует расщепление гликогена в печени до глюкозы, что обеспечивает повышение содержания глюкозы в крови и, соответственно, «топлива» для работы мышц в анаэробных условиях. Адреналин стимулирует образование АТФ за счет медиатирования процесса анаэробного распада гликогена до молочной кислоты в скелетных мышцах. Он используется в медицине при приступах астмы, т.к. расслабляет гладкие мышцы, окружающие бронхоолы легких. Адреналин является стимулятором трансформации АТФ в цАМФ (см. I-2.Ж), который способствует активации гликогенфосфорилазы, увеличению скорости гликогенолиза и высвобождению в кровь свободной глюкозы. Не только в печени, но и в мышцах, адреналин стимулирует распад гликогена, что ведет к ускорению гликолиза, образованию АТФ и быстрому возрастанию мышечной активности. И в отношении адреналина, в организме отчетливо реализуется обратная связь. Когда мощный выброс адреналина (например, при опасности, стрессе) мозговым слоем надпочечников прекращается и концентрация его в крови снижается, протекают обратные процессы — цАМФ под действием фосфодиэстеразы и кальмодулина (кальций-связывающий белок) с  $Ca^{2+}$  превращается обратно в АТФ.

Другой гормон, относящийся к классу аминов — L-тироксин (Т4) относится к группе тиреоидных гормонов, регулирующих скорость метаболизма в печени и мышцах. Эти гормоны секретируются щитовидной железой.

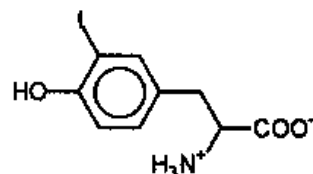


Тироксин(Т4)

Триодтиронин



Тиролиберин



L-3-Моноидтирозин

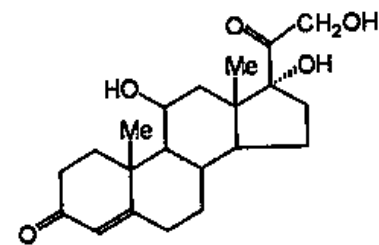
Тиреоидные гормоны вырабатываются в ответ на сигналы, поступающие в гипоталамус. Далее следует секреция тиролиберина, который вызывает выделение гормона тиротропина в передней доле гипофиза.

Тиротропин стимулирует выделение тироксина и триодтиронина щитовидной железой. Для ферментативного синтеза Т3 и Т4, необходим иод, который поступает с кровью в щитовидную железу, где он связывается с гликопротеином — тироглобулином (М.м. 65000) и используется для иодирования его L-тирозиновых фрагментов с образованием остатков L-3-моноидтирозина. Большая часть вновь образованных тироксина и триодтиронина сохраняет связь с тироглобулином. Тиреоидные гормоны, высвобождаясь, попадают с кровью в органы и ткани, где они оказывают стимулирующий эффект (например, стимулируя метаболизм в мышцах и в печени). Главный результат действия тиреоидных гормонов — увеличение скорости основного обмена у животных — меры потребления кислорода в состоянии полного покоя (спустя 12 часов после еды) в расчете на единицу площади поверхности тела. При повышенной секреции тиреоидных гормонов (гипертиреоз) увеличивается скорость обмена, ускоряется «сгорание» пищи, основным свойственна повышенная возбудимость. Состояние пониженной секреции называется гипотиреозом.

Основная группа жирорастворимых гормонов — гормоны коры надпочечников, принадлежащие к стероидному ряду. В ответ на стресс гипоталамус выделяет пептид — кортиколиберин, который стимулирует высвобождение другого полипептида — кортикотропина (39 аминокислотных остатков).

Последний, взаимодействуя с клетками коры надпочечников, стимулирует синтез различных стероидных гормонов, которые по физиологическому действию подразделяются на три группы.

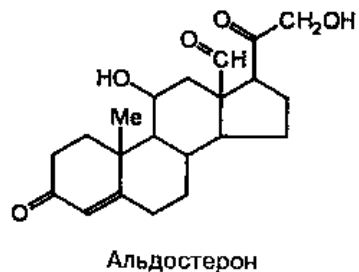
1) *Глюкокортикоиды*, важнейшим из которых является кортизол. По ряду эффектов гормоны этой группы противоположны инсулину.



Кортизол

Основные эффекты кортизола — это стимуляция процесса глюконеогенеза из аминокислот, что способствует накоплению гликогена в печени и повышению концентрации глюкозы в крови, улучшению утилизации жирных кислот. Глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным и антиаллергическим действием.

2) *Минералокортикоиды* — важнейший представитель вльдостерон.



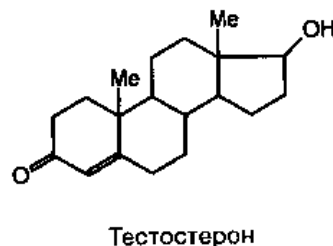
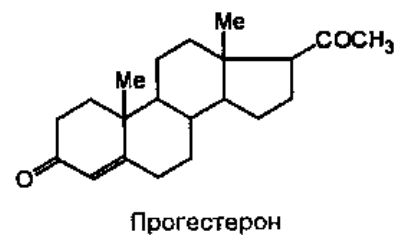
Эти гормоны способствуют задержке  $\text{Na}^+$  и высвобождению  $\text{K}^+$ , тем самым поддерживая водно-солевой баланс в организме.

3) *Промежуточная группа*, проявляющая как глюко-, так и минералокортикоидное действие. Главный представитель — кортикостерон.



Указанные гормоны липидорастворимы, легко проникают в цитоплазму через мембраны клеток-мишеней. В цитоплазме они связываются с белками-рецепторами и эти комплексы являются внутриклеточными посредниками, регулирующими транскрипцию некоторых генов и способствующими синтезу ряда специфических белков и ферментов. В незначительных количествах из коры надпочечников секретируются и половые гормоны — андрогены (мужские половые гормоны) и эстрогены (женские половые гормоны). В основном, андрогены синтезируются в семенниках, а эстрогены — в яичниках. Половые признаки определяются соотношением секретируемых андрогенов и эстрогенов. Все стероидные гормоны, в конечном итоге, образуются из одного предше-

ственника — холестерина, синтезируемого с участием ацетил-S-КоА (см. I-1.В). Основной андроген — тестостерон, эстроген —  $\beta$ -эстрадиол. Прогестерон — гормон желтого тела, являющийся в женском организме предшественником тестостерона и эстрадиола.



Андрогены являются стимуляторами роста и созревания, поддерживают функционирование репродуктивной системы и формирование вторичных половых признаков мужского организма. Эстрогены регулируют те же функции женского организма. Помимо этого, андрогены стимулируют рост скелетных мышц, их производные — это анаболические стероиды, увеличивающие массу скелетной мускулатуры. Основным эстрогеном в женском организме —  $\beta$ -эстрадиол — образуется в яичниках из основного мужского полового гормона — тестостерона.

Из других гормонов следует отметить паратиреоидный гормон (из парашитовидной железы, М.м. 9500, 35 аминокислотных остатка), его функция — стимуляция выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из костей, регулирование задержки  $\text{Ca}^{2+}$  почками. Напротив, полипептидный гормон кальцитонин (М.м. 3600), секретируемый щитовидной железой тормозит выход  $\text{Ca}^{2+}$  из костей. Эти противоположные эффекты указанных гормонов — хороший пример тонкого баланса, поддерживаемого в организме, при действии различных химических регуляторов. Тимус секретирует гормон тимозин (М.м. 12500, 28 остатков аминокислот), усиливающий рост лимфоидной ткани. Стимуляция желудочной секреции осуществляется гормоном гастрином (17 аминокислотных остатков, М.м. 2000), усиление секреции сока из поджелудочной железы — функция гормона секретина (27 аминокислотных остатка, М.м. 3500), выделяемого тонким

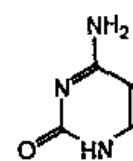
кишечником. Тонкий кишечник секретирует, также, октапептидный гормон холецистокинин, усиливающий выделение пищеварительных ферментов. Важную роль в организме играет полипептидный гормон пропиеокортин (260 аминокислотных остатков), при пептидазном расщеплении которого образуется кортикотропин (см. выше). Укажем, также, на гормоны  $\beta$ - и  $\gamma$ -липотропины, стимулирующие использование липидов в качестве «топлива», и  $\beta$ -эндорфин, называемый «собственным опиумом организма» и обладающий, как и энкефалины, высокой морфиноподобной (анальгетической) активностью. Регуляторами действия гормонов выступают простагландины. В качестве модуляторов и внутриклеточных посредников действия некоторых гормонов выступают ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и цитоплазматический  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок — кальмодулин. Катионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин стимулируют ферменты фосфодиэстеразу и ряд протеинкиназ, которые участвуют в углеводном обмене, мышечном сокращении и различных механизмах внутриклеточного мембранного транспорта.

### 1.3.Е.1.е. Нуклеиновые кислоты, строение и функции

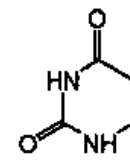
В этом разделе приведена дополнительная информация о нуклеиновых кислотах, которая полезна при рассмотрении активности различных лекарственных средств (следующий раздел книги), особенно противоопухолевых и противовирусных препаратов. Как уже указывалось, многие лекарственные препараты действуют непосредственно на нуклеиновые кислоты, останавливая их репликацию, путем, например, интеркаляции, сшивки двух молекул ДНК или ингибирования РНК- и ДНК-полимераз. Есть препараты (они будут рассмотрены в главе II), которые избирательно ингибируют синтез РНК, блокируют синтезы бактериальных белков, вмешиваются в биосинтез ДНК. Поскольку эти вопросы будут обсуждаться в контексте активности конкретных лекарств, приведем некоторые сведения о строении и функциях нуклеиновых кислот.

Нуклеиновые кислоты — это длинные полимерные цепи, соединенных друг с другом мономерных единиц, состоящих из дезоксирибонуклеотидов (ДНК — дезоксирибонуклеиновые кислоты) или рибонуклеотидов (РНК — рибонуклеиновые кислоты). Сначала о ДНК: основная функция ДНК — это хранение генетической информации, которая необходима для кодирования структур всех РНК и, соответственно, всех белков, регуляция биосинтеза компонентов клеток. Молекулы ДНК состоят из двух цепей — при этом хромосома прокариотических кле-

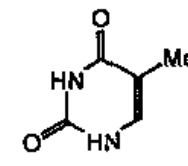
ток представляет собой двухцепочечную молекулу ДНК, компактно организованную и не окруженную мембраной. ДНК эукариотических клеток много длиннее, связаны с белками и организованы в хроматиновые волокна внутри ядра, окруженного сложной мембранной системой. Цепи ДНК состоят из остова — остатков дезоксирибозы и фосфорной кислоты, к которому присоединены азотистые основания. Закодированная информация хранится в ДНК в виде последовательности пиримидиновых и пуриновых оснований. К числу главных пиримидиновых оснований относятся цитозин, урацил и тимин:



Цитозин

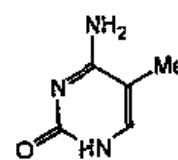


Урацил

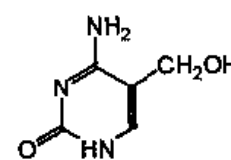
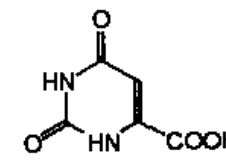
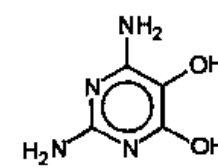


Тимин

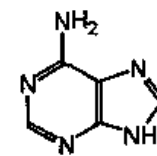
В то же время из нуклеиновых кислот некоторых микроорганизмов и растений выделены и другие основания: 5-метилцитозин, 5-оксиметилцитозин, оротовая кислота и 2,4-диамино-5,6-диоксипиримидин



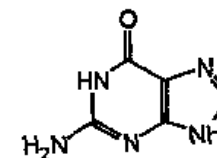
5-Метилцитозин

5-Оксиметил  
цитозинОротовая  
кислота2,4-Диамино-5,6-  
диоксипиримидин

Из пуриновых оснований в наибольшей степени в нуклеиновых кислотах представлены аденин и гуанин.



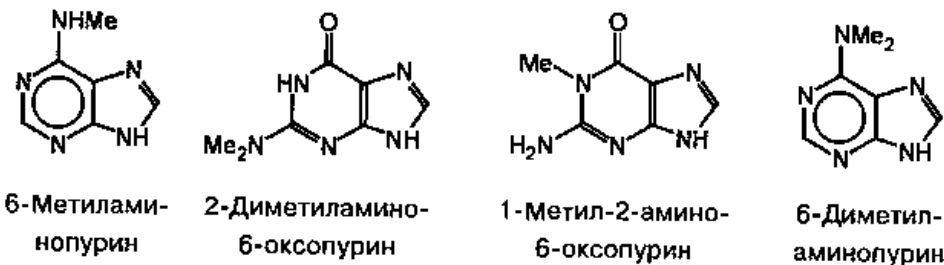
Аденин



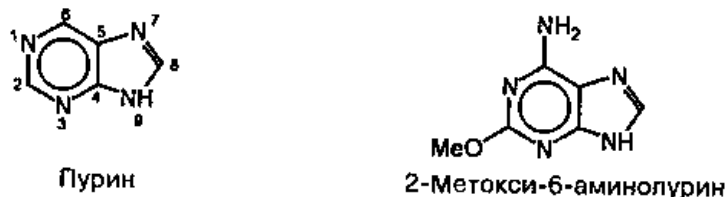
Гуанин

В небольших количествах найдены и другие пурины, такие как 6-метиламинопурин, 2-метил-6-аминопурин, 1-метил-2-оксопурин, 2-метиламино — 6-оксопурин, 2-диметиламино-6-оксопурин, 1-метил-2-амино-6-оксопурин и 6-диметиламинопурин.





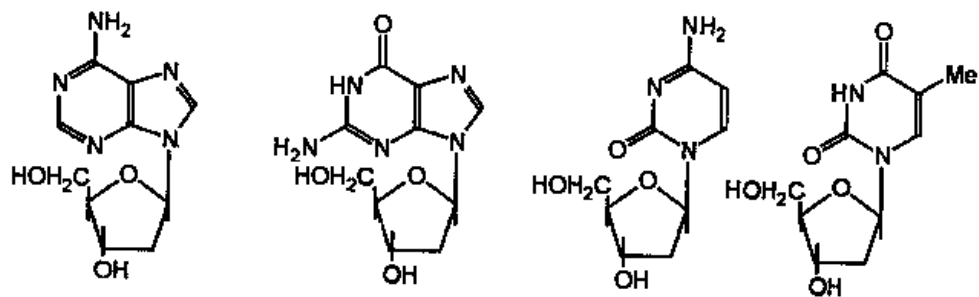
Следует отметить, что из некоторых природных нуклеозидов выделены, также, незамещенный пурин и 2-метокси-6-аминопурин.



Укажем, также, на важнейшее значение продуктов дезаминирования аденина и гуанина — гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты, играющих значительную роль в процессах обмена веществ. При этом отметим, что гипоксантин найден в составе некоторых нуклеиновых кислот.

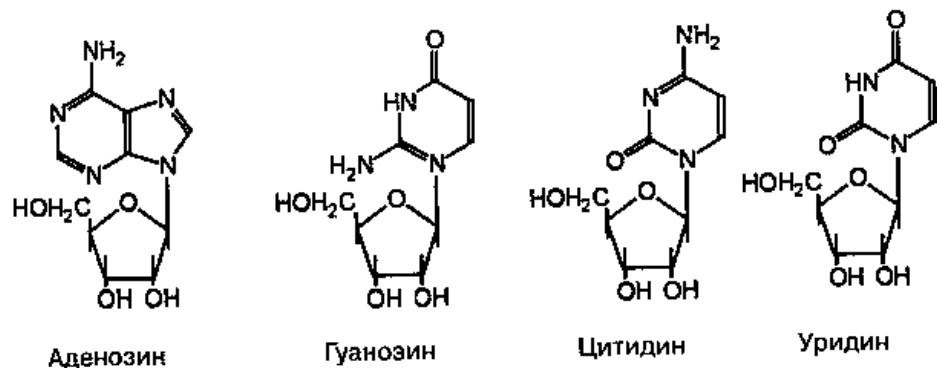


Главные нуклеозидные фрагменты ДНК — дезоксиаденозин, дезокси-гуанозин, дезоксицитидин, тимидин:

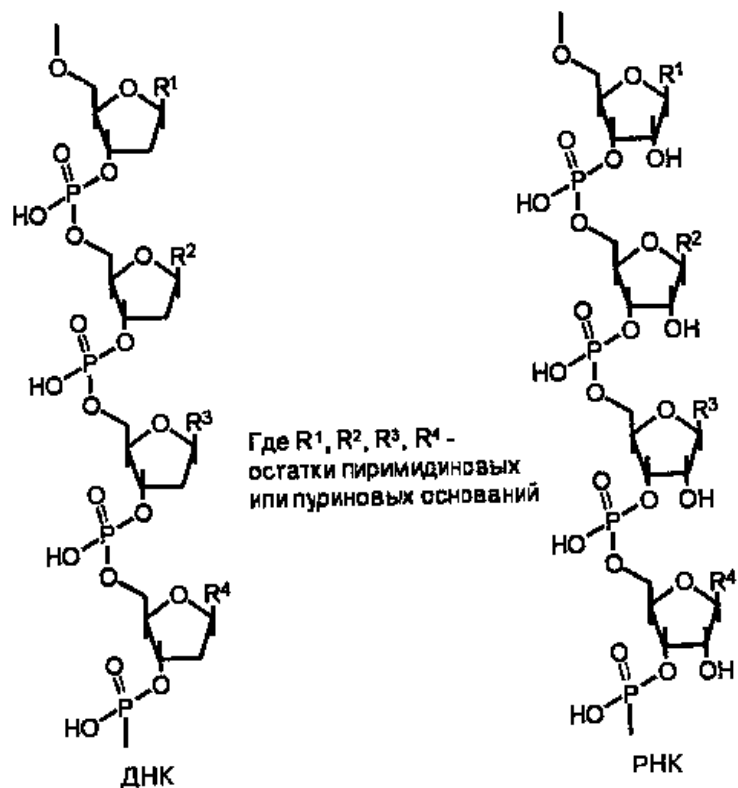


Дезоксиаденозин      Дезоксигуанозин      Дезоксицитидин      Тимидин

В состав РНК входят, соответственно, аденозин, гуанозин, цитидин и уридин:



Ниже представлены изображения полимерных цепей ДНК и РНК, где  $R^1, R^2, R^3, R^4$  — остатки пиримидиновых или пуриновых оснований:



Для характеристики соотношений гетероциклических оснований в ДНК очень важны так называемые правила Чарграффа. т.к. обнаружение этих закономерностей оказалось весьма полезным для установления пространственной структуры ДНК. Эти правила гласят:

1. Препараты ДНК из разных тканей одного вида организма имеют одинаковый нуклеотидный состав.

2. Нуклеотидный состав ДНК у данного вида не меняется с возрастом организма, не зависит от питания и изменений окружающей среды.

3. Нуклеотидный состав у различных видов различен.

4. Число адениновых остатков в основаниях цепи ДНК, независимо от организма, равно числу тиминовых остатков, а число гуаниновых — числу цитозиновых. Отсюда — число пиримидиновых оснований равно числу пуриновых оснований. Соответственно, количество 4-аминогрупп в основаниях цепи ДНК (адениловая и цитидиловая кислоты) равно количеству 4-оксогрупп (гуаниловая и тимидиловая кислоты).

Эти данные, наряду с информацией, полученной при рентгеноструктурном анализе, позволили заключить, что двойная спираль дезоксирибонуклеиновой кислоты — это две цепи ДНК, закрученные в спираль вправо вокруг одной оси. Эти цепи антипараллельны — их межнуклеотидные фосфодиэфирные мостики направлены в разные стороны. На внешней стороне двойной спирали располагаются гидрофильные остовы цепей, состоящие из чередующихся остатков дезоксирибозы и фосфатных групп, заряженных отрицательно. В то же время гидрофобные основания уложены стопкой внутри двойной спирали, их плоские молекулы находятся близко друг от друга и ориентированы перпендикулярно оси. Очень важно — и это прямо следует из правил Чарграффа, что основания одной цепи связаны с основаниями другой цепи (см. четвертое правило). Очевидно, антипараллельные цепи двойной спирали не являются идентичными ни по последовательности оснований, ни по нуклеотидному составу, но они комплементарны друг другу (*комплементарность — взаимное соответствие, дополняющих друг друга структур*). Всегда, если в одной цепи аденин — напротив него в другой цепи тимин, в одной гуанин, напротив — цитозин. Цепи, образующие двойную спираль — дуплекс удерживаются рядом не только за счет водородных связей, но и благодаря гидрофобным взаимодействиям, которые, как полагают, вносят основной вклад в поддержании активности двойной спирали. В ходе деления клетки цепи

двойной спирали разделяются и каждая из них становится матрицей, определяющей нуклеотидную последовательность новой комплементарной цепи. При этом образуется (с участием, так называемых репликативных ферментов) дочерняя двойная спираль, полностью идентичная родительской. В процессе копирования участвуют ферменты. Ферментативные реакции образования новой ДНК идут только в присутствии 5'-трифосфатов всех четырех дезоксирибонуклеотидов, а ковалентное связывание этих новых моонуклеотидов катализирует ДНК-полимераза. Процесс имеет место на матрице — другой молекуле ДНК. Некоторые вирусы, в частности, вероятно, онковирусы, имеющие РНК в качестве единственной нуклеиновой кислоты, содержат обратную транскриптазу — полимеразу, которая ответственна за синтез ДНК на матрице, которой является вирусная РНК. Понятно, что ингибирование этого фермента предотвращает размножение вируса и прекращает вирусную инфекцию.

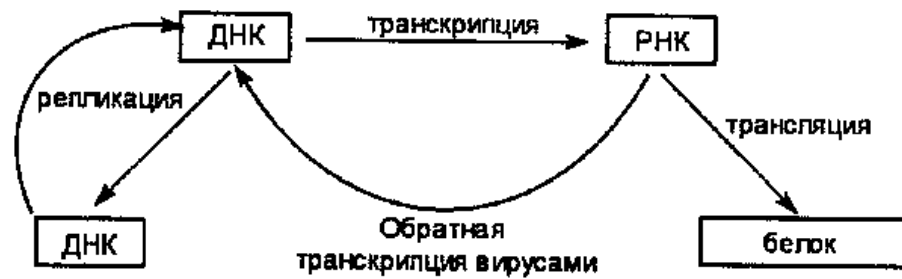
Когда мы говорим об анаболических процессах, следует иметь в виду, что синтез углеводов, липидов, аминокислот, нуклеотидов — это только часть «синтетической работы», происходящей в организме. Важнейшей и необходимой составной частью всех организмов являются белки и именно ДНК, а затем РНК, являются обязательными инструментами создания белковых молекул. Процессы, протекающие при белковом синтезе являются весьма сложными и интригующими, требуемая точность поразительна и, конечно, целый ряд деталей остается и по сей день не вполне понятным. Однако, направленность происходящих процессов в настоящее время более или менее ясна и молекулярная генетика выстроена в логическую и отчетливую научно обоснованную схему.

Итак, центральная догма молекулярной генетики определяет три следующих этапа передачи генетической информации:

1) Репликация — копирование родительской ДНК с образованием дочерних молекул. При репликации копируется вся хромосома и образуются дочерние ДНК, идентичные родительской. Родительская ДНК однозначно определяет нуклеотидную последовательность дочерних цепей:

2) Транскрипция — процесс «переписки» генетической информации в форме РНК.

3) Трансляция — генетическая информация, записанная с помощью «четырёхбуквенного кода» в РНК, переводится в рибосомах на двадцатибуквенный код белковой структуры.



Репликация гена (гены — наиболее важные в функциональном отношении части молекул ДНК. Это — структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая образование какого-либо признака и представляющая собой отрезок ДНК. Это фрагмент генетического материала, определяющий или кодирующий один фермент. Общее правило. один ген — один белок) является способом передачи последующим поколениям строения той части ДНК, которая заключена в данном гене. Именно это является тем путем, который определяет порядок нуклеотидов в матричной РНК (мРНК) и, соответственно, порядок аминокислот в белке, который синтезируется на рибонуклеиновой кислоте. Другими словами, на участке ДНК, соответствующем гену, согласно правилам комплементарности осуществляется синтез мРНК, которая соединяется с рибосомами и является источником информации о том, каким образом и в каком порядке будут синтезироваться цепи белков из аминокислот — при этом существенно, что линейный размер гена связан с размером синтезируемой полипептидной цепи, синтез которой контролируется этим геном. В ядре клетки ДНК входит в состав нуклеосом — двойных спиралей из 150 пар оснований, которые закручены вокруг 8 основных белков — гистонов. При митозе (способ деления клеток, обеспечивающий тождественность хромосом в ряду клеточных поколений) нити нуклеосом сливаются в хромосомы — плотные структуры, содержащие ДНК и белки. Как уже указывалось, не только самовоспроизведение, но и роль матрицы для синтеза РНК — основные функции ДНК. Рибонуклеиновые кислоты (РНК) — это длинные полимерные цепи из соединенных рибонуклеотидов, по размеру меньшие, чем ДНК. Их общее количество в клетках, однако, значительно превышает количество ДНК. Каждая РНК — одноцепочечный полирибонуклеотид со строго определенной молекулярной массой, нуклеотидной последовательностью и биологической функцией. Различают три основных типа РНК:

1) *Матричные* (мРНК) — матрицы, используемые рибосомами при переводе генетической информации, хранимой ДНК, в аминокислотную последовательность строящихся белков. Их нуклеотидная последовательность комплементарна генетическому сообщению на участке кодирующей ДНК. В одной эукариотической клетке более  $10^4$  различных молекул мРНК, каждая из которых кодирует одну или несколько полипептидных цепей.

2) *Транспортные* (тРНК) — одноцепочечные полирибонуклеотиды, образующие свернутые компактные структуры, состоящие из 70–95 рибонуклеотидов. Каждой из двадцати аминокислот, составляющих белковые молекулы, соответствует одна или несколько РНК, которые связывают аминокислоты, переносят их к рибосомам и определяют аминокислотную последовательность построения белков. Каждая тРНК содержит особый тринуклеотид — триплет, который называют антикодоном. Этот триплет комплементарен нуклеотидной последовательности в мРНК — кодону (кодон — единица генетического кода, представляющая собой группу из трех азотистых оснований в молекуле ДНК или РНК, кодирующая включение одной определенной аминокислоты в полипептидную цепь). Последний кодирует аминокислоту, соответствующую данной тРНК. И, наконец,

3) *Рибосомальные* (рРНК), являющиеся основными компонентами рибосом — они составляют до 65% веса рибосом и играют важную роль в структуре и биосинтетической функции рибосом. Теперь информация о том, как протекают основные стадии белкового синтеза. Для репликации необходим фермент — ДНК-полимераза, который катализирует ковалентное связывание дезоксирибонуклеотидов. Помимо этого фермента, в процессе участвуют еще более 20 ферментов и белков. Последовательные этапы, из которых состоит репликация, включают узнавание точки ее начала, расплетание родительской пары ДНК-дуплекса, удержание образующихся цепей на нужном расстоянии, инициацию синтеза дочерних цепей, их удлинение, закручивание в спирали и терминацию процесса.

На фазе транскрипции идет ферментативный синтез цепей РНК, нуклеотидная последовательность которых комплементарна последовательности цепи ДНК. При этом образуются мРНК, поступающие в рибосомы и направляющие синтез закодированных геном (или группой генов) полипептидов. При транскрипции не должна обязательно транскрибироваться вся клеточная ДНК — транскрибируются только отдельные гены или группы генов. Основная цель всех указанных этапов — синтез белка и его регуляция.

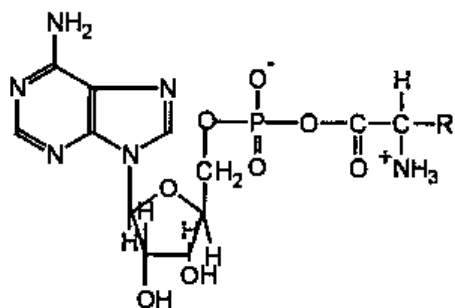
Резюмируя сказанное, можно заключить.

- а) место синтеза белка — рибосомы,
- б) аминокислоты ферментативно присоединяются к транспортной РНК — тРНК,

в) тРНК является переводчиком (адаптором) четырехбуквенного кода нуклеиновых кислот (по числу пиримидиновых и пуриновых оснований — тимин, цитозин, аденин, гуанин) на двадцатибуквенный (структуру 20 аминокислот см. I.3.Е 1.в) язык белка.

Основные этапы белкового синтеза.

1) *Активация* аминокислот — этот процесс протекает не в рибосоме, а в цитозоле (водная фаза цитоплазмы) Каждая из 20 аминокислот присоединяется ковалентно к своей определенной тРНК (используется энергия АТФ, процесс катализируется  $Mg^{2+}$ -активирующими ферментами). Очень существенно, что каждый из этих ферментов специфичен по отношению к одной конкретной аминокислоте и соответствующей ей тРНК. В качестве примера приведем аминоацетил-аденилат — фрагмент соответствующей тРНК, показывающий способ структурной активации аминокислот.



2) *Инициация* полипептидной цепи. Для этого мРНК, несущая информацию об обсуждаемом полипептиде связывается с малой субчастицей рибосомы и аминокислотой, соединенной с соответствующей тРНК. Иницирующий комплекс, включающий тРНК и иницирующую аминокислоту взаимодействует с кодоном мРНК, который сигнализирует о начале полипептидной цепи. Существенно, что здесь энергию поставляют не АТФ, а гуанозинтрифосфат (ГТФ) и процесс идет при участии трех специфических белков, называемых факторами инициации и присутствующими в цитозоле.

3) *Элонгация* (удлинение) полипептидной цепи протекает путем ковалентного связывания аминокислот, доставляемых к рибосоме в точно определенное положение соответствующей тРНК, образующей

комплементарные пары с отвечающей ей кодоном мРНК. Для связывания каждой аминокислоты-тРНК (образующихся при связывании тРНК с аминокислотой) и для перемещения рибосомы вдоль мРНК на один кодон (именно в процессе такого перемещения полипептид удлиняется на одно звено) затрачивается энергия, выделяющаяся при гидролизе двух молекул ГТФ.

4) Об *окончании синтеза* полипептидной цепи сигнализирует терминирующий кодон мРНК и полипептид высвобождается из рибосомы при участии особых высвобождающих факторов (факторов терминации).

5) И последний этап — это *сворачивание полипептидной цепи* для принятия ей биологически активной нативной формы с определенной пространственной конфигурацией. Перед или после сворачивания синтезированный полипептид может претерпевать процессинг — удаление иницирующих и отщепление лишних аминокислот, а также введение в определенные аминокислотные остатки фосфатных, карбоксильных, метильных и других группировок, присоединение олигосахаридных или простетических групп. Фактически, рибосомы играют роль механизмов (молекулярных машин) для синтеза полипептидных цепей. При этом, упоминавшиеся выше рибосомные РНК (рРНК) играют роль каркасов, на которых в определенном порядке и жестко крепятся полипептидные цепи. В заключение следует указать, что перечисленные выше процессы синтеза разнообразных белковых молекул обеспечивают нормальное функционирование организма. Как ясно из изложенного, выбор аминокислот определяется последовательностью расположения триплетов азотистых оснований в молекуле мРНК, называемых кодонами, и именно это решает проблему включения (или не включения) той или иной аминокислоты в полипептидную цепь. Набор кодонов — это и есть генетический код. Каждая тРНК (транспортная или адапторная РНК, или другое название РНК-переносчик) имеет функцию специфического связывания и переноса аминокислот и, поскольку транспорт каждой аминокислоты требует свою тРНК, этих рибонуклеиновых кислот существует целое семейство. тРНК участвует в этерификации одной специфической аминокислоты, полученные эфиры в порядке, predetermined мРНК (проходящей в данный момент через рибосому), связываются с рибосомами и рибосома при использовании энергии ГТФ присоединяет каждую новую аминокислоту к концевой карбоксильной группе растущей полипептидной цепи. т-РНК — низкомолекулярная РНК (М.м. 25000–30000). Высокополимерные (М.м.  $1,7 \cdot 10^6$ – $2,1 \cdot 10^6$ ) рибосомальные РНК входят в состав

цитоплазмы и органоидов клетки и образуют рибосомы рРНК присутствуют в виде соединений с белками — рибонуклеопротеидами и составляют большую часть (75–80%) РНК клетки.

Знание функций нуклеиновых кислот и процесса их синтеза чрезвычайно важно для поисковых исследований, связанных с созданием новых лекарственных средств. Это может быть иллюстрировано обсуждением проблем, связанных с различными вирусными инфекциями. Вирусы (см. II-5.Е) — это неклеточные формы жизни, обладающие геномом (ДНК или РНК), но лишенные собственного синтезирующего аппарата и способные к самовоспроизведению только в клетках хозяина. В этих условиях такое развитие возможно при участии ферментов — ДНК или РНК-полимераз и блокирование этих ферментов может приводить к уничтожению вирусов и, соответственно, лечению вирусных инфекций. Подобные примеры весьма многочисленны и имеется целый ряд патологий, лечение которых обеспечивается тем, что многие лекарственные средства ингибируют некоторые стадии синтеза ДНК, т.к. они или ингибируют ДНК-полимеразу, или прерывают синтез необходимых компонентов для синтеза ДНК и РНК, или блокируют процессы расплетания двойных спиралей, или разрушают нуклеиновые кислоты путем активации деградирующих ферментных систем. Эти вопросы будут обсуждаться в последующем разделе, касающемся конкретных лекарственных препаратов.

## ГЛАВА II

### ИЗБРАННЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Данный раздел представляет собой, в определенной мере сокращенную и, возможно, более приспособленную для восприятия химиков, «Частную фармакологию», рассматривающую отдельные группы лекарственных средств. При таком рассмотрении следует иметь в виду, что традиционно лекарственные препараты разделяют на фармакологические (психотропные, сердечно-сосудистые и др.) и химиотерапевтические (антибактериальные, противовирусные и др.) Д.А. Харкевич в монографии «Фармакология» (1999 г.) (ссылки на все книги, упоминаемые в тексте, приведены в списке дополнительной литературы) указывает, что такое разделение является искусственным, т.к. «действие любого фармакологического препарата представляет собой «химиотерапию», т.е. лечение с помощью химических веществ». Иной взгляд на эту проблему высказывает А. Альберт в книге «Избирательная токсичность» (1989 г.). Здесь отмечается, что фармакология (фармакодинамика) исследует действие лекарственных средств на полезные и вредные клетки, которые принадлежат одному организму, в то время как химиотерапия изучает явления избирательной токсичности лекарств по отношению к бактериям, вирусам и др., т.е., когда вредные структуры не являются частью организма. Заметим, что важное различие между фармакологией и химиотерапией А. Альберт видит в том, что фармакодинамические эффекты, как правило, должны быть обратимыми, в то время как наиболее ценными химиотерапевтическими препаратами являются те, которые обладают максимально необратимым действием. Точка зрения Д.А. Харкевича представляется более строгой. Тем не менее, взгляд А. Альберта заслуживает самого пристального внимания, особенно тех ученых, которые изучают проблему поиска новых лекарственных средств и стоят перед выбором области (фармакология или химиотерапия), в которой наиболее целесообразно и привлекательно проводить такие исследования.

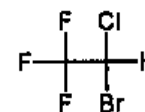
## II-1. Средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему

### II-1.A. Средства для наркоза

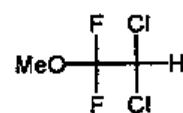
#### II-1.A.1. Средства для ингаляционного наркоза

Для общего обезболивания (наркоза или общей анестезии) анестезиологи применяют различные лекарственные средства. К средствам для ингаляционного наркоза относится ряд легко испаряющихся жидкостей типа фторотана, эфира и газов (закись азота). В настоящее время не вызывает сомнений, что одним из важнейших свойств препаратов, используемых для ингаляционного наркоза является липофильность, определяемая как отношение концентрации вещества в жировой фазе (сейчас принято использовать октанол) к концентрации в водной фазе (при распределении соединения между этими фазами). Механизм действия наркотических веществ (общих анестетиков) до сих пор далеко не ясен. При исследовании зависимости минимальной концентрации, вызывающей анестезию (МКА) от физических свойств большой группы общих анестетиков получена хорошая корреляция между МКА и липофильностью. Однако, это отнюдь не абсолютная истина. Уже упоминалось ранее, что подобные корреляции недостаточно строги, а зависимость активность-липофильность имеет колоколообразный характер и при слишком большой липофильности активность падает — это можно оценить, как результат быстрого накопления особо липофильных соединений в первом же липофильном месте потерь и, соответственно, недостижения ими места действия. Из прежних гипотез, касающихся механизма действия ингаляционных средств, стоит упомянуть гидратную гипотезу Л. Полинга и С. Миллера, согласно которой гидратация молекулы анестетика создает компактную структуру воды вокруг нее и эта структура затрудняет поступление ионов через мембраны и деполаризацию мембран. Однако, впоследствии было показано, что наиболее сильные анестетики гидратируются в меньшей степени, чем менее активные и что корреляция активности со способностью к гидратации весьма приблизительная и хуже, чем с липофильностью. Упомянем, также, принцип Фергюссона, который связывает анестезирующую активность с химическим потенциалом, зависящим от отношения парциального давления паров анестетика в наркотической смеси к давлению его насыщенного пара. В настоящее время наиболее приемлемым является заключение, что общие анестетики просто легко сорбируются чувствительными областями и, тем самым, предотвращают открытие

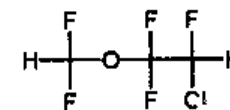
ионных каналов, повышают порог возбудимости и блокируют распространение нервного импульса, не вызывая деполаризации нервного волокна. Наилучшим средством для ингаляционного наркоза в настоящее время является фторотан:



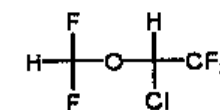
Это соединение является сильным наркотическим средством, быстро (через 1-2 мин.) вызывающим наркоз, действующий еще 3-5 мин. после прекращения применения. Для усиления релаксации мышц используют совместное введение миорелаксантов, например, дитилина. Применяют, также, другие фторсодержащие анестетики:



Метоксифлуран



Энфлуран

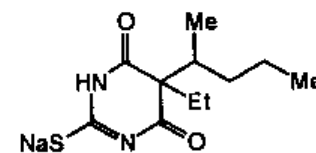


Изофлуран

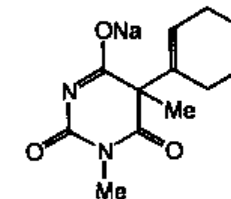
Следует упомянуть также эфир для наркоза и закись азота (N<sub>2</sub>O)

#### II-1.A.2. Средства для неингаляционного наркоза

К средствам неингаляционного (внутривенного) наркоза относятся, в первую очередь, «барбитураты» — тиопентал и гексенал. Эти соединения угнетают высшие отделы мозга (при большей концентрации могут блокировать центры продолговатого мозга и останавливать дыхание).



Тиопентал-натрий



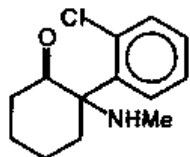
Гексенал

Следует отметить, что тиопентал применяют для индукции обезболивающего действия фторотана — после внутривенной инъекции больной обычно засыпает за 15 сек. Существуют эмпирические правила, позволяющие оценить какую структуру следует создавать (в ряду барбитуратов) для увеличения скорости проявления эффекта: желательно до определенного предела увеличивать цепь углеродных радикалов в положении 5 (при слишком высокой липофильности возникает судорожный эффект, далее эффект исчезает вовсе), выгодна замена

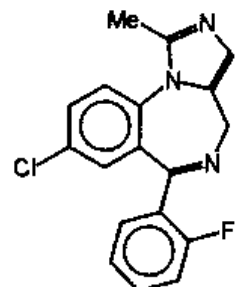
оксо-группы на тионную и введение одной метильной группы к пиридиновому азоту. Существуют данные, что барбитураты способны адсорбироваться на рецепторах ГАМК. Однако, это не основное их действие. По своей активности они напоминают структурно неспецифичные депрессанты и их эффекты, вероятно, связаны с адсорбцией и закрытием ионных каналов.

Вообще говоря, по отношению к общим анестетикам должны действовать (независимо от того ингаляционные это или неингаляционные препараты) следующие жесткие требования: во-первых, наличие широкого интервала безопасности между дозой, вызывающей необходимую для хирургии степень расслабления мышц, и дозой, воздействующей на дыхательный центр, и, во-вторых, не должно быть повреждений органов, таких как сердце, печень и т.д.; препараты не должны вызывать последствий (рвота) и оказывать раздражающего действия. Существенно, что поскольку барбитураты являются слабыми кислотами, после введения они дают большое количество неионизированных форм с высокой липофильностью и, соответственно, высокой способностью проникать через различные мембраны, в том числе и гематоэнцефалический барьер.

Из общих анестетиков других структур необходимо отметить кетамин и мидазолам.



Кетамин



Мидазолам

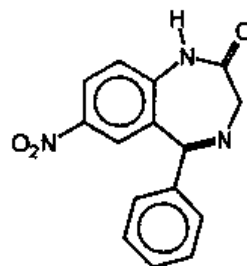
### II-1.Б. Снотворные средства

М.Д. Машковский указывает, что «идеальное снотворное средство должно обладать по крайней мере следующими свойствами:

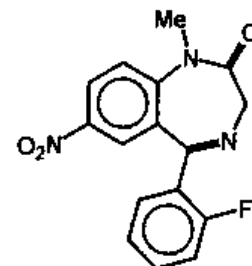
1. Восстанавливать нормальный (физиологический) сон.
2. Быть эффективным и безопасным для различных групп больных.
3. Оказывать быстрый эффект.
4. Обеспечивать оптимальную длительность сна.
5. Не вызывать угнетения дыхания, нарушений памяти и других побочных эффектов.

6. Не вызывать привыкания, физической и психологической зависимости».

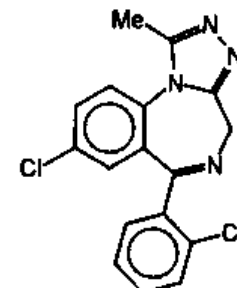
В настоящее время такие «идеальные» снотворные еще не найдены. Из относительно новой группы снотворных следует выделить соединения, имеющие в своем составе бензо[1,4]дiazепиновое кольцо, такие как нитразепам, флуниразепам, триазолам:



Нитразепам



Флуниразепам

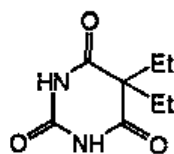


Триазолам

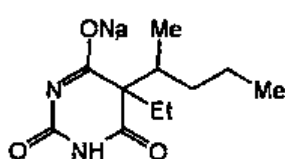
По основному механизму действия эти препараты имеют определенное сходство с бензодиазепиновыми транквилизаторами, т.е. действуют на рецепторы (бензодиазепиновые), локализованные вблизи от участков связывания ГАМК, при этом они увеличивают проницаемость нейрональных мембран для анионов хлора и усиливают, индуцированную тормозным медиатором — ГАМК, стабилизацию электрического потенциала клетки, тем самым снижая её возбудимость. Если принять, что бензодиазепиновые рецепторы разделяются на подгруппы B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>, именно связывание с первой из них обуславливает снотворный эффект. Подчеркнем еще раз, что ГАМК является основным тормозным медиатором в мозгу, контролирующим возбуждение многих направлений действия ЦНС путем взаимодействия с ГАМК<sub>A</sub> — (подтип ГАМК-рецепторов) ионными каналами для ионов хлора. ГАМК-индуцированный ионный ток аллостерически регулируется в частности теми соединениями, которые способны связываться с бензодиазепиновыми рецепторами. Агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов потенцируют ток хлорид-ионов и уменьшают возбудимость нейронов, что дает возможность использовать их в качестве средств для лечения болезней, связанных с нарушениями сна.

Нужно сказать, что нитразепам не оказывает «чистого» снотворного действия, для него (в зависимости от дозы) характерны свойства бензодиазепиновых транквилизаторов — транквилизирующее, анксиолитическое (противотревожное), миорелаксантное (расслабляющее мышцы), противосудорожное и т.д. Однако, снотворный эффект является доминирующим.

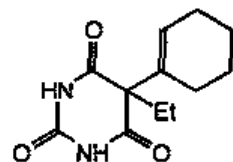
К другим типам снотворных препаратов относятся барбитураты; которые, вообще говоря, были первыми снотворными средствами, применявшимися в медицине:



Барбитал (веронал)



Этаминал-натрий



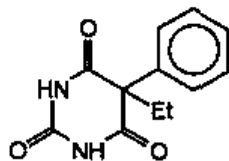
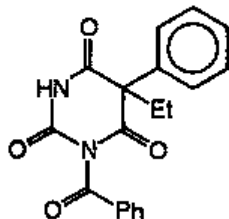
Циклобарбитал

Эти препараты используются перорально и переносятся легче, чем общие анестетики. Имеется мнение, что барбитураты способны адсорбироваться на рецепторах ГАМК и напоминают по своему действию неспецифические депрессанты. Возможно их действие — это адсорбция и перекрытие ионных каналов.

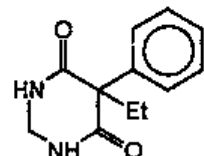
### II-1.В. Противосудорожные средства

Среди известных противосудорожных (антиэпилептических) средств можно выделить препараты различных химических групп, имеющих между собой малое структурное сходство. Вследствие этого можно думать, что и механизмы биологического действия этих препаратов отличны друг от друга и во многом ещё не ясны.

Первая группа противоэпилептических препаратов — это барбитураты и родственные соединения, среди которых отметим фенобарбитал, бензонал, гексамидин:

Фенобарбитал  
(люминал)

Бензонал

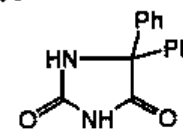


Гексамидин

Фенобарбитал и по сей день (хотя впервые был применен в начале прошлого века) является одним из наиболее эффективных противоэпилептических средств. Он специфически подавляет высокочастотные, высокочастотные разряды, возникающие в мозге во время большого эпилептического припадка. Достаточно посмотреть на структуру бензонала, чтобы убедиться, что он может легко трансформироваться в фенобарбитал — для этого должно произойти 1-дебензоилирование — процесс,

легко протекающий в водных средах. Действительно, исследование фармакокинетики и метаболизма бензонала показало, что в организме он быстро метаболизируется, высвобождая фенобарбитал, который и оказывает противосудорожный эффект. Таким образом, бензонал является ничем иным, как пролекарством.

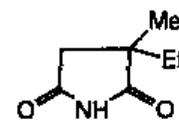
Высокоактивным соединением в отношении противосудорожного действия является препарат дифенин — производное гидантоина, имеющий определенное структурное сходство с барбитуратами



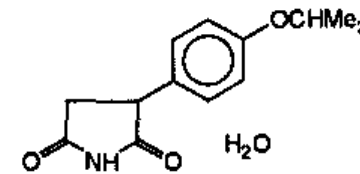
Дифенин

Этот препарат специфично ингибирует изменение проницаемости для натриевых катионов в центральной нервной системе — отсюда ограничение распространения судорожной активности. Полагают, что дифенин, возможно, блокирует также высвобождение возбуждающих медиаторных аминокислот.

Некоторое сходство с гидантоинами можно усмотреть в структуре производных сукцинимидов — этосукцимида и пуфемиды, которые угнетают моторные центры коры большого мозга и повышают судорожный порог.

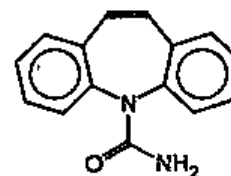


Этосуксимид

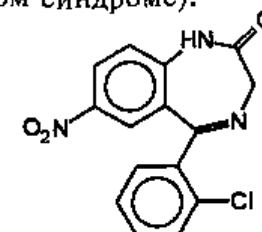


Пуфемид

Значительное противосудорожное действие характерно для препарата карбамазепина (финлепсина) (обладающего также анальгетическим действием и применяющегося в качестве психотропного препарата — при некоторых видах депрессии и в качестве антимианиакального средства при маниакально-депрессивном синдроме).



Карбамазепин



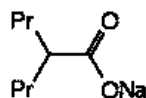
Клоназепам



Механизм противосудорожного действия карбамазепина, по-видимому, связан с блокадой  $\text{Na}^+$ -каналов мембран нервных клеток, снижением активности возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутаминовой и аспарагиновой) и, напротив, усилением тормозящих ГАМК-ергических процессов (обсуждение медиаторных аминокислот см. I-2.Ж).

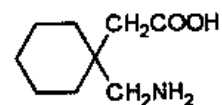
Следует указать также на бенздиазепиновый препарат — клоназепам (напомним, бенздиазепиновые и ГАМК-рецепторы локализованы вблизи друг от друга). И, в заключение этого раздела укажем на препараты, действующие на процессы, связанные с тормозными и возбуждающими аминокислотными нейромедиаторами.

Исходя из общих соображений, можно полагать, что возможны два подхода к поиску противосудорожных соединений. С одной стороны, стимуляция тормозных центральных ГАМК-ергических процессов должна приводить к снижению возбудимости постсинаптических мембран. Следовательно, поиск агонистов ГАМК-рецепторов или блокаторов ГАМК-трансферазы (трансаминаза, см. I-2.Ж) — основного фермента, инактивирующего ГАМК — перспективный путь воздействия на ГАМК-ергическую систему и, в частности, возможный путь к созданию эффективных противосудорожных средств. С другой стороны, возможен и иной подход — блокада высвобождения возбуждающих аминокислот (в основном глутаминовой и аспарагиновой), что может привести к аналогичному результату. Оба эти пути в какой-то мере уже реализованы. В первую очередь следует назвать вальпроат натрия — ингибитор ГАМК-трансферазы, применение которого приводит к стабилизации эндогенной ГАМК, повышению ее содержания в тканях мозга, снижению возбудимости и судорожной готовности моторных зон головного мозга.

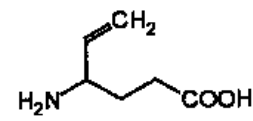


Вальпроат натрия

Вальпроат натрия является противосудорожным средством широкого спектра действия, применяется при разных видах эпилепсии — при различных формах генерализованных припадков — малых, больших и полиморфных. Уже указывалось, что сравнительно недавно синтезированы новые противосудорожные препараты — вигабатрин, являющийся ингибитором ГАМК-трансферазы и повышающий уровень ГАМК (а возможно и понижающий уровни глутамата и аспаратата) в мозге и габапентин — соединение действующее на ГАМК-рецепторы (т.к. проникает через гематоэнцефалический барьер).

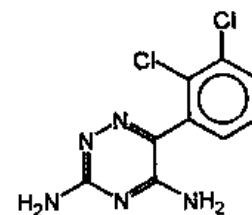


Габапентин



Вигабатрин

Наконец, в настоящее время широкое применение находит в качестве противосудорожного средства препарат ламотридин, стабилизирующий пресинаптические нейрональные мембраны, блокирующий  $\text{Na}^+$ -каналы, с чем связано предотвращение высвобождения возбуждающих нейромедиаторных аминокислот.



Ламотридин

О каинатных, NMDA и AMPA рецепторах, на которые воздействует глутаминовая кислота уже упоминалось (см. I-2 Ж).

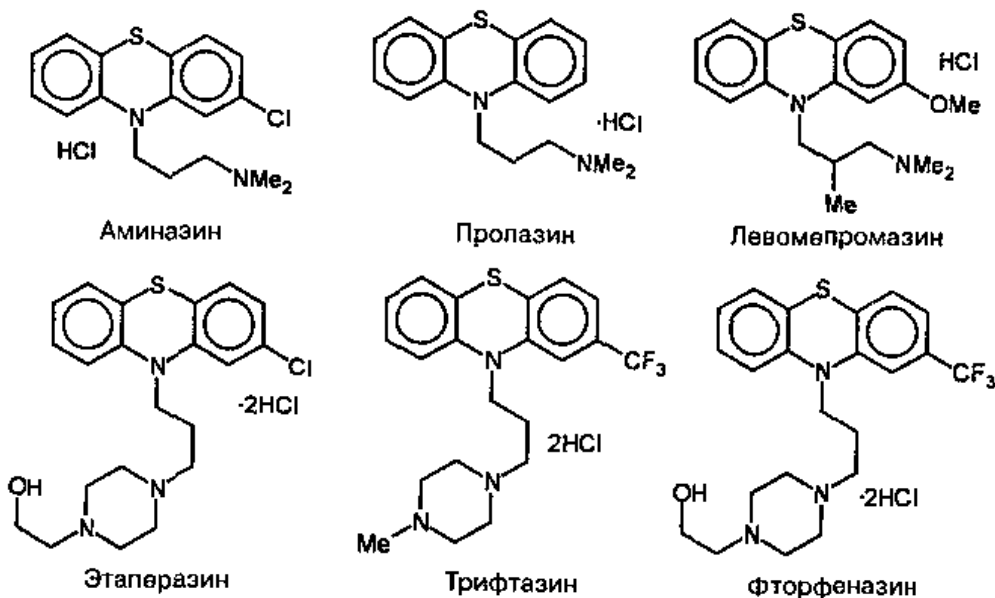
## II-1.Г Психотропные лекарственные средства

### II-1.Г.1. Нейролептики

Основные фармакологические особенности нейролептиков (больших транквилизаторов) связаны с их антипсихотической активностью, подавлением бреда, галлюцинаций, других патологических синдромов больных шизофренией. Важнейшая область применения — лечение шизофрении. Известно, что нейролептики воздействуют на адренергические, дофаминергические, серотонинергические, ГАМК-ергические, холинергические нейромедиаторные процессы, действуют на нейролепгидные системы мозга. Сейчас полагают, что дофаминергическая система играет особую роль в действии нейролептиков. Есть данные, что накопление дофамина — одна из важных причин шизофрении. С другой стороны установлено, что нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы различных структур мозга. Понятно, что влияние на дофаминовые рецепторы не может не затрагивать и норадренергические системы, поскольку именно дофамин является предшественником в биосинтезе норадреналина. Из известных нейролептиков аминазин, левомепромазин сильнее влияют на норадренергические, а фторфеназин,

галоперидол, сульпирид — на дофаминергические рецепторы. Итак, основные группы нейролептиков

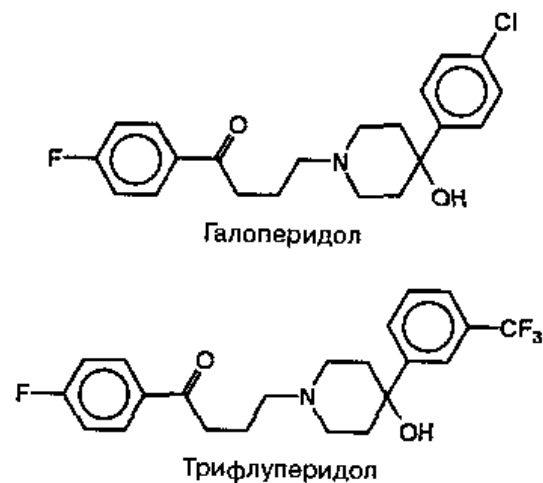
### 1. Производные фенотиазина (приведен ряд примеров)



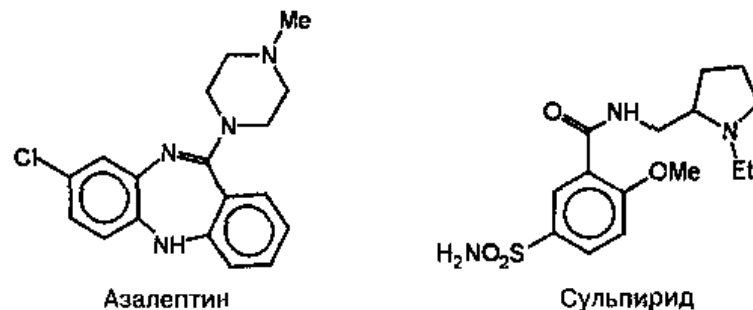
Обращает на себя внимание, что экзоциклическая углеродная цепь всех нейролептиков содержит три метиленовых звена

### 2. Производные бутирофенона

Оказывают сильное блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы, в отличие от многих фенотиазиновых препаратов оказывают седативное действие и обладают стимулирующим компонентом.



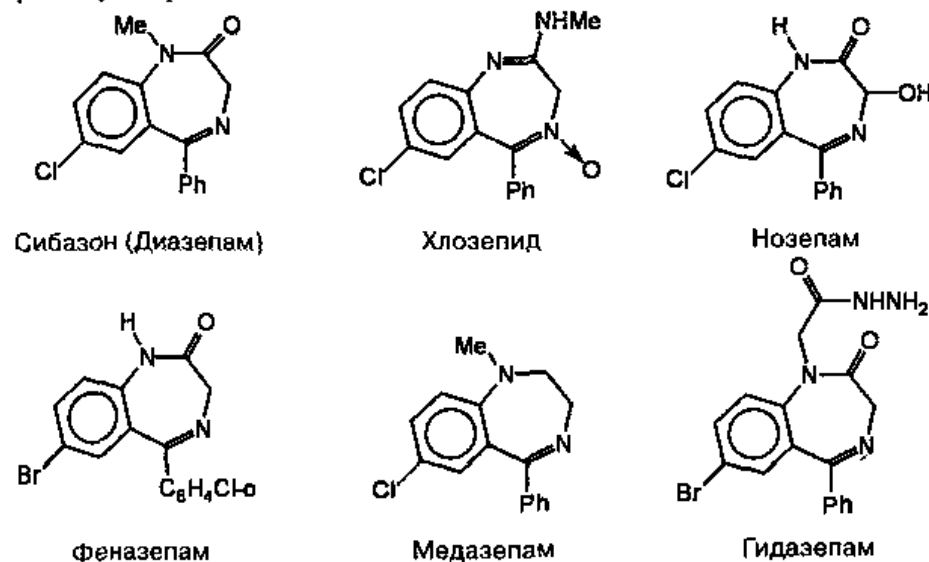
3. Из разных нейролептиков отметим азалептин, сульпирид (укажем, при этом, что по новым данным азалептин обладает в 10 раз большим сродством к дофаминовым  $D_4$ , чем к  $D_2$ -рецепторам).



### II-1.Г.2. Транквилизаторы (анксиолитики)

Обладают анксиолитическими (противотревожными), гипнотическими, миорелаксантами и противосудорожными эффектами. При этом наиболее важная функция этих препаратов — анксиолитический эффект.

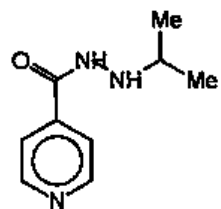
Бензодиазепиновые транквилизаторы действуют на ГАМК-ергические системы, усиливают тормозной эффект ГАМК. Поскольку в клетках ЦНС обнаружены специальные бензодиазепиновые рецепторы, находящиеся в тесной связи с ГАМК-рецепторами, бензодиазепины являются экзогенными лигандами этих рецепторов. Наиболее эффективные транквилизаторы принадлежат к бензодиазепиновому ряду. Некоторые примеры.



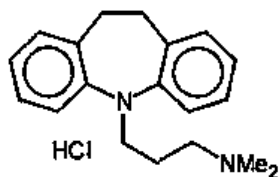
Хотя структуры приведенных выше препаратов во многом сходны, выраженность того или другого физиологического эффекта, конечно, различна — диазепам, нозепам, феназепам проявляют отчетливое седативное и даже снотворное действие (см. II-1Б — нитразепам, триазолам). Напротив, медазепам можно рассматривать как дневной транквилизатор, т.к. он обладает слабым седативным и снотворным эффектом. Выраженным успокаивающим действием обладает гдазепам.

### II-1.Г.3. Антидепрессанты

Началом применения лекарственных средств для лечения депрессий является открытие двух рядов соединений, проявивших высокую эффективность в этом отношении. Это — ипрониазид, являющийся представителем группы соединений, проявивших свойства ингибитора моноаминоксидазы (МАО), и имипрамин — представитель нового ряда, так называемых трициклических антидепрессантов.



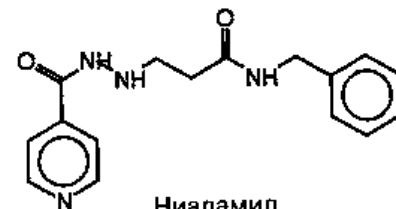
Ипрониазид



Имипрамин

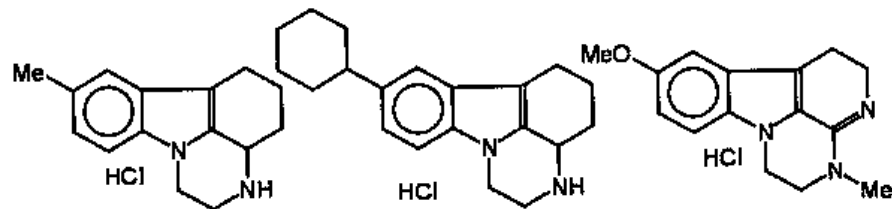
Моноаминоксидаза — специфический фермент, катализирующий окислительное дезаминирование моноаминов. Различают МАО тип А, для которой субстратами являются серотонин и норадреналин, и тип В, ее субстраты — β-фенилэтиламин и бензиламин. Кроме того, оба типа МАО используют в качестве субстратов дофамин, тирамин и триптамин. Из сказанного следует, что МАО является одним из ферментов, поддерживающих баланс моноаминов, в том числе и нейромедиаторов, в организме, в частности, в ЦНС. Ингибирование функций этого фермента не может не сказываться на изменении активности норадренергической, дофаминергической, серотонинергической синаптической передачи и накопление в мозге соответствующих нейромедиаторов является одним из важнейших факторов в механизме антидепрессивного действия ингибиторов МАО. Если раньше полагали, что именно норадренергическая передача играет главную роль в механизме антидепрессивного действия, то в настоящее время ясно, что большое значение имеют серотонинергические и другие нейромедиаторные процессы.

Исследование антидепрессантов — ингибиторов МАО, типа ипрониазида, выявило, однако, большое количество нежелательных побочных эффектов, что серьезно ограничивает их применение в медицинской практике. Указанные ингибиторы неизбирательны и необратимы, полностью разрушают МАО, проявляют нейротоксическое действие, расстройство гемодинамики, нарушают функции печени. Особенно следует остановиться на так называемом «сырном эффекте» — это хороший пример того, как в организме все взаимосвязано и как необходима осторожность при использовании лекарственных средств, драматически воздействующих на жизненно важные процессы (в данном случае речь идет о блокаде необходимого для функций организма фермента — моноаминоксидазы). Необратимое ингибирование МАО приводит к накоплению в организме прессорного тирамина (некоторые сорта сыра содержат тирамин), что имеет следствием развитие гипертензивных кризов. В настоящее время по указанным причинам большая часть необратимых и неизбирательных ингибиторов МАО исключена из номенклатуры, предназначенной для медицинского применения в качестве антидепрессантов. В определенной мере используется сейчас только нивламид.



Нивламид

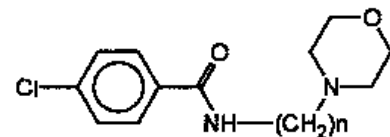
Большим достижением явилось открытие нового поколения антидепрессантов — обратимых ингибиторов МАО (в механизме действия которых сочетается ингибирование активности этого фермента и те особенности действия, которые характерны для трициклических антидепрессантов, например, торможение обратного нейронального захвата моноаминов), первым представителем которых явился пиразидол, нашедший широкое применение в медицинской практике. Другие препараты той же направленности приведены ниже:



Пиразидол

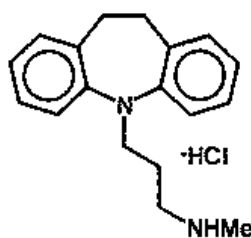
Тетриндол

Инканан

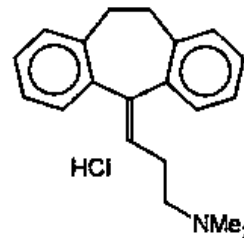
Бефол,  $n=3$ Моклобемид,  $n=2$ 

Суть активности большинства трициклических антидепрессантов (см. ниже) заключается в ингибировании обратного нейронального захвата нейромедиаторных аминов — норадреналина, дофамина, серотонина, что приводит к повышению их содержания в области синаптической щели, но не исключает их инактивацию, например, моноаминоксидазой. Такой подход представляется более физиологичным и надо сказать, что антидепрессанты трициклического строения заняли прочное место в медицинской практике.

Избирательность в торможении обратного захвата нейромедиаторов играет определенную роль в выраженности тех или иных биологических эффектов. Так, полагают, что торможение обратного нейронального захвата норадреналина приводит в большей степени к повышению психомоторной активности, а серотонина — к тимолептическому эффекту (улучшение настроения). Поиск специфических мест связывания антидепрессантов проводили с помощью [ $^3\text{H}$ ]-имипрамина и было показано, что он связывается с мембранами тканей мозга. Сейчас все чаще и чаще утверждается, что в комплексном действии антидепрессантов определенную роль играет также их влияние на холинергические рецепторы и гистаминергические системы мозга. Структуры наиболее важных трициклических антидепрессантов приведены ниже:



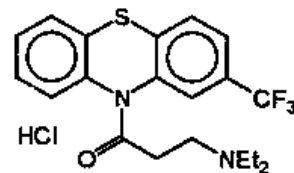
Дезипрамин



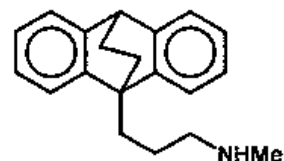
Амитриптилин



Азафен

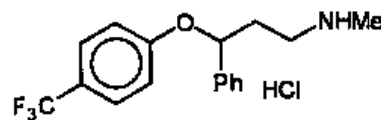


Флуорацизин

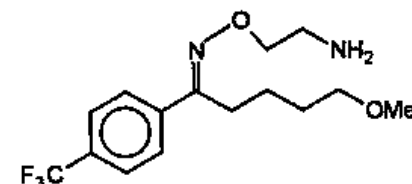


Мапротилин

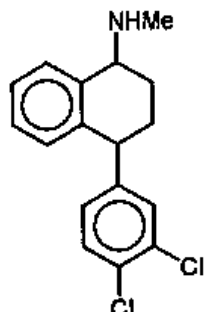
В последние годы создан ряд препаратов, обладающих свойством избирательности по отношению к обратному захвату серотонина:



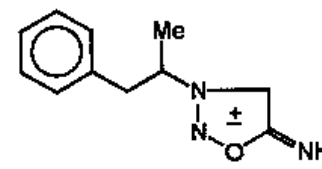
Флуоксетин



Флувоксамин



Сертралин

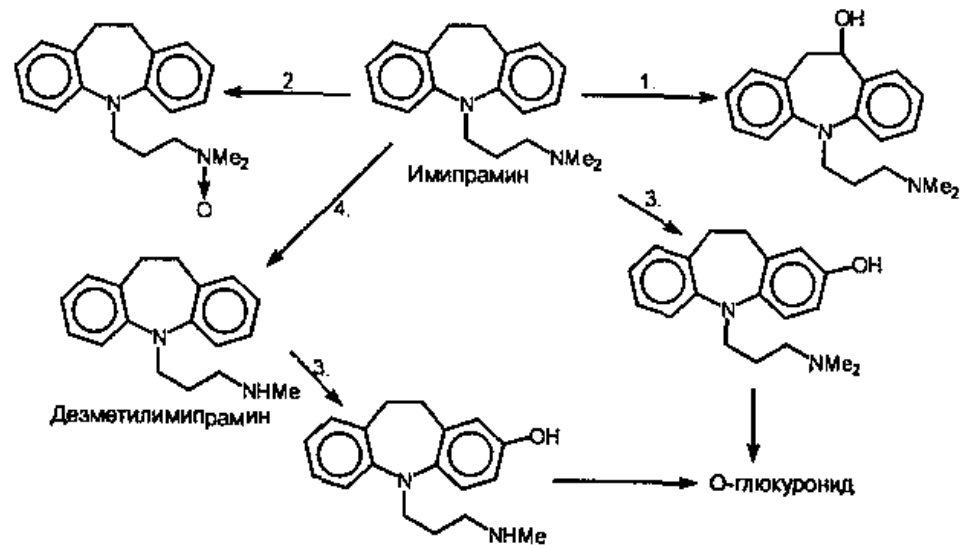


Сиднофен

Из числа препаратов других групп отметим сиднофен — обратимый ингибитор MAO, который оказывает стимулирующее влияние на ЦНС, обладает антихолинергической активностью.

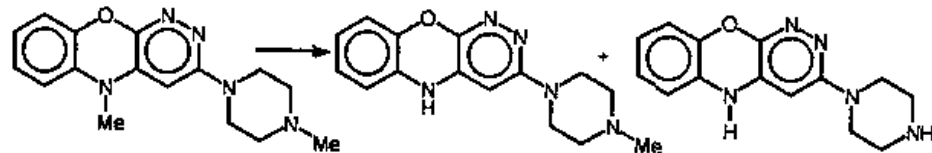
Общим свойством всех антидепрессантов является их способность оказывать тимолептический эффект (улучшение настроения и общего психического состояния). Конечно, структурные изменения создают различные оттенки в фармакологических эффектах. Так, имипрамин, дезимипрамин, инказан имеют стимулирующую составляющую, амитриптилин, азафен, фторацизин и др. — седативную. Для мапротилина характерно сочетание антидепрессивного с анксиолитическим и седативным эффектами, а пиразидол оказывает влияние не только на депрессивные симптомы, но и оказывает ноотропный эффект, улучшая когнитивные (познавательные) функции ЦНС.

Прежде чем закончить с обсуждением антидепрессантов, несколько слов о метаболизме имипрамина и азафена. Имипрамин в организме подвергается деметилированию (с образованием дезметилимипрамина — более сильного антидепрессанта), а также процессам гидроксирования и N-окисления.



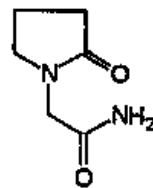
1. Гидроксилирование по циклической  $\text{CH}_2$ -группе  
 2. Окисление  
 3. Гидроксилирование по ароматическому ядру  
 4. Деметилирование

Азафен метаболизируется с образованием дезметил- и дездиметилпроизводных, причем последнее по активности не уступает азафену:



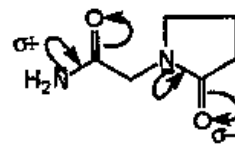
#### II-1.Г.4. Ноотропные препараты

Термин ноотропы происходит от двух греческих слов — «ноо» — мышление и «тропос» — направление. Ноотропные препараты — это весьма своеобразные лекарственные средства, не оказывающие отчетливого психотропного эффекта. Эти соединения — в первую очередь речь идет о препарате пирацетам — облегчают передачу информации между двумя полушариями головного мозга, улучшают процессы обучения, повышают сопротивление мозговых клеток гипоксии, улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга.

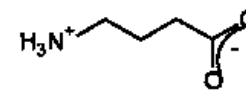


Пирацетам

Установлена эффективность пирацетама при различных формах церебральной гипоксии и травмах головного мозга, инсульте, нарушениях памяти и интеллекта, хроническом алкоголизме и различных интоксикациях. Препараты этого типа улучшают познавательные (когнитивные) функции. К числу основных гипотез, касающихся механизма действия ноотропов, относятся ГАМК-ергические эффекты этих соединений, усиливающие действие тормозных процессов. Нельзя исключить также влияние ноотропов и на другие нейромедиаторные системы мозга: известно, что пирацетам усиливает синтез дофамина, способствует накоплению норадреналина в мозге, предполагается взаимодействие ноотропов с одним из подтипов глутаматных рецепторов. Под действием ноотропов увеличивается содержание ацетилхолина в синапсах, в некоторых случаях повышается содержание в мозге серотонина. Пирацетам неспецифически ускоряет нейрональный метаболизм, активируя ферменты обмена АТФ, активирует синтез РНК и белковый синтез. Исходя из того, что в организме, возможно, осуществляется взаимодействие пирацетама с теми же или близкими по строению структурами (рецепторами), которые ответственны за связывание ГАМК, рассмотрено сходство этих соединений в структурном отношении (часто высказываемое предположение, что активность пирацетама обусловлена его близостью к циклической форме ГАМК, имеет под собой мало оснований — пирацетам практически не метаболизируется, вероятность размыкания стабильного пятичленного лактамного цикла невелика). Электронные особенности обеих структур (с учетом цвиттер-ионной природы ГАМК) имеют определенное сходство.



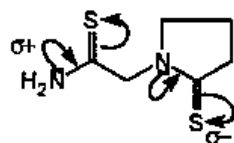
Пирацетам



ГАМК

Другими словами, в цепи атомов пирацетама на атоме азота концевой амидной группы локализован частичный положительный заряд, а на лактамном атоме кислорода — частичный отрицательный; эти заряды занимают области, близкие по своему расположению к местам локализации положительного и отрицательного зарядов в ГАМК. Понятно, однако, что в ГАМК речь идет о целочисленных зарядах и казалось целесообразным сделать попытку так модифицировать молекулу пирацетама, чтобы эти частичные заряды увеличить. Ввиду того, что атом

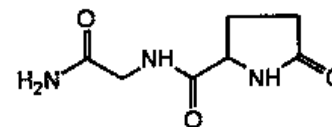
серы лучше удерживает отрицательный заряд, чем атом кислорода, был синтезирован дитиопирацетам, в котором в нужных местах локализованы большие положительный и отрицательный заряды



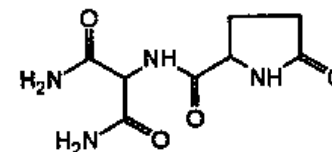
Дитиопирацетам

В результате было получено высокоактивное соединение — дитиопирацетам, обладающее существенно большим потенциалом, как биологически активное вещество, чем пирацетам. Дитиопирацетам вдвое ускоряет (в дозе 250 мг/кг) процесс выработки и закрепления условного рефлекса, оказывает положительное влияние на выполнение выработанного условного рефлекса избегания, уменьшая латентный период более чем вдвое по сравнению с контролем (пирацетам делает это в дозе 1000 мг/кг) Дитиопирацетам оказывает положительное влияние на процессы консолидации памяти в дозах в 4-5 раз меньше, чем пирацетам. Он удлиняет латентный период возникновения судорог при применении тиосемикарбазида на 25-30% и увеличивает период до наступления гибели на 45-50% по сравнению с контролем (пирацетам даже при увеличенных вчетверо дозах дает цифры 10 и 17%, соответственно). В дозе 100 мг/кг дитиопирацетам увеличивает продолжительность жизни мышей при острой гипоксической гипоксии в 2 раза (пирацетам делает это в дозе 2000 мг/кг), при гипобарической гипоксии он в 3-4 раза эффективнее пирацетама, эффективен и при асфиксической гипоксии. К сожалению, это действительно весьма перспективное ноотропное средство с особо выраженным антигипоксическими эффектами не вошло в практику из-за побочного тератогенного действия. Однако, теоретическая значимость этих работ, связанная со структурным подходом к действию ноотропов, по-видимому, достаточно существенна и открывает новые подходы к синтезу новых эффективных ноотропных препаратов

Недавно была высказана гипотеза, что пирацетам — синтетический аналог эндогенного пептидного лиганда — на сегодняшний день еще достоверно неизвестного и относительно слабые эффекты пирацетама связаны с неподходящей ориентацией остатка глицина. Перенос этого остатка из цикла в положение 5 привел к соединению с увеличенной мнестической активностью.

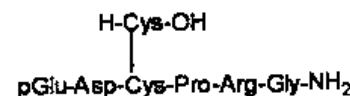


Был синтезирован также:

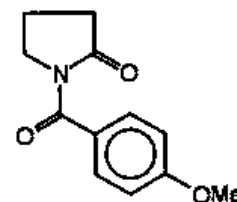


Здесь концевой фрагмент соответствует N-концевому фрагменту главного метаболита вазопрессина — пептиду более активному по влиянию на память, чем сам вазопрессин (пептид памяти).

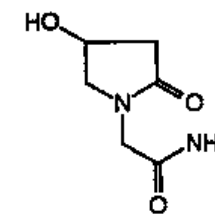
В результате этих исследований была выдвинута обоснованная гипотеза «о рецепторном пептидергическом механизме действия пирацетама, основанная на нормализующем характере его действия, модулятором взаимодействия с медиаторными системами, куполообразной дозовой зависимости, наличии антагонизма со структурно близким цетиловым эфиром пролина и на рецепторном механизме действия его пептидных аналогов». Предложены кандидаты на роль эндогенных прототипов пирацетама — циклонейропептид циклопролил-глицин и основной метаболит вазопрессина:



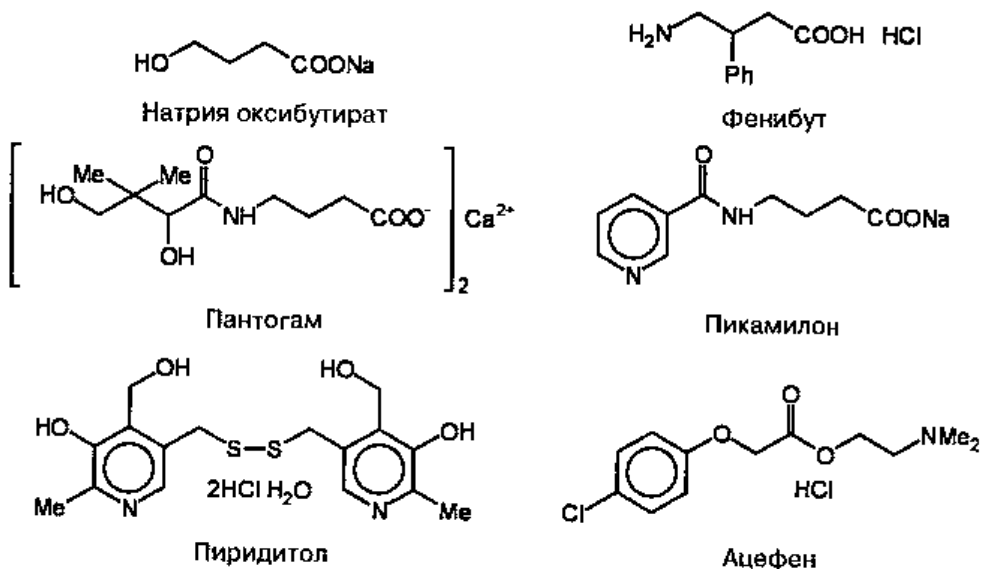
Итак, в настоящее время идут активные исследования ноотропов, механизма их действия, поиска новых ноотропных средств. Из применяемых в практике ноотропных средств (кроме пирацетама) следует отметить анирацетам и оксирацетам и натрия оксипутират, который обладает также свойствами неингаляционного наркотического средства. Ниже дан перечень ноотропных препаратов, применяемых наряду с пирацетамом.



Анирацетам



Оксирацетам

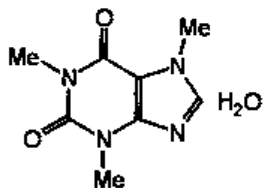


Ноотропные препараты в настоящее время широко применяются в гериатрической и педиатрической практике. В частности, в гериатрии их используют в комплексной терапии старческих деменций, например, для лечения болезни Альцгеймера. Ниже будут приведены данные об использовании для этой цели препаратов, стимулирующих холинергические процессы (такрин, амиридин, физостигмин).

### II-1.Г.5. Стимуляторы центральной нервной системы

Две группы препаратов, стимулирующих ЦНС, должны быть рассмотрены отдельно: к первой относятся психостимулирующие средства, активирующие психическую и физическую деятельность организма, оказывающие стимулирующий эффект на функции головного мозга, вызывающие эффекты эйфории, физического и психического благополучия.

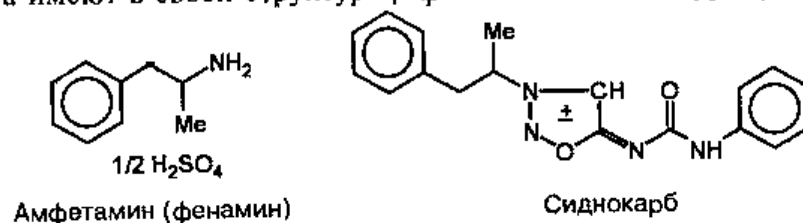
Из алкалоидов пуринового ряда наиболее сильный возбуждающий эффект на ЦНС оказывает кофеин, менее сильный — теофиллин и еще менее — теобромин. В связи с этим последние два алкалоида используются преимущественно как сердечно-сосудистые средства.



Кофеин

Механизм действия кофеина связан с угнетающим действием на фермент — фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению содержания цАМФ (см. I-2.Ж) — вторичного медиатора, под влиянием которого усиливаются процессы гликогенолиза, стимулируются метаболические процессы. Важную роль в стимулировании ЦНС кофеином играет его способность взаимодействовать с пуриновыми или аденозиновыми рецепторами мозга, эндогенным лигандом которых является пуриновый нуклеозид — аденозин. Последний уменьшает процессы возбуждения в мозге, вытеснение его с рецепторов кофеином приводит, напротив, к стимулирующему эффекту. Длительное действие кофеина приводит к возникновению новых аденозиновых рецепторов и эффект кофеина снижается. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических веществ, повышает сердечную деятельность, интенсифицируя сокращения миокарда. Сосуды мозга под действием кофеина суживаются, поэтому препарат применяется при мигрени.

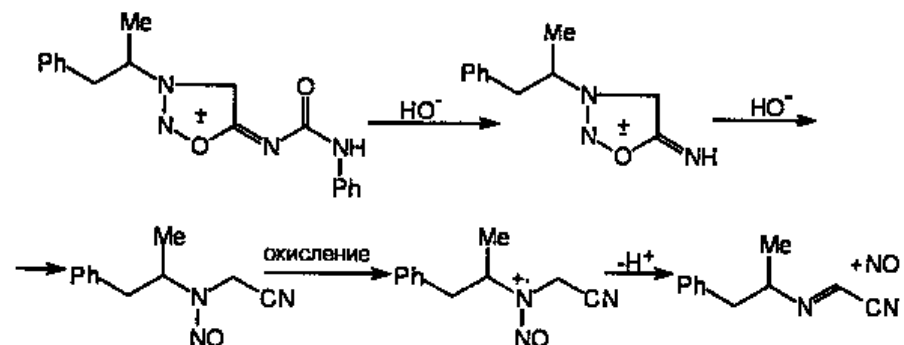
Особый разговор о амфетамине и сиднокарбе (см. I-2.Д). Оба этих препарата имеют в своей структуре  $\beta$ -фенилалкиламиногруппу.



Механизм их действия, связанный с непрямым симпатомиметическим эффектом, обсужден ранее (см. I-2.Д). Несколько дополнительных сведений о данных конкретных препаратах: фенамин, помимо указанных свойств, обладает периферической адренергической активностью (стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы), суживает периферические сосуды, вызывает учащение сердечных сокращений, повышение артериального давления, расслабление мускулатуры бронхов, расширение зрачков. Интересно, что все эти эффекты выражены сильнее, чем у адреналина, хотя и менее продолжительны. Нужно отметить, что в настоящее время применение амфетамина (фенамина) весьма ограничено в связи с развитием привыкания и пристрастия. Эти явления не характерны для сиднокарба. В отличие от фенамина, сиднокарб сильнее действует на норадренергические, чем на дофаминергические структуры мозга (фенамин отличается более сильным дофаминергическим действием).

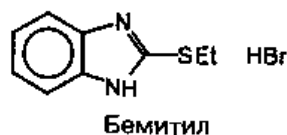
Что касается сиднокарба, в настоящее время появились новые данные, касающиеся его биологической активности. Эффективный психостимулятор сиднокарб является непрямым симпатомиметиком, что

подробно обсуждалось выше. С другой стороны, отчетливое сходство структур сиднокарба и известного антигипертензивного средства молсидомина, являющегося донором оксида азота (см. I-2.3) позволило предположить, что сиднокарб (и сиднофен) могут обладать способностью генерировать NO в живом организме. Схема такого высвобождения, по аналогии с молсидомином, может быть представлена следующим образом:



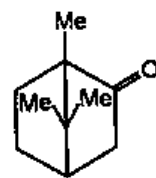
Следует указать, что известные нейромедиаторные свойства оксида азота не исключают, что соединения, способные к его высвобождению в организме могут обладать отчетливым психотропным действием. Исследование гидролиза сиднокарба (и сиднофена) в фосфатном буферном растворе с pH 8,2 полярографическим методом показало, что в результате образуется N-нитрозо-N-фенилизопропиламиноацетонитрил, окисление которого ферроцианидом калия приводит к образованию оксида азота. Таким образом, *in vitro* моделируется метаболическая цепочка известного донора NO — молсидомина. Следовательно, вероятно высвобождение оксида азота в организме при применении сиднокарба и сиднофена. В то же время на сегодняшний день нет прямых указаний на то, что вклад этого процесса является значимым для фармакологической активности этих мезоионных препаратов.

Наконец, здесь следует упомянуть, также препарат бемитил, обладающий психостимулирующим действием, являющийся антигипоксантом и препаратом увеличивающим устойчивость и работоспособность по отношению к физическим нагрузкам — из-за этого он рассматривается как представитель новой группы стимулирующих препаратов — группы актопротекторов.

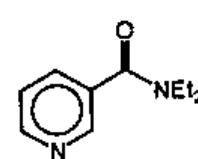


Есть также сведения об иммуностимулирующей активности бемитила и возможности его использования в терапии инфекционных заболеваний.

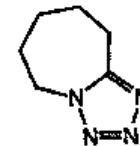
Еще одна группа стимуляторов ЦНС — analeптики — препараты, возбуждающие центры продолговатого мозга — сосудистый и дыхательный (отметим, что амфетамин возбуждает центры ствольной части мозга). Эти препараты применяют для общего стимулирования организма (при инфекциях), при угнетении дыхания и ослаблении сосудистого тонуса. Из основных препаратов этого типа назовем камфору (тонизирование дыхательного центра, стимуляция сосудисто-двигательного центра, усиление обменных процессов в сердечной мышце), кордиамин (стимулирование ЦНС, возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров), коразол (те же эффекты), лобелин, цитизин, анабазина гидрохлорид.



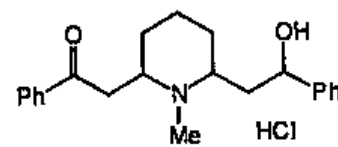
Камфора



Кордиамин

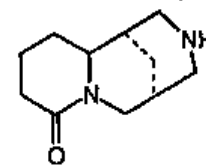


Коразол

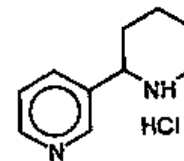


Лобелин

HCl



Цитизин

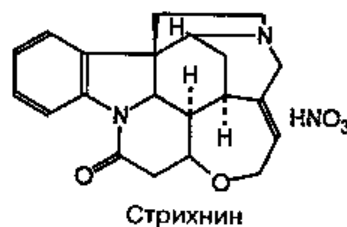


Анабазина гидрохлорид

Несколько особняком в этом ряду препаратов стоит стрихнин — стимулятор преимущественно функции спинного мозга. в медицинской практике применяют нитрат стрихнина. Стрихнин возбуждает ЦНС, стимулирует органы чувств (обостряет зрение, вкус, слух, тактильное чувство), возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, тонизирует скелетную мускулатуру, мышцу сердца, улучшает процессы обмена, повышает чувствительность сетчатки глаз. Именно облегчение проведения возбуждения в синапсах спинного мозга обуславливает



фармакологическое действие стрихнина. Он блокирует действие тормозных медиаторов, преимущественно глицина, которые и тормозят передачу возбуждения в нервных окончаниях спинного мозга. Эта блокада торможения приводит, естественно, к возбуждающему эффекту.



Стрихнин применяют при понижении уровня обменных процессов, высокой утомляемости, гипотонии, ослаблении сердечной деятельности, некоторых заболеваний зрительного аппарата.

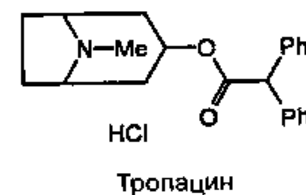
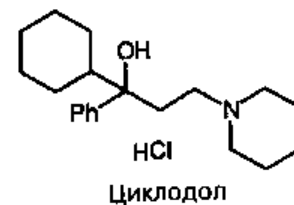
По характеру действия к стрихнину близок алкалоид секуринин.



## II-1.Д. Средства для лечения паркинсонизма

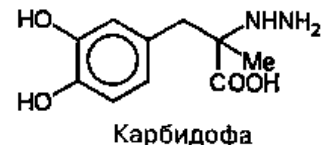
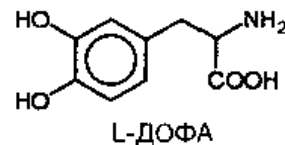
Важнейшая причина болезни Паркинсона — нарушение нейромедиаторных процессов в экстрапирамидной системе мозга. При паркинсонизме снижается функциональная активность дофамина — главного передатчика нервного возбуждения в подкорковых образованиях, при этом заметно возрастает холинергическая активность. Отсюда, возможны два способа купирования симптомов паркинсонизма. Первый — снижение активности холинергической системы, т.е. применение антихолинергических веществ, при этом достигается снижение дисбаланса холинергических и дофаминергических процессов. Другой путь — применение соединений стимулирующих функции дофаминергических систем мозга. Соответственно современные антипаркинсонические средства делятся на две группы — холинолитические препараты и препараты, обладающие дофаминергической активностью. Имеется указание, что препарат динезин, эффективный при паркинсонизме является

ся атропиноподобным спазмолитиком, который противодействует мускариноподобным эффектам ацетилхолина в периферической нервной системе, но не противодействует никотиноподобным.



По холинолитическому действию динезин слабее, чем циклодол и тропацин. Циклодол в настоящее время один из важнейших (если не самый важный) холинолитик, использующийся при лечении болезни Паркинсона. Тропацин по структуре и фармакологическим свойствам во многом сходен с атропином, он уменьшает возбудимость периферических м-холинорецепторов, алияет (и здесь сильнее атропина) на центральные холинорецепторы. Является эффективным холинолитическим средством для лечения болезни Паркинсона.

При обсуждении противопаркинсонических дофаминергических препаратов прежде всего следует упомянуть об L-ДОФА — леводофа (структуру и краткое обсуждение см. 1-2.Г). Уже указывалось, что L-ДОФА образуется в организме из L-тирозина, а сама является предшественником в биосинтезе дофамина. В связи с тем, что в мозге при паркинсонизме снижается количество дофамина, доставка его экзогенным путем кажется целесообразной. Однако, использовать для этой цели сам дофамин невозможно — он не проникает через гематоэнцефалический барьер, а вот применить L-ДОФА, которая этот барьер преодолевает с помощью активного транспорта, можно, т.к. она после проникновения в ЦНС подвергается энзиматическому декарбоксилированию с образованием дофамина, который пополняет его запасы в базальных ганглиях, стимулирует дофаминовые рецепторы, что обуславливает лечебный эффект при паркинсонизме. Серьезным недостатком применения L-ДОФА является периферическое декарбоксилирование, приводящее к дофамину на периферии — соответственно, он не может проникнуть в мозг. Это приводит к значительной «потере» препарата и выраженным побочным эффектам. Отсюда возникла идея применения L-ДОФА совместно с ингибиторами периферического декарбоксилирования. Так был найден и широко применяется препарат наком — сочетанный препарат L-ДОФА и карбидофа (ингибитор периферических декарбоксилаз).

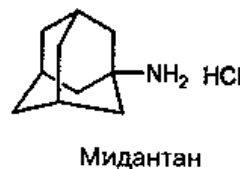


Наком

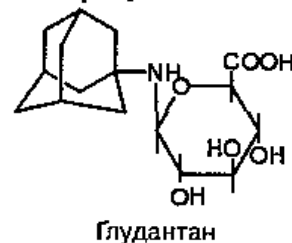
С аналогичной целью L-ДОФА используется совместно с другим ингибитором — бенсеразидом (этот комбинированный препарат называется мадопар).



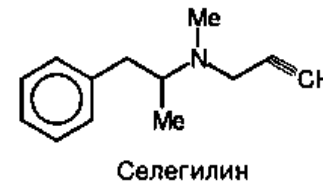
Другой препарат, стимулирующий высвобождение дофамина из нейрональных деле — мидантан (сначала был рекомендован как противовирусное средство). Этот препарат также повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору — это обеспечивает даже при недостатке дофамина определенный уровень нормализации нейрофизиологических процессов.



Следует также указать на еще один адамантановый препарат — глудантан, наличие в котором глюкуроноидного радикала снижает его токсичность по сравнению с мидантаном и облегчает проникновение через гематоэнцефалический барьер



И, наконец, ингибитор моноаминоксидазы Б (в мозге преобладает именно MAO типа Б и блокада этого фермента приводит к повышению в тканях мозга медиаторных моноаминов и, в частности, дофамина в полосатом теле) — селегилин



Селегилин рекомендуется применять совместно с L-ДОФА — при этом сокращается время наступления её эффекта и увеличивается продолжительность действия

## II-1.Е. Анальгезирующие и противовоспалительные препараты

По определению М.Д. Машковского «под анальгетическими (анальгезирующими) веществами подразумеваются средства, доминирующим эффектом которых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия и не сопровождающаяся в терапевтических дозах исключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций». Анальгетики делят на две основные группы:

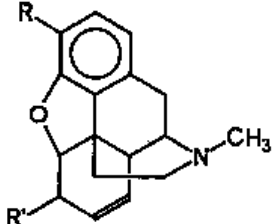
а) Наркотические анальгетики — морфин и близкие к нему алкалоиды (опиаты) и синтетические соединения, обладающие подобными свойствами (опиоиды).

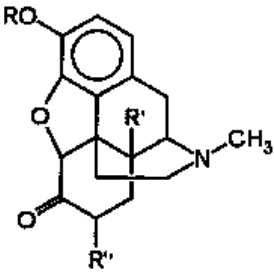
б) Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные препараты

Первая группа соединений характеризуется сильной анальгезирующей активностью, позволяющей использовать их в экстраординарных случаях, нуждающихся в быстром и эффективном обезболивании (хирургическое вмешательство, ранения, тяжелые травмы, злокачественные новообразования, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом). Другой характеристикой соединений этого типа является влияние на ЦНС, выражающееся в эйфории и, в конечном итоге, появлении физической и психической зависимости (наркомании), что ограничивает их длительное применение. Понятно, что развитие синдрома физической зависимости приводит к тяжелым последствиям (в частности, синдрому абстиненции) при прекращении введения препарата. Еще одна особенность — наличие специфических антагонистов, способных снять как анальгетическое действие, так и токсические явления, связанные с приемом этих препаратов.

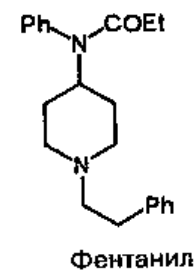
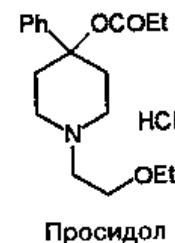
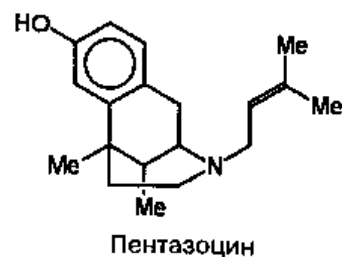
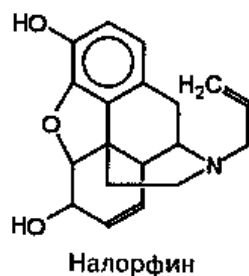
Механизм действия наркотических анальгетиков в той степени, в которой это позволяют современные представления об опиатных рецепторах, нейропептидах — энкефалинах и эндорфинах, обсужден выше (см I-2.Ж). Здесь следует отметить, что в малых дозах, недостаточных

для того, чтобы вызвать сон, морфин вызывает эйфорию (чувство благополучия и освобождения от тревог) и освобождение от болей — анальгезию. Молекулу морфина множество раз модифицировали — при этом удавалось получать соединения со значительно большей анальгетической активностью. К сожалению, повышение активности всегда сопровождалось повышением токсичности, способности вызывать пристрастие, сокращением продолжительности эффекта и другими нежелательными явлениями. В таблице приведены некоторые данные по активности «модифицированных морфинов»:

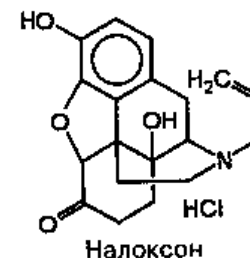
Формула	R	R'	Активность
	HO	OH	100 (морфин)
	CH <sub>3</sub>	OH	10 (кодеин)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	OH	10 (дионин)
	HO	OCH <sub>3</sub>	160 (гетерокодеин)
	HO	OSOCCH <sub>3</sub>	400 (α-ацетилморфин)
	CH <sub>3</sub> OSO	OSOCCH <sub>3</sub>	180 (диаморфин, героин)

Формула		Активность
	R''=H, R'=H, R=H	500 (диалумид)
	R'=R''=H, R=CH <sub>3</sub>	55 (дикодид)
	R'=H, R''=OH, R=H	56 (тскодин)
	R'=CH <sub>3</sub> , R''=H, R=H	1100 (метопон)

В лечебной практике, кроме морфина, применяют кодеин, налорфин, пентазоцин.



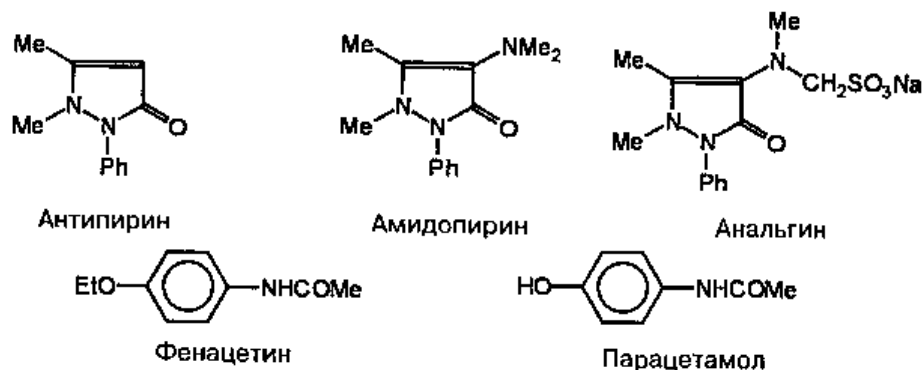
Кодеин обладает значительно меньшими анальгетическими свойствами, чем морфин (1-10 см. таблицу выше), но, зачастую, достаточно, чтобы помочь при болях. Кроме того, кодеин оказывает угнетающее действие на кашлевой центр, тем самым снижая частоту кашля. Кодеин, как и морфин (хотя и в меньшей степени), вызывает пристрастие — отсюда для его применения те же ограничения, что и для других наркотических анальгетиков. Как и для любых препаратов, характер связывания опиоидных анальгетиков с рецепторами существенно зависит от структурных особенностей конкретных соединений. Так, полные агонисты рецепторов — это морфин, промедол (формулу см. I-2.Ж). Истинным антагонистом опиоидных рецепторов является налоксон — он блокирует связывание агонистов с этими рецепторами и способен вытеснить их, нарушая их рецепторное взаимодействие.



Благодаря этому свойству, налоксон может использоваться при интоксикации, вызванной наркотическими анальгетиками. Есть, также, препараты, обладающие «смешанной» активностью, давая, в зависимости, от типа рецептора, агонистический или антагонистический эффект. Это — налорфин, пентазоцин (см. выше). Так, налорфин, вследствие агонистического эффекта, оказывает анальгетический эффект, правда слабее, чем морфин. С другой стороны, налорфин ослабляет угнетение дыхания и снижение АД, вызванное морфином. Уже описывалось действие промедола, который действует на ЦНС подобно морфину, вызывая сильный анальгезирующий эффект. К этому же ряду соединений (и структурно, и по фармакологическим свойствам близок препарат просидол, в меньшей степени — фентанил и трамадол — формулу последнего см. I-2.Ж).

К этим препаратам (также как к морфину и промедолу) могут развиваться привыкание и болезненное пристрастие

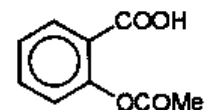
В повседневной медицинской практике значительное применение находят ненаркотические анальгетики, относящиеся к производным пиразола и *л*-аминофенола. Обычно эти препараты оказывают не только обезболивающий эффект, но жаропонижающий, т.е. являются ещё и антипиретиками. В последнее время установлено, что применение амидопирина и фенацитина (если это применение длительно) вызывает целый ряд нежелательных побочных эффектов, вплоть до канцерогенного влияния амидопирина и нефротоксического действия фенацитина, что привело к ограничению использования этих препаратов



Парацетамол является основным метаболитом фенацитина, дезалкилирование в организме протекает весьма быстро, можно думать, что обезболивающий эффект фенацитина вызван именно этим обстоятельством, т.е. фенацетин является пролекарством, а истинное лекарство — это парацетамол. Парацетамол не обладает противовоспалительной активностью и широко применяется именно как болеутоляющее средство. В его анальгетическом эффекте имеется центральный компонент — снижается уровень простагландинов в структурах головного мозга, угнетается поступление болевых импульсов по восходящим путям спинного мозга, несколько увеличивается концентрация эндорфинов. Анальгин обладает анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, его эффект развивается быстро, в отличие от амидопирина, он не обладает «судорожным» действием, может назначаться и перорально, и внутримышечно, и внутривенно. Однако — и это свойственно для всех производных пиразолона — анальгин угнетает кроветворение, в этой связи сейчас все чаще в качестве жаропонижающего средства используют парацетамол, причем применяется его комбинация с ацетилсалициловой кислотой — в этом случае

усиливается и жаропонижающий и болеутоляющий эффект и, что очень важно, парацетамол защищает слизистую желудка от раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты.

Переходя к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), в первую очередь следует рассмотреть салицилаты — первые препараты, для которых была обнаружена противовоспалительная активность и которые не потеряли свое значение и в настоящее время. Очень многие лечебные свойства салицилатов были найдены ещё в конце прошлого века и хотя с тех пор получено много информации об их механизме действия, не все вопросы решены и на сегодняшний день.



Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Ацетилсалициловая кислота — препарат, оказывающий противовоспалительный, жаропонижающий и болеутоляющий (анальгетический) эффекты, который широко применяется при лихорадочных состояниях, головной боли, а также в качестве противоревматического средства. Противовоспалительная активность ацетилсалициловой кислоты вызвана влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления, а именно снижением проницаемости капилляров и снижением активности гиалурокиназы — фермента, расщепляющего гликозидные связи, и ингибированием энергетического обеспечения путем торможения образования аденозинтрифосфата. Важную роль в этом отношении имеет ингибирование синтеза простагландинов, свойственное для НПВП. Анальгезирующий эффект связан с действием на центры болевой чувствительности, а также способностью снижать вызывающее боль (альгогенное) действие брадикинина (см. I-2.Е). С влиянием на биосинтез, метаболизм и высвобождение простагландинов связаны различные (положительные и негативные) эффекты ацетилсалициловой кислоты. Так, именно с этим связана антиагрегационная активность этого препарата — способность ингибировать агрегацию тромбоцитов, что находит широкое применение для предотвращения различных тромбозов — послеоперационных, тромбозов вен, нарушениях мозгового кровообращения, образования тромбов при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда. С другой стороны, торможение синтеза простагландинов приводит к целому ряду осложнений, важнейшим из которых является повышение кислотности желудочного сока, нарушение

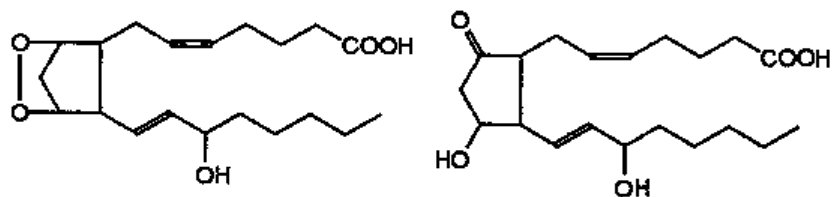
кровообращения слизистой, возникновение диспепсических расстройств, желудочных кровотечений, провокации эрозивно-язвенных процессов (язвеногенное действие). Поскольку такой риск существует не только для ацетилсалициловой кислоты, но и для других нестероидных противовоспалительных средств, которые будут рассматриваться ниже, целесообразно кратко осветить некоторые данные, связанные с биосинтезом и ролью простагландинов в живом организме.

Простагландины — вторичные мессенджеры (нейропередатчики), преобразующие информацию гормонов или нейромедиаторов в соответствующий физиологический ответ. Обычно они действуют сильно, но кратковременно, т.к. разрушение их специфическими дегидрогеназами протекает весьма быстро. Из продуктов питания в организм поступает  $\gamma$ -линолениковая кислота, которая затем превращается в арахидоновую кислоту, накапливающуюся в составе фосфолипидов клеточной мембраны и высвобождающуюся оттуда под действием фермента — фосфолипазы  $A_2$

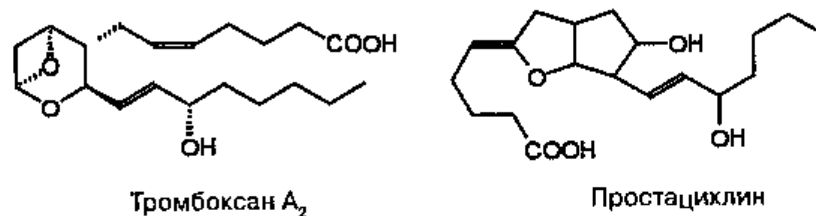
$CH_3(CH_2)_4(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_3COOH$   $\gamma$ -линолениковая кислота

$CH_3(CH_2)_4(CH=CH-CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3COOH$  арахидоновая кислота

Метаболизм арахидоновой кислоты протекает в двух направлениях. Первое из них приводит, под действием фермента циклооксигеназы, к эндопероксиду  $PGG_2$ , из которого под действием простагландинсинтетазы образуются простагландины E и F (для простагландинов E характерно наличие оксогруппы в положении 9 и оксигруппы в положении 11, для простагландинов F и в 9, и в 11 положениях находятся оксигруппы)

Эндопероксид  $PGG_2$ Простагландин E2  
(динопростанол)

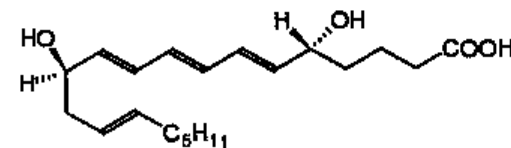
При действии на вышеуказанный эндопероксид другого фермента — тромбозансинтетазы — образуется тромбозан  $A_2$ , ответственный за образование тромбов в сосудах. В то же время третий фермент — простагландинсинтетаза превращает тот же пероксид в эпопростенол (простагландин), препятствующий тромбообразованию — так создается необходимый для жизнеобеспечения баланс.

Тромбоксан  $A_2$ 

Простагландин

Простагландины играют важнейшую роль в течении физиологических и патологических процессов в тканях. Поэтому торможение их синтеза в стенке желудка, где простагландины регулируют её защитные свойства, нормализуя кровообращение и снижая секрецию соляной кислоты, приводит к язвеногенному эффекту.

Второй путь метаболизма арахидоновой кислоты связан с её трансформацией под действием ферментов — липоксигеназ. В результате образуется лейкотриены (пример приведен ниже), вызывающие воспаление и ответственные за симптомы астмы.

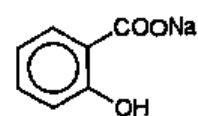
Лейкотриен  $B_4$ 

Клинически повышенный уровень лейкотриена  $B_4$  наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями, включая ревматоидные артриты, язвенные колиты, астму и хронические бронхиты.

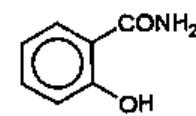
Итак, необратимое ингибирование нестероидными противовоспалительными препаратами простагландинсинтетазы приводит к побочным эффектам, связанным с желудочными заболеваниями. С другой стороны, уменьшение синтеза простагландинов приводит к нормализации функционирования тканей, пораженных ревматизмом.

Весьма опасным осложнением применения нестероидных противовоспалительных средств является бронхоспазм. Блокада синтеза простагландинов может вызвать сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты в сторону лейкотриенов (отек тканей, спазм гладкой мускулатуры)

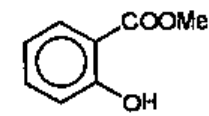
Несколько других препаратов:



Салицилат натрия

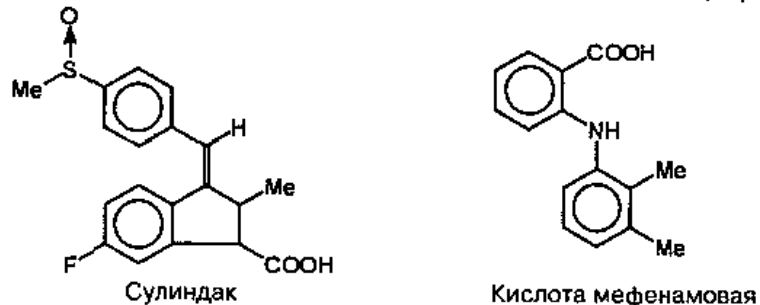


Салициламид



Метилсалицилат

К числу основных и наиболее эффективных противовоспалительных средств относятся ибупрофен, натрия диклофенак (ортофен), индометацин, напроксен. Стоит назвать также пироксикам, кетопрофен, сулиндак и мефенамовую кислоту:



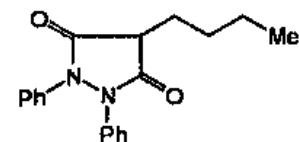
Препарат ибупрофен (бруфен) является малотоксичным соединением, близок к салицилатам по противовоспалительной и анальгетической активности, стимулирует образование эндогенного интерферона, обладает значительным жаропонижающим действием. Ибупрофен применяют для лечения ревматоидного артрита, снижения температуры.

Препараты натрия диклофенак и индометацин близки по противовоспалительному и болеутоляющему действию, последний обладает несколько более значительными эффектами в этом отношении, но первый менее токсичен и обладает лучшей переносимостью. Натрия диклофенак хорошо проникает в полости суставов при ревматоидном артрите, его применяют при остром ревматизме, артрозах. Используется для купирования болей и при заболеваниях слизистой оболочки полости рта и пародонтите.

Индометацин является одним из наиболее сильных ингибиторов синтеза простагландинов, этот препарат блокирует циклооксигеназу лимфоидной ткани, снижает активность В-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов и образование иммунных комплексов. Индометацин обладает выраженным противовоспалительным, анальгетическим, противоотечным (антиэкссудативным) и жаропонижающим действием. Его широко назначают при заболеваниях с преобладанием экссудативной фазы воспаления, при деструктивных поражениях тканей, при аутоиммунных и иммунокомплексных повреждениях, при воспалительных заболеваниях соединительной ткани, костно-мышечной системы, при ревматоидном артрите, подагре.

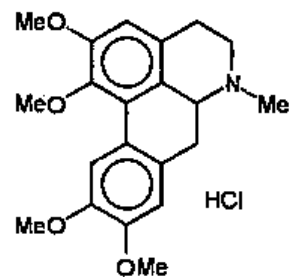
Напроксен отличается длительным действием из-за медленного выведения из организма, быстро проникает в ткани и жидкости организма. Обладает более сильным противовоспалительным эффектом, чем ибупрофен, анальгетическим — чем натрия диклофенак, жаропонижающим — чем ацетилсалициловая кислота (аспирин). Кетопрофен применяют для снятия болевого синдрома при ревматических заболеваниях и радикулитах, обладает выраженными болеутоляющими свойствами. Препарат может подавлять синтез лейкотриенов и снижает активность брадикинина. Кислота мефенамовая уступает по силе индометацину и натрия диклофенаку, но превосходит салицилаты. Пироксикам назначают при воспалительных заболеваниях суставов и ревматизме, он обладает анальгетическим эффектом более сильным, нежели ибупрофен и напроксен. Действует длительно — период полувыведения 36–45 часов.

Сулиндак, как и остальные нестероидные противовоспалительные препараты ингибирует биосинтез простагландинов. В организме сулиндак превращается в два основных метаболита — сульфен и сульфид. Последний является сильным ингибитором образования простагландинов, что является причиной фармакологической активности сулиндака. Исходя из этого сулиндак может рассматриваться в качестве пролекарства. Сулиндак показан при ревматоидном артрите, люмбаго, остром подагрическом артрите и т.д. К числу сильных ингибиторов синтеза простагландинов (более сильных, чем ацетилсалициловая кислота) относится и противовоспалительный препарат бутадион.

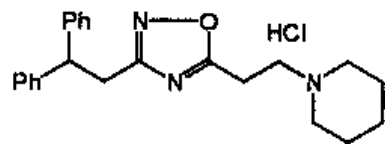


Бутадион

Коль скоро здесь обсуждается круг ненаркотических анальгетиков, следует кратко упомянуть и о ненаркотических противокашлевых препаратах. Среди них одни препараты, в большой степени действующие на ЦНС (глауцин), другие в большей степени действуют на периферические звенья кашлевого рефлекса. Важно, что эти препараты (в отличие от, например, кодеина) не вызывают пристрастия. Как примеры приведем глауцин и либексин:



Глауцина гидрохлорид

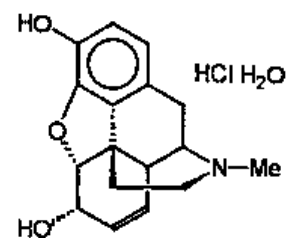


Либексин

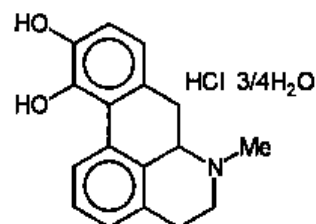
Глауцин, в отличие от кодеина не угнетает дыхания и не оказывает тормозного эффекта на моторику кишечника. Либексин, также, не угнетает дыхания, но и по противокашлевой активности не уступает кодеину. Обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью.

## II-1.Ж. Рвотные и противорвотные препараты

Рвота — процесс, зачастую, являющийся защитным актом, направленным на освобождение желудка от попавших в него раздражающих и токсических соединений. В этом случае для стимуляции рвоты, в основном, применяется апоморфин. Апоморфин оказывает выраженное влияние на специфическую триггерную зону в продолговатом мозге, действуя как рвотное средство. Апоморфин образуется при обработке морфина хлористоводородной кислотой, некоторое структурное сходство, тем не менее сохраняется — ниже специально рядом даны структуры морфина и апоморфина.

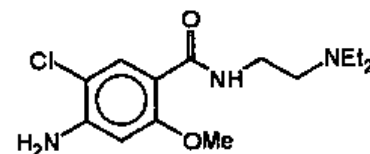


Морфин



Апоморфин

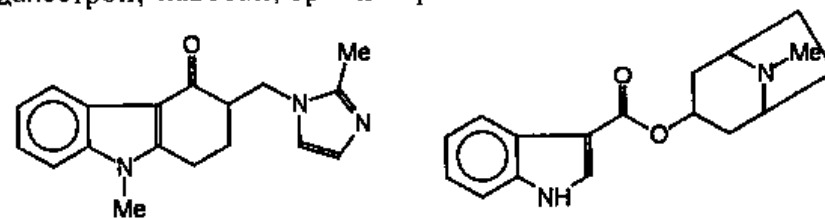
Апоморфин сохраняет некоторые фармакологические свойства морфина, он обладает слабым анальгезирующим действием, угнетает дыхательный центр. Обладает рвотным действием. Апоморфин является стимулятором дофаминовых рецепторов. Есть вероятность, что именно с этим и связано его рвотное действие. Действительно, многие препараты, обладающие противорвотным действием, являются блокаторами дофаминовых рецепторов. В частности, специфическим антагонистом дофаминовых (D) и серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов является известный противорвотный препарат метоклопрамид.



Метоклопрамид

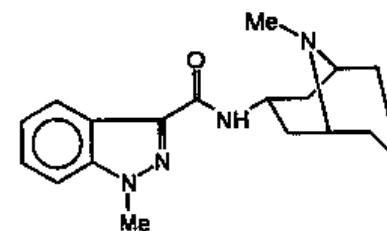
Метоклопрамид применяют как противорвотное средство при тошноте, рвоте, связанных с наркозом, лучевой терапией, химиотерапией. Отметим, что препарат применяется и в гастроэнтерологической практике — в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов и других подобных заболеваний.

Наиболее эффективными противорвотными средствами в настоящее время являются соединения обладающие свойствами блокаторов периферических и центральных серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов. Это — ондансетрон, навобан, гранисетрон.



Ондансетрон

Навобан



Гранисетрон

Основное применение этих препаратов — противорвотный эффект при химиотерапии или лучевой терапии злокачественных новообразований. Навобан и гранисетрон применяются также для профилактики тошноты и рвоты при терапии цитостатическими препаратами. Все препараты используются в весьма малых дозах.

## II-2. Средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы

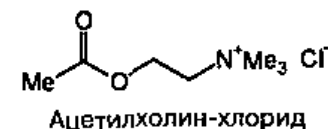
### II-2.A. Средства, действующие на периферические холинергические процессы.

#### II-2.A.1. Ацетилхолин и холиномиметические вещества

На первом этапе обсуждения средств, действующих на периферическую (вегетативную) нервную систему следует дать некоторую информацию о передаче нервных импульсов в этой системе. Такая эфферентная (передающая импульсы от нервных центров к рабочим органам) иннервация включает вегетативные нервы внутренних органов, кровеносных сосудов, желез внешней секреции и двигательные нервные волокна скелетной мускулатуры. Вегетативная иннервация подразделяется на парасимпатическую и симпатическую. Нервы парасимпатической системы, а именно преганглионарные волокна начинаются от клеток стволовой части головного мозга и крестцовой части спинного мозга и заканчиваются в расположенных внутри органов ганглиях (нервных узлах), откуда аксоны (постганглионарные нервные волокна) достигают исполнительных клеток. Симпатические нервы исходят из клеток отделов спинного мозга — далее симпатические ганглии, аксоны которых заканчиваются на исполнительных органах и тканях. Место контакта аксона и иннервируемого ганглия органа или мышечного волокна называется синапсом. В синапсах выделяется передатчик (посредник) — нейромедиатор (ацетилхолин или норадреналин), за счет высвобождения которого и реализуется соответствующий контакт. В синапсах парасимпатической нервной системы выделяется ацетилхолин, в симпатической — норадреналин. Различные синапсы подобны друг другу: в синапсе имеется пресинаптическая мембрана, воспринимающая импульс нейрона, синаптическая щель, куда выделяется медиатор и постсинаптическая мембрана, на которой расположен рецептор. Воздействие медиатора на рецептор вызывает соответствующий физиологический ответ, при этом медиатор разрушается. В зависимости от выделяющегося в синаптическую щель медиатора, эфферентные нервы и синапсы

делятся на холинергические и адренергические. К адренергическим относятся постгаглионарные симпатические нервные волокна, к холинергическим — все двигательные, все преганглионарные парасимпатические волокна. Итак, ацетилхолин играет жизненно важную роль в организме, он принимает участие в передаче нервного возбуждения, рецепторы, взаимодействующие с ним называются холинорецепторами. Взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами изменяет проницаемость постсинаптических мембран для ионов. Происходящие при этом процессы уже описаны в разделе I-2.Ж. Там же описаны типы холинорецепторов.

Дополнительная информация касается локализации этих рецепторов. м-холинорецепторы (мускариновые или мускариночувствительные) локализованы в мембранах клеток, иннервируемых постганглионарными парасимпатическими волокнами (проводящая система сердца, глаз, железы внешней секреции, гладкомышечные клетки — бронхов и желудочно-кишечного тракта), клеток потовых желез, нейронов некоторых отделов ЦНС (например, кора головного мозга), н-холинорецепторы (никотиночувствительные) локализованы в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, в синокаротидных клубочках (в месте деления сонных артерий), в хромофинных клетках мозгового слоя надпочечников, в клетках скелетных мышц, в нейронах некоторых отделов ЦНС. Агонисты, действующие подобно ацетилхолину, называются м- и н- (или м- и н- вместе) холиномиметиками, а антагонисты — холиноблокаторами или холинолитиками. Именно по этому принципу ниже рассмотрены отдельные препараты. Конечно, к м- и н-холиномиметикам, не оказывающим избирательного действия на мускариновые или никотиновые рецепторы относится сам ацетилхолин, который для медицинской практики выпускается в виде ацетилхолин-хлорида.

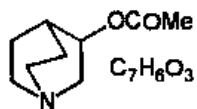


В качестве лекарства он не имеет широкого применения — при приеме внутрь он быстро гидролизуется, а при парентеральном применении — эффект резкий, но кратковременный. Будучи четвертичной солью препарат не проникает через гемато-энцефалический барьер и не оказывает влияния на ЦНС. Иногда ацетилхолин-хлорид используют как сосудорасширяющий препарат при спазмах периферических сосудов, артерий, клетчатки. Из средств, стимулирующих и м- и н-холинорецепторы

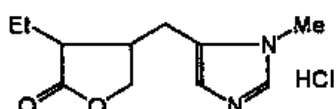


(неизбирательные стимуляторы) отметим еще препарат (структурно подобный медиатору) карбахолин:  $\text{H}_2\text{NCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ , который эффективно повышает тонус мускулатуры мочевого пузыря и кишечника и снижает внутриглазное давление.

К числу м-холиномиметиков относятся ацеклидин и пилокарпин



Ацеклидин (в виде салицилата)



Пилокарпин

Эти препараты избирательно возбуждают мускариновые холинорецепторы нейронов и клеток сердца, глаза, гладкой мускулатуры бронхов и кишечника, экскреторных желез, включая потовые железы.

Ацеклидин применяют, в основном, как средство предупреждающее и устраняющее атонию мочевого пузыря, при атонии желудочно-кишечного тракта. В офтальмологической практике — для сужения зрачка и снижения внутриглазного давления при глаукоме.

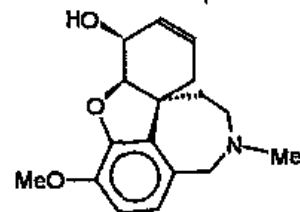
Для этих же целей в офтальмологической практике широко применяется пилокарпин, который показан также при атрофии глазного нерва, кровоизлияниях в стекловидное тело и некоторых других глазных заболеваниях.

### II-2.A.2. Ингибиторы холинэстеразы

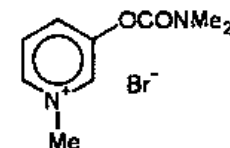
Усиление действия ацетилхолина, накопление его в органах и тканях, соответственно, увеличение холиномиметической активности может быть достигнуто путем блокирования основного фермента, разрушающего ацетилхолин в организме — ацетилхолинэстеразы. Информация об этом ферменте уже обсуждена ранее (см. I-2.Ж). Здесь следует подчеркнуть, что ингибирование этого фермента может быть как обратимым, если образующиеся связи между ингибитором и ферментом являются достаточно слабыми (взаимодействие между диполями, силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи), так и необратимым, если оно связано с образованием ковалентных связей.

К числу обратимых ингибиторов относятся, в первую очередь, физостигмин (см. I-2.Е), применяющийся, главным образом, в глазной практике для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при глаукоме (более сильный эффект, чем у пилокарпина). В последнее время сделан ряд попыток использовать физостигмин для улучшения состояния при болезни Альцгеймера (старческое слабоумие). Снижение при этой болезни содержания в коре головного мозга фермента

холинацетилтрансферазы, участвующего в биосинтезе ацетилхолина, и связанное с этим нарушение холинергической иннервации, приводит к мысли, что применение для этой цели препаратов, обладающих по тому или иному механизму, элементами холиномиметической активности, может привести к улучшению состояния больных. Однако, достаточно стойкого эффекта в этом отношении физостигмин не оказывает. По фармакологическим свойствам близок к физостигмину другой обратимый ингибитор холинэстеразы — галантамин.



Галантамин

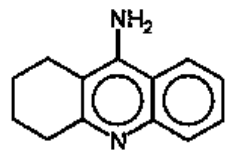


Пиридостигмина бромид

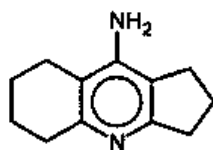
Синтетическим антихолинэстеразным препаратом, также обладающим сильной обратимой антихолинэстеразной активностью является прозерин (см. I-2.Е). Укажем также на пиридостигмина бромид. И прозерин, и пиридостигмина бромид являются четвертичными солями, что придает им определенное сходство в свойствах с ацетилхолином. Используют все эти препараты при ослаблении нервно-мышечной проводимости, например, при парезе кишечника и мочевого пузыря, в офтальмологии и при необходимости снять действие «недеполяризующих» мышечных релаксантов типа тубокурарина.

Вернемся еще раз к проблеме болезни Альцгеймера. Относительно недавно такие антихолинэстеразные препараты, как такрин и амиридин нашли применение при лечении этой болезни. Болезнь Альцгеймера включает снижение рецепторной активности мускариновых  $M_2$  и никотиновых рецепторов. С повреждением холинергической системы связана сниженная при этой болезни активность ацетилхолинтрансферазы, высокий уровень обратного захвата ацетилхолина — все это приводит к ослаблению когнитивных функций. Более того, в настоящее время на моделях показано участие ацетилхолина в функциях познания и обучаемости. Помимо амиридина и такрина, другой, недавно внедренный в медицинскую практику, ингибитор холинэстеразы — донепезил, также проявляет положительный эффект при болезни Альцгеймера.

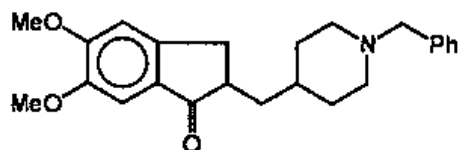
Следует отметить, что есть данные показывающие что важную роль играет не только антихолинэстеразное действие, но и непосредственная стимуляция холинергической проводимости, вызванная влиянием препаратов на калиевые мембранные каналы.



Такрин



Амиридин

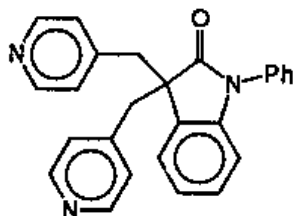


Донепезил

Эти препараты используют при старческих деменциях, правда, пока, в основном, как вспомогательные средства.

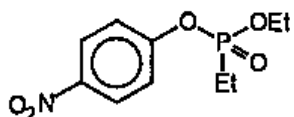
Другой подход, использующийся совсем недавно для той же цели — направленный синтез соединений, способных увеличивать вызываемое калием высвобождение ацетилхолина

Первым представителем препаратов этого типа является линопирдин.



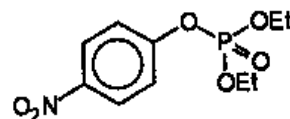
Линопирдин

Наконец несколько слов о необратимых ингибиторах холинэстеразы — в качестве примера приведен препарат армин.

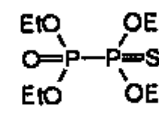


Армин

Действие этого и аналогичных препаратов подобно действию физостигмина, прозерина и др., но значительно сильнее и продолжительнее. Армин применяется в качестве антиглаукоматозного лекарственного средства. Как видно из структуры армин является фосфорорганическим соединением, способным блокировать холинэстеразу необратимо за счет образования ковалентных связей — фосфорилирования фермента. Образование прочных соединений приводит к необходимости создания фармакологических средств эффективных при отравлениях ацетилхолинэстеразными фосфорорганическими ядами. Здесь следует указать на ряд препаратов, (например, фосфакол и пирофос), которые в настоящее время не употребляются, т.к. вызывают сильный и длительный миоз — сужение зрачка. Следует сказать, что многие инсектициды и многие виды химического оружия (табун, зарин, зоман), представляют из себя фосфорорганические вещества, являющиеся сильными необратимыми ингибиторами холинэстеразы.



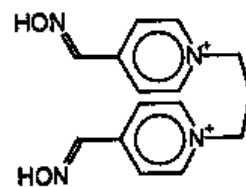
Фосфакол



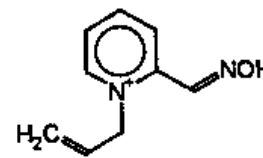
Пирофос

Фосфорорганические соединения имитируют реакцию ацетилхолина с холинэстеразой — они фосфорилируют гидроксил серина фермента (подобно тому как ацетилхолин ацетилюет этот гидроксил), но дефосфорилирование — процесс чрезвычайно медленный, порой же реакция является практически необратимой. (в отличие от деацилирования, когда речь идет о продукте взаимодействия фермента с ацетилхолином) Отсюда, в терапии отравлений фосфорорганическими соединениями потребовались препараты, способные «отобрать» у фермента фосфорсодержащий фрагмент, т.е. обеспечить быстрое и необратимое дефосфорилирование.

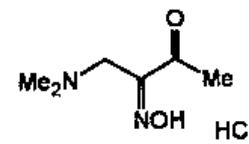
Такие вещества названы реактиваторами холинэстеразы, понятно, что они должны обладать достаточно высокой нуклеофильностью, чтобы реакция трансфосфорилирования оказалась энергетически выгодной. К числу известных реактиваторов холинэстеразы относятся препараты дипироксим, аллоксим, изонитрозин. Наиболее характерно действие дипироксима — реактиватора, который применяют в комбинации с холинолитиками (атропин, апрофен — см ниже) при отравлении фосфорорганическими соединениями.



Дипироксим

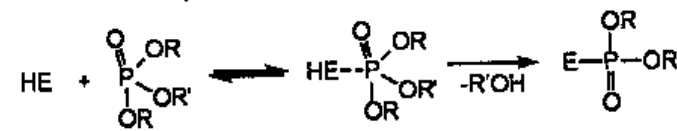


Аллоксим



Изонитрозин

Торможение (или блокирование) холинэстеразы фосфатами может быть представлено следующей схемой:



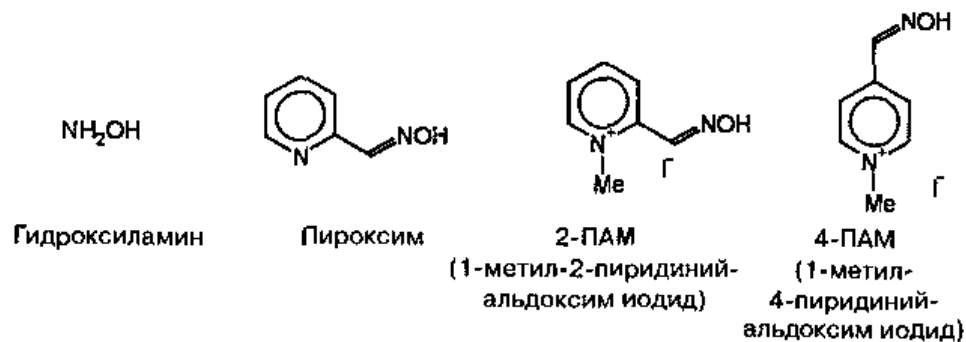
HE — фермент, R = алкил, R' = арил

Реактивация в этом случае выглядит так:



NUOH — реактиватор фермента

Однако, в настоящее время, появился и другой взгляд на проблему, связывающий процесс реактивации холинэстеразы с ролью другого фермента — растворимой гуанилатциклазы. Согласно этой гипотезе реактивация холинэстеразы во многом может быть обусловлена активацией гуанилатциклазы оксидом азота (NO). Активация гуанилатциклазы приводит к накоплению цГМФ, который активирует соответствующие протеинкиназы, а также  $Ca^{2+}$  — АТФазу, способствует дефосфорилированию легких цепей миозина и высвобождению  $Ca^{2+}$  из мышечных волокон — отсюда вазодилатация. Как видно, один из важных участков действия цГМФ — дефосфорилирование, что, в сущности говоря, и требуется для осуществления реактиваторной функции по отношению к холинэстеразе, «отравленной» фосфорорганическими соединениями. Следует отметить, что одним из первых (недостаточно сильных) реактиваторов явился гидроксилламин. Если посмотреть на структуры приведенных выше и наиболее эффективных реактиваторов — все они содержат оксимную группировку. В то же время недавно было установлено, что при окислении оксимов (см. I-2 З) образуется оксид азота. При этом показано, что гидроксилламин, липироксим и другие пиридин-оксимы являются донорами оксида азота (в окислительных условиях) и заметно активируют растворимую гуанилатциклазу.



Отсюда, и исходя из известных литературных данных о способности вышеуказанных соединений выступать в качестве реактиваторов холинэстеразы, был сделан вывод о том, что в процессе реактивации блокированного фермента на клеточном уровне может принимать участие активация гуанилатциклазы. В основе этого участия — NO зависящая активация гуанилатциклазы и накопление цГМФ. Отсюда возможная двойная функция реактиваторов — нуклеофильная атака на ингибированную холинэстеразу (фосфорилированную по гидроксилу серина в активном центре) и активация гуанилатциклазы, накопление цГМФ и

дефосфорилирование «отравленного» фермента. Можно полагать, что изыскание новых, более мощных доноров оксида азота может явиться основой для создания эффективных реактиваторов холинэстеразы.

### II-2.А.3. Антихолинэргические средства, блокирующие преимущественно периферические холинореактивные системы

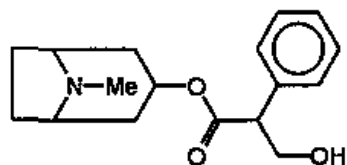
Многочисленные соединения, обладающие холинолитической активностью, находят широкое применение в медицинской практике в связи со значительной распространенностью заболеваний, связанных с повышением активности парасимпатической нервной системы (спазмы органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, бронхиальной мускулатуры).

Суммируя действие лекарств на периферическую нервную систему, можно (с учетом того, какие рецепторы подвергаются воздействию) представить следующую таблицу:

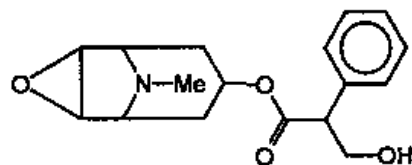
Синапсы	Природный медиатор	Миметик	Блокатор
Нервно-мышечное соединение — мышца	Ацетилхолин	Никотин	Тубокурарин
Ганглионарные (симпатический и парасимпатический)	Ацетилхолин	Никотин	Бензогексоний
Постганглионарные нервные окончания (парасимпатические)	Ацетилхолин	Мускарин	Атропин
Постганглионарные нервные окончания (симпатические)	Норадреналин	Мезатон	Анаприлин

Коль скоро речь идет о холинолитиках, необходимо рассматривать вопрос о том на какие, мускариновые или никотиновые (большое количество неизбирательных препаратов, воздействуют на оба типа рецепторов,) рецепторы действуют преимущественно те или иные препараты. В целом можно отметить особую важность м-блокирующего действия (м-холинорецепторы преимущественно блокируют атропин, скополамин, платифиллин — алкалоиды и синтетические холинолитики — метацин, тровентол, атровент, пиренцепин; м- и н-холинолитическое действие оказывают спазмолитин и апрофен), в плане использования в медицинской практике. При этом необходимо указать,

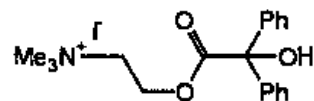
что в тех случаях, когда речь идет о четвертичных аммониевых соединениях, говорят только о периферических эффектах, т.к. гематоэнцефалический барьер закрывает им доступ в мозг. Снятие м-холиноблокаторами возбуждения парасимпатической нервной системы, т.е. ослабление или предотвращение взаимодействия с ними ацетилхолина, приводит к многочисленным положительным и побочным эффектам



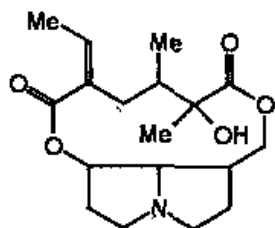
Атропин



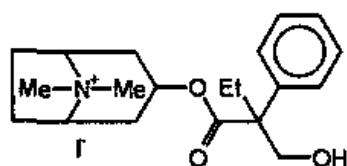
Скополамин



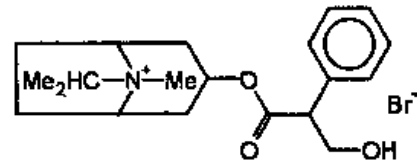
Метацин



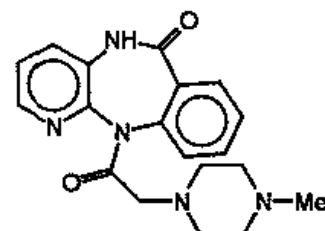
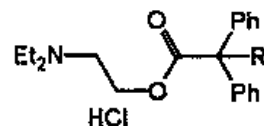
Платифиллин



Трoвентол



Атровент

Пиренцепин  
(Гастроцепин)Слазмолитин (R = H)  
Апрофен (R = CH<sub>3</sub>)

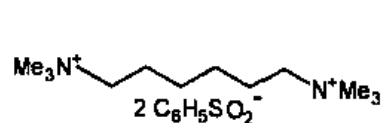
Эти эффекты могут быть суммированы, как расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации, подавление секреторной активности желез внешней секреции (слюнных, потовых,

бронхиальных, желудочных и т.д.), тахикардия (учащение пульса), спазмолитическое действие, возбуждение центральной нервной системы (для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер). В соответствии с этими эффектами, м-холиноблокаторы применяются при спазме гладкой мускулатуры кишечника, печеночных и почечных коликах (атропин, платифиллин, метацин), при бронхиальной астме (тровентол, атровент, иногда метацин, который сильнее атропина расслабляет гладкую мускулатуру бронхов), при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при снижении секреции желез желудка и кишечника. Здесь применяют атропин, платифиллин и метацин — для последнего наблюдается меньше побочных эффектов, особенно центральных, т.к. это четвертичная соль. Следует отметить, что в настоящее время различают целый ряд подтипов мускариновых рецепторов и препарат пиренцепин является избирательным м<sub>1</sub>-блокатором интрамуральных ганглиев желудка и снижает секрецию соляной кислоты и пепсиногена. Этот эффект и одновременно стимуляция желудочного слизеобразования повышает противовоспалительную активность пиренцепина. м-Холиноблокаторы применяют также в анестезионной практике (атропин, скополамин), и в офтальмологии (для расширения зрачка — мидриаза) — здесь, в основном, атропин Их используют также при вестибулярных расстройствах (головокружение, нарушение равновесия), синдроме Меньера, морской и воздушной болезни (скополамин), в стоматологии — при оперативном вмешательстве для снижения секреции слюнных желез.

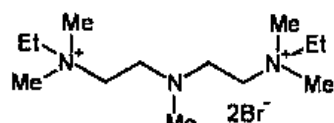
Как видно из приведенных выше структур, алкалоиды атропин и скополамин, так же как и все синтетические препараты (тровентол, атровент) являются сложными эфирами. Только пиренцепин принципиально отличается по структуре от остальных соединений. И, действительно, этот препарат — представитель новой группы антихолинэргических средств — специфический блокатор м<sub>1</sub>-холинорецепторов. Действие пиренцепина на желудочную секрецию — включение стимулирующего влияния блуждающего нерва. Препарат быстро уменьшает общую активность желудочного сока. Применяют его для лечения острых и хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов с повышенной кислотностью желудочного сока и язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств (см. II-1.Е).

Само собой разумеется, что после рассмотрения м-холиноблокаторов необходимо обсудить средства, блокирующие н-холинорецепторы.

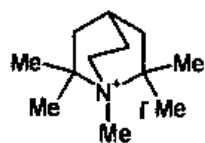
Последние делятся на две группы — ганглиоблокаторы, т. е. средства блокирующие н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев и курареподобные средства, миорелаксанты периферического действия, блокирующие н-рецепторы нервно-мышечных синапсов. Ганглиоблокаторы прерывают проведение нервных импульсов через вегетативные нервные узлы и изменяют функции органов с вегетативной иннервацией. Ганглии (нервные узлы) — это анатомически обособленное скопление нервных клеток (нейронов), волокон и сопровождающих их тканей, в которых интегрируются и перерабатываются нервные сигналы. При их блокаде снижается или прерывается вовсе проведение импульсов к органам по симпатическим и парасимпатическим нервам, снижается количество норадреналина в синапсах и адреналина в крови, расширяются сосуды, падает артериальное давление. Расширение периферических сосудов приводит к улучшению кровоснабжения и микроциркуляции конечностей. Из ганглиоблокирующих препаратов следует указать на гексаметоний (бензогексоний), пентамин, имехин, гигроний — все это четвертичные аммониевые соли, и пахикарпин, пирилен и темехин — довольно сильные третичные основания (использующиеся в виде их солей с сильными кислотами).



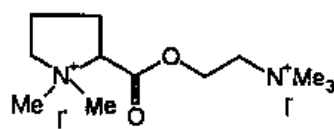
Бензогексоний



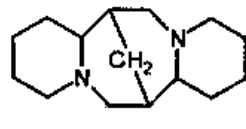
Пентамин



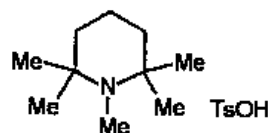
Имехин



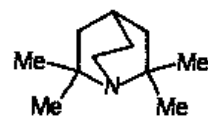
Гигроний



Пахикарпин



Пирилен

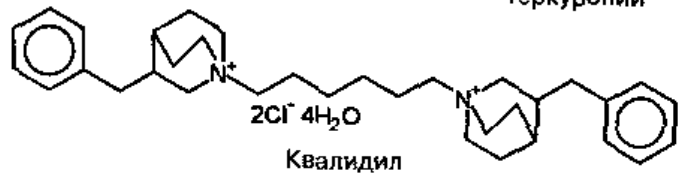
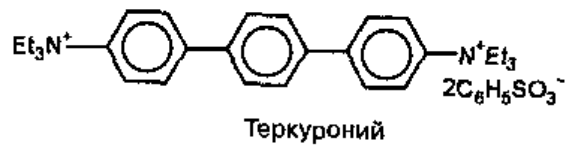
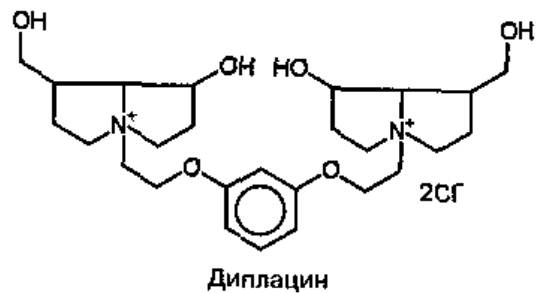
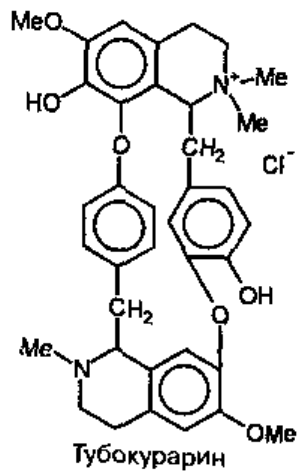


НВг

Темехин

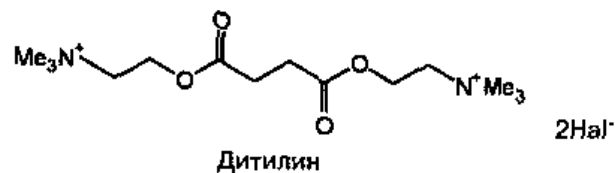
Применяют ганглиоблокаторы при гипертонических кризах (пентамин, бензоксоний), при отеке легких и мозга при высоком АД (пентамин, имехин), при необходимости вызвать искусственную гипотензию для обескровливания хирургического поля при операциях (гигроний, имехин), при лечении спазмов периферических сосудов (бензогексоний, пентамин, пахикарпин, пирилен), при язвенной болезни желудка (бензогексоний, пирилен, темехин). Кроме того, пентамин применяется для купирования острых приступов бронхиальной астмы, спазмах кишечника и желчных путей, почечной колике. В числе осложнений, к которым приводит применение ганглиоблокаторов, следует назвать ортостатический коллапс (резкое падение артериального давления при переходе больного из горизонтального в вертикальное положение), атонию кишечника и мочевого пузыря — нарушается моторная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта (запоры, вплоть до непроходимости), происходит задержка мочи — все это результат блокады парасимпатических ганглиев и, соответственно, сильного спазмолитического эффекта.

Другой тип н-холиноблокаторов — курареподобные препараты (периферические миорелаксанты) — эти препараты используются для расслабления скелетной мускулатуры, что часто необходимо при хирургическом вмешательстве. Использование никотиновых антагонистов позволяет достигнуть глубокого мышечного расслабления и снижения доз общих анестетиков. Различный механизм действия миорелаксантов позволяет разделить их на две основные группы — недеполяризующие и депполяризующие препараты. К числу недеполяризующих препаратов относятся тубокурарин, диплацин, теркуроний, квалидил и др. — все указанные препараты, как видно из приведенных ниже формул, являются моно- или бис-четвертичными аммониевыми солями. Тубокурарин и остальные миорелаксанты препятствуют депполяризации мембран ацетилхолином. В то же время эти препараты не оказывают никакого ацетилхолиноподобного действия. Они конкурируют с ацетилхолином за активные центры рецептора, но не препятствуют синтезу медиатора, его высвобождению и распаду. Взаимодействие ацетилхолина с рецептором исключается, в результате нервный импульс не вызывает депполяризации мембраны мышечного волокна. Конкуренция между препаратом и ацетилхолином за рецептор является обратимой и при увеличении количества ацетилхолина в синапсе (например, при введении ингибиторов ацетилхолинэстеразы) медиатор может вытеснить миорелаксант из активного центра рецептора и, образуя с ним комплекс, вызывать депполяризацию.



Из рассмотрения структур этих соединений очевидно, что ни их «катионные головки», ни в целом структурные особенности ни в коей мере не соответствуют представлениям о структуре активного центра холинорецептора. В настоящее время предполагается, что их эффекты обусловлены тем, что благодаря своим весьма «обширным» структурам, они просто «закрывают» углубление, где расположен связывающий участок холинорецептора и не допускают взаимодействия с ним ацетилхолина.

Другой класс антагонистов — деполяризующие мышечные релаксанты, главным представителем которых является дитилин.



Как видно из структуры, дитилин является «удвоенным» ацетилхолином и сохраняет тропность к рецептору и дает, по сравнению с медиатором, достаточно стойкую деполяризацию — он значительно медлен-

нее подвергается ферментативному разрушению. Поэтому, связываясь с н-холинорецептором скелетной мускулатуры, он возбуждает его, вызывая деполяризацию (в отличие от тубокуарина) постсинаптической мембраны, после кратковременного сокращения, мышечное волокно расслабляется, н-холинорецепторы становятся нечувствительными к медиатору. Действие дитилина заканчивается через 5–10 мин., за это время он вымывается из синапса и гидролизуется псевдохолинэстеразой (бутирил холинэстеразой). При внутривенном введении дитилин нарушает проведение нервно-мышечного возбуждения и используется для полного расслабления скелетных и дыхательных мышц. Применяется при эндоскопических процедурах (бронхо-, цистоскопия), кратковременных операциях, при различных видах наркоза (в комбинации с эфиром, закисью азота, фторотаном, барбитуратами).

## II-2.Б. Средства, действующие преимущественно на периферические адренергические, дофаминергические, серотонинергические процессы и антигистаминные препараты

### II-2.Б.1. Адреналин и адреномиметики

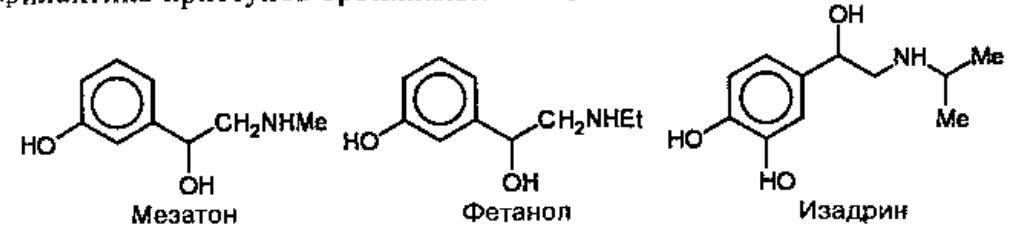
В предыдущих разделах довольно подробно рассматривался материал, касающийся препаратов, действующих на адренорецепторы (см. I-2.Д), типы и подтипы этих рецепторов, их функции и реакции на воздействие соответствующих лекарственных средств. Поэтому в данной главе будут обсуждены, в основном, проблемы, не затронутые ранее, и кратко дана информация о показаниях для применения средств, стимулирующих и блокирующих адренергические синапсы на периферии. Коль скоро речь идет об адреностимуляторах, следует несколько слов сказать о локализации адренорецепторов:  $\alpha_1$ -адренорецепторы локализованы в постсинаптических мембранах сосудов (возбуждение суживает сосуды кожи, слизистых оболочек, брюшной полости — один из результатов — повышение АД), желудочно-кишечного тракта (при возбуждении тонус и моторика кишечника снижается), в гладкой мускулатуре бронхов (стимуляция приводит к сокращению просвета в дистальных отделах дыхательных путей).  $\alpha_2$ -Адренорецепторы (пресинаптические) локализованы в норадренергических нервных окончаниях, во внутреннем слое сосудов. Кроме того,  $\alpha_2$ -рецепторы идентифицированы и на постсинаптических структурах сердца и сосудов. Существенно, что  $\alpha_2$ -рецепторы (в отличие от  $\alpha_1$ -рецепторов) не обязательно локализованы вблизи от норадренергических нервных окончаний и могут

подвергаться воздействию экзогенного норадреналина даже в большей степени, чем эндогенного нейромедиатора, высвобождающегося в синаптическую щель. При возбуждении пресинаптических  $\alpha_2$ -рецепторов угнетается сосудодвигательный центр, и снижается артериальное давление. Постсинаптические  $\beta_1$ -адренорецепторы локализованы в мышце сердца, возбуждение их приводит к повышению всех функций сердца — увеличивается частота и сила сердечных сокращений, возрастает потребление кислорода миокардом. Постсинаптические  $\beta_2$ -рецепторы находятся в мышцах бронхов, сосудах скелетной мускулатуры, мышц миометрия (мышечной оболочки матки). Возбуждение  $\beta_2$ -рецепторов приводит к расширению бронхов, сосудов скелетной мускулатуры, сердца, мозга, печени.

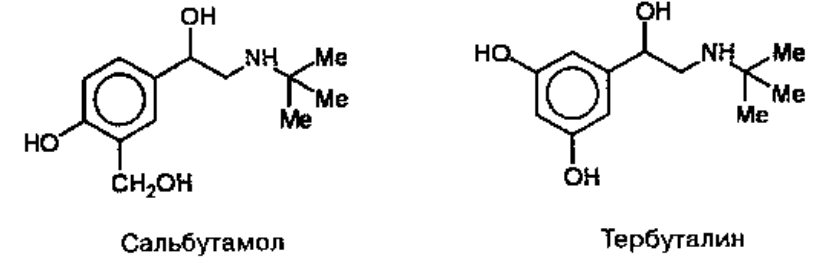


Адреналин оказывает влияние на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, меньше — скелетной мускулатуры, повышение артериального давления, учащение ритма и повышение сократимости сердца, увеличение силы и частоты сердечных сокращений, возбудимости и проводимости сердечной мышцы, расширение бронхов и т.д. Применяют адреналин при анафилактическом шоке (анафилаксия — вид аллергической реакции немедленного типа) и аллергическом отеке гортани, при приступах бронхиальной астмы, иногда при гипотонии, для расширения зрачка (без повышения внутриглазного давления), при остановке сердца. Раствор адреналина прибавляют к местным анестетикам для удлинения их действия и уменьшения кровотечений. Норадреналин (см. I-2.Д) ( $\alpha$ -адреномиметик) — отличается от адреналина сильным сосудосуживающим и прессорным действием. Применяют для повышения артериального давления при резком его снижении (из-за хирургических операций, травм, отравлений). Мезатон возбуждает  $\alpha_1$ -рецепторы, вследствие чего наблюдается прессорный эффект. Он меньше, чем для норадреналина и адреналина, но более длительный, т.к. мезатон, не являясь катехоламином, весьма незначительно дезактивируется под воздействием катехол-О-метилтрансферазы (фермента, метилирующего катехоламины, и вместе с моноаминооксидазой, разрушающего нейромедиатор — норадреналин).

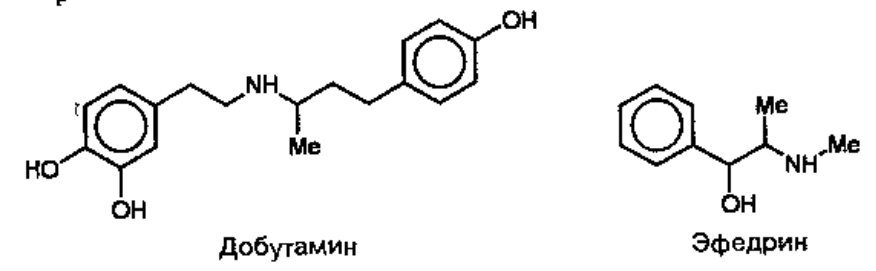
Мезатон применяют при гипотензии, для уменьшения воспалительных реакций (за счет сужения сосудов), для удлинения действия местноанестезирующих препаратов, для расширения зрачка. Для этих же целей применяют фетатол, который более длительно повышает АД. Изадрин — стимулятор  $\beta_1$ -рецепторов, основное назначение — купирование и профилактика приступов бронхиальной астмы.



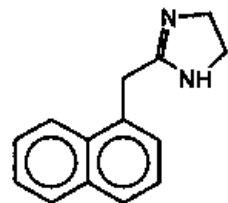
Аналогично используется и сальбутамол и тербуталин.



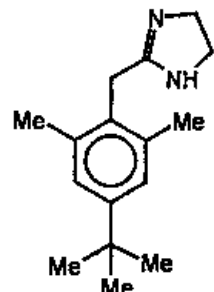
Сальбутамол применяется также для снижения тонуса и сократительной активности миометрия — профилактика привычного выкидыша и преждевременных родов. Добутамин является также стимулятором  $\beta_1$ -адренорецепторов, применяется как кардиотоническое средство при сердечной недостаточности. Эфедрин — стимулятор и  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов.



Применяют для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при ринитах (для этих же целей используют такие препараты, как нафтизин и ксилометазолин), при гипотонии, коллапсе, шоке (для повышения АД), в глазной практике для расширения зрачка, при бронхиальной астме и аллергических состояниях, таких как крапивница и сенная лихорадка.



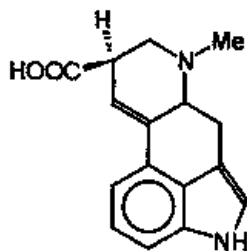
Нафтизин



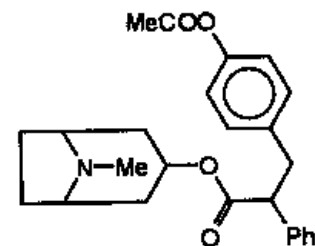
Ксилометазолин

### II-2.Б.2. Адреноблокаторы

Адреноблокаторы (адренолитики) связываются с активными центрами адренорецепторов и предотвращают возможность воздействия на эти центры медиатора — норадреналина и адреномиметиков. Понятно, что различаются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренолитики. Первые избирательно связываются с  $\alpha$ -рецепторами и на их фоне медиатор — норадреналин и мезатон (адреномиметик) не повышают АД, т.е. не способны выполнять свои физиологические функции. К  $\alpha$ -адренолитикам относятся производные алкалоидов спорыньи, в основе химического строения которых — *D*-лизергиновая кислота.

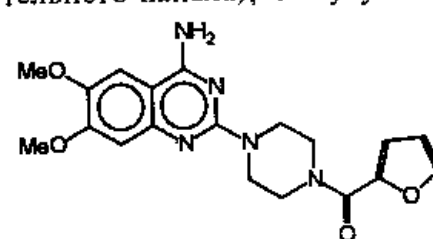
*D*-лизергиновая кислота

Из синтетических  $\alpha$ -адреноблокаторов отметим фентоламин (см I-2.Ж), тропafen (неизбирательные блокаторы, действующие на  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторы), которые применяются для профилактики и купирования гипертонических кризов, при нарушениях периферического кровоснабжения. Избирательные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы — празозин и доксазозин (см I-2.Ж), которые применяются для лечения гипертонической болезни — они ингибируют стимулирующий эффект норадреналина на  $\alpha$ -рецепторы сосудов — отсюда расширение периферических сосудов и понижение давления.

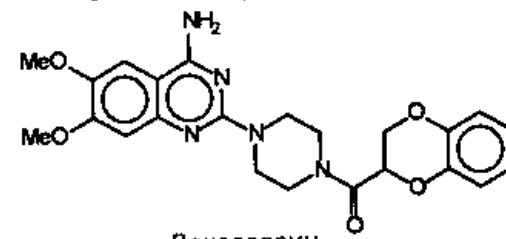


Тропафен

Недостатком празозина является быстрое снижение АД после первого приема, которое может привести к коллапсу — необходима большая осторожность в начале лечения — на первом этапе применяются минимальные дозы. Доксазозин длительно снижает давление, его принимают один раз в сутки, препарат улучшает липидный обмен. Доксазозин находит все более широкое применение при аденоме предстательной железы (доброкачественная опухоль, характерная для более чем 50% мужчин выше 60-летнего возраста) — блокада  $\alpha_1$ -рецепторов приводит к сокращению простаты и увеличению просвета уретры (мочеиспускательного канала), что улучшает динамику мочеиспускания.



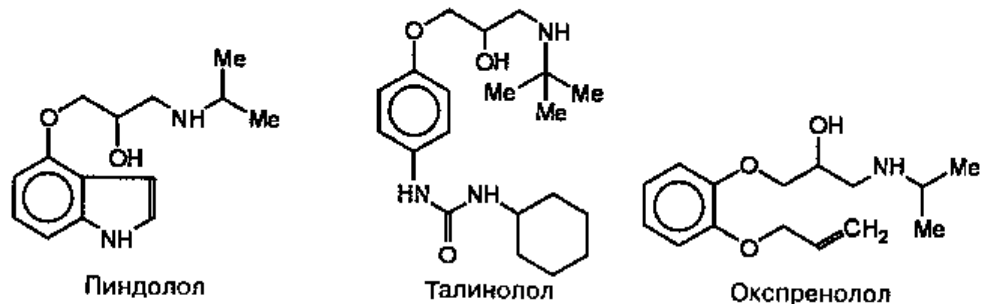
Празозин



Доксазозин

$\beta$ -Адреноблокаторы — препараты, имеющие очень большое значение для лечения нарушений сердечного ритма, ишемической болезни сердца, гипертонии. Определенная информация об этой группе соединений уже обсуждалась выше. Указывалось уже, что различают  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы. В волокнах полосатых мышц (например, мышц диафрагмы и мышцы матки) отсутствует симпатическая иннервация, т.к. они содержат только  $\beta_2$ -рецепторы. Поэтому на них сильно действует гормон — адреналин и в значительно меньшей степени нейромедиатор норадреналин. Наоборот, ткани с симпатической иннервацией (мышцы сердца, двенадцатиперстной кишки) содержат больше  $\beta_1$ -, чем  $\beta_2$ -адренорецепторов. В настоящее время используются неизбирательные адренолитики ( $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокаторы), такие как пропранолол (анаприлин) (см. стр. I-2.Ж), пиндолол, окспренолол и кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы — атенолол, метопролол (см. I-2.Ж), талинолол.





При рассмотрении действия неизбирательного  $\beta$ -адреноблокатора — анаприлина обращают на себя внимание три направления его действия (в той или иной мере характерные для  $\beta$ -адреноблокаторов вообще). Во-первых, это соединение, обладая высокой липофильностью ( $P$  октанол/вода равно 3,6), проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг и оказывает, хотя и слабое, действие на центральную нервную систему. Во-вторых, оно отчетливо воздействует на  $\beta_1$ -рецепторы сердца, уменьшая частоту сердечных сокращений. В-третьих, взаимодействуя с  $\beta_2$ -рецепторами мышц сосудов, препарат вызывает их расслабление. Анаприлин, пиндолол, окспренолол применяют при ишемической болезни сердца, нарушении сердечного ритма, при гипертонической болезни.

Кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы применяют, в общем, по тем же показаниям, как и неизбирательные. Однако, в связи с избирательностью действия на  $\beta_1$ -рецепторы атенолол, например, лучше переносится и может назначаться больным со склонностью к бронхоспазму, спазму периферических сосудов, в этом случае при применении избирательных блокаторов риск меньше, чем для неизбирательных, т.к. последние сами вызывают спазмы гладких мышц бронхов из-за связывания с  $\beta_2$ -рецепторами (см. I-2.Ж). Суммируя весь приведенный материал, можно констатировать, что в лечении ишемической болезни сердца  $\beta$ -блокаторы занимают сейчас ведущее место. Снижение симпатической иннервации приводит к снижению возбудимости и сократительной способности миокарда и в то же время экономизации его работы за счет уменьшения потребности в кислороде. Особенно полезны эти препараты при физических и эмоциональных нагрузках.

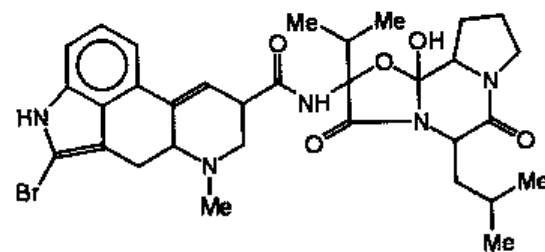
И несколько слов о «гибридных» ( $\beta + \alpha$ )адреноблокаторах — лабеталолу (см. I-2.Ж) и проксодололу (см. I-2.Ж). Сочетание взаимодействия с обоими типами рецепторов обеспечивает сочетание  $\beta$ -адреноблокирующего и периферического вазодилаторного эффектов — отсюда надежный и быстрый антигипертензивный эффект и компенсация побочных эффектов. Проксодолол, кроме того, применяется в

офтальмологической практике, содержащие его глазные капли применяют для снижения внутриглазного давления.

### II-2.Б.3. Дофамин и дофаминергические препараты

О дофаминовых рецепторах см. I-2.Ж. Синтетически полученный дофамин находит в последнее время применение в качестве лекарственного препарата. Под его влиянием происходит сужение периферических сосудов, повышение АД, усиливаются сердечные сокращения, увеличивается сердечный выброс. Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает действия на ЦНС. Применяют его при различных шоковых состояниях (например, кардиогенный, травматический, послеоперационный шок), применяют, также, для улучшения гемодинамики при острой сердечной и сосудистой недостаточности. При купировании гипертонического криза имеется возможность развития угрожающей гипотензии — дофамин в этих случаях является наиболее эффективным вазопрессорным средством. Больным в коматозном состоянии при оказании помощи, направленной на поддержание дыхания и кровообращения показаны кардиостимуляторы, плазмозаменители; при этом эффективно и введение дофамина.

Специфическим агонистом  $D_2$ -рецепторов является бромокриптин (влияющий, правда, и на норадренергическую и серотонинергическую системы) — он оказывает рвотное действие (как апоморфин). Гипотензивное действие бромокриптина связано с его влиянием на ЦНС.

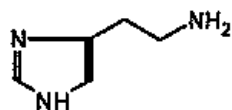


Бромокриптин

Бромокриптин применяется в акушерской и гинекологической практике для подавления послеродовой лактации, восстановления функции яичников. Предложено применение бромокриптина при паркинсонизме, что связано с его агонистическим эффектом по отношению к дофаминовым  $D_2$ -рецепторам.

### II-2.Б.4. Гистамин и антигистаминные препараты

Гистамин (о Н-рецепторах см. I-2.Ж) обладает высокой активностью. В физиологических концентрациях он необходим для поддержания нормального функционирования организма.



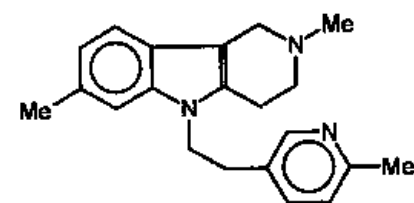
Гистамин

В больших концентрациях он вызывает ряд эффектов — расширение капилляров и повышение их проницаемости, приводящее к снижению количества циркулирующей крови и падению артериального давления. Отсюда возможна недостаточность кровоснабжения органов и тканей, что может привести к шоку, потере сознания. Гистамин вызывает повышение тонуса гладких мышц, усиление секреции желудочного сока, увеличение выброса адреналина и глюкокортикоидов. Гистамин играет главную роль в возникновении аллергических заболеваний. Его высвобождение определяется соотношением в клетке цАМФ и цГМФ, из которых первый ингибирует, а второй стимулирует высвобождение гистамина. Аллергия — это состояние повышенной чувствительности организма к антигенам (органическим веществам, способным при поступлении в организм вызывать ответную реакцию — образование антител — сложных белков, препятствующих размножению микроорганизмов или способствующих нейтрализации выделяемых микроорганизмами токсических соединений). Причиной развития аллергии являются антигены (аллергены), вызывающие состояние повышенной чувствительности организма. Они могут быть экзо- или эндогенной природы. Антигены вызывают образование в организме антител (сенсibilизация организма), и взаимодействие антиген-антитело может вызвать аллергическую реакцию. Клеточные антитела вызывают реакции замедленного (дерматиты, аутоимунные реакции), а свободные антитела — реакции немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница и др.). Образование комплекса антиген-антитело стимулирует ферментативные процессы, которые обеспечивают высвобождение гистамина (а также брадикинина и др.) и обусловленные этим аллергические реакции. При аллергиях немедленного типа используют противогистаминные средства и препараты, препятствующие высвобождению и тормозящие активность гистамина и других «медиато-

ров» аллергии и воспаления. Гистаминовые рецепторы локализованы в ЦНС, сосудах, сердце, бронхах, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, желчном пузыре, матке, в эндокринной системе, т.е. фактически находятся в организме повсеместно.

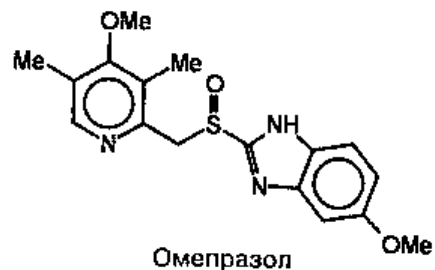
Блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов (большая часть структурных формул этих препаратов приведена в I-2.Ж) уменьшают реакцию организма на гистамин (конкуренция с ним за рецепторы на клеточных мембранах), снимают вызываемый им спазм гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров, предупреждают отеки тканей, предупреждают или облегчают развитие аллергических заболеваний. Большинство рассматриваемых препаратов — димедрол, тавегил, супрастин, кларитин, в меньшей степени фенкарол и бикарфен — оказывают седативное действие.

В ряде случаев этот эффект (и сопряженное с ним снотворное действие) ограничивает возможность использования этих препаратов в амбулаторных условиях. Основной эффект этих лекарственных средств — лечение аллергических заболеваний, при этом воздействия на высвобождение и содержание гистамина в тканях они фактически не оказывают. В этом отношении фенкарол отличается по механизму действия, т.к. он не только блокирует  $H_1$ -рецепторы, но уменьшает содержание гистамина, т.к. является стимулятором фермента — диаминооксидазы (ДАО), который инактивирует гистамин по окислительному механизму, подобно тому как MAO инактивирует катехоламины. Из не названных еще препаратов отметим отдельно димебон, обладающий не только выраженным антигистаминным, но и антисеротониновым действием.



Димебон

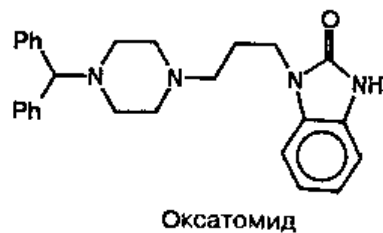
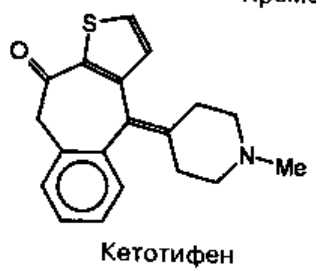
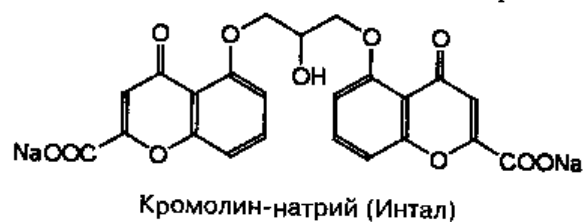
Стимуляция гистаминовых  $H_2$ -рецепторов вызывает значительное усиление секреции желудочного сока. Поэтому именно антагонисты  $H_2$ -рецепторов являются в настоящее время основными противоязвенными препаратами. Это — циметидин, ранитидин, фамотидин (см. I-2.Ж).



Препараты циметидин, ранитидин, фамотидин применяются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и других состояний, требующих снижения гиперсекреции желудочного сока. Они могут использоваться совместно с антацидами и холинолитиками.

Препарат омепразол не является  $H_2$ -блокатором. Это представитель новой группы высокоэффективных лекарственных средств с выраженным противоязвенным эффектом. Омепразол — сильный ингибитор желудочной секреции за счет блокады  $H^+/K^+ATP$ азы секреторной мембраны париентальных (тесно связанных со стенкой тела) клеток и активности «протонного насоса». Этим путем предотвращается доступ кислотных агентов в полость желудка и ингибирование образования в нем кислотной среды. Существенно, что будучи липофильным соединением, омепразол накапливается в клетках слизистой оболочки желудка, оказывает цитопротекторное действие и защищает слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки.

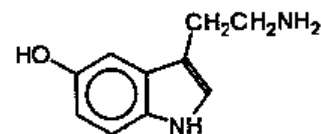
Некоторые препараты, не препятствуя взаимодействию гистамина с  $H_1$  и  $H_2$ -рецепторами и не влияя на биосинтез гистамина оказывают ингибирующее действие на его высвобождение, достигая в ряде случаев того же эффекта, что и блокаторы  $H$ -рецепторов. К этим препаратам относятся кромолин-натрий (интал), кетотифен и оксатомид



Кромолин-натрий — важное средство для профилактики и лечения бронхиальной астмы и бронхоспастических состояний. Это препарат, блокирующий выход медиатора из тучных клеток (клетки соединительной ткани, выделяющие физиологически активные вещества, в частности гистамин). Он ингибирует активность фосфодиэстеразы, что сопровождается накоплением цАМФ и стабилизацией мембраны тучных клеток. Последнее приводит к задержке высвобождения из них медиаторных веществ. Препарат применяется также при аллергическом рините, конъюнктивите и т.п. Аналогичными свойствами обладает также кетотифен — этот препарат, однако, в какой-то мере блокирует к тому же  $H_1$ -рецепторы. Оксатомид также блокирует высвобождение гистамина (и серотонина) из тучных клеток и оказывает антиаллергическое действие. Применяется для лечения аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы, пищевой аллергии и для купирования острых аллергических реакций (приступы бронхиальной астмы, аллергический шок).

#### II-2.Б.5. Серотонин, серотонинергические и антисеротониновые препараты

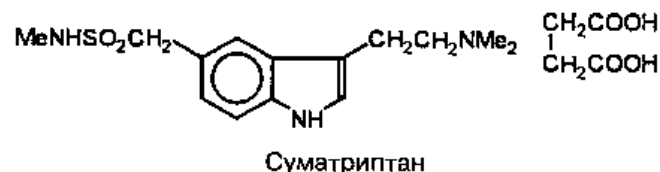
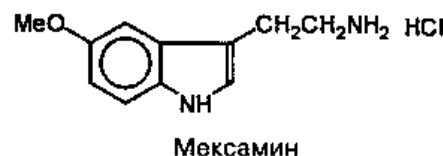
По современным представлениям многие психотропные препараты оказывают свое фармакологическое действие благодаря, по крайней мере частично, взаимодействию с серотониновыми рецепторами (см 1 2.Ж) В частности, это, по-видимому, относится к каталептогенному эффекту нейролептиков, действию различных антидепрессантов; возможно серотониновые нейроны принимают участие в регуляции артериального давления.



Серотонин-5-Гидрокситриптамин  
Серотониновые рецепторы обозначаются буквами  $5HT$   
(от английского Hydroxy Tryptamine)

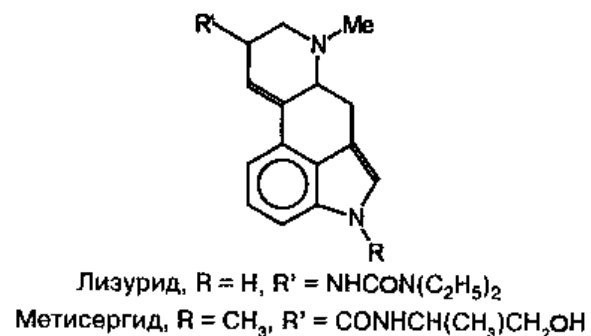
Периферическое действие серотонина приводит к сокращению гладких мышц матки, кишечника, бронхов, других гладкомышечных органов, сужению кровеносных сосудов. Серотонин является одним из «медиаторов воспаления», оказывает выраженное отечное действие при местном применении, укорачивает время кровотечения, повышает агрегацию тромбоцитов. При этом агрегация тромбоцитов вызывает высвобождение из них серотонина. Сам серотонин (в виде адипината) применяется в качестве антигеморрагического средства за счет

периферического сосудосуживающего действия и способности стимулировать агрегацию тромбоцитов и укорачивать время кровотечения. К числу агонистов серотониновых рецепторов принадлежат близкие ему по структуре мексамин и суматриптан:



Подобно серотонину, мексамин вызывает сужение кровеносных сосудов и сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов. Особенность действия этого препарата — радиозащитный эффект. Мексамин применяют для профилактики общей лучевой реакции при лучевой терапии. Антимигренозное действие суматриптана связано с его влиянием на серотониновые рецепторы мозга. Селективная стимуляция этих специфических серотониновых рецепторов уменьшает пульсацию мозговых сосудов и связанную с ними головную боль. Препарат уменьшает также тошноту, рвоту, сопутствующие приступам мигрени.

Профилактика мигрени характерна и для некоторых серотониновых антагонистов — пизотифена, лизурида и метисергида.



Применяющийся для лечения артериальной гипертензии, купирования гипертонических кризов, нарушениях периферического кровообращения и тромбоза препарат кетансерин является специфическим антагонистом 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов (а также блокаторм α<sub>1</sub>-адренергических рецепторов).



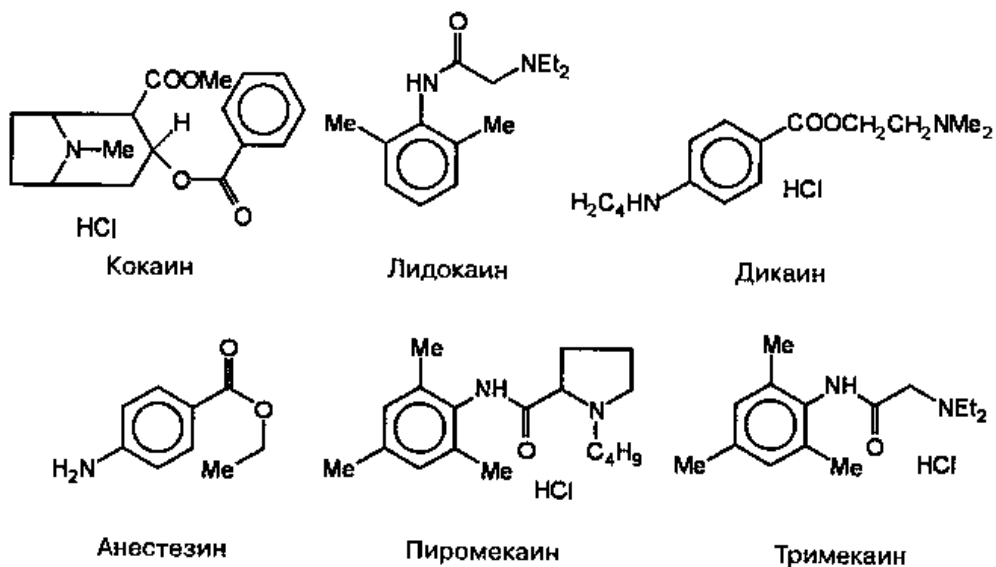
### II-3. Средства, действующие преимущественно в области чувствительных (афферентных) нервных окончаний

#### II-3.A. Местноанестезирующие препараты

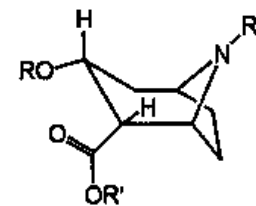
Результатом взаимодействия местноанестезирующих средств с чувствительными нервными окончаниями или проводниками нервных импульсов является потеря чувствительности — анестезия. Местная анестезия протекает без выключения сознания, отключая поток импульсов от болезненного органа к ЦНС. Местные анестетики должны отличаться избирательностью и большой широтой действия, иметь низкую токсичность, не обладать раздражающим эффектом, давать необходимое обезболивание тканей во все время проведения операции. Химически эти соединения являются либо сложными эфирами, либо амидами, содержащими основную аминогруппу. Обычно это водорастворимые соли органических оснований, которые легко диффундируют в ткани, где они находятся в равновесии со своими основаниями, последние переходят в липидную фазу, которой богата нервная ткань. Анестетики в виде оснований накапливаются в мембранах нервных волокон. Механизм действия местных анестетиков определяется нарушением электрохимических процессов в нервах или нервных волокнах. Эти процессы осуществляют транспорт ионов через мембрану и проведение нервных импульсов. Внутри клетки pH ниже, чем снаружи, т.е. среда более кислая и местные анестетики там в большей степени соли и их катионы связываются с мембранными рецепторами. Проницаемость клеточной мембраны для ионов (особенно для Na<sup>+</sup>) падает, заряд мембраны стабилизируется и потенциал действия и деполяризации не реализуются — нервный импульс невозможен и болевые импульсы не поступают с периферии в ЦНС — отсюда обезболивание. Активность препарата находится в отчетливой зависимости от степени ионизации, коэффициента распределения между жировой и водной фазами и прочности связывания с белками мембран нервного волокна.

При прочих равных условиях местный анестетик более эффективен при меньшей основности и большей степени связывания с белками мембраны. Виды анестезии: поверхностная — достигается нанесением анестетика на слизистую оболочку, раневую поверхность и т.д.; инфильтрационная — послойное пропитывание тканей раствором местных анестетиков, проводниковая — достигается введением анестетика по ходу нерва, при этом блокируется проведение импульсов по нервному стволу.

Для поверхностной анестезии используют кокаин, дикаин, анестезин, пиромекаин.



Для инфильтрационной и проводниковой анестезии применяют новокаин (формулу см. 1-2 В), тримекаин, лидокаин, мепивакаин, бупивакаин и ультракаин.



Соединение	R	R'	R''	Местноанестезирующая активность
Экгонин	H	H	CH <sub>3</sub>	Не активен
Метилэксгонин	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Не активен
Бензоилэксгонин	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	CH <sub>3</sub>	Не активен
Сложные эфиры бензоилэксгонина (в том числе кокаин)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	CH <sub>3</sub> C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	Проявляют активность близкую к активности кокаина
Сложные эфиры метилэксгонина	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Не активны
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
	3-NO <sub>2</sub> -Ph-CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
	3-NH <sub>2</sub> -Ph-CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Слабая активность
Норкокаин	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	Более активен, но и более токсичен, чем кокаин
Четвертичная соль	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> X	Не активен

Кокаин — первое природное соединение, у которого обнаружена местноанестезирующая активность. Именно поэтому была проделана огромная работа по изучению различных аналогов кокаина и соединений, родственных кокаину. В настоящее время из-за высокой токсичности кокаин применяется крайне ограниченно, в основном его используют как поверхностный анестетик для конъюнктивы и роговицы, слизистых оболочек полости рта, гортани, пульпы зуба. Сопоставление активности и структур ряда соединений приведено выше в таблице.

Анестезин — активное поверхностное анестезирующее средство. Новокаин и сейчас широко используют для местной анестезии — главным образом для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Новокаин расширяет сосуды, поэтому его сочетают с сосудосуживающими веществами (адреналин), что усиливает и удлиняет анестезию и

уменьшает кровотечения (капиллярные) во время операции. Дикаин существенно активнее, но и токсичнее новокаина, так же как новокаин расширяет сосуды (используют с адреналином), используется только для поверхностной анестезии.

Тримекаин вдвое активнее новокаина, действует быстрее и длительнее. Используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Лидокаин имеет высокий коэффициент распределения  $R$ , хорошо проникает через фосфолипидные мембраны клеток, применим для всех видов местного обезболивания. Действует сильно и длительно, проявляет успокаивающий, болеутоляющий и антиаритмический эффекты (как антиаритмик его используют, например, в острой стадии инфаркта миокарда). Пиромекаин обладает раздражающим (ткани) действием, используется только для поверхностной анестезии. Ультракаин — один из наиболее активных местных анестетиков. Препарат действует быстро, длительно (за счет образования прочных связей с рецепторными белками), обладает высокой диффузионной способностью и низкой токсичностью, что позволяет использовать его в практике детской стоматологии. Ультракаин расширяет сосуды и применяется вместе с адреналином. Аллергические реакции при его применении почти не наблюдаются. Следует отметить, что при аллергии у пациента на все местные анестетики можно использовать антигистаминные препараты — димедрол, дипразин, супрастин (см. I-2.Ж).

## II-4. Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему

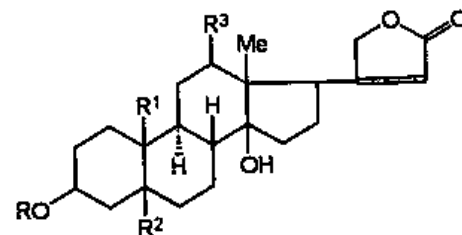
### II-4.A. Кардиотонические средства

#### II-4.A.1. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — сложные соединения (не содержащие азота) растительного происхождения, обладающие кардиотонической активностью, которые и сейчас остаются важной группой лекарственных средств, применяемой для лечения острой и хронической сердечной недостаточности, вызываемой ослаблением функции миокарда и, соответственно, декомпенсации деятельности сердца. Если сердце расходует слишком много энергии и кислорода для выполнения обычной работы, нарушается белковый и липидный обмен, нарушается кровообращение, повышается венозное давление, нарастает венозный застой, гипоксия, возникает тахикардия (учащение сердечных сокращений), замедляется коронарный кровоток, появляются отеки, уменьшается диурез. Для нормализации деятельности миокарда и применяются сер-

дечные гликозиды, которые взаимодействуя с  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой мышечных клеток сердца, снижают активность фермента, изменяется ионный баланс в миокарде, что, в конечном итоге, приводит к повышению содержания в нем  $\text{Ca}^{2+}$ , а это, в свою очередь, способствует образованию сократительного белка (актомиозина), необходимого для сердечного сокращения. Сердечные гликозиды нормализуют метаболические процессы и энергетический обмен в сердечной мышце, что создает условия для восстановления энергозатрат.

Структура сердечных гликозидов может быть изображена общей формулой



Где  $R$  — остаток углевода

$R^1 = \text{H}$  или  $\text{CH}_3$  (иногда другие группы в строфантинидина ацетате —  $\text{CHO}$ .)

Прада этот препарат не содержит сахара, для него  $R = \text{COCH}_3$ )

$R^2 = \text{H}$  или  $\text{OH}$

$R^3 = \text{H}$  или  $\text{OH}$

Установлено, что специфическая кардиотоническая активность гликозидов определяется только структурой агликона, а сахарные остатки оказывают влияние на их растворимость, транспорт через клеточные мембраны, способность связываться с белками плазмы и тканей и токсикологические эффекты.

Основными показаниями к назначению сердечных гликозидов являются острая и хроническая сердечная недостаточность, мерцание и трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия (аритмия сердца, характеризующаяся приступами резкого учащения сердечных сокращений при сохранении равных промежутков между ними).

Один из главных гликозидов наперстянки — дигитоксин, из наперстянки шерстистой — целанид.

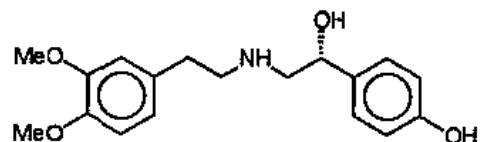
#### II-4.A.2. Негликозидные синтетические кардиотоники

Сердечные гликозиды, хотя и весьма эффективны, но применение их ограничено из-за малой широты терапевтического действия и большого количества побочных явлений. Их основной недостаток — кумуляция (накопление) в сердечной мышце и её отравление. Поэтому в

настоящее время идет интенсивный поиск синтетических средств негликозидной природы, которые обладали бы большей широтой терапевтического действия и эффективностью при разных видах застойной сердечной недостаточности. Застойная сердечная недостаточность — основная причина заболеваемости и смертности (в развитых странах ей страдает порядка 15 млн. человек).

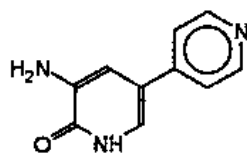
Помимо сердечных гликозидов для лечения этих заболеваний используются катехоламины (дофамин и добутамин, см. I-2.Ж).

В последние годы синтезирован ряд стимуляторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, активных перорально — например, денопамин, — но к ним развивается привыкание.

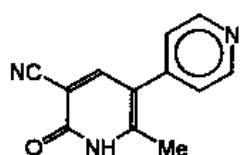


Денопамин

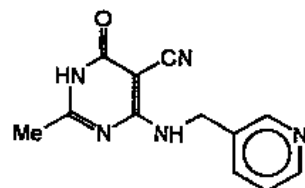
Для уменьшения нагрузки применяют также диуретики (дихлотиазид, циклометиазид, фуросемид и др., см. ниже) и прямые вазодилататоры (апрессин и др., см. I-2.А). Недостатки катехоламинов — кратковременность действия, неэффективность при оральном использовании, аритмогенное действие, повышенная потребность кислорода для миокарда. Синтетические кардиотоники нового поколения — амринон, милринон, пелринон, эноксимон, сульмазол, адибендин, CI-914 и CI-930.



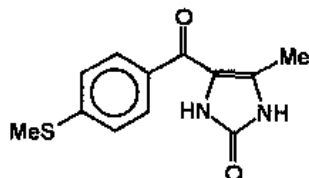
Амринон



Милринон



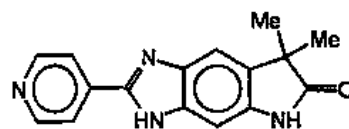
Пелринон



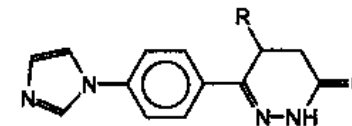
Эноксимон



Сульмазол



Адибендин

CI-914 (R = H)  
CI-930 (R = Me)

Механизм кардиотонического действия (положительного инотропного действия) синтетических негликозидных кардиотоников не связан ни со стимуляцией адренорецепторов и гистаминовых  $H_2$ -рецепторов сердца, ни с высвобождением катехоламинов и гистамина, ни с ингибированием  $Na^+/K^+$ -АТФазы; они не влияют на высвобождение и захват  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме. Сейчас считают, что один из основных механизмов кардиотонического и сосудорасширяющего действия кардиотоников негликозидной и некатехоламиновой структуры — ингибирование цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы (PDE 3) (осуществляющей гидролиз цАМФ в 5-АМФ) миокарда и сосудов. Накапливаясь цАМФ, способствует повышению содержания свободного  $Ca^{2+}$ , играющего наряду с АТФ ключевую роль в сокращении мышцы сердца. В 1984 году была предложена «пятиточечная модель», согласно которой в структуре кардиотоников должны присутствовать:

- а) сильный карбонильный диполь на одном конце молекулы;
- б) наличие соседнего слабокислого фрагмента, например, протона в амидной группе  $HN-C=O$ ;
- в) липофильная область (например,  $CH_3$ -группы);
- г) основной центр или Н-связывающий акцептор на противоположном по отношению к карбонилу конце молекулы;
- д) общая плоскостная (или близкая к плоскостной) топография.

Надо отметить, что большинство изображенных выше формул кардиотоников хорошо согласуется с этими представлениями «пятиточечной модели».

Несколько слов о конкретных препаратах — амринон и милринон оказывают положительное инотропное, а также сосудорасширяющее действие, у больных застойной сердечной недостаточностью под их влиянием увеличивается сердечный выброс, понижается давление в легочной артерии, уменьшается периферическое сосудистое сопротивление. Оба препарата, к сожалению, предназначены только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности. Безусловно требуются дальнейшие усилия для получения более эффективных негликозидных и некатехоламиновых кардиотоников.

### II-4.Б. Антиаритмические препараты

Современная классификация разделяет антиаритмические средства на следующие 4 класса:

I класс — мембраностабилизирующие средства (хинидиноподобные)

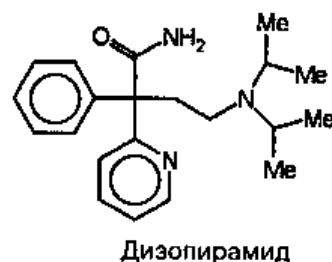
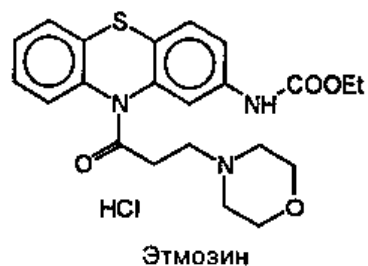
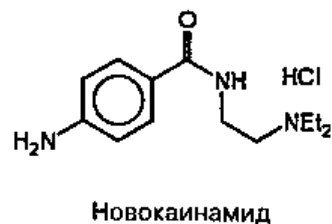
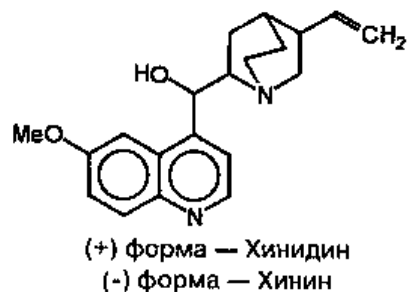
II класс —  $\beta$ -адреноблокаторы

III класс — препараты, замедляющие реполяризацию (амиодарон)

IV класс — антагонисты ионов кальция (блокаторы кальциевых каналов)

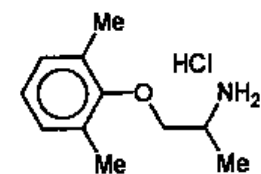
I класс разделяют еще на подгруппы — подгруппа IA включает хинидин, новокаиинамид, этмозин, дизопирамид.

Хинидин — это алкалоид, содержащийся в коре хинного дерева и он является диастереоизомером хинина.



Хинидин — первый антиаритмический препарат I класса, остальные препараты этого класса (и подгруппы IA) близки к нему по действию. Хинидин снижает скорость прохождения ионов натрия и кальция через клеточную мембрану, снижает возбудимость миокарда и замедляет проводимость по предсердно-желудочковому пучку. Препарат блокирует передачу возбуждения в окончаниях волокон блуждающего нерва в сердце. Хинидин обладает сильной антиаритмической активностью и применяется для купирования приступов и профилактики мерцательной аритмии.

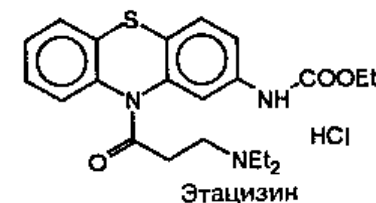
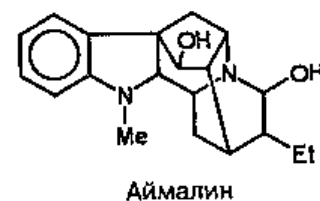
Следующая подгруппа IB — это местные анестетики (см. II-3A) лидокаин, тримекаин, пиромекаин, а также дифенин (см. II-1.В) и мексилетин.



Мексилетин

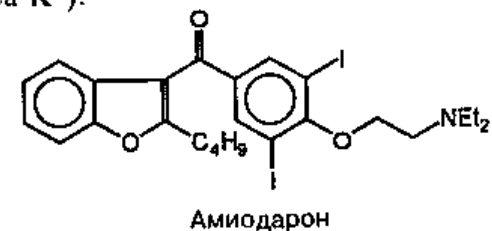
Последний вызывает антиаритмический эффект, подобно лидокаину и некоторым другим местным анестетикам. Подавляет быстрый трансмембранный ток калиевых ионов (в отличие от процесса передачи ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  препаратами группы хинидина), оказывает сильное мембраностабилизирующее действие. Применяется при различных видах аритмий, в частности, желудочковых аритмиях после инфаркта миокарда, для профилактики фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда, при аритмиях из-за передозировки сердечных гликозидов.

Наконец, подгруппа IC — аймалин, этацизин.



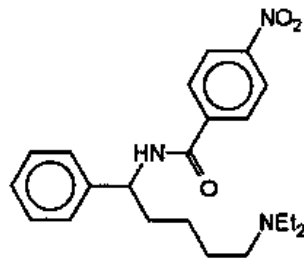
Препараты подгруппы IC, например, аймалин, подавляют ток ионов натрия через «быстрые» натриевые каналы клеточной мембраны. Применяются для купирования острых приступов мерцательной аритмии и пароксизмальной тахикардии.

Препараты II класса ( $\beta$ -адреноблокаторы) подробно обсуждались выше. Здесь отметим, что они, уменьшая влияние на сердце адренергических импульсов, обладают определенным антиаритмическим действием, в частности, за счет уменьшения скорости проведения возбуждения (что связано со снижением скорости транспорта  $\text{Na}^+$  и повышением скорости переноса  $\text{K}^+$ ).





Основным препаратом — антиаритмиком III класса является амиодарон, который увеличивает продолжительность потенциала действия, блокирует калиевые каналы кардиомиоцитов, замедляет проведение импульса по всем участкам проводящей системы сердца. К III классу антиаритмиков принадлежит новый лекарственный препарат нибентан.



Нибентан

Препараты IV группы — антагонисты ионов кальция будут специально рассмотрены ниже. Как видно из изложенного материала, в механизме действия всех антиаритмиков ведущую роль играет их влияние на потенциалы клеточных мембран, транспорт через них катионов натрия, калия, кальция и зависящие от этого электрофизиологические процессы в миокарде.

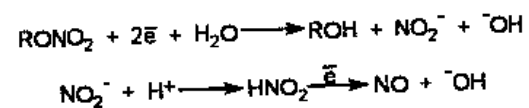
#### II-4.В. Средства, улучшающие кровоснабжение органов и тканей

Кровоснабжение и метаболизм в миокарде являются важнейшими факторами, обеспечивающими нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Их нарушения приводят к ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркту миокарда (инфаркт — очаг омертвления в тканях из-за нарушения кровоснабжения при спазме, тромбе). Ишемия — обескровливание в результате функционального спазма или органического сужения или закрытия питающего сосуда. Одна из форм проявления ИБС — стенокардия (от греческого *stenos* — узкий, *kardia* — сердце), выражающаяся в приступах давящих болей в центре или левой стороне груди. Отсюда, необходимость широкого применения средств, влияющих на основные звенья этих заболеваний, в том числе таких, которые уменьшают нагрузку на миокард, снижают потребность сердца в кислороде и улучшают протекание метаболических процессов.

Такие средства называются антиангинальными (*angina pectoris* — стенокардия, грудная жаба, *angina* — удушье). Для купирования приступов стенокардии используются органические нитраты, в первую очередь нитроглицерин и, кроме него, изосорбид мононитрат, нитросор-

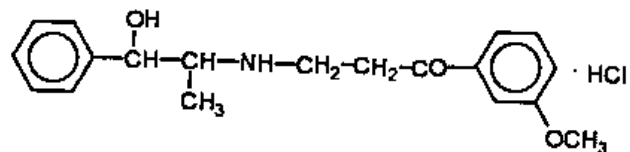
бид, эринит (формулы см. I-2 З). Влияние нитроглицерина выражается в уменьшении периферического сосудистого сопротивления, релаксации сосудов, разгрузке миокарда, снижению его потребности в кислороде и его энергетических затрат. Нитраты чрезвычайно важны при лечении стенокардии. Сейчас полагают, что их действие обусловлено несколькими причинами: они вызывают расширение артериол, снижают периферическое сосудистое сопротивление, экономизируют работу сердца, уменьшают потребность миокарда в кислороде. Они вызывают расширение периферических сосудов, устраняют спазм коронарных артерий, способствуют перераспределению крови в миокарде, улучшая кровоснабжение ишемизированных зон.

Выше уже подробно обсуждалась роль оксида азота, как жизненно важного эндогенного соединения (см. I-2.3). Сегодня, по-видимому, уже не вызывает сомнений, что основная функция нитратов — являться донорами оксида азота в организме. Весьма обоснованным представляется заключение, что спазм коронарных сосудов обусловлен снижением высвобождения NO в эндотелии и органические нитраты являются средством, увеличивающим содержание NO в организме. Высвобождение оксида азота вызывает расширение не только коронарных, но и других кровеносных сосудов (сосудов мозга, периферических сосудов). Отметим, что нитраты — источники NO — оказывают спазмолитическое действие на различные мышцы (желудочно-кишечного тракта, желчных путей, мочеточников, бронхов). Трансформация нитратов в NO требует процесса восстановления, которое, вероятно, и *in vitro* и *in vivo* протекает по следующей общей схеме ( $\bar{e}$  — электрон, перенос электронов — обязательная стадия восстановительного процесса):

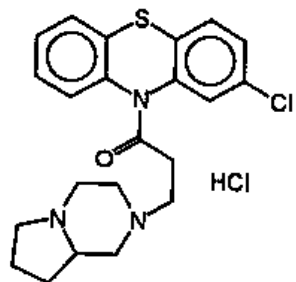


При рассмотрении проблем, связанных с применением нитратов в кардиологической практике, необходимо остановиться на явлении толерантности, развивающейся при их повторном назначении. Развитие сосудистой толерантности к нитратам объясняют тем, что либо гладкомышечные клетки сосудистой стенки по не вполне ясным причинам прекращают превращать нитраты в оксид азота, либо вырабатывается ускоренная инактивация оксида азота вазоконстриктором — эндотелином-1 и супероксид-анионом.

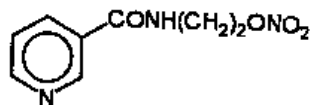
Из других антиангинальных средств отметим оксифедрин, нонахлзин, никорандил (последний, также является органическим нитратом).



Оксифедрин

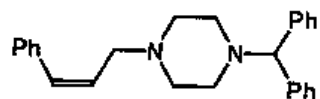


Нонахлазин

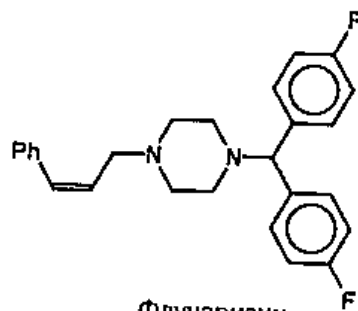


Никорандил

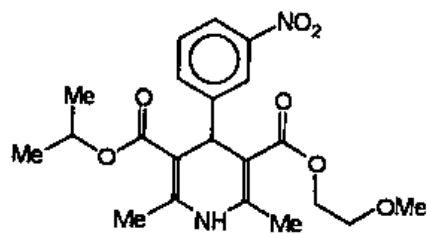
В заключение этого раздела — короткая информация о средствах, улучшающих мозговое кровообращение. Это циннаризин (стугерон), флунаризин, нимодипин, кавинтон (винпоцетин).



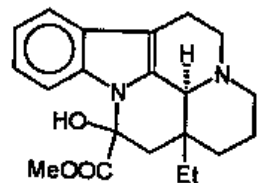
Циннаризин



Флунаризин



Нимодипин



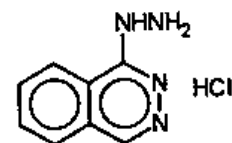
Винпоцетин

Из препаратов, расширяющих сосуды мозга, можно назвать нитраты, спазмолитики типа папаверина и дибазола (см. ниже), антагонисты ионов кальция (последующий материал). Указанные здесь средства положительно влияют на мозговое, периферическое и коронарное кровообращение, улучшают микроциркуляцию, блокируют кальциевые

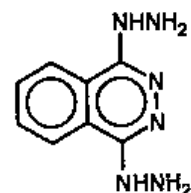
каналы (циннаризин, флунаризин, нимодипин). Винпоцетин расширяет мозговые сосуды, улучшает снабжение мозга кислородом, способствует утилизации глюкозы. Он является ингибитором фосфодиэстеразы и его действие приводит к накоплению цАМФ. Применяют его при неврологических и психических нарушениях, связанных с расстройством мозгового кровообращения.

#### II-4.Г. Периферические вазодилататоры

Под периферическими вазодилататорами принято подразумевать препараты, действующие на самые отдаленные (дистальные) отделы сосудистой системы (артериолы и венулы), определяющие устойчивость периферических сосудов и депонирование крови в венозном русле. К числу периферических вазодилататоров, помимо рассмотренных выше нитратов, относятся натрия нитропруссид, молсидомин (эти два препарата, несомненно являются донорами оксида азота — механизм образования NO из молсидомина см. I-2.3), а также апрессин и дигидралазин.

Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>NO]

Апрессин



Дигидралазин

Натрия нитропруссид

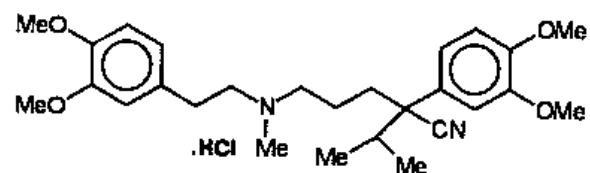
Натрия нитропруссид применяют для быстрого понижения артериального давления при гипертонических кризах, молсидомин — восстанавливает нарушенное равновесие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, применяют как антиангинальное средство при приступах стенокардии. При разных формах артериальной гипертензии используют апрессин и дигидралазин (последний входит в состав комбинированного препарата адельфан).

#### II-4.Д. Антагонисты ионов кальция

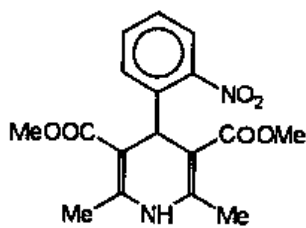
Регуляция жизнедеятельности организма, в значительной мере, определяется переносом через мембраны ионов кальция. Проникая в клетки, они активируют внутриклеточные биоэнергетические процессы. Здесь важнейшие биохимические факторы — это фосфорилирование белков и трансформации АТФ в цАМФ с выделением энергии,

отсюда — интенсификация внутриклеточных метаболических процессов, повышение функциональной активности различных биологически активных веществ. Ионы кальция принимают участие во многих физиологических процессах — мышечном сокращении, секреторной активности клеток, нервно-мышечной передаче, функции тромбоцитов. Перенос кальциевых ионов в организме протекает через, так называемые, «медленные каналы» («быстрые» каналы предназначены для транспорта других ионов) и конкурентное блокирование этих потенциалзависимых каналов мембран клеток миокарда (кардиомиоцитов) приводит к экономизации деятельности миокарда.

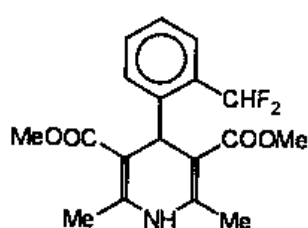
Кратко рассмотрим лекарственные средства, входящие в класс, так называемых антагонистов ионов кальция. Это верапамил, нифедипин, форидон, дилтиазем и др.



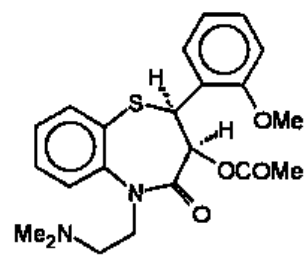
Верапамил



Нифедипин



Форидон



Дилтиазем

Верапамил вызывает расширение коронарных сосудов, увеличивает коронарный кровоток, снижает диспропорцию в потребности и снабжении кислородом сердца. Кроме того, он оказывает антиаритмическое действие и относится к антиаритмикам IV класса (см. II-4.Б). Применяют при хронической ишемической болезни сердца для профилактики приступов стенокардии. По сравнению с верапамилем нифедипин обладает слабой антиаритмической активностью, но существенно сильнее снижает периферическое сосудистое сопротивление и значительно уменьшает артериальное давление. Форидон близок по действию к нифедипину, оказывает гипотензивное, спазмолитическое и коронарорасширяющее действие. Дилтиазем по действию близок к верапамилу,

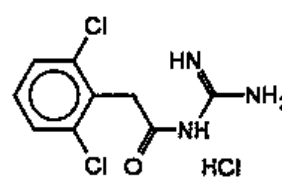
но сильнее действует на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца. Меньше, чем у нифедипина выражено периферическое вазодилататорное действие.

#### II-4.Е. Гипотензивные (антигипертензивные) и спазмолитические препараты

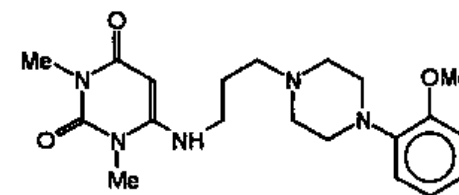
##### II-4.Е.1. Антигипертензивные средства, влияющие на сосудодвигательные центры головного мозга

Это в первую очередь клонидин (клофелин), являющийся стимулятором  $\alpha_2$ -адренорецепторов (подробности механизма действия клонидина см. I-2.Ж)

Тот же механизм характерен для метилдофа (см. I-2.Ж) и гуанфацина. Другой — для урапидила, который проявляет эффект за счет уменьшения потока центральных симпатических сосудосуживающих импульсов и частично за счет периферического  $\alpha_1$ -адреноблокирующего действия



Гуанфацин

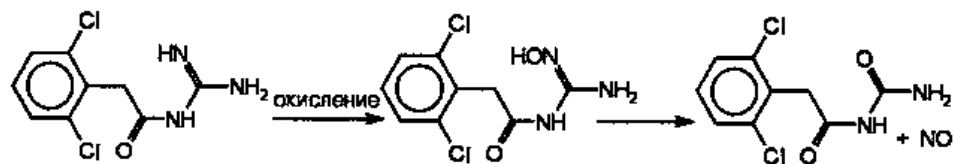


Урапидил

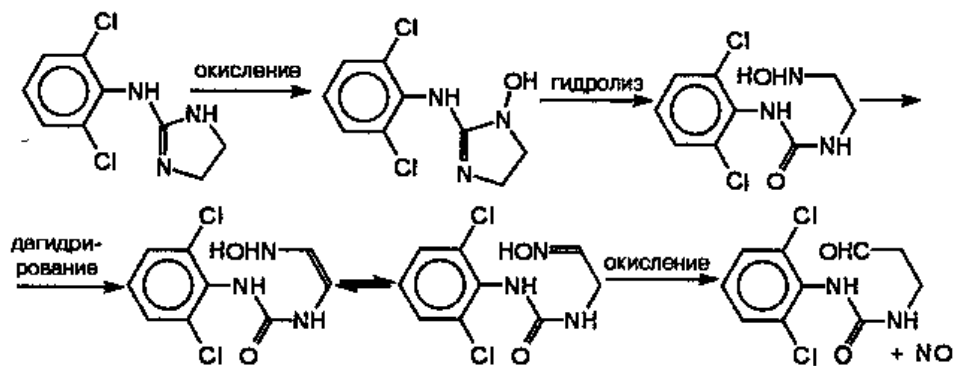
Все эти препараты являются антигипертензивными средствами, применяющимися при различных формах гипертонической болезни, купирования гипертонических кризов.

Уже обсуждалось (см. I-2.Ж), что и клонидин (клофелин), и гуанфацин являются стимуляторами  $\alpha_2$ -адренорецепторов сосудодвигательных центров, уменьшают поток симпатических импульсов из центральной нервной системы, снижают высвобождение медиатора — норадреналина из нервных окончаний, что, в конечном итоге, приводит к гипотензивному эффекту. Рассмотрение структур гуанфацина и клонидина показывает, что оба эти препарата содержат в своем составе гуанидиновый фрагмент и, таким образом, могут явиться субстратами для окислительных ферментов — NO-синтаз (см. I-2.3). Действительно с использованием полярографии, было показано, что при окислении эти соединения способны отщеплять оксид азота — при этом активность

гуанфацина, как NO-донора, выше чем L-аргинина (основного источника NO в организме), а клонидина, имеющего циклический гуанидиновый фрагмент — несколько ниже. Установлено, также, что гуанфацин, и клонидин вызывают зависимость от концентрации препарата активацию фермента — растворимой гуанилатциклазы, фермента, который активируется в живом организме выделяющимся оксидом азота, что приводит к возрастанию количества вторичного мессенджера — цГМФ. Было предположено, что окисление гуанфацина, имеющего «открытый» гуанидиновый фрагмент протекает по тому же механизму, что и окисление L-аргинина.



Для клонидина процесс генерации NO существенно осложнен, вследствие включения гуанидиновой группировки в циклическую имидазолиновую систему и гипотетическая схема окисления этого препарата, выглядит следующим образом:

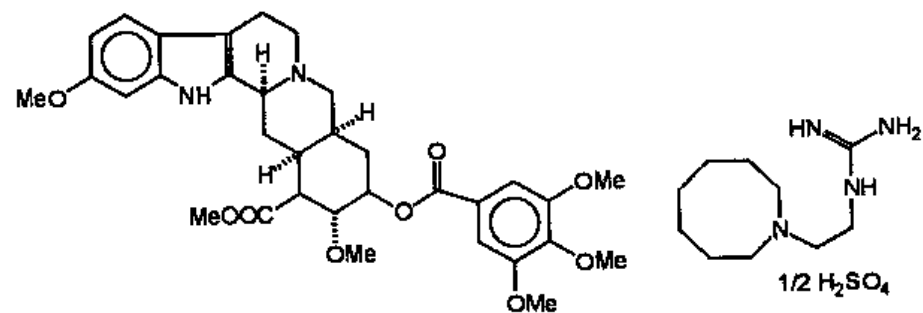


Ключевыми стадиями этой схемы являются стадии дегидрирования и окисления образующегося оксима (по схеме известной для оксимов — см. I-2.3). Была сделана попытка ускорения процесса дегидрирования добавлением НАД<sup>+</sup> и показано, что в присутствии этого кофермента, способного вступать в редокс процессы с переносом гидрид иона, достаточно резко увеличивается активация растворимой гуанилатциклазы под воздействием клонидина. В известной мере, это подтверждает правильность приведенной выше предположительной схемы. Несмотря на то, что способность клонидина и гуанфацина высвобождать при

окислении NO и активировать гуанилатциклазу достоверно установлено, это, конечно, нельзя рассматривать, как основание для пересмотра сложившихся представлений о механизме действия этих лекарственных средств. В то же время, обнаруженные новые данные заслуживают специального внимания фармакологов и биохимиков в плане дальнейшего исследования этих высокоэффективных препаратов, направленного на уточнение причин их фармакологического действия.

#### II.4.Ж. Симпатолитики

Симпатолитики — вещества, тормозящие передачу адренергического возбуждения путем снижения количества медиатора, поступающего к симпатическим нервным окончаниям. Симпатолитики отличаются от адреноблокаторов тем, что сами непосредственно не взаимодействуют с адренорецепторами, а уменьшают депонированное количество норадреналина в везикулах, способствуют истощению его запасов и, соответственно, ослабляют или прерывают передачу нервного возбуждения. В качестве основных препаратов в этом отношении используются октадин и резерпин, применяющиеся, как антигипертензивные средства. Наличие в октадине гуанидинового фрагмента может указывать на вклад в его активность оксида азота. О действии резерпина на стабильные депо норадреналина см. I-2.Д.



Резерпин

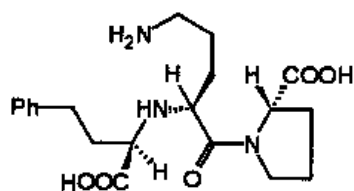
Октадин

Упомянем еще раунатин — препарат, содержащий сумму алкалоидов из корней растения раувольфия змеиная или других видов раувольфии. Эта смесь содержит резерпин, аймалин и другие алкалоиды и её действие в наибольшей степени связано с содержанием в ней резерпина, однако наличие других соединений создает некоторое своеобразие фармакологического действия — гипотензивный эффект развивается медленнее, чем у резерпина, меньше выражено влияние на центральную нервную систему, имеются элементы антиаритмического действия.

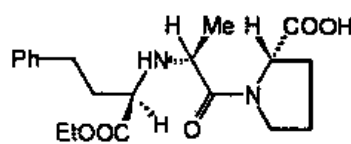
### II-4.3. Средства, влияющие на ангиотензиновую систему

#### II-4.3.1. Ингибиторы ангиотезинконвертирующего фермента

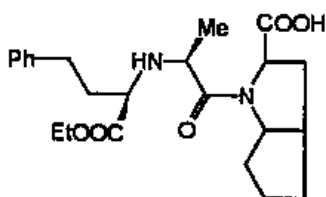
Проблемы, связанные с блокадой ангиотезинконвертирующего фермента (АКФ), поиск лекарственных препаратов на этой основе, подробно рассмотрены выше (см. I-2.Е). Первый синтетический ингибитор этого фермента — каптоприл, применяется в медицинской практике и до сих пор остается главным представителем этой группы соединений (см. I-2 Е). Каптоприл эффективен при застойной сердечной недостаточности, причем часто показан в тех случаях, когда другие препараты (сердечные гликозиды, диуретики) не оказывают должного эффекта. Его активность выражается в расширении периферических сосудов, снижении артериального давления, уменьшении нагрузки на миокард при сердечной недостаточности, улучшении кровообращения и функции дыхания. Из других препаратов, близких к каптоприлу по действию и схожих в большей или меньшей степени структурно, отметим эналаприл, лизиноприл, рамиприл, цизалаприл, метиаприл.



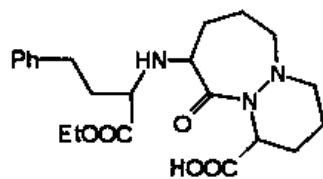
Лизиноприл



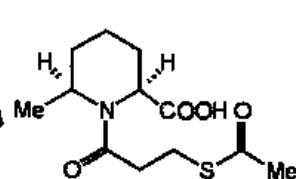
Эналаприл



Рамиприл



Цизалаприл

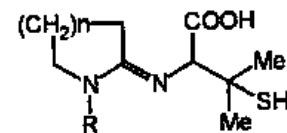


Метиаприл

Все они являются ингибиторами АКФ и применяются при разных формах артериальной гипертензии.

Представляется уместным здесь дать информацию о некоторых исследованиях в этой области, которые привели к получению различных биологических эффектов. Учитывая, что все ингибиторы АКФ являются производными аминокислот, было предположено, что они могут подвергаться периферическому декарбоксилированию и тем са-

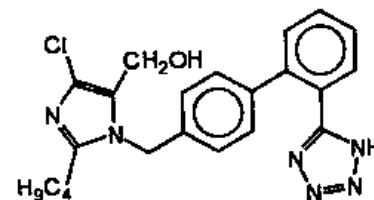
мым инактивироваться *in vivo*. Вследствие этого, были проведены эксперименты по использованию каптоприла и новых ингибиторов АКФ — амидиномеркаптокислот в присутствии ингибиторов декарбоксилирования — различных гидразидов кислот и было установлено, что антигипертензивный эффект указанных соединений (каптоприла и амидиномеркаптокислот) более чем вдвое усиливается и значительно пролонгируется.



Амидиномеркаптокислоты

#### II-4.3.2. Блокаторы ангиотензиновых A<sub>II</sub>-рецепторов.

Речь идет о препарате лозартан, который по антигипертензивной активности сходен с препаратами — ингибиторами АКФ, но обладает другим механизмом — он ингибирует не ферментативную стадию — превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а непосредственно блокирует A<sub>II</sub> ангиотензиновые рецепторы



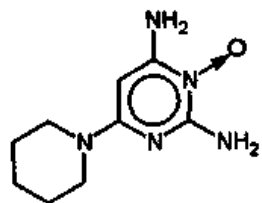
Лозартан

Поскольку связь ангиотензина с этими рецепторами приводит к повышению артериального давления, их блокада лозартаном обеспечивает антигипертензивный эффект.

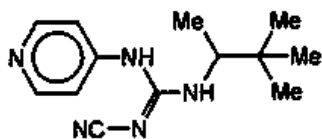
### II-4.И. Активаторы калиевых каналов

Выше говорилось о том, что антиаритмик III класса амиодарон (см. II-4.Б) является эффективным блокатором калиевых каналов клеточных мембран, что играет особую роль в его механизме действия. Активаторами таких каналов являются вазодилаторные и гипотензивные препараты, оказывающие, также, антиангинальный — кардиопротекторный эффект. Механизм действия соединений, активирующих калиевые

каналы, связан с увеличением потока ионов  $K^+$ , гиперполяризацией клеточной мембраны и расслаблением гладких мышц сосудов. К числу активаторов калиевых каналов относится миноксидил и пинацидил. Миноксидил применяют при тяжелых формах артериальной гипертензии, резистентной к другим сосудорасширяющим препаратам.



Миноксидил

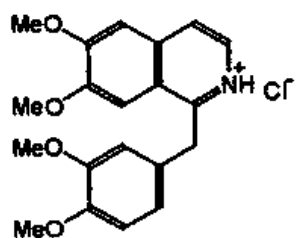


Пинацидил

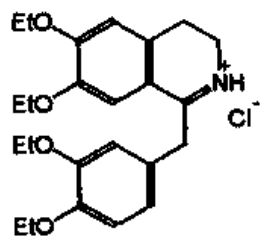
Применение миноксидила эффективно в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами и мочегонными средствами.

#### II-4.К. Разные спазмолитики, расслабляющие гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхов и других внутренних органов

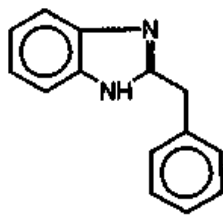
К числу препаратов этого типа относятся папаверин, но-шпа (дротаверин), дибазол, дипрофен. Действие папаверина и но-шпы выражается в снижении тонуса и сократительной активности гладкой мускулатуры — отсюда сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. Возможное участие в этих процессах принимает способность этих препаратов блокировать фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ, нарушению сократимости гладких мышц и их расслаблению при спазмах. Применяют эти препараты при спазмах периферических сосудов, бронхов, сосудов головного мозга. При спазмах кровеносных сосудов и гладких мышц внутренних органов (желудка, кишечника, мочевыводящих путей, бронхов) применяют, также препараты дибазол и дипрофен.



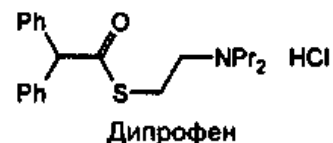
Папаверин



Но-шпа (дротаверин)

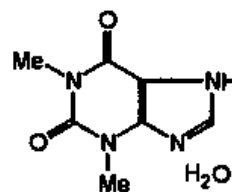


Дибазол

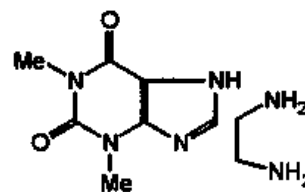


Дипрофен

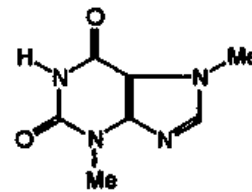
Препараты теобромин, теофиллин, эуфиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин являются производными пурина и обладают весьма сходной между собой структурой. Весьма важным препаратом этого ряда является теофиллин. Механизм действия этого препарата связан с ингибированием фосфодиэстеразы, накоплением цАМФ, который оказывает тормозящее влияние на соединение миозина с актином и отсюда — снижение сократительной активности гладкой мускулатуры (аналогия с обсуждением активности папаверина — см. выше), что приводит, в частности, к расслаблению бронхов и снятию бронхоспазма. Важное место в механизме действия теофиллина занимает его способность блокировать аденозиновые рецепторы, стимуляция которых в мышцах бронхов вызывает бронхоспазм. Основное применение теофиллина — в качестве бронхолитика; то же можно сказать о эуфиллине, который применяют при бронхиальной астме и бронхоспазмах различной этиологии, и о дипрофиллине. Теобромин применяют, главным образом, при не очень сильных спазмах сосудов головного мозга, при отеках из-за сердечной и почечной недостаточности.



Теофиллин

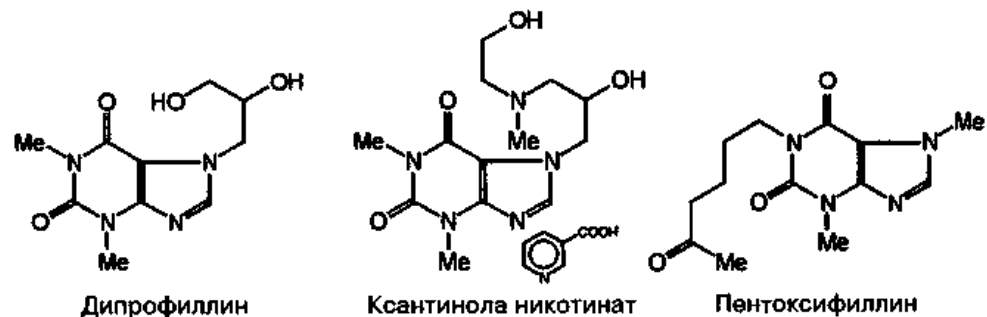


Эуфиллин



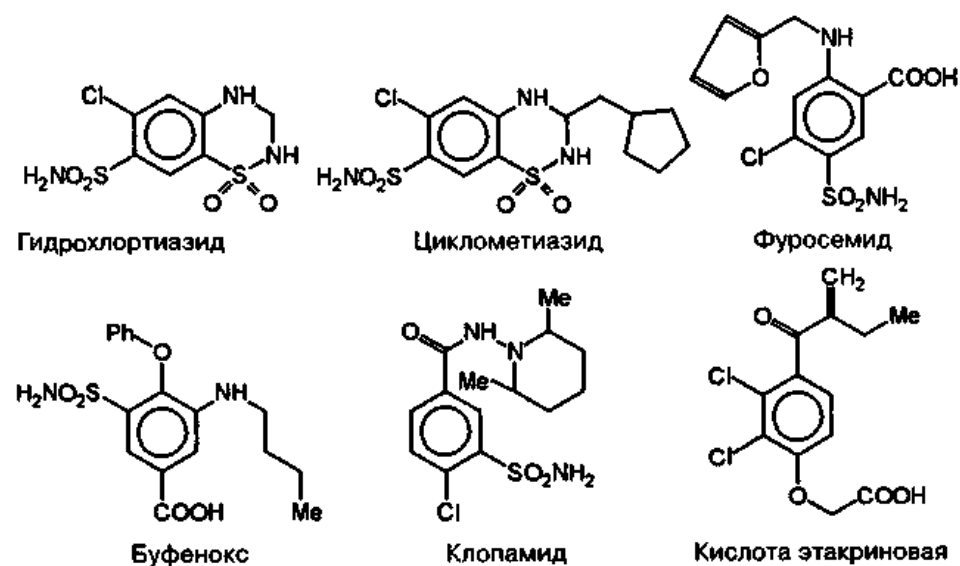
Теобромин

При нарушениях кровообращения конечностей, головного мозга, диабетических ангиопатиях и необходимости ингибирования агрегации тромбоцитов применяют препарат пентоксифиллин (трентал), который является, как и теофиллин, блокатором аденозиновых рецепторов. Во многом подобно применению ксантинола никотината — этот препарат, кроме того, улучшает метаболические процессы мозга в послеоперационном периоде.



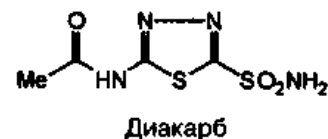
#### II-4.Л. Диуретические средства

Использование диуретиков (часто в сочетании с другими гипотензивными средствами) — одно из наиболее перспективных направлений лечения гипертонической болезни. Диуретики уменьшают ресорбцию ионов натрия и других электролитов, и воды в почечных канальцах, увеличивая выведение жидкости из организма. Важнейшая группа мочегонных препаратов — это, так называемые, салуретики, которые способствуют интенсивному выделению ионов натрия и хлора. Эти препараты применяются в качестве противоотечных средств при застойной сердечной недостаточности, нарушении выделительной функции почек, при лечении гипертонии, заболеваниях печени. Основные представители этого класса соединений — это тиазидные диуретики, производные сульфамойлантраниловой и других кислот и др.

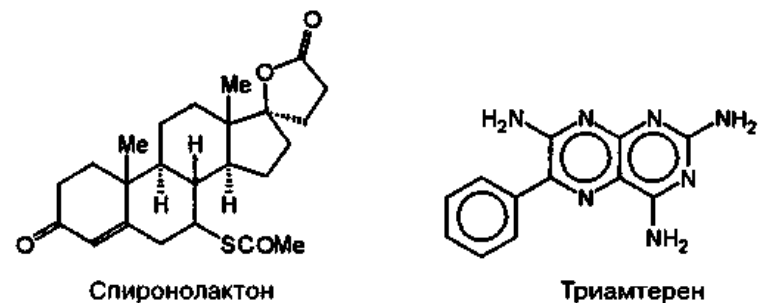


Мочегонные средства, возможно, действуют на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая вазодилатацию. Это действие может быть вызвано снижением содержания ионов натрия в сосудистой стенке, или благодаря влиянию на калиевые каналы.

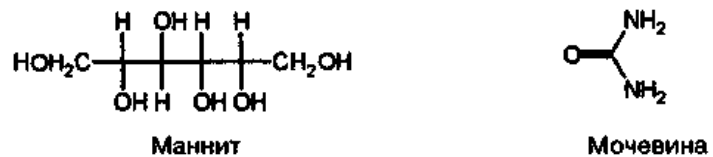
Иным механизмом диуретического действия обладает препарат диакарб, являющийся ингибитором карбоангидразы — фермента, принимающего участие в гидратации и дегидратации угольной кислоты — при блокировании этого фермента уменьшается образование  $H_2CO_3$ , снижается ресорбция бикарбоната, в связи с чем значительно увеличивается выделение воды.



Калийсберегающие диуретики увеличивают выделение ионов натрия и уменьшают выделение ионов калия. Основные представители — спиронолактон (антагонист альдостерона — см. I-2.Е), триамтерен снижают проницаемость клеточных оболочек эпителия дистальных канальцев для ионов натрия.



Осмотические диуретики — третья группа мочегонных веществ (наряду с салуретиками и калийсберегающими диуретиками). Их применяют для реализации форсированного диуреза при острых отравлениях, острой почечной недостаточности, при острой сердечной недостаточности. К препаратам этого типа принадлежат маннит, мочевины, ацетат калия.



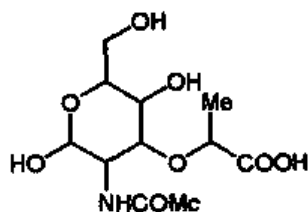
## II-5. Химиотерапевтические средства. Противомикробные, противовирусные, противопаразитарные препараты и препараты для лечения онкологических заболеваний

### II-5.A. Антибиотики

Литература, посвященная антибиотикам столь велика, что охватить этот объем в рамках монографии, специально им не посвященной, конечно, невозможно, обсуждение этих проблем приведено в ряде книг, где дан, помимо всего прочего, обширный библиографический материал, касающийся этого предмета (в данном учебнике не приводятся ссылки на многие цитируемые книги и оригинальные современные исследования. Большинство этих ссылок приведено в монографии автора «Лекарства», которая включена в список рекомендуемой литературы, помещенный в конце настоящего учебника). Здесь мы ограничимся только общими положениями и некоторыми примерами, позволяющими дать представление о важности антибиотиков для медицины, а также обсудим механизмы действия некоторых типов антибиотиков и их взаимоотношения с различными ферментами. Первая группа антибиотиков, выбранная для рассмотрения — это пенициллины — препараты, эффективные при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями (стрептококки, стафилококки, пневмококки и др.).

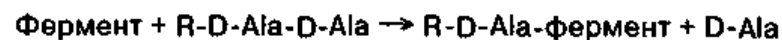
#### II-5.A.1. Группа пенициллина

Пенициллины оказывают выраженный эффект в отношении растущих микроорганизмов (бактерицидное действие), они поражают бактерии в фазе роста, ослабляя их клеточные стенки, а, учитывая, что для бактерий характерно необычайно высокое внутреннее давление, это приводит к разрыву клеточной стенки и уничтожению бактерии. Следует отметить, что бактерии резко отличаются от всех живых организмов, в частности, необычным составом клеточных стенок, основным компонентом которых является ацетилмурамовая кислота.



Ацетилмурамовая кислота

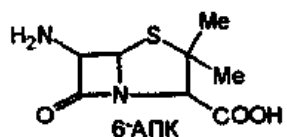
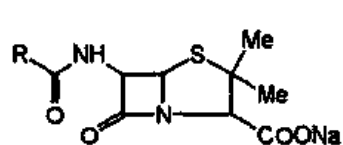
Она связывается с полипептидами на участках типа  $-CO-NH-CH(CH_3)-CO-NH-CH(COR)-CH_2-CH_2-CO-NH-CH[(CH_2)_4NH_2]-CO-$  и действие пенициллинов основано на блокаде включения образующихся ацетилмураминовых полипептидов в клеточную стенку. Пенициллин действует на мембранно-связанную транспептидазу цитоплазматической мембраны бактерий, взаимодействуя сначала с *D*-аланил-*D*-аланиновой группировкой мономера, полимеризация которого и создает клеточную оболочку. Этот мономер — пептидогликан состоит из выше рассмотренного муропептида, связанного с углеводными компонентами. Создание полимера протекает ферментативно, опознавательным сигналом для фермента служит фрагмент *D*-аланина и фермент ацилируется сначала пептидогликанами.



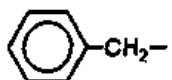
Именно ингибирование этого процесса летально для бактериальных клеток, а пенициллины выступают в качестве ацилирующих агентов по отношению к транспептидазной части фермента, причем ацилирование происходит за счет легко раскрывающегося  $\beta$ -лактамного цикла. Таким образом, пенициллины являются антагонистами *D*-аланил-*D*-аланинов, причем необратимость их взаимодействия с транспептидазой обусловлена образованием прочной ковалентной связи. Серьезной проблемой, стоящей на пути использования пенициллинов, является возникновение резистентности. Резистентность — это общая проблема, касающаяся многих противомикробных лекарственных веществ. В настоящее время различают природную и приобретенную резистентность. Например, микобактерии туберкулеза обладают природной резистентностью (устойчивостью) к пенициллинам, а многие штаммы стафилококка, чувствительные к действию этих антибиотиков, достаточно легко приобретают резистентность к ним. Напротив, стрептококки и возбудители сифилиса — спирохеты не обладают природной резистентностью к пенициллинам (спирохеты не обладают резистентностью и к препаратам мышьяка) и не приобретают ее. Резистентность может быть следствием размножения устойчивых штаммов в ходе естественного отбора после уничтожения чувствительных штаммов лекарственными веществами. Таким образом, резистентность развивается при отборе естественных мутантов. Обычно штаммы, обладающие врожденной устойчивостью, составляют ничтожную часть исходной культуры. Так, из  $10^6$  бактерий к действию лекарства может быть устойчива только одна, если же использовать два лекарства — уже одна из  $10^{14}$  бактерий, три лекарства — одна из  $10^{21}$ . Отсюда очевидно, что одна из возможностей



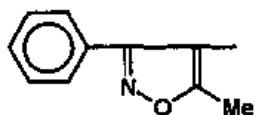
подавления резистентности — использование нескольких лекарственных веществ. Для пенициллинов считается, что одной из причин возникновения резистентности является способность устойчивых штаммов производить ферменты —  $\beta$ -лактамазы, гидролизующие  $\beta$ -лактамный цикл и инактивирующие эти антибиотики (некоторые подходы к решению этой проблемы см. ниже). В таблице приведены структуры ряда  $\beta$ -лактамных пенициллиновых антибиотиков. Исходный продукт для их синтеза — 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК):



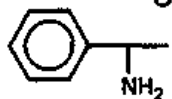
R=



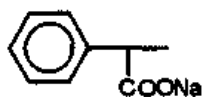
Бензилпенициллина Na-соль



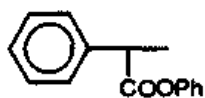
Оксациллина Na-соль



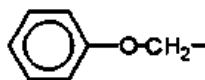
Ампициллина Na-соль



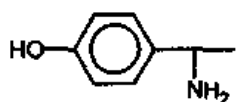
Карбенциллина ди-Na-соль



Карфециллин



Феноксиметилпенициллин

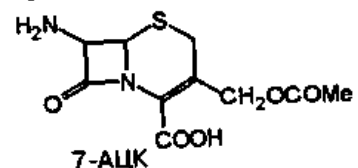
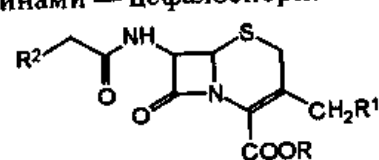


Амоксициллин

Бензилпенициллин продуцируется плесневыми грибами, из него ферментативным гидролизом производят 6-аминопенициллановую кислоту (6-АПК), из которой получают все остальные, так называемые полусинтетические пенициллины.

## II-5.A.2. Цефалоспорины

Другая группа антибиотиков, во многом структурно сходная с пенициллинами — цефалоспорины. Некоторые структуры цефалоспоринов:



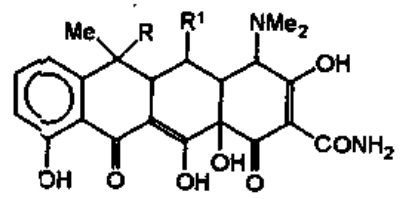
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Цефалоридин	Na		
Цефазолин	H		
Цефалотина Na-соль	Na	-COOMe	
Цефалексин	H	H	
Цефуроксим	H	-CONH <sub>2</sub>	
Цефотаксим	H	-COMe	
Цефтриаксон	Na		

Они тоже содержат  $\beta$ -лактамное кольцо, но здесь оно аннелировано не с тиазолидиновым, как у пенициллинов, а с 3,4-дигидро-1,3-тиазинным циклом, и если исходной структурой для пенициллинов является 6-АПК, то для цефалоспоринов — 7-аминоцефалоспориновая кислота (7-АЦК). Цефалоспорины, также, проявляют бактерицидную активность за счет блокады D-аланин-узнающей полимеразы, ответственной за синтез новой клеточной оболочки бактерий. Главная особенность цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами — большая устойчивость первых по отношению к  $\beta$ -лактамазам, цефалоспорины обладают также более широким спектром действия, включая влияние на грамотрицательные микроорганизмы.

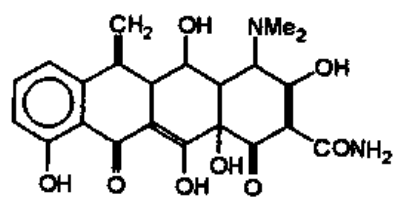
II-5.A.3. Тетрациклины

Антибиотики, имеющие четыре конденсированные цикла, называются тетрациклинами. Эти соединения активны по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, механизм их действия обусловлен подавлением биосинтеза белков микробной клетки на уровне рибосом. Проблема — перекрестная резистентность. Все тетрациклины имеют весьма большое сходство в структурах, и микроорганизмы, устойчивые к одному из препаратов, оказываются устойчивыми и по отношению к другим антибиотикам этого класса.

Тетрациклины:



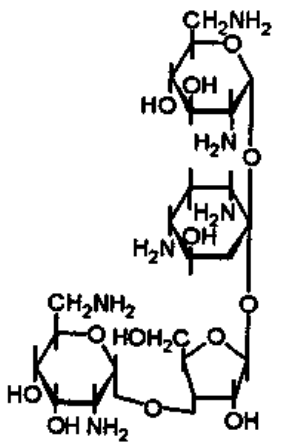
Тетрациклин R = OH, R<sup>1</sup> = H  
 Окситетрациклин R = R<sup>1</sup> = OH  
 Метациклин R = H, R<sup>1</sup> = OH



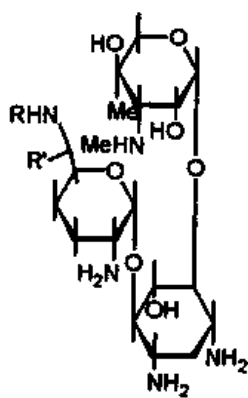
Доксициклин

II-5.A.4. Антибиотики аминогликозидной структуры.

Широкий спектр действия характерен для антибиотиков — аминогликозидов, активных по отношению к грамположительным и, особенно, грамотрицательным (кишечная палочка, палочка дизентерии и др.) бактериям. Некоторые примеры:



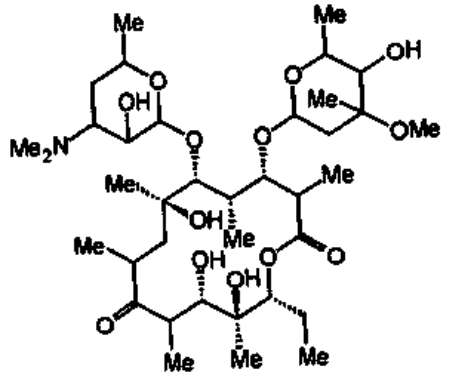
Неомицин сульфат



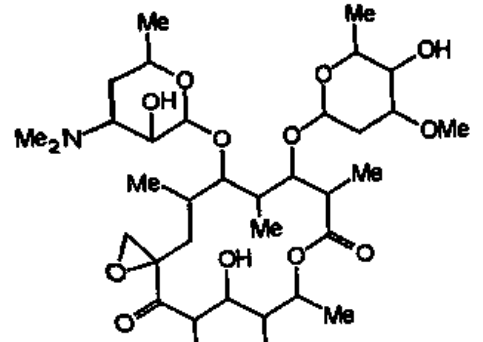
Гентамицин C<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H  
 Гентамицин C<sub>1A</sub>, R = R<sup>1</sup> = H

Антибиотик гентамицина сульфат является смесью гентамицинов, например, гентамицинов C<sub>1A</sub> и C<sub>2</sub>.

Широко применяются в медицине антибиотики — макролиды. Типичным представителем этих антибиотиков является эритромицин, который по спектру антимикробного действия близок к пенициллинам. Приобретенная устойчивость к этим антибиотикам быстро развивается, что ограничивает их применение. Препараты кислотоустойчивы, их можно применять перорально. Олеандомицин обладает меньшей активностью и в настоящее время используется только в сочетании с тетрациклином (олететрин).

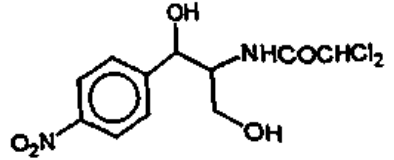


Эритромицин



Олеандомицин

Из других антибиотиков отметим левомицетин, который является избирательным ингибитором синтеза белка на рибосомах бактерий (не действуя на млекопитающих).



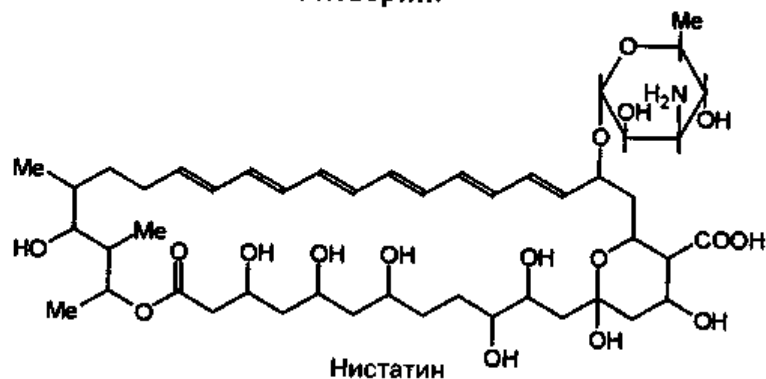
Левомицетин

Левомицетин быстро поглощается бактериями, накапливается в рибосомах и останавливает синтез белка. Отметим, что тетрациклин и аминогликозиды связываются с другими субъединицами рибосом, чем левомицетин, но также блокируют синтез белков.

II-5.A.5. Противогрибковые антибиотики

Использование тетрациклинов нередко приводит к серьезным осложнениям, так как из-за своего широкого спектра противомикробного действия, они вызывают гибель флоры кишечника, в результате чего

возможен дисбактериоз и суперинфекции, вызываемые грибами *Candida* и стафилококками. Гибель кишечной флоры приводит к гиповитаминозу — отсюда стоматит, глоссит (воспаление языка), хейлит (воспаление слизистой оболочки и кожи губ). Для профилактики кандидоза рекомендуется вместе с тетрациклинами использовать противогрибковые антибиотики нистатин и леворин.

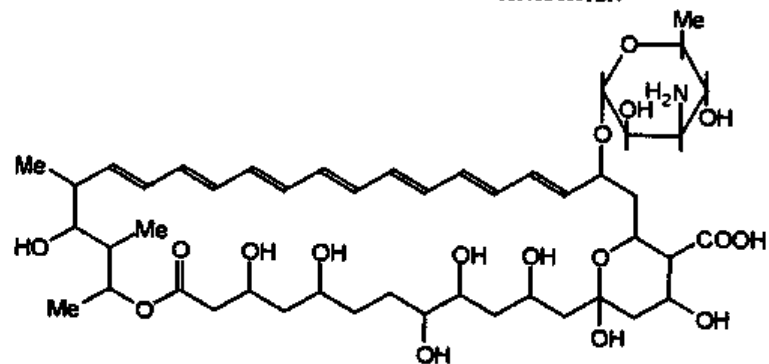


Целесообразно перечислить основные механизмы, обеспечивающие реализацию антибактериального действия антибиотиков и некоторых других препаратов:

1) влияние на синтез нуклеиновых кислот и белков является сутью механизма действия таких антибиотиков, как актиномицины (противоопухолевые — см. ниже), рифамицины, стрептомицин и его производные (противотуберкулезные — см. ниже), левомецетин, тетрациклины, аминогликозидные антибиотики;

2) влияние на синтез мукопептидов, нарушающее образование новой бактериальной стенки — пенициллины, цефалоспорины, циклосерин (см. противотуберкулезные препараты);

3) повреждение плазматической мембраны — нистатин, амфотерицин В и пептидные антибиотики — полимиксины.



Полимиксин В1

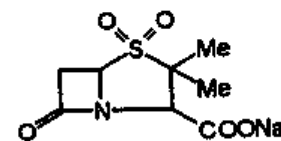
MOA — 6-Метилгектановая кислота

Dab — диаминоасляная кислота

Thr — треонин

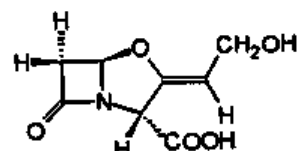
Dph — D-фенилаланин

В заключение вернемся к проблеме резистентности. Как уже говорилось выше, важным механизмом такой резистентности микроорганизмов по отношению к  $\beta$ -лактамам является образование бактериями ферментов —  $\beta$ -лактамаз, которые раскрывают  $\beta$ -лактамные циклы и тем самым лишают эти антибиотики возможности выступать в качестве ацилирующих агентов, что и является основой их биологического действия (см. выше). Главный путь борьбы с этим явлением — поиск соединений, способных ингибировать  $\beta$ -лактамазы и предотвратить, таким образом, инактивацию антибиотиков. Было установлено, что таким эффективным ингибитором  $\beta$ -лактамаз является сульбактам.

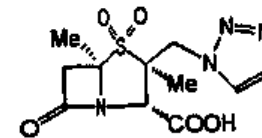


Сульбактам

Аналогичное ингибирующее действие проявляют клавулановая кислота и тазобактам.

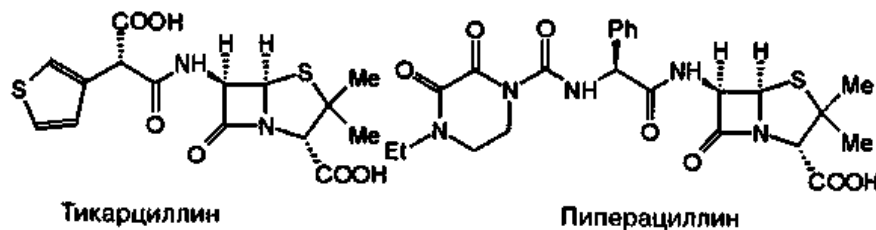
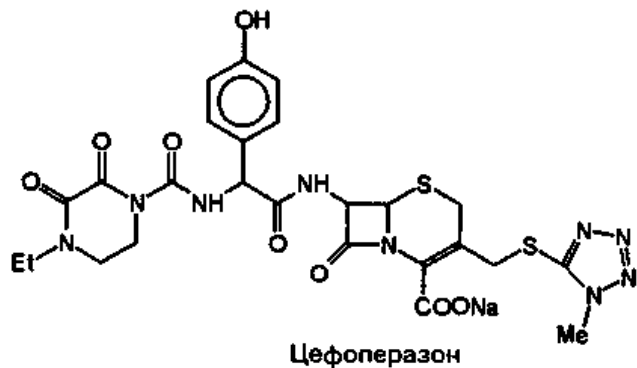


Клавулановая кислота



Тазобактам

Эти ингибиторы сами по себе не обладают антибактериальной активностью и применяются только в композициях с  $\beta$ -лактамами антибиотиками. Сульбактам используется в сочетании с ампициллином и цефоперазоном (формула ампициллина — см. II-5.A.1), клавулановая кислота — с амоксициллином (см. II-5.A.1) и тикарциллином, тазобактам — с пиперацциллином.



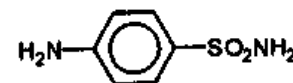
Примерами успешного использования такого подхода являются комбинированные препараты на основе сульбактама и ампициллина — «Уназин» и сульбактама с цефоперазоном — «Сульперазон». Оба препарата являются препаратами широкого спектра действия, активными в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Их внедрение в медицинскую практику обеспечило возможность преодоления резистентности микроорганизмов и повышение эффективности лечения различных бактериальных инфекций.

### II-5.Б. Сульфаниламидные препараты

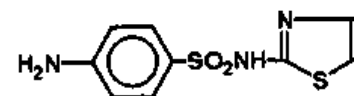
Несмотря на широкое использование в медицине антибиотиков, сульфамиды успешно продолжают применяться для лечения различных инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами, подверженным действию сульфамидных препаратов. Сульфамиды обладают химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями. Выше уже подробно обсуждались (см. I-2.Г) нарушения синтеза дигидрофолиевой кислоты (ДФК), связанные с вытеснением сульфамидами природного субстрата — *para*-аминобензойной кислоты с активного места специфического ее связывания на ферменте дигидрофолатсинтетазе, и в результате ингибирование этого фермента, ответственного за синтез жиз-

ненно необходимой для бактерий ДФК. Понятно, что здесь многое решают дозы, в которых используются сульфамидные препараты, так как блокада дигидрофолатсинтетазы является конкурентной, и необходимо применять такие количества препаратов, которые исключают возможность использования микроорганизмами *para*-аминобензойной кислоты, содержащейся в тканях. Недостаточные дозы или прерванный курс лечения приводит к выработке штаммов возбудителей, резистентных к сульфаниламидам. М.Д. Машковский разделяет сульфаниламидные препараты на четыре группы:

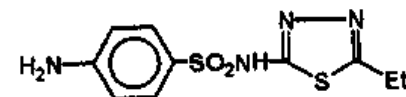
короткого действия —



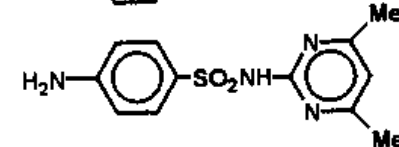
Страптоцид



Нороульфазол

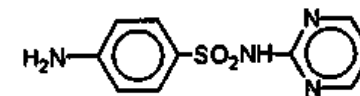


Этазол



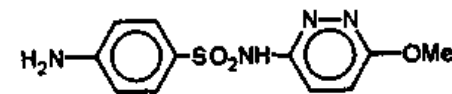
Сульфадимезин

среднего действия —

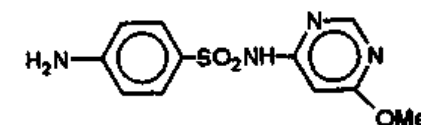


Сульфазин

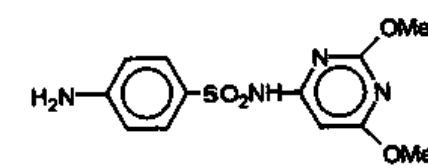
длительного действия —



Сульфапипридазин

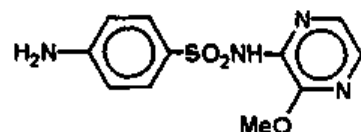


Сульфамонетоксин



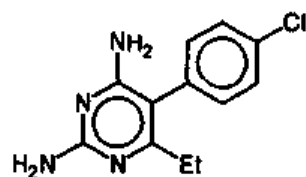
Сульфадиметоксин

и сверхдлительного действия



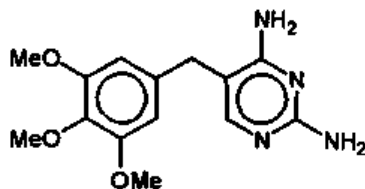
Сульфален (келфизин)

Несколько слов о комбинированных препаратах, которые блокируют не одну, а две (или более) последовательные стадии метаболических превращений. Например, при лечении токсоплазмоза применяют комбинацию сульфазина с хлоридином.

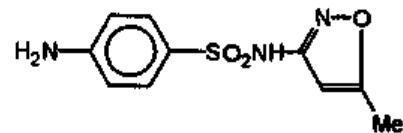


Хлоридин

Сульфазин, как и другие сульфаниламиды, блокирует включение пара-аминобензойной кислоты в молекулу дигидрофолиевой кислоты, а хлоридин ингибирует следующий этап — восстановление до тетрагидрофолиевой кислоты, на основе которой и образуются пиримидиновые и пуриновые основания (важнейшие составные части нуклеиновых кислот). Другой пример использования комбинированного препарата — бактрим, применяемый для лечения бактериальной дизентерии, бронхитов, инфекционных заболеваний мочевых путей. Бактрим — это комбинация сульфаметоксазола с триметопримом; препарат тоже последовательно блокирует стадии образования дигидро- и тетрагидрофолиевой кислоты.



Триметоприм

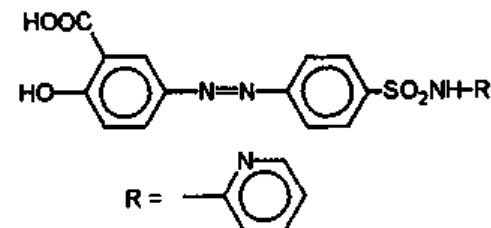


Сульфаметоксазол

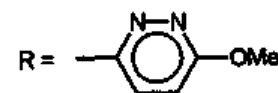
Подобное сочетание сульфамонетоксина и триметоприма (механизм действия этой комбинации аналогичен механизму действия бактрима), дало комбинированный препарат с более высокой антибактериальной активностью, чем бактрим, из-за большей эффективности сульфамонетоксина по сравнению с сульфаметоксазолом. Указанное сочетание двух блокирующих эффектов обеспечило высокую бактери-

цидную активность этих комбинированных препаратов, в том числе и в отношении бактерий, резистентных по отношению к сульфамидным лекарственным средствам.

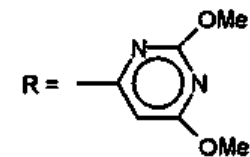
Для лечения неспецифического язвенного колита применяются салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин. Механизм действия этих препаратов связан с тем, что в организме они распадаются на соответствующие сульфамиды и 5-аминосалициловую кислоту (понятно, что это происходит в восстановительных условиях), обладающих соответственно антибактериальной и противовоспалительной активностью.



Салазосульфапиридин



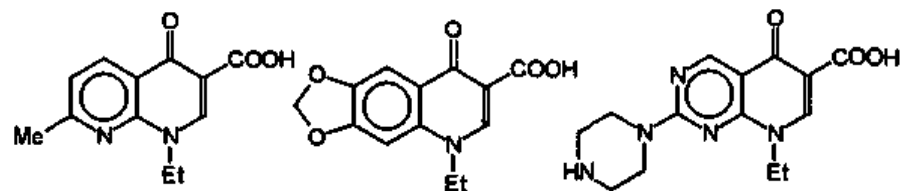
Салазопиридазин



Салазодиметоксин

### II-5.В. Производные хинолонкарбоновых кислот

Соединения этого ряда проявили высокую химиотерапевтическую активность, в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная, дизентерийная, брюшнотифозная палочки и др.) и значительно менее эффективны (или неэффективны вовсе) по отношению к грамположительным бактериям (стафилококки, стрептококки, пневмококки). К первому поколению этих препаратов принадлежит налидиксовая, оксолиневая и пипемидиевая кислоты.

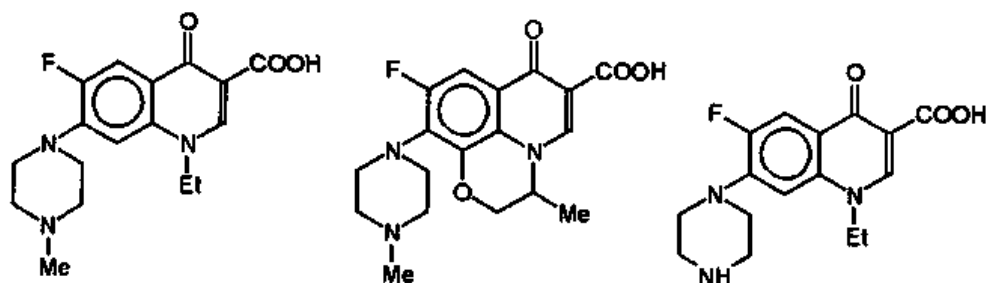


Налидиксовая кислота

Оксолиниевая кислота

Пипемидиевая кислота

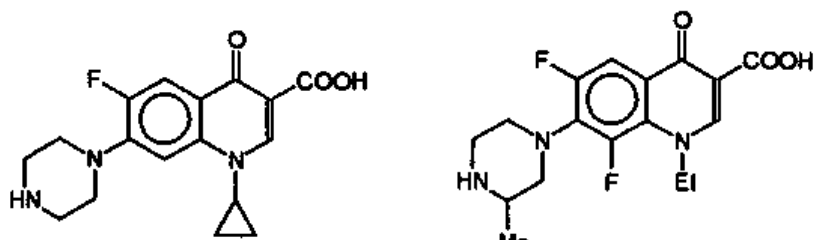
Было установлено, что наивысшей активностью среди хинолонкарбоновых кислот отличаются соединения, имеющие атомы фтора, в конденсированном бензольном кольце. Эти соединения, широко применяющиеся сейчас в медицинской практике называют фторхинолонами.



Пефлоксацин

Офлоксацин

Норфлоксацин



Ципрофлоксацин

Ломефлоксацин

И фторхинолонкарбоновые кислоты и нефторированные производные этого класса объединяют общим названием — ингибиторы ДНК-гиразы — фермента бактериальной клетки, ответственного за процесс нормального биосинтеза ДНК. К настоящему времени установлено, что рассматриваемые препараты в качестве мишени действия имеют не один, а два фермента из группы топоизомераз — ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Топоизомераза IV — гомолог ДНК-гиразы. Оба фермента необходимы для нормального синтеза ДНК и, соответственно, для нормального роста и деления клетки. Высокая бактерицидная активность фторхинолонов связана с ингибированием функций обоих этих ферментов. Сей-

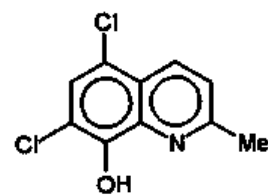
час установлено, что в грамотрицательных бактериях первичной мишенью является ДНК-гираза, вторичной — топоизомераза IV. Напротив, в грамположительных бактериях топоизомераза IV — первичная мишень. Именно различные функции и различная чувствительность ферментов-мишеней определяют различную чувствительность бактерий к действию хинолонкарбоновых кислот.

Большая активность фторхинолонов по сравнению с нефторированными аналогами объясняется тем, что фторхинолоны существенно сильнее ингибируют ДНК-гиразу и топоизомеразу IV (именно топоизомеразы, включая ДНК-гиразу, поддерживают ДНК бактериальных клеток в необходимой для нормального функционирования сверхспиральной форме) и способны лучше, чем их нефторированные аналоги проникать внутрь бактериальной клетки. Следует указать, что кроме блокирования синтеза ДНК, в высоких концентрациях хинолонкарбоновые кислоты ингибируют и биосинтез РНК и белков в бактериальных клетках.

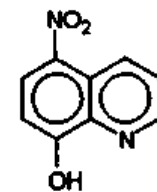
Хинолонкарбоновые кислоты и, прежде всего, фторхинолоны применяются при инфекциях дыхательных путей, среднего уха, мягких тканей кожи, костей, суставов, почек и мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, при туберкулезе и ревматических заболеваниях.

### II-5.Г. Производные 8-оксихинолина, хиноксалина, нитрофурана

Ряд производных 8-оксихинолина обладает антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью. При кишечных инфекциях применяют хлорхинальдол, при инфекциях мочеполовых путей и других урогенитальных инфекциях — нитроксолин.

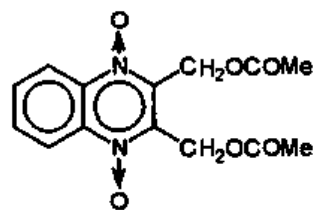


Хлорхинальдол

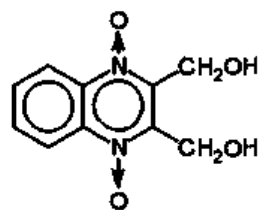


Нитроксолин

Высокой антибактериальной активностью обладают производные ди-N-окси хиноксалина — часто их применение обусловлено тем, что лечение не удается провести с помощью других противомикробных средств. Хиноксидин применяется для лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных процессов (холецистит, абсцессы легких, кишечные дисбактериозы, тяжелые септические состояния), инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями или штаммами бактерий, устойчивыми к антибиотикам и другим химиотерапевтическим агентам.



Хиноксндин

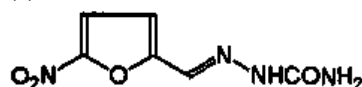


Диоксндин

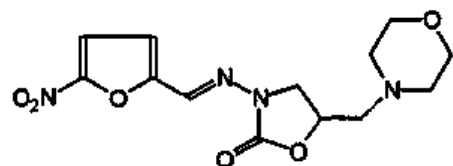
Диоксидин применяют для лечения ран с наличием глубоких полостей: абсцессов мягких тканей, послеоперационных ран моче- и желчевыводящих путей, для профилактики инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря.

В медицинской практике для лечения инфекционных заболеваний применяются также обладающие антимикробным действием препараты нитрофуранового ряда. Производные нитрофурана имеют широкий спектр действия, эффективны по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, действуют на сальмонеллы, бруцеллы, простейшие (трихомонады, лямблии, хламидии). В зависимости от концентрации оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Нитрофураны блокируют цикл лимонной кислоты в микробной клетке, тормозят клеточное дыхание, рост и размножение микроорганизмов — нарушают биосинтез некоторых мембранных белков и активность дыхательных ферментов, что приводит к разрушению цитоплазматической мембраны. Конкретные препараты этого ряда несколько различаются по спектру действия и, соответственно, области применения.

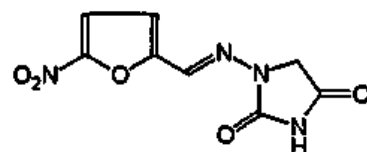
Структуры нитрофурановых препаратов:



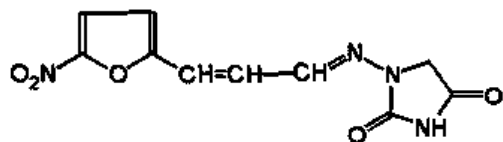
Фурацилин



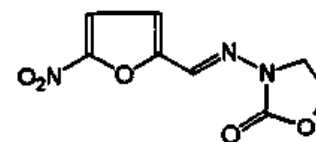
Фуразолин



Фурадонин



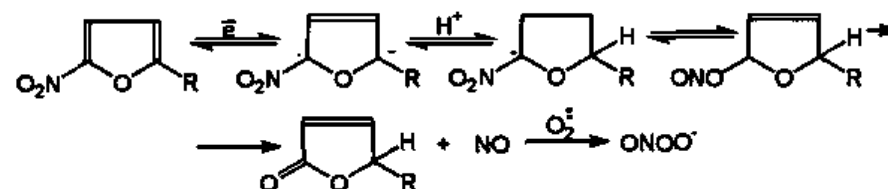
Фурагин



Фуразолидон

Фуразолидон эффективен в большей степени в отношении грамотрицательных бактерий, фуразолин эффективен в отношении грамположительных бактерий, фурадонин и фурагин используются при инфекциях мочевого пузыря.

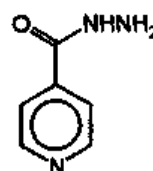
Недавно было установлено, что в восстановительных условиях препараты нитрофуранового ряда претерпевают превращения, в результате которых высвобождается оксид азота (см. I-2.3) и пероксинитрит.



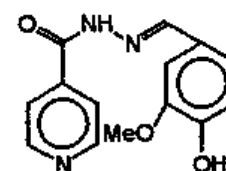
Возможно, высвобождение NO и ONOO<sup>-</sup> по приведенной выше предположительной схеме, играет определенную роль в биологических эффектах препаратов этого класса.

#### II-5.Д. Противотуберкулезные препараты

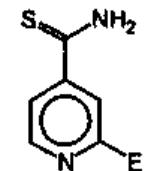
Препараты этой группы применяются для специфической терапии и профилактики туберкулеза. Синтетические противотуберкулезные средства, действуют, в основном, именно на микобактерии туберкулеза, тогда как антибиотики, применяемые для лечения туберкулеза (стрептомицин, рифампицин, циклосерин) действуют не только на микобактерии туберкулеза, а имеют широкий антимикробный спектр.



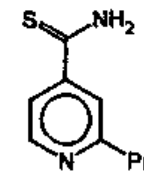
Изониазид



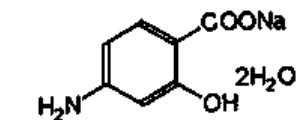
Фтивазид



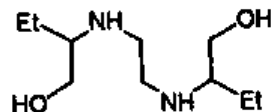
Этионамид



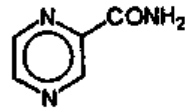
Протионамид



Натрия парааминосалицилат (ПАСК)

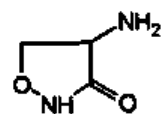


Этамбутол

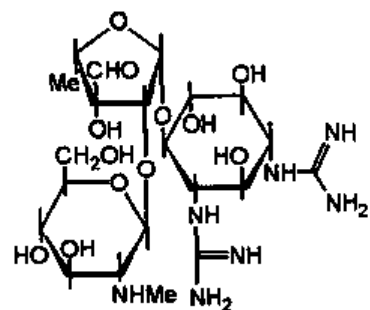


Пиразинамид

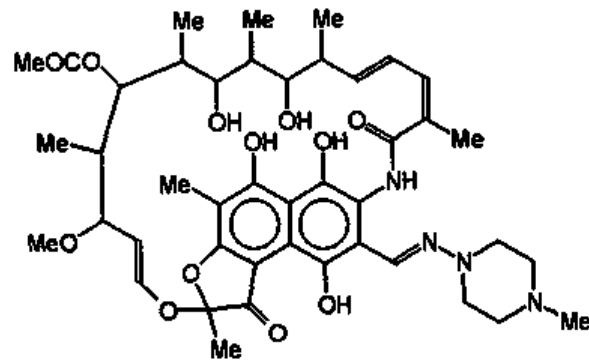
Наиболее эффективные препараты — рифампицин, изониазид, препараты средней активности — стрептомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, пиразинамид и препарат умеренной эффективности — ПАСК.



Циклосерин



Стрептомицина сульфат



Рифампицин

При лечении туберкулеза необходимо пользоваться сразу несколькими препаратами для снижения возможности развития резистентности микобактерий. При этом необходима длительная антибактериальная терапия.

Микобактерии, которые размножаются быстро, локализируются на поверхности клеток и они подвергаются воздействию большинства противотуберкулезных препаратов. На внутриклеточно располагающиеся медленно размножающиеся бактерии действуют рифампицин, изониазид и пиразинамид. В большинстве случаев имеет место бактериостатическое действие препаратов — подавление размножения и вирулентности микобактерий. Изониазид, стрептомицин и рифампицин в больших концентрациях действуют бактерицидно.

Несколько слов о конкретных препаратах: рифампицин — антибиотик широкого спектра действия, к которому чувствительны грамположительные и грамотрицательные бактерии и возбудители туберку-

леза. Механизм противомикробного действия связан с ингибированием ДНК-зависимой РНК-полимеразы и нарушением синтеза РНК микробной клетки. Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Стрептомицин — аминогликозидный препарат, действующий только на внеклеточно расположенные микобактерии туберкулеза. Как и другие аминогликозиды он прерывает белковый синтез, давая бактерицидный эффект. Интересно, что пенициллины являются синергистами стрептомицина — пенициллин ингибирует синтез клеточной стенки, ослабляет мембрану бактериальной клетки и облегчает доступ стрептомицина (и вообще аминогликозидов) не только к внеклеточным, но и внутриклеточным микобактериям туберкулеза. Циклосерин — антибиотик, влияющий на вне- и внутриклеточно расположенные микобактерии. Механизм его действия заключается в нарушении различных стадий биосинтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом *D*-аланина, циклосерин ингибирует два фермента. Первый из них трансформирует *L*-аланин в *D*-аланин, второй катализирует превращение *D*-аланина в *D*-аланил-*D*-аланин. Последний необходим для построения муреина — полимера, образующего клеточную стенку бактерий. Следует отметить, что с ферментом, сшивающим две молекулы *D*-аланина, циклосерин связывается в 100 раз эффективнее, чем истинный субстрат — *D*-аланин. Соответственно, в присутствии циклосерина клеточная стенка не воспроизводится растущей бактерией и последняя погибает — бактерицидный эффект. Устойчивость к циклосерину развивается медленно, но он менее активен, чем рифампицин, стрептомицин, изониазид; применяется при неэффективности или непереносимости других противотуберкулезных средств.

Изониазид и его производные (например, фтивазид) действуют на вне- и внутриклеточные микобактерии, препятствуя построению их клеточной стенки. Угнетая синтез миколовых кислот, эти препараты вызывают лизис бактериальной клетки. Миколовые кислоты — высокомолекулярные  $\alpha$ -разветвленные  $\beta$ -гидрокси жирные кислоты — компоненты клеточной оболочки всех микобактерий. Их структура —  $R^2CH(OH)CHR^1COOH$ , где  $R^1$  — система, содержащая от  $C_{20}$  до  $C_{34}$ ,  $R^2$  — более сложный заместитель от  $C_{30}$  до  $C_{60}$ ;  $R^1$  и  $R^2$  содержат различные количества двойных связей и (или) циклопропановые кольца,  $C=O$ ,  $CH_3OCH=$  и  $COOH$ -группы. Другие микроорганизмы не содержат миколовых кислот, что и обуславливает высокую избирательность производных изоникотиновой кислоты. Устойчивость к этим препаратам развивается медленно.



Этамбутол угнетает синтез РНК, замедляет рост и размножение микобактерий. ПАСК — конкурентный антагонист пара-аминобензойной кислоты — отсюда бактериостатическое действие.

### II-5.Е. Противовирусные препараты

Сначала некоторая общая информация: вирусы это неклеточная форма жизни, структурно более простая, чем бактерии. Существующий вне клетки инфекционный вирус (вирион) содержит ядро, состоящее из ДНК или РНК, покрытое защитной оболочкой (капсидом), построенным из одного или двух белков. Компоненты вируса размещены в высокой степени упорядоченно. Большинство вирусов имеет форму икосаэдров (20-гранников), т.е. почти сферическую, хотя вирусы кори и гриппа имеют спиралевидную форму. У вируса гриппа капсид образован двумя белками — нейраминидазой и гематоглютинином, окруженными липидами. Внутри этой оболочки — спирально закрученная рибонуклеиновая кислота. Типичные ДНК-содержащие вирусы: аденовирусы, поражающие слизистые оболочки глаз и кишечника, поксовирусы (например, оспа), вирусы герпеса, РНК-содержащие вирусы: миксовирусы гриппа (род вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания дыхательных путей (грипп, парагрипп), парамиксовирусы (свинка, корь), вирусы желтой лихорадки и энцефалита. Обычно капсиды покрыты липидами, но аденовирусы и реовирусы (вызывающие острые респираторные заболевания и поражение кишечника) липидов не содержат. Часто в вирусах встречаются и ферменты. Нейраминидаза вирусов гидролизует гликопептид — N-ацетилнейраминовою кислоту, содержащуюся в слизи клеточной мембраны, до сиаловой кислоты — в результате высвобождается вновь синтезированный вирус и происходит передача вирусной инфекции



Основные этапы репродукции вирусов:

1) Адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки, её проникновение через наружную клеточную мембрану и освобождение генетического аппарата путем дезинтеграции оболочек вируса (процесс «раздевания»).

2) Индуцируемое вирусом подавление метаболизма клетки-хозяина. Далее протекает вирус-специфический синтез нуклеиновых кислот и белков (транскрипция, репликация, трансляция). В клетке начинает преобладать синтез вирусных ДНК и РНК-полимераз; если вирус относится к РНК-содержащему типу, в клетке начинается синтез ревертазы, которая для синтеза ДНК использует, как матрицу, не только родительскую ДНК, но и РНК и обеспечивает, таким образом, перенос информации не с ДНК на ДНК, а с РНК на ДНК (обратная транскриптаза).

3) Далее происходит синтез вирусных нуклеиновых кислот, структурных вирусных белков и ферментов, завершающийся сборкой новой вирусной частицы. В результате — освобождение новых тысяч вирионов из зараженной клетки и распространение инфекции.

Проблема поиска и применения противовирусных средств в том, что трудно избирательно подавить репродукцию вирусов, не затрагивая процессов жизнедеятельности клеток, систем и целостного организма — хозяина. Действие противовирусного препарата должно быть направлено на какой либо этап вирусной инфекции — проникновение вируса в клетку, депротенинизация, транскрипция вирусного генома, синтез специфических белков, снижение активности вирусспецифических полимераз нуклеиновых кислот и при этом препарат должен быть нетоксичен для хозяина на всех уровнях его действия. Отсюда — основной подход к поиску антивирусных препаратов — строгая направленность действия, основанная на воздействии на совершенно определенные мишени — вирусный геном, вирусспецифичные ферменты, ДНК и РНК-полимеразы вирусов, тимидинкиназы и нейраминидазы. При воздействии тем или иным способом на ферментный аппарат вирусных частиц и их репродукцию достигается блокада синтеза вирусных нуклеиновых кислот.

Некоторые примеры конкретных вирусов: поксовирусы содержат фермент РНК-полимеразу, проникающую в клетки хозяина при инфицировании. Типичный РНК-содержащий вирус Vaccinia (коровья оспа) в цитоплазме клетки-хозяина синтезирует ДНК, комплементарную своей РНК, на ней синтезируется вирусная РНК (при репрессии — подавлении ДНК клетки-хозяина), на рибосомах клетки хозяина начинается синтез вирус-специфических белков и быстрое размножение вирусных частиц в клетке-хозяине.

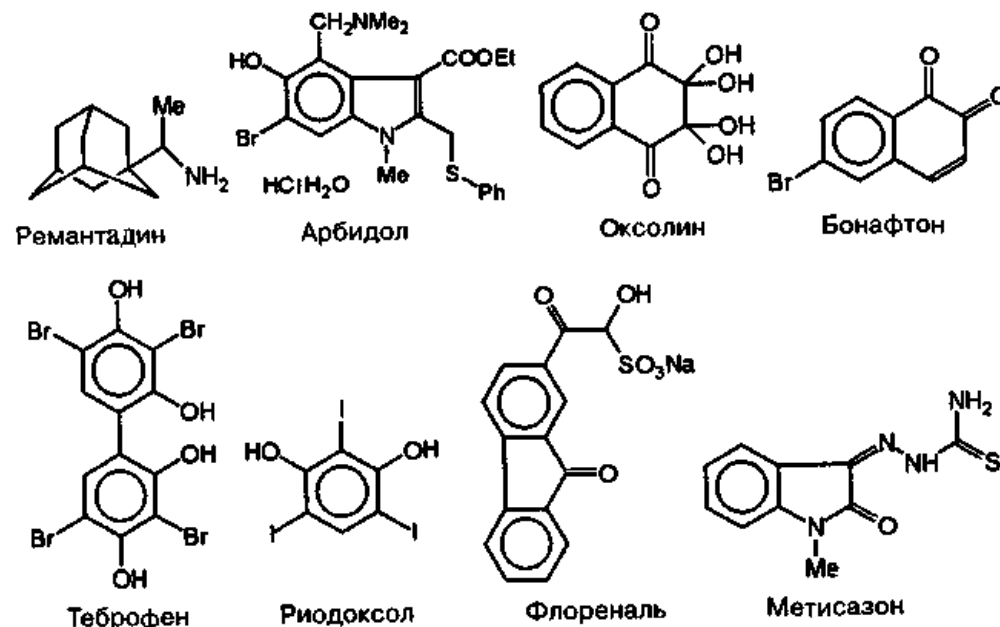
Вирусы герпеса (Herpes Simplex) состоят на 70% из белков, 22% фосфолипидов, 6% ДНК и углеводов. Вообще, к настоящему времени, известно 8 патогенных герпес-вирусов человека, в зависимости от типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс,

характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей. В таблице дана краткая характеристика типов герпеса и патологий, ими вызываемых.

Вид герпеса	Болезни
Вирус простого герпеса 1 типа	Язвенный стоматит, герпесный дерматит, экзема, конъюнктивит и др.
Вирус простого герпеса 2 типа	Генитальные поражения слизистых, менингит
Вирус ветряной оспы	Ветряная оспа, опоясывающие поражения по ходу чувствительных нервных окончаний
Вирус Эпштейна-Барр	Гепатит, инфекционный мононуклеоз, карцинома и др.
Цитомегаловирус	Тератогенный эффект, иммунодефицит, поражения печени, почек, легких, лимфоузлов, ЦНС
Вирус герпеса человека 6 типа	Энцефалит, кофактор развития ВИЧ-инфекции, карцинома
Вирус герпеса человека 7 типа	Синдром хронической усталости и др.
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши	Саркома Капоши, первичная лимфома

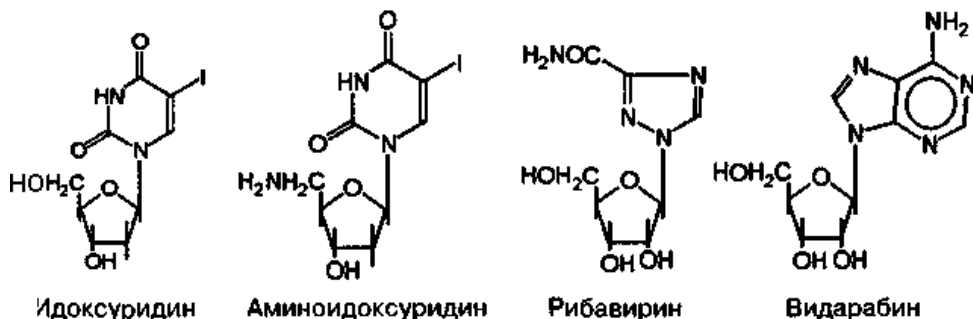
Теперь обратимся к лекарственным средствам, применяемым для профилактики и лечения вирусных инфекций. Для этой цели используются интерфероны — эндогенные низкомолекулярные белки М.м. 15000-25000, продуцируемые в клетках человека в ответ на внедрение вируса. Они нарушают процесс репликации вирусов, являются одним из факторов неспецифического иммунитета, делая клетки частично или полностью резистентными по отношению к вирусным инфекциям. В клинике используют ряд интерферонов — в частности, интерферон человеческий лейкоцитарный (реоферон), препарат интерлок, активным началом которого является интерферон. Интерфероны подавляют репродукцию вирусов, пролиферацию клеток, трансляцию вирусных РНК-посредников, а также индуцируют образование специфических ферментов в клетке и регулируют иммунную реакцию, в частности, киллерную активность Т-лимфоцитов (иммунная система состоит из В-лимфоцитов, образующихся в костном мозге, Т-лимфоцитов, возникающих в вилочковой железе и макрофагов. В- и Т-лимфоциты в процессе иммунного ответа образуют высокоизбирательные антигенспецифичные клоны, способные распознавать миллионы антигенов и обеспечивать невосприимчивость организма к их действию).

Из других групп противовирусных препаратов следует указать на препараты — производные адамантана, индола, карбонильные соединения и фенолы. Из этих соединений отметим ремантадин — препарат для профилактики и лечения начальной стадии гриппа, затрудняющий проникновение вирусов в клетку, оксолин — для лечения гриппа и герпеса, арбидол — препарат, оказывающий ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В, бонафтон, обладающий противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса и некоторых аденовирусов, теброфен, применяющийся при вирусных заболеваниях глаз и кожи, риодоксол — противогерпесный и противогрибковый препарат, флореналь, применяемый при аденовирусном конъюнктивите и кератите, вызванном вирусом простого герпеса и Herpes Zoster (3 тип — см. табл. выше) и метисазон, обладающий профилактической активностью в отношении вируса натуральной оспы.

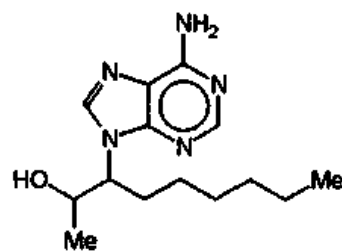


Отдельную группу противовирусных средств составляют нуклеозиды. Из них укажем на идоксуридин и аминоксидоксуридин — препараты, которые под действием киназы вируса герпеса превращаются в трифосфаты, обладающие свойствами сильных цитостатиков. В клетках, инфицированных вирусом герпеса этот препарат включается в ДНК вируса и прерывает репликацию. Другой важный представитель этого ряда — рибамидил (рибавирин) эффективен, как против ДНК, так и

против РНК-содержащих вирусов (грипп А и В, опоясывающий герпес, корь, ветряная оспа, гепатит А, В). *In vivo* это соединение превращается в 5'-монофосфат, являющийся ингибитором фермента инозиндегидрогеназы. В результате прекращается синтез гуаниловой кислоты, необходимой для образования ДНК и РНК. Подобным образом действует и препарат видарабин — *in vivo* он трифосфорилируется, ингибирует ДНК-полимеразу, воздействуя на фермент вируса герпеса значительно сильнее, чем на фермент хозяина.

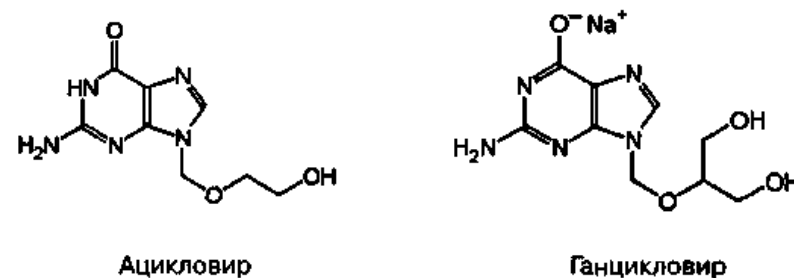


Следует отметить, что основным недостатком видарабина — способность дезаминироваться ферментом — аденозиндеаминой. Поэтому его применяют в композиции с ингибитором этого фермента следующей структуры:



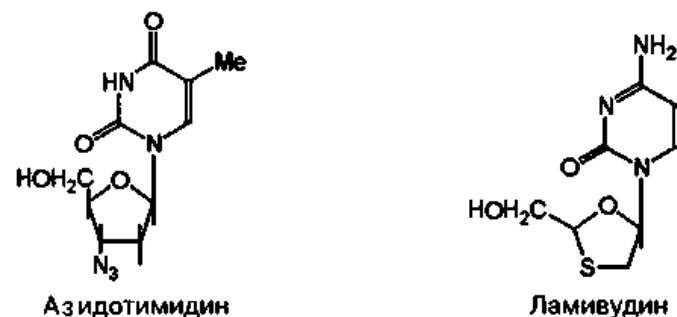
Очень важным препаратом для лечения вирусов простого герпеса и опоясывающего герпеса (лишай) является ацикловир. Ацикловир монофосфорилируется вирус-специфической тимидинкиназой, монофосфат фосфорилируется до трифосфата, конкурирующего в инфицированных клетках с дезоксигуанозинтрифосфатом за вирусспецифическую ДНК-полимеразу, что приводит к ингибированию синтеза ДНК вируса в клетках и блокированию репликации вируса. Весьма важно, что в здоровых клетках млекопитающих фосфорилирование ацикловира места не имеет и на репликацию клетки-хозяина ацикловир не вли-

яет. Аналог ацикловира — ганцикловир более эффективен, действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус. В клетках, пораженных цитомегаловирусом (вызванные им инфекции — причина тяжелых осложнений — ретиниты, пневмонии, колиты), ганцикловир превращается в моно-, а затем в трифосфат, который тормозит синтез и репликацию ДНК вируса.

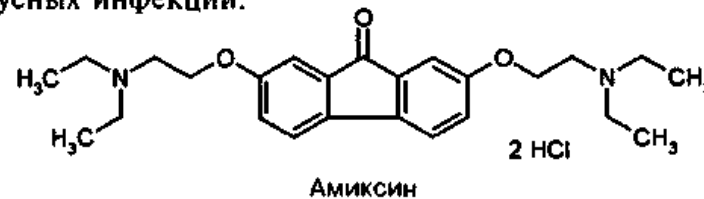


Следует упомянуть, также, о препарате зидовудин, более известном как азидотимидин. Это соединение ингибирует репликацию ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Оказывает иммуностимулирующее действие и увеличивает количество Т-лимфоцитов. Его аналогом является препарат ламивудин, обладающий также противовирусным и иммуностимулирующим действием.

Азидотимидин нашел применение в комплексной терапии СПИДа.



Отметим, кроме того, новый препарат — амиксин, стимулирующий образование в организме  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ - типов интерферонов, обладающий иммуномодулирующим эффектом и эффективный против широкого круга вирусных инфекций.

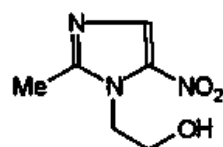


Амиксин применяют для лечения вирусных гепатитов, герпеса, при комплексной терапии инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиклитов (рассеянный склероз, лейкоэнцефалиты и др.), а также для профилактики острых респираторных заболеваний вирусной этиологии.

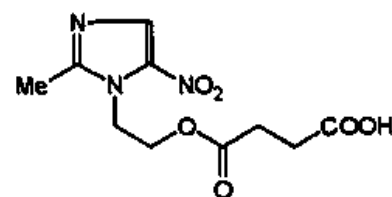
И, в заключение укажем, что в одной из недавних работ отмечается, что поиск ингибиторов фосфодиэстеразы 4, повышающих уровень цАМФ в клетке, является перспективным направлением поиска соединений, активных в отношении ЦНС и иммунной системы и такие селективные ингибиторы могут оказаться активными и против вирусных инфекций, например, против СПИДА.

### II-5.Ж. Препараты для лечения протозойных и грибковых инфекций

Широким спектром действия в отношении простейших обладают метронидазол и метронидазол гемисукцинат.

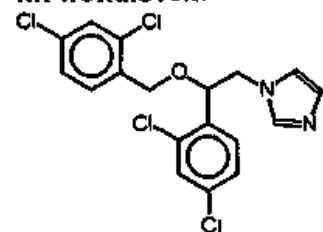


Метронидазол

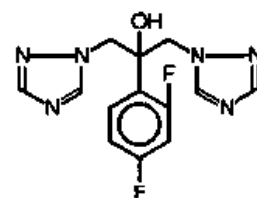


Метронидазол гемисукцинат

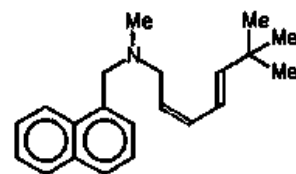
Для лечения грибковых заболеваний применяются антибиотики типа гризеофульвина и синтетические препараты — клотримазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол, тербинафин. Клеточная стенка грибов представляет собой мозаику из различных углеводов с включениями липидов и белков. Основной углевод — хитин (поли-N-ацетилглюкозамин). В отличие от клеток высших организмов, клетки грибов испытывают высокое внутреннее осмотическое давление и если разрушить клеточную стенку, например, действием фермента — хитиназы, клетки лопаются.



Миконазол

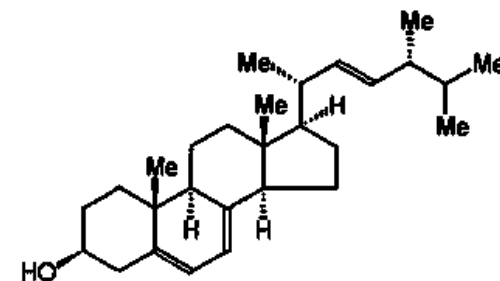


Флуконазол



Тербинафин

Другой подход к синтезу противогрибковых веществ — изыскание соединений нарушающих биосинтез стерина в мембране грибов. Большинство несистемных заболеваний поддается действию клотримазола, кето-, мико- и флуконазола, которые мешают встраиванию эргостерина в цитоплазматическую мембрану грибов.



Эргостерин

По аналогичному механизму действует и тербинафин.

### II-5.З. Препараты для лечения онкологических заболеваний

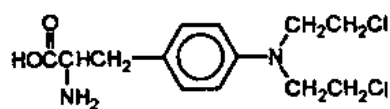
Злокачественные новообразования являются одной из ведущих проблем современной медицины. Ежегодно свыше 5 млн. человек в мире погибает от этой патологии. Классификация противоопухолевых средств, данная М.Д. Машковским, выглядит следующим образом:

- 1) Алкилирующие вещества {бис-(β-хлорэтил)амины, этиленимины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, триазены}.
- 2) Антиметаболиты (аналоги фолиевой кислоты, аналоги пуринов и пиримидинов).
- 3) Алкалоиды, антибиотики и другие вещества природного происхождения.
- 4) Гормональные препараты и их антагонисты.
- 5) Ферменты.
- 6) Препараты разных химических групп (производные платины, антрацендионы, производные мочевины и метилгидразина, ингибиторы биосинтеза гормонов надпочечника).

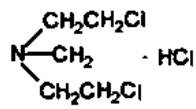
#### II-5.3.1. Алкилирующие вещества

Производные этого ряда оказывают противоопухолевое действие за счет своих алкилирующих свойств. Реагируя с нуклеофильными центрами компонентов нуклеиновых кислот, они блокируют их репликацию.

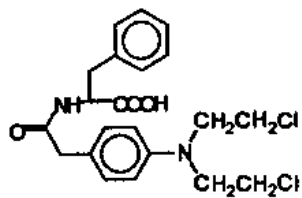
В настоящее время считается, что соединения этого класса сшивают две цепи ДНК по остаткам гуанина — при этом взаимодействие необратимо, т.к. возникают прочные ковалентные связи. Такие процессы нарушают жизнедеятельность клеток, их способность к делению. Особенно выраженный цитостатический эффект проявляется в отношении быстро пролиферирующих клеток. Возможно, алкилирующее действие этих препаратов распространяется не только на нуклеиновые кислоты, но и на способность блокировать некоторые ферменты, способные принимать участие в клеточном делении. К этому ряду относятся препараты сарколизин, эмбихин, хлорбутин, циклофосфан (о свойствах циклофосфана, как пролекарства см. I-1.В.), допан.



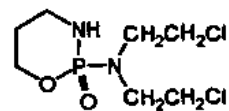
Сарколизин



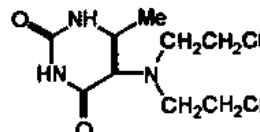
Эмбихин



Хлорбутин



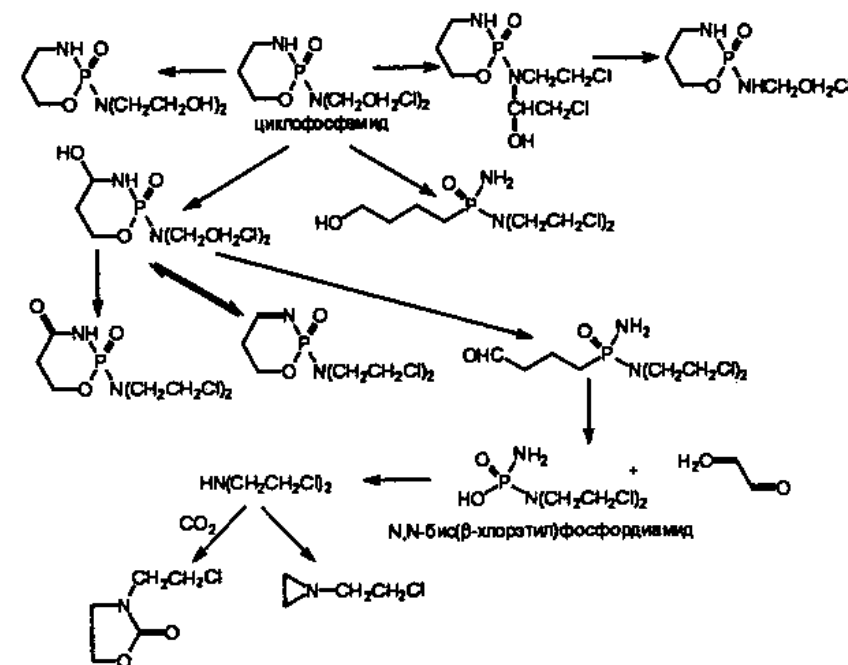
Циклофосфан



Допан

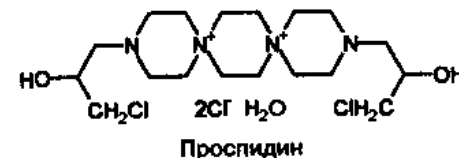
Сарколизин, эмбихин, хлорбутин, допан применяются при хроническом миелозе, раке легкого, раке яичника, молочной железы; циклофосфан (циклофосфамид), также, применяется при подобных патологиях, обладая широким противоопухолевым спектром действия и оказывает более мягкое влияние на тромбоцитопоз (процесс образования тромбоцитов — клеток крови, участвующих в её свертывании).

Как уже кратко было описано выше, именно метаболит циклофосфамида приводит к «истинному» лекарству. Метаболизму этого препарата посвящено большое количество исследований, выводы которых могут быть, в основном, суммированы следующим образом:

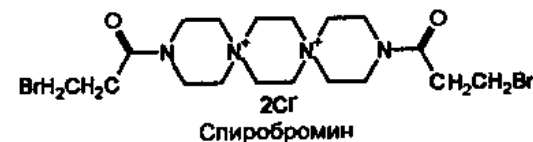


Полагают, что именно N,N-бис(β-хлорэтил)фосфордиамид ответствен за взаимодействие с ДНК, реагируя по пиримидиновым, пуриновым или фосфорсодержащим фрагментам, сшивая цепи нуклеиновой кислоты, прерывая, тем самым, её репликацию, чем и определяется цитотоксичность препарата.

Другую структуру имеют препараты проспидин и спиробромин:



Проспидин

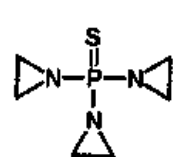


Спиробромин

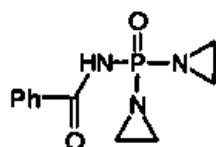
Основным препаратом этой группы является проспидин, противоопухолевое действие которого связывают со снижением проницаемости цитоплазматической мембраны для внутриклеточного транспорта

ионов, чем нарушается жизненнообеспеченность клетки и что связано, конечно, с наличием положительных зарядов в диспиропиперазиниевом остове молекул. Проспидин (и спиробромин) оказывают и непосредственное действие на нуклеиновые кислоты. После введения быстро захватываются клетками различных органов. Основные области применения — рак гортани и злокачественные новообразования глотки.

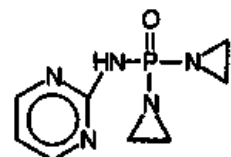
Из соединений, содержащих этилениминный фрагмент, отметим тиофосфамид, бензотэф, фосфемид и др.



Тиофосфамид



Бензотэф



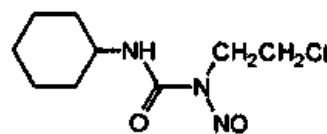
Фосфемид

Благодаря легкому раскрытию напряженного этилениминового цикла, эти препараты — типичные алкилирующие средства, образующие ковалентные связи с ДНК с блокадой деления быстро пролиферирующих клеток. Показания: рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря; фосфемид может применяться при кожных проявлениях лейкоза. Столь же типичным алкилирующим агентом является миелосан, обладающий специфической способностью угнетать миелоидную ткань (спинной и костный мозг). Применяют при миелолейкозе (опухолевые системные заболевания кроветворной ткани с поражением костного мозга).



Миелосан

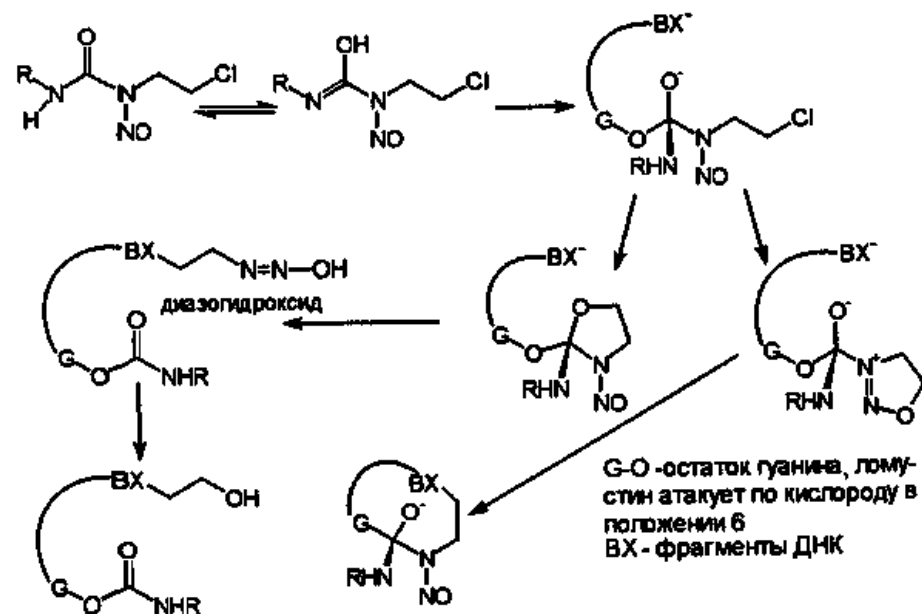
Из препаратов, являющихся N-нитрозосоединениями, отметим ломустин.



Ломустин

Присутствие N-нитрозогруппы в этом и подобных соединениях снижает энергию связи между нитрозированным атомом азота и присоединенной к нему карбонильной группой, причем лабильность этой связи столь значительна, что уже в физиологических условиях имеет

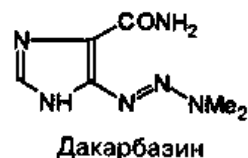
место её разрыв с образованием электрофильных частиц, которые могут реагировать с чувствительными клеточными компонентами. Главной мишенью является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и ее специфические повреждения связаны с алкилированием нуклеиновых оснований и углеводных остатков. Основной путь химического взаимодействия ломустина и других N-нитрозомочевин с ДНК, вероятно, может быть представлен следующим образом:



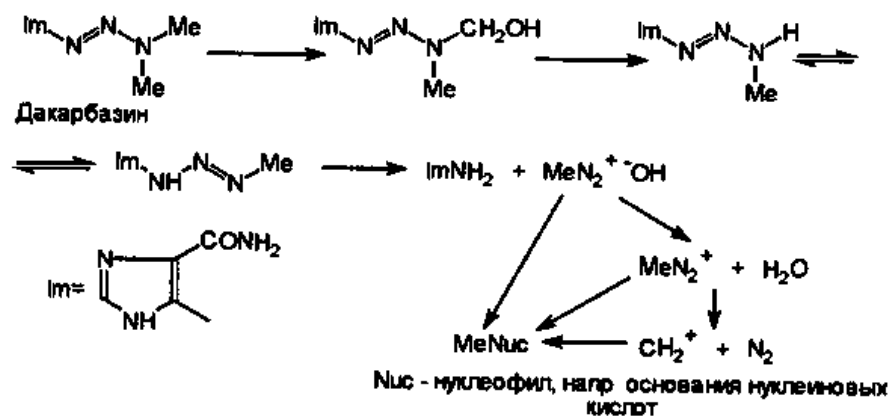
Реакционноспособный диазогидроксид, образующийся по обоим направлениям, может реагировать с соседними нуклеофильными компонентами ДНК с образованием «сшитых» продуктов. Отсюда — повреждение ДНК-матрицы и нарушение нормального функционирования опухолевой клетки. Следует указать, что препараты этого типа могут оказаться донорами оксида азота, что, также, может быть причиной их противоопухолевой активности.

Применяют ломустин при опухолях мозга, миеломе, раке легких, раке желудка, толстой кишки.

И, наконец, укажем на триазеновые препараты типа дакарбазина, используемого при лечении злокачественной меланомы и злокачественных лимфом. Глядя на формулу дакарбазина, трудно представить себе, что это соединение может выступать в качестве алкилирующего агента.



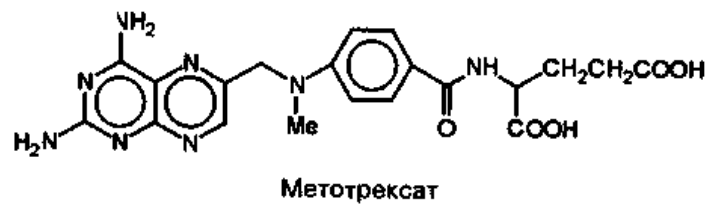
Однако, исследование метаболизма и механизма действия дакарбазина показало, что первым этапом его трансформации является микросомальное окисление с последующим N-деметилированием и расщеплением монометильного производного. Схема протекающих при этом процессов приведена ниже:



Другими словами, под воздействием дикарбазина и родственных триазенов протекает образование метилированных нуклеиновых кислот (по гуаниновому фрагменту или по другим группировкам).

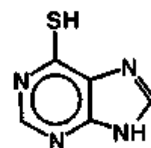
### II-5.3.2. Антиметаболиты

Цитостатическое действие антиметаболитов обусловлено нарушением синтеза нуклеиновых кислот. Так, метотрексат ингибирует фермент — дигидрофолатредуктазу и тем самым прекращает восстановление фолиевой и дигидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты, которая определяет синтез пиримидиновых и пуриновых оснований, необходимых для биосинтеза нуклеиновых кислот.

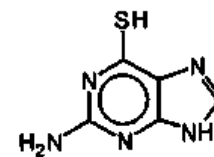


В связи с указанным ингибирующим эффектом, метотрексат подавляет клеточное деление, рост активно пролиферирующих тканей (включая костный мозг), тормозит рост злокачественных новообразований. Применяют при раке молочной железы, легких, яичника, является наиболее распространенным средством, применяемым при опухолях головы и шеи. Наряду с противоопухолевым эффектом, метотрексат способствует угнетению кроветворения — поэтому его применяют совместно с кальция фолиатом, способствующим восстановлению метаболизма фолиевой кислоты и предотвращающим повреждение костного мозга. Благодаря такой комбинированной терапии, возможно применение метотрексата в достаточно высоких (необходимых для терапии) дозах.

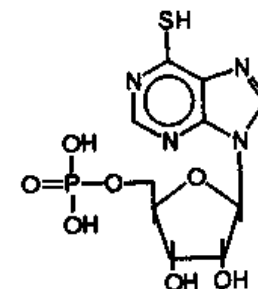
К числу антиметаболитов — аналогов пуринов, относятся 6-меркаптопурин, тиогуанин. Механизм цитостатического действия этих соединений обусловлен нарушением синтеза ДНК и РНК путем блокады включения в них аденина и гуанина. Большая часть 6-меркаптопурина (метаболизм тиогуанина аналогичен) превращается в клетке в 6-тиоинозин-5'-фосфат, обрывая, тем самым, биосинтез пуринов.



6-Меркаптопурин,



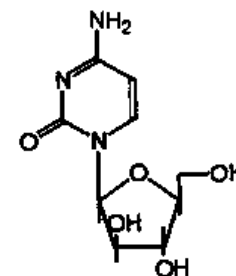
Тиогуанин



6-Тиоинозин-5'-фосфат

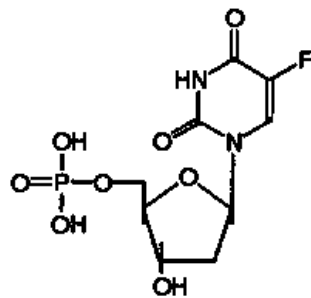
Основные показания для применения — острые и хронические лейкозы.

Из пиримидиновых антиметаболитов наиболее значимы фторурацил, фторафур (являющийся пролекарством и превращающийся в организме во фторурацил — см. I-1.В), цитарабин.



Цитарабин

Ранее уже обсуждены некоторые стороны механизма действия фторурацила. Более подробно ситуация в настоящее время представляется следующим образом: 1) фторурацил превращается в 5-фтор-2'-дезоксидеоксиридинмонофосфат, который ингибирует фермент тимидилатсинтазу, отвечающий за перенос метильной группы с метилентетрагидрофолиевой кислоты на дезоксиуридиловую — синтез производных тимидина из замещенных урацилов; 2) превращение указанного фосфата в трифосфат и его внедрение в РНК, ведущее к повреждению её функциональной активности и 3) внедрение остатка фторурацила в ДНК, ведущее к нарушению цельности структуры ДНК.



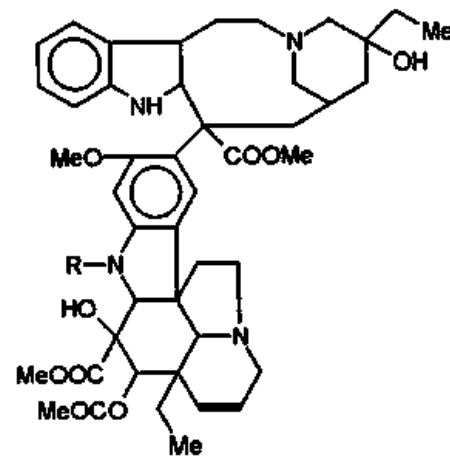
5-Фтор-2'-дезоксидеоксиридинмонофосфат

Торможение синтеза ДНК и РНК, нарушение их структуры из-за замещения истинных метаболитов антиметаболитами (близкими структурно соединениями) приводит к замедлению деления опухолевых клеток (к сожалению, по тому же механизму тормозится и деление здоровых клеток, особенно быстро пролиферирующих — клеток костного мозга, кишечного эпителия).

Фторурацил применяют при раке желудка, толстой и прямой кишки, раке молочной железы, яичников, раке поджелудочной железы, цитарабин — при лейкозах.

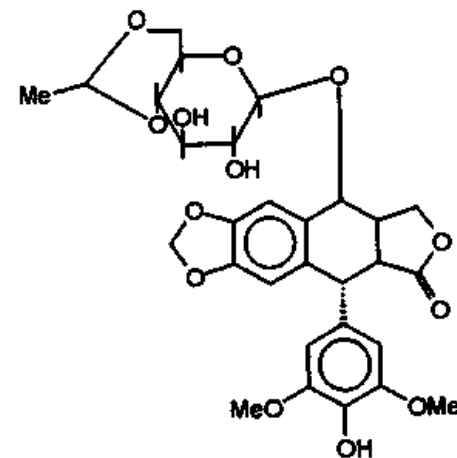
### II-5.3.3. Алкалоиды, антибиотики и другие вещества природного происхождения

Важными антимитотическими агентами, используемыми в химиотерапии опухолей, являются алкалоиды винбластин и винкристин. Несмотря на большое структурное сходство применение этих алкалоидов в химиотерапии различается — винкристин более эффективен при лечении острой лейкемии, винбластин применяют при различных солидных опухолях.



Винбластин, R= Me  
Винкристин R= CHO

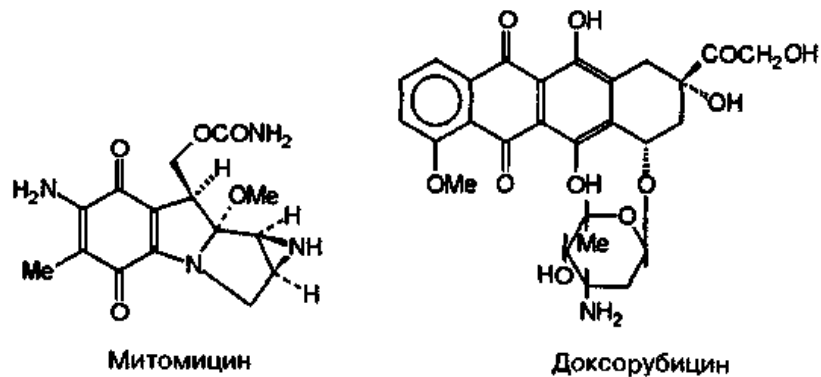
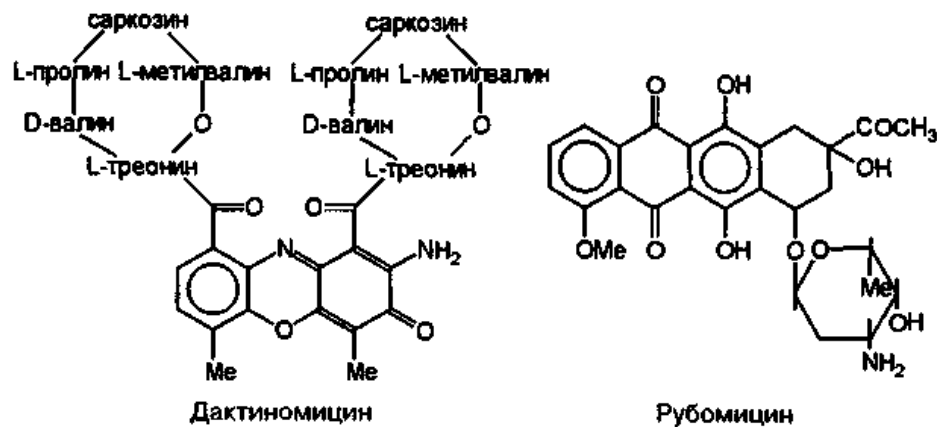
Механизм действия этих антибиотиков обусловлен способностью связываться с белками — тубулинами, что приводит к блокированию клеточного деления. Клеточный цикл блокируется также другим растительным препаратом — этопозидом, который ингибирует топоизомеразу II и тем самым задерживает пролиферацию клеток.



Этопозид

К противоопухолевым антибиотикам относятся дактиномицин (лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичника), рубомицина гидрохлорид (острый лейкоз, ретикулосаркома), доксорубицина гидрохлорид (см. I-2.Г) (рак молочной железы, саркомы мягких тканей, рак легкого, лимфосаркома, рак яичника, рак мочевого пузыря, острые лейкозы) и митомицин (аденокарцинома желудка, карцинома шейки матки, кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря).





Не останавливаясь подробно на каждом из перечисленных антибиотиков, сообщим более подробно о действии некоторых из них. Так, дактиномицин избирательно ингибирует синтез рибосомной РНК и не влияет на биосинтез ДНК.

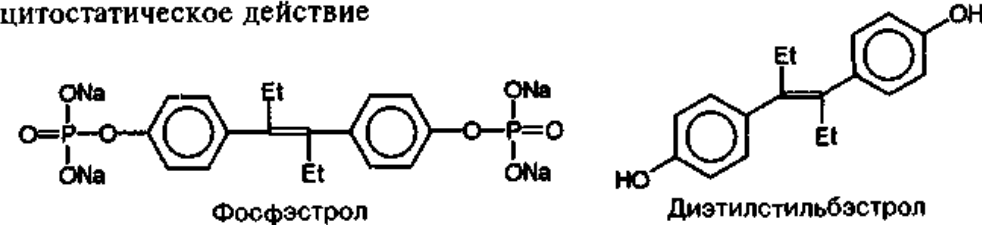
Доксорубицин обладает свойствами интеркалятора (см. I-2.Г) — его аминогруппа образует ионную связь с фосфатной группой ДНК, плоский антрахиноновый цикл вклинивается между слоями оснований. Доксорубицин ингибирует ДНК-зависимые ДНК- и РНК-полимеразы. Кроме того, считается, что этот антибиотик способен и разрушать ДНК путем активации супероксидсмутазы — медь-содержащего окислительного фермента. Предполагают, также, что доксорубицин проявляет свое биологическое действие благодаря образованию свободных радикалов, т.е. он может подвергаться одно- и двухэлектронному восстановлению с образованием семихинона и гидрохинона, соответственно. При взаимодействии с молекулярным кислородом эти соединения образуют супероксид, перекись водорода и гидроксильный радикал. Восстановление может осуществляться взаимодействием с Р450 редуктазой, NADPH, цитохром В5 редуктазой. Возможно, что образование  $\cdot\text{OH}$  —

это и есть механизм, по которому доксорубицин уничтожает опухолевые клетки при раке груди.

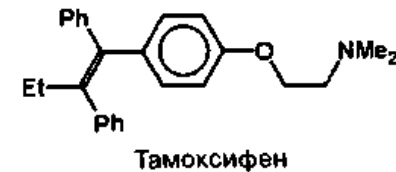
Митомицин — его действие, как предполагается, связано с тем, что компоненты раковых клеток, находящихся в состоянии сильной гипоксии, способны восстанавливать хиноновый фрагмент и образовавшееся производное гидрохинона сшивает две цепи ДНК.

#### II-5.3.4. Гормональные препараты и их антагонисты

Для лечения рака предстательной железы используется эстрогенный препарат фосфэстрол, являющийся, вероятно, пролекарством, из которого в организме образуется диэтилстильбэстрол (под влиянием фосфатазы, активность которой выше в опухолевых клетках), оказывающий цитостатическое действие

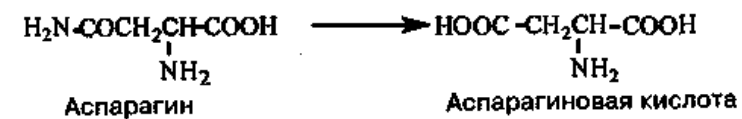


Высокой противоопухолевой активностью обладает, также, один из основных современных антиэстрогенов — тамоксифен, эффективный при эстроген-зависимых формах рака молочной железы. Препарат связывается с белковыми рецепторами эстрадиола, понижая их концентрацию в цитоплазме, тормозя деление опухолевых клеток.



#### II-5.3.5. Ферменты

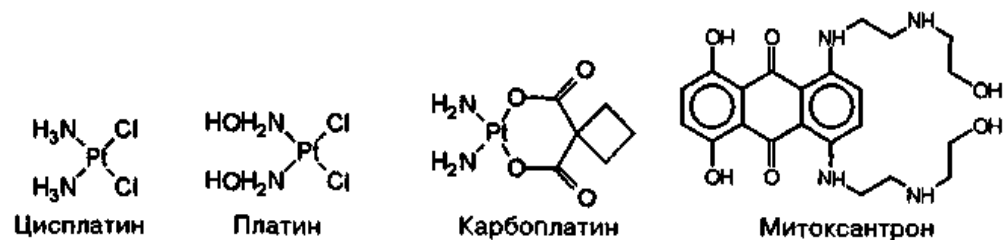
Здесь речь, прежде всего, идет об L-аспарагиназе — ферменте, основная функция которого — дезаминирование аспарагина до аспарагиновой кислоты. Препарат обладает антилейкемической активностью. Вероятный механизм — способность нарушать метаболизм аспарагина, который необходим некоторым опухолевым клеткам.



Основные показания для применения — лимфобластный лейкоз, лимфо- и ретикулосаркома. Иногда L-аспарагиназа оказывается более эффективной, чем другие противоопухолевые препараты.

### II-5.3.6. Препараты разных химических групп

Из этих препаратов нами выбраны для рассмотрения цис-платин (ниже также приведены формулы родственных препаратов — платина и карбоплатина) и митоксантрон.



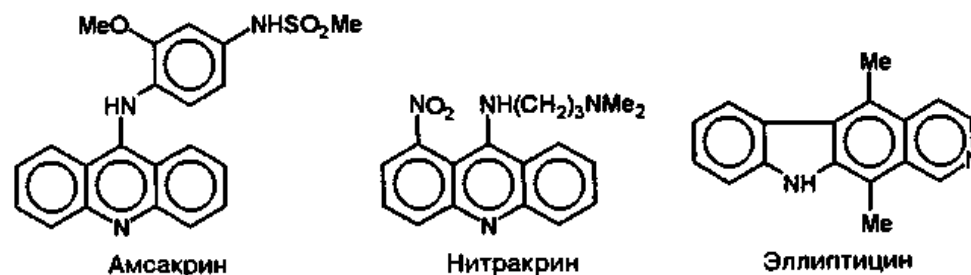
Цисплатин представляет собой комплекс с центральным атомом платины, окруженном двумя лабильными атомами хлора и двумя относительно инертными аммониевыми фрагментами в цис-конфигурации. Главной мишенью для проявления цитотоксичности цисплатина является ДНК, с которой цисплатин способен связываться, причем ингибирование биосинтеза ДНК селективно — ни биосинтез РНК, ни биосинтез белков в такой степени не затрагивается. Цисплатин взаимодействует именно с пиримидиновыми и пуриновыми основаниями ДНК, не реагируя с фосфорными или сахарными остатками. Сшивая нити ДНК, цисплатин обеспечивает длительное подавление биосинтеза и гибель клетки. Применяют цисплатин при злокачественных опухолях яичников, раке шейки матки, мочевого пузыря и др.

Митоксантрон занимает важное место в клиническом решении проблем лейкемии и лимфом и в комбинированном лечении различных форм рака. Несмотря на сходство структур митоксантрона и доксорубина, наличие плоской структуры и основных группировок, необходимых для обеспечения связывания, например, с фосфатными фрагментами нуклеиновых кислот, механизм противоопухолевой активности, обусловленный интеркалирующими свойствами, доказанным считаться не может. Предполагают, что другим, не менее вероятным, механизмом действия этого препарата является повреждение ДНК. Наличие медиатированного пероксидазами образования свободных радикалов из митоксантрона при физиологических рН предполагает, что его реакционноспособные интермедиаты могут быть включены в повреждение нитей ДНК в клетках и повреждение функций ДНК. Име-

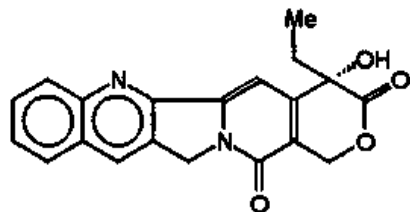
ются сведения об образовании стабильных на воздухе свободных радикалов — производных митоксантрона под воздействием пероксидаз. С этой точки зрения, эндоперекиси простагландинов могут быть рассмотрены, как вероятные кандидаты окислительной активации митоксантрона, особенно с учетом того, что эти ферменты найдены в различных раковых клетках.

В дополнение к приведенному материалу, укажем кратко на ряд противоопухолевых средств, которые рассматриваются как интеркаляторы; кроме того, дадим информацию об относительно новых, но уже широко используемых препаратах, эффективных при лечении некоторых видов злокачественных новообразований.

Итак, повторим — интеркаляция — это вклинивание плоской молекулы между парами оснований нуклеиновых кислот с образованием комплекса, что блокирует расплетание и, соответственно, синтез новых молекул нуклеиновых кислот. Из противоопухолевых соединений к типу интеркаляторов, с той или иной степенью надежности, относят уже упоминавшиеся выше рубомицин, доксорубин, митоксантрон, амсакрин, нитакрин и эллиптицин. Амсакрин и эллиптицин эффективны при лейкозах, нитакрин — при лечении рака толстой кишки. Известно, что амсакрин разрывает цепи ДНК, что приводит к изменениям в расщеплении хромосом при митозе и гибели клетки. Механизм действия нитракрина в настоящее время связывают с восстановлением нитрогруппы до гидроксиламиногруппы, за счет присутствия которой происходит сшивание молекул ДНК.



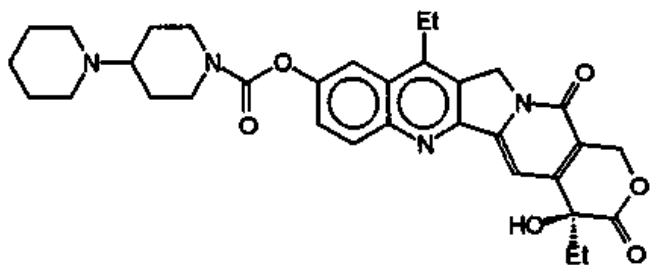
Действие эллиптицина также не связано только с интеркаляцией: не исключено и ковалентное связывание с ДНК, образование продуктов окисления или вмешательство в каталитическую активность ДНК-топоизомеразы II (фермент, участвующий в различных превращениях ДНК, устраняющий затруднения репликации, транскрипции). Наконец, укажем на препарат камптотецин, ингибирующий синтез ДНК и приводящий к гибели опухолевых клеток.



Камптотецин

Применяется для лечения рака легких, рака яичника и рака прямой кишки.

Обширный поиск производных, проведенный в этом ряду соединений выявил новый препарат, используемый и для лечения лейкемии — иринотекан:



Иринотекан

В заключение этого раздела представляется целесообразным указать на некоторые новые данные, касающиеся возникновения и роста опухолевых тканей при воздействии свободных радикалов и, в частности, оксида азота. Имеются материалы, указывающие на то, что оксид азота, супероксид-анион и образующийся при их взаимодействии пероксинитрит могут (при их «перепродукции» в организме) выступать в качестве медиаторов воспаления и факторов, вызывающих модификацию белков и повреждение нуклеиновых кислот. Эти эффекты могут приводить к инициации канцерогенеза. Предполагается, что свободнорадикальная гипотеза способна объединить различные механизмы канцерогенеза, исходя из того представления, что именно свободные радикалы, такие как супероксидный, гидроксильный, оксид азота, а также, пероксинитрит ответственны за повреждение белков, мембран, ДНК и РНК.

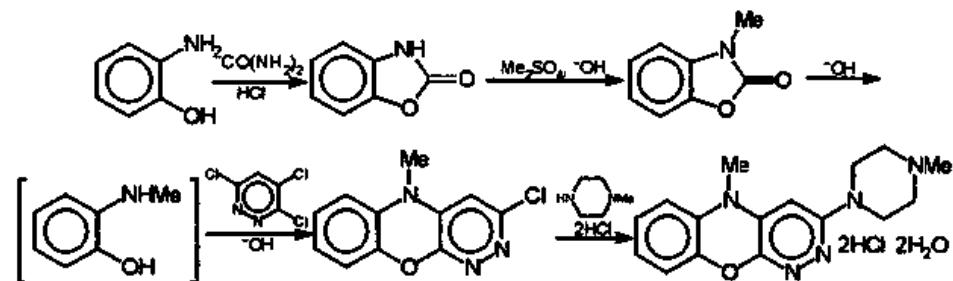
### ГЛАВА III

## СИНТЕЗЫ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

### III-1. Азафен

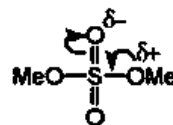
По фармакологическим свойствам трициклический антидепрессант азафен (см. II-1.Г.3) близок к имипрамину, но не обладает свойственной последнему холиномиметической активностью. Азафен не является ингибитором моноаминооксидазы. Применяют при тревожно-депрессивных состояниях и различных депрессиях легкой и средней тяжести.

Метод синтеза заключается в замыкании бензоксазолонного цикла реакцией *o*-аминофенола с мочевиной, алкилировании бензоксазолон-2 диметилсульфатом и конденсации 3-метилбензоксазолон-2 с 3,4,6-три-хлорпиридазином. Полученный 3-хлор-5-метилпиридазино[3,4-в]бенз[1,4]оксазин вводят в реакцию с дигидрохлоридом *N*-метилпиперазина с образованием азафена.



Азафен

Из реакций, на которых основан синтез азафена отметим *N*-алкилирование аниона бензоксазолон, являющееся типичным примером электрофильной атаки аниона диметилсульфатом, на углеродных атомах метильных групп которого локализованы частичные положительные заряды из-за электроноакцепторного влияния сульфоновой группы.

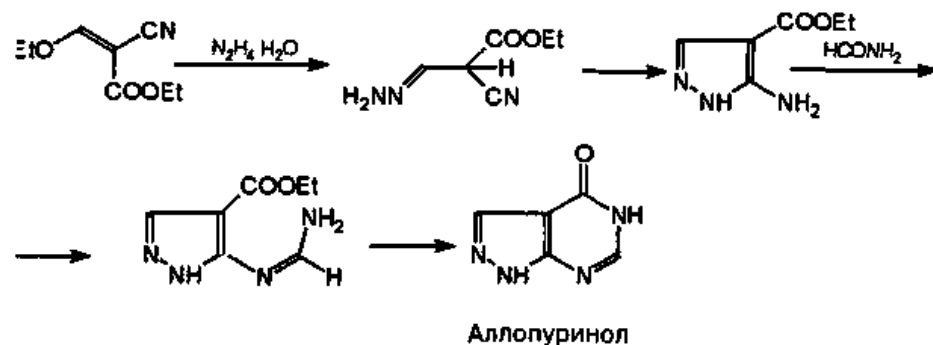


Важная реакция — взаимодействие промежуточного N-метиламинофенола (точнее N-метиламинофенолят-аниона) с трихлорпиридазином — нуклеофильное замещение хлора в ароматическом пиридазиновом цикле. И вновь нуклеофильное замещение в ароматическом ряду — замена хлора в пиридазинобензоксазине на N-метилпиперазиновый остаток.

### III-2. Аллопуринол

Аллопуринол (см. I-2.Ж) — ингибитор фермента ксантиноксидазы, одной из функций которого является превращение гипоксантина в мочевую кислоту. Снижение содержания мочевой кислоты обеспечивает возможность лечения заболеваний, сопровождающихся подагрой, почечно-каменной болезнью с образованием уратов.

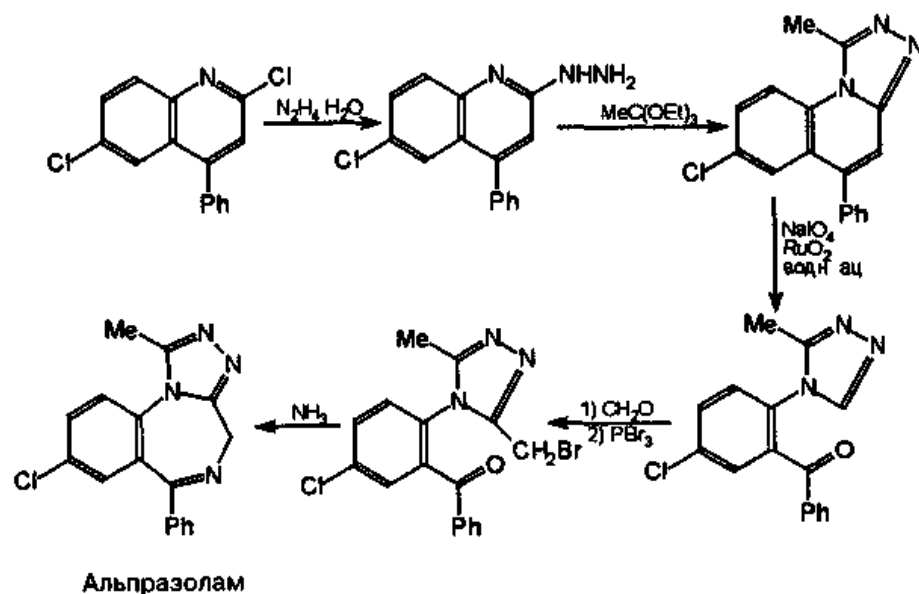
Синтез аллопурина осуществлен по различным схемам. Одна из них основана на взаимодействии этоксиметиленциануксусного эфира с гидразин-гидратом с образованием 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола. Замыкание пиримидинового цикла реализовано обычным методом — нагреванием с формамидом.



### III-3. Альпразолам

Альпразолам — транквилизатор, относящийся к группе бензо[1,4]дiazепинов. Обладает седативно-гипнотическим действием, применяется, преимущественно, для кратковременного снятия чувства беспокойства, страха, тревоги, для лечения сопутствующей депрессии.

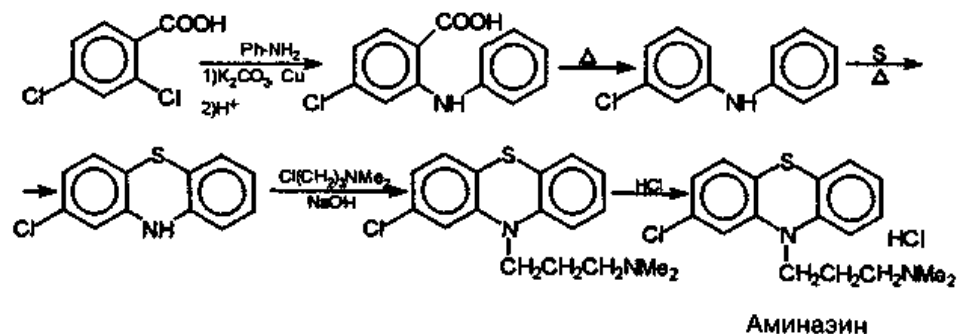
Ниже приведен синтез альпразолама, основанный на трансформации шестичленного хинолинового цикла в семичленный diaзепиновый цикл. Нуклеофильное замещение атома хлора в 2,6-дихлор-4-фенилхинолине гидразин-гидратом приводит к 2-гидразинопроизводному (отметим, что замещается только подвижный «пиридиновый» атом хлора), которое вводят в циклизацию взаимодействием с ортоуксусным эфиром. Полученное производное 1,2,4-триазоло[4,3-а]хинолина окисляют до 2-(2-метилтриазолил-4)-4-хлорбензофенона. Последний подвергают бромметилрованию и промежуточное бромметильное производное циклизуют аммиаком. В результате образуется замещенный 1,2,4-триазоло[4,3-а]бензазепин — альпразолам.



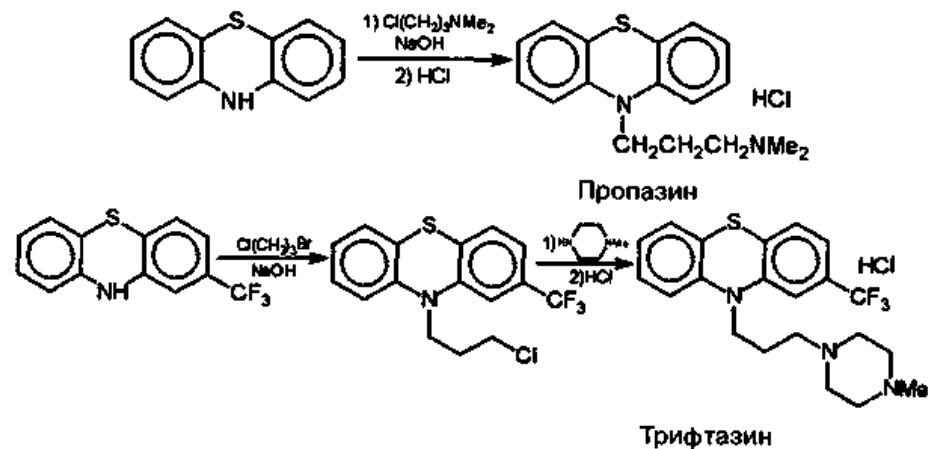
### III-4. Аминазин, промазин, трифтазин

Аминазин (см. II-Г.1) — один из первых нейролептиков, остающийся и сегодня важнейшим антипсихотическим препаратом. Нейрохимический механизм действия аминазина (хлорпромазина) связан, в основном, с блокадой D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов, частично — блокадой адренергических рецепторов. Применяется для лечения психозов, шизофрении, потенцирования действия наркотических, снотворных средств, анальгетиков, для купирования гипертонических кризов, в качестве противорвотного и противоикотного средства.

Синтез аминазина основан на нуклеофильном замещении хлора в ароматическом цикле — реакции 2,4-дихлорбензойной кислоты с анилином в присутствии металлической меди (реакция Ульмана). Следующий этап синтеза — декарбоксилирование и затем нагревание с серой с замыканием фенотиазинового цикла. Полученный 2-хлорфенотиазин в присутствии щелочи образует анион и далее следует алкилирование N,N-диметил-γ-хлорпропиламином, которое можно классифицировать как нуклеофильное S<sub>N</sub>-замещение у насыщенного атома углерода, если в качестве реагента рассматривать анион фенотиазина, а в качестве субстрата — диметил-γ-хлорпропиламин или как электрофильное замещение по азоту тиазинового кольца, если как реагент рассматривать алкилирующее средство. Последний этап — получение гидрохлорида, т.е. самого препарата.



В основном, по той же схеме синтезированы другие нейролептики — пропазин и трифтазин. В первом случае исходным соединением для синтеза является незамещенный фенотиазин (полученный также по Ульману с последующим нагреванием с серой), во втором — 2-трифторметилфенотиазин:

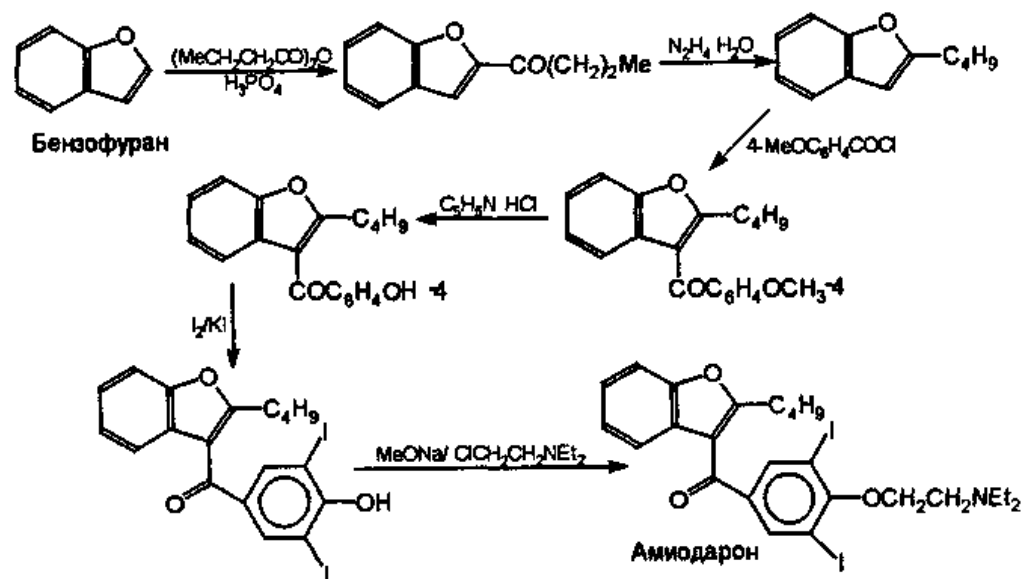


Отметим, что трифтазин — нейролептик, оказывающий более сильное седативное действие, чем аминазин и, как и последний, широко применяющийся при лечении шизофрении и различных психозов.

### III-5. Амиодарон

Антиаритмик III класса (см. II-4.Б) — амиодарон является блокатром калиевых каналов, но проявляет, также, свойства блокатора кальциевых и натриевых каналов. Применение препарата приводит к снижению сопротивления коронарных сосудов сердца, урежает сердечные сокращения, уменьшает потребность миокарда в кислороде, экономизирует энергетическую деятельность миокарда. Основное применение — в качестве антиаритмика. Применяется, так же, как антиангинальное средство при ишемической болезни сердца.

Исходное соединение для синтеза амиодарона — бензофуран. Его ацилирование по Фриделю-Крафту гладко протекает в присутствии фосфорной кислоты (фурановый цикл является электроно-избыточным и применение более жестких катализаторов, таких как, например, хлористый алюминий приводит к сильному осмолению). Восстановление карбонильной группы, согласно приведенному синтезу, проводят гидразин-гидратом (реакция Кижнера).



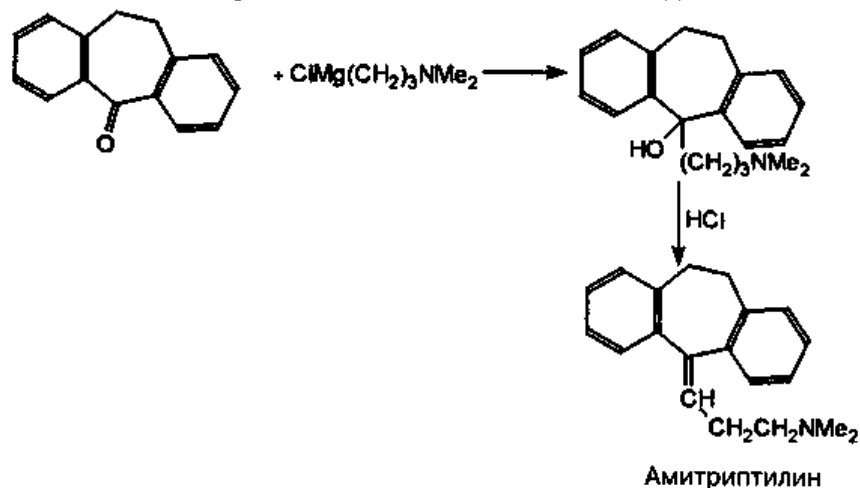
Далее следует ацилирование по Фриделю-Крафту по положению 3 бензофуранового кольца, деметоксилирование нагреванием с гидрохлоридом пиридина (по вышеуказанной причине такие методы, как

нагревание с НВг при наличии фуранового цикла неприемлемы), иодирование и алкилирование фенольного фрагмента с выходом к амидарону.

### III-6. Амитриптилин (см. II-1.Г.3)

Один из основных трициклических антидепрессантов, ингибитор обратного нейронального захвата норадреналина, дофамина, серотонина. Обладает тимолептическим (улучшение настроения и психического состояния больного) и седативным (успокаивающим) действием. Эффективен при тревожно-депрессивных состояниях

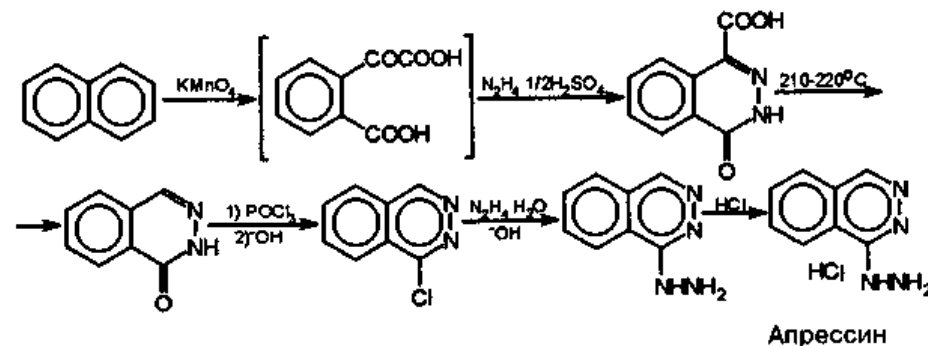
Синтез основан на взаимодействии дибензциклогептанона с магнием органическим соединением и последующей дегидратации промежуточного карбинола с образованием экзоциклической двойной связи.



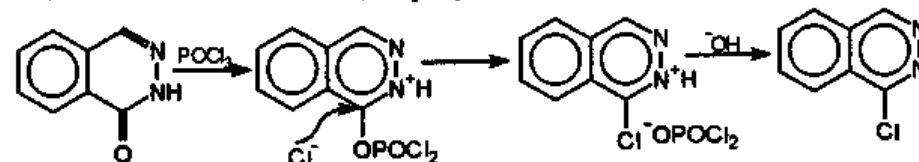
### III-7. Апрессин

Апрессин (см. I-2.Ж) — периферический вазодилататор, действие которого связано с уменьшением сосудистого сопротивления, что приводит к снижению артериального давления, нагрузки на миокард, увеличению сердечного выброса. Применяют для снижения артериального давления.

Первым этапом синтеза апрессина является окисление нафталина до фталоновой кислоты, которая без выделения вводится в реакцию с гидразин-сульфатом с образованием фталазонкарбоновой кислоты. Последнюю декарбоксилируют, продукт превращают в 1-хлорфталазин, который при взаимодействии с гидразин-гидратом дает основание апрессина, из которого при обработке соляной кислотой получают апрессин.



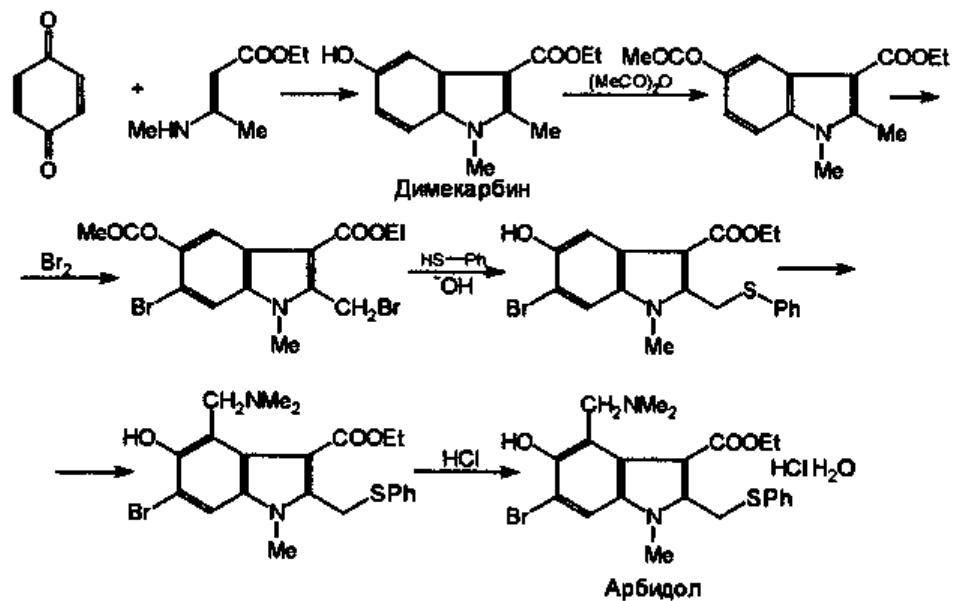
Остановимся на часто применяемом в синтезе лекарственных средств превращении циклических амидов в хлорпроизводные: эта реакция основана на *O*-ацилировании с последующей нуклеофильной атакой хлораниона по электронодефицитному атому углерода гетероциклического кольца — в конечном итоге, образуется хлорпроизводное.



### III-8. Арбидол

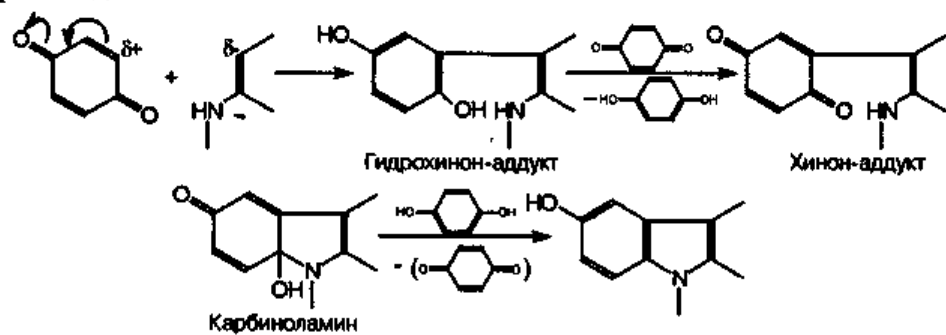
Арбидол (см. II-5.Е) — противовирусный препарат, проявляющий ингибирующую активность по отношению к вирусам гриппа А и В. Механизм его действия связан с интерферон-индуцирующей активностью и стимуляцией клеточных реакций иммунитета. Применяется для лечения и профилактики гриппа А и В.

Синтез арбидола основан на первоначальном введении бензохинона в реакцию с метиламинокротоновым эфиром (реакция Неницеску). При этом образуется 1,2-диметил-5-окси-3-этоксикарбониллиндол (димекарбин — препарат, долгое время применявшийся для лечения гипертонической болезни I и II степени). Далее димекарбин подвергается реакции ацилирования, и полученное *O*-ацетилпроизводное бромруют элементарным бромом — бромирование при этом протекает в двух направлениях — по 2-метильной группе и по положению 6 индольного кольца. Следующий этап — реакция нуклеофильного замещения брома в 2-бромметильной группе тиофенолят-анионом (реакция нуклеофильного замещения галогена при насыщенном атоме углерода — здесь не исключено, что процесс может протекать по  $S_N1$ -механизму, т.к. промежуточный карбокатион хорошо стабилизирован замещенным индольным циклом).



Последний этап процесса — диметиламинотимирование полученного при реакции с тиофенолом 1-метил-2-фенилмеркаптометил-3-этоксикарбонил-5-окси-6-броминдола (реакция Манниха). При этом образуется основание арбидола, которое превращают в гидрат гидрохлорида — арбидол.

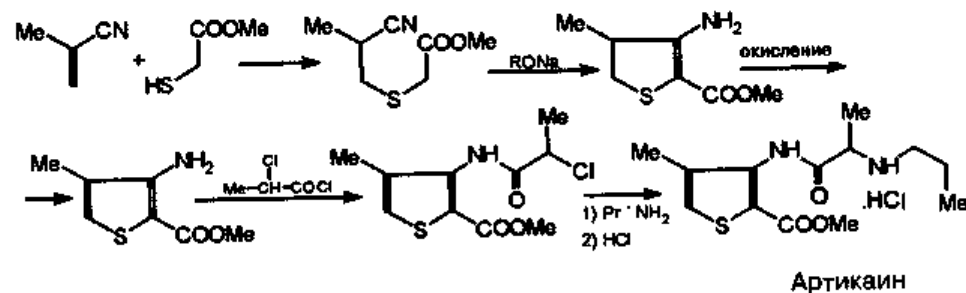
Ключевая стадия в синтезе арбидола — реакция Неницеску. Эта реакция является наиболее важным способом синтеза 5-оксииндолов. Механизм этой реакции основан на конденсации с участием электронодефицитного атома углерода хинона и электроноизбыточного атома углерода енамина. Первоначальный интермедиат этого процесса — так называемый гидрохинон-аддукт, который окисляется исходным хиноном до хинон-аддукта (с образованием гидрохинона). Циклизация хинон-аддукта приводит к циклическому карбиноламину, который за счет выделившегося гидрохинона восстанавливается до 5-оксииндольного производного.



### III-9. Артикаин (ультракаин)

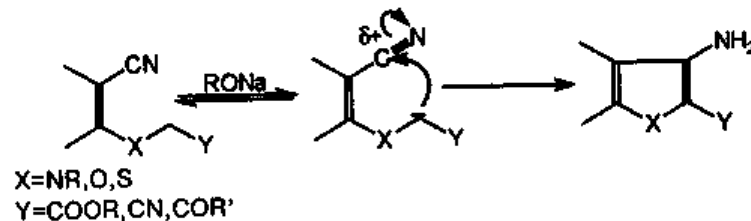
Артикаина гидрохлорид (см. II-3.А) — один из самых эффективных местных анестетиков, вызывающий быстрый продолжительный эффект при инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии. Выпускается в ампулах и карпулах с добавкой адреналина. Используют, в хирургической и стоматологической практике.

Синтез артикаина проводят по следующей схеме:



Взаимодействие метакрилонитрила с метиловым эфиром тиогликолевой кислоты с последующей циклизацией дигидротиофенового цикла по реакции Торпа-Циглера, приводит к производному дигидротиофена, которое окисляют до 2-метоксикарбонил-3-амино-4-метилтиофена, который N-ацилируют α-хлорпропионилхлоридом. Дальнейшая нуклеофильная замена хлора пропиламином приводит к артикаину (ультракаину) гидрохлориду.

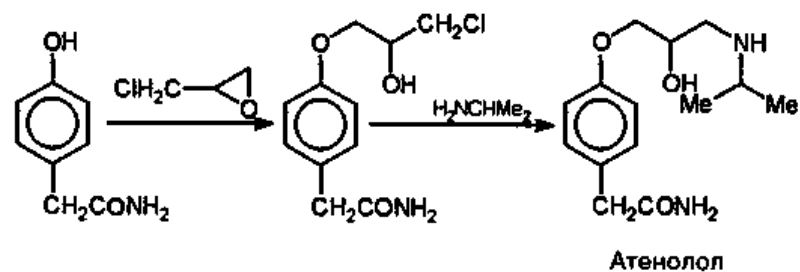
Суть реакции Торпа-Циглера заключается в электрофильной атаке цианогруппы по карбанионному центру, находящемуся рядом с электроноакцепторными группами, например, алкоксикарбонильной, кетогруппой, циан-группой и др. Механизм реакции описывается схемой:



### III-10. Атенолол

Атенолол (см. II-2.Б.2) — избирательный, кардиоселективный β-адреноблокатор, применяющийся при стенокардии, нарушении сердечного ритма, гипертонии. Синтез атенолола типичен для синтеза

$\beta$ -адреноблокаторов: первая стадия — алкилирование фенолов эпихлоргидрином, вторая стадия — алкилирование промежуточного хлоргидрина.



Вторая стадия — реакция нуклеофильного замещения, протекающая, по-видимому, по  $S_N2$ -механизму (хотя возможен и другой вариант с первоначальным образованием эпоксидного кольца и раскрытием его изопропиламино). Взаимодействие изопропиламина с хлоргидринами — характерная реакция для соединений этого типа, идея синтеза которых заключается в получении веществ, по структуре отличных от  $\beta$ -фенилэтиламина, но сохраняющих некоторые черты, сходные с системами, обладающими тропностью к адренорецепторам.

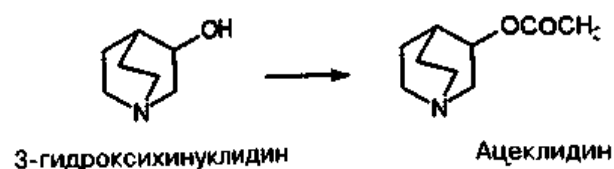
### III-11. Ацеклидин

Препарат ацеклидин (см. II-2.А.1) содержит в своем составе фрагмент  $MeCOOCH_2CH_2NR_2$ , подобный тому, который характерен для медиатора — ацетилхолина. Принципиальное отличие, однако, заключается в том, что ацеклидин является третичным амином, а не четвертичным аммониевым соединением, как ацетилхолин. Это обеспечивает возможность для значительно более легкого проникновения ацеклидина через клеточные мембраны. С другой стороны, в молекуле ацеклидина аминогруппа включена в хинуклидиновый цикл. Высокая основность хинуклидинов ( $pK_a$  самого хинуклидина = 10,95) обуславливает протонирование молекулы ацеклидина за плазматической мембраной и, вероятнее всего, биологические эффекты вызваны взаимодействием с рецептором его протонированной формы.

Ацеклидин является м-холиномиметиком, препарат вызывает повышение тонуса и усиление сокращения кишечника, мочевого пузыря, матки, проявляет сильное миотическое действие, при сужении зрачка снижается внутриглазное давление — эти эффекты, естественно, снимаются холиноблокаторами, например, атропином. Ацеклидин используется как средство, предупреждающее атонию мочевого пузыря, же-

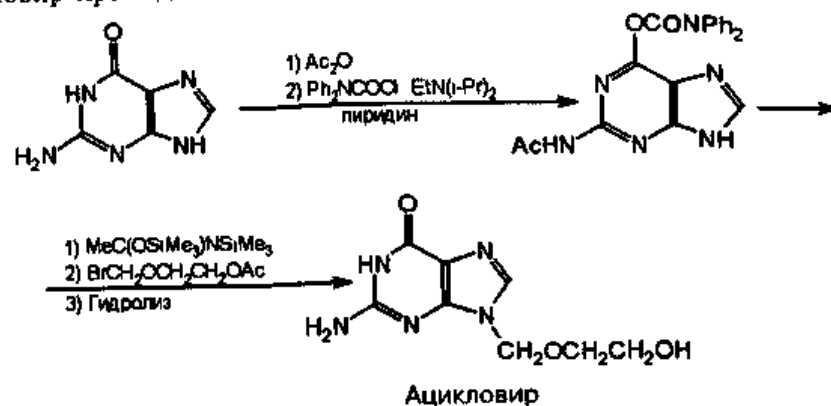
лудочно-кишечного тракта. Используется, также, для остановки кровотечений в послеродовом периоде.

Приведенный ниже синтез заключается в *O*-ацетилировании 3-гидроксихинуклидина — типичная реакция алифатических спиртов.



### III-12. Ацикловир

Ацикловир (см. II-5.Е) — противовирусный препарат, эффективный при лечении простого герпеса и опоясывающего лишая. Исходным соединением в одном из вариантов синтеза ацикловира является гуанин. Одна из описанных в литературе схем трансформации гуанина в ацикловир приведена ниже



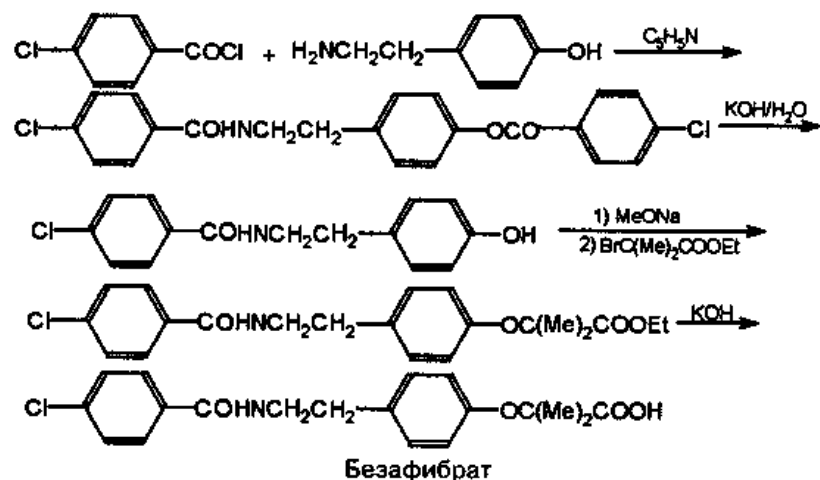
### III-13. Безафибрат

Гиполипемический препарат, увеличивающий активность фермента — липопроотеинлипазы, в результате чего ускоряется катаболизм триглицеридов и увеличивается экскреция холестерина с желчью. Используется в терапии заболеваний, сопровождающихся или обусловленных нарушениями липидного обмена. Замедляет прогрессирование атеросклероза, улушает липидный профиль. Регулирует уровень холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в плазме крови.

Синтез препарата основан на взаимодействии *n*-хлорбензоилхлорида с *n*-гидрокси- $\beta$ -фенилэтиламино (O- и N-ацилирование) с последующим гидролизом O-*n*-хлорбензоильной группы, O-алкилированием



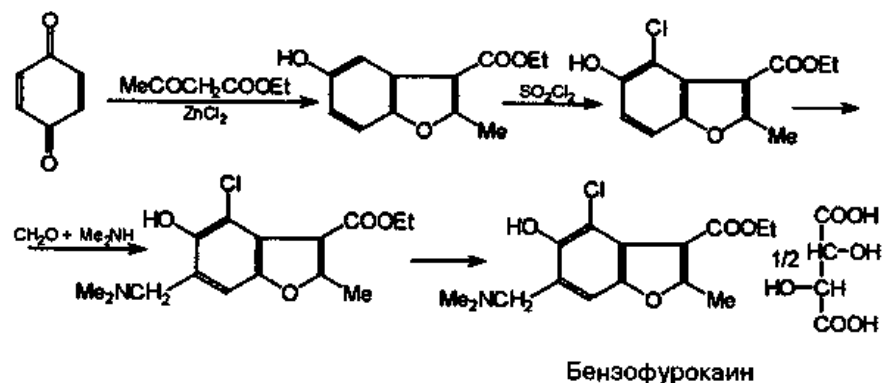
натриевой соли полученного производного фенола этиловым эфиром 2-бром-2-метилпропионовой кислоты и омылением сложноэфирной группы в щелочной среде.



### III-14. Бензофуорокаиин

Местный анестетик, обладающий также центральным анальгетическим действием. Применяется в стоматологии для инфильтрационной анестезии для лечения пульпитов, периодонтитов, при печеночной и почечной коликах, остром плеврите.

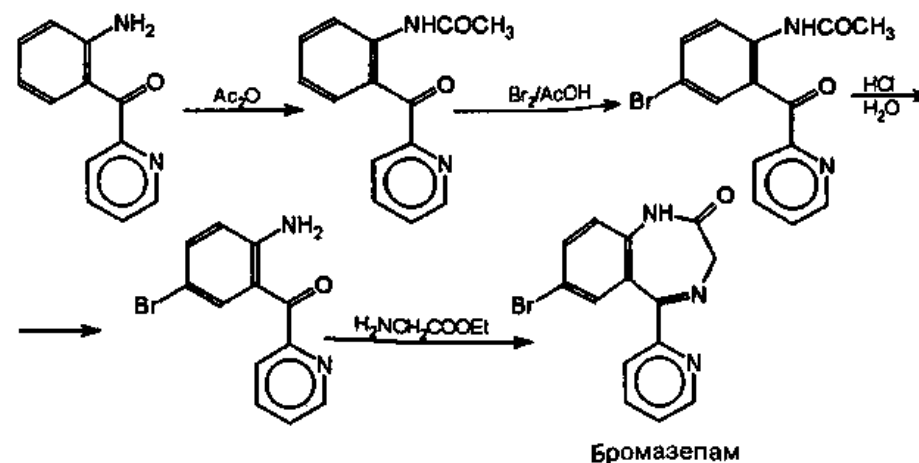
Синтез заключается в конденсации бензохинона с ацетоуксусным эфиром с образованием 2-метил-3-этоксикарбонил-5-оксифуроана, хлорировании его сульфурилхлоридом, последующей реакции Манниха и получении гидротартрата — бензофуорокаиина.



### III-15. Бромазепам

Транквилизатор бензо[1,4]дiazепинового ряда, оказывает успокаивающее действие на ЦНС, обладает анксиолитическим (противотревожным) действием, применяют при невротических состояниях, сопровождающихся тревогой, возбуждением, напряженностью, повышенной раздражительностью.

Синтез типичен для получения бензодиазепиновых препаратов. *o*-Амино-фенил-пиридил-2-кетон ацилируют, бромруют, омыляют ацетильную защиту и замыкают diaзепиновый цикл взаимодействием с этиловым эфиром глицина. Реакция циклизации протекает с участием обеих активных функциональных групп — карбонильной и аминогруппы, находящихся в *o*-положении друг относительно друга.

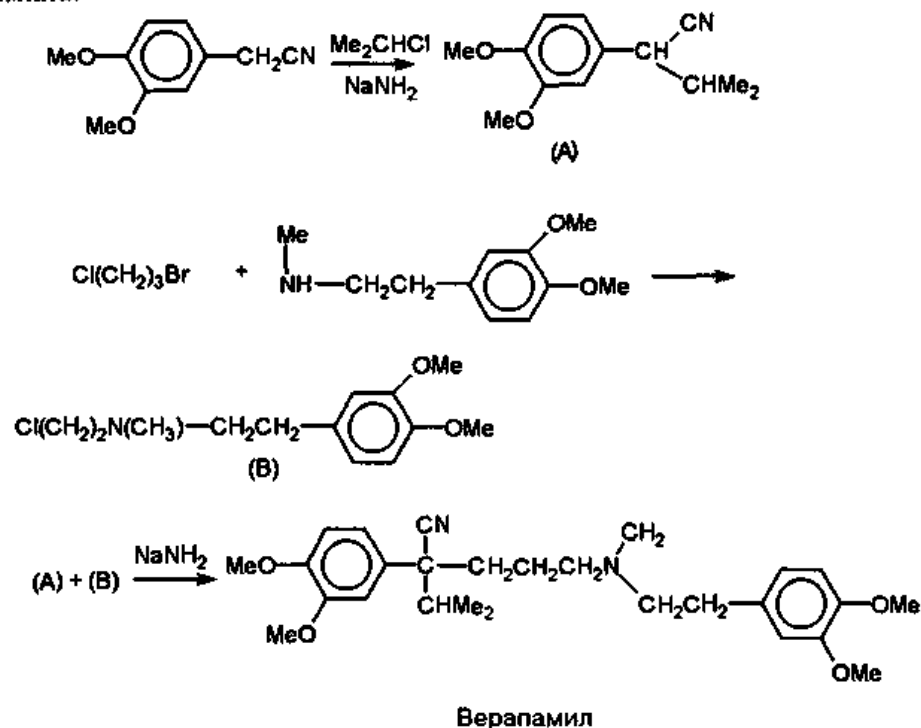


### III-16. Веропамил (II-4.Д)

Блокатор кальциевых каналов, нарушающий проникновение ионов кальция из внеклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов, вызывает расширение кровеносных сосудов, увеличивает коронарный кровоток, снижает потребность сердца в кислороде. Обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью.

Первый полупродукт (А) получают *S*-алкилированием 3,4-диметоксифенилацетонитрила изопропилхлоридом в присутствии сильных оснований (например, амида натрия), способных отрывать протон от соединений, имеющих активное метиленовое звено, с образованием карбаниона. Второй полупродукт (В) получают алкилированием *N*-метилгомовератриламином 1-хлор-3-бромпропаном. На заключительной

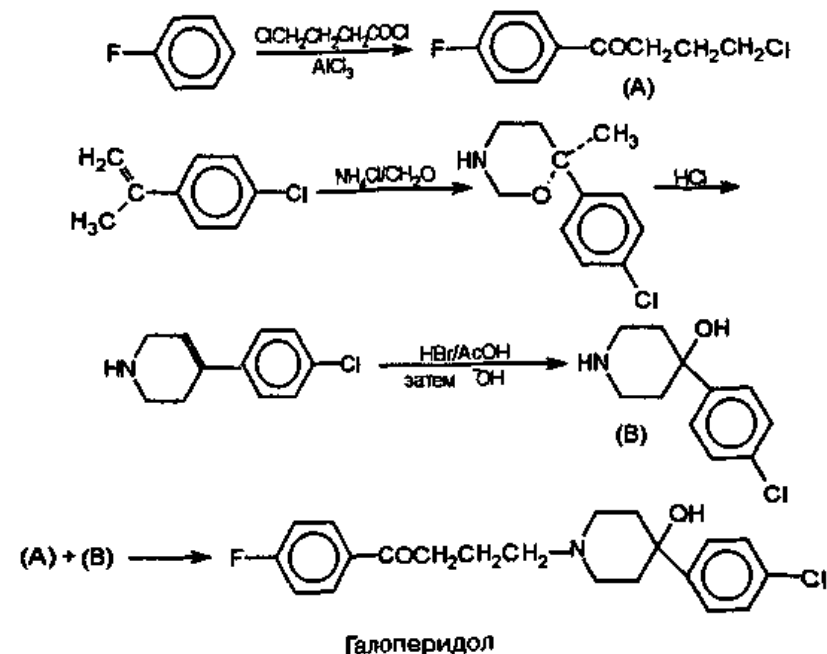
стадии синтеза N-метил-N-γ-хлорпропил-гомовератриламин (В) в присутствии амида натрия алкилирует полученный по первой реакции α-изопропил-3,4-диметоксифенилацетонитрил (А) с образованием верапамила.



### III-17. Галоперидол

Активный нейролептик (см. II-1.Г.1), эффективен при сильном возбуждении, при маниакальных состояниях. Применяется при шизофренических психозах, заболеваниях, сопровождающихся галлюцинациями, психомоторным возбуждением.

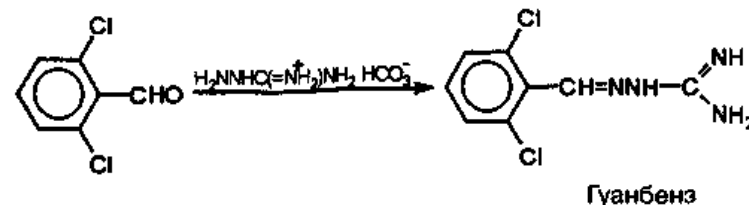
Синтез осуществляется по двум «ниткам»: сначала по Фриделю-Крафтсу ацилируют фторбензол хлорангидридом γ-хлормасляной кислоты с образованием 4-фтор-γ-хлорбутирофенона (А). Затем, по схеме (В) из 4-хлорпропен-2-илбензола получают производное 1,3-оксазина, которое далее в кислой среде трансформируют в 4-п-хлорфенил-1.2.5.6-тетрагидропиридин. Последний при обработке бромистым водородом в уксусной кислоте превращается в 4-гидрокси-4-п-хлорфенилпиперидин (В). И, наконец, при взаимодействии полупродуктов (А) и (В), получают галоперидол.



### III-18. Гуанабенз

Стимулятор  $\alpha_2$ -адренорецепторов, оказывающий антигипертензивное действие.

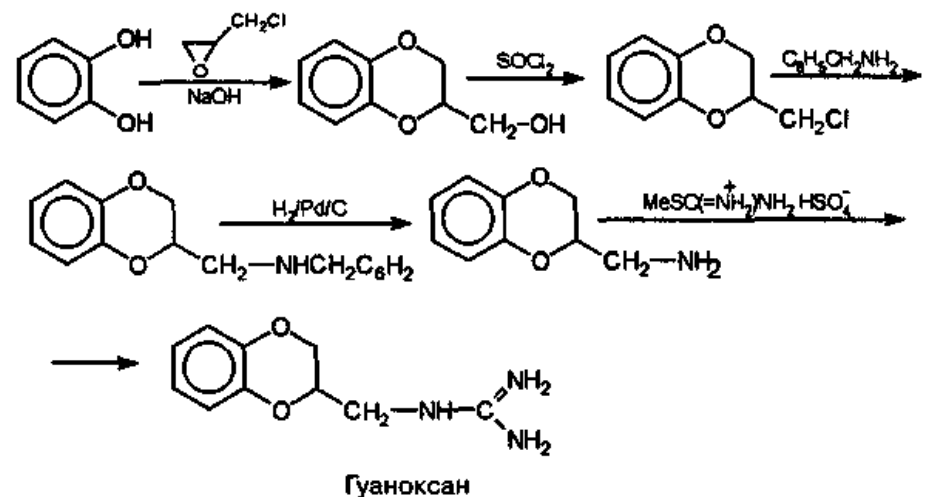
Образуется при взаимодействии 2,6-дихлорбензальдегида с карбонатом аминогуанидина.



### III-19. Гуаноксан

По действию подобен гуанабензу.

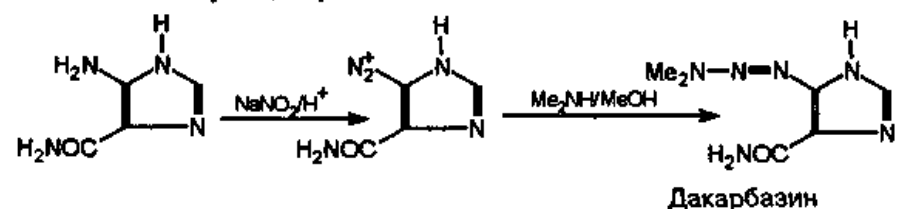
Синтезируют из пирокатехина: реакция с эпихлоргидрином приводит к 2-оксиметилбензодиоксану, далее получают 2-хлорметилбензодиоксан, 2-бензиламинобензодиоксан, 2-аминобензодиоксан. Реакцией последнего с сульфатом S-метилизотиомочевины получают гуаноксан.



### III-20. Дакарбазин

Относится к числу алкилирующих противоопухолевых средств (механизм действия см. II-5.Ж.1). Используется для лечения различных злокачественных новообразований, в первую очередь злокачественных меланом и лимфом. Применяют самостоятельно или в сочетании с такими противоопухолевыми средствами, как 5-фторурацил, цисплатин и др.

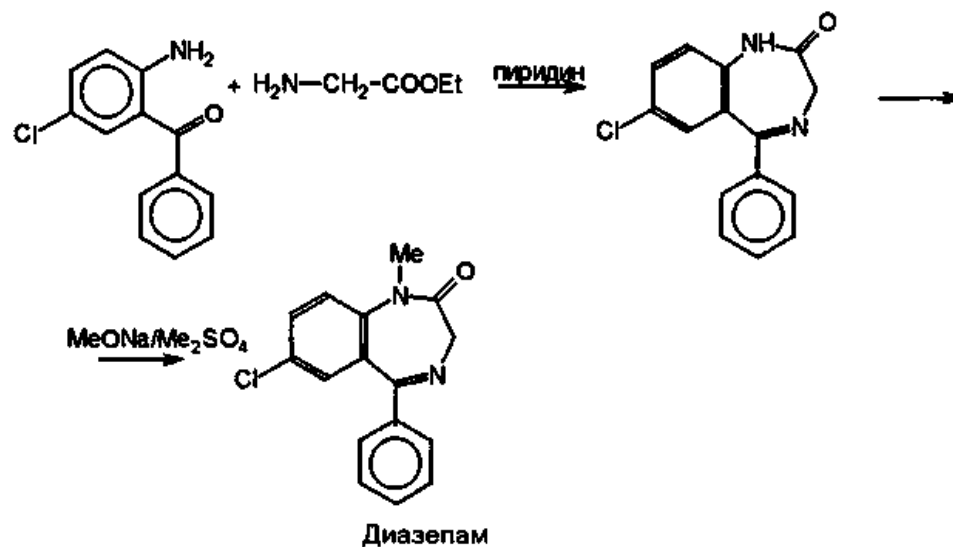
Дакарбазин синтезируют диазотированием 4-амино-5-карбамидоимидазола и последующей реакцией диазосоединения с диметиламином



### III-21. Диазепам

Один из лучших бензодиазепиновых препаратов, применяемых в клинической практике. Препарат снимает эмоциональное напряжение, страх, беспокойство. Назначают при неврозах, психопатиях, шизофрении. Используют в ряде случаев как противоэпилептическое средство.

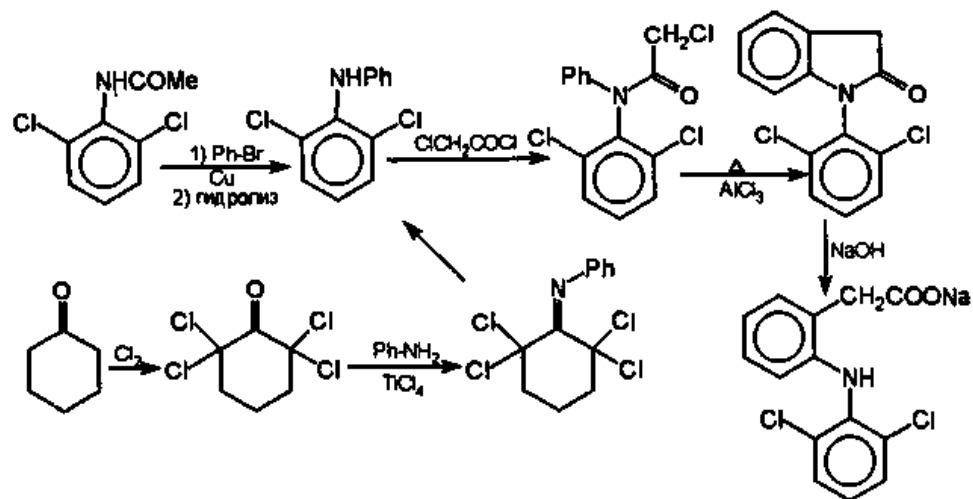
Синтезируют обычным для бензодиазепинов методом (ср. III-15 Бромазепам). Диазепам получают реакцией 2-амино-5-хлорбензофена с этиловым эфиром глицина и последующим метилированием полученного производного бензодиазепина диметилсульфатом.



### III-22. Диклофенак натрия (ортофен)

Натрия диклофенак (см. II-1.Е) — один из наиболее известных нестероидных противовоспалительных препаратов, оказывающий жаропонижающее, анальгетическое и противовоспалительное действие и применяющийся при остром ревматизме, ревматоидном артрите, артрозах.

Один из современных синтезов этого препарата включает в себя хлорирование циклогексанона газообразным хлором в присутствии катализаторов (коллидин, диметилацетамид) до 2,2,6,6-тетрахлорциклогексанона, который вводится в реакцию с анилином в присутствии кислоты Льюиса ( $TiCl_4$ ), с образованием N-фенилимина 2,2,6,6-тетрахлорциклогексанона. Последний подвергается дегидрохлорированию, в результате чего получается ключевой продукт синтеза диклофенака — 2,6-дихлордифениламин. Этот продукт может быть также получен реакцией Ульмана — взаимодействием N-ацетил-2,6-дихлоранилина с бромбензолом. Ацилирование 2,6-дихлордифениламина хлорацетилхлоридом приводит к N-хлорацетил-2,6-дихлордифениламину, который по реакции Фриделя-Крафтса превращают в 1(2,6-дихлор)фенилиндолин-2. Далее следует раскрытие пятичленного лактамного цикла под воздействием щелочи — нуклеофильная атака гидроксил-аниона по электронодефицитному углероду циклического амидного карбонила — в результате образуется натрия диклофенак (ортофен).

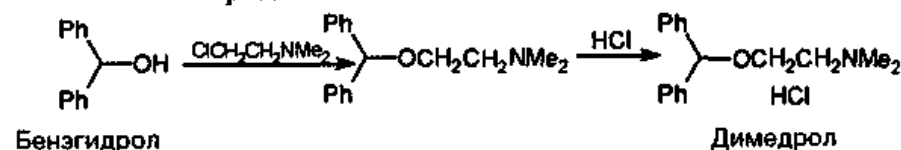


Диклофенак натрия

## III-23. Димедрол

Димедрол (см. II-2.Б.4) — противогистаминный препарат, блокирующий  $H_1$ -гистаминные рецепторы, является противоаллергическим средством. Проявляет седативное и, соответственно, снотворное действие. Применяют при различных аллергических заболеваниях (крапивница, сенная лихорадка, аллергические конъюнктивиты и др.).

Синтез димедрола заключается в алкилировании бензгидрола диметиламиноэтилхлоридом:

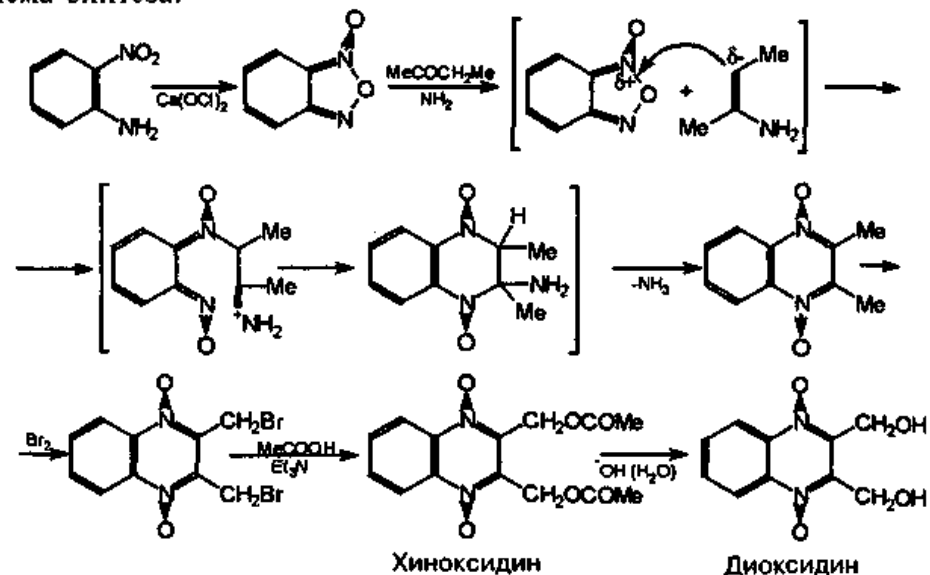


## III-24. Диоксидин

Антибактериальный препарат диоксидин (см. II-5.Г) характеризуется широким спектром биологического действия. Диоксидин эффективен при инфекциях, вызываемых сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, применяется при тяжелых гнойно-воспалительных процессах.

Синтез включает промежуточное образование бензофуроксана из о-нитроанилина при окислении с помощью гипохлорита кальция. Взаимодействие бензофуроксана с метилэтилкетонем в присутствии аммиака протекает через образование енамина последнего. Возможный механизм этой реакции, приводящей к ди-N-окиси 2,3-диметилхинок-

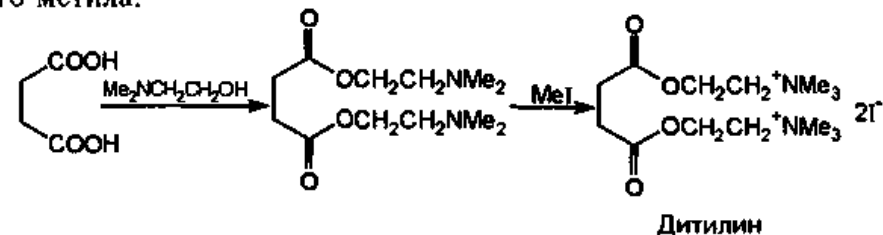
салина приведен ниже. Бромированием ди-N-окиси диметилхиноксалина получают ди-N-окись 2,3-дибромметилхиноксалина. Это дибромпроизводное подвергают реакции с ацетат-анионом (нуклеофильная атака последнего по углеродным атомам бромметильных групп). В результате образуется ди-N-окись 2,3-диацетоксиметилхиноксалина — также, антибактериальный препарат хиноксидин. Гидролиз сложноэфирных групп последнего в щелочной среде приводит к диоксидину. Схема синтеза:



## III-25. Дитилин

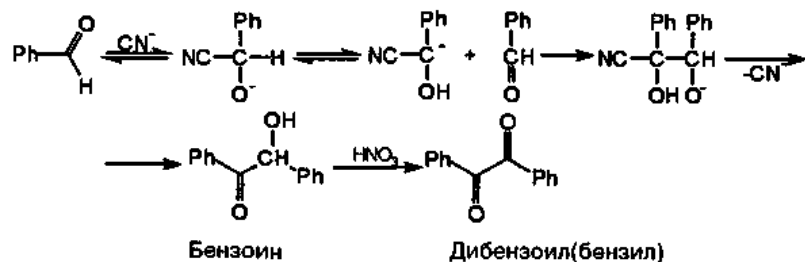
Дитилин (см. II-2.А.3) — основной представитель деполаризующих миорелаксантов, быстро и эффективно расслабляющий мышцы. Применяется при оперативных вмешательствах (наложение швов, эндоскопические процедуры).

Исходным соединением для синтеза дитилина является янтарная кислота, которую этерифицируют 2-диметиламиноэтанолом. Полученный эфир содержит две основные диметиламиногруппы, которые легко подвергаются электрофильной кватернизации при воздействии иодистого метила:



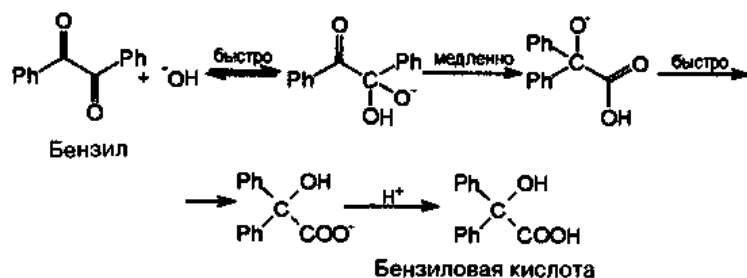
## III-26. Дифенин

Дифенин (см. II-1.В) оказывает противосудорожное действие (без отчетливого снотворного эффекта), применяется для лечения эпилепсии при больших судорожных припадках. Наиболее целесообразные пути синтеза этого препарата основаны на использовании в качестве исходного соединения бензиловой кислоты, которая может быть получена следующим путем: при нагревании бензальдегида в спиртовом растворе в присутствии цианистого калия как катализатора образуется бензоин — механизм реакции описывается схемой:

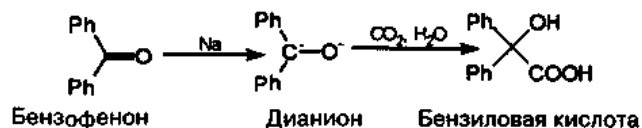


Бензил получают окислением бензоина азотной кислотой.

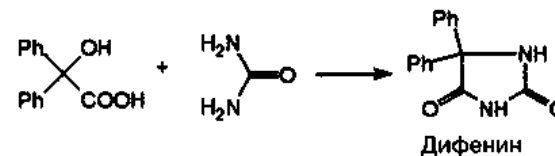
При нагревании бензила с разбавленным едким натром образуется бензиловая кислота. Механизм процесса основан на первоначальном нуклеофильном присоединении гидроксиланиона к карбонильной группе, миграции арильного остатка и прототропном сдвиге (бензиловая перегруппировка).



Другой путь к бензиловой кислоте основан на восстановлении бензофенона натрием в инертной атмосфере, образуется дианион, который при обработке углекислым газом превращается в бензиловую кислоту.

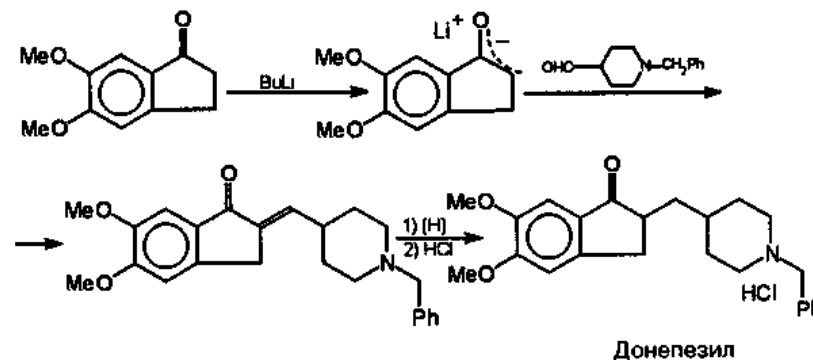


Дифенин получают нагреванием бензиловой кислоты с мочевиной:



## III-27. Донепезил

Донепезил (см. II-2.А.2) — ингибитор ацетилхолинэстеразы, улучшающий когнитивные функции и применяющийся для лечения деменций типа болезни Альцгеймера. Синтез его основан на альдольной конденсации 1-бензил-4-формилпиперидина по активному метиленовому звену 3,4-диметоксиинданона, катализатором реакции служит бутиллитий. Схема синтеза:

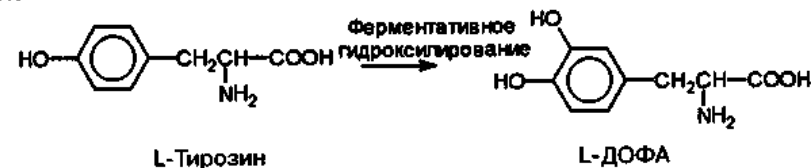


## III-28. L-ДОФА

В качестве лекарственного средства применяется левовращающий изомер диоксифенилаланина (L-ДОФА).

Применяется при болезни Паркинсона. Для уменьшения периферического декарбоксилирования препарата он применяется в сочетании с его ингибиторами, например, с карбидофа (см. ниже).

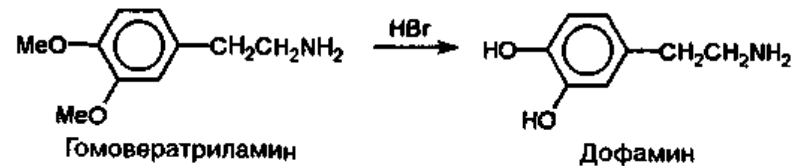
В настоящее время L-ДОФА синтезируют энзиматически из L-тирозина.



## III-29. Дофамин

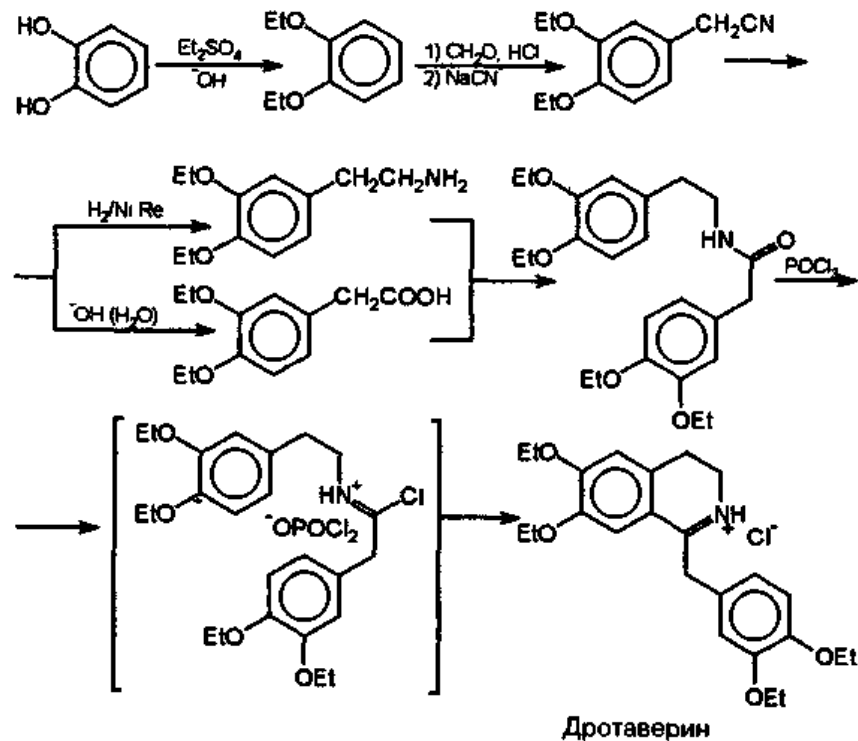
Дофамин — медиатор центральной нервной системы, являющийся эндогенным лигандом центральной нервной системы (см. I-2.Б). Вследствие того, что дофамин способен высвобождать норадреналин из нейрональных депо, он способен стимулировать адренорецепторы. Основным применением дофамина как фармакологического препарата является его противошоковое действие.

Синтезируют дофамин путем деметоксилирования гомовератрилами́на нагреванием с бромистоводородной кислотой.



## III-30. Дротаверин

Дротаверин (Но-шпа) (см. II-4.Е) — спазмолитическое средство, применяющееся при спазмах желудка, кишечника, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и спазмах периферических сосудов.

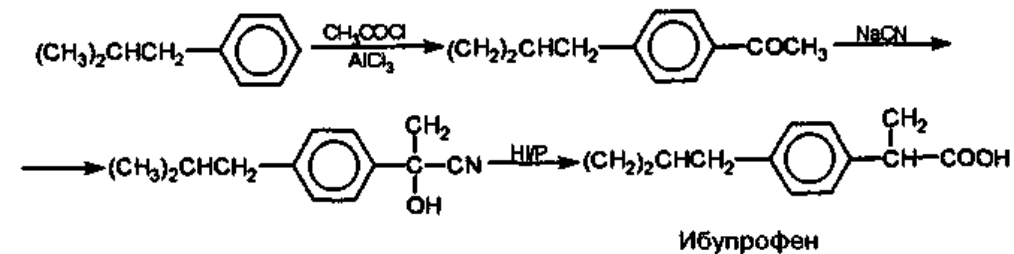


На первом этапе проводят O,O-диалкилирование пирокатехина диэтилсульфатом с последующим оксиметилированием и заменой оксигруппы на циано-группу. Полученный 3,4-диэтоксibenзилцианид расходуется по двум направлениям: гидрированием из него получают β-(3,4-диэтокси)фенилэтиламин, а омылением цианогруппы — 3,4-диэтоксифенилуксусную кислоту. Конденсация этих двух продуктов при нагревании приводит к N-(β-3,4-диэтоксифенил) этиламиду 3,4-диэтоксифенилуксусной кислоты. Циклизация последнего при нагревании с хлорокисью фосфора протекает с образованием иммоний-хлорида — таким образом достигается значительная активация амидной функции, что обеспечивает гладкую изохинолиновую циклизацию, приводящую, в конечном итоге, к дротаверину.

## III-31. Ибупрофен

Нестероидное противовоспалительное средство. Препарат относительно малотоксичен, обладает выраженной противовоспалительной и болеутоляющей активностью, жаропонижающим действием, стимулирует образование эндогенного интерферона. Применяют для лечения ревматоидного артрита, других заболеваний суставов, для снижения температуры у больных.

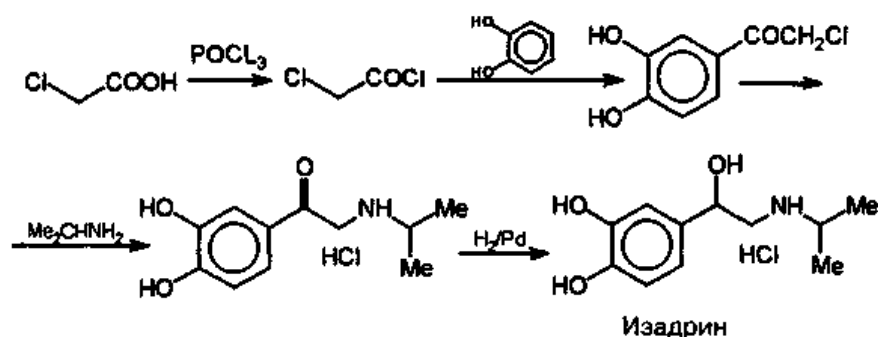
Ниже приведен синтез, заключающийся в ацелировании изобутилбензола по Фриделю-Крафту, получении циангидрина реакцией с цианистым натрием и восстановлении этого циангидрина под действием иодистоводородной кислоты и фосфора в *n*-изобутил-α-метилфенилуксусную кислоту — ибупрофен.



## III-32. Изадрин

Изадрин (см. II-2.Б) — β-адреномиметик (β-адреностимулятор), проявляющий сильный бронхорасширяющий эффект, вызывающий усиление и учащение сердечных сокращений, снижающий периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление.

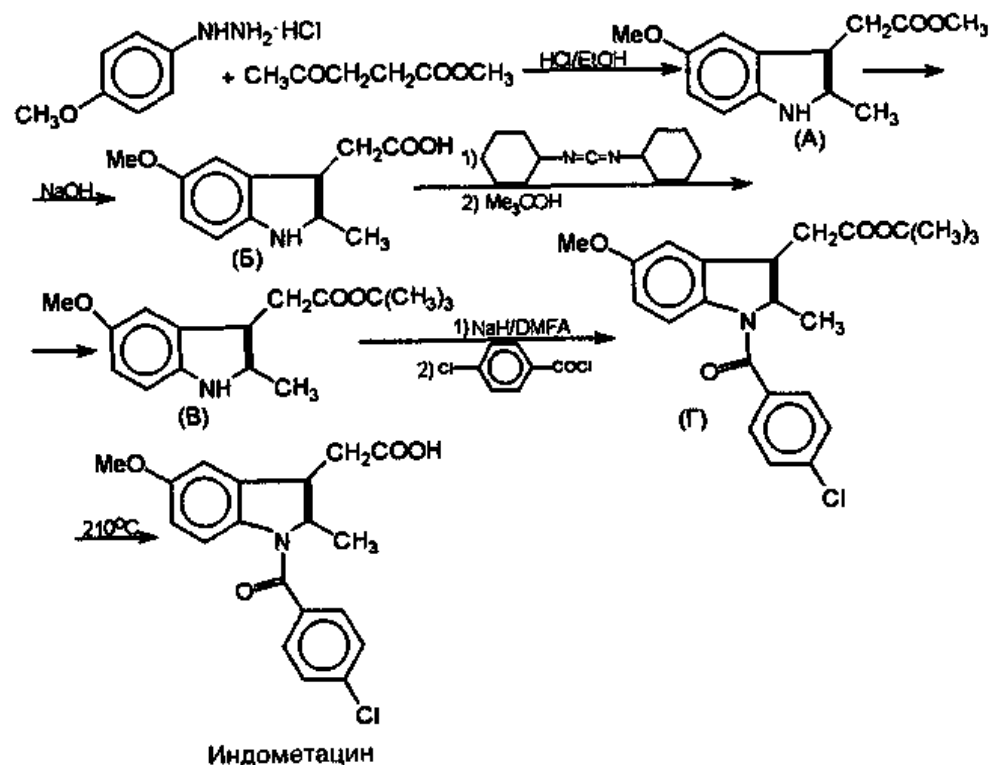
Синтез основан на взаимодействии хлорацетилхлорида (образуется при реакции хлоруксусной кислоты с агентами типа хлорокси фосфора, тионилхлорида и т.д.) с пирокатехином при кипячении реагентов в хлороформе. Образующийся при этом  $\alpha$ -хлор-3,4-диоксиацетофенон вводят в реакцию нуклеофильного замещения с изопропиламином, образующийся  $\alpha$ -изопропиламино-3,4-диоксиацетофенон гидрируют в присутствии палладиевого катализатора до изадрина.



### III-33. Индометацин

Один из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов (см. II-1.Е.), обладает значительной анальгетической активностью. Является ингибитором биосинтеза простагландинов. Применяют при ревматоидном артрите, остеоартрозах, подагре, тромбофлебите и других воспалительных заболеваниях.

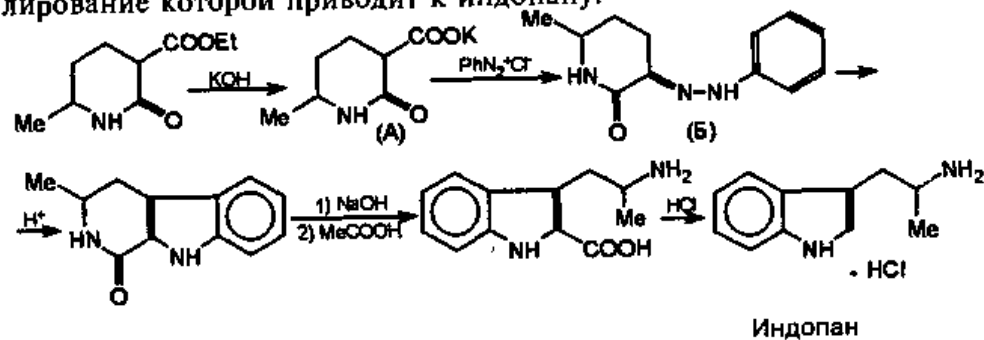
Первый этап синтеза — реакция *n*-метоксифенилгидразина с метиловым эфиром левулиновой кислоты в присутствии хлористого водорода в спирте. В этих условиях процесс не останавливается на стадии образования соответствующего арилгидразона, а протекает индолизацией по Фишеру с образованием метилового эфира 2-метил-6-метоксииндолил-3-уксусной кислоты (А). Эфир (А) омыляют и полученную кислоту (Б) этерифицируют *трет*-бутиловым спиртом в присутствии дидицилогексилкарбодиимида, получают *трет*-бутиловый эфир (В). Далее N-Na-соль эфира (В) (соль получена с применением гидроксида натрия в диметилформамиде) ацилируют *n*-хлорбензоилхлоридом, получают эфир (Г), который при нагревании превращают в кислоту (именно для того, чтобы этот процесс протекал однозначно, не затрагивая 1-*n*-хлорбензоильной группы, метиловый эфир был превращен в более легко трансформирующийся в кислоту *трет*-бутиловый эфир) — 1-*n*-хлорбензоил-2-метил-5-метоксииндолил-3-уксусную кислоту — индометацин.



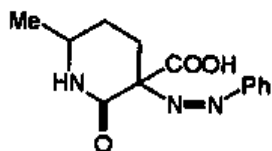
### III-34. Индопан

Индопан — препарат, оказывающий психостимулирующее и антидепрессивное действия.

Ключевая стадия синтеза — циклизация по Фишеру 3-фенилгидразона-6-метилпиперидиндиона-2,3 (Б), полученного по реакции Яппа-Клигенмана из соли (А). Синтезированный по Фишеру 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболинон-1 превращают путем раскрытия лактамного цикла в 3-(2-амино)пропилиндол-2-карбоновую кислоту, декарбоксилирование которой приводит к индопану.



Коль скоро речь идет о реакции Яппа-Клингемана, следует отметить, что промежуточным продуктом в ней является азо-оксокислота.

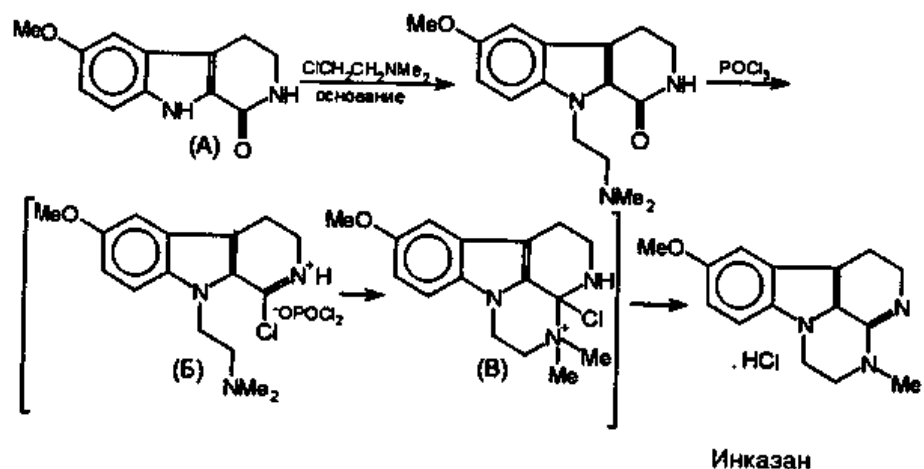


Наличие рядом с карбоксильной группой двух сильных электроноакцепторов — амидной карбонильной группы и азогруппы способствует быстрому и легкому декарбоксилированию с образованием вышеуказанного фенилгидразона (Б).

### III-35. Инказан

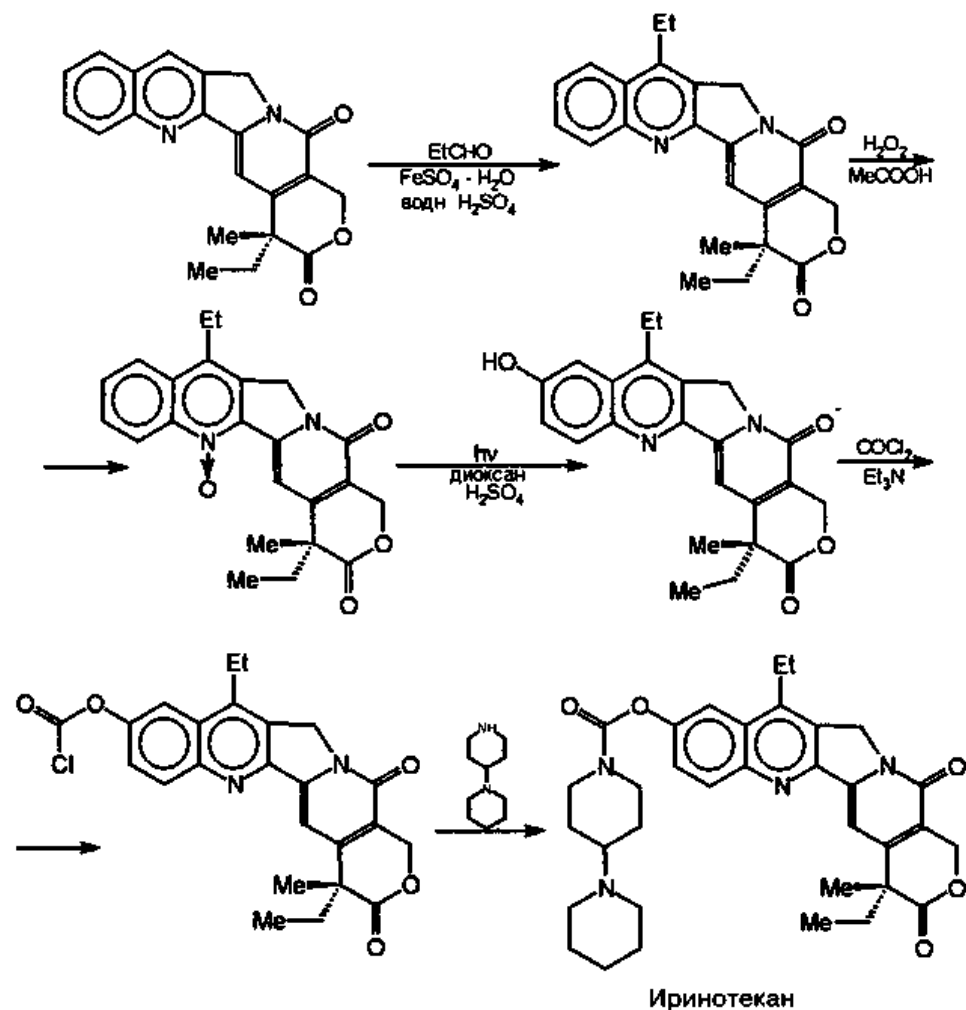
Инказан (см. II-1.Г.3) — антидепрессант, со стимулирующим компонентом, является обратимым ингибитором моноаминоксидазы типа Б. Активирует норадренергические и серотонинергические процессы в ЦНС. Применяется при шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, сосудистых заболеваниях головного мозга.

Первая стадия синтеза — N-алкилирование β-карболинона-1 (А) по индольной NH-группе. Заключительная стадия синтеза основана на использовании метода активации амидной функции лактамов путем взаимодействия с хлорокисью фосфора. Образование иммоний-хлорида (Б) настолько увеличивает электрофильность мезо-углеродного атома хлоримидного фрагмента, что становится возможной его атака по атому азота, принадлежащему третичной аминогруппе. Образующаяся аммониевая соль (В) стабилизируется путем отщепления хлористого метила — в результате образуется трициклическое соединение инказан.



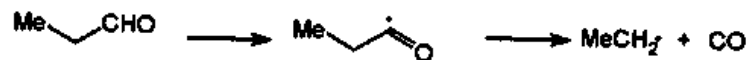
### III-36. Иринотекан (Кампто)

Иринотекан (см. II-5.Ж.6) — новый эффективный противоопухолевый препарат — производное алкалоида камптотецина. Синтез основан на модификации камптотецина по следующей схеме:



Чрезвычайно интересной является реакция введения этильной группы в положение 7 пентациклической системы камптотецина (первая стадия схемы). Результаты исследования этого процесса привели к заключению, что это гомолитическая, радикальная реакция, связанная с образованием из пропионового альдегида этильного радикала, возникшего по схеме:



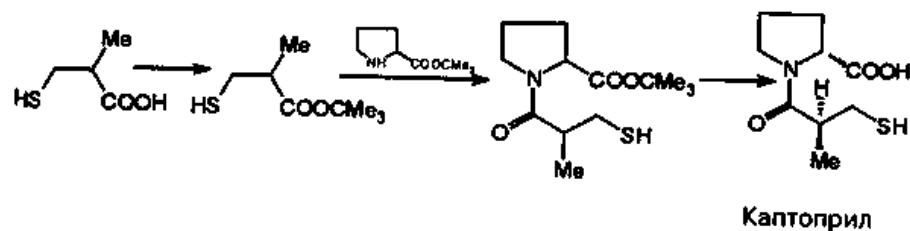


Далее следует атака этого радикала по положению 4 пиридинового кольца (положение 7 камптотесина), отрыв электрона в окислительных условиях и депротонирование с образованием 7-этилпроизводного.

### III-37. Каптоприл

Каптоприл (см I-2.Е) — основной синтетический ингибитор ангиотензин конвертирующего фермента, применяется для лечения гипертонии и застойной сердечной недостаточности.

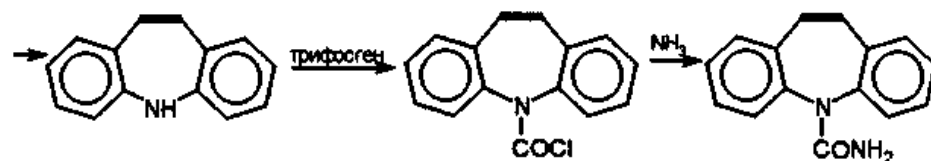
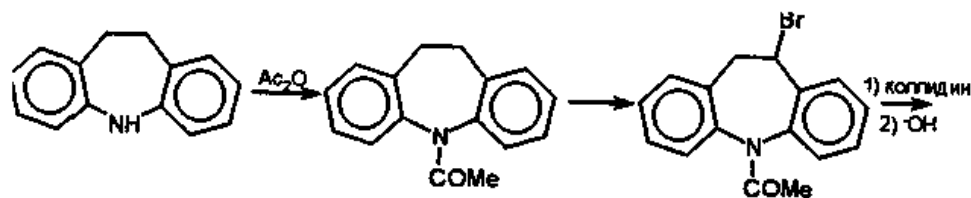
Синтез осуществлен путем взаимодействия трет-бутилового эфира  $\alpha$ -метил- $\beta$ -меркаптопропионовой кислоты и *трет*-бутилового эфира L-пролина:



### III-38. Карбамазепин

Карбамазепин (см. II-1.В) является одним из наиболее применяемых в настоящее время противосудорожных средств, используют при психомоторной эпилепсии, больших эпилептических приступах. Дибензазепиновая трициклическая структура обеспечивает эффективность карбамазепина и при депрессиях — эффективен при маниакально-депрессивных состояниях.

Схема синтеза включает N-ацилирование, радикальное бромирование N-бромуксинимидом, дегидробромирование и затем дезацетилирование, взаимодействие с фосгеном или трифосгеном. Получают N-хлоркарбонильное производное, которое под воздействием аммиака превращается в карбамазепин.

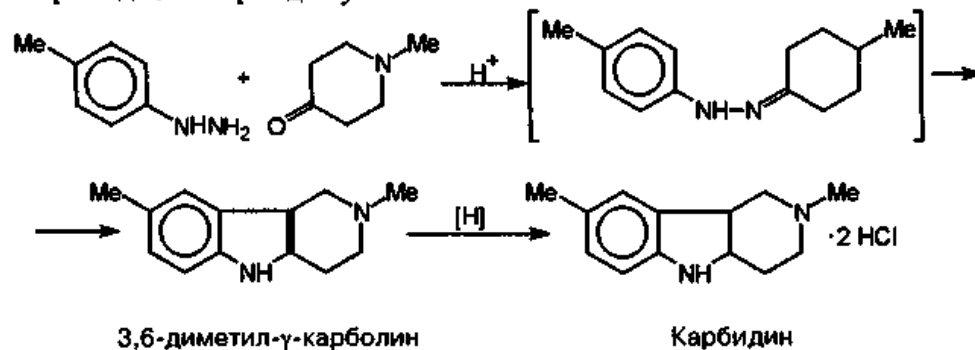


Карбамазепин

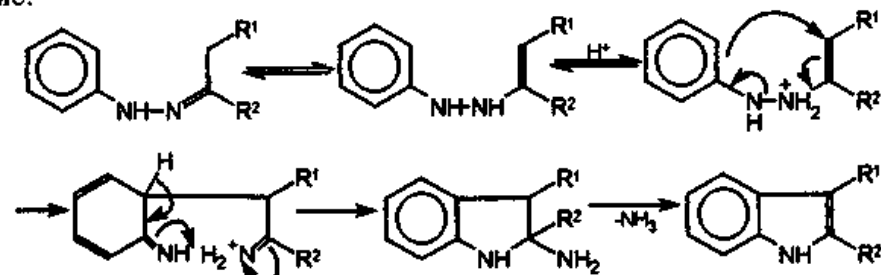
### III-39. Карбидин

Карбидин — антипсихотическое средство, нейролептик, обладающий умеренным антидепрессивным действием. Применяют при различных видах шизофрении, при алкогольных психозах.

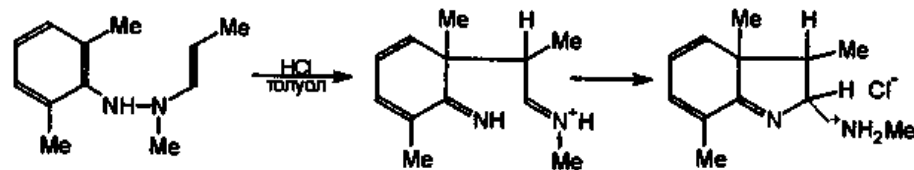
Основной процесс синтеза — реакция Фишера *n*-толилгидразона 1-метил-пиперидона-4 с образованием 3,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-8-карболина. Восстановление двойной связи в положениях 4а, 9а-трицикла приводит к карбидину.



Реакция Фишера является, и по сегодняшний день, основным методом синтеза производных индола, используемых, в том числе, и для синтеза лекарственных средств. Принятый в литературе механизм этой реакции основан на образовании связи 3, 3а в ходе электроциклического процесса. Последовательность превращений приведена на схеме:

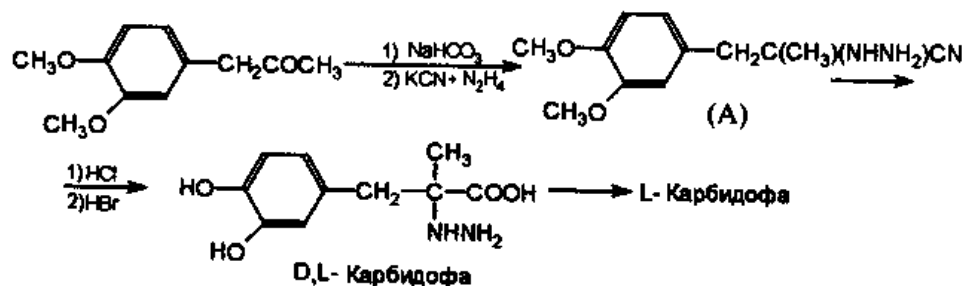


С помощью меченых  $^{15}\text{N}$ -гидразонов установлено, что в виде аммиака отщепляется «енаминовый» азот арилгидразонов, а  $\text{NH}$ -группа, присоединенная к бензольному кольцу, становится циклической индольной  $\text{NH}$ -группой. В пользу приведенного механизма свидетельствует выделение соли, ароматизация которой невозможна из-за наличия орто-метильной группы:



### III-40. Карбидофа

Уже обсуждалось, что недостаток дофамина в мозгу приводит к развитию паркинсонизма и для увеличения содержания этого медиатора в тканях мозга в качестве транспортного средства используют L-ДОФА — сам дофамин не способен проникнуть через гемато-энцефалический барьер. Однако, применение L-ДОФА, как индивидуального лечебного средства существенно осложнено тем, что декарбоксилирование протекает не только в мозгу (где оно необходимо для образования дофамина), но и на периферии, что приводит к необходимости повышения доз L-ДОФА и возникновению целого ряда побочных эффектов. Для устранения этих явлений в лечебной практике используется препарат Наком, включающий в свой состав, наряду с L-ДОФА, ингибитор периферического декарбоксилирования — (-)-L- $\alpha$ -гидразино- $\alpha$ -метил- $\beta$ -(3,4-диоксифенил)пропионовую кислоту — карбидофа.



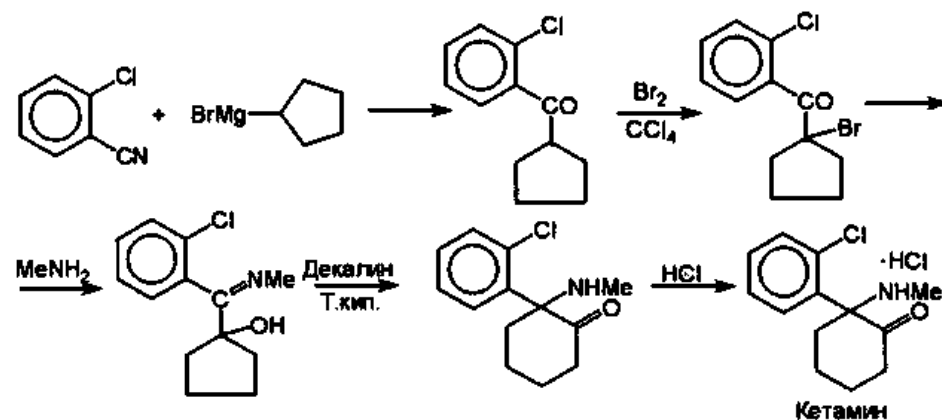
Синтез карбидофа основан на взаимодействии 3,4-диметоксифенилацетона с цианистым калием и гидразин-гидратом с получением циангидразина (А). (промежуточно образуется циангидрин исходного

кетона). Омыление циангруппы соединения (А) до карбоксильной и деметоксилирование нагреванием с бромистоводородной кислотой приводит к рацемической карбидофа, которую разделяют на оптические изомеры с выделением L-карбидофа.

### III-41. Кетамин

Наркотическое средство быстрого и короткого действия, с сильным анальгетическим эффектом, применяется для наркоза индивидуально или в комбинации с другими препаратами, используют в сочетании с нейролептиками, анальгетиками.

Один из способов синтеза кетамина приведен ниже. Реакцией 2-хлорбензонитрила с Mg-органическим соединением (из Mg и циклопентилбромид) получен 2-хлорфенил-циклопентил-кетон, который бромуют по метиновой группе, связанной (и активированной) с карбонилем. Следующий этап — получение основания Шиффа с метиламином и, затем, его перегруппировка при нагревании в декалине в кетамин (препарат применяется, как гидрохлорид).

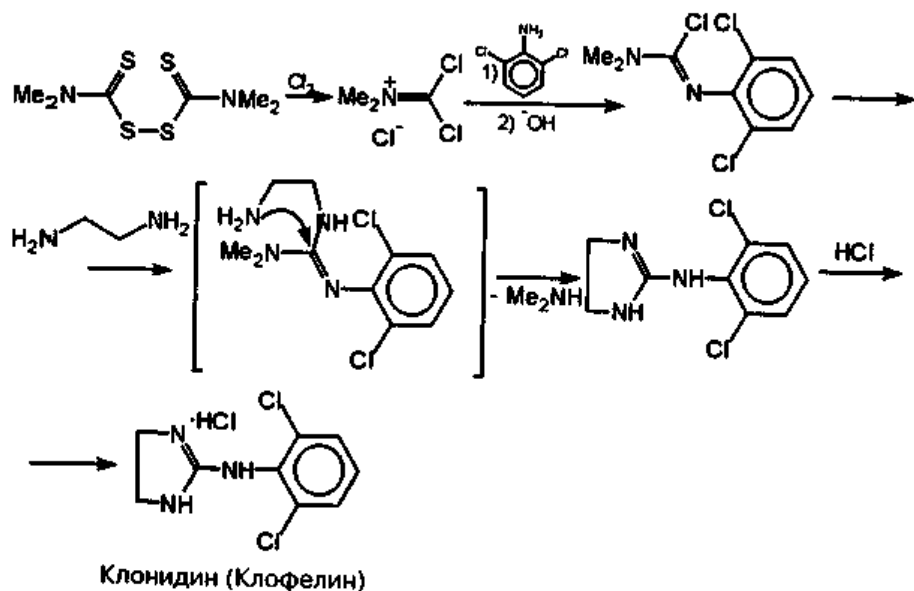


### III-42. Клонидин (Клофелин)

Клонидин (Клофелин) (см. II-4.Е) — антигипертензивный препарат, применяемый в очень малых дозах, стимулятор  $\alpha_2$ -адренорецепторов, обладает мощным и длительным гипотензивным действием.

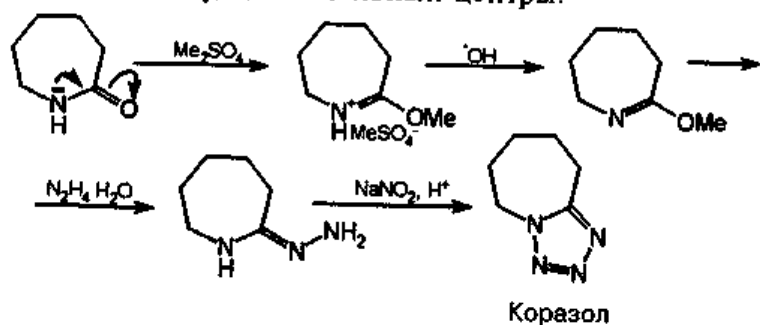
Синтез основан на получении N,N-диметил-N-дихлорметилениммоний хлорида — соединения, высокоактивного по отношению к нуклеофильным реагентам. Благодаря своей значительной активности этот иммоний-хлорид гладко вступает в реакцию с малоосновным и

стерически затрудненным амином — 2,6-дихлоранилином. Образующийся при этом хлорформамидин реагирует с этилендиамином с замыканием имидазолинового цикла и образованием клофелина. Последняя стадия — процесс переаминирования (трансаминирования), характерный для енаминов и амидинов. Рассмотренные процессы предсталиены на схеме:



### III-43. Коразол

Коразол (II-1.Г.5) — аналептик, оказывает возбуждающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры.

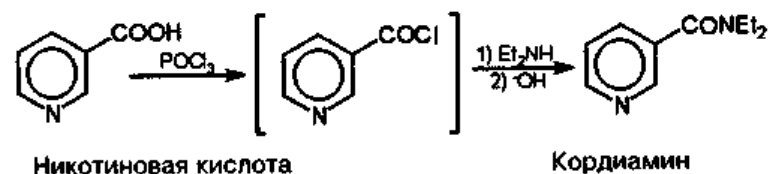


Исходное соединение — капролактим. Метилирование его диметилсульфатом протекает по месту наивысшей электронной плотности — по атому кислорода циклического амида. Полученный лактимный эфир (О-метилкапролактим), являясь циклическим иминоэфиром, способен

легко взаимодействовать с нуклеофильными реагентами. В данном случае реакция с гидразином приводит к циклическому гидразиду, который под действием нитрита натрия в кислой среде гладко превращается в 1,2-пентаметилентетразол — коразол.

### III-44. Кордиамин

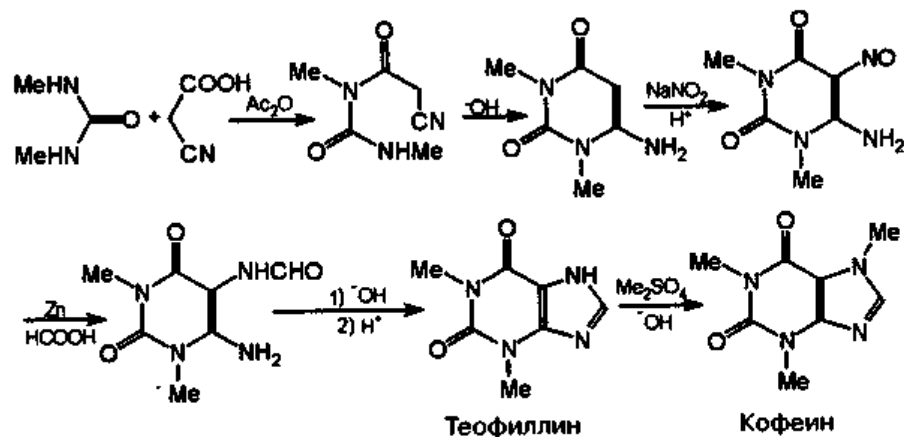
Стимулятор ЦНС, оказывает возбуждающий эффект на дыхательный и сосудодвигательный центры [II-1.Г.5]. Препарат применяют при расстройствах кровообращения, снижении сосудистого тонуса, ослаблении дыхания. Исходное для синтеза — никотиновая кислота, которую превращают в хлорангидрид действием хлорокиси фосфора и далее в диэтиламид — кордиамин.



### III-45. Кофеин

Кофеин — алкалоид, содержащийся в листьях чая, зернах кофе, оказывает сильное возбуждающее влияние на ЦНС, усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, усиливает сердечную деятельность [II-1.Г.5].

Синтез кофеина основан на первоначальном пиримидиновом синтезе с последующей достройкой имидазольного цикла.

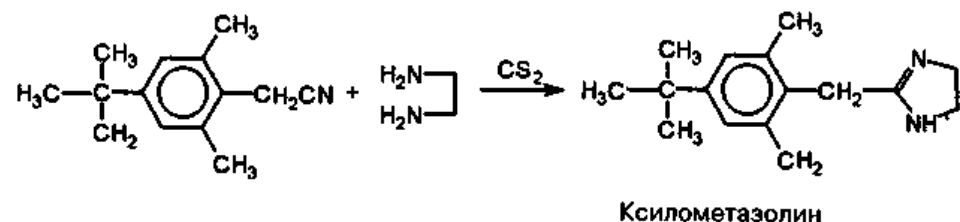


Реакция циануксусной кислоты с *N,N*-диметилмочевинной в присутствии уксусного ангидрида, приводит к цианацетилмочевине, которая в щелочной среде превращается в 1,3-диметил-6-аминоурацил. Его нитрозируют (электрофильное замещение в ароматическом ряду — реакция направляется по месту наивысшей электронной плотности в положение 5 пиримидинового цикла). Восстановлением цинком в муравьиной кислоте нитрозогруппу превращают в формиламиногруппу и далее в щелочной среде замыкают имидазольный цикл и получают теофиллин — также лекарственных препарат, являющийся стимулятором ЦНС, хотя и менее сильным, чем кофеин. Теофиллин усиливает сократительную деятельность миокарда, расширяет периферические, коронарные и почечные сосуды. Наиболее важная функция теофиллина, как лекарства — способность расширять бронхи. Метилированием теофиллина диметилсульфатом получают кофеин.

### III-46. Ксилометазолин

$\alpha_2$ -Адреномиметик, вызывающий длительный сосудосуживающий эффект. Применяется при острых ринитах, ларингитах, гайморитах, сенном насморке и других аллергических заболеваниях полости носа и горла.

Образуется при реакции 2,3-диметил-4-*трет*-бутил-фенилацетонитрила с этилендиамином:

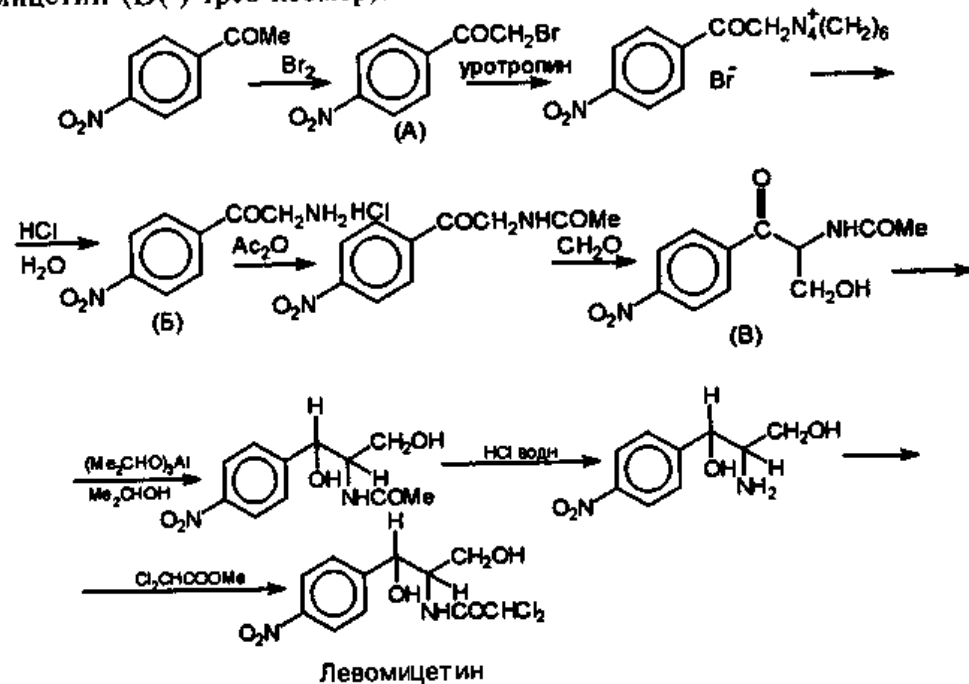


### III-47. Левомецетин

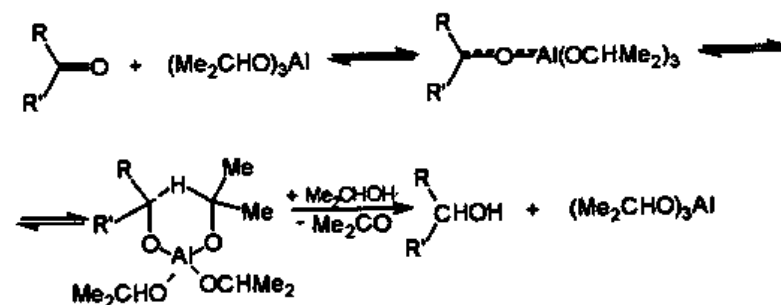
Левомецетин (см. II-5.А.4) — антибиотик широкого спектра действия, эффективный в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, механизм его действия связан с нарушением синтеза бактериальных белков.

Одна из схем синтеза левомецетина (существует несколько способов синтеза) исходит из *n*-нитро- $\omega$ -бромацетофенона (А). Нуклеофильное замещение галогена при реакции с уротропином дает производное  $\omega$ -аминоацетофенона (Б), устойчивое только в виде гидрохлорида. Последовательное ацетилирование и оксиметилирование амина (Б) приводит к образованию *n*-нитро- $\omega$ -оксиметил- $\omega$ -ацетиламиноацетофенону

(В). Восстановление кетогруппы последнего проводят с применением реакции Меервейна-Понндорфа-Верлея: действием изопропилата алюминия в изопропиловом спирте. При этом образуется преимущественно *DL*-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-ацетиламино-1,3-пропандиол, дезацетилирование которого приводит к соответствующему аминопроизводному (смесь *L*(+) и *D*(-) изомеров). Из этой смеси выделяют *D*(-) -трео-изомер, который подвергают дихлорацетилированию реакцией с метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты. Результатом синтеза является левомецетин (*D*(-) -трео-изомер).

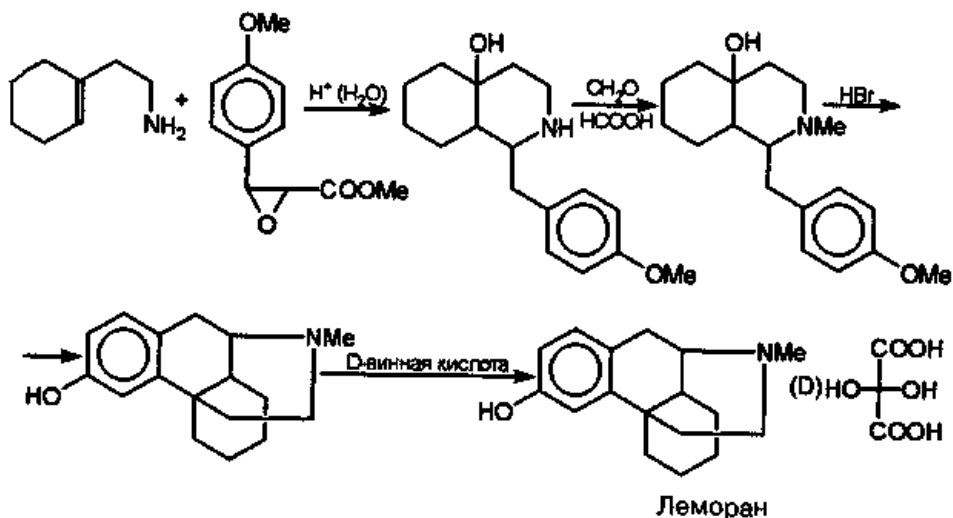


Механизм восстановления по Меервейну-Понндорфу-Верлею связан с образованием циклического комплекса, разложение которого изопропиловым спиртом приводит к образованию целевого спирта. Механизм может быть описан следующей схемой:

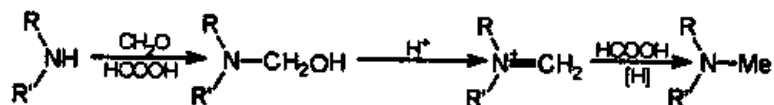


## III-48. Леморан

Леморан — эффективный анальгетик более сильный, чем морфин. Применяется для обезболивания, часто в случаях, когда действие морфина оказывается недостаточным. Синтез леморана описывается следующей схемой:



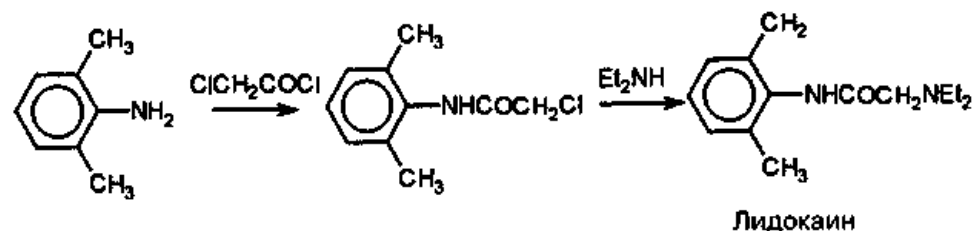
N-Метилирование проведено по реакции Этвейлера-Кларка (модификации реакции Лейкарта). По-видимому этот процесс протекает по следующей схеме:



## III-49. Лидокаин

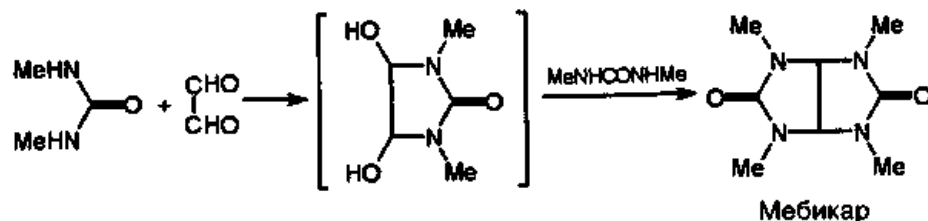
Препарат эффективен при всех видах анестезии — поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и др. Для уменьшения токсичности и увеличения продолжительности действия применяют вместе с адреналином. Применяют при хирургических операциях, в стоматологии, урологии, офтальмологии, при бронхоскопии и т.д. Применяют в качестве антиаритмического средства.

Синтезируют ацилированием 2,6-ксилидина хлорацетилхлоридом с последующим взаимодействием с диэтиламино. Применяется в виде гидрата гидрохлорида.



## III-50. Мебикар

Препарат с умеренной транквилизирующей активностью, применяется при неврозах, при которых возникает раздражительность, тревога, страх. Получение препарата основано на взаимодействии N,N-диметилмочевины с глиоксалем. В реакцию вступают две молекулы диметилмочевины, но реакция, конечно, не тримолекулярная и протекает через интермедиат (бимолекулярный процесс), который далее реагирует со следующей молекулой диметилмочевины с образованием мебикара.

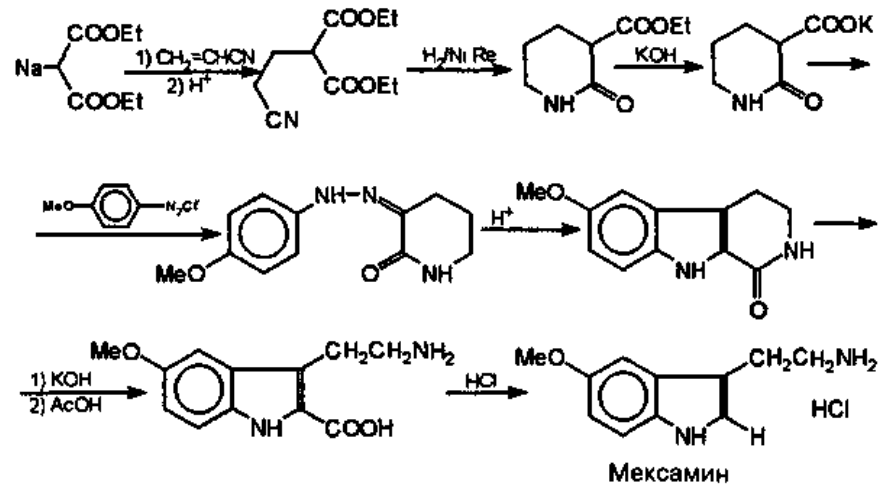


## III-51. Мексамин

Мексамин — радиопротектор. Вызывает сокращение гладкой мускулатуры, сужение кровеносных сосудов. Применяют для профилактики реакции организма на лучевую терапию, в том числе при рентгенотерапии злокачественных опухолей.

Синтез мексамина включает получение β-цианэтилмалонового эфира по реакции Михаэля, циклизацию этого соединения в 3-этоксикарбонилпиперидон-2, который по Яппу-Клингеману и далее по реакции Фишера превращен в 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарболинон-1.

Омыление последнего с раскрытием шестичленного лактамного цикла с последующим декарбоксилированием приводит к мексамину.

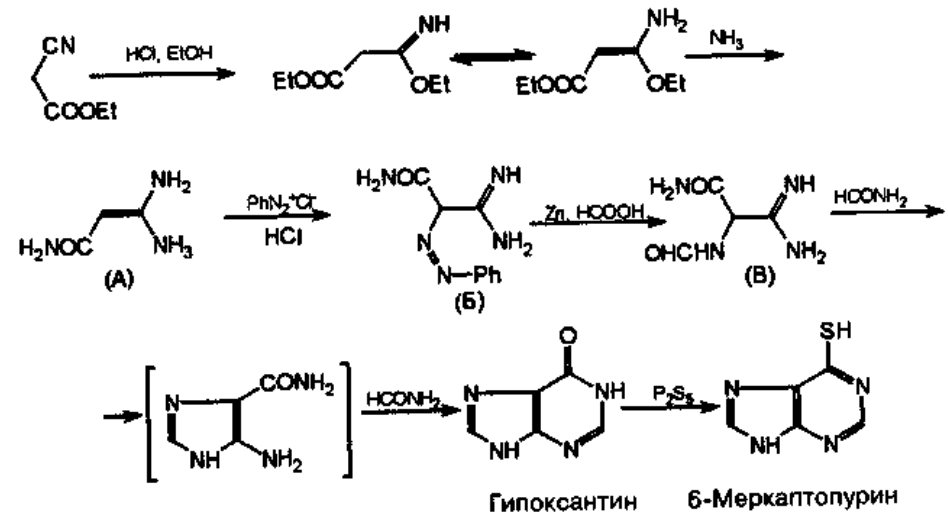


### III-52. 6-Меркаптопурин

6-Меркаптопурин (см. II-5.Ж.2) — антиметаболит пуриновых оснований нуклеиновых кислот. Механизм действия связан с нарушением роста пролиферирующих тканей, нарушением биосинтеза нуклеотидов. Оказывает цитостатическое действие. Применяют препарат при остром миелобластном лейкозе, для профилактики и лечения нейрорлейкемии.

Синтез 6-меркаптопурина проводится по традиционной для пуринового синтеза схеме, исходя из циануксусного эфира, циангруппу которого трансформируют в иминоэфирную, этокси группы в иминоэфире подвергают нуклеофильному замещению аммиаком, полученный амидин (А) вводят во взаимодействие с хлористым фенилдиазонием, с образованием  $\alpha$ -карбамоил- $\alpha$ -фенилазо-ацетамида (Б). Восстановление последнего цинком в муравьиной кислоте приводит к  $\alpha$ -карбамоил- $\alpha$ -формиламиноацетамиду (В). Расположение рядом амидиновой и формиламино-групп в молекуле амидина (В) обеспечивает возможность циклизации до 2-амино-3-карбамоилимидазола, который вступает во взаимодействие с формамидом с замыканием пиримидинового цикла и образованием гипоксантина. Замена оксигруппы на SH-группу в последнем приводит к 6-меркаптопурину. Тип реакции замены O  $\rightarrow$  S близок к тому, который описан выше для реакции циклических амидов с хлорокисью фосфора.

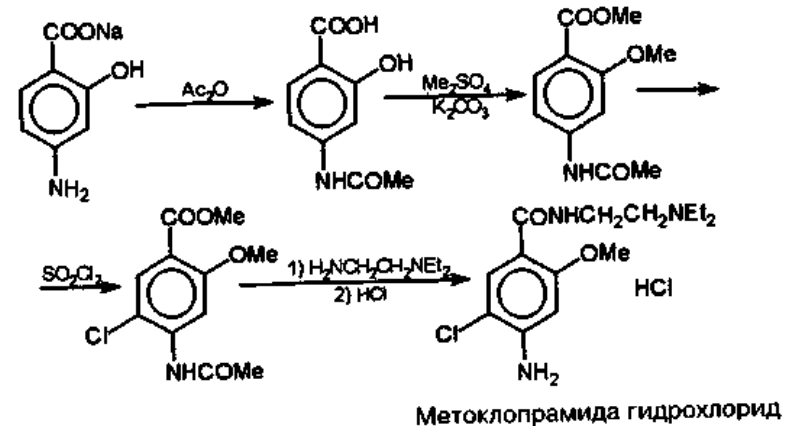
Следует обратить внимание на реакционную способность «иминоэфира» — высокая реактивность соединений этого типа подобна той, которая обсуждалась для лактимных эфиров.



### III-53. Метоклопрамид

Метоклопрамид [II-1.Ж] является специфическим блоком рецепторов дофаминовых и серотониновых рецепторов, в связи с чем оказывает отчетливый противорвотный эффект и регулирующее (нормализующее) влияние на функции желудочно-кишечного тракта.

Исходное соединение для синтеза — Na-соль *para*-аминосалициловой кислоты. Обычно принимается следующая последовательность стадий: N-ацилирование, O-алкилирование (по фенольной и карбоксильной группам), хлорирование сульфурилхлоридом, амидирование взаимодействием с N,N-диэтилендиамином и превращение в гидрохлорид.

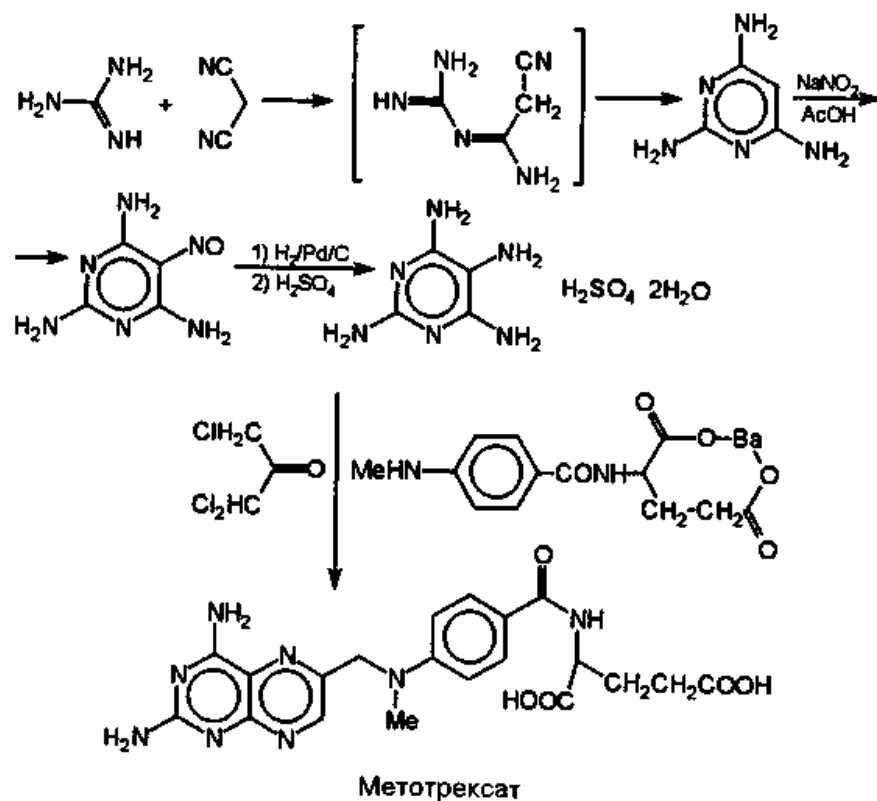


Наиболее сложный процесс в вышеприведенной схеме — одновременное алкилирование карбоксильной (калиевой соли) и фенольной групп. Здесь требуется высокое качество диметилсульфата и правильный подбор соотношений реагентов.

### III-54. Метотрексат

Метотрексат (II-5.Ж.2.) подавляет клеточный микоз, рост пролиферирующих тканей, тормозит рост злокачественных новообразований.

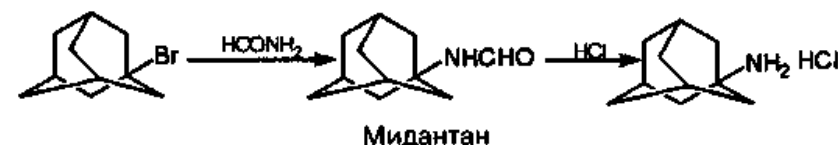
Синтез состоит из большого числа стадий. На первом этапе взаимодействие гуанидина с малондинитрилом (нуклеофильная атака аминогрупп по электронодефицитным атомам углерода цианогрупп) приводит к 2,4,6-триаминопиримидину. Далее нитрозированием пиримидинового цикла получают 5-нитропроизводное, которое каталитически восстанавливают до 2,4,5,6-тетрааминопиримидина. Последний вводят в конденсацию с 1,1,3-трихлорацетоном и бариевой солью *n*-метиламинобензоил-L-глутаминовой кислоты и получают метотрексат.



### III-55. Мидантан

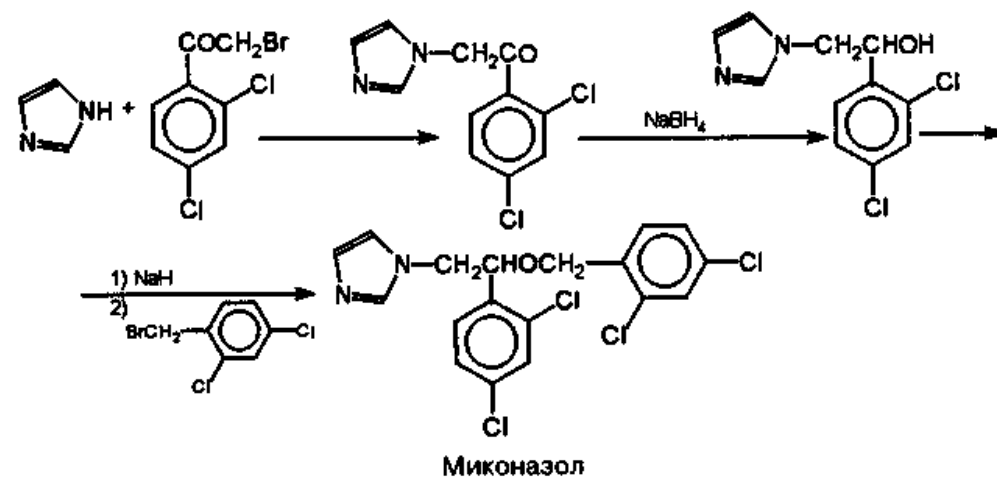
Мидантан — препарат для лечения паркинсонизма, за счет стимуляции выделения дофамина из нейрональных депо, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к действию медиатора.

Синтез мидантана осуществляют нуклеофильным замещением брома при взаимодействии 1-бромадамантана с формамидом и последующим гидролизом *N*-формильной группы в кислой среде:



### III-56. Миконазол

Противогрибковый препарат, действие которого связано с ингибированием биосинтеза эргостерина, триглицеридов и фосфолипидов без которых не может осуществляться синтез клеточной мембраны грибов. Применяется для лечения и профилактики микозов желудочно-кишечного тракта. Местно применяется для лечения заболеваний кожи и ногтей.

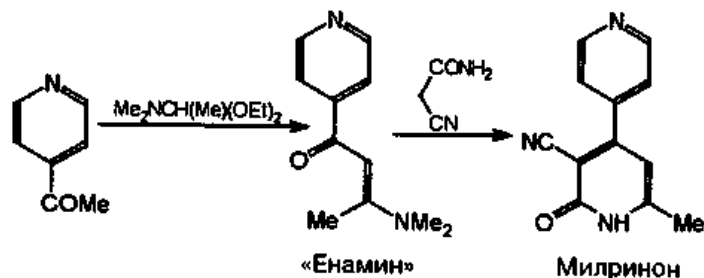


Алкилирование имидазола 2,4-дихлор- $\omega$ -бромацетофеноном с последующим восстановлением карбонила до спирта боргидридом натрия приводит к (имидазол-1)метил-2,4-дихлорфенил карбинолу, который подвергают *O*-алкилированию 2,4-дихлорбензилбромидом в присутствии гидрида натрия с образованием миконазола.

## III-57. Милринон

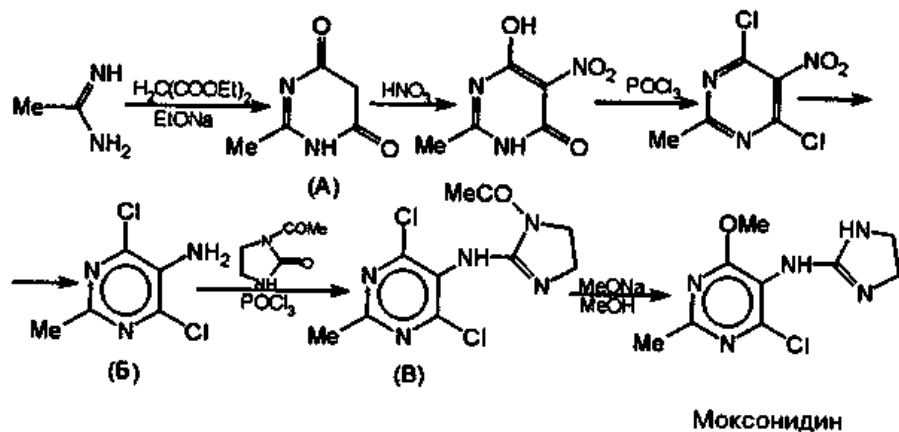
Не аминокликозидный и не катехоламиновый кардиотоник (П-4.А) оказывающий положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, уменьшающий периферическое сосудистое сопротивление, предназначенный для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности.

Один из возможных путей синтеза основан на конденсации  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -диметиламино- $\beta$ -изоникотиноилэтилена («енамина») с цианоацетамидом. Здесь эффективно использован диэтилацеталь диметилацетамида.



## III-58. Моксонидин

Моксонидин — агонист имидазолиновых рецепторов, оказывает антигипертензивный эффект, используется для лечения глаукомы.



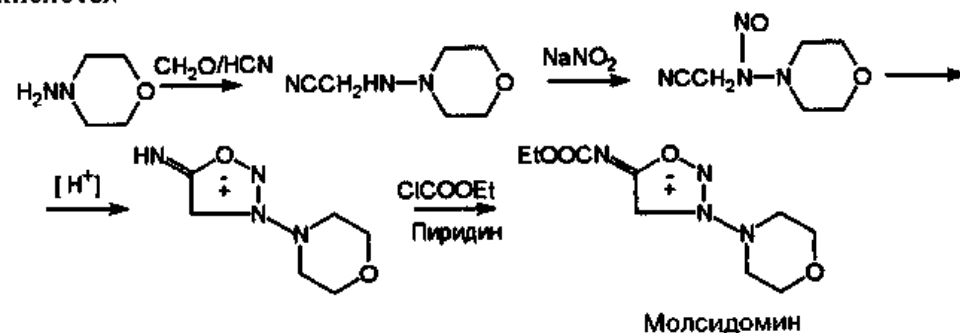
Синтез моксонидина основан на замыкании пиридинового цикла путем взаимодействия ацетамида с малоновым эфиром, полученный 2-метил-4,6-диоксипиридин (А) нитруют, оксигруппы заменяют на атомы хлора, нитрогруппу восстанавливают. Полученное аминосоединение (В) обрабатывают 1-ацетилимидазолином-2 в присутствии

хлорокси фосфора, получают соединение (В). Удаление ацетильной защиты при обработке полупродукта (В) метилатом натрия приводит к моксонидину. Синтез соединения (В) основан на активации амидной функции N-ацетилимидазолидона-2 с образованием высокорекреационно-способного иммоний-хлорида.

## III-59. Молсидомин

Периферический вазодилататор, применяют как антиангинальное средство для профилактики приступов стенокардии. Является активным донором оксида азота, с чем в настоящее время связывают его сосудорасширяющее действие.

Синтез характерен для получения производных сиднонимина (см. III-83). N-Аминоморфолин превращают в цианметильное производное, нитрозируют и в кислой среде замыкают сиднониминное кольцо. Завершающая стадия синтеза молсидомина — ацилирование по азоту экзоциклической иминогруппы этиловым эфиром хлоругольной кислоты.

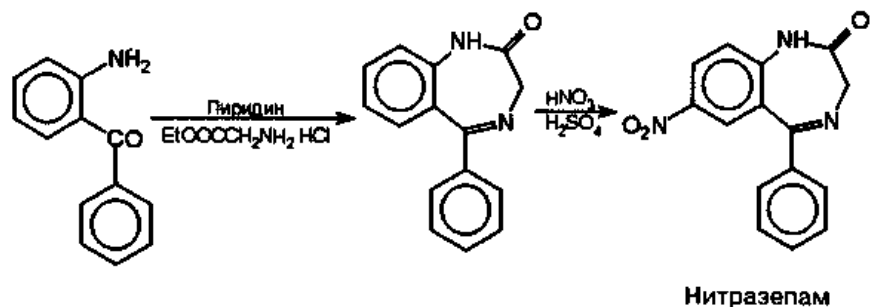


## III-60. Нитразепам

Бензодиазепиновый препарат, структурно близкий к препаратам бромазепам и диазепам (III-15 и III-21). Оказывает транквилизирующее (успокаивающее), анксиолитическое (противотревожное) и миорелаксантное (мышечно-расслабляющее) действие, проявляет противосудорожную активность, угнетает условные рефлексы. Наиболее важной чертой фармакологического профиля нитразепама является выраженное снотворное действие. Применяют нитразепам при нарушениях сна, а также при неврозах, связанных с тревожным состоянием.

Синтез типичен для получения бензодиазепиновых препаратов (см. III-15 и III-21) — это замыкание бензо[1,4]дiazепинового цикла путем взаимодействия *o*-аминобензофенона с этиловым эфиром глицина. Завершающая стадия синтеза — введение нитрогруппы.

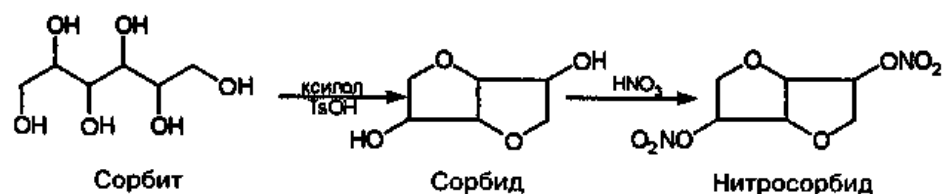




### III-61. Нитросорбид

Нитросорбид (см. II-4.В) — один из основных антиангинальных препаратов из группы органических нитратов, являющихся донорами оксида азота. Применяют при ишемической болезни сердца, при стабильной стенокардии в качестве периферического вазодилатора.

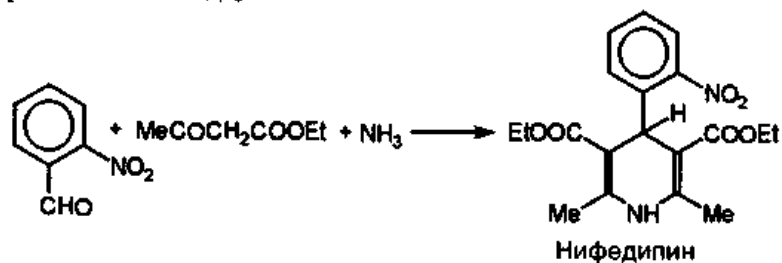
Синтез состоит из дегидратации сорбита до сорбида, который этерифицируют азотной кислотой, превращая в нитросорбид.



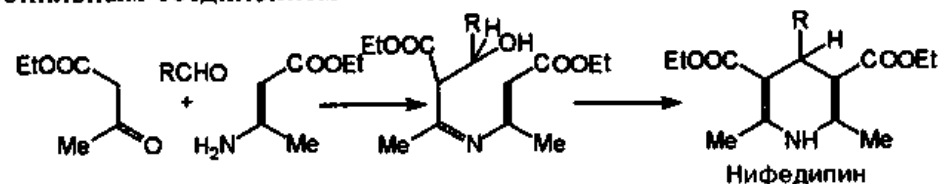
### III-62. Нифедипин

Один из основных представителей антагонистов ионов кальция (II-4.Д). Обладает сосудорасширяющими свойствами (действует на периферические и коронарные сосуды), снижает потребность миокарда в кислороде. Применяют как антиангинальное средство при ишемической болезни сердца с приступами стенокардии и как антигипертензивное средство.

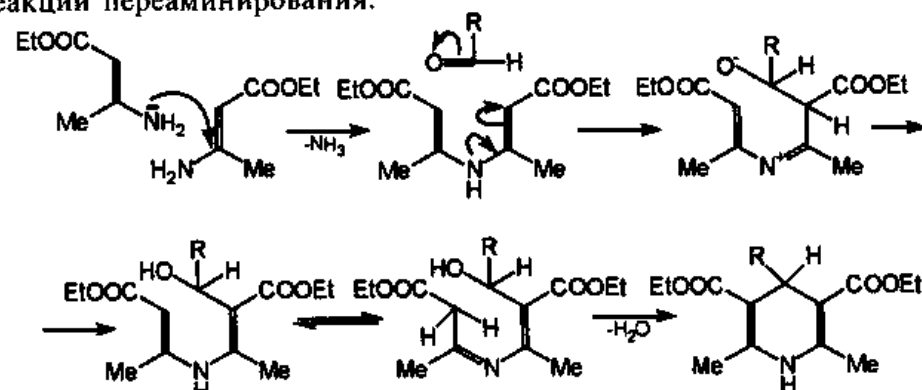
Синтезируют по реакции Ганча конденсацией ацетоуксусного эфира с о-нитробензальдегидом и аммиаком.



В зависимости от структуры реагентов промежуточными продуктами реакции Ганча могут являться енамины, реагирующие далее с карбонильным соединением



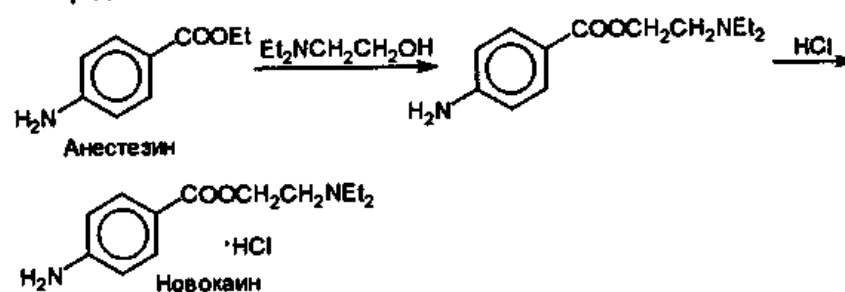
или две молекулы енамина, высвобождающие молекулу аммиака путем реакции переаминирования.



Реакция Ганча часто не останавливается на стадии образования 1,4-дигидропиридинов, окисление которых приводит к ароматическим пиридинам. Наличие в положении 4 пиридинового цикла объемных заместителей ингибирует такое окисление и останавливает процесс на стадии дигидропиридинов.

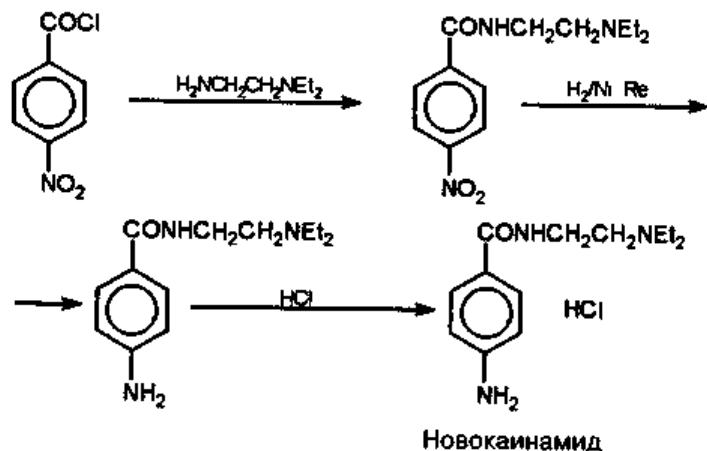
### III-63. Новокаин

Новокаин — местноанестезирующее средство, применяющееся для инфильтрационной и спинномозговой анестезии (см. II-3.А). Синтез основан на реакции переэтерификации. Исходные соединения — анестезин и β-диметиламиноэтанол:



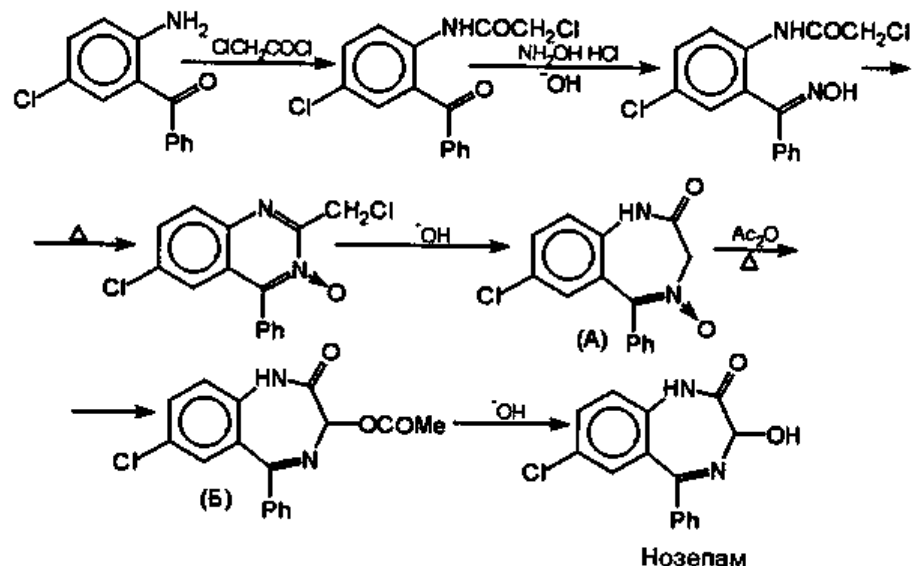
## III-64. Новокаинамид

Антиаритмик I класса (см. II-4.Б), применяют при нарушениях сердечного ритма. Ацилирование *N,N*-диэтилэтилендиамина *p*-нитробензоилхлоридом и восстановление нитрогруппы — наиболее целесообразный подход к новокаинамиду.



## III-65. Нозепам (оксазепам)

Нозепам (см. II-1.Г.2) — препарат, уменьшающий чувство страха, тревоги, беспокойства, оказывает противосудорожное и умеренное снотворное действие. Применяют при психопатии, нарушении сна, неврозах, судорожном состоянии.

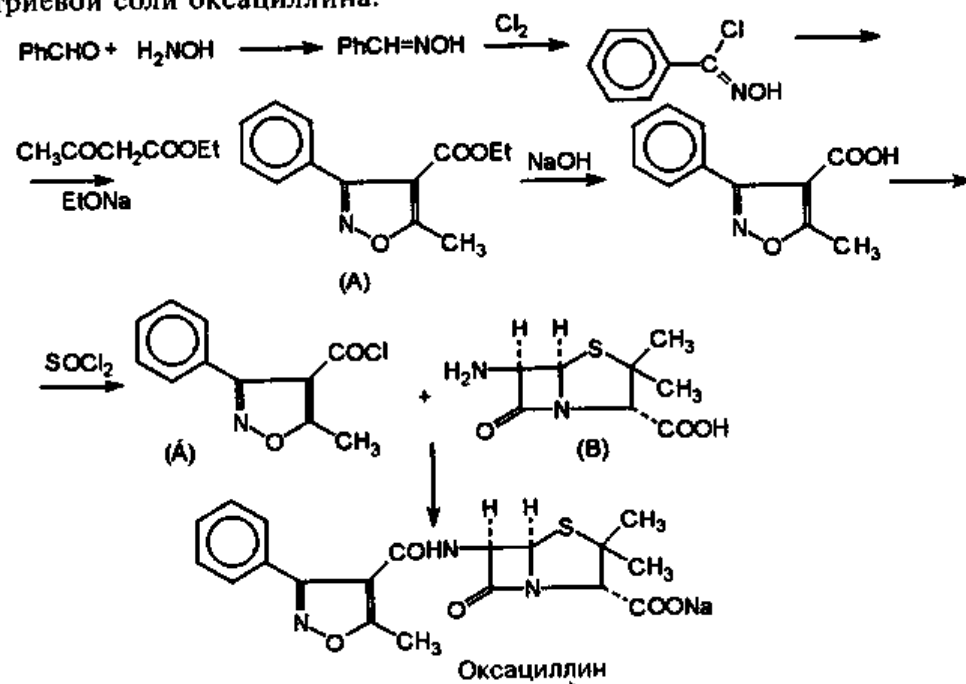


В синтезе нозепама (как и в синтезе диазепама III-21) исходят из 2-амино-5-хлорбензофенона. *N*-Хлорацетилирование этого соединения, оксимирование карбонильной группы, циклизация с образованием производного хиазолин-*N*-оксида и расширение цикла в щелочной среде приводит к *N*<sub>4</sub>-окиси-5-фенил-7-хлор-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепину-2 (А). Перегруппировка *N*-окиси (А) при нагревании с уксусным ангидридом приводит к 3-ацетоксипроизводному (Б), омылением которого получают нозепам.

## III-66. Оксациллин

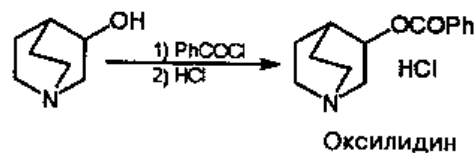
Полусинтетический антибиотик, применяется в виде натриевой соли, активен в отношении микроорганизмов, резистентных к пенициллину, поскольку устойчив к пенициллазе. Применяют при пневмонии, раневых инфекциях, препарат эффективен при лечении сифилиса.

Синтез достаточно сложен и многостадийен. Сначала получают оксим бензальдегида, который хлорируют до хлорангида бензилгидроксиацетовой кислоты. Последний вводят в реакцию с ацетоуксусным эфиром и полученный этиловый эфир 3-фенил-5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (А) омыляют до свободной кислоты, которую при нагревании с тионилхлоридом превращают в хлорангидрид (Б). Его реакция в щелочной среде с 6-аминопенициллановой кислотой (В) приводит к натриевой соли оксациллина.



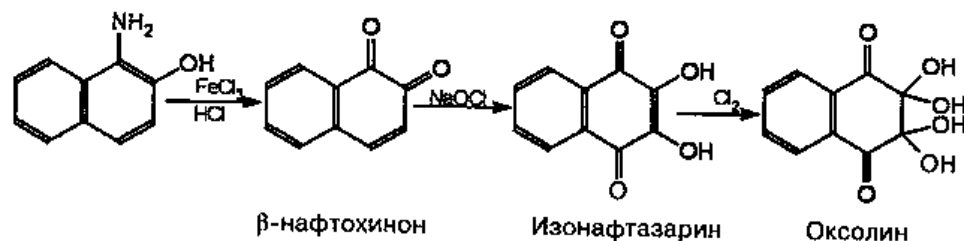
## III-67. Оксалидин

Оксалидин — транквилизатор, оказывающий успокаивающее действие, снижающий возбудимость, обладает некоторой антигипертензивной активностью (см. II-1.Г.2). Получен бензоилированием 3-оксихинуклидина



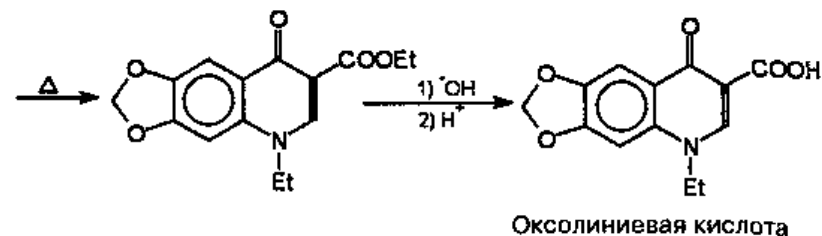
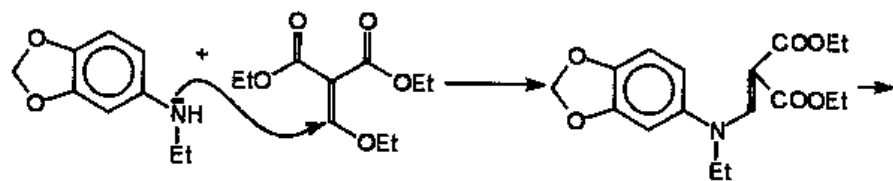
## III-68. Оксолин

Обладает вируцидной активностью, основное применение — профилактика гриппа и лечение герпесных инфекций (см. II-5.Е). Получают окислением 1-амино- $\beta$ -нафтола до  $\beta$ -нафтохинона. Последний действием гипохлорита натрия окисляют до изонафтазарина, который далее окисляют до оксолина.



## III-69. Оксолиниевая кислота

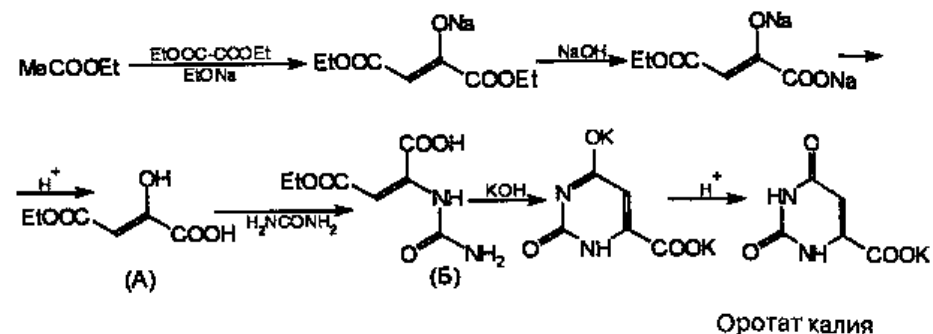
Оксолиниевая кислота (см. II-5.В.) — антибактериальный препарат, эффективный по отношению к грамотрицательным бактериям, применяется при инфекциях мочевых путей, циститах, простатите. Синтез типичен для получения хинолонкарбоновых кислот. Нуклеофильная атака ароматической аминогруппы по  $\alpha$ -положению этоксиметиленмалонового эфира приводит к енамину, который циклизуется при высокой температуре и полученный эфир хинолонкарбоновой кислоты гидролизуют до оксолиниевой кислоты.



## III-70. Оротат калия

Применяется в комплексной терапии заболеваний печени и желчных путей, при инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности.

Постадийный синтез оротовой кислоты включает взаимодействие этилацетата с диэтилоксалатом, омыление одной из этоксикарбонильных групп до моноэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (А), который реагирует с мочевиной с образованием моноэтилового эфира уреидомалеиновой кислоты (Б).



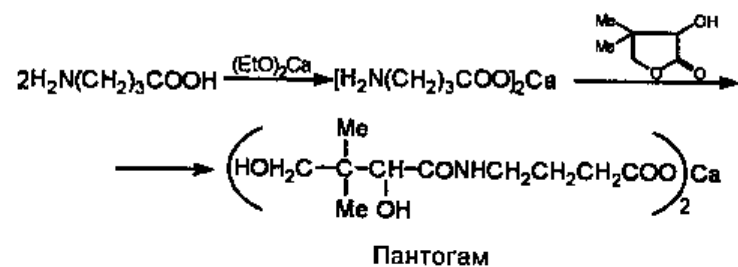
Последний в щелочной среде циклизуют в дикалиевую соль оротовой кислоты, из которой подкислением выделяют монокалиевую соль (оротат калия).

Первая стадия процесса — конденсация Клайзена. Как это и принято в большинстве случаев при проведении этой конденсации в качестве катализатора здесь используется этилат натрия. Отметим, что как катализаторы могут быть также применены амид и гидрид натрия, металлический натрий.

## III-71. Пантогам

Пантогам (см. II-1.Г.4) — ноотропный препарат, улучшающий обменные процессы, повышающий устойчивость организма к гипоксии, активирующий умственную деятельность, физическую работоспособность, обладающий противосудорожной активностью.

Синтез основан на взаимодействии кальциевой соли  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с D(-)-пантолактоном. При этом атака аминогруппы по карбонильному углероду приводит к раскрытию лактонного цикла и образованию пантогама.



### III-72. Папаверин

Является сосудорасширяющим и спазмолитическим препаратом. Применяют, как спазмолитик при спазмах гладких мышц брюшной полости (при холециститах, спастических колитах).

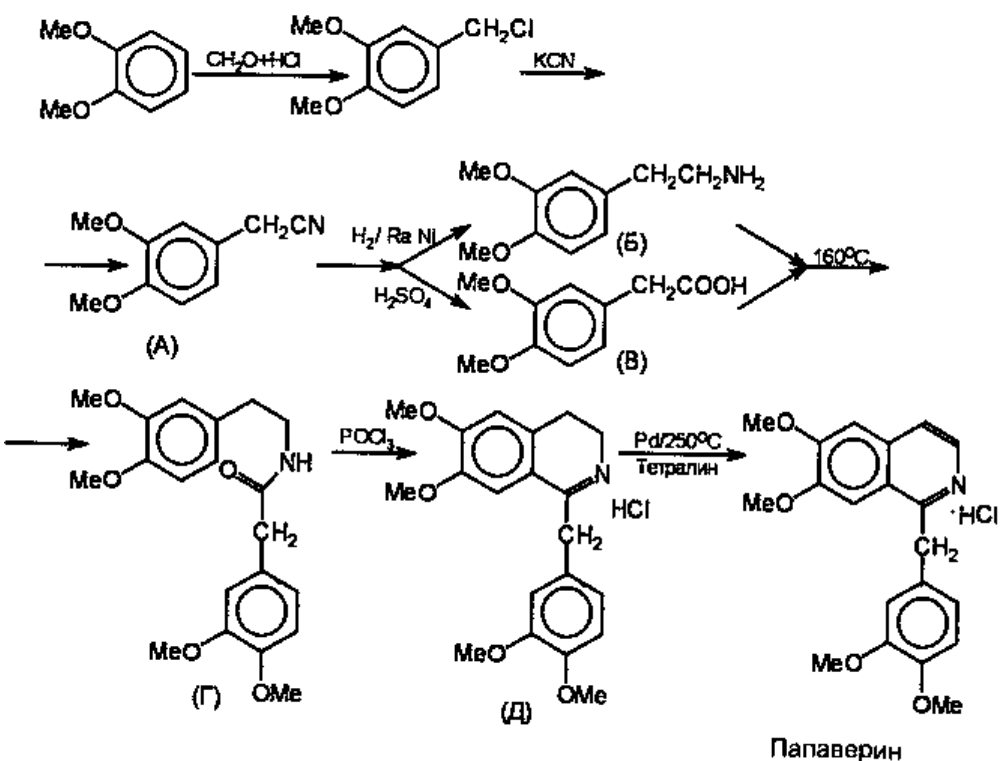
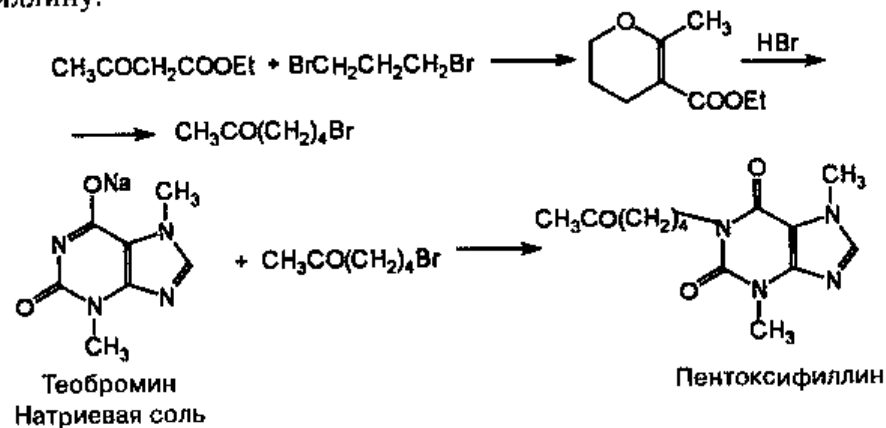


Схема синтеза папаверина подобна схеме получения дротаверина гидрохлорида (см. III-30). хлорметилирование диметилового эфира пирокатехина с последующей заменой атома хлора на циан-группу приводит к ключевому соединению — 3,4-диметоксифенилацетонитрилу (А). Нитрил (А) затем, используют в двух направлениях — восстанавливают до гомовератрилами́на (Б) и гидролизуют до гомовератровой кислоты (В). Нагревание этих соединений дает соответствующий амид (Г), который по Бишлеру-Напиральскому (при нагревании в хлорокиси фосфора) циклизуется в 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин (Д). Дегидрирование этого соединения при нагревании с палладием в тетралине приводит к папаверину

### III-73. Пентоксифиллин

Блокатор аденозиновых рецепторов, ингибитор фосфодиэстеразы. Улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Применяют при нарушениях периферического и мозгового кровообращения, эффективен при ишемической болезни сердца.

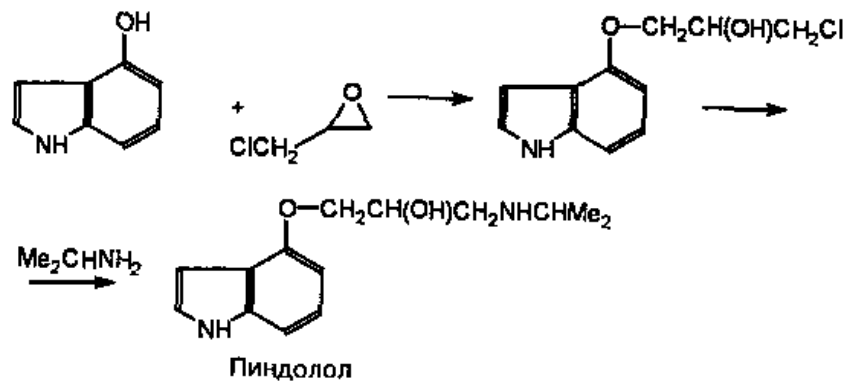
Синтез основан на реакции ацетоуксусного эфира с 1,3-дибромпропаном с образованием 2-метил-3-этоксикарбонилдигидропирана, который при взаимодействии с HBr превращается в 1-бромгексанон-5. Реакция последнего с натриевой солью теобромина приводит к пентоксифиллину.



### III-74. Пиндолол

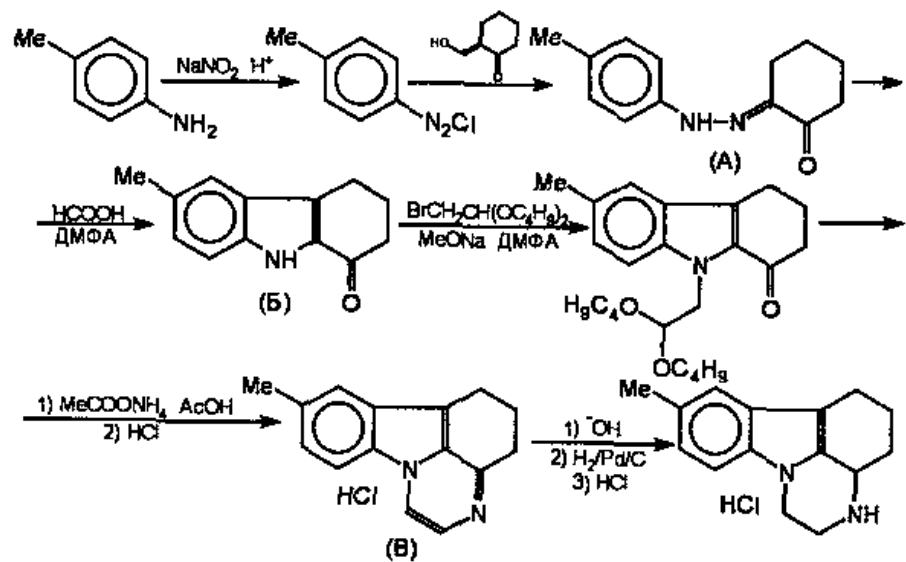
Неизбирательный  $\beta$ -адреноблокатор, обладающий высокой симпатомиметической активностью. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и антигипертензивное действие.

Для синтеза использован стандартный метод получения β-адреноблокаторов — реакция соединений, имеющих фенольный гидроксил, с эпихлоргидрином. Полученный продукт, имеющий подвижный атом хлора, легко вступает в реакцию с изопропиламином с образованием пиндолола.



### III-75. Пиразидол

Пиразидол (см II-1.Г.3) — высокоэффективный антидепрессант, обратимый ингибитор моноаминоксидазы типа А. Применяется при маниакально-депрессивном психозе, шизофрении. Обладает свойствами активатора когнитивных функций и может быть полезен при лечении старческих деменции.

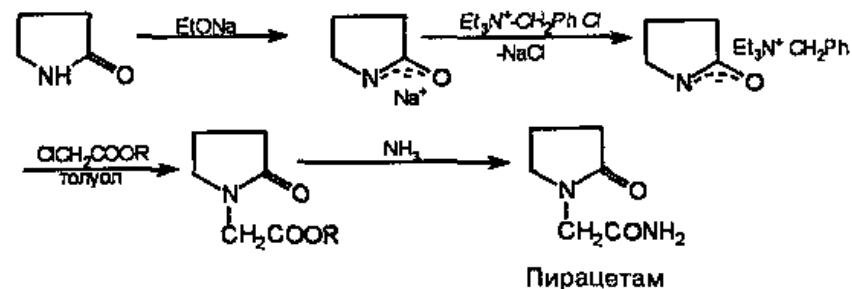


Синтез пиразидола основан на реакции Яппа-Клингемана с последующей циклизацией гидразона (А) по Фишеру, в результате чего образуется тетрагидро-6-метилкарбазолон-1 (Б). Алкилирование последнего дибутилацеталем бромацетальдегида в присутствии алкоголята натрия, с последующим замыканием пиразинового цикла приводит к тетрагидропиразинокрбазолу (В), который при восстановлении дает пиразидол.

### III-76. Пирацетам

Пирацетам (см II-1.Г.4) — первый и наиболее используемый представитель группы ноотропных средств. Оказывает положительное влияние на интегративные функции мозга, способствует улучшению памяти, обучения, умственной деятельности, повышению устойчивости мозга к агрессивным воздействиям. Воздействие пирацетама облегчает передачу информации между полушариями головного мозга и улучшает энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышает его устойчивость к гипоксии.

Синтез пирацетама может быть осуществлен по различным схемам. Оптимальный способ получения препарата включает получение натриевой соли пирролидона-2, N-алкилирование ее хлоруксусным эфиром в присутствии катализатора межфазного переноса с последующей трансформацией карбалкоксигруппы в карбамидную.

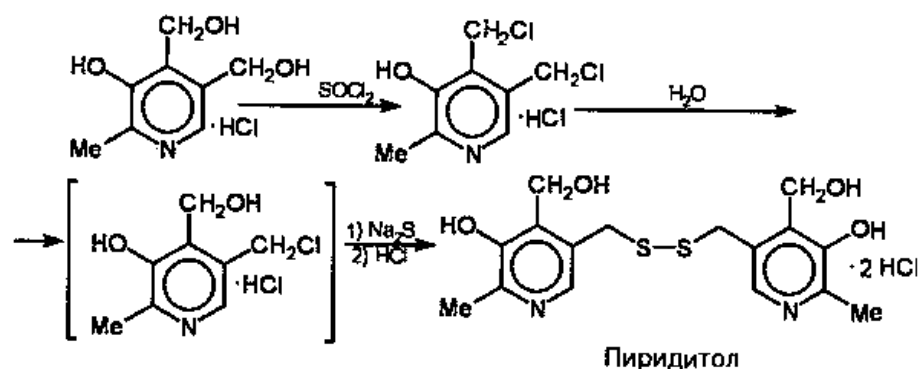


Роль катализатора (в данном случае триэтилбензиламмония хлорида — ТЭБАХ) заключается, по-видимому, в том, что образующаяся соль, в которой роль катиона играет, имеющий гидрофобные заместители триэтилбензиламмоний-катион, значительно лучше растворима в неполярных растворителях, чем натриевая соль, что улучшает протекание процесса алкилирования, повышает выход конечного продукта.

## III-77. Пиридитол

Ноотропный препарат (II-1.Г.4), активирующий метаболические процессы в ЦНС. Повышает устойчивость мозга к гипоксии, снижает содержание  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в нервной ткани, обладает седативными свойствами.

Исходное соединение — гидрохлорид пиридоксина (пиридоксин — витамин B<sub>6</sub>, играющий важнейшую роль в обмене веществ, необходимый для функционирования ЦНС и периферической нервной системы). Взаимодействие гидрохлорида пиридоксина с тионилхлоридом приводит к бис-хлорметильному производному, которое подвергают частичному гидролизу нагреванием с водой при умеренной температуре и затем обрабатывают Na<sub>2</sub>S и соляной кислотой — при этом образуется пиридитол.



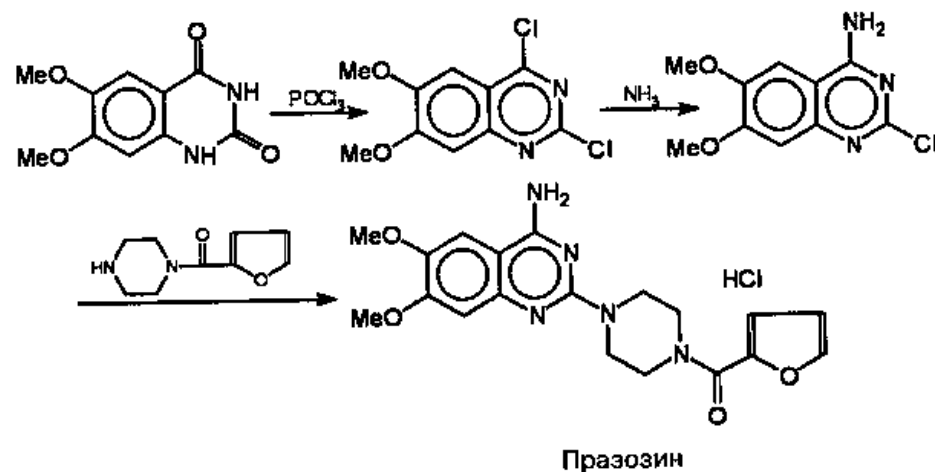
Интересная реакция селективного омыления хлора только 4-хлорметильной группы (при наличии 3-хлорметильной группы) объяснима при рассмотрении механизма процесса. Реакция, по-видимому, протекает по S<sub>N</sub>1-механизму, причем карбокатион, образующийся при отщеплении хлор-аниона от CH<sub>2</sub>Cl-группы в положении 4 стабилизирован резонансом значительно лучше, чем карбокатион, образующийся при отщеплении аниона хлора от хлорметильной группы в положении 3.

Делокализация положительного заряда между углеродом, азотом и кислородом энергетически более выгодна, чем между атомами углерода, именно поэтому скорость нуклеофильного замещения атома хлора на окси-группу для 4-хлорметильной группы существенно превалирует над скоростью замены хлора в 3-хлорметильной группе на окси-группу.

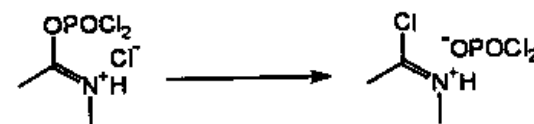
## III-78. Празозин

Празозин (см. II-2.Б.2) — антигипертензивный препарат, являющийся селективным блокатором  $\alpha_1$ -сосудистых постсинаптических рецепторов. Оказывает, в основном, периферическое вазодилатирующее действие. Применяют препарат при различных формах артериальной гипертензии.

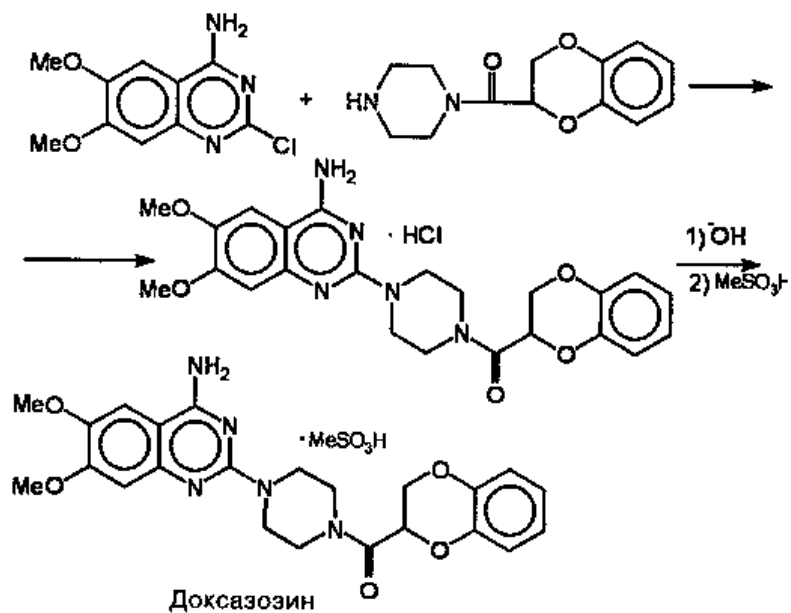
Схема синтеза:



Взаимодействие 6,7-диметоксихиназолиндиона-2,4 с хлорокисью фосфора протекает по обычному направлению путем O-ацилирования с образованием солей типа иммоний-хлорида.

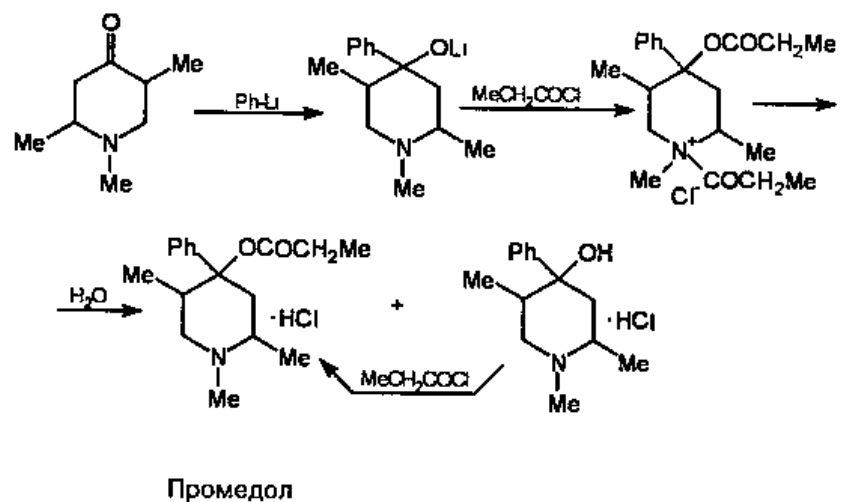


Далее следуют процессы нуклеофильного замещения — сначала протекает избирательное замещение атома хлора в положении 4 в реакции с аммиаком и затем замещение атома хлора в положении 2 в реакции с фурилпиперазином. По аналогичной схеме синтезируется также другой антигипертензивный препарат (тоже  $\alpha_1$ -адренблокатор) — доксазозин, который применяют при артериальной гипертензии и аденоме простаты.



### III-79. Промедол

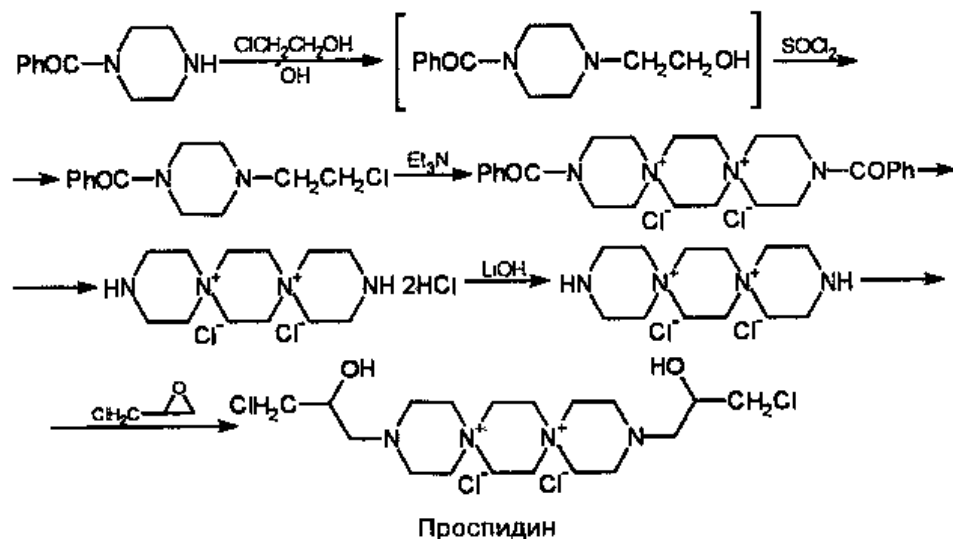
Один из наиболее сильных анальгетиков, близок к морфину по влиянию на ЦНС, снижает восприятие болевых импульсов, оказывает снотворное действие (см. II-1.Е) Синтез основан на взаимодействии 1,2,5-триметилпиперидона-4 с фениллитием и далее с пропионилхлоридом.



### III-80. Проспидин

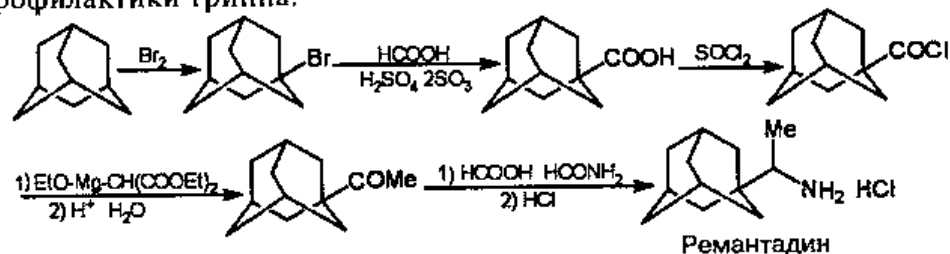
Проспидин (см. II-5.Ж.1) — активный противоопухолевый препарат, основное применение — рак гортани и злокачественные образования глотки.

Исходное соединение для синтеза — N-бензоилпиперазин.



### III-81. Ремантадин

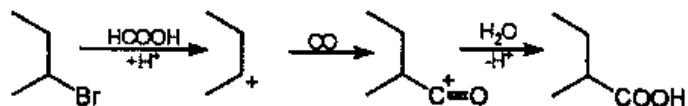
Ремантадин (II-5.Е) — препарат, обладающий противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, применяют для лечения и профилактики гриппа.



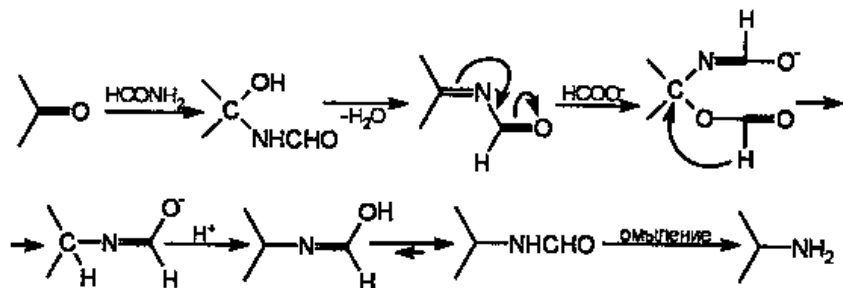
Исходное соединение (для одного из синтезов ремантадина) — адамантан. Синтез предусматривает его бромирование в присутствии меди, как катализатора, замену брома на COOH-группу при воздействии CO, образующегося из муравьиной и серной кислот в смеси с олеумом. Адамantanкарбоновую кислоту превращают в хлорангидрид, который без выделения и очистки вводят в реакцию с этоксимагнилмалоновым эфиром. Гидролиз и декарбоксилирование полученного трикарбонильного

соединения приводит к 1-ацетиладамантану, который подвергают восстановительному аминированию по Лейкарту с образованием ремантадина.

Не совсем обычным является введение карбоксильной группы при взаимодействии бромадаммантана со смесью муравьиной кислоты с концентрированной серной кислотой и олеумом. Реакция (именное название — реакция Коха-Хаафа) протекает через стадию образования карбкатиона.



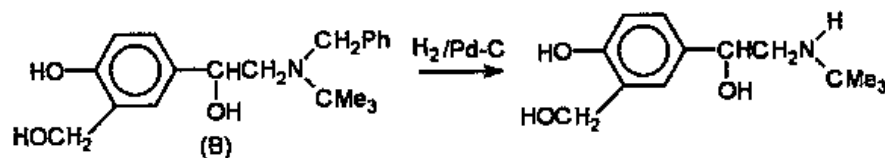
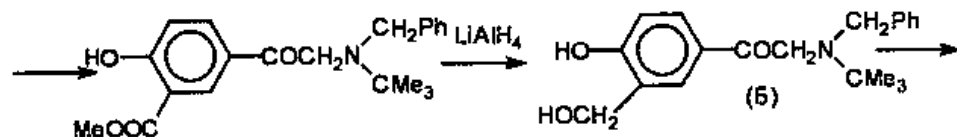
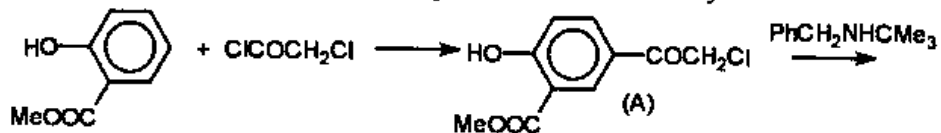
Несколько слов о реакции Лейкарта (последняя стадия синтеза ремантадина). Механизм реакции описывается следующей схемой.



### III-82. Сальбутамол

$\beta$ -Адреностимулятор (см. II-2.Б.1), обладающий бронхорасширяющим и токолитическим эффектом, избирательно действует на  $\beta_2$ -адренорецепторы. Применяется при бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей.

Синтез: метиловый эфир салициловой кислоты по Фриделю-Крафтсу превращают в *n*-гидрокси-*m*-метоксикарбонил- $\omega$ -хлорацетофенон (А), который реагирует с *tert*-бутил-бензиламином и после восстановления алюмогидридом лития дает *n*-гидрокси-*m*-гидроксиметил- $\omega$ -(*N*-бензил-*N*-*tert*-бутил)аминоацетофенон (В). Восстановление карбонила приводит к карбинолу (В), который гидрированием над палладиевым катализатором после дебензилирования дает сальбутамол.

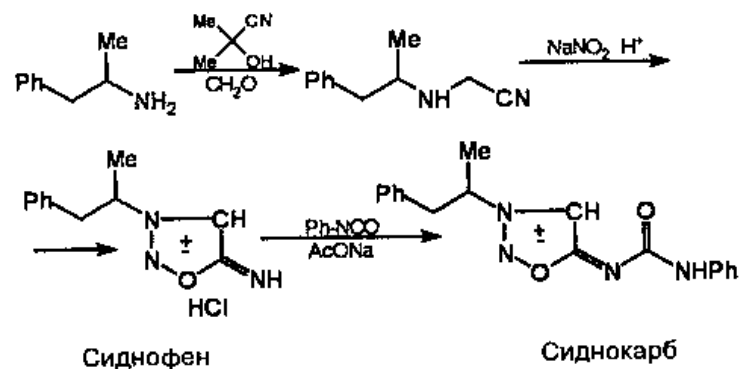


Сальбутамол

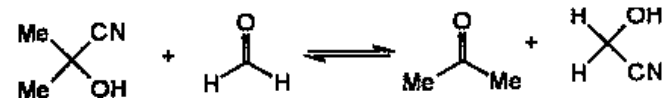
### III-83. Сиднокарб

Сиднокарб (см. II-Г.5) — психостимулятор, действующий на адренергические структуры мозга, применяющийся при астенических состояниях, вялости, апатии, подавленности.

Синтез включает *N*-цианметилирование  $\beta$ -фенилизопропиламина циангидрином формальдегида (образуется при взаимодействии формальдегида с ацетонциангидрином) и обработкой полученного *N*-цианметилпроизводного азотистой кислотой — при этом образуется препарат сиднофен — антидепрессант, обратимый ингибитор моноаминооксидазы. Реакция сиднофена с фенилизотиоцианатом приводит к сиднокарбу.



Обменная реакция между формальдегидом и ацетонциангидрином может быть описана следующим образом:



Большая реакционная способность циангидрина формальдегида приводит к выведению его из сферы реакции и сдвигу равновесия вправо.

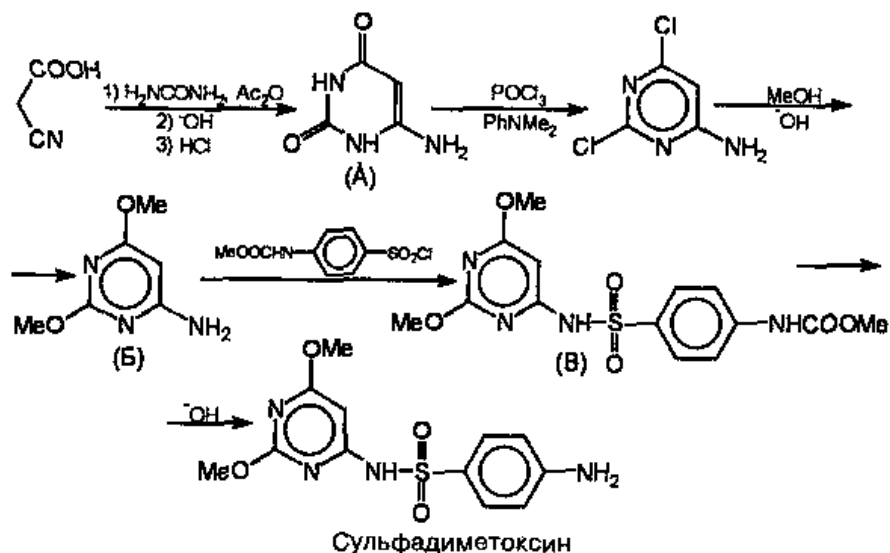


## III-84. Сульфадиметоксин

Сульфадиметоксин (см. II-5.Б) — сульфамидный препарат длительного действия, эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Действует на пневмококки, стрептококки, стафилококки, кишечную палочку, возбудителей дизентерии.

Препарат представляет собой сульфамидное производное пириимидина. Из всего приведенного выше материала видно, что среди пириимидиновых производных имеется весьма большое количество биологически активных соединений и получение сульфамидов, включающих в свою структуру пириимидиновый цикл оказалось также достаточно продуктивным (см. также структуры сульфазина, сульфомонометоксина II-5.Б)

Синтез производных пириимидина хорошо отработан и базируется на различных подходах. Одним из наиболее часто используемых среди них является взаимодействие различных производных малоновой кислоты, таких как малоновый и циануксусный эфиры, циануксусная кислота, малондинитрил и т.п. с замещенными мочевины, тиомочевины, гуанидинами, различными амидинами, которые в литературе часто обозначают как «амидиновые компоненты». Именно этим принципиальным подходом отличается приведенный здесь синтез сульфадиметоксина.



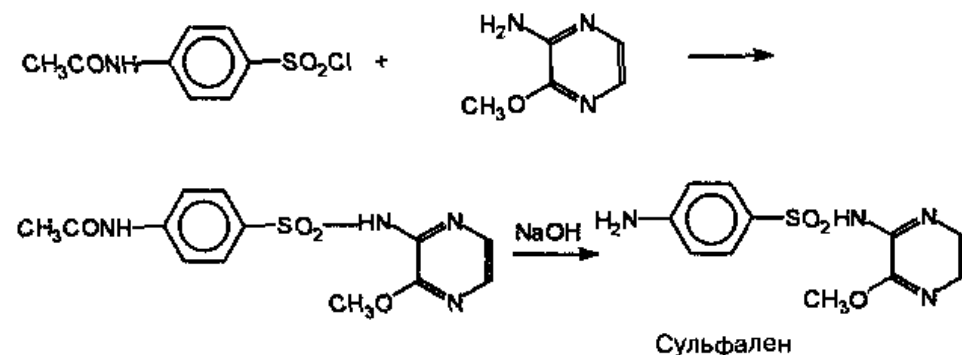
Синтез основан на стандартном замыкании пириимидинового цикла реакцией циануксусной кислоты с мочевиной и образованием 6-амино-

урацила (А), который в две стадии (через дихлорпроизводное) превращают в диметоксипроизводное (Б). Введение его в реакцию с *n*-метоксикарбониламино-бензолсульfoxлоридом дает промежуточный сульфамид (В), который при гидролизе превращают в сульфадиметоксин.

## III-85. Сульфален

Сульфамидный препарат, оказывающий чрезвычайно длительный эффект (см. II-5.Б). Применяют при инфекционных заболеваниях: бронхитах, пневмонии, гнойных инфекциях различной локализации и др.

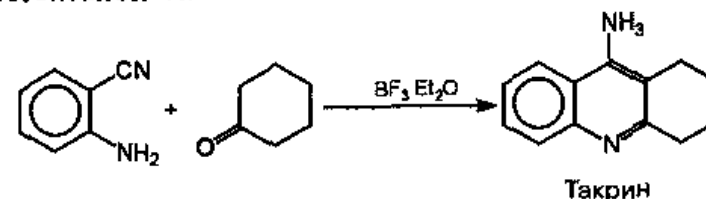
Исходное соединение — *n*-ацетиламинобензолсульfoxлорид. Его вводят в реакцию с 2-амино-3-метоксипиразином; далее омыление ацетильной группы дает сульфален.



## III-86. Такрин

Такрин (см. II-2.А 2) — обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, повышающий содержание ацетилхолина в тканях, включая и ЦНС, используется при лечении старческих деменций. Рекомендуется для лечения болезни Альцгеймера.

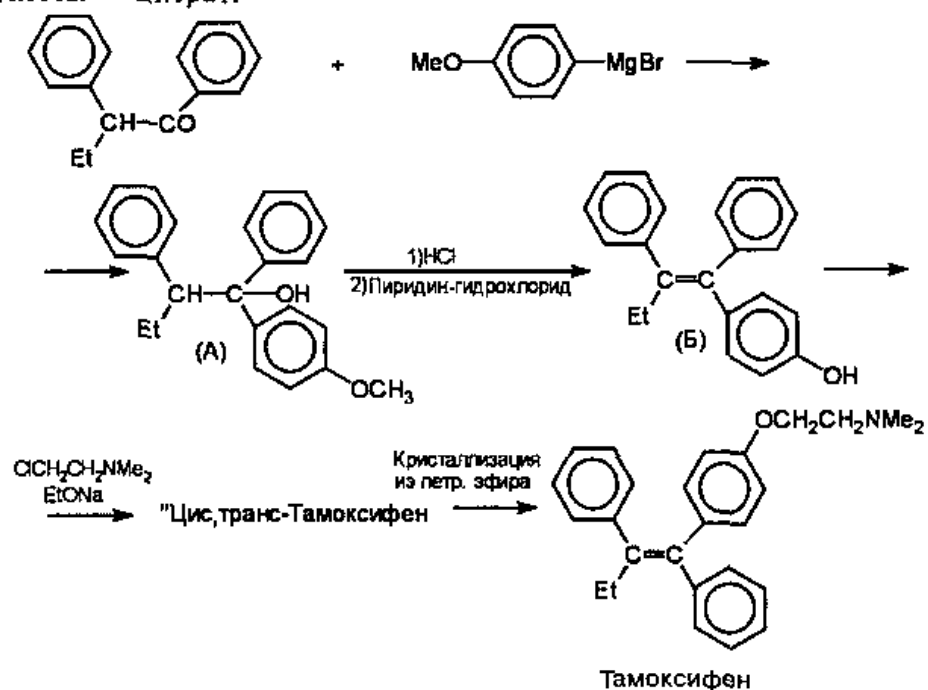
Синтез препарата основан на взаимодействии *o*-аминобензонитрила с циклогексаноном.



## III-87. Тамоксифен

Синтетический антиэстрогенный препарат нестероидной структуры. Эффективен при энтеральном применении. Основное показание к применению — рак молочной железы.

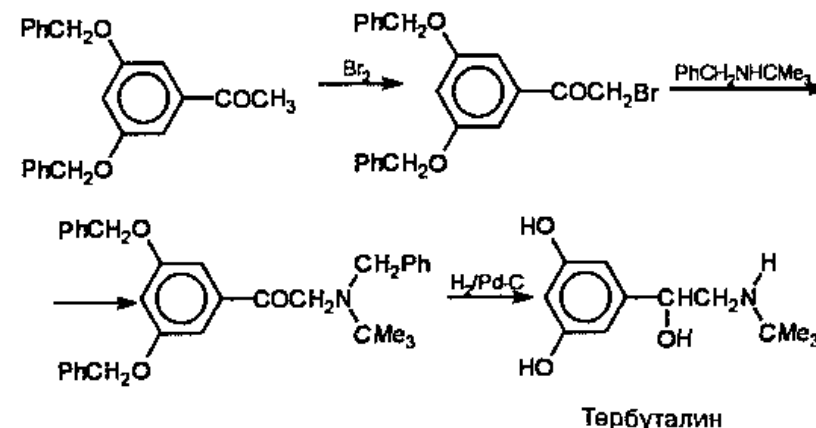
Синтез на основе  $\omega$ -фенил- $\omega$ -этил-ацетофенона включает реакцию с арилмагний бромидом, деметоксилирование полученного 1-гидрокси-1,2-дифенил-1-*н*-метоксифенил-2-этил-этана (А), с последующим *О*-алкилированием натриевой соли выделенного фенольного производного (Б)  $\beta$ -диметиламиноэтилхлоридом. При этом образуется смесь изомеров, их разделяют кристаллизацией и выделяют чистый транс-изомер — тамоксифен, использующийся в медицинской практике как соль лимонной кислоты — цитрат.



## III-88. Тербуталин

Агонист  $\beta$ -адренорецепторов с преимущественным влиянием на  $\beta_2$ -адренорецепторы. Структурно и по фармакологическому действию близок к сальбутамолу (см. III-82). Применяется в качестве бронхолитического средства и в качестве токолитического средства (в акушерской практике — в связи с расслабляющим влиянием на мускулатуру матки).

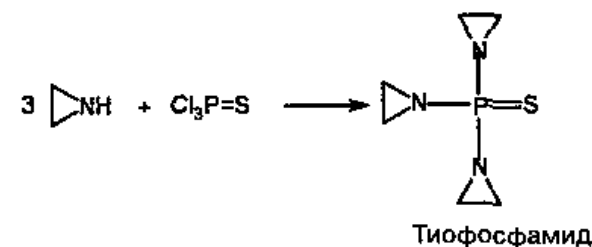
Исходным соединением для приведенного ниже синтеза тербуталина является 3,5-дibenзилоксиацетофенон. Его бромирование с образованием соответствующего производного  $\omega$ -бромацетофенона с последующей реакцией с *трет*-бутил-бензиламином приводит к *N*-бензил-*N*-*трет*-бутил-3,5-дibenзилокси- $\omega$ -амиоацетофенону. При гидрировании последнего над палладиевым катализатором осуществляется *О*-, и *N*-добензилирование, и восстановление карбонильной группы до гидрокси-группы с образованием тербуталина



## III-89. Тиофосфамид

Относится к группе алкилирующих противоопухолевых средств, в связи с наличием в его структуре легко раскрывающихся трехчленных этилениминовых (азиридиновых) колец. Оказывает цитостатическое действие, угнетает развитие быстро пролиферирующих клеток злокачественной ткани. Образует прочные ковалентные связи с нуклеиновыми кислотами, ингибируя митотическое деление пролиферирующих клеток. Применяется для лечения рака молочной железы и мочевого пузыря, лимфолейкозе и лимфогрануломатозе.

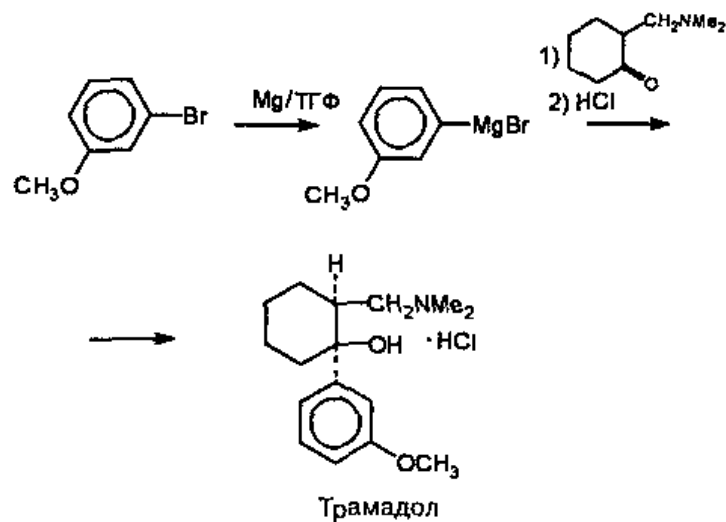
Синтез основан на реакции этиленимина с тиохлорокисью фосфора.



## III-90. Трамадол

Анальгетический препарат, взаимодействующий с опиоидными рецепторами и влияющий на моноаминоэргическую систему, принимающую участие в проведении болевых стимулов. По эффективности близок к анальгетикам опиоидной структуры. Применяют при острых и хронических болях, в послеоперационном периоде, при травматических состояниях, при онкологических заболеваниях

Синтез основан на реакции магний-органического соединения (полученного из *m*-броманизола и металлического магния в тетрагидрофуране) и 2-диметиламинометилциклогексанола. Отметим, что препарат — это *транс*-изомер, т.е. наибольшие по объему группировки — метоксифенильная и диметиламинометиленовая находятся в *транс*-конфигурации.



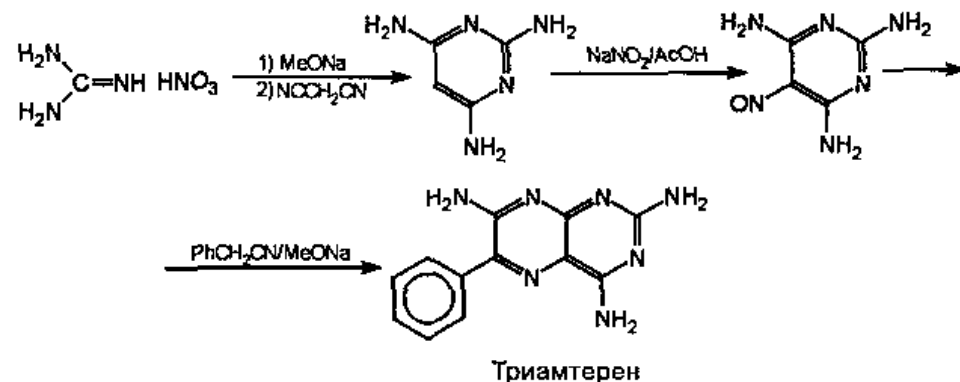
## III-91. Триамтерен

Калий-сберегающий диуретик. Применяют при отеках, вызванных недостаточным кровоснабжением

Синтезирован последовательным замыканием сначала пиримидинового, а затем пиазинового циклов. Пиримидиновая циклизация основана на общем методе, заключающемся в конденсации гуанидина с малондинитрилом — в результате образуется 2,4,6-триаминопиримидин.

Наличие в пиримидиновом цикле трех сильных электронодоноров облегчает реакцию нитрозирования по положению 5. Полученное нитрозо-производное гладко реагирует с фенилацетонитрилом в присут-

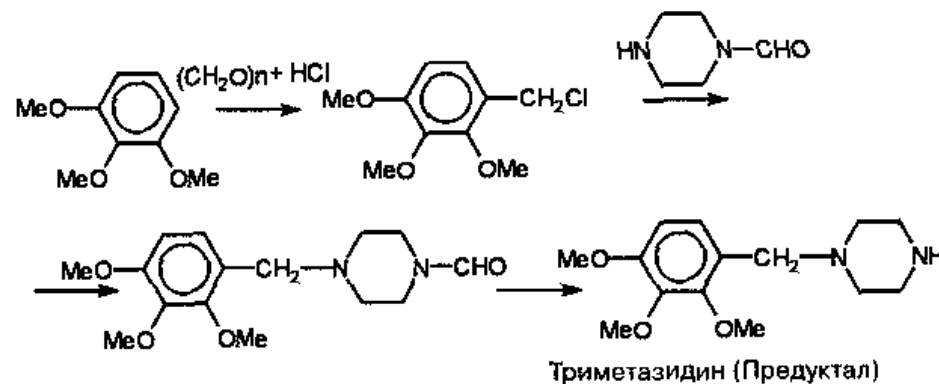
ствии метилата натрия. В результате образуется 2,4,7-триамино-6-фенилптерин — триамтерен.



## III-92. Триметазидин (Предуктал)

Эффективное антиангинальное средство, используется при лечении ишемической болезни сердца.

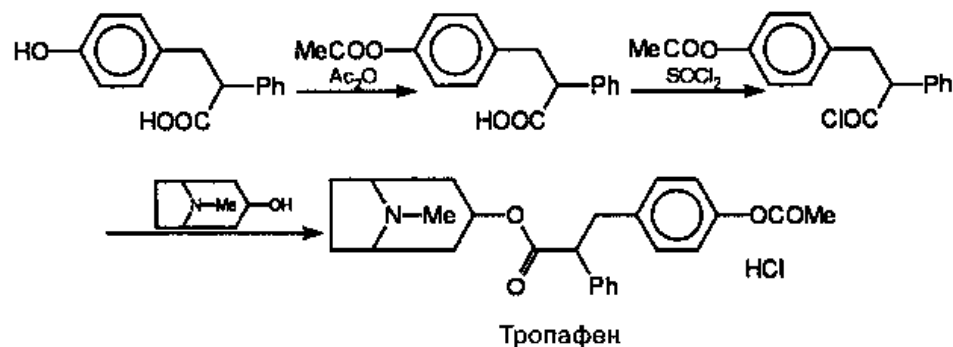
Получен по следующей схеме: хлорметилирование 1,2,3-триметоксисбензола, реакция полученного хлорпроизводного с 1-формилпиперазином и гидролиз N-формильной группы приводит к триметазидину (предукталу), который используется в виде дигидрохлорида.



## III-93. Тропафен

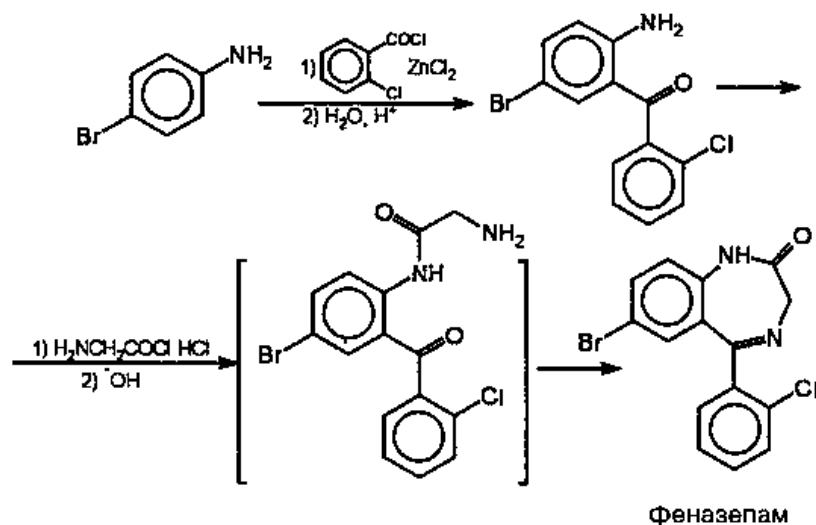
Препарат, являющийся адреноблокатором (II-2.Б 2) расширяет периферические сосуды, вызывает снижение артериального давления, способствует усилению кровообращения.

Синтез препарата включает O-ацетилирование α-фенил-β(п-оксифенил)пропионовой кислоты, превращение ее в хлорангидрид и далее O-ацилирование этим хлорангидридом тропина.



### III-94. Феназепам

Транквилизатор (II-1.Г.2), обладающий снотворным и противосудорожным действием. Применяют при различных психотических состояниях, сопровождающихся страхом, тревогой, повышенной раздражительностью. Применяется при лечении эпилепсии. Построение бензодиазепинового цикла осуществляют по типичной схеме (см. напр. III-15 и III-21), исходя из соответствующего бром, хлорзамещенного *o*-аминобензофенона. Для циклизации используют хлорангидрид глицина.

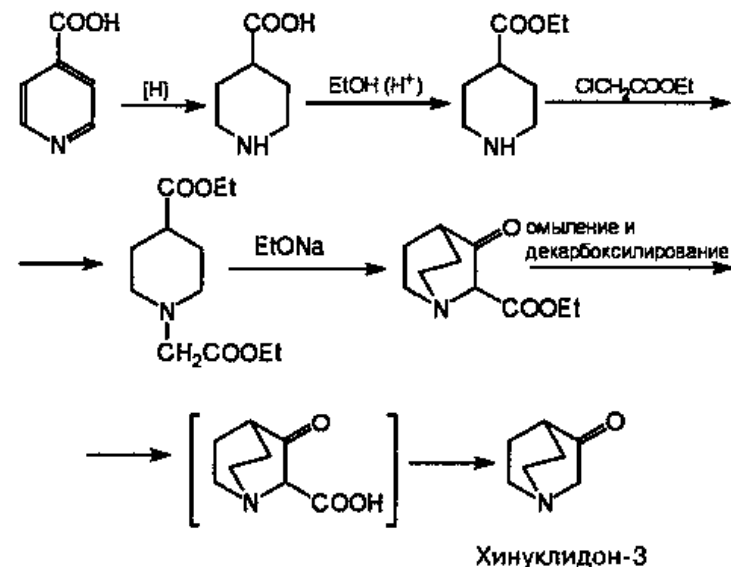


Как видно из схемы, получение исходного 2-амино-5-бром-2-хлорбензофенона осуществлено по реакции Фриделя-Крафтса.

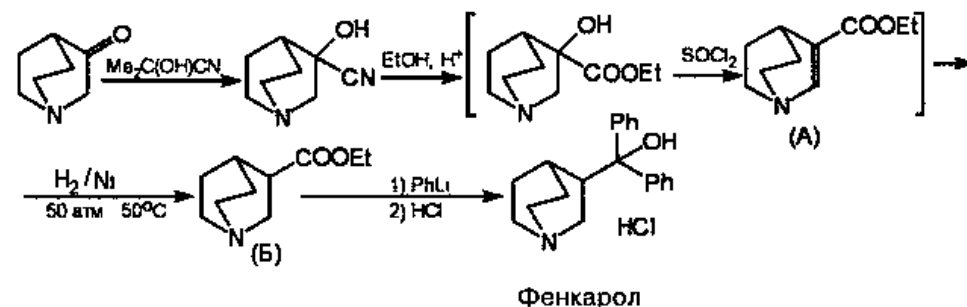
### III-95. Фенкарол

Фенкарол (см. II-2.Б.4) — противогистаминный препарат, блокирующий  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, обладает выраженной противоаллергической активностью.

Исходное соединение — хинуклидон-3 — синтезировано из изоникотиновой кислоты по следующей схеме:



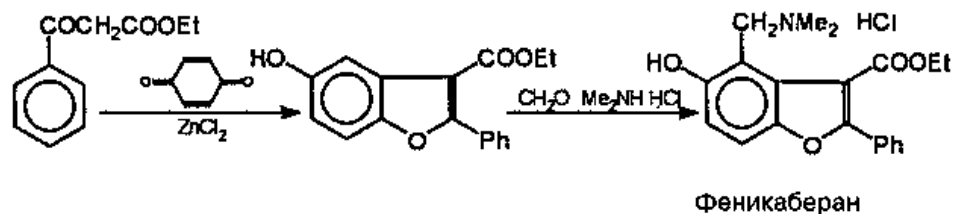
Хинуклидон-3 при взаимодействии с ацетонциангидрином дает соответствующий циангидрин, который превращен в 3-этоксикарбонил-2,3-дегидрохинуклидин (А), восстановлением которого получен 3-этоксикарбонилхинуклидин (Б). Последний взаимодействует с фениллитием с образованием фенкарола:



### III-96. Феникарберан

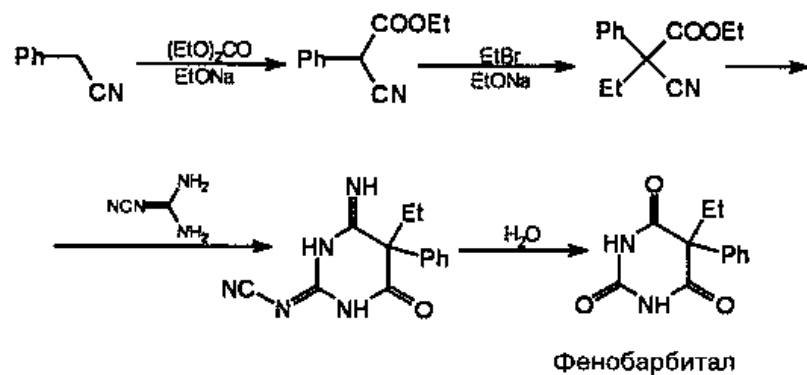
Спазмолитическое и коронарорасширяющее средство, обладающее местноанестезирующим и антиаритмическим действием. Применяют при болезнях органов пищеварения, связанных со спазмами (холециститы, желчекаменная болезнь, язва желудка и двенадцатиперстной кишки), а также при коронарной недостаточности и для купирования приступов стенокардии.

Получают взаимодействием бензохинона с бензоилуксусным эфиром в присутствии безводного хлористого цинка с последующей реакцией Манниха:



### III-97. Фенобарбитал

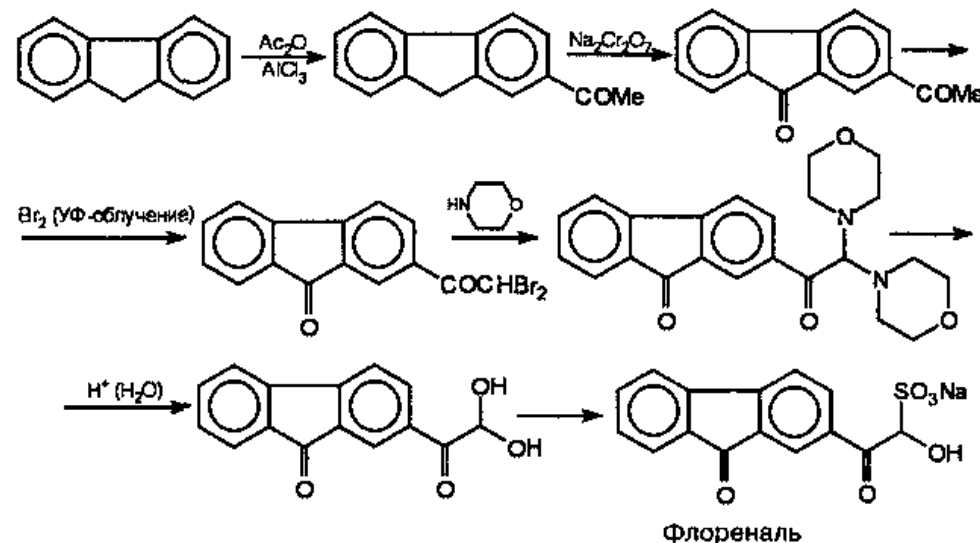
Фенобарбитал (см II-1.Б, II-1 В) проявляет выраженный снотворный эффект, используется как одно из основных противоэпилептических средств. Синтез основан на конденсации типа Клайзена' взаимодействия диэтилкарбоната по активному метиленовому звену цианистого бензила в присутствии этилата натрия. Далее следует С-этилирование полученного фенилциануксусного эфира, взаимодействие с дициандиамидом и гидролиз иминогрупп — в результате получен фенобарбитал.



### III-98. Флореналь

Флореналь активен против вируса простого герпеса и аденовирусов, используется для лечения вирусных заболеваний глаз.

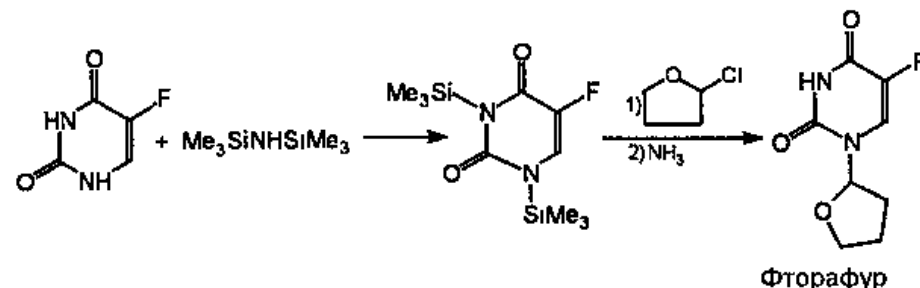
Синтез включает ацелирование флуорена по Фриделю-Крафтсу, окисление ацетилфлуорена до ацетилфлуоренона, дибромирование по метильной группе ацетильного остатка, получение соответствующего аминаля и гидролиз его до альдегида (получен в виде флуоренонилглиоксальгидрата), из которого синтезировано бисульфитное производное — флореналь.



### III-99. Фторафур

По действию во многом схож с 5-фторурацилом, в который он превращается в организме. Менее токсичен, чем 5-фторурацил, применяется при раке молочной железы, раке прямой и толстой кишки, раке желудка.

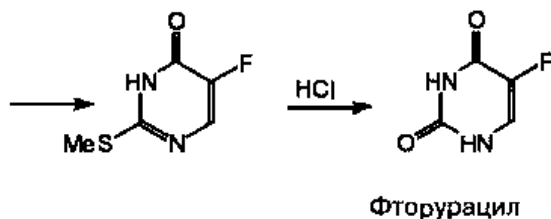
Получен силилированием 5-фторурацила и реакцией его 1,3-бис-триметилсилильного производного последовательно с 2-хлортетрагидрофураном и с аммиаком.



### III-100. Фторурацил

Противоопухолевый препарат, трансформирующийся в опухолевых клетках в 5-фтор-2-дезоксидиридин 5'-монофосфат, являющийся ингибитором фермента тимидинсинтазы. Блокирование этого фермента приводит к ингибированию нуклеинового синтеза и тормозит пролиферацию опухолевых клеток. Применяют препарат при раке желудка, раке толстой и прямой кишки, раке молочной железы и др.

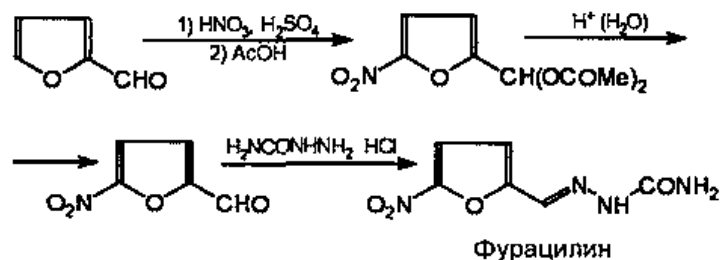
Синтез: реакцией Клайзена фторуксусного эфира с этилформиатом в присутствии этилата калия получают соответствующее оксиметилпроизводное, которое вводят во взаимодействие с S-метилизотиомочевинной — в результате замыкается пиримидиновый цикл. Последующее нуклеофильное замещение метилмеркаптогруппы на оксигруппу (в урацилах таутомерно превращающуюся в оксогруппу) приводит к образованию 5-фторурацила.



### III-101. Фурацилин

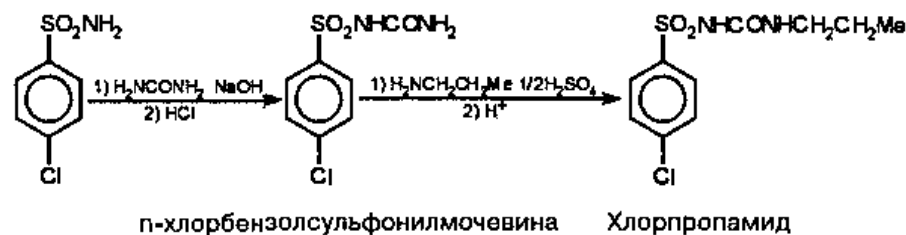
Фурацилин (см. II-5 Г) — антибактериальный препарат, применяемый для лечения и профилактики гнойно-воспалительных процессов и для лечения бактериальной дизентерии.

Синтез осуществлен исходя из фурфуrolа по схеме:



### III-102. Хлорпропамид

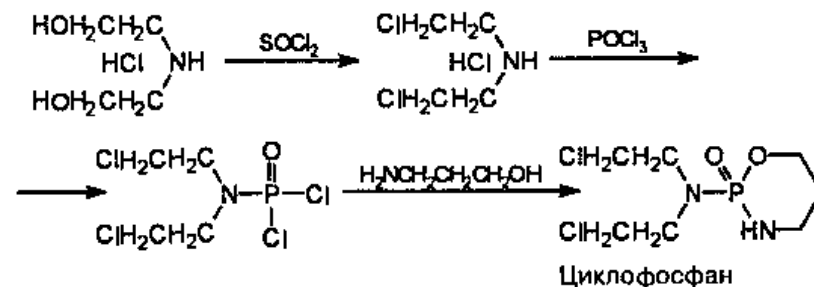
Антидиабетический препарат, применяющийся при сахарном диабете, длительность сахаропонижающего действия 24-36 часов. Исходное соединение для синтеза — *n*-хлорбензолсульфамид, который при нагревании в присутствии щелочи вступает в реакцию с мочевиной с образованием *n*-хлорбензолсульфонилмочевины. Взаимодействие последней с сульфатом *n*-пропиламина приводит к образованию хлорпропамида



### III-103. Циклофосфан

Циклофосфан (см. II-5.Ж 1) — цитотоксический алкилирующий препарат, применяющийся при раке легкого, раке молочной железы, раке яичника.

Синтезирован из диэтанолamina через бис-(β-хлорэтил)амин, который обрабатывают хлорокисью фосфора с образованием *N,N*-бис(β-хлорэтил)дихлорфосфамида. Наличие в последнем двух активных атомов хлора при атоме фосфора обеспечивает возможность замыкания фосфоразинового цикла в реакции с аминопропанолом — в результате образуется циклофосфан.



Во избежание замыкания этилениминового цикла бис-(β-дихлорэтил)амин выделяют и вводят в реакцию с хлорокисью фосфора в виде гидрохлорида, что приводит к значительному увеличению продолжительности процесса фосфорилирования, но позволяет обеспечить высокий выход продукта без сколько-нибудь заметного осмоления.

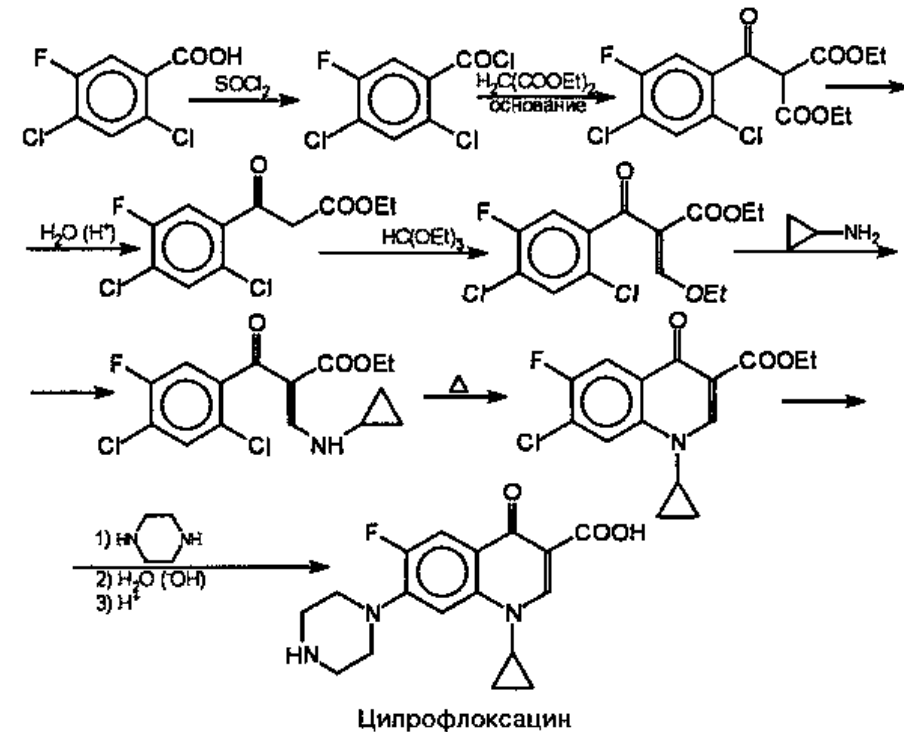
### III-104. Циметидин

Антигистаминный препарат, угнетающий секрецию желудочного сока за счет блокирующего влияния на  $H_2$ -рецепторы (см. II-2.Б.4). Применяют для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Первой стадией синтеза является взаимодействие хлорацетоуксусного эфира с формамидом с образованием 4-этоксикарбонил-5-метилмидазола.

## III-106. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин (см. II-5.В) — является средством, обладающим широким спектром антибактериальной активности, преимущественно он влияет на грамотрицательные бактерии, применяется при инфекциях дыхательных путей, мочевых путей и др.



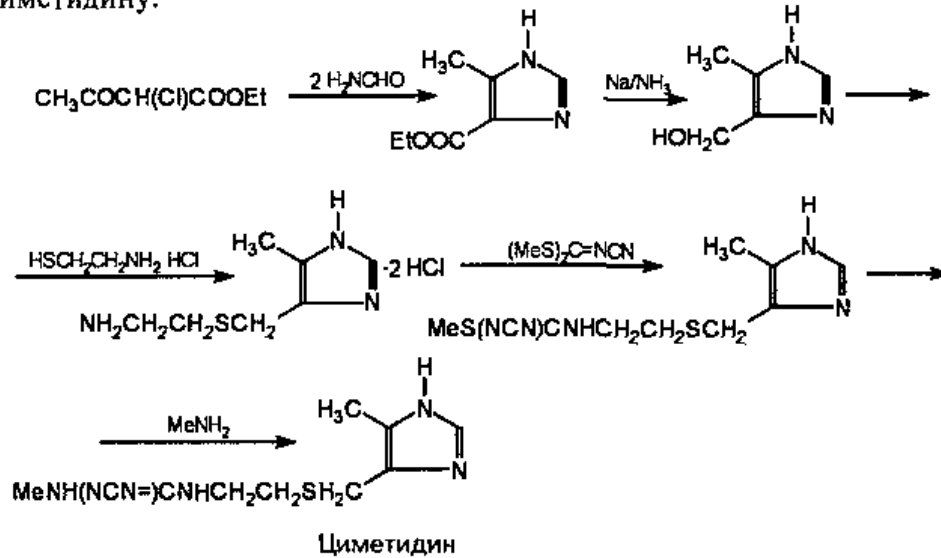
Многостадийный, типичный для фторхинолонов синтез приведен выше.

## III-107. Эстоцин

Препарат, обладающий анальгезирующей и противокашлевой активностью. По анальгетическому эффекту уступает промедолу, но менее токсичен и вызывает меньше побочных эффектов. Привыкание и пристрастие возможно при длительном применении.

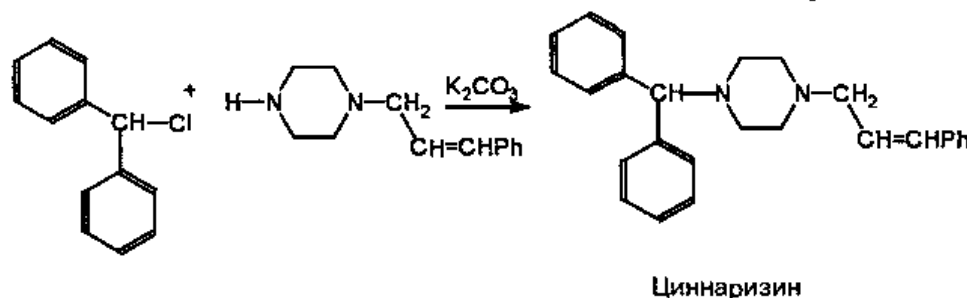
Синтез: бензиловая кислота (см. дифенин) при обработке тионилхлоридом превращается в  $\alpha$ -хлордифенилуксусную кислоту, из которой получают  $\alpha$ -этоксидифенилуксусную кислоту, натриевую соль которой алкилируют  $\beta$ -диметиламиноэтилхлоридом. Гидрохлорид получаемого соединения — препарат эстоцин. Схема синтеза.

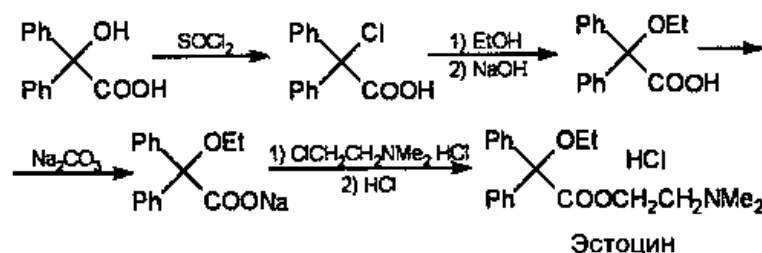
Восстановление этоксикарбонильной группы натрием в жидком аммиаке приводит к оксиметил-производному, в котором оксигруппа легко заменяется на  $\beta$ -аминоэтилмеркаптогруппу. Полученный продукт легко реагирует с  $N$ -цианимино- $S,S$ -диметилдитиокарбонатом и последующее замещение  $S$ -метилмеркаптогруппы метиламином приводит к циметидину.



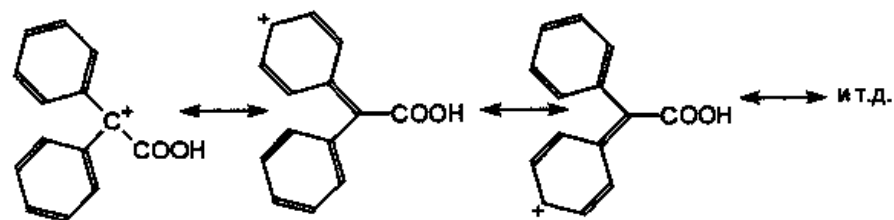
## III-105. Циннаризин

Кальций-блокатор (см. II-4.Д), оказывающий положительное влияние на мозговое кровообращение. Препарат улучшает микроциркуляцию, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Циннаризин применяют при нарушении мозгового и периферического кровообращения, мигрени, для уменьшения спазмов периферических сосудов. Приведенный ниже синтез — типичная реакция нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода. В этом варианте циннаризин получен взаимодействием бензгидрилхлорида с  $N$ -циннампиперазином:





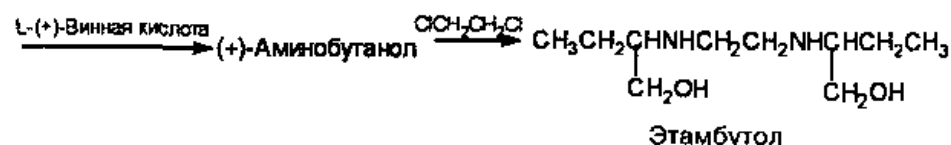
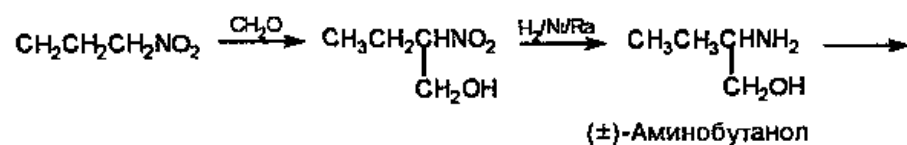
Следует отметить, что атом хлора в  $\alpha$ -хлордифенилуксусной кислоте настолько активирован, что замещается на этоксигруппу даже при нагревании со спиртом. Такая активация вызвана тем, что образующийся при отщеплении хлораниона (в соответствии с  $S_N1$ -механизмом) карбокатион хорошо стабилизирован резонансом.



### III-108. Этамбутол

Противотуберкулезный препарат, подавляющий развитие микобактерий, устойчивых к таким средствам, как стрептомицин, изониазид, ПАСК, этионамид. В комбинации с другими противотуберкулезными препаратами применяют для лечения различных форм туберкулеза.

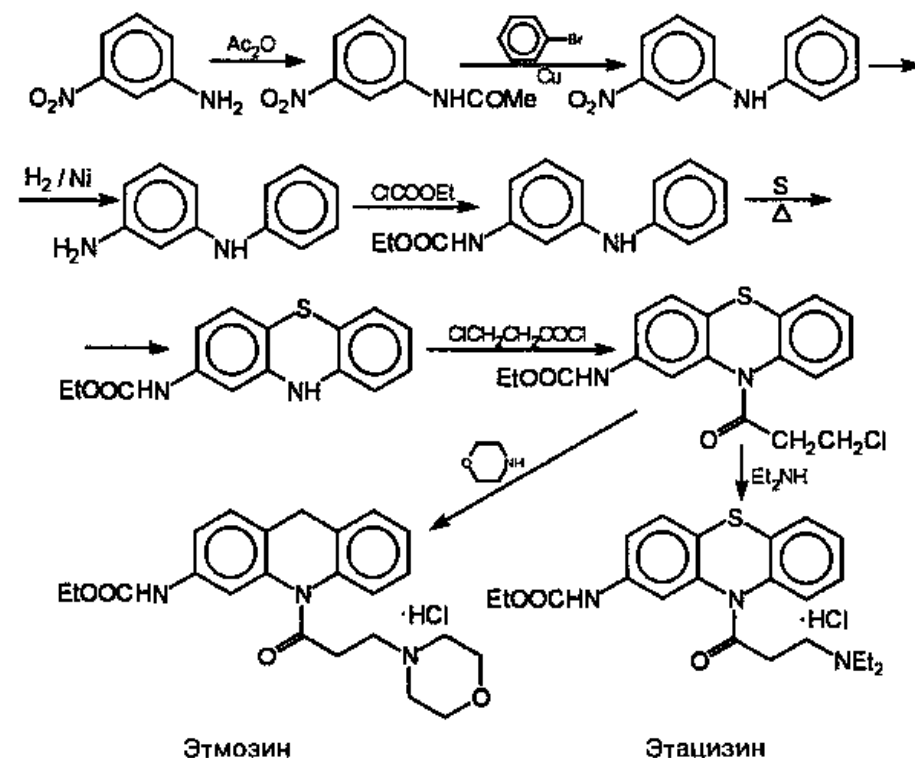
Один из синтезов основан на применении в качестве исходного соединения нитропропана, который подвергают оксиметилированию. Восстановление полученного производного приводит к рацемическому 2-аминобутанолу, который с помощью оптически активной L-(+)-винной кислоты разделяют на оптические антиподы, выделяя необходимый (+)-изомер. Последний вводят в реакцию с дихлорэтаном и получают оптически активный препарат — этамбутол.



### III-109. Этмозин и этацизин

Этмозин и этацизин (см. II-4.Б) — антиаритмики I класса (хинидиноподобные), оказывают коронарорасширяющий, спазмолитический, м-холиномиметический эффект.

Синтез включает реакцию Ульмана (см. Аминазин). Общая схема синтезов приведена ниже:

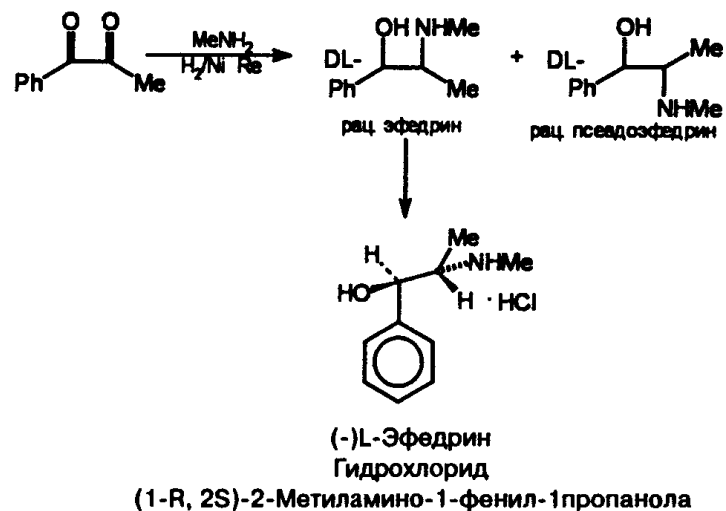


### III-110. Эфедрин

Эфедрин (см. I-2.Д) — симпатомиметический амин, вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления, расширение бронхов, оказывает стимулирующий эффект на ЦНС. Синтез основан на восстановительном метиламинировании бензоилацетила. В результате получают смесь диастереомеров — рацемический эфедрин и рацемический



псевдоэфедрин. Из смеси выделяют рацемический эфедрин, который затем делят на оптические антиподы с помощью дибензоил-D-винной кислоты.



## СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

<b>Агонист</b>	Вещество, которое при взаимодействии со специфическим рецептором вызывает изменения, приводящие к биологическим эффектам (внутренняя активность).
<b>Аденовирусы</b>	Семейство вирусов позвоночных, вирионы которых содержат двунитчатую ДНК, которые вызывают у человека инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, пневмонию, конъюнктивит. Некоторые обладают онкогенной активностью.
<b>Аденозиндифосфат</b>	Рибонуклеозид-5'-дифосфат, являющийся акцептором фосфатной группы в клеточном энергетическом цикле.
<b>Активный транспорт</b>	Перенос растворенного вещества против градиента концентрации, требующий энергетических затрат.
<b>Актин</b>	Белок, находящийся в поперечно-полосатых мышцах человеческого тела. Вместе с миозином (см.) является основной сократительной единицей мышц.
<b>Алкалоиды</b>	Азотсодержащие органические соединения растительного происхождения — часто это основные вещества, обладающие высокой биологической активностью.
<b>Аллергия</b>	Состояние повышенной чувствительности организма к антигенам (органическим веществам, способным при поступлении в организм вызывать ответную реакцию — образование антител — сложных белков, препятствующих размножению микроорганизмов или способствующих нейтрализации выделяемых микроорганизмами токсических соединений).
<b>Аллостерические ферменты</b>	Регуляторные ферменты, активность которых меняется при связывании (нековалентном) с ними субстрата не в каталитическом центре, а в другом участке.
<b>Амнезия</b>	Нарушение памяти в виде утраты способности сохранять и воспроизводить ранее приобретенные знания.
<b>Анаболизм</b>	Фаза промежуточного метаболизма, связанная с требующим затрат энергии биосинтезом компонентов клеток из молекул-предшественников.
<b>Анальгезия</b>	Пониженное болевое восприятие, не сопровождающееся исключением сознания.
<b>Анимез</b>	Совокупность сведений о развитии болезни, условиях жизни, перенесенных ранее заболеваниях.
<b>Анафилаксия</b>	Вид аллергической реакции немедленного типа.
<b>Анаэроб</b>	Организм, живущий без кислорода.

<b>Ангиотензин</b>	Биологически активный полипептид, образующийся из ангиотензиногена (см.) и повышающий артериальное давление в результате сужения сосудов.
<b>Ангиотензин I</b>	Неактивная форма ангиотензина — декапептид, образующийся из ангиотензиногена (см.) под действием ренина (см.); предшественник ангиотензина II.
<b>Ангиотензин II</b>	Активная форма ангиотензина — октапептид, образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензин конвертирующего фермента.
<b>Ангиотензиноген</b>	Сывороточный глобулин, образующийся в печени и являющийся предшественником ангиотензина.
<b>Андрогены</b>	Половые гормоны, стимулирующие рост и созревание и поддерживающие функционирование репродуктивной системы и формирование вторичных половых признаков мужского организма.
<b>Анемия</b>	Состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови, как правило, при уменьшении количества эритроцитов. Симптомы — повышенная утомляемость, одышка во время физической нагрузки, плохая сопротивляемость инфекции.
<b>Антагонизм</b>	Обратный синергизму эффект — ослабление или полное устранение действия одного из препаратов (или обоих препаратов) при совместном применении.
<b>Антагонист</b>	Вещество, связывающееся с рецептором, но не вызывающее стимуляции. В связи со связыванием с рецептором, антагонисты препятствуют действию агонистов.
<b>Антиангинальные средства</b>	Лекарства, увеличивающие приток крови к сердцу или снижающие его потребность в кислороде (профилактика или купирование приступов стенокардии).
<b>Антибиотик</b>	Вещество, выделяемое (и синтезируемое) различными видами микроорганизмов и растений в межклеточную среду. Выполняет защитную функцию от других видов.
<b>Антиген</b>	Чужеродная для данного организма молекула, вызывающая синтез специфического антитела у позвоночных.
<b>Антидоты</b>	Средства, применяемые для специфического лечения отравлений химическими веществами.
<b>Антитело</b>	Защитный белок, синтезируемый иммунной системой высших организмов, специфически взаимодействующий с чужеродной молекулой (антигеном), которая индуцировала его синтез.
<b>Арбовирусы</b>	РНК содержащие вирусы, передающиеся человеку через насекомых и вызывающие развитие таких заболеваний, как энцефалит, желтая лихорадка.

<b>Аритмия</b>	Любое отклонение от нормы сердечного ритма. Основные проявления — учащенное сердцебиение, одышка, боль в груди.
<b>Артерия</b>	Кровеносный сосуд, несущий кровь от сердца.
<b>Артрит</b>	Воспаление одного или нескольких суставов.
<b>Астения</b>	Состояние, характеризующееся повышенной утомляемостью, слабостью, нарушением сна.
<b>Атеросклероз</b>	Хроническое сердечнососудистое заболевание — уплотнение артериальной стенки за счет разрастания соединительной ткани, образования атеросклеротических бляшек, сужения просвета сосудов, ухудшения кровоснабжения тканей.
<b>Афферентные нервные волокна</b>	Чувствительные волокна, приводящие импульсы от периферии к центральной нервной системе.
<b>Аэробный</b>	Растущий и функционирующий в присутствии воздуха или кислорода.
<b>Бактериофаг</b>	Вирусы бактерий; вирусы, способные к репликации в бактериальной клетке.
<b>Биодоступность</b>	Количественная характеристика неизмененного вещества, достигшего плазмы крови по отношению к исходной дозе, введенного в организм препарата.
<b>Брадикардия</b>	Урежение сердечных сокращений.
<b>Брадикинин</b>	Нонапептид, оказывающий выраженный сосудорасширяющий эффект. Считается, что брадикинин (как и вообще кинины) участвует в реакции организма на проходящий в нем воспалительный процесс.
<b>Бронхоспазм</b>	Сужение просветов мелких бронхов и бронхиол, вследствие спастического сокращения мышц бронхиальной стенки.
<b>Вазодилататорный</b>	Вызывающий расширение кровеносных сосудов.
<b>Вазодилатация</b>	Увеличение просветов кровеносных сосудов, особенно, артерий — в результате снижается артериальное давление.
<b>Вазоконстрикция</b>	Сужение просветов кровеносных сосудов, особенно, артерий — в результате повышается артериальное давление.
<b>Вазомоторный</b>	Вызывающий расширение или сужение кровеносных сосудов.
<b>Вирион</b>	Полностью сформированная вирусная частица.
<b>Вирус</b>	Самореплицирующийся инфекционный комплекс нуклеиновой кислоты и белка, содержащий РНК или ДНК-хромосому и требующий для репликации интактную клетку-хозяина.

<b>Витамины</b>	Органическое вещество, которое должно присутствовать в пище в следовых количествах. Большинство витаминов — составная часть определенных коферментов.
<b>Водородная связь</b>	Невалентное взаимодействие между атомом водорода одной молекулы и атомом, несущим неподеленную пару электронов (или отрицательный заряд) другой молекулы (межмолекулярная водородная связь). Такое же взаимодействие возможно внутри одной молекулы (внутримолекулярная водородная связь).
<b>Вторичная структура белка</b>	Конформация остова полипептидной цепи.
<b>Ганглии</b>	Скопление нейронов и нервных волокон, образующее нервные узлы.
<b>Гаптен</b>	Фрагмент биополимера или синтезированное химическое соединение, способное взаимодействовать с антителами, но, в отличие от антигена, неспособное вызывать их образование.
<b>Гем</b>	Железопорфириновая простетическая группа гемопротеинов.
<b>Гемоглобин</b>	Гемсодержащий белок красных кровяных клеток (эритроцитов), принимающих участие в переносе кислорода.
<b>Гемофилия</b>	Генетическая болезнь, в основе которой лежит нарушение механизма свертывания крови, приводящее к длительным кровотечениям.
<b>Ген</b>	Участок хромосомы, кодирующий одну или несколько полипептидных цепей или молекулу РНК.
<b>Генетическая информация</b>	Наследственная информация, содержащаяся в нуклеотидной последовательности хромосомной ДНК или РНК.
<b>Геном</b>	Весь генетический материал какого либо организма, включающий содержащиеся в хромосомах гены. Геном человека состоит из 23 пар хромосом.
<b>Генетический код</b>	Набор кодовых слов (триплетов) в ДНК, кодирующих аминокислоты белков.
<b>Гидрофильность</b>	Межмолекулярное взаимодействие вещества с водой, характеризующееся значительной интенсивностью. Гидрофильными являются все полярные группы, входящие в состав поверхностно-активных веществ и обладающие дипольными моментами. Именно они ответственны за растворимость веществ в воде.
<b>Гидрофобность</b>	Малая степень гидрофильности, характеризующаяся низкой степенью взаимодействия с водой; соответственно гидрофобные соединения обычно плохо растворимы в воде и лучше в органических растворителях.

<b>Гипогликемия</b>	Пониженное содержание глюкозы в крови.
<b>Гипоксия (синоним — аноксия)</b>	Состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушением его утилизации в процессе биологического окисления.
<b>Гистоны</b>	Основные белки, связанные с хромосомами эукариотических клеток.
<b>Гликоген</b>	Высокомолекулярный полисахарид, построенный на основе глюкозы, в большом количестве содержащийся в печени и мышцах как резерв углеводов в организме.
<b>Гликолиз анаэробный</b>	Ферментативное расщепление глюкозы до молочной кислоты, сопровождающееся образованием АТФ и являющееся источником энергии в анаэробных условиях, например, в работающей скелетной мышце.
<b>Гликолиз аэробный</b>	Ферментативное расщепление глюкозы на 2 молекулы пирувата и сопровождающееся запасанием энергии.
<b>Гликолиз неогенез</b>	Процесс образования глюкозы и гликогена из молочной кислоты, усиливающийся при сахарном диабете.
<b>Глобула</b>	Коллоидная частица сферической формы, или макромолекула (например, белка, свернутая в клубок).
<b>Глобулины</b>	Общее название белков, растворимых в разбавленных солевых растворах и свертывающихся под действием тепла. Составляют около 40% всех белков сыворотки крови.
<b>Глобулярный белок</b>	Растворимый белок, полипептидная цепь которого плотно свернута в пространстве с образованием глобулы.
<b>Гомеостаз</b>	Физиологический процесс поддержания постоянства внутренней среды организма, при котором различные параметры организма (кровяное давление, температура тела, кислотно-щелочное равновесие и др.) поддерживаются в равновесии, несмотря на изменения условий окружающей среды.
<b>Гормон</b>	Химическое вещество, синтезируемое в следовых количествах эндокринной тканью и выполняющее функцию посредника в регуляции функции другой ткани или органа.
<b>Гормоны анаболические</b>	Гормоны, стимулирующие усиление синтеза белка в организме.
<b>Гормоны андрогенные</b>	Гормоны мужских половых желез и коры надпочечников, регулирующие развитие вторичных мужских половых признаков.
<b>Гормоны кортикостероидные</b>	Гормоны, вырабатываемые корковым веществом надпочечников, участвующие в регуляции обмена веществ, в развитии адаптационных реакций организма, влияющих на формирование половых признаков.

<b>Гормоны соматотропные</b>	Гормон роста; гормон, стимулирующий анаболические процессы.
<b>Гормоны тиреотропные</b>	Гормоны, стимулирующие функцию щитовидной железы.
<b>Гормоны эстрогениные</b>	Гормоны яичников, коркового вещества надпочечников, участвующие в развитии женских половых желез.
<b>Гуморальный</b>	Относящийся к жидким внутренним средам организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость); гуморальный иммунитет обусловлен наличием в крови специальных антител.
<b>Деменция</b>	Слабоумие — стойкое оскудение и упрощение психической деятельности, характеризующееся ослаблением познавательных процессов, обеднением эмоций и нарушением поведения.
<b>Депрессия</b>	Состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением, снижением психической активности, сочетающимися с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями (потеря аппетита, похудание, изменение ритма сердечной деятельности и др.).
<b>Дистальный</b>	Расположенный дальше от центра или срединной линии тела
<b>ДНК</b>	Полинуклеотид, обладающий специфической последовательностью дезоксирибонуклеотидных остатков и являющийся носителем генетической информации.
<b>ДНК-полимераза</b>	Фермент, катализирующий синтез ДНК из предшественников в присутствии матрицы.
<b>Доза</b>	Количество лекарства, введенное в определенный период времени.
<b>Железы внешней секреции</b>	Железы, выделяющие физиологически активные вещества на поверхность кожи или в полости организма (например, слюнные и потовые железы).
<b>Железы внутренней секреции</b>	Железы, вырабатывающие один или несколько гормонов и секретирующие их непосредственно во внутреннюю среду организма.
<b>Железа паращитовидная</b>	Расположена на задней поверхности щитовидной железы, вырабатывает гормон, участвующий в регуляции обмена кальция и фосфора в организме.
<b>Железа поджелудочная</b>	Продуцирует пищеварительные ферменты и гормоны, участвующие в регуляции углеводного и липидного обмена.
<b>Железа предстательная</b>	Расположена вокруг начальной части мужского мочеиспускательного канала и вырабатывающая секрет, входящий в состав спермы.

<b>Железа щитовидная</b>	Вырабатывает гормоны, стимулирующие обмен веществ, рост и развитие организма.
<b>Идиосинкразия</b>	Необычная реакция у пациента на первое применение лекарственного вещества.
<b>Иммунитет</b>	Невосприимчивость организма к инфекционным и неинфекционным агентам и веществам, обладающим антигенными свойствами.
<b>Иммунный ответ</b>	Способность позвоночных вырабатывать антитела к антигену, т.е. чужеродным для их организма макромолекулам.
<b>Иммуноген</b>	Антиген, способный вызвать иммунный ответ с развитием иммунитета.
<b>Иммуноглобулины</b>	Структурно связанные белки, выполняющие в организме функции антител.
<b>Иммуноглобулины действия</b>	Общее название лекарственных средств, изготовленных на основе иммуноглобулинов сыворотки крови лиц, переболевших определенной инфекционной болезнью или специально вакцинированных людей или животных. Применяются в качестве профилактических средств.
<b>Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры)</b>	Лекарственные средства, угнетающие иммунологические реакции организма и применяющиеся, например, для предупреждения отторжения трансплантатов.
<b>Ингибитор</b>	Вещество, предотвращающее или задерживающее протекание какого-либо процесса или реакции в организме (например, ферментативных реакций).
<b>Индуктор</b>	Молекула, способная вызывать синтез данного фермента или группы ферментов — обычно это его (или их) субстрат.
<b>Индукцибельный фермент</b>	Фермент, который не вырабатывается клеткой (т.е. его синтез подавлен) до тех пор, пока его синтез не индуцируется своим субстратом или близкородственным соединением.
<b>Иннервация</b>	Обеспечение органов (областей и частей тела) нервами и, соответственно, связью их с центральной нервной системой
<b>Инотропный</b>	Воздействующий на сократительную способность сердечной мышцы. Положительное инотропное действие — стимулирование сократительной способности сердечной мышцы, увеличение частоты сердечных сокращений. Отрицательное — уменьшение сократительной способности сердечной мышцы и замедление частоты сердечных сокращений.

<b>Инсульт</b>	Острое нарушение мозгового кровообращения, вызывающее гибель участка ткани головного мозга.
<b>Интеркалцив</b>	Вклинивание соединений между парами оснований ДНК, образующийся комплекс стабилизирован силами Ван-дер-Ваальса и интеркаляция препятствует расплетанию цепей ДНК и, следовательно, их нормальному функционированию.
<b>Интерферон</b>	Белок, вырабатываемый зараженными вирусом клетками позвоночных и препятствующий заражению этих клеток вирусами того же или других видов.
<b>Инфаркт миокарда</b>	Очаг омертвления в мышце сердца из-за нарушения коронарного кровообращения.
<b>Инфекция</b>	Биологическое явление, сущностью которого является внедрение и размножение микроорганизмов в макроорганизме с последующим развитием болезни.
<b>Инфицирование</b>	Попадание возбудителя инфекционной болезни в данный макроорганизм или объект окружающей среды.
<b>Ишемия</b>	Обескровливание в результате функционального (спазм) или органического сужения (или закрытия просвета) питающего сосуда.
<b>Канцерогенность</b>	Способность вещества вызывать развитие злокачественных опухолей.
<b>Капсид</b>	Белковая оболочка вирусной частицы.
<b>Кардиомиоцит</b>	Клетка, входящая в состав образований проводящей системы сердца.
<b>Кардиосклероз</b>	Разрастание в мышце сердца мышечной соединительной ткани; проявления — аритмия, сердечная недостаточность
<b>Катаболизм</b>	Фаза метаболизма, включающая деградацию молекул питательных веществ и сопровождающаяся выделением энергии.
<b>Киназа</b>	Фермент, катализирующий фосфорилирование молекулы-акцептора при помощи АТФ.
<b>Кинины</b>	Группа биологически активных полипептидов, образующихся в плазме крови при различных повреждающих воздействиях. Кинины вызывают повышение сосудистой проницаемости, расширение просвета сосудов, снижение артериального давления, сокращение гладкой мускулатуры.
<b>Ковалентная связь</b>	Тип химической связи, для которой характерно увеличение электронной плотности в области между связанными атомами в молекуле по сравнению с распределением электронной плотности в свободных атомах.

<b>Когнитивные функции</b>	Познавательные функции мозга, отвечающие за процессы обучения и памяти.
<b>Кодон</b>	Последовательность из трех соседних нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты, которая кодирует одну определенную аминокислоту.
<b>Коллапс</b>	Угрожающее жизни состояние, характеризующееся падением кровяного давления и ухудшением кровообращения жизненно важных органов
<b>Конститутивные ферменты</b>	Ферменты главных метаболических путей, всегда присутствующие в нормальных клетках.
<b>Конъюгация</b>	Биосинтетический процесс, суть которого заключается в образовании из лекарственного вещества или его метаболитов новых соединений путем присоединения определенных химических группировок (глюкуронаты, сульфаты, продукты метилирования, ацелирования и др.).
<b>Конъюнктив</b>	Наружная оболочка глаза, состоящая из эпителиального слоя и соединительно-тканной основы.
<b>Конъюнктивит</b>	Воспаление конъюнктивы
<b>Кортикостероиды</b>	Стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников.
<b>Кофактор</b>	Низкомолекулярное термостабильное неорганическое или органическое соединение, необходимое для проявления ферментативной активности.
<b>Кофермент</b>	Кофактор органической природы, необходимый для действия определенных ферментов — часто в качестве составной части содержит витамин.
<b>Кумуляция</b>	Нарастание специфического фармакологического действия при повторных введениях одного и того же лекарственного вещества.
<b>Лейкоциты</b>	Любая, содержащая ядро, клетка крови, обладающая амeboидной подвижностью, существуют три основных разновидности — гранулоциты, лимфоциты (см.) и моноциты. Они защищают организм от попадания в него чужеродных веществ и вырабатывают различные антитела.
<b>Лекарственная зависимость</b>	Психическая — эмоциональный дискомфорт при отмене препарата. Физическая — нарушение функций различных органов и систем при отмене препарата (наряду с психическими изменениями).
<b>Лимфа</b>	Прозрачная жидкость, текущая в сосудах лимфатической системы, проходит через несколько фильтров (лимфатических узлов) и, в конечном итоге, возвращается

	в кровеносное русло через грудной проток. По своему составу напоминает плазму крови, но содержит меньше белков, а клетки, в основном, представлены лимфоцитами.
<b>Лимфатическая система</b>	Комплекс сосудов, переносящих с лимфой из тканевой жидкости в кровяное русло электролиты, воду, белки.
<b>Лимфоцит</b>	Разновидность белых клеток крови (лейкоцитов). Находятся в лимфатических узлах, селезенке, тимусе, лимфоидной ткани стенок кишечника и костном мозге. Они принимают участие в иммунных реакциях и подразделяются на В- и Т-лимфоциты, отвечающие за клеточно-опосредованный иммунитет.
<b>Липиды</b>	Образующиеся в организме соединения, растворимые в неполярных органических растворителях или спиртах и нерастворимые в воде. Липиды — важная часть продуктов питания из-за большой энергетической ценности и из-за содержания в них ряда витаминов и жирных кислот. К липидам относятся жиры, стероиды, фосфо- и гликолипиды.
<b>Макрофаги</b>	Крупные клетки, основные функции которых — участие в естественном специфическом противоопухолевом иммунитете. Макрофаги способствуют удалению из крови и тканей бактерий или других чужеродных частиц.
<b>Матричная РНК (мРНК)</b>	Класс молекул РНК, каждая из которых комплементарна одной цепи клеточной ДНК и служит для переноса генетической информации от хромосомы к рибосомам.
<b>Меднатор нервных импульсов (нейромеднатор)</b>	Низкомолекулярное соединение, секретируемое окончанием нейрона и связывающееся со следующим нейроном, служит для передачи нервных импульсов.
<b>Межмолекулярные взаимодействия</b>	Взаимодействие молекул, при котором не реализуется разрыв прежних и образование новых химических связей. Силы межмолекулярного взаимодействия часто называют Ван-дер-Ваальсовыми силами.
<b>Мессенджер (вторичный)</b>	Биологическая молекула, функционирующая внутри клетки, инициируя ее ответ на сигналы, поступающие от химических посредников, например, гормонов. Примеры таких вторичных мессенджеров — цАМФ и цГМФ.
<b>Метаболизм</b>	Полная совокупность катализируемых ферментами превращений органических молекул питательных веществ и энергии в живых клетках.
<b>Метаболит</b>	Интермедиат в катализируемых ферментами реакциях метаболизма.

<b>Мидриаз</b>	Расширение зрачка.
<b>Микобактерии</b>	Род бактерий, объединяющий неподвижные грамположительные кислото- и щелоче- устойчивые палочки, способные к образованию нитчатых форм. Два вида микобактерий являются возбудителями туберкулеза.
<b>Микоз</b>	Общее название болезней человека и животных, вызываемых паразитическими грибами.
<b>Миоз</b>	Сужение зрачка
<b>Миозин</b>	Самый распространенный в мышечных волокнах белок. Наличие миозина обеспечивает мышцам эластичность и способность к сокращениям. Вместе с актином (см.) является основной сократительной единицей мышц.
<b>Миокард</b>	Мышечная ткань сердца, составляющая основную часть его массы
<b>Миоцит</b>	Одноядерная мышечная клетка, являющаяся структурной единицей функциональной мышечной ткани.
<b>Митоз</b>	Основная форма клеточного деления, сущность которой — в равномерном распределении хромосом между дочерними клетками.
<b>Митохондрии</b>	Окруженные мембраной органеллы, присутствующие в цитоплазме эукариотических клеток и содержащие ферментные системы, необходимые в цикле лимонной кислоты, в транспорте электронов и при окислительном фосфорилировании.
<b>Миестический</b>	Связанный с функциями памяти.
<b>Мозг головной</b>	Орган ЦНС, расположенный в полости черепа, регулирующий взаимоотношения организма с окружающей средой, управляя поведенческими реакциями и функциями организма.
<b>Мозг костный</b>	Орган кроветворения, биологической защиты организма и образования костей, расположен в губчатом веществе костей и костно-мозговых полостях.
<b>Мозг спинной</b>	Орган ЦНС, расположенный в позвоночном канале. От него отходит 31 пара спинномозговых нервов.
<b>Мутагенность</b>	Способность вещества вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата.
<b>Мутации</b>	Постоянные изменения, передающиеся в процессе репликации по наследству.
<b>Мышцы</b>	Существуют три типа мышц: поперечно-полосатые, которые прикрепляются к костям скелета, гладкие, которые входят в состав стенок кровеносных сосудов и внутренних органов и сердечная мышца, которая образует стенки сердца.

<b>Нейрон</b>	Нервная клетка. Генерирует, воспринимает и передает нервные импульсы, передавая информацию от одной части тела к другой.
<b>Некроз</b>	Необратимое прекращение жизнедеятельности тканей определенной части живого организма.
<b>Нерв(ы)</b>	Анатомическое образование, состоящее из пучков нервных волокон, окруженных оболочками из соединительной ткани, обеспечивающее проведение нервных импульсов. Основная часть периферической нервной системы.
<b>Нервный импульс</b>	Кратковременный, быстро нарастающий и спадающий процесс, определяющий распространение нервного возбуждения по нейрону и характеризующийся изменением физико-химических свойств и электрического потенциала в возбужденном участке нейрона.
<b>Нуклеозид</b>	Соединение, состоящее из пуринового или пиримидинового основания, ковалентно связанного с пентозой.
<b>Нуклеотид</b>	Нуклеозид, фосфорилированный по одному из гидроксиллов пентозы.
<b>Обратная транскриптаза</b>	Синтезируемая ретровирусами РНК-зависимая ДНК-полимераза, способная катализировать синтез ДНК, комплементарной РНК.
<b>Панкреотит</b>	Воспаление поджелудочной железы.
<b>Патологическое состояние</b>	Относительно устойчивое отклонение от нормы, имеющее отрицательное значение для организма.
<b>Патология</b>	Наука, изучающая возможности возникновения и развития болезней, отдельных патологических процессов и состояний.
<b>Парентеральные способы введения препаратов</b>	Всасывание, минуя желудочно-кишечный тракт.
<b>Пептиды</b>	Структурные элементы молекул белков, представляющие собою два или более остатков аминокислот, соединенных амидными связями.
<b>Полипептиды</b>	Высокомолекулярные соединения, представляющие собой цепочку аминокислотных остатков, соединенных пептидной (амидной) связью.
<b>Пикорнавирус</b>	РНК-содержащий вирус. К этой группе относятся, например, вирусы полиомиелита и риновирусы.
<b>Пируваты</b>	Соли пировиноградной кислоты.
<b>Пищеварение</b>	Совокупность физико-химических процессов, обеспечивающая расщепление поступающих в организм сложных веществ на простые химические соединения, способные к ассимилированию.

<b>Первичная структура белка</b>	Структура ковалентного остова, включающая аминокислотную последовательность, а также дисульфидные мостики внутри и между цепями.
<b>Плазма крови</b>	Жидкая прозрачная часть крови, в которой во взвешенном состоянии находятся клетки крови, содержит 91% воды, 6,5-8% белков и 2% низкомолекулярных соединений.
<b>Плазматическая мембрана</b>	Проницаемый барьер, окружающий клетку, избирательно контролирующий проникновение различных веществ в цитоплазму, регулирующий обмен между цитоплазмой и окружающей средой.
<b>Полиартрит</b>	Одновременно или последовательно возникшее воспаление нескольких суставов.
<b>Предстательной железы гипертрофия</b>	Увеличение предстательной железы, приводящее к сдавливанию шейки мочевого пузыря, нарушая проходимость через нее мочи.
<b>Проводящая система сердца</b>	Нервно-мышечное образование, обеспечивающее ритмичную работу сердца.
<b>Прокарноты</b>	Простые одноклеточные организмы (например, бактерии), содержащие одну хромосому, не имеющие ядерной мембраны и связанных с мембраной органелл.
<b>Проксимальный</b>	Расположенный ближе к центру или срединной линии тела.
<b>Пролекарство</b>	Вещество, только после введения в организм превращающееся в истинно активный агент.
<b>Пролиферация</b>	Разрастание тканей организма путем новообразования и размножения клеток.
<b>Промотор</b>	Участок ДНК, с которым может связываться РНК-полимераза, инициируя тем самым транскрипцию.
<b>Простагландинны</b>	Класс жирорастворимых гормоноподобных регуляторных молекул, являющихся производными арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот.
<b>Протетическая группа</b>	Термостабильная органическая группа (но не аминокислота) или ион металла, связанные с белком и выполняющие роль его активной группы.
<b>Протеникиназы</b>	Ферменты, катализирующие фосфорилирование определенных аминокислотных остатков в ряде белков.
<b>Распространение нервного импульса по нервному волокну</b>	Сложный физико-химический процесс деполяризации мембраны нервного волокна.
<b>Регуляторные ферменты</b>	Ферменты, активность которых изменяется под действием молекулярных сигналов, например, под действием

	повышения или снижения концентрации конечного продукта ферментативной реакции. Эти ферменты катализируют стадию, лимитирующую скорость всего процесса в целом.
<b>Резистентность</b>	Развитие лекарственной устойчивости возбудителя заболевания).
<b>Резорбтивное действие</b>	Действие веществ, развивающееся после их всасывания, поступления в кровь и далее в ткани.
<b>Релаксация</b>	Уменьшение мышечного тонуса.
<b>Ренин</b>	Фермент подкласса протеиназ, катализирующий процесс превращения ангиотензиногена в ангиотензин.
<b>Регрессия ферментов</b>	Тип изменения концентрации фермента, противоположный индукции (см.)
<b>Ретровирусы</b>	РНК-содержащие вирусы, в состав которых входит РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза).
<b>Рецептор</b>	Анатомическое образование (чувствительное нервное окончание или специализированная клетка), преобразующее воспринимаемое раздражение в нервный импульс.
<b>Рибосома</b>	Макромолекулярный комплекс диаметром ~20 нм, состоящий из рРНК и белков и являющийся местом белкового синтеза.
<b>Рибосомная РНК (рРНК)</b>	Класс молекул РНК, входящий в состав рибосом.
<b>Риновирусы</b>	Род вирусов семейства пикорнавирусов, вирионы которых не имеют наружной оболочки, а геном — одна нить молекулы РНК (возбудители острых респираторных заболеваний и др.).
<b>РНК</b>	Полирибонуклеотид с определенной нуклеотидной последовательностью, в котором рибонуклеотидные остатки соединены между собой 3',5'-фосфодиэфирными связями.
<b>РНК-полимераза</b>	Фермент, катализирующий синтез РНК из рибонуклеозид-5'-трифосфата с использованием в качестве матрицы цепи ДНК или РНК.
<b>Секрет</b>	Вещество, вырабатываемое железой.
<b>Сенсибилизация</b>	Повышенная чувствительность организма к воздействию какого-либо фактора окружающей или внутренней среды.
<b>Септический шок</b>	Остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный образованием очаговой гнойной воспаления в органах и тканях.

<b>Серповидно-клеточная анемия</b>	Заболевание человека, связанное с нарушением первичной структуры гемоглобина.
<b>Синапс</b>	Специализированная структура, обеспечивающая передачу нервного импульса с нервного волокна на какую-либо клетку или мышечное волокно, а также с рецепторной клетки на нервное волокно.
<b>Синаптическая щель</b>	Пространство, разделяющее пресинаптическую и постсинаптическую мембраны синапса, в которое высвобождается медиатор при нервном импульсе.
<b>Синергизм</b>	Усиление действия лекарств при их совместном применении по сравнению с суммарным действием.
<b>Соматическая нервная система</b>	Часть нервной системы позвоночных и человека, представляющая собой совокупность чувствительных — афферентных и двигательных — эфферентных - нейронов, иннервирующих скелетные мышцы.
<b>Соматические клетки</b>	Все клетки организма, за исключением половых и тех клеток, из которых они развиваются.
<b>Стенокардия</b>	Форма ишемической болезни сердца, характеризующаяся приступами сжимающих болей в центре или левой половине грудной клетки.
<b>Тахикардия</b>	Учащение пульса.
<b>Тахифилаксия</b>	Снижение лечебного эффекта при длительном применении лекарства или его периодическом повторном назначении.
<b>Тератоген</b>	Вещество или фактор, при воздействии которых возникает аномальное развитие плода.
<b>Тетрагидрофолиевая кислота</b>	Кофермент, являющийся восстановленной активной формой витамина фолиевой кислоты.
<b>Ткань</b>	Система клеток и неклеточных структур, объединенных общей функцией, строением и (или) происхождением.
<b>Токоферолы</b>	Группа соединений — формы витамина Е.
<b>Токсины</b>	Белки, вырабатываемые некоторыми организмами и являющиеся ядами для других видов.
<b>Толерантность</b>	Снижение эффективности веществ при их повторном применении.
<b>Топонизомеразы</b>	Ферменты, способные осуществлять сверхспирализацию колец двухцепочечной ДНК.
<b>Транквилизаторы</b>	Лекарственные средства, подавляющие патологические страхи, напряжения, беспокойства.
<b>Транскрипция</b>	Использование (ферментативный процесс) генетической информации одной цепи ДНК для синтеза комплементарной нуклеотидной последовательности в цепи мРНК.



<b>Трансляция</b>	Процесс использования генетической информации мРНК для синтеза белка (для создания соответствующей последовательности аминокислот).
<b>Трансаминазы</b>	Ферменты, катализирующие перенос аминок групп от α-амино- к α-кетокислотам.
<b>Транспорт электронов</b>	Перенос электронов от субстрата к кислороду, осуществляемый в дыхательной цепи.
<b>Транспортная РНК (тРНК)</b>	Класс молекул РНК, каждая из которых на первом этапе синтеза белка соединяется со специфической аминокислотой.
<b>Третичная структура белка</b>	Пространственное расположение полипептидной цепи глобулярного белка, находящегося в нативной свернутой форме.
<b>Тромб</b>	Плотный сверток крови в просвете кровеносного сосуда или полости сердца, образовавшийся прижизненно.
<b>Тромбоз</b>	Образование кровяного сгустка (тромба) в кровеносных сосудах
<b>Тромбоцит</b>	Форменный элемент крови, принимающий участие в процессе свертывания крови.
<b>Ульцерогенный эффект</b>	Вызывающий язву.
<b>Уретра</b>	Канал, по которому моча выводится из мочевого пузыря наружу.
<b>Фагоцит</b>	Клетка, способная поглощать бактерии, простейших, другие клетки и их остатки, а также различные мелкие частицы. К фагоцитам относятся лейкоциты и макрофаги, которые играют большую роль в функционировании защитных механизмов тела.
<b>Ферменты</b>	Белки-катализаторы метаболических процессов. Синоним — энзимы.
<b>Фосфорилирование в дыхательной цепи</b>	Окислительное фосфорилирование, сопряженное с переносом электронов от субстрата к кислороду.
<b>Хемотаксис</b>	Способность клеток чувствовать и двигаться в направлении к определенным химическим агентам или в обратном направлении.
<b>Хроматин</b>	Нитевидный комплекс ДНК, гистонов и других белков — основа эукариотических хромосом.
<b>Хромосома</b>	Одна большая молекула ДНК, соединенная с белками — гистонами, содержащая ряд генов и являющаяся хранителем и передатчиком генетической информации.
<b>цАМФ, цГМФ</b>	Вторичные посредники внутри клеток.
<b>Цикл лимонной кислоты</b>	Циклическая система ферментативных реакций окисления ацетильных групп до CO <sub>2</sub> (первый этап — обра-

<b>Цитозоль</b>	Водная фаза цитоплазмы с растворенными в ней веществами.
<b>Цитоплазма</b>	Содержимое клетки, окружающее ядро.
<b>Цитохромы</b>	Гем-содержащие белки-переносчики электронов при дыхании и фотосинтезе.
<b>Четвертичная структура</b>	Пространственное расположение субъединиц олигомерных белков.
<b>Широта терапевтического действия</b>	Диапазон между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами.
<b>Шок</b>	Реакция организма на воздействие чрезвычайных раздражителей, характеризующаяся развитием у человека тяжелых расстройств кровообращения, дыхания, обмена веществ.
<b>Эйфория</b>	Состояние оптимизма, бодрости и благополучия.
<b>Эмболия</b>	Закупорка сосудов принесенной током крови частицей (напр. тромбом).
<b>Эндокринные железы</b>	Железы клетки, специализирующиеся на синтезе гормонов и их секреции в кровь; при их помощи осуществляется регуляция деятельности клеток других типов.
<b>Эндоплазматический ретикулум</b>	Система двойных мембран в цитоплазме эукариотических клеток.
<b>Эндорфины</b>	Химические соединения, сходные с энкефалинами, вырабатываемые в головном мозге и обладающие способностью уменьшать боль, подобно опиатам.
<b>Энкефалины</b>	Пептиды, образующиеся в головном мозге и оказывающие воздействие, аналогичное морфину и опиатам.
<b>Этеральные способы введения препаратов</b>	Это способы, при которых лекарственный препарат, прежде чем попасть в общий кровоток, поступает в желудочно-кишечный тракт
<b>Эпилепсия</b>	Нарушение функций головного мозга, характеризующееся периодическими, внезапно возникающими у человека припадками.
<b>Эритроцит</b>	Клетка крови, содержащая гемоглобин, основная функция которой состоит в переносе кислорода к тканям организма. Зрелый эритроцит не имеет ядра.
<b>Эстрогены</b>	Половые гормоны, регулирующие активность женской репродуктивной системы.
<b>Этиотропная терапия</b>	Терапия, направленная на устранение причины заболевания.

**Эукариоты**

Организмы, клетки которых содержат окруженное мембраной ядро (с множественными хромосомами) и внутриклеточные органеллы.

**Эфферентные  
нервные волокна**

Двигательные (моторные) волокна, передающие возбуждение от центральной нервной системы к рабочим органам.

**Ядро**

Органелла эукариотических клеток, окруженная мембраной и содержащая хромосомы.

**Ядрышко**

Структура в ядре эукариотических клеток — участвует в синтезе рРНК и образовании рибосом.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей. Издание тринадцатое новое, Т. 1, 2. — Харьков: Торгсин, 1997. — 543 с. и 592 с.
2. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века, М.: «Новая волна», 1998. — 319 с.
3. *Жунгуету Г.И., Граник В.Г.* Основные принципы конструирования лекарств. — Кишинев, 2000. — 350 с.
4. *Граник В.Г.* Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. — М.: Вузовская книга, 2001. — 408 с.
5. *Альберт А.* Избирательная токсичность, Т. 1, 2. — М.: Медицина, 1989. — 399 с. и 428 с.
6. *Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М.* Фармакология. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 350 с.
7. *Харкевич Д.А.* Фармакология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 661 с.
8. Ленинджер А. Основы биохимии., Т. 1, 2, 3. — М.: Мир, 1985. — 1056 с.
9. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. — М.: Логата, 1998. — 352 с.
10. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л.* Рецепторы физиологически активных веществ — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
11. *Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. — М.: Медицина, 2000. — 740 с.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

## А

Адельфан 227  
 Аденин 143, 146, 269  
 Аденозинтрифосфат (АТФ) 27, 112–115, 183  
 Адипендин 220, 221  
 Адреналин 41, 135, 137, 138, 204, 217, 218  
 α-Адреноблокаторы 206–207  
 β-Адреноблокаторы 206, 207, 208, 222, 223  
 α-Адреномиметики 203  
 β-Адреномиметики 205, 206  
 Азалептин 163  
 Азафен 166–168, 277  
 Азидотимидин 261  
 Азоксодон 59  
 Аймалин 223, 231  
 Активный транспорт 17  
 Аллоксим 195  
 Аллопуринол 31, 37, 38, 53, 278  
 Альдостерон 63, 140, 237  
 Альпразолам 278, 279  
 Альцгеймера болезнь 193  
 Амидопирин 182  
 Амиксин 261, 262  
 Аминазин 161, 162, 279, 280, 281, 351  
 Аминодоксиридин 259, 260  
 Аминокислоты 124–127  
 Амидарон 223, 224, 281, 282  
 Амиридин 172, 193, 194  
 Амтриптилин 166, 167, 282  
 Амоксициллин 240, 245  
 АМПА-рецепторы 80  
 Ампициллина натриевая соль 240  
 Амрион 220, 221  
 Амсакрин 275  
 Амфетамин 173, 175  
 Амфотерицин 244  
 Анабазина гидрохлорид 175  
 Анаболизм 121–129  
 Анальгин 182  
 Анаприлин 40  
 Ангиотензинконвертирующий фермент (АФК) 62–66

Анестезин 216, 217, 321  
 Анирацетам 171  
 Антиметаболиты 263, 268  
 Антипирин 182  
 Апоморфин 59, 188, 189, 209  
 Апрессин 40, 227, 282, 283  
 Апрофен 195, 197  
 Арахидоновая кислота 184  
 Арбидол 259, 283, 284  
 L-аргинин 86, 230  
 Армин 194  
 Артикаин (Ульттракаин) 285  
 Аспарагиновая кислота 273  
 Аспирин 24, 183, 187  
 Атенолол 73, 207, 208, 285, 286  
 Атровент 197–199  
 Атропин 36, 177, 195, 197–199, 286  
 Ацеклидин 192, 286, 287  
 Ацетил-S-КоА (кофермент А) 27, 102, 103, 115–121  
 Ацетилхолин 35, 37, 41, 190–202  
 Ацетилхолинэстераза 192–196  
 Ацефен 172  
 Ацикловир 260, 261, 287

## Б

Баклофен 78  
 Барбитал 158  
 Безафибрат 287, 288  
 Бемитил 174, 175  
 Бензилпенициллина натриевая соль 240  
 Бензогексоний 200, 201  
 Бензонал 158, 159  
 Бензотэф 266  
 Бензофуурокаин 288  
 Бенсеразид 178  
 Бефол 166  
 Бикарфен 82, 211  
 Бикукулин 79  
 Бонафтон 259  
 Брадикинин 63, 183, 187, 210  
 Бромазепам 289  
 Бромкриптин 209  
 Бупивакаин 216

Бутадион 187  
 Буфенокс 236

## В

Верапамил 228  
 Виагра 75  
 Видарабин 260  
 Виды герпеса 258  
 Виды мембран 15–19  
 Винбластин 270, 271  
 Винкристин 270, 271  
 Винпоцетин 226, 227  
 Витамины 99–106  
 Внутренняя активность 34

## Г

Галантамин 193  
 Галламин 69  
 Галоперидол 162, 290  
 ГАМК 54, 78–81, 156–158, 160, 161, 163, 169  
 ГАМК-рецепторы 78–80, 160  
 Ганцикловир 261  
 Гастроцепин 198  
 Гексамидин 158  
 Гексенал 155  
 Гексоний 40  
 Гентамицины 242, 243  
 Гигроний 200, 201  
 Гидазепам 163, 164  
 Гидрофильность 22, 23  
 Гидрохлортиазид 236  
 Гипоксантин 22, 53, 131, 144, 278, 314, 315  
 Гистамин 41, 42, 81, 82, 85, 210–213, 294, 342, 347  
 Глауцина гидрохлорид 188  
 Гликолиз 115–117  
 Глицин 42  
 Глудантан 178  
 Глутаматные рецепторы 43, 80, 81  
 Глутаминовая кислота 79, 161  
 Гормоны 134–142  
 Гранисетрон 78, 189  
 Грипп 256, 259, 260  
 Гуанабенз 291  
 Гуанин 143, 144, 146, 150, 264, 268, 269

Гуаноксан 291, 292  
 Гуанфацин 229, 230

## Д

Дакарбазин 267, 268, 292  
 Дактиномицин 271, 272  
 Дезипрамин 166  
 Дезоксирибонуклейновые кислоты (ДНК) 142–152  
 Диазепам 164, 163, 292, 293  
 Диакарб 237  
 Дибазол 226, 234  
 Дизопирамид 222  
 Дикаин 216, 218  
 Дилтиазем 228  
 Димебон 211  
 Димедрол 82, 211, 218, 294  
 Димекарбин 283  
 Динезин 176, 177  
 Диоксидин 252, 294, 295  
 Дипироксим 195, 196  
 Диплацин 201, 202  
 Дипрофен 234, 235  
 Дипрофиллин 236  
 Дитилин 69, 155, 202, 203, 295  
 Дифенин 30, 31, 159, 223, 296, 297  
 Диэтилстильбэстрол 273  
 Добутамин 72, 205, 220  
 Доксазозин 70, 206, 207, 331, 332  
 Доксорубин 271, 272  
 Донепезил 193, 194, 297  
 Допан 264  
 L-ДОФА 29, 30, 49, 77, 137, 177–179, 297, 306  
 Дофамин 29, 30, 41, 42, 49, 76, 77, 161, 176–178, 189, 209, 298  
 Дротаверин (Но-шпа) 234, 298, 299

## И

Ибупрофен (Бруфен) 186, 187, 299  
 Идоксуридин 39, 259, 260  
 Изадрин 55, 69, 72, 205, 299, 300  
 Изониазид 253–255  
 Изонитрозин 195  
 Изосорбид мононитрат 87, 224  
 Изофлуран 155  
 Имехин 200, 201  
 Имипрамин 164, 167  
 Ингибиторы NO-синтаз 89–91

Индометацин 186, 187, 300, 301  
 Индопан 77, 301  
 Инказан 165, 302  
 Интал (Кромолин-натрий) 212  
 Интеркаляторы 275  
 Интерфероны 258  
 Ипрониазид 164  
 Иринотекан 276, 303

## К

Каинатные рецепторы 80  
 Камптотецин 275, 276  
 Камфора 175  
 Каптоприл (Капотен) 40, 65, 66, 232, 304  
 Карбамазепин 159, 304, 305  
 Карбахалин 35, 68  
 Карбенциллина динатриевая соль 240  
 Карбидин 305  
 Карбидофа 177, 178, 297, 306, 307  
 Карбоплатин 274  
 Карфециллин 240  
 Катаболизм 112, 113, 121  
 Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) 72  
 Квалидил 201, 202  
 Кетамин 156, 307  
 Кетансерин 77, 214, 215  
 Кетоконазол 262  
 Кетопрофен 186, 187  
 Кетотифен 212, 213  
 Кислота мефенамовая 186, 187  
 Кислота этакриновая 236  
 Кислоты и основания 19–21  
 Клавулановая кислота 245  
 Кларитин 82, 211  
 Клоназепам 159, 160  
 Клонидин (Клофелин) 71, 229, 230, 307, 308  
 Клопамид 236  
 Клотримазол 262  
 Кодеин 180, 181  
 Кокаин 55, 216, 217  
 Коразол 175, 308, 309  
 Кордиамин 175, 309  
 Кортизол 135, 139  
 Кортикостерон 140  
 Кофеин 172, 173, 309, 310  
 Ксантинола никотиат 235, 236  
 Ксилоратазол 205, 206, 310

## Л

Лабеталол 55  
 Ламивудин 261  
 Ламотриджин 81, 161  
 Левомитицин 310, 311  
 Левопромазин 162  
 Лейкотриены 185  
 Леморан 312, 313  
 Либексин 188  
 Лидокаин 216, 218, 223, 312, 313  
 Лизиноприл 232  
 Линопирдин 194  
 Липофильность 21, 22, 30, 61, 154  
 Лобелин 175  
 Лозартан 233  
 Ломефлоксацин 250  
 Ломустин 266, 267

## М

Маннит 237  
 Мапротилин 166  
 Мебнкар 313  
 Медазепам 163, 164  
 Мезатон 70, 204, 205  
 Мексамин 214, 313, 314  
 Мексилетин 223  
 Мепивакаин 216  
 Меридил 59, 61  
 6-Меркаптопурин 23, 53, 269, 314, 315  
 Метараминол 57, 58  
 Метакхалин 69  
 Метацин 197–199,  
 Метиаприл 232  
 α-Метилнорадреналин 30, 71  
 Метисазон 259  
 Метоклопрамид 189, 315  
 Метопролол 73  
 Метотрексат 52, 268, 269, 316  
 Метронидазол 262  
 Мидазолам 156  
 Мидантан 178, 317  
 Миконазол 262, 317  
 Милринон 220, 221, 318  
 Миноксидил 234  
 Митоксантрон 274, 275  
 Митомицин 271–273  
 Моклобемид 166  
 Моксонидин 318, 319

Молсидомин 39, 40, 88, 174, 227, 319  
 Моноаминоксидаза (MAO) 164  
 Морфин 42, 83, 84, 179–182  
 Мочевая кислота 53, 144  
 Мускарин 36, 62, 68, 69, 191–193, 197, 199

## Н

Навобан 77, 78, 189, 190  
 Налидиксовая кислота 250  
 Налоксон 83, 181  
 Налорфин 180, 181  
 Напроксен 186, 187  
 Натрия диклофенак (Ортофен) 186, 187, 293  
 Натрия нитропруссид 227  
 Натрия оксипропионат 171, 172  
 Нафтизин 205, 206  
 Неомицин сульфат 242  
 Нервный импульс 56, 57, 67, 215  
 Ниаламид 165  
 Нибентан 224  
 Никорандил 225, 226  
 Никотин 68, 177, 191, 197, 201  
 Никотинадениндинуклеотид (НАД) 26, 86, 100, 102, 112, 116–118, 119, 120, 122, 123, 230  
 Нимодипин 226, 227  
 Нистатин 244  
 Нитразепам 157, 164, 319, 320  
 Нитракрин 275  
 Нитроглицерин 10, 11, 87, 88, 224, 225  
 Нитроксилин 251  
 Нитросорбид 87, 224, 320  
 Нифедипин 228, 229, 320, 321  
 НМДА-рецепторы 80  
 Новокаин 46, 216–218, 321  
 Новокаиномид 222, 322, 323  
 Нозепам 163, 164, 322  
 Ноналазин 225, 226  
 Нордреналин 41, 56–61, 69, 166, 204–208  
 Норсульфазол 247  
 Норфлоксацин 250  
 Нуклеозиды 142–152  
 Нуклеотиды 127–129, 142–152

## О

Оксатомид 212, 213  
 Оксациллина натриевая соль 240, 323  
 Оксид азота 84–88, 196, 225, 229, 253, 276  
 Оксипропионат 324  
 Оксин 39  
 Оксиратам 171  
 Окситетрациклин 242  
 Оксифедрин 225, 226  
 Оксолиневая кислота 250, 324, 325  
 Окспренолол 207, 208  
 Октадин 231  
 Олеандомицин 243  
 Омепразол 212  
 Ондасетрон (Зофран, Латран) 78, 189  
 Оротат калия 325  
 Офлоксацин 250

## П

Пантогам 172, 325, 326  
 Папаверин 234, 326, 327  
 Пара-аминобензойная кислота (ПАБ) 37, 44, 46, 50, 51, 52  
 Парацетамол 28, 182, 183  
 Паргиллин 30  
 ПАСК 254, 256  
 Пахикарпин 200, 201  
 Пелринон 220  
 Пеницилламин 64  
 Пенициллины 33, 238, 239, 240, 244  
 Пентазоцин 180, 181  
 Пентамин 200, 201  
 Пентоксифиллин 235, 236, 327  
 Пефлоксацин 250  
 Пизотифен 214  
 Пикамилон 172  
 Пикротоксин 78  
 Пилокарпин 69, 192  
 Пинацидил 234  
 Пиндолол 207, 208, 327, 328  
 Пипемидиевая кислота 250  
 Пиперацillin 245, 246  
 Пипрадол 59  
 Пиразидол 165, 167, 329

Пиразинамид 254  
 Пирацетам 24, 168–171, 329  
 Пиренцепин 197–199  
 Пиридитол 172, 330  
 Пиридостигмина бромид 193  
 Пирилен 200  
 Пироксикам 186, 187  
 Пиромекаин 216, 218, 223  
 Пирофос 194, 195  
 Платин 274  
 Платифиллин 197–199  
 Полимиксины 244  
 Празозин 70, 206, 207, 331  
 Практилол 73  
 Префеновая кислота 51  
 Прогабид 78  
 Прозерин 36, 37  
 Проксодолол 74, 208  
 Пролекарства 28–30, 187, 264  
 Промедол 84, 181, 182, 332  
 Пропазин 162, 280  
 Пропранолол 73, 207  
 Просидол 84, 181  
 Проспидин 265, 266, 333  
 Простагландины 184, 185  
 Простациклин 184, 185  
 Протионамид 253  
 Пуфемид 159

## Р

Рамиприл 232  
 Ранитидин 82, 211, 212  
 Резерпин 56, 231  
 Ремантадин 259, 333  
 Рибонуклеиновые кислоты (РНК) 142–152  
 Риодоксол 259  
 Рифампицин 37, 253–255  
 Рубомицин 272, 275

## С

Салазодиметоксин 249  
 Салазопиридазин 249  
 Салазосульфациридин 249  
 Салициламид 185  
 Салицилат натрия 185  
 Сальбутамол 72, 205, 334, 335  
 Сарколизин 264  
 Селегилин 178, 179

Сердечные гликозиды 218, 219, 232  
 Серотонин 77, 164, 213–215  
 Сибазон 163  
 Сиднокарб 89, 173, 174, 335  
 Сиднофен 89, 167, 174, 335  
 Скополамин 197–199  
 Спазмолитин 197, 198  
 Спиробромин 265, 266  
 Спиринолактон 237  
 Стрептомицина сульфат 254  
 Стрептоцид 52, 247  
 Стрихнин 175, 176  
 Сулиндак 186, 187  
 Сульбактам 245  
 Сульмазол 220  
 Сульпирид 76, 163  
 Сульфадимезин 247  
 Сульфадиметоксин 247, 336, 337  
 Сульфазин 44, 45, 247, 248  
 Сульфален 248, 337  
 Сульфаметоксазол 45, 248  
 Сульфамониметоксин 247  
 Сульфапиридазин 247  
 Суматриптан 77, 214  
 Супрастин 82, 211

## Т

Тавегил 82, 211  
 Газобактам 245  
 Такрин 193, 194, 337  
 Галинолол 207, 208  
 Тамоксифен 273, 338  
 Теброфен 259  
 Темехин 200, 201  
 Теобромин 172, 235, 327  
 Теофиллин 172, 235, 309, 310  
 Тербинафин 262, 263  
 Тербуталин 72, 205, 338, 339  
 Теркуроний 201, 202  
 Тестостерон 135, 141  
 Тетрагидробиоптерин 86, 90  
 Тетрациклины 242, 244  
 Тетриндол 165  
 Тиамин (Витамин В<sub>1</sub>) 50, 100, 101, 117  
 Тикарциллин 246  
 Тимидиловая кислота 51  
 Тимин 143, 146, 150  
 Тиогуанин 53, 269

6-Тиоинозин-5'-фосфат 53, 269  
 Тиопентал-натрий 155  
 Тиофосфамид 266, 339  
 Типы связей 33, 34  
 Тирамин 60, 165  
 Тироксин 135, 138, 139  
 Тиролиберин 138, 139  
 Толерантность 225  
 Трамадол 84, 181, 340  
 Триазолам 157, 164  
 Триамтерен 237, 340, 341  
 Триодтиронин 139  
 Тримекаин 216–218, 223  
 Триметазидин (Предуктал) 341  
 Триметоприм 38, 45, 248  
 Трифтазин 162, 279–281  
 Трентал 197–199  
 Тромбоксаны 184  
 Тропафен 206, 207, 341, 342  
 Тропацин 177  
 Тубокурарин 69, 201, 202

## У

Урапидил 229  
 Урацил 22, 23, 143  
 Уридиловая кислота 51

## Ф

Фамотидин 82, 83, 211, 212  
 Феназепам 163, 164, 342  
 Фенацетин 182  
 Фенибут 172  
 Феникарберан 343, 344  
 Фенилин 24  
 Фенкарол 82, 211, 342, 343  
 Фенобарбитал 28, 29, 158, 159, 344  
 Феноксиметилпенициллин 240  
 Фентанил 181  
 Фентоламин 71, 206  
 Фенфлюрамин 58  
 Фетанол 70, 205  
 Физостигмин 36, 172, 192, 193  
 Флавинаденин-нуклеотиды (ФАД, ФМН) 90, 100, 101, 102, 117, 120  
 Флореналь 259, 344, 345  
 Флувоксамин 167  
 Флуконазол 262  
 Флунаризин 226, 227

Флунитразепам 157  
 Флуоксетин 167  
 Фолиевая кислота 50, 51, 100, 103  
 Форидон 228  
 Фосфакол 194, 195  
 Фосфемид 266  
 Фосфэстрол 273  
 Фтивазид 253, 255  
 Фторафур 53, 54, 269, 345  
 Фторацизин 166, 167  
 Фторотан 155  
 5-Фторурацил 23, 29, 53, 54, 292, 345  
 Фторфеназин 161, 162  
 Фурагин 252  
 Фурадонин 252  
 Фуразолидон 252  
 Фуразолин 253  
 Фурацилин 252, 346, 347  
 Фуросемид 220, 236

## Х

Хинидин 222  
 Хинин 222  
 Хиноксидин 251, 252, 295  
 Хинуклидон-3 343  
 Хлорзепид 163  
 Хлорбутин 264  
 Хлоридин 38, 44, 45, 248  
 Хлорпропамид 346, 347  
 Хлорхинальдол 251  
 Холестерин 15, 110, 123, 124  
 Холиноблокаторы 197–203  
 Холиномиметики 190–192

## Ц

Цефазолин 241  
 Цефалексин 241  
 Цефалоридин 241  
 Цефалоспорины 241, 244  
 Цефалоридин 241  
 Цефалотин 241  
 Цефоперазон 245, 246  
 Цефотаксим 241  
 Цефтриаксон 241  
 Цефуоксим 241  
 Цизалаприл 232  
 цикло-Аденозинмонофосфат (цАМФ) 43, 71, 73–75, 84, 210, 221, 227

Циклобарбитал 158  
 цикло-Гуанозинмонофосфат (цГМФ)  
 43, 73–75, 85, 196, 210, 230  
 Циклодол 177  
 Циклометиазид 220, 236  
 Циклосерин 54, 253–255  
 Циклофосфан 264, 265, 347  
 Циметидин 82, 211, 212, 347, 348  
 Циннаризин 226, 227, 348  
 Ципрофлоксацин 250, 349  
 Цис-платин 274  
 Цистеин 64  
 Цитарабин 269, 270  
 Цитизин 175  
 Цитозин 143, 146  
 L-Цитрулин 86

### Ш

Шикимовая кислота 51, 52

### Э

Экгонин 217  
 Эллиптицин 275  
 Эмбихин 264  
 Эналаприл 232  
 Эндорфины 42, 83, 84, 142  
 Энкефалины 42, 83, 142  
 Эноксимон 220  
 Энфлуран 155  
 Эргостерин 16, 263, 317  
 Эринит 87, 225  
 Эритромицин 243  
 Эстоцин 349, 350  
 Эстрадиол 135, 141, 273  
 Этазол 247  
 Этамбутол 254, 256, 350, 351  
 Этаминал-натрий 158  
 Этаперазин 162  
 Этацизин 223, 351  
 Этионамид 253, 254, 350  
 Этмозин 222, 351  
 Этопозид 271  
 Этосуксимид 159  
 Эуфиллин 235  
 Эфедрин 58, 60, 205, 351, 352

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5
<b>ГЛАВА I</b>	
<b>ОБЩИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОЛОГИИ .....</b>	<b>9</b>
I-1. Фармакокинетика .....	9
I-1.A. Всасывание .....	9
I-1.B. Строение клетки. Распределение лекарств в организме. Типы биологических мембран. Ионизация и липофильность .....	11
I-1.B.1. Строение клетки .....	11
I-1.B.2. Распределение лекарств. Биологические мембраны .....	14
I-1.B.3. Проблемы ионизации и липофильности биологически активных соединений .....	19
I-1.B. Депонирование, выведение, метаболизм .....	23
I-2. Фармакодинамика .....	31
I-2.A. Взаимодействие биологически активных веществ с рецепторами. Типы связей, сродство, внутренняя активность. Типы рецепторных систем .....	33
I-2.B. Первоначальные сведения о нейромедиаторах .....	40
I-2.B. Фармакодинамический тип взаимодействия. Синергизм и антагонизм .....	44
I-2.G. Антиметаболиты .....	47
I-2.D. Проблемы стереохимии. Регуляция функции норадренергических нейронов .....	54
I-2.E. Еще о проблеме стереохимии. Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента .....	61
I-2.Ж. Эффекты медиаторов. Агонисты и антагонисты различных типов рецепторов .....	66
I-2.3. Биологические функции оксида азота .....	84
I.3. Некоторые проблемы биохимии .....	92
I-3.A. Белки .....	92
I-3.B. Ферменты .....	95
I-3.B. Витамины и их роль в ферментативных реакциях .....	99
I-3.G. Макро- и микроэлементы .....	107
I-3.D. Углеводы, липиды .....	108
I-3.E. Метаболизм .....	111
I-3.E.1. Гликолиз и цикл лимонной кислоты. Перенос электронов .	115
I-3.E.1.a. Гликолиз .....	115
I-3.E.1.б. Цикл лимонной кислоты и перенос электронов .....	117
I-3.E.1.в. Анаболические процессы — биосинтез углеводов, липидов, аминокислот и нуклеотидов .....	121
I-3.E.1.г. Взаимосвязь обменных процессов .....	131
I-3.E.1.д. Гормоны .....	134
I-3.E.1.e. Нуклеиновые кислоты, строение и функции .....	142

## ГЛАВА II

## ИЗБРАННЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 153

II-1. Средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему .....	154
II-1.A. Средства для наркоза .....	154
II-1.A.1. Средства для ингаляционного наркоза .....	154
II-1.A.2. Средства для неингаляционного наркоза .....	155
II-1.B. Снотворные средства .....	156
II-1.B. Противосудорожные средства .....	158
II-1.G. Психотропные лекарственные средства .....	161
II-1.G.1. Нейролептики .....	161
II-1.G.2. Транквилизаторы (анксиолитики) .....	163
II-1.G.3. Антидепрессанты .....	164
II-1.G.4. Ноотропные препараты .....	168
II-1.G.5. Стимуляторы центральной нервной системы .....	172
II-1.D. Средства для лечения паркинсонизма .....	176
II-1.E. Анальгезирующие и противовоспалительные препараты .....	179
II-1.Ж. Рвотные и противорвотные препараты .....	188
II-2. Средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы .....	190
II-2.A. Средства, действующие на периферические холинэргические процессы .....	190
II-2.A.1. Ацетилхолин и холиномиметические вещества .....	190
II-2.A.2. Ингибиторы холинэстеразы .....	192
II-2.A.3. Антихолинэргические средства, блокирующие преимущественно периферические холинореактивные системы .....	197
II-2.B. Средства, действующие преимущественно на периферические адренэргические, дофаминэргические, серотонинэргические процессы и антигистаминные препараты .....	203
II-2.B.1. Адреналин и адреномиметики .....	203
II-2.B.2. Адреноблокаторы .....	206
II-2.B.3. Дофамин и дофаминэргические препараты .....	209
II-2.B.4. Гистамин и антигистаминные препараты .....	210
II-2.B.5. Серотонин, серотонинэргические и антисеротониновые препараты .....	213
II-3. Средства, действующие преимущественно в области чувствительных (афферентных) нервных окончаний .....	215
II-3.A. Местноанестезирующие препараты .....	215
II-4. Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему .....	218
II-4.A. Кардиотонические средства .....	218
II-4.A.1. Сердечные гликозиды .....	218
II-4.A.2. Негликозидные синтетические кардиотоники .....	219
II-4.B. Антиаритмические препараты .....	222
II-4.B. Средства, улучшающие кровоснабжение органов и тканей .....	224
II-4.G. Периферические вазодилататоры .....	227

II-4.D. Антагонисты ионов кальция .....	227
II-4.E. Гипотензивные (антигипертензивные) и спазмолитические препараты .....	229
II-4.E.1. Антигипертензивные средства, влияющие на сосудодвигательные центры головного мозга .....	229
II-4.Ж. Симпатолитики .....	231
II-4.З. Средства, влияющие на ангиотензиновую систему .....	232
II-4.З.1. Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента .....	232
II-4.З.2. Блокаторы ангиотензиновых $A_{II}$ -рецепторов .....	233
II-4.И. Активаторы калиевых каналов .....	233
II-4.K. Разные спазмолитики, расслабляющие гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхов и других внутренних органов .....	234
II-4.L. Диуретические средства .....	236
II-5. Химиотерапевтические средства. Противомикробные, противовирусные, противопаразитарные препараты и препараты для лечения онкологических заболеваний .....	238
II-5.A. Антибиотики .....	238
II-5.A.1. Группа пенициллина .....	238
II-5.A.2. Цефалоспорины .....	241
II-5.A.3. Тетрациклины .....	242
II-5.A.4. Антибиотики аминогликозидной структуры .....	242
II-5.A.5. Противогрибковые антибиотики .....	243
II-5.B. Сульфаниламидные препараты .....	246
II-5.B. Производные хинолонкарбоновых кислот .....	249
II-5.G. Производные 8-оксихинолина, хноксалина, нитрофурана .....	251
II-5.D. Противотуберкулезные препараты .....	253
II-5.E. Противовирусные препараты .....	256
II-5.Ж. Препараты для лечения протозойных и грибковых инфекций .....	262
II-5.З. Препараты для лечения онкологических заболеваний .....	263
II-5.З.1. Алкилирующие вещества .....	263
II-5.З.2. Антиметаболиты .....	268
II-5.З.3. Алкалоиды, антибиотики и другие вещества природного происхождения .....	270
II-5.З.4. Гормональные препараты и их антагонисты .....	273
II-5.З.5. Ферменты .....	273
II-5.З.6. Препараты разных химических групп .....	274

## ГЛАВА III

## СИНТЕЗЫ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... 277

III-1. Азафен .....	277
III-2. Аллопуринол .....	278
III-3. Альпразолам .....	278
III-4. Аминазин, промазин, трифтазин .....	279
III-5. Амидарон .....	281
III-6. Амитриптилин .....	282

III-7. Апрессин .....	282
III-8. Арбидол .....	283
III-9. Артикаин (ультракаин) .....	285
III-10. Атенолол .....	285
III-11. Ацеклидин .....	286
III-12. Ацикловир .....	287
III-13. Безафибрат .....	287
III-14. Бензофуурокаин .....	288
III-15. Бромазепам .....	289
III-16. Верапамил .....	289
III-17. Галоперидол .....	290
III-18. Гуанабенз .....	291
III-19. Гуаноксан .....	291
III-20. Дакарбазин .....	292
III-21. Диазепам .....	292
III-22. Диклофенак натрия (ортофен) .....	293
III-23. Димедрол .....	294
III-24. Диоксидин .....	294
III-25. Дитилин .....	295
III-26. Дифенин .....	296
III-27. Донепезил .....	297
III-28. L-ДОФА .....	297
III-29. Дофамин .....	298
III-30. Дротаверин .....	298
III-31. Ибупрофен .....	299
III-32. Изадрин .....	299
III-33. Индометацин .....	300
III-34. Индопан .....	301
III-35. Инказан .....	302
III-36. Иринотекан (Кампто) .....	303
III-37. Каптоприл .....	304
III-38. Карбамазепин .....	304
III-39. Карбидин .....	305
III-40. Карбидофа .....	306
III-41. Кетамин .....	307
III-42. Клонидин (Клофелин) .....	307
III-43. Коразол .....	308
III-44. Кордиамин .....	309
III-45. Кофеин .....	309
III-46. Ксилометазолин .....	310
III-47. Левомецетин .....	310
III-48. Леморан .....	312
III-49. Лидокаин .....	312
III-50. Мебикар .....	313
III-51. Мексамин .....	313
III-52. 6-Меркаптопурин .....	314
III-53. Метоклопрамид .....	315
III-54. Метотрексат .....	316

III-55. Мидантан .....	317
III-56. Миконазол .....	317
III-57. Милринон .....	318
III-58. Моксонидин .....	318
III-59. Молсидомин .....	319
III-60. Нитразепам .....	319
III-61. Нитросорбид .....	320
III-62. Нифедипин .....	320
III-63. Новокаин .....	321
III-64. Новокаинамид .....	322
III-65. Нозепам (оксазепам) .....	322
III-66. Оксациллин .....	323
III-67. Оксилдин .....	324
III-68. Оксолин .....	324
III-69. Оксолиниевая кислота .....	324
III-70. Оротат калия .....	325
III-71. Пантогам .....	325
III-72. Папаверин .....	326
III-73. Пентоксифиллин .....	327
III-74. Пиндолол .....	327
III-75. Пиразидол .....	328
III-76. Пирацетам .....	329
III-77. Пиридитол .....	330
III-78. Празозин .....	331
III-79. Промедол .....	332
III-80. Проспидин .....	333
III-81. Ремантадин .....	333
III-82. Сальбутамол .....	334
III-83. Сиднокарб .....	335
III-84. Сульфадиметоксин .....	336
III-85. Сульфален .....	337
III-86. Такрин .....	337
III-87. Тамоксифен .....	338
III-88. Тербуталин .....	338
III-89. Тиофосфамид .....	339
III-90. Трамадол .....	340
III-91. Триамтерен .....	340
III-92. Триметазидин (Предуктал) .....	341
III-93. Тропафен .....	341
III-94. Феназепам .....	342
III-95. Фенкарол .....	342
III-96. Феникарберан .....	343
III-97. Фенобарбитал .....	344
III-98. Флореналь .....	344
III-99. Фторафур .....	345
III-100. Фторурацил .....	345
III-101. Фурацилин .....	346
III-102. Хлорпропамид .....	346



III-103. Циклофосфан .....	347
III-104. Циметидин .....	347
III-105. Циннаризин .....	348
III-106. Ципрофлоксацин .....	349
III-107. Эстоцин .....	349
III-108. Этамбутол.....	350
III-109. Этмозин и этацизин .....	351
III-110. Эфедрин .....	351
<b>СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ .....</b>	<b>353</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>371</b>
<b>ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ .....</b>	<b>372</b>

ГРАНИК ВЛАДИМИР ГРИГОРЬЕВИЧ

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Под редакцией автора

Компьютерная верстка *П.С. Корсунская*

---

Лицензия на издательскую деятельность ЛП № 071370 от 30.12.1996 г.

Подписано в печать 23.08.2001.

Печать офсетная. Формат 60 x 84/16.

Печ.л. 24. Тираж 1000. Зак. 3839.

---

Издательство «Вузовская книга»  
125871, Москва, Волоколамское шоссе, д. 4

Т/ф 158-02-35

E-mail: vbook@mai.ru

ПФ «Полиграфист». 160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3.