

**Казанский государственный университет
Химический институт им. А. М. Бутлерова**

ГАЛКИНА И.В.

**ОСНОВЫ ХИМИИ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Учебное пособие для вузов

(Краткий курс лекций)

*«Допущено УМО по классическому университетскому
образованию в качестве учебного пособия для студентов,
обучающихся по специальности 020101.65 – Химия»*

Казань – 2011

УДК 544
ББК 24

Печатается
по решению Учебно-методической комиссии
Химического института им. А.М. Бутлерова
Казанского государственного университета

Автор: **Галкина Ирина Васильевна** – кандидат химических наук, доцент Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета

Рецензенты: **Теренин В.И.** доктор химических наук, профессор химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;
Антипин И.С. – доктор химических наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета.

Основы химии биологически активных веществ: Учебное пособие для вузов /И.В. Галкина – Казань: Казанский государственный университет, 2009. – 152 с.

ISBN

Книга представляет собой краткий курс лекций по химии биологически активных соединений. Она состоит из четырех разделов: лекарственные, наркотические вещества, пестициды и боевые отравляющие вещества. Материал изложен в виде 16 лекций. Каждый раздел включает небольшой исторический экскурс в проблему.

Для повышения увлекательности курса автор адаптировал для лучшего понимания студентами как чисто научные материалы, так и включила отрывки из научно-популярных статей, посвященных новейшим исследованиям в этой интересной области химии.

Книга предназначена, в первую очередь, для студентов и преподавателей химических, фармацевтических и биологических специальностей вузов.

Автор надеется, что данное учебное пособие будет способствовать расширению кругозора читателей и повышению уровня знаний по химии биологически активных соединений.

ISBN

Галкина И.В. 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.	
<i>Предисловие автора</i>	4	
<u>Лекарственные вещества</u>		
Лекция 1	История возникновения медицины и аптекарского дела. Развитие органической химии лекарственных веществ	5
Лекция 2	Гомеопатические лекарственные средства	14
Лекция 3	Создание органических лекарственных препаратов	24
Лекция 4	Связь между строением и биологической активностью	31
Лекция 5	Химические аспекты воздействия лекарственных веществ на функции организма человека	41
Лекция 6	Классификация лекарственных веществ. Основные болезни человека и основные группы лекарственных препаратов	58
Лекция 7	Синтез лекарственных веществ алифатического ряда	64
Лекция 8	Лекарственные вещества алициклического и ароматического ряда	71
Лекция 9	Гетероциклические лекарственные средства	79
<u>Наркотические вещества</u>		
Лекция 10	Наркотики и наркомания. Исторический экскурс в проблему. Классификация наркотических и психотропных веществ	90
Лекция 11	Воздействие наркотических веществ на организм человека	101
Лекция 12	Признаки употребления наркотических веществ. Угрожающие состояния и неотложная помощь. Уголовная ответственность за синтез, распространение, приобретение и употребление наркотиков	110
<u>Пестициды в современном сельском хозяйстве</u>		
Лекция 13	Что такое пестициды. Современный арсенал пестицидов	119
Лекция 14	Пути превращения пестицидов в объектах окружающей среды и в живых организмах	130
<u>Боевые отравляющие вещества (ОВ) и их биологическое действие.</u>		
<u>Взрывчатые и горючие вещества</u>		
Лекция 15	История развития химического оружия. Классификация и характеристика основных ОВ. Уничтожение ОВ	135
Лекции 16	Взрывчатые и горючие вещества	143
ЛИТЕРАТУРА		150

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

**«Не добыванию золота и серебра,
а защите здоровья должна служить химия!»**

Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс)

Предлагаемый курс лекций «**Основы химии биологически активных веществ**» предназначен, в первую очередь, для студентов-химиков, интересующихся устройством окружающей нас природы, умеющих восторженно удивляться и восхищаться ее сложностью и простотой, вглядываясь в бесконечный сказочный мир играющих электронов, атомов и молекул.

К биологически активным веществам относится огромное множество различных соединений. Понятие «**биологическая активность**» отражает взаимодействие вещества с организмом и вызываемый при этом отклик организма, например успокоительный эффект (от феназепамы), снижение температуры тела (от аспирина), наркотическая эйфория (от кокаина), уничтожение сорняков (гербицидами), паралич и удушье (от отравляющего вещества - зомана). К настоящему времени создан большой арсенал биологически активных веществ для нужд человека.

Основной материал по химии биологически активных веществ изложен в виде курса лекций (а их 17) и состоит из четырех циклов: «**Лекарственные вещества**», «**Наркотические препараты**», «**Пестициды в современном сельском хозяйстве**» и «**Боевые отравляющие вещества**».

Каждый цикл лекций начинается с краткого исторического экскурса в проблему, так как без прошлого нет настоящего и не может быть будущего. Из-за недостатка времени, отведенного для данного курса, невозможно «объять необъятное» и осветить все аспекты уникальной химии биологически активных веществ, поэтому в лекциях даны упрощенные схемы синтеза многих соединений, а иногда приведены лишь готовые формулы веществ и сводные таблицы препаратов. Это как бы вспомогательные иллюстрации, назначение которых – содействовать лучшему усвоению большого объема информации.

Каждая лекция представляет собой самостоятельный, законченный материал по данному рассматриваемому вопросу и для простоты изложения имеет свою внутреннюю нумерацию препаратов.

Собранный материал о биологически активных веществах соответствует состоянию проблемы от истоков возникновения до 2008 года включительно. В нем много субъективных суждений и оценок, которые, конечно же, могут быть спорными. Здесь нет рецептов для решения всех вопросов, но есть большое количество рекомендаций, выполнить которые, однако, также не всегда легко.

Данный курс лекций взаимосвязан со многими дисциплинами, так как в создании каждого биологического препарата сливаются достижения таких наук, как органическая, неорганическая и фармацевтическая химия, биоорганическая и биологическая химия, фармакология, химическая технология, биотехнология и другие научные дисциплины.

Сколь бы велики ни были достижения человеческой мысли во всех этих науках, впереди еще более потрясающие открытия. Вероятно, это наиболее интересная и плодотворная часть научной работы. И кто знает, что еще будет открыто живущими ныне и будущими поколениями. И какие новые дисциплины для этого создаст неутомимый человеческий ум...

Сентябрь, 2009

И.В. Галкина

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Не создай лекарства хуже болезни!

Гиппократ

Лекция 1

ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕДИЦИНЫ И АПТЕКАРСКОГО ДЕЛА. РАЗВИТИЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В древнегреческих мифах говорится, что Прометей открыл людям силу лекарств. Но как это случилось. Прометей – самый возвышенный и трагический образ в греческой мифологии, герой, добровольно пошедший на муки во имя людей (можно провести аналогию с Иисусом). Имя его означает «Мыслящий прежде» («Предвидящий»). Он был сыном вольнолюбивого титана Иапета и богини правосудия Фемиды. Когда началась война богов и титанов, Прометей, по совету своей бабушки Геи – богини земли, встал на сторону богов, и боги одержали победу во многом благодаря мудрости Прометея. На Олимпе воцарился Зевс-Громовержец, а Прометей стал его советником.

Зевс поручил Прометею создать людей. Прометей замесил глину и принялся за работу. В помощники он взял своего брата Эпиметея (его имя значит «Мыслящий после»), который извел всю глину на животных, забыв о человеке. Прометею пришлось создавать человечество, отщипывая по кусочку от разных животных. Мечта Прометея сделать людей существами совершенными не удалась, поэтому люди получились с ослиным упрямством, лисьей хитростью, заячьей трусостью ... и не оказывали должного поклонения и уважения богам, и погрязли в грехе. Тогда разгневанный Зевс наслал на людей множество болезней, вложив их в ларец хитрой и лживой Пандоры, жены Эпиметея. От этих бед смертные не знали избавления. (Здесь уместно вспомнить о словах Всевышнего: «в поте лица твоего будешь есть хлеб, доколе не возвратишься в землю, из которой ты взят, ибо прах ты, и в прах возвратишься» (Бытие, 3:19)). Прометей, чувствуя свою вину, наперекор Зевсу дал людям огонь из очага богов, научил их обрабатывать землю, выращивать хлеб, строить дома, читать и писать, а главное лечить болезни.

Таким образом, болезни существовали во все эпохи. У первобытного человека было много всяких болезней, но чаще всего поражались руки и ноги. Свидетельством тому являются археологические находки в пещере Ла Шапель-о-Сен во Франции. Кости каждого четвертого найденного скелета неандертальцев, живших примерно 200 тысяч лет назад, сохранили следы артрита (*воспаление и деформация суставов*), часто осложненной формы. Ярко выраженной патологией костной ткани отличалась левая бедренная кость питекантропа, обитавшего на территории современного острова Ява около 700 тысяч лет назад. Тяжелые последствия артрита выявлены на костях бронтозавров, населявших планету задолго до появления двуногой человекообразной обезьяны – австралопитека.

Палеопатологи отметили также наличие у первобытного человека сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротические бляшки обнаружены у мумий жителей Северной Америки, захороненных на территории штата Кентукки в США. Древние люди умирали от опухолей, туберкулеза, а также страдали кариесом. По ископаемым останкам ученые смогли довольно точно установить продолжительность жизни в каменном веке, она не превышала 30 лет.

Борьба с болезнями ведется человеком с давних пор. Мы часто говорим, что добыча огня выделила человека из ряда других обитателей Земли. Все они, за

исключением человека, существуют только в настоящем. Никто из них не в состоянии предвидеть неизбежность своей смерти. Смертным является лишь человек в том смысле, что только он это понимает. Поэтому «открытие» смерти стало знаменательным событием и, несомненно, явилось огромной движущей силой для эволюционного развития человека.

Прогресс в борьбе за существование шел медленно, и он мог ускориться лишь вместе с техническими успехами в различных областях - в том числе и химии. Существуют примеры традиционных лекарственных средств растительного происхождения, которые были известны за много тысячелетий до того, как они вошли в современную медицину. Трава Ма-Хуан описана в травнике императора Шень-Нуна (приблизительно 3000 лет до н.э.), однако прошло почти 5000 лет, прежде чем действующее вещество этого растения (эфедрин) было экстрагировано Нагаи (1887).

О разнообразии медицинских знаний в древности свидетельствует «папирус Эберса», написанный в Древнем Египте за 1500 лет до нашей эры. Он представляет собой по сути медицинскую энциклопедию, которая содержит описание 877 болезней и их симптомов. Еще в 8 веке до нашей эры индийские хирурги владели техникой кесарева сечения, ампутации, извлечения почечных и желчных камней. Во взаимодействии с древнеиндийской медициной возникла древнетибетская, широко распространившаяся в странах буддийской культуры, накапливался уникальный опыт использования биологически активных веществ. Этот опыт изучается современной фармакологией.

Первые лекарственные средства люди получали из природной аптеки: из растений (листьев, коры, плодов, корней, стеблей), животных и минералов. В течение тысячелетий в Индии и Китае с успехом применяют народные лечебные средства, приготовляемые из природных источников. Уже в древних текстах насчитывают более трех тысяч лекарственных растений, употребляемых с 2800 г до новой эры. В Индии насчитывают 7500 лекарственных растений, которые применяются в народной медицине, и в частности – алкалоид резерпин, ежегодный объем продажи которого в США достигает ныне более четверти миллиарда долларов.

Еще в старину в России составлялись *«вертограды»* - *рукописные травники с описанием способов приготовления лекарств из растений*. В медицине многих стран лекарства готовили из пчелиного прополиса, горного мумие, бобровой струи, ядов змей и скорпионов, мышинного помета, пантов пятнистого оленя и т.д.

Первые заведения, напоминавшие современные аптеки, появились в Арабском халифате (восточные земли от Ирана до Египта, в том числе и юго-запад Северной Африки) в 661-750 годы, когда после смерти пророка Мухаммеда власть перешла к халифам.

Развитие науки в Арабском халифате проходило под сильным влиянием исламской идеологии. Мусульмане разделяли знания на две сферы: традиционные «арабские» и всеобщие «иноземные». К первым относились преимущественно гуманитарные дисциплины и их постижение предусматривало изучение в полном объеме Корана. «Иноземные» науки считались вторичными и изучались по мере необходимости.

Знания истории были необходимы, чтобы понять жизнь Мухаммеда, математика помогала составлять точный календарь, со знанием географии легче было очертить контуры подвластных земель. Одобренная Аллахом медицина почиталась как полезная наука, в задачу которой входил и поиск лечебных средств, уже созданных Всевышним. Согласно исламу Аллах вначале создал лекарства, а только затем разрешил болеть.

К началу 10 века в Арабском халифате сформировалась определенная система обучения. Среднее и высшее образование мусульмане получали в медресе, где программа допускала изучение Откровения и познание окружающего мира.

Таким образом, медицина и аптекарское дело начинались с религиозных догм, но постепенно перешли к светской философии и практическому врачеванию.

Родиной аптечного дела считается Багдад. Первое заведение, осуществившее изготовление и отпуск лекарств, было открыто в 754 году при центральной багдадской больнице. Следом начали действовать аптеки в испанских городах Толедо и Кордова, к 11-му столетию распространившись по всей Европе. Так, в Германии об аптеках упоминается в 13 веке.

Свое название аптека берет из глубины веков – со времен Древней Греции и поклонения богу Асклепию, в чьих святилищах происходило лечение больных, а при каждом храме был *склад для хранения лекарств – Apotheke*. Средневековые фармацевтические лавки размещались в одной комнате, где аптекарь готовил немудреные снадобья, принимал посетителей и даже выращивал небольшие растения.

Развитие аптекарского дела повлекло за собой расширение знаний о приготовлении лекарств. В 14 – 15 веках фармацевты занимали целые здания с множеством просторных помещений. Первоначально это были медицинские, торговые и культурные очаги города одновременно. В самой большой комнате находилась лавка, где хозяин-аптекарь принимал посетителей, выписывал рецепты, предварительно проведя беседу о болезни. В его заведении, под его руководством постигали азы фармации, фитохимии и врачебной химии подростки – аптечные помощники, в этом же заведении продавались напитки, пряности. Задние помещения дома приспособлялись под кладовые; здесь хранилось сырье и стояло оборудование для помола. Микстуры и порошки изготавливались в лаборатории, непременным атрибутом которой были печь и дистилляционный аппарат. В то время аптекарь был видным человеком в городе; немало юношей стремились попасть в аптеку для обучения. Но аптеки исчислялись единицами. Они открывались только с разрешения городского магистрата, право владения аптекой ревниво охранялось и передавалось в семье из поколения в поколение. Так, например, в Таллине знаменитая аптека – Разаптек – оставалась во владении 10 поколений семьи Бурхардов (с 1583 по 1853 г.).

Помимо трав, европейские аптекари применяли продукты животного происхождения и минералы. Особо популярным препаратом считался *териак*, признававшийся панацеей вплоть до 20 века. Рецепт включал в себя 70 компонентов и настаивался в течение полугода.

Начиная с 16 века, медики пользовались признанными *фармакопеями*, называя так *официально утвержденный сборник с требованиями к качеству лекарственных препаратов*. Первая фармакопея на латинском языке была опубликована в 1498 году во Флоренции. Российские врачи пользовались европейской фармакопеей с 1778 года, и только в 1886 году сборник перевели на русский язык. Последнее, 11-е по счету, издание вышло в 1987 году.

Становление аптекарского дела во многом обязано развитию медицинского направления в алхимии. Возникновение «лечебной» химии (ятрохимии) как науки относится к началу 16 столетия. Наибольший вклад в эту науку внес известнейший швейцарский врач Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, известный миру под именем Парацельс (1493 – 1541). «Не добыванию золота, а защите здоровья должна служить химия» - провозгласил Парацельс.

Основное в учении Парацельса – объяснение жизненных процессов с точки зрения химических превращений. По его мнению, живой организм представляет собой сочетание определенных веществ; нарушение этого равновесия в организме следует пополнять недостающими химическими средствами. С целью лекарственного использования изучались соединения различных металлов: ртути, свинца, железа, меди, мышьяка и сурьмы.



Алхимики тщетно искали эликсир жизни, но их опыты легли в основу химии

В то время именно аптеки испытывали лечебное действие химических препаратов и растительных лекарственных средств. Для этой цели Парацельс ввел ряд усовершенствований в аппаратуру и приборы для анализа. Таким образом, аптеки в период ятрохимии носили характер научно-исследовательских лабораторий, что и привело к возникновению химического анализа. Период ятрохимии можно считать началом зарождения фармацевтической химии, которая вскоре стала оказывать влияние на другие области химии.

Не менее значительны в этой области и заслуги известного польского астронома Николая Коперника (1473-1543). Смелый преобразователь средневековой науки не только заложил основы современных представлений о строении Вселенной, но и всю жизнь служил медицине.

В России в середине 16 века согласно царскому списку приглашались аптекари – химики из Европы. В 1567 году в Москву были приглашены англичанин доктор Рейнольд и аптекарь Томас Кавер, считавшиеся первыми профессиональными медиками на Руси. Но самым ранним фармацевтом можно считать некоего Маимаса, или просто «литвиянина Матюшко-аптекаря», упомянутого в Никоновской летописи за 1554 год. Тогда в Первопрестольной уже работали небольшие домашние лавочки, где изготавливались и отпускались лекарства. Вероятно, они пользовались очень большой популярностью, если в 1581 году по указу Ивана IV (Грозного) на территории Московского Кремля была открыта первая российская аптека.

Учредителем этой аптеки был английский аптекарь и искусный химик Джеймс Френхем, присланный английской королевой Елизаветой царю Ивану Грозному. **Френхем как аптекарь-химик является родоначальником химии в России** и открывая им первая аптека (1581) - первое место, где проводились химические процессы по правилам науки Запада, а цель этой химии - приготовление лекарств.

«Этот год (1581) составляет начало возникновения химии в России».

[Эти слова принадлежат Павлу (Паулю) Ивановичу Вальдену (1863-1957) выдающемуся российскому химику-органику, одному из основателей стереохимии, известному историку химии, академику Императорской Академии Наук. Вальден является автором фундаментальных работ по истории химии: «Очерки истории химии в России» (1914), «Из истории химических открытий» (1925) и др. Много времени он посвятил подготовке «Хронологических таблиц к истории химии...» (Берлин, 1952).]

Руководил Кремлевской аптекой врач из Англии Роберт Якоб. Почти столетие легальное изготовление и продажа лекарств оставалась монополией Государевой аптеки. Вследствие постоянных хворей Ивана Грозного работа здесь не прекращалась даже ночью. В 1634 году специально для изготовления алхимических сосудов начал действовать завод в окрестностях Москвы в деревне Духово. Согласно царскому указу 1671 года начали работать фармацевтические учреждения в Казани и Вологде.

До 1701 года кроме «верхней» аптеки в Кремле существовали военно-полевые аптеки, регламент о содержании которых был утвержден сенатом в 1730 году.

Без комментариев приведу сохранившийся реестр российских расходов за 1732 год, где особый интерес, на мой взгляд, представляет сравнение цифр, первой и двух последних:

- 2 600 000 рублей – на содержание двора;
- 1 200 000 рублей – на содержание флота российского;
- 1 000 000 рублей - на содержание конюшен;
- 460 118 рублей – на жалованье чиновникам государства;
- 38 096 рублей – на пенсии покалеченным воинам;
- 16 000 рублей – на народное здравоохранение;
- 4 500 рублей – на народное образование.

Указом Петра 1 от 22 ноября 1701 года в Москве было разрешено учреждение первых восьми «вольных» аптек. Первыми аптекарями в России были в основном немцы, но также русский Меркулов, поляк Бишевский и еврей Руть.

Первая частная аптека принадлежала московскому лекарю Даниилу Гурчину, которую он впоследствии продал (1832 г.) Карлу Феррейну по причине большого воровства «от дурных работников».

В 1654 году после аптекарского приказа начала работу первая в России Лекарская школа. Систематическое обучение медиков в России началось с 18 века.

Вторая половина 17 века характеризуется новым направлением в развитии фармации. Ведущее место в нем занимает теория флогистона (от греч. «флогистос» - горючий).

Представителями этой теории являются Иоган Бехер (1635-1682) и Георг Сталь (1660-1734), которые, используя теорию флогистона, пытались объяснить явления горения и окисления. Они считали, что горение - распад, и поэтому гореть могут только сложные тела. По мнению Сталя, все тела содержат один общий «принцип», который он называл флогистоном. Он считал, что при горении флогистон выделяется в окружающую среду, а другая составная часть тела оставалась без изменения. Теория флогистона получила широкое распространение среди ученых-химиков того времени и в некоторой степени содействовала дальнейшему развитию химии. Однако, несмотря на прогрессивное значение, эта теория имела много ошибочных положений.

Великий русский ученый Михаил Васильевич Ломоносов (1711-1765) опроверг теорию флогистона и доказал, что в процессах горения и окисления ведущую роль играет воздух. Ломоносовым было экспериментально установлено, что горение является реакцией не разложения, при которой выделяется флогистон, а, наоборот, соединения горящего вещества с кислородом воздуха. Несколько позже аналогичный вывод был сделан выдающимся французским химиком Антуаном Лораном Лавуалье (1743-1794).

Среди ученых этого периода необходимо отметить известных химиков-фармацевтов, сделавших ряд крупных открытий в химии. Так, шведский аптекарь Е.Шееле (1742-1786) выделил винную кислоту из винного камня, впервые открыл ряд органических кислот: лимонную, яблочную, щавелевую, молочную, галловую, мочевую. Он же открыл глицерин, хлор, марганец, синильную кислоту. Шееле первым получил кислород.

Вторая половина 18 века была ознаменована необычайным ростом и большими успехами органической химии, что способствовало дальнейшему развитию химии, как науки. Аптекари-фармацевты этого периода сделали ряд выдающихся открытий. Так, Никола Вокелен (1763-1829), первый директор фармацевтической школы в Париже, открыл элементы: хром, бериллий, палладий и осмий. Французский аптекарь Парижского военного госпиталя Бернар Куртуа (1777-1838), получая минеральные соли из золы морских водорослей, открыл йод. Французский фармацевт Сеген в 1807 году впервые выделил морфин из опиума, а позднее аптекарь Сертюрнер (1783-1841), выделил морфин в кристаллическом виде, установил основной характер морфина и способность его к образованию солей с кислотами. Французские фармацевты Жозеф Пельтье (1788-1842) и Бьенеме Каванту (1795-1877) выделили из природных растительных источников алкалоиды стрихнин (1818), бруцин (1819), хинин (1820) и другие. Талантливый русский фармацевт, а в последствии непревзойденный химик-неорганик Карл (Эрнст) Карлович Клаус (1796-1864) прославился единственным в России открытием естественного элемента – рутения. Известный немецкий химик и фармацевт Карл Фридрих Мор (1806-1879) многое сделал в области объемного анализа лекарств. Он впервые применил в анализе бюретки, пипетки; он же создал весы, которые и сейчас носят его имя. Он же – автор знаменитой «соли Мора».

Таким образом, аптекари сыграли большую роль в зарождении и развитии химии как науки.

Необходимо отметить, что и многие другие выдающиеся европейские химики 16-18 века работали в аптеках, которые, по сути, являлись химическими научно-исследовательскими лабораториями.

К середине 18 века химическая наука в России находилась уже на довольно высоком уровне. Её развитие связано с именем великого русского ученого Михаила Васильевича Ломоносова, который внес неопределимый вклад в русскую и мировую науку и которого по праву называют русским ученым-энциклопедистом. Деятельность этого ученого связана также с развитием отечественной химии, физики, медицины и фармации.

Следует отметить, что и первый крупнейший после Ломоносова русский химик Товий Егорович Ловиц (Иоганн Тобиас, 1757-1804) также выполнил значительную часть своих исследований в Главной аптеке Петербурга.

Российский 18 век стал эпохой возрождения после двух тысячелетий невежественности, суеверий и религиозного фанатизма. Самые лучшие умы отечества вступили в борьбу за развитие национальной науки, за формирование русского образования в созданных университетах в С.-Петербурге и Москве, а впоследствии в самом начале 19 века – в Харькове, Казани, Тарту (Дерпте), Варшаве, Одессе и других городах России.

К 1845 году численность аптек в России составляла 632, однако 165 городов аптек еще не имели.

Параллельно с развитием медицины и аптекарского дела при Казанском университете в 1806 году была основана первая химическая лаборатория. Впоследствии к преподаванию химии наряду с известным химиком и не менее известным потомственным аптекарем-фармацевтом Карлом Карловичем Клаусом был привлечен (по настоянию ректора университета Н. И. Лобачевского) талантливейший выпускник 1833 года естественного отделения физико-математического факультета университета математик Николай Николаевич Зинин. В первое же десятилетие после постройки отдельного здания новой химической лаборатории (1834 – 1837 г.г.) в ней были сделаны два мировых открытия – синтез в 1842 году Н. Н. Зининым анилина и открытие в 1844 году К.К.Клаусом рутения. Они же являются отцами-основателями Казанской химической школы.

В Казанской губернии первые аптеки появились в начале 18 века. В Казани на 1841 год имелись три аптеки: Э.И. Гельмана по улице Воскресенской (ныне Кремлевская); Е.Я. Бахмана на улице Поперечно-Воскресенской (ныне Астрономическая) и Г.В. Николаи на улице Проломной (ныне Баумана). В 1855 году в центре старой Казани, на углу Малой Проломной (ныне Профсоюзная) и Поперечно-Воскресенской улиц открылась самая крупная аптека города Фердинанда Грахе. Фирма Ф.Г. Грахе помимо самой аптеки имела крупные склады, лабораторию, где изготавливались химико-фармацевтические средства, велось производство минеральных, фруктовых вод и желатиновых капсул. Минеральная вода, изготавливаемая в Казани, была одной из лучших в мире. Аптека фирмы принимала заказы на поставку до 1000 пудов сульфата магния, до 100 пудов хлорида кальция и на 400 других химических и лекарственных препаратов.

В докладе магистра фармации Л. Я. Волпьяна на заседании Фармацевтического общества в Петрограде в 1901 году была дана высокая оценка деятельности казанских фармацевтов в целом и Ф. Х. Грахе в частности: «Кроме Клауса, Казанская лаборатория выдвинула ряд талантливых химиков - фармацевтов, каков Ф. Х. Грахе, ближайший соратник незабвенного А. М. Бутлерова». Бутлеров оказывал Грахе значительную

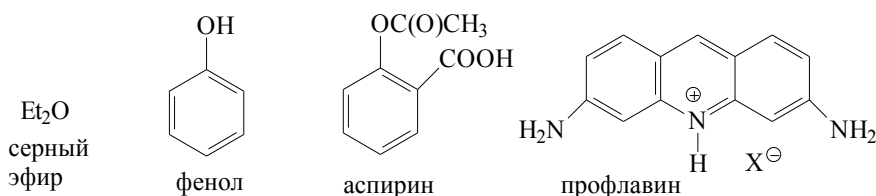
помощь в разработке новых лекарственных препаратов и производстве минеральных вод.

Первые индивидуальные природные соединения стали выделяться из растений лишь в 19 веке. Так, в 1816 году Зетюрнер извлек из опиия морфин. Затем было установлено, что чай, кофе, какао, и орехи кола содержат один и тот же алкалоид – кофеин. Аналогичные этапы развития можно усмотреть и в истории противомаларийных средств, многие из которых были известны в древности, например кора хинного дерева, которую знали туземцы Перу, и веками торговали ею, прежде чем ее действующее вещество – хинин – было выделено в 1820 году Пеллетье и Кавенту.

Синтетические вещества, обладающие фармакологическим действием, также появились в 19 веке – параллельно с зарождением и началом развития современной органической химии.

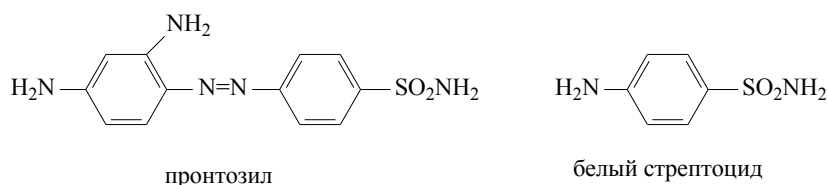
Анестетик серный эфир стал использоваться с 1846 года, антисептик фенол (карболовая кислота) – с 1867 года. Важным периодом в развитии этого направления были два десятилетия – с 1880 по 1900 годы, в течение которых были введены в практику антипирин (Кнорр, 1833 г.) и антипиретик аспирин (Дрезер, 1899 г.). Наряду с этим в 1888 году было случайно открыто снотворное средство – сульфонал; в 1904 году Меринг и Фишер открыли диэтилбарбитуровую кислоту (веронал). В 1904 году Штольц синтезировал адреналин – первый синтетический гормон.

В начале 20 века было обнаружено антибактериальное действие у ряда синтетических катионных красителей, которые (например, аминоакридиниевая соль профлавина) с успехом применялись в период первой мировой войны для дезинфекции ран (как антисептик):



В 1908 году были синтезированы первые сульфаниламиды, но только через 24 года была установлена их терапевтическая активность.

Открытие в 1932 году антимикробных свойств у синтетического красителя пронтозила (4-сульфамидо-2,4'-диаминоазобензол, а его гидрохлорид - «красный стрептоцид») впервые вызвало всеобщий интерес исследователей к искусственно получаемым в лабораториях синтетическим биологически активным веществам. И уже к концу 30-х годов были синтезированы первые целевые сульфаниламидные препараты («белый стрептоцид» и др.) с антимикробным действием, что положило начало промышленному фармацевтическому синтезу:



За открытие антимикробного действия пронтозила в 1939 году венгерский ученый Герхард Домагк (1895-1964) получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. К настоящему времени синтезировано несколько десятков тысяч производных стрептоцида, из которых в практику внедрено более 30 лекарственных веществ.

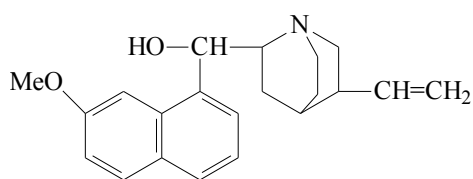
В период второй мировой войны были начаты работы по синтезу заменителей природного противомаларийного алкалоида хинина, полученного из хинного дерева.

Чуть раньше в 1929 году английский микробиолог Александр Флеминг впервые получил в чистом виде из плесневого гриба антибактериальное вещество - пенициллин в небольшом количестве. Он же провел первые успешные опыты по лечению инфицированных ран примочками из фильтрата питательной среды, на которую накладывалась плесень.

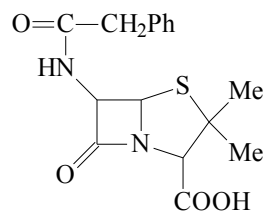
Грибковые плесени использовались на Востоке ещё в доисторические времена. О целебных свойствах плесени догадывались медики Эллады и Древнего Рима. Французский биолог Эрнст Дюшен в 1897 году защитил диссертацию на тему «Жизненная конкуренция микроорганизмов», на которую затем ссылались создатели антибиотиков. А.Флеминг не смог по достоинству оценить собственное открытие. Сам автор препарата был настроен весьма скептически, однажды заявив, что «этим не стоит заниматься», так как не удалось выделить стабильный экстракт.

В 1940 году Ховард Уолтер Флори и Эрнст Борис Чейн и их ассистенты смогли выделить значительные количества первого пенициллина и назвали его пенициллином G. А в 1945 году на вручении Нобелевской премии по медицине жюри отметило, что лауреаты Флеминг, Чейн и Флори «сделали для победы над фашизмом больше, чем 25 дивизий».

В СССР разработку и внедрение пенициллина как лекарственного препарата связывают с работами З.В.Ермольевой и Т.И.Балезиной (1942-1944). Уже в 1949 году нелимитированные количества пенициллина были доступны для клинического применения:



хинин



пенициллин G

Послевоенные годы характеризуются стремительным развитием экспериментальной органической и фармацевтической химии: были получены стероидные гормоны, синтетические антибиотики, средства для лечения заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем. За период с 1950 по 1960 г. было получено около 500 препаратов. Следующие 20 лет принесли еще 750 лекарственных веществ, а с 1980 по 1990 г. в клиническую практику было внедрено почти 500 новых лекарственных веществ. За последние 20 лет в медицинскую практику вошло более 1000 препаратов.

Несмотря на огромное число исследователей, работающих в области создания новых лекарственных препаратов – химиков, биохимиков, фармацевтов и физиков, - истинных специалистов, которые, действительно, способны мыслить на междисциплинарном молекулярном уровне и способны разрушать традиционные границы своих дисциплин ради совместной цели, не так уж и много.

На создание одного нового препарата общего назначения уходит в настоящее время около 7 - 10 лет и затрачивается от 100 до 500 млн. долларов. По статистике для выявления такого препарата обычно приходится испытать около 10 000 веществ. В связи с последним фактором в 1990-е годы возникла комбинаторная химия, принципы которой позволяют за относительно короткий промежуток времени синтезировать огромное число производных базовой структуры (создать так называемые «библиотеки» веществ) и параллельно испытать их в направленных биотестах.

Лекция 2

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Что такое гомеопатия. Исторический экскурс в проблему

Гомеопатия – это альтернативное направление в медицине, использующее метод лечения малыми дозами по закону подобия.

В.И. Даль (по образованию он врач-гомеопат) в «Толковом словаре живого великорусского языка» приводит следующее определение гомеопатии:

«...Гомеопатия – способ лечения, основанный на убеждении, что всякое снадобье уничтожает такую же болезнь, какую само производит, или ей подобную; тогда как аллопатия, или способ общепринятый, утверждает обратное и стремится к уничтожению недуга снадобьем противодействующим. Сверх того, гомеопатия изготовляет снадобья, разводя или растирая их постепенно, до высшего утончения вещества, давая малые, невесомые приемы».

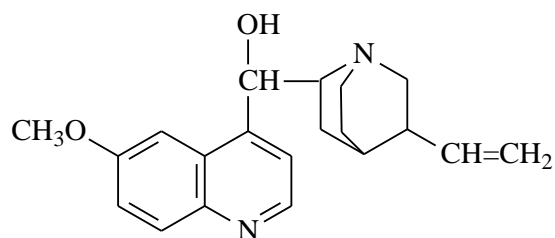
Основоположник гомеопатии – немецкий врач из г. Мейссена (Саксония) – алхимик-виталист, последователь Парацельса - **Самуэль Христиан Фридрих Ганеманн** (Hahnemann, 10.04.1755 – 2.07.1843). Он предположил, что лекарство, которое в нормальной (терапевтической, аллопатической) дозе вызывает определенный набор симптомов, может в очень низкой дозе оказывать лечебный эффект на пациента с подобным профилем симптомов (*закон подобия*). Организм может изыскивать внутренние резервы и самостоятельно излечиваться, и эта способность активизируется низкими дозами препарата. Опрос больного с выявлением жалоб особенно важен. Лекарство применяется в дозе, которая в 10 – 100 раз ниже аллопатической.

Ганеманн родился в семье художника по фарфору. Не исключено, что именно глубокое ощущение гармонии, которое дает искусство, наложило отпечаток на личность основателя гомеопатии и всю его научную деятельность. Самуэль был старшим сыном в семье, в которой было еще 9 детей. С ранних лет он проявил себя как одаренный ребенок – в школьные годы овладел 8-ю языками, подрабатывая переводами. Учитывая выдающиеся способности Ганеманна, его учили в школе бесплатно из-за тяжелого материального положения семьи.

Медицинское образование он получил в Лейпцигском университете и там же в качестве доцента преподавал в 1816 – 1822 годах. В 1779 году, получив степень доктора медицины, он энергично выступил против излишеств современных ему лечебных приемов и средств. Он разочаровался в медицине, обнаружив недостатки господствовавших медицинских теорий и практических приемов лечения, зачастую не имевших рационального объяснения. Оставив врачебную практику, Ганеманн работал библиотекарем, где пополнял свои знания в области медицины и естественных наук. В 1790 году, переводя с английского языка сочинение шотландского врача Уильяма Куллена (Cullen, 1712-1790) «Materia medica», он обратил внимание на замечание автора, что хинная кора вызывает в здоровом организме явления, очень похожие на малярию.

Необходимо отметить, что еще эпикурец Асклепиад (128 –56 до н.э.), основатель методической школы и медицинской системы, римский врач, по происхождению грек, первым в медицине сказал: «Лучшее лекарство от лихорадки – сама лихорадка». Несмотря на новые теории и методы, в то время лечили в соответствии с правилами именно этой методической школы, восходящей к практике выдающегося римского врача древности, грека по происхождению - Сорана Эфесского (98-138 н.э.), которые базировались на постулате – *contraria contrariis curantur* (противоположное лечи противоположным), но одновременно прибегали и к *similia similibus curantur* (подобное лечи подобным).

Возвращение Ганеманна в лоно медицины началось именно с хины, которая в то время была единственным источником излечения от смертельной малярийной лихорадки, вызванной одним из четырех видов плазмодий – паразитов крови, поражающих эритроциты. В тяжелых случаях измененный гемоглобин кристаллизуется, вызывая разрушение эритроцитов. К источникам хинина издавна тянулось множество искателей приключений. Одно время хинин был дороже золота, и за ним охотились, словно за кладом. Хинное дерево впервые обнаружили в Южной Америке. Это целебное растение произрастает в Андах, на высоте 3000 метров над уровнем моря. А малярия, уносившая миллионы человеческих жизней, распространена во многих местах земного шара. Лекарство и болезнь, таким образом, географически разделены тысячами километров. Хинин – это алкалоид, содержащийся в коре хинного дерева, очень горький на вкус, плохо растворимый в воде, хорошо – в спирте, хлороформе и эфире:



Хинная кора, как лекарство, в виде порошка была введена в Европе впервые графиней дель-Кинхона, супругой вице-короля Лимы, излечившейся от тяжелой формы малярии благодаря этому средству. Порошок графини дель-Кинхона (отсюда и название хинина) не замедлил прославиться сначала в Испании, затем в Италии, Англии, Франции и т. д.

Изучая действие хинина на организм человека, Ганеманн (изучал на себе и своих близких) обнаружил, что прием маленьких доз этого лекарства вызывал появление лихорадочного состояния, характерного для самой малярии. Это побудило его провести подобные опыты с другими фармакологическими средствами, которые он применял в обычных дозах. Данные наблюдения подтолкнули его к применению «закона подобия», ставшего основным кредо гомеопатов: подобное лечит подобным (гомеопатия – от слов «*homoios*» – подобный, сходный и «*pathos*» - страдание, болезнь). Ганеманн считал, что две похожие болезни не могут сосуществовать в одном организме, поэтому возникающая при приеме лекарства новая «лекарственная» болезнь неизбежно должна вытеснить основную. Исходя из этого, он выдвинул основное положение гомеопатии – «*similia similibus curantur*» - подобное лечится подобным!

Наблюдая действие лекарств в минимальных дозах на организм здорового человека, Ганеманн постепенно пришел к убеждению, что лекарственные вещества вначале всегда вызывают в организме такие же явления, как и болезни (усугубляют болезненное состояние и только потом проявляют свойственное им целебное действие), против которых они специфически действуют. Интересно, что малые дозы медикаментов влияют иначе, а иногда и значительно сильнее, чем большие.

Установив теоретические «законы подобия» в действии лекарств и болезненных агентов и создав учение о «гомеопатическом» действии лекарств, Ганеманн вновь принялся за эксперименты. Он все более и более стал уменьшать дозы, называя этот процесс «потенцированием». Это производилось следующим образом. Приготавливалась концентрированная спиртовая вытяжка из какого-то лекарственного вещества, затем 2 капли ее смешивались с 98 каплями спирта и встряхивались. Из полученной смеси бралась 1 капля и разводилась 99 каплями спирта, и этот процесс повторялся до 30 раз. При твердых субстанциях роль спирта выполнял молочный сахар.

Число обращений больных к Ганеманну быстро возрастало – эффект его лечения был неоспорим. В 1811 году он издал капитальный труд «Органон врачебного искусства». Главные выводы Ганеманна, как приверженца «витализма», изложенные им в «Органоне», следующие: «существует духовная жизненная сила, поддерживающая здоровье человека; болезни вызываются исключительно расстройством этой жизненной силы». Второе положение гласит, что «причина всякой болезни имеет динамический характер и поэтому не может быть охвачена нашими чувствами; нет никакого смысла доискиваться причины болезни и стараться исключить ее». «Для излечения болезни необходимо, чтобы возникла вторая болезнь, подобная первой, но более сильная, чем она».

Основными пособиями по изготовлению гомеопатических препаратов являются:

1. «Фармакопея Швабе» - «Руководство по изготовлению гомеопатических лекарств», изданное доктором Вильмаром Швабе в 1872.
 2. Перевод с немецкого «Фармакопеи Швабе» под редакцией В.И.Рыбака, Москва, 1967, 370 с.
 3. Фармакопейные статьи на гомеопатические лекарственные формы и лекарственные средства в журнале «Фарматека».
- Необходимо отметить, что Российской гомеопатической фармакопеи пока не существует.

Основные современные принципы гомеопатии

Гомеопатии как системе лечения исполнилось 200 лет. Согласно ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» «Гомеопатические лекарственные средства это – одно- или многокомпонентные препараты, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящиеся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных лекарственных форм».

Существует четыре основных принципа гомеопатии:

1. Принцип подобия - «*similia similibus curantur*»

Болезненные проявления устраняются теми лекарственными средствами в малой дозе, которые в большой дозе способны вызывать аналогичные явления у здоровых людей. Так, гомеопаты используют кофе в малых дозах для устранения сердцебиения у возбужденных больных, инсулин применяют при состояниях, которые по клиническим проявлениям подобны гипогликемии и так далее. Основоположник гомеопатии Ганеман, как уже отмечалось выше, наблюдал приступ лихорадки после приема отвара хинной коры. Лекарство подбирается индивидуально для каждого больного по совокупности симптомов.

В качестве примера можно привести следующие исходные вещества для получения гомеопатических препаратов.

Исходные вещества	Большие дозы	Гомеопатические разведения
Соли ртути	Токсическое действие на кишечник	Назначают при дезинтериеподобных колитах

Мышьяк	Холероподобный понос	Назначают при поносах различной этиологии
Йод	Раздражает верхние дыхательные пути	Назначают при катаре верхних дыхательных путей
Сера	Вызывает дерматит, фурункулезы	Назначают при различных кожных заболеваниях
Кантарис (шпанские мушки)	Воспаление мочевого пузыря	Назначают при остром цистите и уретрите
Спорынья	Спазм периферических сосудов вплоть до гангрены	Назначают при спазме, для улучшения тканевого питания
Холестерин	Атеросклероз	Используется как противосклеротическое средство
Укус пчелы	Воспаление, отек	Апис мелифика устраняет воспалительный отек

2. Использование бесконечно малых доз лекарств

Гомеопаты признают качественные различия между большими дозами лекарственных веществ и малыми. Для лечебных целей следует применять лишь минимальные дозы лекарственных веществ, так как чем выше доза, тем, по мнению врачей-гомеопатов, сильнее ее вредное действие для организма и меньше терапевтическое. Гомеопаты считают, что уменьшение дозы усиливает терапевтический эффект.

3. Потенцирование (динамизация) как метод изготовления гомеопатических препаратов

Ганеманн разработал специальную технику обработки сырья: многократное последовательное растирание с лактозой или разбавление водно-спиртовым раствором и взбалтывание, чем достигается постепенное уменьшение количества лекарственного вещества и одновременно повышение его активности. Данный процесс называется ***потенцированием*** или ***динамизацией***, и является отличительной стадией при изготовлении гомеопатических лекарственных средств. Учитывая, что число молекул в 1 моле любого вещества равно $6.022 \cdot 10^{23}$ (число Авогадро), за пределами 100^{-12} (12C) или 10^{-24} (24D) разведений в растворе не имеется молекул лекарственного вещества (вернее 0.6022 молекулы на 1 литр или 6.022 молекул на 10 литров). Считается, что при определенных условиях в результате протонного транспорта (переноса протонов от молекулы лекарственного вещества к молекулам воды) дистиллированная вода может сохранять в своей структуре информацию о лекарстве («информационный след», подобно следам на песке), чем и объясняется лечебное действие гомеопатических лекарственных средств.

В 1839 году С. Ганеманн писал «Гомеопатическая динамизация – это истинное пробуждение в натуральных веществах лекарственных свойств, скрытых, когда это вещество находится в необработанном состоянии».

4. Индивидуальный и всесторонне-комплексный подход к лечению больного

Интересен тот факт, что Ганеманн отрицал использование в эксперименте животных, считая оптимальным объектом исключительно только человека.

Подобие гомеопатических препаратов изучают на добровольцах с использованием «больших доз» вещества или в различных разведениях на здоровых людях разного пола и возраста, чаще слепым методом (врач и испытуемый не знают, какое вещество испытывается), ежедневно раз в день на протяжении нескольких недель или месяцев. Наблюдения проводят до появления симптомов и затем их полного исчезновения. Изменение в состоянии здоровья соотносится с конституциональными особенностями и психическими характеристиками испытуемого.

Индивидуальный и всесторонне-комплексный подход к выбору лекарственного препарата и лечению больного предполагает учет всей его патологии, образа жизни, диеты, рода занятий, семейных отношений, гражданских и политических взглядов (связей), характера, образа мыслей и т.п.

Ганеманн полагал, что локальные болезни являются проявлением общих нарушений в организме.

Врачи-гомеопаты считают целью терапии активизацию процессов саморегуляции в организме (самовыздоровление). Выражение «лечить не болезнь, а больного» приобретает в гомеопатии свой изначальный смысл.

Назначение лекарственного препарата осуществляется на основе учения о конституционных лекарственных типах (группа людей, одинаково регулирующих на приемы определенных веществ). При назначении лекарства, как уже отмечалось, учитываются особенности характера пациента, его привычки, а также индивидуальная картина болезни с учетом факторов, усугубляющих или облегчающих проявление симптомов заболевания (модальность симптомов).

Гомеопатические лекарственные средства и их изготовление

В рамках общей медицины гомеопатию можно определить как регуляторную терапию. Особенность гомеопатических препаратов состоит в том, что:

- 1) при правильном применении они не имеют побочного действия;
- 2) ориентированы на резервы самого организма, усиливают его защитные функции;
- 3) действуют на системном уровне – не на отдельный орган, а на организм в целом;
- 4) эффективность их обусловлена: выбором лекарственного средства по закону подобия, изготовлением путем последовательных разведений, потенцированием активности в процессе изготовления;
- 5) принимаются препараты регулярно и долговременно;
- 6) преобладающими лекарственными формами аптечного изготовления являются: гранулы, капли (разведения), triturации, мази, опodelьдоки, масла и свечи.

Исходные и вспомогательные вещества гомеопатов

Сырьем для приготовления лекарств в гомеопатии являются растения (65 %) (красавка, спогония – губка бодяга, софора японская, зверобой продырявленный, пульсатилла, игнация и др.), насекомые (пчелы *Apis*, шпанские мушки *Kantaris* и др.), животные (*Sepia* – каракатица и др.), вещества минерального происхождения и неорганические вещества (30 %) (сера, сульфат меди, соляная кислота, золото, платина и др.), нозоды (*Tuberculinum*, *Psorium* и др.) – препараты, приготовленные из патологических секретов, выделений больного, культур микроорганизмов. Современные гомеопаты используют также лекарственные средства из арсенала традиционной медицины, прежде всего гормональные препараты – тиреоидин, гепарин, инсулин.

Основные технологические правила в гомеопатии:

1. Вещества растительного и животного происхождения проявляют самое высокое терапевтическое действие в свежем состоянии.
2. Вначале приготавливается «первичная» лекарственная форма («*фита*» - Ø), которая принимается за 100% и затем потенцируется (разбавляется по определенным правилам).

Процесс изготовления гомеопатических препаратов состоит из следующих стадий:

1. Приготовление первичной лекарственной формы Ø экстракцией, растворением или тщательным растиранием сырья (растительного, животного или минерального происхождения).

2. Потенцирование – динамизация (многократное растирание или разбавление, этим достигается постепенное уменьшение количества вещества с одновременным повышением его активности) первичной лекарственной формы с получением **тритураций** (тщательное растирание в ступке, исключая воздействие солнечного света) или **дилуций** (готовятся разбавлениями, исключая воздействие солнечного света).

3. Получение готовой лекарственной формы в виде гранул, оподельдоков (жидкие мази, жидкие линименты), обычные мази, таблетки, инъекционные формы и др.

Первичные (основные) лекарственные формы в гомеопатии в зависимости от агрегатного состояния подразделяют на **уртинктуры** (жидкие формы – тинктуры, эссенции, растворы) и **урсубстанции** (твердые нерастворимые формы – сера, золото, корни, семена – растираются в агатовой ступке не менее 1 часа).

Потенции (то есть разведения) могут быть как жидкие (дилуции, *dil.*) – в этом случае первичную лекарственную форму разбавляют водой или 45% спиртом, так и твердые (тритурации, *trit.*), получаемые разбавлением «фиты» молочным сахаром.

Виды первичных лекарственных форм

Тинктуры (настойки) готовят из мельчайших частей свежих растений или из живых насекомых. Как правило, готовят в соотношении 1:10 с использованием 50% этанола в качестве экстрагента:

- из растений: соотношение 1:10, 2 дня **мацерация** (настаивание - экстракция), затем **перколяция** (капельное пропускание экстрагента через сырье) и отстаивание в течение 8 дней; при невозможности перколяции – 8 дней мацерация и 8 дней отстаивание;

- из животных тканей и из насекомых: соотношение 1:10, 14 дней мацерация и 8 дней отстаивание.

Эссенции (первонастойки) – жидкие препараты,готавливаемые из свежих растений путем выжимания из них соков и смешения его со спиртом. Если из измельченного свежего растительного сырья трудно отжать сок вследствие содержания малого количества влаги, то к измельченному растительному сырью прибавляют равное количество воды, сильно взбалтывают, настаивают 24 часа, затем выжимают и смешивают со спиртом. Эссенции содержат, как правило, 66% этанола.

Интересно заметить, что Ганеманн считал все эссенции и тинктуры индивидуальными веществами. Однако, после введения хроматографических методов анализа было установлено, что, например, хинный экстракт содержит целый комплекс (от 20 до 40 индивидуальных соединений) экстрагируемых веществ.

Растворы приготавливают из веществ, растворимых в воде (например, иодит калия), или в 45% или 90% спирте (камфоре). Концентрация раствора определяется растворимостью вещества: желательно готовить раствор 1:10, однако, если не позволяет растворимость, то растворы готовятся в соотношении 1:100 или 1:1000.

Первичные лекарственные формы Ø являются исходными для дальнейшего разведения (потенцирования) и при расчетах принимаются за 100%.

Четыре шкалы гомеопатических разведений

В гомеопатии используются четыре шкалы разведения лекарственных средств - десятичная, сотенная, тысячная и пятидесятитысячная:

- a. **десятичная** или десятичная (обозначается римской цифрой X либо латинской буквой D); разведения называются десятичными и получаются при смешивании 1 части первичной лекарственной формы с 9 частями разбавителя (спирт, дистиллированная вода или лактоза);
- b. **сотенная** или центимальная (обозначается цифрой без дополнительного знака либо латинской буквой C); разведения называются сотенными и получаются при смешивании 1 части первичной лекарственной формы с 99 частями разбавителя;
- c. **тысячная** (обозначается латинской буквой M); разведения называются тысячными и получаются при смешивании 1 части первичной лекарственной формы с 999 частями разбавителя;
- d. **пятидесятитысячная** (обозначается латинскими буквами LM); разведения называются пятидесятитысячными и получаются при смешивании 1 части первичной лекарственной формы с 49999 частями разбавителя.

Обозначение гомеопатических разведений

№	Обозначение	Деци-мальные потенции	Содержание Ø (первичной формы)	№	Обозначение	Центи-мальные потенции	Содержание Ø (первичной формы)
1	D1 или 1X	1-я	1:10	1	C1 или 1	1-я	1:100
2	D2 или 2X	2-я	1:100	2	C2 или 2	2-я	1:10000
3	D3 или 3X	3-я	1:1000	3	C3 или 3	3-я	1:1000000
4	D4 или 4X	4-я	1:10000	4	C4 или 4	4-я	1:100000000

В зависимости от номера потенции (количества стадий потенцирования в технологии гомеопатического препарата) разведения подразделяют на низкие (D3-C3), средние (C6-C12), высокие (C30-C100) и сверхвысокие (выше C100).

Считается, что чем выше степень разведения, тем большей силой лечебного действия обладает гомеопатическое лекарственное средство. При лечении **острых заболеваний** гомеопаты назначают частый прием низких потенций (это большинство гомеопатических лекарственных средств безрецептурного отпуска для лечения острых заболеваний), **подострых** – средние, **хронических** – высокие потенции с большим интервалом времени между приемами.

Примеры для лучшего понимания изготовления гомеопатических препаратов

Для лучшего понимания приемов изготовления гомеопатических лекарственных средств, приведем 6 примеров этого «делания».

Пример 1. Методика приготовления дилуций на примере разведения *Belladonna 3D*:

1. разбавления производят в помещении, защищенном от непосредственного воздействия солнечного света;
2. для разбавления используют склянки, объем которых на 1/2 - 1/3 больше объема дилуции;
3. на склянке и на пробке указывают наименование лекарства и разведение;
4. требуемое количество склянок соответствует номеру потенции (например, для D2 или C2 – 2 склянки). Все склянки заполняются растворителем – 45% спиртом (соответственно 9 частей для десятичных потенций и 99 частей для центимальных).

Таким образом, для приготовления разведения *Belladonna 3D* в склянку (объемом 30 мл) отвешивают 9 г 45% спирта.

D1: В первую склянку добавляют 1г тинктуры Ø (принято за 100%), 10 раз сильно взбалтывают *строго* сверху вниз;

D2: 1 г D1 помещают во вторую склянку, где имеется 9 г 45% спирта, 10 раз сильно взбалтывают *строго* сверху вниз;

D3: 1 г D2 помещают в третью склянку, где имеется 9 г 45% спирта, 10 раз сильно взбалтывают *строго* сверху вниз;

Возникает вопрос? Можно ли получить **D3** (1:1000), если к 1 г Ø («фиты») добавить 999 частей 45% спирта?

Ответ: Нет! Так как в данном случае отсутствует основная гомеопатическая технологическая стадия – потенцирование, и вода не сохранит информационный «след» от молекул лекарственного вещества. При потенцировании не допускается «перескакивание» через потенции. Каждую последующую потенцию готовят из предыдущей. Делуции можно отпускать больному, назначая их прием каплями.

Пример 2. Приготовление тритураций.

Тритурации изготавливают в ступке, в защищенном от непосредственного воздействия света месте, посредством особо тщательного растирания. Например, для приготовления тритурации 1:100 (C1) 1 часть первичной лекарственной формы Ø растирают с 30 частями лактозы 6 минут, 4 минуты соскребают, 6 минут смешивают; добавляют 30 частей лактозы, 6 минут растирают, 4 минуты соскребают; добавляют 39 частей лактозы, 6 минут растирают, 4 минуты соскребают и 4 минуты растирают.

Пример 3 Приготовление жидких разведений из тритураций.

В склянке 1 весовую часть, например, 1 г, тритурации C3 растворяют в 79 частях воды, добавляют 30 весовых частей 90% спирта и встряхивают 10 раз, получая в результате C4. Далее 1 часть C4 помещают в склянку с 99 частями 45% спирта, встряхивают 10 раз, получают C5 и далее готовят дилуции потенцированием по общим правилам.

Пример 4. Приготовление гомеопатических гранул.

Наиболее распространенной лекарственной формой гомеопатических лекарственных средств являются гранулы. Ядром (основой) для приготовления гранул является сахарная *нонпарель* – крупинки, приготовленные из тростникового сахара высшего качества. Они должны растворяться в дистиллированной воде без осадка.

Технологический процесс приготовления гранул состоит из стадий: смешение диллюций с сахарной нонпарелью, сушка, стандартизация, фасовка.

Сахарную нонпарель помещают в дражировочный котел. Диллюции смешивают со 100-кратным по массе количеством крупинок и ведут перемешивание до возможно равномерного пропитывания гранул и испарения растворителя (без подогревания). Титурации наслаивают, чередуя добавление крахмального клейстера или сахарного сиропа.

Пример 5. Приготовление малых количеств диллюций по Ганеманну.

Согласно способу потенцирования малых количеств диллюций, предложенному *Ганеманном*, в ряде пробирок или флаконов заранее подготавливают нужное число капель (или г) растворителя, в зависимости от того, готовятся десятичные или сотенные разведения. В первый флакон вносят лекарство (или Ø). Каждый раз чистой пипеткой 1 каплю (или 1г) из предыдущего раствора переносят в последующий. 10-20 раз встряхивают каждый флакон перед тем, как капля из него будет перенесена в следующий.

Пример 6. Приготовление малых количеств гомеопатических разведений по методу *Корсакова* отличается потенцированием всех диллюций в 1 флаконе. При этом методе во флаконе готовят раствор лекарства, дозируя исходную «фиту» или диллюцию 1 каплей и добавляя требуемое количество этанола каплями. После встряхивания диллюция быстро выливается из флакона; предполагается, что при этом во флаконе остается 1 капля. Затем добавляют вновь необходимое количество капель растворителя и потенцируют и так далее. При проведении динамизации по методу Корсакова разведение обозначается символом «СК» и цифрой, указывающей степень разведения 1:100 на шаг потенцирования по методу Корсакова. Данный метод считается менее точным.

О механизме действия гомеопатических препаратов

Практическое отсутствие молекул исходного вещества в гомеопатических препаратах высоких разведений является основным аргументом для физиков и химиков, указывающим на необходимость исследований в данной области для научного обоснования гомеопатии. Научные и экспериментальные исследования должны дать ответы на главные вопросы теоретической гомеопатии:

1. Какой фактор и механизм способствует в процессе потенцирования обретению терапевтических свойств гомеопатическими лекарствами?
2. Каков механизм реализации лечебного действия гомеопатических препаратов?
3. Почему с повышением разведений спектр действия гомеопатического препарата становится шире, эффективность выше и «глубина» больше?

В настоящее время даже нет научного направления, изучающего энергоинформационные процессы на уровне молекул. Основное внимание уделяется изучению структуры биомолекул.

Однако большинство ученых, занимающихся теорией гомеопатического метода лечения, рассматривают организм как целостную информационно-энергическую систему, а гомеопатические средства – как регуляторы этой системы.

Недавно группе исследователей из Утрехтского университета в результате многолетних исследований удалось подтвердить действие закона подобия на уровне клеточных культур.

Немецкий ученый Г. Шмидт, выступая в январе 1996 года на международной гомеопатической конференции в Москве, отметил, что проведенные в последние годы фундаментальные исследования доказали действие гомеопатических лекарственных препаратов (в том числе и высоких потенций) в моделях *in vitro* и *in vivo* в различных физических системах.

Многими учеными проводились и проводятся многочисленные исследования в этой области: изучаются свойства ультрамолекулярных растворов, А.Т.Гурвичем предложена теория биополя, установлены голографические свойства биоплазмы, регистрируются лазерные биополя, которые наряду с нервной и гуморальной системами управляют состоянием организма, - все это позволяет определить гомеопатический препарат как информационно-энергетический комплекс, обладающий биологическим действием в отсутствие самого лекарства и способный к переходу с одного носителя на другой.

Энергии при передаче информации и ее носители бесконечно малы, их невозможно зарегистрировать современными приборами, можно лишь косвенно оценить те действия, которые они производят.

По мере последовательных разведений и потенцирования (встряхивания) в среде остается «память о молекуле» в виде информационно-энергетических структур. Эти структуры могут жить весьма долго и передавать информацию о молекуле, но не молекулярным путем, а информационно-энергетическим. Скорость движения этих структур существенно ниже скорости движения молекул, поэтому технология изготовления гомеопатических разведений предусматривает длительное и энергичное встряхивание для ускорения перемещения данных структур и распространения информации о лекарственном средстве.

В ближайшие годы, по-видимому, будет описан единый механизм действия гомеопатических средств, и будут созданы теоретические основы гомеопатии – описывающие процессы, связанные с частицами, концентрация которых стремится к нулю. Энергия, которую переносят эти частицы, несет в себе информацию о действии вещества на другие объекты и в целом отражает назначение его в Природе.

Лекция 3

СОЗДАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Научные авторитеты ограничивают разум.
Все гениальное на грани и за гранью...

Количество факторов, определяющих биологическую активность веществ, столь велико и многообразно, что попытка учесть их все является в настоящее время задачей нерешаемой. В то же время существуют разные подходы, позволяющие построить модельные схемы направленного поиска биологически активных веществ и на этой базе – поиск новых эффективных лекарственных препаратов. При этом необходимо учитывать, что поиск только высокой активности является недостаточным для достижения этой цели, то есть не менее важными проблемами являются низкая токсичность предлагаемых соединений, оптимальные фармакокинетические параметры, направления их биотрансформации, возможные побочные эффекты. В общем виде необходимо указать, что наиважнейшей задачей синтетика является изыскание возможности построить такую структуру, которая была бы способна к взаимодействию с теми участками биологической системы, которые отвечают за те или иные физиологические эффекты.

Сама идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана учеными еще в середине 19 века. Однако, несмотря на более чем полуторавековой труд многих поколений исследователей, к настоящему времени удалось установить лишь отдельные определенные закономерности.

Основные направления поиска и создания новых синтетических лекарственных веществ

Ежегодно химики синтезируют, выделяют и характеризуют от 300 до 400 тысяч новых веществ. К началу нового тысячелетия учеными получено более 18 млн. индивидуальных веществ. Из них около 80% составляют соединения углерода с такими элементами как, водород, кислород, азот, сера, фосфор, галогены. Многие из этих веществ проходят первичные испытания на выявление той или иной биологической активности. Этот этап поиска лекарственного вещества называют **скринингом** (*отсеиванием*).

Его принцип был впервые разработан при поиске противосифилитических средств среди органических соединений мышьяка. Скрининг проводят в биологических лабораториях на живых клетках, микроорганизмах или кусочках живых тканей (*in vitro*), на здоровых или специально зараженных животных (*in vivo*): на мышах, крысах, морских свинках, собаках, обезьянах. При этом из сотен и тысяч веществ отбираются несколько наиболее активных препаратов, которые затем передаются на углубленные испытания. Если высокая активность вещества подтверждается, то его всесторонне изучают для определения токсичности и побочных эффектов, при отсутствии или незначительности которых проводятся клинические испытания на людях. После этого препарат начинают производить в промышленных масштабах и применять в лечебной практике.

Принцип машинного (расчетного) скрининга

Считается необходимым, чтобы все новые синтезированные вещества были подвергнуты первичным испытаниям. Однако к настоящему времени синтезировано уже несколько миллионов веществ и следует указать, что видов биологической активности и болезней насчитывают многие тысячи. Очевидно, что возможность испытывать все новые соединения на все нужные виды активности пока остается малореальной.

На помощь химикам и биологам приходит компьютерная техника, которая позволяет сегодня вместо испытания в эксперименте синтезированных веществ провести определение потенциала их биоактивности путем машинного анализа. Такой подход может быть основан на кластерном анализе большого массива уже известных лекарственных веществ, сгруппированных по их структуре или по видам проявляемой ими биоактивности.

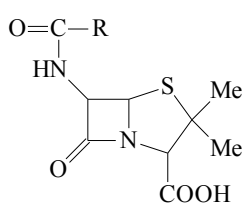
Другим типом машинного анализа может служить моделирование на компьютере механизма взаимодействия лекарственного вещества с биорецептором или иных эмпирических связей лекарства с биомишенями. Химику и биологу необязательно иметь вещество в руках, а достаточно лишь ввести в компьютер сведения о его строении. По окончании машинного анализа оператор получает рекомендации о целесообразности или нецелесообразности испытаний данного вещества на тот или иной вид активности. Подобное машинное «сито» (*скрининг*) экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске лекарственных веществ. Однако, выявление принципиально новых видов активности или новых видов фармакофорных группировок будет еще долгое время основываться на эксперименте и интуиции исследователя.

Копирование известных физиологически активных веществ. В качестве примера такого широко используемого синтетиками приема приведем разработку полного химического синтеза антибиотика левомецетина. Сначала левомецетин (хлорамфеникол) был выделен из культурной жидкости *Streptomyces venezuelae*. В настоящее время в промышленности его получают 10-стадийным синтезом из стирола.

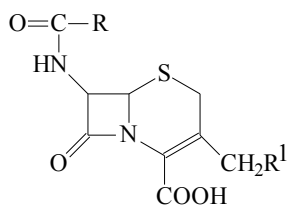
Принцип химического модифицирования структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ. Этот прием является интуитивным, умозрительным. С его помощью, исходя из аналогии двух близких по химическому строению структур, биоактивность уже известного вещества как бы переносят на новое соединение. Ожидают при этом, что биоактивность последнего окажется большей.

Первые попытки «конструирования» лекарств были предприняты в конце 19 века (1886) биохимиком Ненцки, который таким образом создал лекарство салол (фенилсалицилат), в молекуле которого к остатку салициловой кислоты он присоединил фенильный радикал (по реакции салициловой кислоты с фенолом).

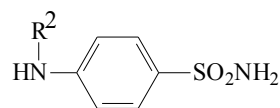
Также типичным примером может служить модификация структуры пенициллинов и цефалоспоринов по варьируемым радикалам R, что позволило получить многочисленные новые препараты с улучшенными антибиотическими свойствами. Другим ярким примером стала возможность химической модификации сульфаниламидов, которые кроме основного антибактериального действия имели побочный мочегонный эффект. В результате был создан новый класс сульфаниламидных диуретиков:



пенициллины
(оксациллин,
ампициллин,
ампиокс)



цефалоспорины
(цефазолин(кефзол),
цефотаксим,
цефалексин)



сульфаниламиды
(фуросемид, клопамид,
ксипамид, буфенокс)

Указанный прием широко и с успехом используется в настоящее время в синтезе многочисленных производных практически всех классов лекарственных веществ.

Принцип введения фармакофорной группы известного лекарственного вещества в молекулу нового вещества. **Фармакофорным** называют такой структурный элемент или фрагмент молекулы, который обеспечивает фармакологическую активность. Так, на основе азотистого иприта было получено семейство противораковых препаратов путем введения в различные вещества N,N-дихлордиэтиламинного или азиридинового фрагмента (например, сарколизин и др., которые рассмотрим подробно в лекции 8).

Принцип молекулярного моделирования

Этот подход в сочетании с рентгеноструктурным анализом позволяет установить стереохимические особенности молекулы лекарственного вещества и биорецептора, конфигурацию их хиральных центров, измерить расстояния между отдельными атомами, группами атомов или между зарядами в случае цвиттер-ионных структур лекарства и биорецепторного участка его захвата. Получаемые таким образом данные позволяют более целенаправленно проводить синтез биоактивных молекул с заданными на молекулярном уровне параметрами. Этот метод был успешно использован в синтезе высокоэффективных анальгетиков – аналогов морфина, а также для получения ряда лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему подобно природному нейромедиатору - гамма-аминомасляной кислоте.

Создание комбинированных препаратов

Одновременное действие компонентов разных лекарств в одном препарате – например, бисептоле (*бактриме*), представляющем собой комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола, - характеризуется синергизмом (усилением действия) при их сочетании. Это позволяет использовать лекарственные вещества в более низких дозах и тем самым снизить их токсичность. Одновременное использование указанных лекарственных веществ обеспечивает высокую бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам и применяется для лечения бактериальной дизентерии, бронхитов, инфекционных заболеваний мочевых путей.

Другой пример комбинированного препарата – сульфатон, включающий одновременно сульфонометоксин и триметоприм, представляет собой препарат с более высокой антибактериальной активностью, чем бактрим, из-за большей эффективности сульфонометоксина по сравнению с сульфаметоксазолом.

Еще один интересный пример - комбинация препаратов сульфазина и хлорида. Сульфазин, как и другие рассмотренные здесь 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*).

Методология комбинаторной химии

Этот принцип совмещения химии и биологии возник и стал быстро развиваться в 1990-х годах как часть общей стратегии открытия новых лекарственных веществ. Стратегия комбинаторной химии основана на недавней разработке нескольких революционных химических и биологических методов параллельного синтеза и испытания большого числа соединений. Была создана техника миниатюризации синтезов и биоиспытаний, позволяющая синтезировать в растворе (*жидкофазный синтез*) или на твердых подложках (*твердофазный синтез*) от сотен до нескольких тысяч новых (*родственных*) соединений в день (в количестве от 5 до 1000 мг) и быстро их тестировать в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ.

Поиск антиметаболитов (антагонистов естественных метаболитов) на основе исследования метаболизма лекарств

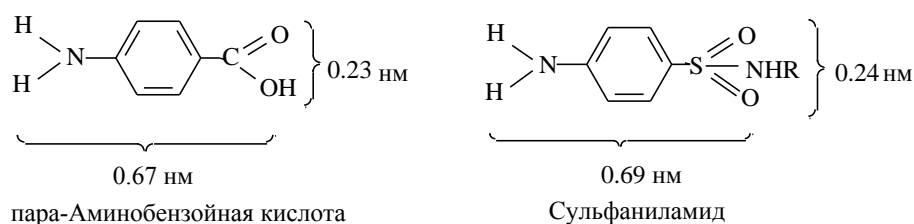
Некоторые лекарственные препараты обладают способностью метаболизироваться в организме человека с образованием более активных веществ. Широко известный анальгетик кодеин и полусинтетический наркотик героин метаболизируются в морфин, природный алкалоид опия.

Интересный факт был установлен учеными при изучении метаболизма широко известного препарата красного стрептоцида или пронтозила, который проявлял высокую активность против гемолитического стрептококка. Оказалось, что он в живом организме превращался в активное лекарственное вещество – сульфаниламид, а именно стрептоцид.

Дальнейшие испытания показали, что сульфаниламиды являются структурными геометрическими аналогами пара-аминобензойной кислоты и нарушают синтез фолиевой кислоты: фермент, ответственный за синтез последней, использует не саму аминобензойную кислоту, а её имитатор – сульфаниламид. Фолиевая кислота необходима для синтеза пуриновых оснований и последующего синтеза нуклеиновых кислот и, особенно, ДНК. Появление в среде производных сульфаниловой кислоты приводит к прекращению роста бактериальных клеток.

Интересно, что клетки животных не способны сами синтезировать фолиевую кислоту, и она должна поступать в их организм с пищей. Вместе с тем большинство бактерий не способны утилизировать фолиевую кислоту экзогенного происхождения и самостоятельно осуществляют необходимый для жизнедеятельности синтез фолиевой кислоты. Эта разница между бактериальными и животными клетками и является причиной избирательной токсичности сульфаниламидов.

Из представленных ниже формул видно, что сульфаниламиды являются антиметаболитами пара-аминобензойной кислоты:



Таким образом, сульфаниламиды являются бактериостатическими препаратами, которые ингибируют рост бактерий путем вмешательства в микробный синтез фолиевой кислоты. Точнее, сульфаниламиды блокируют биосинтетический путь синтеза фолиевой кислоты, конкурентно ингибируя опосредованное ферментом дигидроптероат синтетазой превращение пара-аминобензойной кислоты в фолиевую кислоту, что позволяет считать их антиметаболитами.

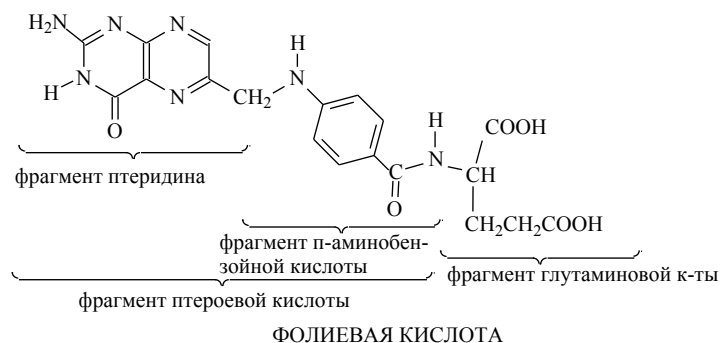
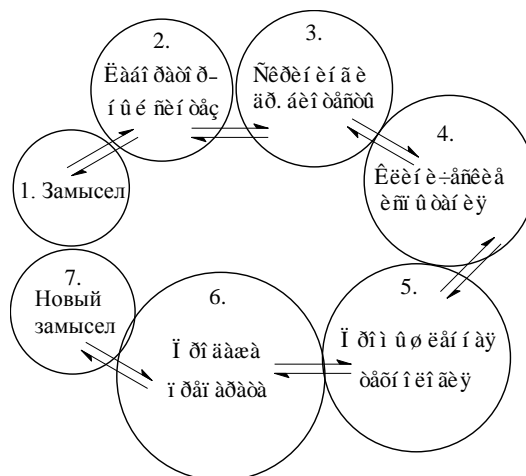


Схема разработки нового лекарственного препарата

Путь лекарственного вещества от замысла синтетика до выпуска готовой формы сложен, трудоемок и долг. Суммарные затраты при этом могут достигать многих десятков миллионов долларов. Схема разработки нового препарата включает следующие стадии:



На **первой стадии** проводится умозрительный или машинный перебор химических структур и выбор базовой потенциально активной структуры. На этой стадии создается замысел, что синтезировать, зачем и как. В разработке целевых структур участвуют специалисты по элементоорганической и органической химии, фармацевтической и биоорганической химии и химии природных и биологически активных соединений.

Они же осуществляют и **вторую стадию**, которая заключается в лабораторной разработке путей и методов синтеза целевого вещества и его близких структурных аналогов, их отборе по устойчивости, простоте получения, выходу, растворимости и технико-экономическим показателям.

Биотестирование на **третьей ступени** схемы – главное сито, на котором отбраковывается основная масса неактивных и малоактивных синтезированных соединений, и остаются для продолжения углубленных испытаний наиболее перспективные вещества, обладающие высокой физиологической активностью и не проявляющие при этом токсичности и других побочных эффектов.

Наиболее ответственной является **четвертая стадия** – клинические испытания на людях, в ходе которых подтверждается высокая лечебная эффективность лекарственного вещества и выясняется наличие или отсутствие неблагоприятных побочных эффектов при лечении больных. Третий и четвертый этапы наиболее длительны. В них принимают участие фармакологи, биологи, токсикологи и медики.

В случае положительных клинических испытаний лекарственное вещество получает официальный статус и передается на разработку технологии его промышленного синтеза – **пятую стадию**, которая является самой дорогостоящей, трудоемкой и энергоемкой. Осуществлением этой стадии занимаются технологи, инженеры, химики, экономисты.

С заводского производства лекарственное вещество поступает в продажу (**шестая стадия**).

Основные требования к лекарственным веществам

К лекарственным веществам предъявляют многочисленные жесткие **требования**. Прежде всего, лекарственное вещество должно обладать **высокой активностью, избирательностью и продолжительностью лечебного действия**. Оно должно быть **нетоксичным** и не должно вызывать нежелательных побочных эффектов. Кроме того, лекарственное вещество должно быть высокочистым и иметь высокую стабильность при хранении. Себестоимость его производства не должна быть слишком высокой. Наконец, оно должно быть доступным, а доходность при его реализации на фармацевтическом рынке – достаточно высокой. Все эти факторы определяют время жизни данного препарата среди применяемых в медицинской международной практике аналогично действующих лекарственных веществ.

Изучению токсических свойств потенциального лекарственного вещества уделяют в настоящее время самое серьезное внимание. Это в значительной мере удлиняет сроки создания препарата в лаборатории до его массового производства и начала применения (до 7 – 10 лет).

Стадии биологического изучения лекарственных веществ

В настоящее время каждое потенциальное лекарственное вещество проходит **три стадии** изучения: **фармацевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую**.

На первой стадии устанавливают наличие полезного действия лекарственного вещества, после чего оно подвергается доклиническому изучению других показателей. Прежде всего, определяется **ЛД₅₀ - острая токсичность**, т.е. смертельная доза для 50% подопытных животных (ЛД₅₀ выражается в мг лекарственного вещества на кг живого веса). Затем выясняется токсичность в условиях длительного (несколько месяцев) введения лекарственного вещества в терапевтических дозах (которые обычно в 20 и более раз должны быть ниже ЛД₅₀). При этом наблюдают возможные побочные эффекты и патологические изменения всех систем организма.

После острой токсичности необходимо определение **хронической токсичности** лекарственного препарата. Данное исследование проводят при ежедневном введении лекарства в течение определенного времени в трех дозах: 1) близкой к терапевтической; 2) предполагаемой терапевтической; 3) максимальной терапевтической. В течение эксперимента снимают следующие показатели: объем потребления животным корма и воды; динамику изменения массы тела, изменение общего состояния и поведения; гематологические и биохимические показатели и другие параметры.

После завершения эксперимента по определению острой и хронической токсичности проводят патоморфологические и гистологические исследования внутренних органов, мозга, костей, глаз подопытных животных.

На заключительном этапе исследований устанавливают *специфическую токсичность* испытываемого вещества: его алергизирующее, иммунотоксическое действие; канцерогенность, мутагенность, эмбриотоксичность; гонадотоксичность и так далее.

После окончания проверки всех видов токсичности составляется протокол, который включает параметры эксперимента и заключение о токсичности испытываемого вещества.

Только после этого этапа лекарственное средство может быть допущено к клиническим испытаниям. Они включают в себя систематическое изучение исследуемого препарата на людях в целях проверки его лечебного действия или выявления нежелательных реакций, а также изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма для определения его эффективности и безопасности.

Первый этап клинических испытаний лекарственного средства осуществляется на 30 – 50 добровольцах. Следующий этап – расширенные испытания на базе 2 – 3 клиник с привлечением большого числа (нескольких тысяч) больных. При этом у больных исследуются кровь, моча и др.

Клинические испытания являются наиболее ответственным и важным этапом изучения нового лекарственного препарата. Именно на основании результатов клинических испытаний решается судьба нового лекарства.

На второй стадии – фармакокинетической (фармакокинетика как часть науки фармакологии зародилась в 1960-х годах) – изучают судьбу лекарственного вещества в организме: пути его введения и всасывания, распределение в биожидкостях, проникновение через защитные барьеры, доступ к органу – мишени, пути и скорость биотрансформации (расщепление лекарственного вещества на метаболиты происходит в основном в печени), пути выделения из организма (с мочой, калом, потом и дыханием).

Методы введения лекарственного вещества в организм разделяют на:

- 1) **энтеральные** (от греч «энтерон» - желудочнокишечный тракт, ЖКТ) – через нос (интраназально), через рот (перорально) или через прямую, 12-перстную кишку;
- 2) **парэнтеральные** (минуя ЖКТ) – подкожные, внутримышечные, внутривенные инъекции, ингаляционный путь и введение лекарства через поверхность кожи.

На третьей – фармакодинамической – стадии изучаются проблемы распознавания лекарственного вещества (или его метаболитов) мишенями и их последующего взаимодействия.

Мишенями могут служить органы, ткани, клетки, клеточные мембраны, ферменты, нуклеиновые кислоты, регуляторные молекулы (гормоны, витамины, нейромедиаторы и т.д.), а также биорецепторы.

Рассматриваются вопросы структурной и стереоспецифичной комплементарности взаимодействующих структур. Взаимодействие между лекарственным веществом и рецептором или акцептором, приводящее к активации (стимулированию) или дезактивации (ингибированию) биомишени и сопровождающееся ответом организма в целом, в основном обеспечивается за счет слабых связей – водородных, электростатических, ван-дер-ваальсовых и гидрофобных.

Совсем недавно возникла наука *фармакогенетика* – часть фармакологии, изучающая зависимость лечебных и токсических эффектов одного и того же лекарственного вещества не только от пола и возраста больных, но и от их генетических особенностей и, в частности, от их этнической принадлежности.

Лекция 4

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Зависимость биологического действия от некоторых физических и химических свойств лекарственных веществ

В настоящей лекции рассматриваются некоторые обобщения, которые могут быть сделаны относительно влияния различных групп элементов на физиологическое действие химических соединений. Эти обобщения могут служить лишь приблизительным указанием на те эффекты, которые можно ожидать в результате введения в молекулу нового элемента, радикала или группировки, действительный же результат должен быть в каждом конкретном случае испытан экспериментально. Также будет рассмотрена зависимость биодействия лекарств от их физических и химических свойств.

Влияние алкильных групп

Очень токсичные соединения, в общем, несколько утрачивают интенсивность своего действия, если к ним присоединяют простые алкильные группы. Например, при замещении алкильными радикалами водорода в HCN получают нитрилы RCN и изонитрилы RNC, которые становятся токсичными в организме только в результате отщепления HCN (Шмидеберг, 1886 год). Вызывает сомнение справедливость этого заключения Шмидеберга, по существу исключая какое-либо своеобразие фармакологического действия нитрилов. Точно также окись какодила (Шмидеберг ее рассматривает как As_2O_3 , где два атома кислорода замещены на четыре метильные группы) $(CH_3)_2As-O-As(CH_3)_2$ не обнаруживает действия, характерного для As_2O_3 , до тех пор, пока соединение не разрушится в организме.

Существует, однако, много различных эффектов, заслуживающих специального внимания. Судорожные свойства аммиака ослабевают при введении метильных групп: триметиламин лишен судорожного действия. В случае анилина замещение атома водорода аминогруппы ведет, так же как и в аммиаке, к ослаблению судорожной деятельности; в то же время замещение водорода на метильную группу в кольце усиливает судорожную активность.

Во многих случаях замещение водорода в гидроксильной группе на метильную группу снижает физиологическую активность. Например, пирокатехин активнее гваякола, а о-метоксибензойная и анисовая кислоты менее активны, чем салициловая кислота (метилирование в орто- и пара- положении). С другой стороны, в некоторых случаях при мета-метилировании гидроксильной группы токсичность соединений возрастает. Так, например, диметиловый эфир резорцина значительно токсичней, чем сам резорцин.

Существует значительная разница между действием этильной и метильной групп на центральную нервную систему, к которой этильные группы, по-видимому, имеют особое сродство. К этому же заключению приводит интересный экспериментальный факт, заключающийся в том, что определенные красители, содержащие диэтиламиногруппу - $N(C_2H_5)_2$, способны прокрашивать нервные волокна, тогда как соответствующие красители, содержащие диметиламиногруппу - $N(CH_3)_2$, этой способностью не обладают (Эрлих и Михаэлис).

Другим примером различия между метильной и этильной группами являются свойства пара-этоксифенилмочевины $C_2H_5OC_6H_4NHCONH_2$. Это соединение в 200 раз

слаще сахара, в то время как соответствующее метильное производное $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCONH}_2$, безвкусно.

Введение в соединения фенильной группы часто ведет к значительным изменениям их физиологической активности, однако этот эффект в различных случаях весьма неодинаков и не подчиняется каким-либо общим правилам.

Влияние гидроксильных групп

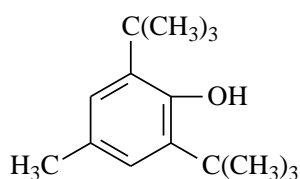
Введение гидроксильных групп в алифатические соединения обычно приводит к ослаблению биологической активности, причем степень этого ослабления пропорциональна числу введенных групп. Так, например, из спиртов, обладающих наркотическими и токсическими свойствами, при этом получают неактивные соединения – глицерин, маннит и т.д.

Из весьма активных альдегидов - менее активны альдолы, как например, соединение $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHO}$, а при введении большего числа гидроксильных групп образуются полностью неактивные альдозы - в частности, глюкоза $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CHO}$. Подобные эффекты наблюдаются во многих других соединениях: так, кофеин теряет свое биологическое действие при переходе в оксикофеин.

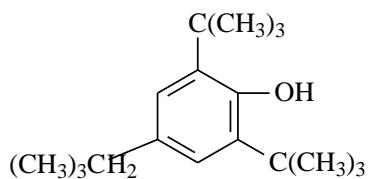
Исключение составляет этиленгликоль, являясь более токсичным, чем алкоголь или глицерин, но это связано с его частичным превращением в организме в щавелевую кислоту.

Введение OH -групп в ароматические соединения обычно ведет к повышению физиологической активности и токсичности. Так, при введении гидроксильной группы в молекулу бензола значительно возрастает его токсичность, и одновременно появляются хорошо известные для фенола сильные антисептические свойства. Введение OH -группы в структуру более инертного ароматического вещества – бензойной кислоты – также сопровождается повышением ее биологической активности: *o*-оксибензойная (салициловая) кислота обладает выраженными лечебными свойствами, например, при ревматизме.

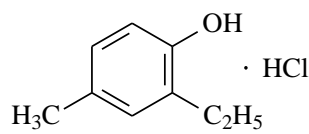
В последние годы большой интерес вызвали различные стерически загруженные фенолы, пиридоны и другие подобные им ароматические спирты используемые в медицинской практике в качестве антиоксидантов:



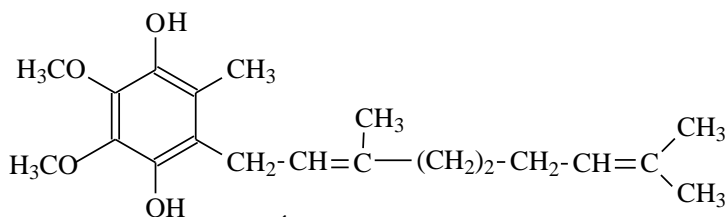
Антиоксидант



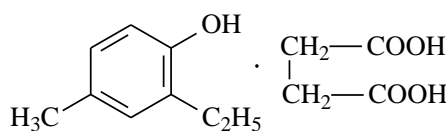
2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилфенол



2-Этил-4-метилфенол



2,4,6-Триметилфенол



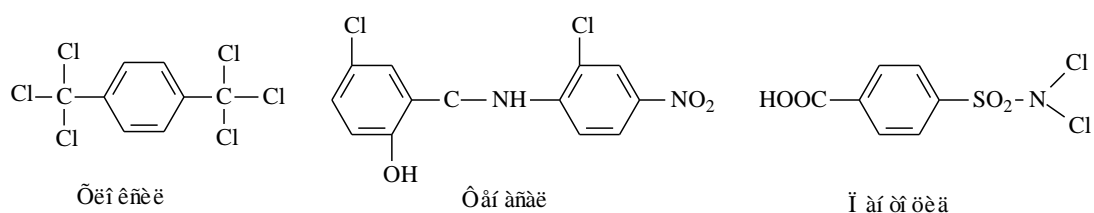
2-Этил-4-метилфенол

Эффект галогенов в органических соединениях

Наиболее важный эффект введения хлора в молекулу алифатических соединений заключается в усилении их наркотического действия, угнетающего действия на сердце и кровеносные сосуды. Наркотическое действие и понижение кровяного давления – это главные эффекты хлорсодержащих соединений. Иллюстрацией зависимости наркотических свойств и токсичности хлорсодержащих соединений от числа атомов хлора в молекуле могут служить хлорпроизводные глицерина. Сам глицерин инертен, но его хлоргидрины обладают наркотическим и сосудорасширяющим действием. Эти эффекты наиболее сильно выражены у 1,2,3-трихлорпропана $\text{CH}_2\text{ClCHClCH}_2\text{Cl}$ и слабее всего проявляются у монохлоргидрина $\text{CH}_2\text{ClCHONCH}_2\text{OH}$.

Этот же факт наблюдается в ряду хлорзамещенных метана (хлорметан CH_3Cl , дихлорметан CH_2Cl_2 , хлороформ CHCl_3 и четыреххлористый углерод CCl_4), в которых вместе с увеличением числа атомов хлора в соединении возрастают их наркотическая активность и токсичность. Тетрахлорэтан и многие более высокохлорированные производные пропана и бутана сильно токсичны и вызывают поражение печени.

Введение хлора в органическую молекулу резко повышает ее антисептические свойства, за счет выделения активного хлора. На этом основано и антипаразитарное и антигельминтное действие препаратов:



Введение галогена в бензольное кольцо приводит к повышению общей токсичности соединения. Между бром- и хлорпроизводными как алифатического, так и ароматического рядов имеется большое сходство. Органические йодсодержащие соединения отличаются от соединений, содержащих в своей молекуле другие галогены, более высокой антисептической активностью и менее выраженными наркотическими свойствами (сравним хлороформ, бромформ и йодоформ).

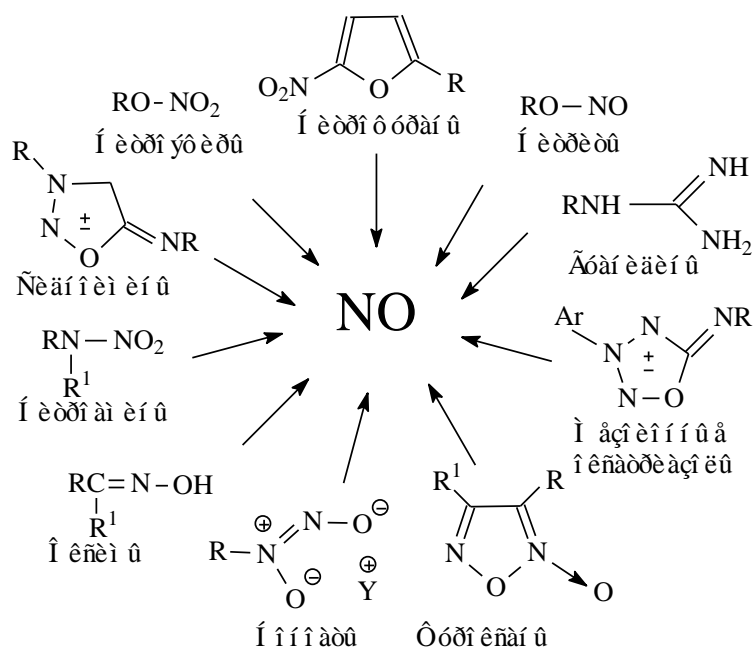
Влияние нитро- и нитрозогрупп

Введение в молекулу нитро- (NO_2) или нитрозогрупп (NO) ведет, в общем, к заметному повышению токсичности независимо от того, замещают ли эти группировки атом водорода, присоединенный к углероду или к кислороду.

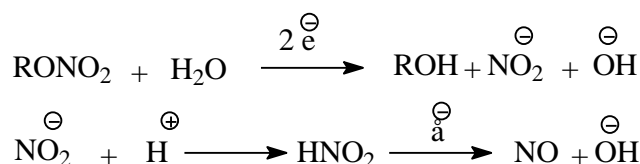
За последние 20 лет в биохимии произошли события, повлекшие за собой фундаментальные изменения наших представлений о функционировании самых различных биологических систем. Было обнаружено, что такое низкомолекулярное соединение, как оксид азота – NO является одним из универсальных и необходимых регуляторов функций метаболизма, а также уникальной сигнальной молекулой, посредством которой клетки могут обмениваться информацией. Оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов, функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, регулируя деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Широта биологической активности NO весьма велика. Поэтому в 1992 году в журнале «*Science*» NO была названа молекулой года, а в 1998 году трое американских фармакологов *F. Murad*, *L.J. Ignarro* и *R. Furchgott* были удостоены Нобелевской премии в области медицины за выяснение роли NO в функционировании кровеносной системы. Количество обзорных и оригинальных публикаций, посвященных проблеме NO, ежегодно возрастает лавинообразно.

На сегодняшний день в медицине используется целый ряд лекарственных средств, активность которых обоснованно связывают с их способностью высвобождать оксид азота:

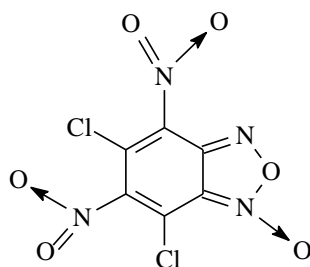


Важно отметить, что трансформация нитратов в NO требует процесса восстановления, которое вероятно, и *in vivo* и *in vitro* протекает по следующей схеме с переносом электронов:



Алифатические нитриты вызывают расширение сосудов, и поэтому они применяются для понижения кровяного давления. Этот эффект ослабляется вместе с уменьшением длины углеродной цепи от амилнитрита к метилнитриту. Все нитриты действуют одинаково; при этом вторичные и третичные нитриты действуют сильнее, чем первичные, вероятно, вследствие того, что они легче гидролизуются с образованием спирта и азотной кислоты. Аналогичное действие оказывают также сложные эфиры азотной кислоты: нитроглицерин, нитросорбит, эринит и эритриттетранитрат.

Одним из новых и интереснейших классов гетероциклических соединений, являются нитрозамещенные бензофуоксаны, которые проявляют широкий спектр биологической активности, являясь донорами NO, и рассматриваются как пролекарства, реализующие свою биологическую активность через группу посредников внутри клетки - считается, что это связано с тиолсодержащими аминокислотами:



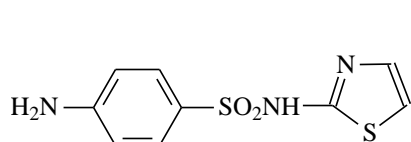
5,7-Дихлор-4,6-динитробензофуросан

Высвобождение оксида азота в этих соединениях может происходить как за счет скрытых нитрогрупп пятичленного фуросанового кольца, так и благодаря нитрогруппам бензольного кольца. Таким образом, создание новых генераторов оксида азота является новым, перспективным и целесообразным направлением создания эффективных лекарственных средств.

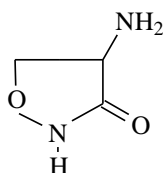
Введение нитрогруппы в ароматические соединения обычно повышает их токсичность: например, нитробензол, нитронафтол и нитротииофен токсичнее, чем исходные соединения, из которых они получены.

Влияние основных азотсодержащих групп

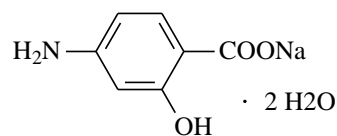
Очень большой интерес привлекли эксперименты, в которых изучали влияние введения аминогруппы в бензольное ядро, так как получившиеся при этом соединения создали основу для синтеза большого числа жаропонижающих, анальгезирующих и антибактериальных средств:



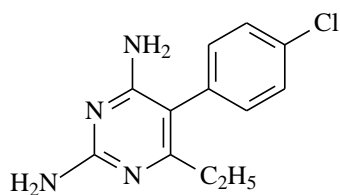
Í î ðñóëüð àçí ë



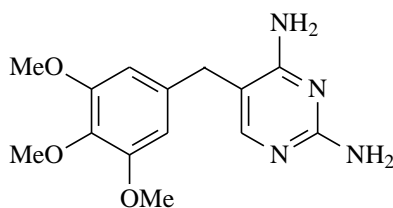
Öèëëî ñãðëí



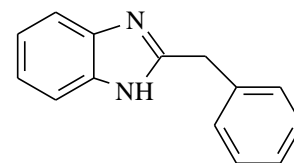
Í àðààì èí î ñãëëëëèàðð
í àððëý (Í ÆÑÉ)



Öëî ðëãèí



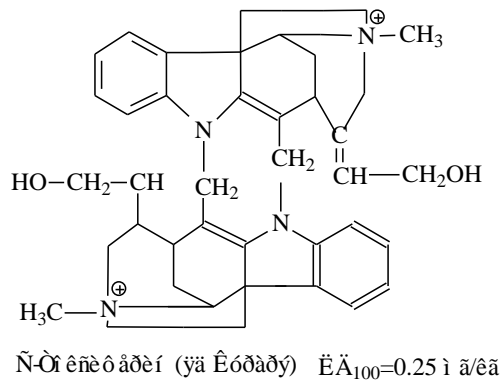
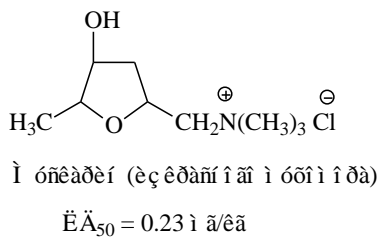
Öðëì àðì î ðëì



Æëààçí ë

Присоединение второй аминогруппы к бензольному кольцу ведет к возрастанию токсичности. Вещества, содержащие в своей молекуле третичный атом азота, часто являются малотоксичными или лишенными какой-либо токсичности. Во многих случаях при превращении третичного азота во вторичный получают высокоактивные соединения.

При превращении соединений с третичным атомом азота в четвертичные аммониевые основания у них появляются курареподобные свойства:



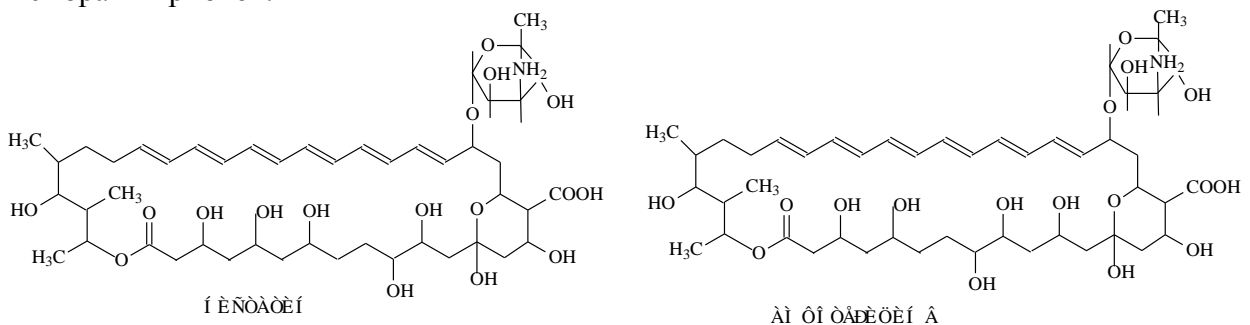
Действие кислотных группировок

Введение в молекулу кислотных группировок вызывает значительное ослабление или полное исчезновение биологической активности. Фенол C_6H_5OH ядовит, но фенолсерная кислота $C_6H_5OSO_2OH$ почти безвредна. Морфин обладает очень высокой биологической активностью, морфинсерная кислота совершенно лишена активности. Анилин, который токсичнее бензола, становится практически безвредным при присоединении к нему карбоксильной группы; *n*-аминобензойная кислота хорошо переносится организмом. Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола снижает токсичность. Препараты бензойной кислоты, в частности ее натриевую соль, применяют в качестве лекарственного средства.

Влияние ненасыщенности

Ненасыщенные соединения обычно бывают более токсичными, чем их насыщенные аналоги, что находится в соответствии с их более высокой химической реакционной способностью. Например, пропиловый спирт $CH_3CH_2CH_2OH$ оказывает слабое наркотическое действие и вызывает отравления, но в умеренных дозах он не ядовит. В то же время аллиловый спирт $CH_2=CHCH_2OH$ обладает сильными токсическими свойствами, не проявляя наркотического действия вообще. Необходимо отметить, что ненасыщенные спирты отличаются высокой токсичностью.

Целесообразно указать на использования ненасыщенности полиеновых систем в антимикотических препаратах, которые способны разрушать цитоплазматические мембраны грибов:



С одной стороны, нельзя отрицать существования многих исключений из приведенных зависимостей, связывающих биологическую активность с грубыми элементами химической структуры; с другой стороны, широкие обобщения оказались полезными при синтезе многих лекарств, и, несомненно, окажутся полезными в будущем для приближенного предсказания ожидаемого характера активности вновь синтезируемых соединений.

Зависимость биологического действия от некоторых физических и химических свойств лекарственных веществ

Следует указать, что главной задачей химика - исследователя является изыскание возможности построить такую структуру, которая была бы способна к взаимодействию с теми участками биологической системы, которые отвечают за определенные физиологические эффекты. С этой точки зрения, в первую очередь следует рассмотреть некоторые свойства таких систем, которые в общем виде можно определить как *рецепторные системы*. Что же такое рецепторы? Определение, данное еще П.Эрлихом, довольно хорошо соответствует современным понятиям – *это небольшой химически определенный участок (на большой молекуле протоплазмы), в норме участвующий в питании и метаболизме клетки и способный, кроме того, связывать лекарственные вещества*.

А. Альберт в книге «Избирательная токсичность» дает более общее определение: *«Рецептором мы называем такую активную группировку в молекуле протоплазмы, к которой присоединяется чужеродная группа»*. Другими словами, эти рецепторы представляют собой материальные субстраты чувствительности и реактивности клеток.

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. Ниже приведем лишь краткую информацию на эту тему, более подробно данные аспекты будут изложены в *Лекции 4*.

Еще в 1937 году немецкий ученый А. Кларк показал, что связывание вещества с рецептором количественно описывается законом действия масс и взаимодействие лекарство-рецептор, как правило, не обусловлено образованием прочных ковалентных связей. Более частыми и значимыми являются более слабые взаимодействия, обусловленные образованием координационных связей, ион-ионного и ион-дипольного связывания, водородных и Ван-дер-Ваальсовых связей, образованием комплексов с переносом заряда. Энергия этих связей порядка 5 ккал/моль, в то время как ковалентные связи – это > 50 ккал/моль.

Что же 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 расстоянием энергия этого взаимодействия резко падает.

Необходимо отметить, что примеры ковалентного связывания тоже известны. Так, пенициллины, действуя на мембранно-связанную транспептидазу цитоплазматической мембраны бактерий, необратимо ингибируют ее путем ацилирования за счет раскрытия β -лактамного кольца. Необратимые эффекты, связанные с образованием ковалентных связей, наблюдаются также при воздействии фосфорорганических соединений (ФОС) на ацетилхолинэстеразу.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что химическая структура молекулы является далеко не единственным фактором, влияющим на биологическую активность лекарственного препарата. Даже если выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы лекарственное вещество могло быть еще и перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. Для этой цели нужно, чтобы лекарственное вещество обладало комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих распределение вещества в организме.

Биологическая активность конкретного препарата, или точнее, биологический ответ организма на это соединение, зависит от суммы очень большого числа факторов:

проницаемости вещества через липидный слой мембран, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и других.

Биологический ответ организма на лекарство, прежде всего, зависит от его растворимости, которая обуславливает распределение вещества в этом организме и во многом определяет фармакокинетические свойства лекарственного препарата. Растворимость оказывает существенное влияние на проникновение препарата из кишечника в кровь, то есть на такие процессы, как всасывание, фильтрация, диффузия и другие.

Для учета влияния растворимости определенную ориентировку при синтезе биологически активных веществ может дать установленная общая закономерность о воздействии тех или иных радикалов (атомных групп) на *гидрофильность* или *гидрофобность* (липофильность) вещества. Показано, что сродство к воде уменьшается при введении функциональных групп и радикалов в такой последовательности:

карбоксильная > гидроксильная > альдегидная > кетогруппа > аминогруппа > иминогруппа > амидогруппа > имидогруппа (*гидрофильные группы*) и метил > метилен > этил > пропил > высший алкил > фенил (*гидрофобные радикалы*).

Необходимо отметить, что водная среда в организме предъявляет определенные требования к структуре биологически активных веществ, молекулы которых должны обладать определенными *гидрофильно-гидрофобными свойствами*. Последние определяют возможность их распределения между водой и липидами, а, следовательно, взаимодействия с ферментами и рецепторами, проникновение вещества через мембраны к клеткам тканей. Параметром гидрофобности является логарифм коэффициентов распределения лекарственных веществ в системе «октанол – вода» ($\lg P$). Этот параметр известен для многих лекарственных веществ и имеет среднее значение у снотворных – 1.33, анальгетиков – 0.83, антибиотиков – 0.27, сульфаниламидов – 0.13 и так далее. Таким образом можно систематизировать все известные фармакотерапевтические группы. Их представители распределяются в широком интервале: от чрезвычайно гидрофобных до чрезвычайно гидрофильных веществ.

Скорость всасывания препарата зависит также от *pH среды*. Ионы водорода и гидроксиды практически не могут проникать в клетки. Препятствием служит их высокая реакционная способность - взаимодействие с концевыми химическими группами, локализованными на поверхности клетки. Исходя из этого, изменяя pH среды при пероральном введении лекарства, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения лекарственного препарата в клетку.

Кислоты и щелочи оказывают на ткани раздражающее и прижигающее действие, являющееся следствием образования альбуминатов. Сила действия возрастает с увеличением степени диссоциации кислоты.

В медицинской практике применяют значительное количество веществ – *амфолитов*, то есть химических соединений, в молекулах которых одновременно присутствуют основная и кислотная группировки. Число таких препаратов растет. Среди них значительное количество кислот или их производных (никотиновой, цинхониновой), аминокислот (метионин, аминолон), алифатических и гетероциклических амидов, производных 4-оксипиридина, 4- и 8-оксихинолина (хинозол, энтеросептол) и другие.

Молекулярная масса является одним из факторов, влияющих на фармакологическую активность. Так, алифатические углеводороды и спирты по мере увеличения молекулярной массы снижают свою активность и токсичность. Полимеры в зависимости от молекулярной массы нередко настолько меняют своё фармакологическое действие, что оно становится противоположным действию исходных мономеров.

Важно учитывать и *поверхностное натяжение* в растворах лекарственных препаратов, так как такие фундаментальные физико-химические параметры также оказывают влияние на их биологическую активность. Установлена, например, корреляция между поверхностным натяжением и наркотическим действием некоторых веществ.

Необходимо отметить, что каждый из рассмотренных факторов сам по себе не является определяющим в биологическом действии лекарств. Они находятся во взаимосвязи между собой и в зависимости от химической структуры и других параметров. Многообразие же факторов, влияющих на фармакологический эффект, усложняет процесс изыскания новых лекарственных препаратов. Тем не менее, современные методы исследования позволили наметить пути решения этой проблемы.

Связь между строением и биологической активностью

Химическое пространственное строение вещества определяет наличие у него биоактивности. Однако ее уровень (эффективность действия) может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов.

Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей водорастворимостью, так как они переносятся в организме главным образом кровяным током, что благоприятствует созданию концентрации, достаточной для проявления фармакологического действия.

Многие лекарственные вещества должны иметь хорошую липофильность (*растворимость в жирах*) и обладать способностью проникать через клеточные полупроницаемые мембраны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма. Препараты, действующие на центральную нервную систему, должны свободно переходить из крови в спинномозговую жидкость и мозг, т.е. преодолевать гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг от проникновения в него чужеродных веществ, растворимых в крови.

Другим барьером для проникновения лекарственных веществ из крови к тканям органа-мишени являются стенки капилляров. Для большинства лекарственных веществ не очень высокой молекулярной массы этот барьер преодолим.

Существует еще один барьер - плацентарный, отделяющий организм матери от плода. Он обычно легко проницаем для лекарственных веществ, а это опасно. В целом лекарственная молекула, кроме основной фармакофорной группы, должна содержать гидрофильные и (или) липофильные фрагменты (быть сбалансирована по ним), чтобы осуществлялся нормальный перенос к соответствующей системе организма.

При конструировании лекарственного препарата стараются учитывать приведенные выше факты, вводя соответствующие химические группировки в потенциальное лекарственное вещество.

Так, введение в структуру фенольных группировок, карбоксильных или сульфогрупп, основного или аммонийного атома азота (четвертичная соль) улучшает водорастворимость органической молекулы лекарственного вещества, изменяет ее основность или кислотность, и как следствие усиливает, ее действие.

Наличие *n*-алкильных цепей, их удлинение, а также введение галогенов, наоборот, повышает липофильность лекарственных веществ (растворимость в жировых тканях, которые могут служить лекарственным депо) и облегчает их прохождение через мембраны. Разветвленные алкильные заместители и присутствие атомов галогенов затрудняет метаболизм (в частности биоокисление) лекарственных веществ. Циклоалкильные группировки улучшают связываемость с биорецептором за счет ван-дер-ваальсовых сил.

Использование лекарственных веществ с биоактивной спиртовой группой или карбоксильной группой в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы лекарственного вещества, улучшает проявление фармакологической активности и замедляет биодекарбоксилирование.

Биологические системы при действии на них синтетических лекарственных веществ часто не делают различия между веществами, в которых вместо, например, бензольного кольца присутствует пиридиновое, вместо фуранового – пиррольное или тиофеновое, т.е. замена одного плоского ядра на другое не сказывается существенным образом на полезном биодействии. Поэтому подобные замены могут составлять часть стратегии при дизайне синтетических лекарственных веществ для изменения полярности молекулы, введения различных заместителей в ароматическое кольцо (эта задача облегчается в случае замены бензольного кольца на π -избыточный гетероцикл), в целях усиления взаимодействия лекарственного вещества со специфическим рецептором и улучшения фармакологического действия препарата. Однако следует иметь в виду возможность изменения и стабильности лекарственного вещества.

К настоящему времени выявлен ряд фармакофорных групп, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества «прививает» ему нужную биоактивность. Например, наличие фенольной группировки может сообщать веществу антисептические свойства. Введение карбамидного фрагмента способствует проявлению снотворного эффекта. Диарил(аминоалкил)метановая группировка ответственна за антигистаминное действие. Следует отметить, что такие приемы генерирования активности потенциального лекарственного вещества не являются абсолютными и часто не могут обеспечить ожидаемого эффекта.

При создании новых лекарственных веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь в виду, что различные энантиомеры могут обладать различным, и даже противоположным биодействием.

Необходимо отметить некоторые современные приемы по пролонгированию действия лекарств. Обычно лекарство состоит из собственно лекарственного вещества (активное начало) и компонентов лекарственной формы, используемых для удобства введения препарата в организм (таблетки, порошки, капсулы, мази, растворы). Так как большинство лекарственных средств быстро подвергается метаболизму и биомишени достигает лишь десятая доля введенного препарата, постоянно ведутся работы по созданию таких лекарственных форм, которые обеспечивали бы длительную и равномерную подачу лекарственного вещества в кровоток больного. В одном из новых эффективных направлений используются биосовместимые полимерные материалы, к которым привито (присоединено) лекарственное вещество. Введение лекарства подобным образом, улучшает фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата, значительно пролонгируя его действие и позволяя контролировать его подачу в организм, благодаря замедленной диффузии лекарства из места введения.

Так, за счет комплексообразования поли-N-винилпирролидона с некоторыми антибиотиками созданы пролонгированные формы последних.

В накожных терапевтических системах используют замедленную диффузию лекарства из раствора, расположенного между наружной непроницаемой мембраной и внутренней, медленно проницаемой микропористой мембраной, изготовленной из эфиров целлюлозы или полипропилена. На основе растворов тринитроглицерина в сополимере 2-гидроксиэтановой и 2-гидроксипропановой кислот получено новое средство от стенокардии тринитролонг, прикрепляемое к десне.

Направленный синтез лекарственных препаратов с заданными свойствами является в настоящее время одним из самых приоритетных направлений современной теоретической и синтетической органической химии. Будущее, безусловно, за ним.

Лекция 5

ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Жизнь – это динамическая самоорганизация сложных молекул, использующих энергию каталитических процессов пищевых веществ для постоянного возобновления структур организма и самовоспроизводства

Понимание химических процессов, лежащих в основе болезни, помогает направленному поиску способов ее лечения и синтезу адекватных лекарственных форм. Поэтому лучшие из лучших врачей всегда уделяли обоснованное внимание химическим вопросам медицины.

Химия (молекулярный уровень Природы) - это наука о составе, строении, свойствах, превращениях веществ и явлениях, их сопровождающих. Все в Природе представляет собой различные виды движущейся материи. Как известно, движение – форма существования материи. Превращения веществ и сопровождающие их явления – сущность химической формы движения материи, которая определяется взаимодействием электронных оболочек атомов и молекул. Изучая Природу в различных проявлениях, ученые-химики накопили большое число фактов и наблюдений. Обобщение этих данных привело к установлению закономерностей между явлениями и дало возможность проникнуть в их сущность, создавать научные теории. Таким образом, в результате многовековой практической деятельности естествоиспытателей формировалась химическая наука, уходящая своими корнями в таинственную алхимию.

Принцип действия лекарственных веществ. Транспорт через плазматическую мембрану. Строение клетки. Типы и функции мембран

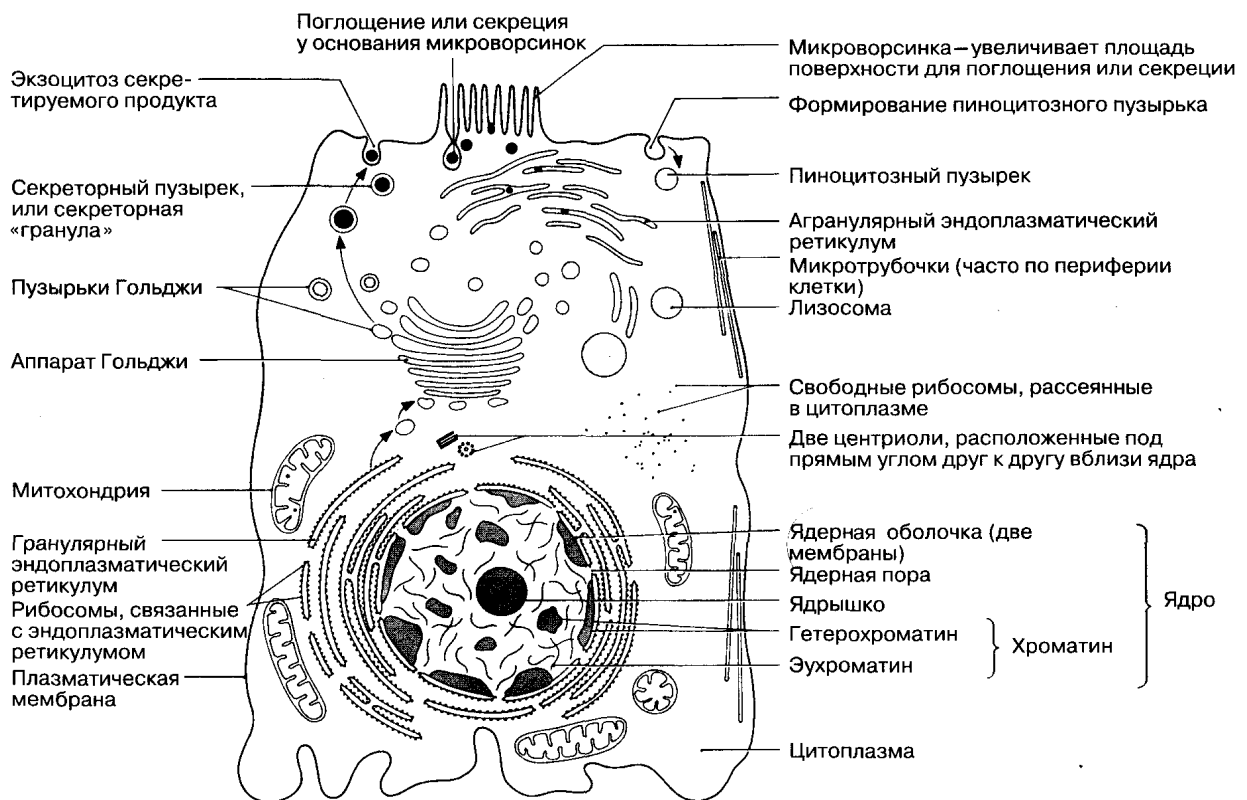
Основная наука, которая изучает взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека и животных это – **фармакология** (от греч. *pharmakon* – лекарство). Первые сведения по фармакологии содержатся еще в древнеегипетских папирусах, трудах Гиппократ (460 – 370 г. до нашей эры), Диоскорида (1 век) и многих других. В 16 веке Парацельс развил представления о дозировке лекарств. Однако экспериментальная фармакология получила свое развитие только с середины 19 века. Что касается современной фармакологии, то она включает в себя: учение о всасывании, распределении и биотрансформации лекарств в организме; о биохимических механизмах их действия; изучение лекарственных препаратов в клинической практике. Необходимо отметить, что фармакология, как наука, тесно связана с **фармацевтической химией**, занимающейся вопросами изыскания (направленный синтез), получения, исследования, изготовления устойчивых форм, хранения и отпуска лекарственных форм. Две эти дисциплины составляют единую науку о лекарствах.

Основными разделами фармакологии являются:

1. **фармакодинамика** – изучает биологические эффекты лекарств в организме;
2. **фармакокинетика** – изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (выделения) лекарственных веществ.

Очевидно, что для проявления эффекта лекарства важную роль играет возможность доставки их к «месту действия», проблема их накопления, деградации (метаболизма) и выведения из организма. Важнейшим условием для осуществления такого поступления лекарств к системам, воспринимающим их в качестве лигандов, является их способность проникать через различные мембраны, «охраняющие» клеточное пространство от чужеродных соединений. Очень важно, что на мембранах

располагаются рецепторные участки для распознавания гормонов, нейромедиаторов или других химических веществ, поступающих из окружающей среды или из других частей самого организма. Все **клетки** окружены тонкой липопротеиновой мембраной, которая фактически контролирует проникновение в цитоплазму различных веществ, то есть регулирует обмен между цитоплазмой и окружающей средой:



Ультраструктура обобщенной животной клетки (электронный микроскоп).

Тонкая структура животной клетки, выявляемая при помощи электронного микроскопа, называется ультраструктурой. Приведем характеристику всех компонентов клеток.

Плазматическая мембрана – это трехслойная структура («сэндвич») – один светлый слой между двумя темными. Представляет из себя избирательно проницаемый барьер, регулирующий обмен между клеткой и средой.

Ядро – это самая крупная органелла клетки, заключенная в оболочку из двух мембран, пронизанную ядерными порами. Содержит ядрышко и хроматин. Хромосомы содержат ДНК – вещество наследственности. ДНК состоит из генов, регулирующих все виды клеточной активности. Деление ядра лежит в основе размножения клеток, а следовательно, и процессе воспроизведения. В ядрышке образуются рибосомы.

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) – это система уплотненных мембранных мешочков – цистерн – в виде трубочек и пластинок. Образует единое целое с наружной мембраной ядерной оболочки. Если поверхность ЭР покрыта рибосомами, то он называется гранулярным (шероховатым). По цистернам такого ЭР транспортируется

белок, синтезированный на рибосомах. Агранулярный (гладкий) ЭР (без рибосом) служит местом синтеза липидов и стероидов.

Рибосомы – это очень мелкие органеллы, состоящие из двух субчастиц – большой и малой. Содержат белок и РНК приблизительно в равных долях. Рибосомы, обнаруживаемые в митохондриях, еще мельче. Основная функция рибосом – это место синтеза белка.

Митохондрии окружены оболочкой из двух мембран; внутренняя мембрана образует складки (кристы). Внутри содержится матрикс, в котором находятся небольшое число рибосом, одна кольцевая молекула ДНК и фосфатные гранулы. При аэробном дыхании в кристах происходит окислительное фосфорилирование и перенос электронов, а в матриксе работают ферменты, участвующие в цикле Кребса.

Аппарат Гольджи – это стопка уплощенных мембранных мешочков – цистерн. На одном конце стопки мешочки непрерывно образуются, а с другой отшнуровываются в виде пузырьков. Это действительно аппарат – система, в которой претерпевают модификацию и транспортируются различные клеточные материалы, например белки, поступающие из ЭР. В пузырьках Гольджи материалы транспортируются в другие части клетки или же к плазматической мембране для секреции. В аппарате Гольджи образуются лизосомы.

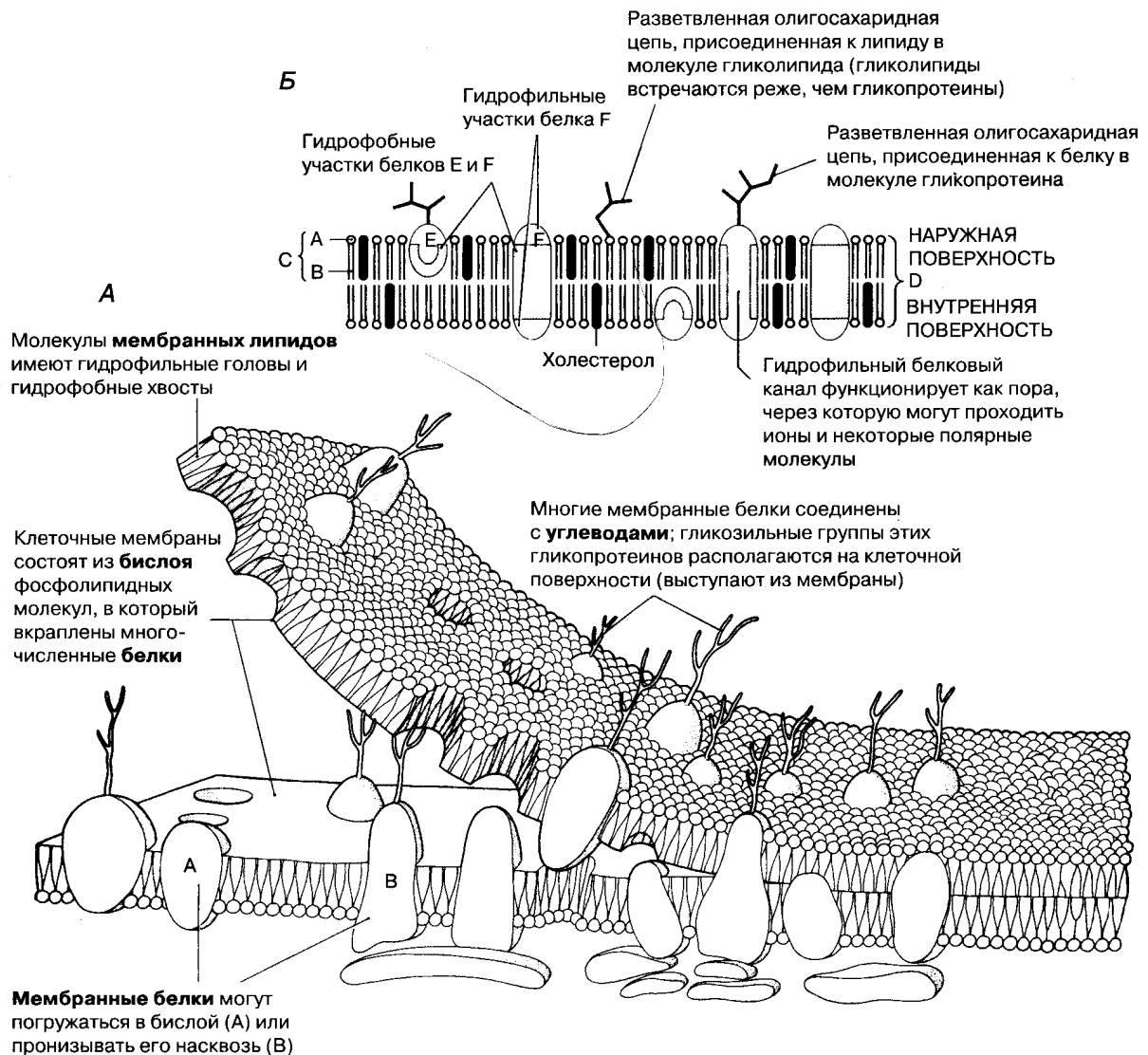
Лизосомы – это простой сферический мембранный мешочек (мембрана одинарная), заполненный пищеварительными (гидролитическими) ферментами. Лизосомы выполняют много функций, всегда связанных с распадом каких-либо структур или молекул. В них разрушаются старые органеллы и перевариваются бактерии, захваченные путем фагоцитоза.

Микротельца – это органеллы не совсем правильной сферической формы, окруженные одинарной мембраной. Содержимое имеет зернистую структуру, но иногда в нем попадает кристаллоид или скопление нитей. Все микротельца содержат каталазу – фермент, катализирующий расщепление пероксида водорода. Все они связаны с окислительными реакциями.

Очевидно, что нормальное функционирование клетки и ее органоидов начинается с формирования нормальных мембран. Отсутствие какого-то мембранного компонента или его модификация приводят к различным заболеваниям.

Мембраны – это сложные структуры, состоящие из липидов (фосфолипиды, гликофинголипиды и холестерин), белков и углеводов. Плазматическая мембрана образует замкнутый отсек, внутри которого находится цитоплазма; это обеспечивает изоляцию одной клетки от другой и обуславливает их индивидуальность. Клеточные мембраны обладают избирательной проницаемостью: через них медленно диффундируют глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты, глицерол и ионы, причем сами мембраны активно регулируют этот процесс – одни вещества пропускают, а другие нет. Мембраны являются барьером, с помощью которого поддерживается различный состав вне- и внутриклеточной среды. Селективная проницаемость обеспечивается работой каналов и насосов, транспортирующих различные ионы и субстраты, и специфическими рецепторами, например рецепторами гормонов. Кроме того, с помощью плазматических мембран осуществляется обмен веществами между клеточным содержимым и кружащей средой путем экзо- и эндоцитоза; существуют также особые мембранные структуры – щелевые контакты, через которые соседние клетки обмениваются веществами.

К числу особенностей 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, как показано на моделях А и Б:



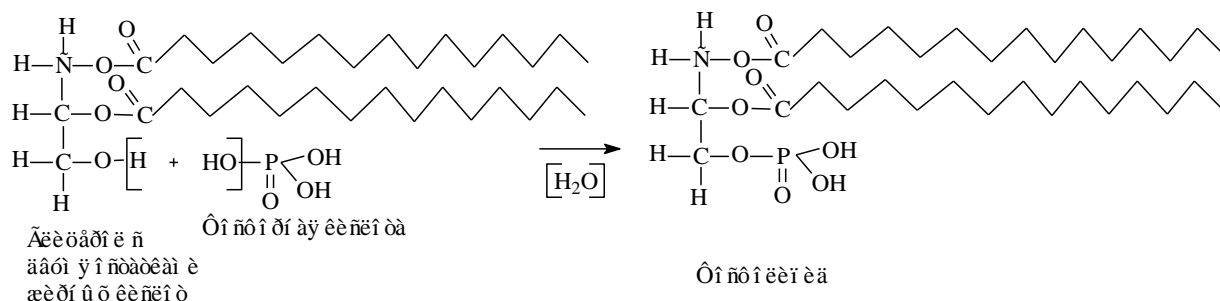
А. Трехмерное изображение жидкостно-мозаичной модели мембраны.
 Б. Плоскостное ее изображение.

Данная модель была предложена в 1972 году Сингером и Николсом, согласно ей белковые молекулы плавают в жидком фосфолипидном бислое. Они образуют в нем как бы своеобразную мозаику, но поскольку бислой этот жидкий, то и сам мозаичный узор не жестко фиксирован; белки могут менять в нем свое положение. Покрывающая клетку тонкая мембрана напоминает пленку мыльного пузыря – она тоже все время «переливается». Белки сохраняют связь с мембраной, поскольку в них есть участки, состоящие из гидрофобных аминокислот, взаимодействующих с гидрофобными хвостами фосфолипидов; вода из этих мест выталкивается. Другие участки белков гидрофильны. Они обращены либо к окружению клетки, либо к ее содержимому, то есть к водной среде. Некоторые мембранные белки лишь частично погружены в фосфолипидный бислой, тогда как другие пронизывают его насквозь.

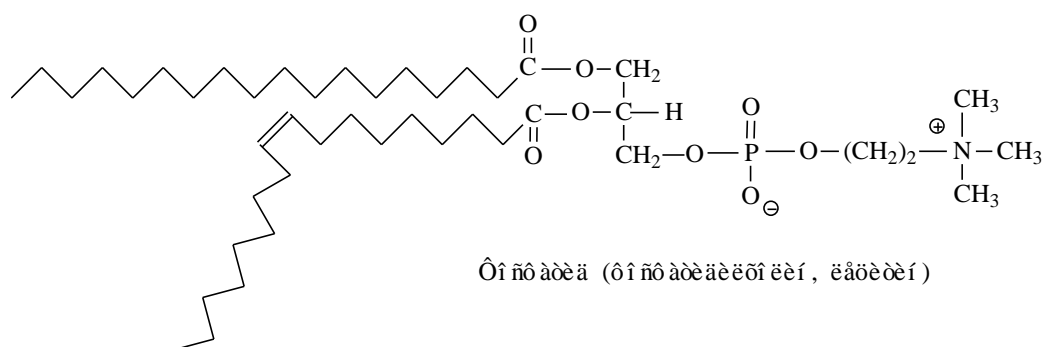
Необходимо отметить, что две стороны мембраны, наружная и внутренняя, различаются и по составу, и по функциям. Обычная наружная поверхность бислоя – это нейтральные липиды, в то время как на внутренней стороне сосредоточены

отрицательно заряженные компоненты. Обязателен избыток ионов кальция, обеспечивающий стабилизацию мембран и функционирование ионных каналов.

В основе мембранной матрицы лежит *двуслойная фосфолипидная структура*. Главная роль здесь принадлежит фосфоглицеридам, в молекуле которых одна из трех OH-групп глицерина этерифицирована не жирной, а фосфорной кислотой, а две другие жирными кислотами:

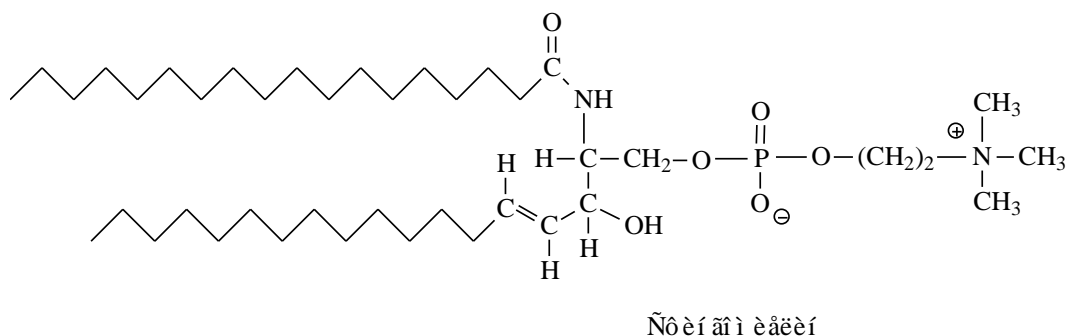


Необходимо отметить, что фосфатидовая кислота служит исходным веществом для синтеза многих других фосфолипидов, так как остаток фосфорной кислоты может образовывать сложноэфирную связь с гидроксильными группами аминокспиртов (холин, этаноламин или серин) или полиспиртов (миоинозит). В качестве примера приведем фосфатидилхолин:

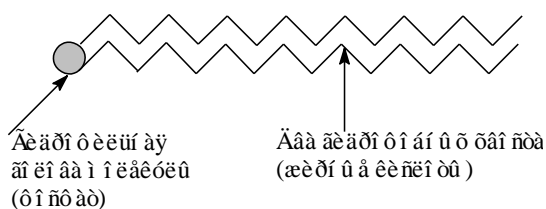


Лецитин – широко распространенный фосфолипид клеточных мембран.

Другим примером фосфолипида являются сфинголипиды, которые в большом количестве присутствуют в мембранах клеток нервной ткани и мозге. По строению эти соединения несколько отличаются от обычных фосфолипидов (глицерофосфолипидов). Функции глицерина в них выполняет аминокспирт с длинной алифатической цепью – сфингозин. Производные сфингозина, ацилированного по аминогруппе остатками жирных кислот, называются церамидами. Церамиды являются предшественниками сфинголипидов, в частности сфингомиелина (церамид-1-фосфохолина), важнейшего представителя группы сфинголипидов:



В упрощенном виде молекула фосфолипида может быть представлена в виде «головы» (роль которой играет, например, фосфатная группа) с двумя «хвостами»:



Сильно полярная фосфатная «голова» гидрофильна в отличие от неполярных гидрофобных «хвостов». Это обстоятельство имеет большой биологический смысл, поскольку оно определяет свойства мембран.

Примерно половина поверхности этих двуслойных структур покрыта белками, легко отделяющимися от мембран. В некоторых участках мембран в липидную структуру погружены отдельные молекулы белков или их агрегаты (кластеры). Таким образом, непрерывный липидный слой прерывается так называемыми интегральными белками. Та их часть, которая контактирует с липидными слоями, имеет спиральное строение и содержит аминокислоты с липофильными белковыми цепями. Полярные группы гидрофильных аминокислот непосредственно взаимодействуют с водной фазой, окружающей мембраны.

В мембранах молекул также содержатся гликолипиды (это липиды с присоединенными к ним углеводами, играющие роль «антенн») и холестерин, который делает мембрану более гибкой и вместе с тем более прочной, без него они бы легко разрывались. Как и у фосфолипидов, у гликолипидов имеются полярные головы и неполярные хвосты. Холестерин близок к липидам и в его молекуле также имеется полярная часть.

Несмотря на все различия в составе, все эти фосфатиды имеют весьма сходные размеры молекул (длина около 3 нм, диаметр около 0.5 нм) и форму, и обладают сходными свойствами – способностью к образованию комплексов с холестерином и к связыванию полярных групп других молекул - таких как белки и диполи молекул воды. Толщина мембраны составляет около 7 нм (нм - это 10^{-9} м или одна миллиардная метра).

Белки же 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 обычных жиров, лецитина, жирных кислот и холестерина.

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

Как видно из вышесказанного, проблемы ионизации и липофильности – очень важны для проникновения веществ через различные мембраны и, конечно, они существенны не только для неорганических катионов, но и для всех молекул разных соединений. Очевидно, что степень ионизации органических молекул в растворах определяется их структурой. Рассмотрим структуру природных мембран:

Мембраны, через которые необходимо проникнуть веществу для проявления биологической активности, разделяют в фармакологии на несколько типов.

Первый тип – наиболее простые мембраны, состоящие из липидов и белков, перенос через которые осуществляется за счет простой диффузии. Очевидно, что в этом случае скорость переноса определяется различием концентраций вещества по обе

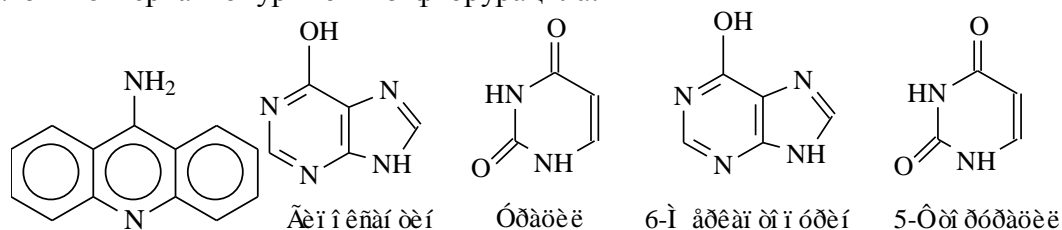
стороны мембраны и процесс может протекать только до выравнивания концентраций, то есть до достижения равновесия. Для этих мембран увеличение скорости проникновения напрямую связано с увеличением липофильности вещества.

Для второго типа мембран характерно наличие специфической системы, облегчающей перенос соединения через мембрану, то есть способствующей диффузии. И в этом случае равенство концентраций приводит к остановке процесса проникновения. Отметим, что для мембран данного типа отсутствует потребление энергии при транспорте через мембрану. Однако различие с первым типом мембран заключается в том, что возможен перенос (причем облегченный), веществ, которые без переносчика проникнуть через мембрану не могут. Например, диффузия молекулы холина - $\text{НОСНСН}_2\text{N}^+\text{Me}_3 \text{Cl}^-$ (средство для лечения заболеваний печени) через мембраны первого типа практически невозможна из-за наличия положительно заряженной тетраалкиламмониевой группы, но специфический переносчик быстро доставляет холин в эритроциты и другие клетки.

Третий, весьма важный вид мембран – мембраны, через которые возможен транспорт против градиента концентрации, так называемый активный транспорт, требующий потребления энергии. Кроме того, активный транспорт зависит от температуры, что характерно для энергетически зависимых процессов.

Примеров активного транспорта весьма много, приведем некоторые из них: транспорт катионов натрия и калия, выведение почечными канальцами различных ионизированных веществ. 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 концентраций, а также иода щитовидной железой). Следует сказать, что для активного транспорта используются различные ферменты, такие как, например, K^+/Na^+ АТФаза для переноса этих ионов во все клетки, или $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ АТФаза для переноса кальция в мышечные клетки.

Важно отметить, что изменение липофильности веществ, влияющей на проникновение через мембраны первого типа (простая диффузия) и поиск соединений, способных к переносу через мембраны с помощью переносчиков, - важные пути изыскания биологически активных веществ. 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-меркаптопуринов и 5-фторурацила:

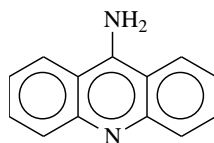


Здесь уместно также отметить, что способность некоторых поверхностно-активных соединений повреждать цитоплазматические мембраны бактерий использована для создания антибактериальных средств в ряду четвертичных аммониевых солей, имеющих гидрофобные заместители с длинной алкильной цепью (обычно C_{12} и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



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

Интересно, что в случае производных акридина было установлено, что в их ряду именно максимально ионизированные соединения обладают максимальной бактериостатической активностью. Так, показано, что из исследованных аминоакридинов наивысшей активностью обладает 9-аминоакридин:



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 аминоакридины интеркалируют (интеркаляторы – это соединения, которые благодаря своей плоскостной структуре способны внедряться между основаниями ДНК и удерживаться там за счет гидрофобных и ионных взаимодействий, прекращая таким образом ее репликацию) и ингибируя ДНК-полимеразу бактерий путем связывания с матричной ДНК.

Теперь необходимо подытожить основные функции мембран и различных входящих в них структур:

1. *Белки-каналы и белки-переносчики* осуществляют избирательный транспорт полярных молекул и ионов через мембрану (облегченная диффузия и активный транспорт);
2. *Ферменты.* Белки нередко функционируют как ферменты. Например, микроворсинки кишечного эпителия. Плазматические мембраны этих эпителиальных клеток содержат пищеварительные ферменты;
3. *Рецепторные молекулы.* У всех белковых молекул весьма специфическая конформация. Это делает их идеальными рецепторами, то есть молекулами, при помощи которых от клетки к клетке передаются сигналы. Например, гормоны являющиеся химическими посредниками, циркулируют в крови, но присоединяются они только к особым клеткам-мишеням, у которых есть соответствующие рецепторы. Нейромедиаторы – химические вещества, обеспечивающие проведение нервных импульсов, - тоже связываются с особыми рецепторными белками нервных клеток;
4. *Антигены* (чужеродные для данного организма молекулы, вызывающие синтез специфических антител – защитных белков) действуют как маркеры, своего рода «ярлыки», позволяющие опознать клетку. Это гликопротеины, то есть белки с присоединенными к ним разветвленными олигосахаридными боковыми цепями, играющими роль «антенн». Существует бесчисленное множество возможных конфигураций этих боковых цепей, так что у каждой клетки может быть свой особый маркер. Это свойство позволяет иммунной системе распознавать и атаковать чужеродные антигены.
5. У *гликолипидов* тоже имеются разветвленные олигосахаридные боковые цепи и они также помогают клеткам распознавать друг друга. Гликолипиды могут служить рецепторами для химических сигналов. Вместе с гликопротеинами гликолипиды обеспечивают правильное сцепление клеток при их объединении в ткани.
6. *Перенос энергии.* При дыхании в мембранах митохондрий действуют системы переноса энергии, в которых также участвуют белки.

7. *Холестерин (он же холестерол)* служит дополнительным «стопором», препятствующим перемещению полярных молекул через мембрану в обоих направлениях – в клетку и из клетки.

Взаимодействие лекарственных веществ с рецептором.

Энантиоселективность лекарственных веществ. Типы химических связей.

Первоочередной задачей химика-синтетика является изыскание возможности построить такую структуру, которая была бы способна к взаимодействию с теми участками биологической системы, которые отвечают за определенные физиологические эффекты. С этой точки зрения, в первую очередь следует рассмотреть некоторые свойства таких систем, которые в общем виде можно определить как **рецепторные системы**. На сегодняшний день существует несколько определений того, что следует называть рецептором:

1. по П. Эрлиху **рецептор** – это небольшой химически определенный участок (на большой молекуле протоплазмы, в которой находится живое содержимое клетки), в норме участвующий в питании и метаболизме клетки и способный, кроме того, связывать специфические антигены («ярлыки», позволяющие опознать клетку – белки, с присоединенными к ним разветвленными олигосахаридными боковыми цепями, играющими роль «антенн») или лекарственные вещества;
2. по А. Альберту **рецептором** называют активную группировку в молекуле протоплазмы, к которой присоединяется чужеродная группа;
3. по П.В.Сергееву и Н.Л.Шимановскому **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.

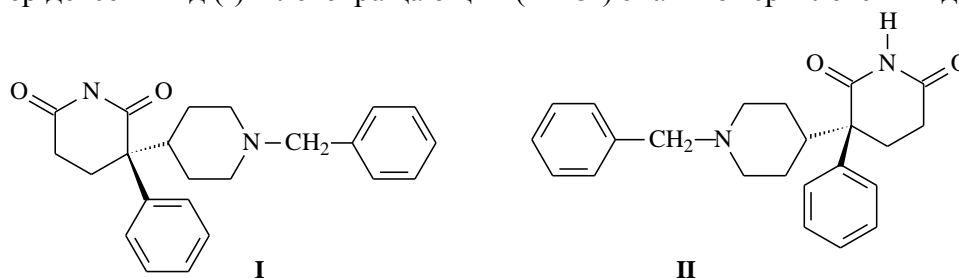
Наличие в организме высокоспецифических участков (рецепторов), связывающих лекарственные вещества, подтверждается многими фактами:

1. высокое разбавление, при котором сохраняется биологическая активность (специфический контакт соединения с «местами связывания», обусловленный возможностью энергетически выгодного взаимодействия молекул препарата с комплементарной частью клеточной структуры);
2. различная биологическая активность оптических изомеров, обладающих идентичными химическими свойствами;
3. высокая специфичность биологического действия.

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.

Одной из причин различной физиологической активности является оптическая изомерия лекарственных препаратов, многие из которых представляют собой рацемическую смесь двух оптически активных изомеров (например, β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, холинолитик бензетимид. Рацемическая смесь, или рацемат, состоит из двух соединений одинакового состава I и II, но разного молекулярного строения. Структурные формулы этих соединений соотносятся друг с другом как предмет и его зеркальное отображение или как правая и левая рука, они не совпадают при наложении друг на друга. Эти соединения называют хиральными соединениями или **энантиомерами**, например, у рацемата бензетимида

имеются два энантиомера (соотношение между ними 1:1) – правовращающий (+125°) энантиомер дексетимид (I) и левовращающий (- 125°) энантиомер – леветимид (II):



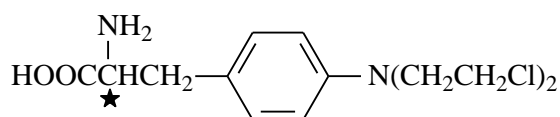
Такие структуры образуют, как правило, соединения имеющие атом углерода с четырьмя разными заместителями (*асимметрический центр*). Энантиомеры – особый тип стереоизомеров. Стереоизомеры, не являющиеся зеркальными изомерами, называются *диастереоизомерами*.

Расстояние между атомами в молекулах энантиомеров (но не диастереомеров) одинаковое. Поэтому энантиомеры проявляют одинаковые физико-химические свойства (например, растворимость, температура плавления), и при химическом синтезе образуются сразу оба энантиомера в одинаковом количестве. В природе под действием ферментов чаще всего образуются только один из энантиомеров.

Растворы двух энантиомеров поворачивают луч линейно поляризованного света в противоположные стороны: право- или левовращающая формы, которые обозначают *d* (или [+]-форма) и «/» (или [-]-форма. Направление вращения света характеризует пространственную структуру энантиомера. Для описания абсолютной конфигурации молекулы применяется *R/S*-номенклатура. По аналогии с *D*- или *L*-структурой глицероальдегида для некоторых соединений используется также *D/L*-номенклатура.

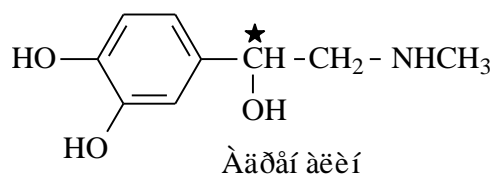
При связывании в организме один из энантиомеров лекарственного вещества может оказаться предпочтительнее в реакциях присоединения, поскольку его структура более удобна для контакта с рецептором (*энантиоселективность*).

Необходимо знать, что каждый рецептор клеточной мембраны обладает характерной пространственной структурой и при взаимодействии с активным веществом эти структуры должны соответствовать друг другу по принципу *ключ-замок*. Известны стереоспецифические транспортные мембранные системы, при действии которых концентрация *L*-аминокислот внутри клеток повышается примерно в 500 раз по сравнению с окружающей средой. *D*-аминокислоты этими системами не транспортируются. Левовращающая форма сарколизина активна при лечении опухолей, правовращающая - неактивна:

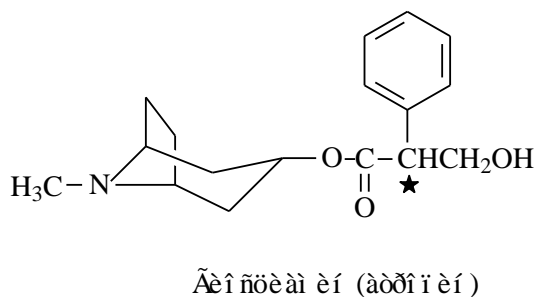


Ñàðèì èèçèí

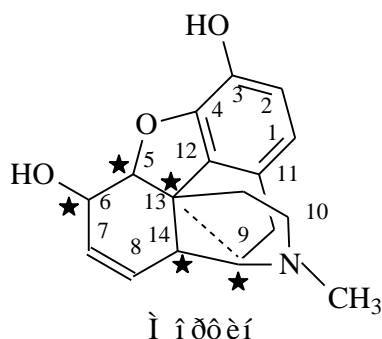
Процессы поглощения и связывания лекарственных веществ тканями также являются в своей основе стереоспецифичными, хотя в меньшей степени, чем прямое действие вещества на рецептор. Так, при действии на поверхность изолированного сердца крысы равными концентрациями изомеров адреналина соотношение (-)-изомера к его (+)-изомеру внутри сердца составило уже 11 к 1:



На пути к рецептору лекарственное вещество может взаимодействовать с ферментами, также действующими стереоизбирательно. Так, например, *L*-гиосциамин полностью расщепляется с помощью фермента, содержащегося в плазме и некоторых органах кролика. В то же время данный фермент, получивший название *L*-гиосциаминэстеразы, не влияет на *D*-изомер гиосциамина:



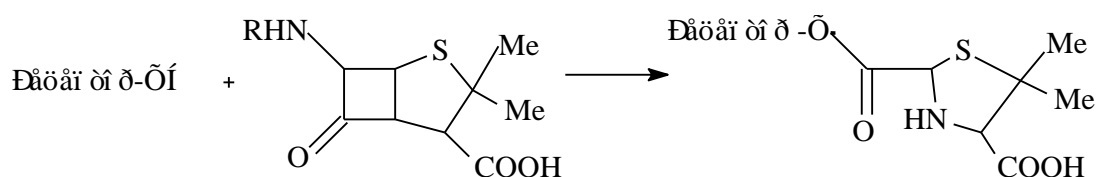
Из обширной группы растительных опиоидных анальгетиков выраженной стереоселективностью обладает морфин, в котором содержится пять асимметрических атомов углерода и теоретически допускается существование 32 оптических изомеров:



Однако ограничения, которые налагаются мостиковой этиламиновой цепочкой, приводят к тому, что морфин существует лишь в виде 16 оптических изомеров. Все эти изомеры были получены и исследованы. В морфиновых алкалоидах определена не только конфигурация всех центров асимметрии, но также и знаки вращения последних. Анализ показал, что C_5 , C_6 и C_9 являются левовращающими центрами, а C_{13} и C_{14} – правовращающими. Морфин же, содержащийся в растительном сырье, является одним из левовращающих изомеров. Синтезированный правовращающий изомер морфина полностью лишен каких бы то ни было анальгетических и наркотических свойств.

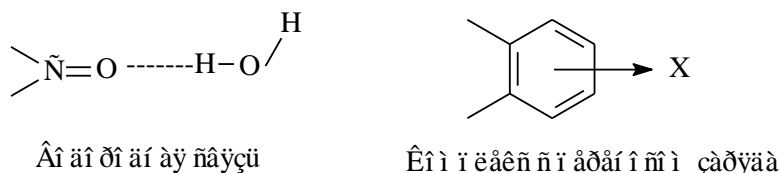
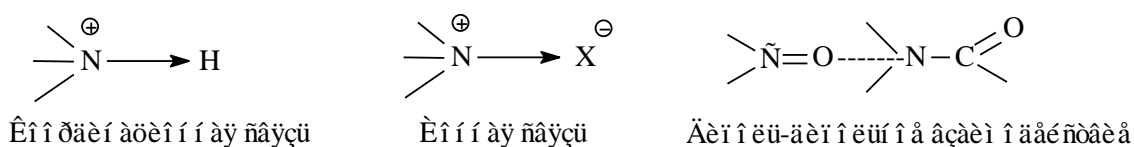
Таким образом, энантимеры, присутствующие в рацемате, различаются по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам и представляют собой два различных вещества. Знание влияния стерических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифических методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и наименьшей токсичностью.

Американским ученым А. Кларком установлено, 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, производные пенициллина, действуя на мембранно-связанную транспептидазу (пептидогдикотранспептидазу) цитоплазматической мембраны бактерий, необратимо ингибируют ее путем ацилирования за счет раскрытия бета-лактамного кольца. В общем виде это можно представить следующим образом:



Необратимые эффекты, связанные с образованием ковалентных связей, наблюдаются также при воздействии фосфорорганических соединений на ацетилхолинэстеразу.

Однако значительно более частыми и значительными 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 порядка 5 ккал/моль, в то время как ковалентные связи – это около 50 ккал/моль (отметим, что неферментативное разщепление связей при 20° – 40°С требует энергии около 40 ккал/моль). Для ясности ниже приведены примеры указанных типов взаимодействия:

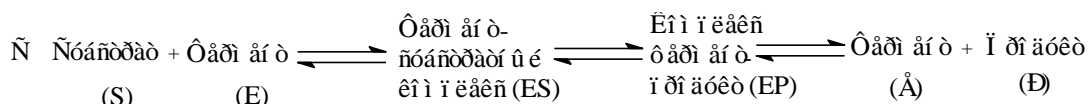


Что касается связей Ван-дер-Ваальса (индуцированные диполи), следует указать, что они возникают между неполярными частями молекул, которые находятся очень близко друг от друга и благодаря этому, обладают достаточной энергией для обеспечения колебания атомов и эти колебания создают возможность для образования временных диполей – отсюда возникает притяжение. Следует иметь в виду, что с расстоянием энергия этого взаимодействия резко падает, так как она обратно пропорциональна седьмой степени расстояния.

Ферменты – белковые специфические катализаторы биохимических реакций

В любой клетке человеческого тела, а их 10^{14} , содержатся тысячи ферментов. Они катализируют многочисленные химические реакции, протекающие здесь при температурах, совместимых с жизнью (от 5 до 40° С). Чтобы эти реакции с той же скоростью осуществлялись вне организма, потребовались бы высокие температуры и резкие изменения других условий, что было бы губительно для клетки. Ферменты можно определить как биологические катализаторы, поскольку без них реакции в клетке протекали бы слишком медленно и не могли бы поддерживать жизнь.

Вещество, превращения которого катализирует данный фермент, называют *субстратом* этого фермента. Соединяясь с субстратом, фермент образует короткоживущий фермент-субстратный комплекс. В таком комплексе шансы на то, что реакция произойдет, значительно возрастают. По завершении реакции фермент-субстратный комплекс распадается на продукт и фермент. Фермент в реакции не изменяется и может опять вступать в реакции с новой молекулой субстрата:



Обычно субстрат превращается в продукт через ряд промежуточных соединений, в образовании которых принимают участие несколько ферментов, действующих последовательно один за другим. Такая последовательность реакций составляет так называемый *метаболический путь*.

Ферменты характеризуются следующими основными свойствами:

1. Все они представляют собой глобулярные белки;
2. Информация о них, как и о других белках, закодирована в ДНК;
3. Ферменты действуют как катализаторы;
4. Их присутствие не влияет ни на природу, ни на свойства конечного продукта реакции;
5. Ферменты высокоспецифичны, то есть катализируют обычно только одну реакцию;
6. Катализируемая ферментом реакция обратима;
7. Активность ферментов меняется в зависимости от рН и температуры, а также от концентрации участников процесса;
8. Ферменты снижают энергию активации катализируемой реакции;
9. В молекуле фермента есть активный центр, который вступает в контакт с субстратом. Этот активный центр имеет особую форму щели или кармана;
10. Ферменты действуют чрезвычайно эффективно, то есть очень малое количество фермента вызывает превращение больших количеств субстрата. В среднем ферменты способны катализировать около 1000 реакций в секунду. Без катализаторов реакции протекали бы в миллионы раз медленнее. Например, одна молекула каталазы за 1 секунду при температуре тела способна разложить на воду и кислород около 600 000 молекул пероксида водорода!

Первоначально – на заре биохимии - ферментам давали названия, образуемые путем добавления окончания – *аза* к названию субстрата, на который данный фермент действует. Так, ферменты, гидролизующие крахмал (амилон), были названы амилазами; ферменты, гидролизующие жиры (липос), - липазами; ферменты, гидролизующие белки (протеины), - протеиназами. Позднее ферментам, катализирующим сходные по типу реакции, стали давать название, указывающее тип соответствующей реакции – дегидрогеназы, оксидазы, декарбоксилазы, ацилазы и т.д.

На сегодняшний день известно примерно 2000 ферментов. Разработанная система классификации учитывает реакционную и субстратную специфичности ферментов.

Номенклатура, введенная *Международным биохимическим союзом (IUB)*, на первый взгляд кажется сложной и громоздкой, но зато она является однозначной. Главный ее принцип состоит в том, что ферменты называют и классифицируют в соответствии с типом катализируемой химической реакции и ее механизмом. Необходимо отметить, что реакции и ферменты, которые их катализируют, подразделяются на шесть классов, в каждом из которых имеется несколько подклассов (от 4-х до 13-ти) и каждый фермент имеет кодовый номер по классификации ферментов (КФ), состоящий из четырех цифр. Первая цифра указывает на принадлежность к одному из *шести главных классов*. Следующие две определяют подкласс и подподкласс, а последняя цифра номер фермента в данном подподклассе.

Например, лактатдегидрогеназа имеет номер КФ 1.1.1.27 (класс 1, оксидоредуктазы; подкласс 1.1, донор электрона – СН-ОН; подподкласс 1.1.1, акцептор – НАДФ⁺, то есть окисленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата).

В каждом из *шести главных классов* объединены ферменты, обладающие одинаковой реакционной специфичностью. Очень важно, что эта строгая **классификация** ферментов, учитывает особенности реакций, ускоряемых этими биокатализаторами.

1 класс - *оксидоредуктазы* катализируют окислительно-восстановительные реакции - перенос электронов или атома водорода;

2 класс – *трансферазы* переносят ту или иную функциональную группу от одной молекулы к другой;

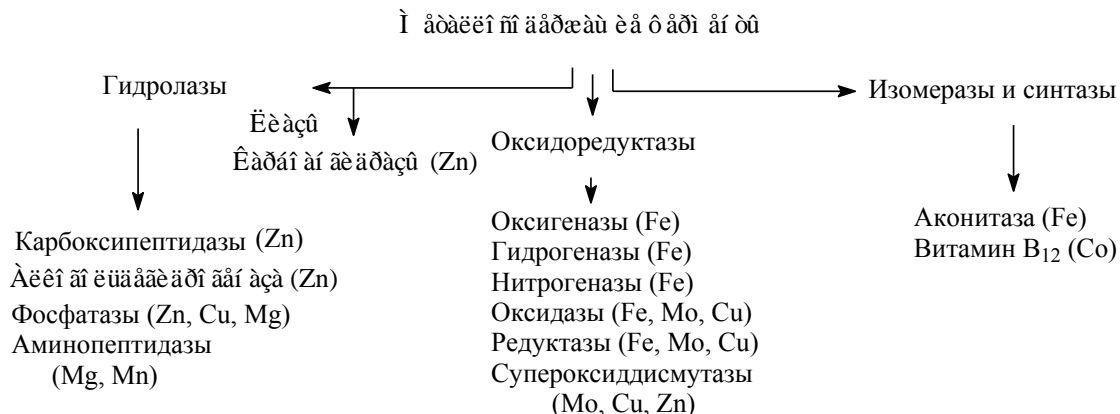
3 класс – *гидролазы* также участвуют в переносе групп, однако акцептором здесь всегда является молекула воды - гидролиз;

4 класс – *лиазы* («синтазы») катализируют расщепление или образование химических соединений, при этом образуются или исчезают двойные связи по негидролитическому механизму

5 класс – *изомеразы* перемещают группы в пределах молекулы без изменения общей брутто-формулы субстрата - перестройка каркаса молекул – изомеризация (взаимопревращения оптических, геометрических и позиционных изомеров).

6 класс – *лигазы* («синтетазы») катализируют соединение двух молекул – энергозависимые реакции присоединения и поэтому их действие сопряжено с гидролизом нуклеозидтрифосфата (чаще всего АТФ). В этот класс включены ферменты, катализирующие реакции, в ходе которых образуются связи С-О, С-S, С-N, и С-С.

Особенно хорошо изучены на сегодняшний день методом рентгеноструктурного анализа металлосодержащие ферменты, которых насчитывается около 30 % от всех известных ферментов. Например, Zn входит в состав активных центров более 100 ферментов:



Метаболизм лекарственных веществ

Попадая в организм, многие лекарства подвергаются химическим изменениям (*биотрансформация*). Чаще всего эти изменения приводят к понижению активности и повышению гидрофильности (растворимости в воде). Гидрофильность способствует выведению вещества почками. Хорошая управляемость лекарством достигается только при его быстром выведении, поэтому многие лекарственные вещества имеют в молекуле быстро гидролизующиеся связи. Например, эфирная связь расщепляется под действием ферментов (гидролиз). Гидролиз, окисление, восстановление, алкилирование и дезалкилирование относятся к метаболическим *реакциям фазы 1*, которая включает все реакции обмена веществ, приводящие к изменению молекулярного строения вещества. В метаболических *реакциях фазы 2* лекарство или продукт метаболизма, образовавшийся в фазе 1, связывается с глюкуроновой или серной кислотой.

В каждой клетке протекают сотни химических реакций, совокупность которых носит название *обмен веществ – метаболизм*. Участвующие в обмене веществ химические соединения называются *метаболитами*. Вне клетки почти все эти превращения протекали бы очень медленно и не направленно. Упорядоченные последовательности химических реакций, проходящие с высокой продуктивностью, так называемые *метаболические пути*, возможны только благодаря присутствию в клетке специфических ферментов.

Побочный эффект химиотерапевтических препаратов сводится к нарушению естественного метаболизма клетки, поэтому важным этапом в создании лекарств является тщательное изучение всех деталей их метаболизма.

Английский биохимик Артур Хэрден (1865-1940) был первооткрывателем процессов метаболизма (от греч. *metabole* – перемена, превращение). Он изучал энзимы (от греч. *en zyme* – внутри закваска) дрожжевой вытяжки и в 1905 году отметил, что эта вытяжка разлагает сахар и быстро вырабатывает двуокись углерода. Немецкий биохимик Отто Фритц Мейергоф (1884-1951) показал, что при мускульном сокращении исчезает гликоген (крахмал), а в соответствующих количествах появляется молочная кислота. Английский биохимик Ханс Адольф Кребс (1900-1981) хорошо известен своими работами в данной области. К 1940 году он разработал основные этапы разложения молочной кислоты до двуокиси углерода и воды, именно поэтому, последовательность реакций часто называют циклом Кребса. Он также установил этапы образования мочи из аминокислот.

Сейчас мы уже знаем, что в живых клетках протекает огромное число ферментативных процессов (фермент в переводе с лат. *fermentum* – закваска, брожение), которые объединены общим понятием *метаболизм*, представляющий систему превращений не только веществ, но и энергии, в результате чего осуществляется биосинтез живой материи. Продукты последовательных превращений, объединяемых в метаболический путь, называют метаболитами. Различают две главные стадии метаболизма – обмен веществ:

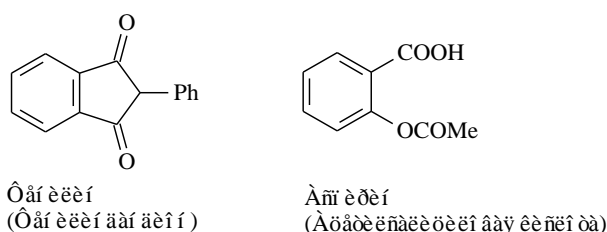
1. *Катаболизм* – фаза, в которой имеет место расщепление сложных органических молекул (углеводы, жиры, белки распадаются в итоге до углекислого газа, аммиака и воды) и которая сопровождается выделением свободной энергии, заключенной в этих молекулах.

2. *Анаболизм* или биосинтез – фаза, в которой из малых строительных блоков образуются макромолекулы, что требует потребления энергии.

Поступающие в организм лекарства, как и все другие питательные вещества, включаются в общие процессы метаболизма. При этом необходимо иметь в виду, что по пути следования лекарства в организме неизбежна его частичная потеря по различным причинам. Лекарственные вещества задерживаются в различных местах –

депонируются, причем место депонирования зависит от структуры соединения. Так, 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.

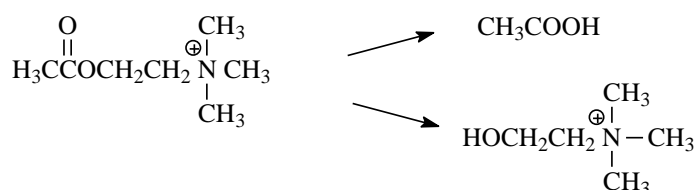
Способность связывать лекарства характерна для целого ряда белков. Наиболее важен в этом отношении альбумин – белок, содержащий 109 катионных и 120 анионных групп. Несмотря на преобладание анионных фрагментов, основная функция связывания альбумина – депонирование анионов, возможно потому, что катионные группировки белка стерически более доступны. Поэтому альбумин связывает, например, сульфамидные препараты и пиразолоновые анальгетики. Очень важно при практическом применении лекарств знать соотношение, в котором различные лекарства способны связываться с альбумином. Например, совместное применение антикоагулянта фенилина и аспирина весьма опасно, так как аспирин вытесняет фенилин из альбуминового депо, концентрация фенилина растет, что чревато кровотечением:



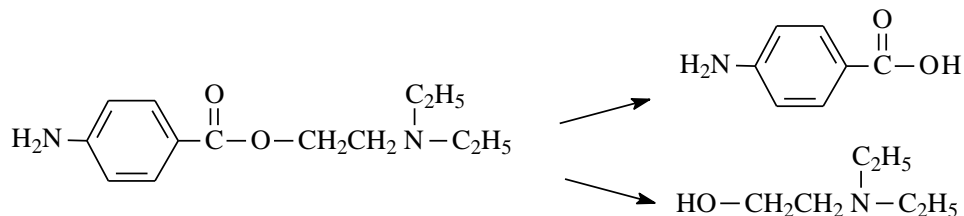
Понятно, что одним из путей потерь лекарственного препарата в организме является его выведение – нужно сказать, что этот процесс весьма индивидуален, зависит от типа и структуры препарата. Как правило, в неизменном виде препараты выводятся из организма лишь частично – перед выведением наиболее часто имеет место трансформация препаратов за счет гидролиза, окисления, различных ферментативных процессов. Для некоторых препаратов подобные превращения нехарактерны. Например, известный ноотропный препарат пирацетам, в основном, выводится из организма в неизменном виде.

Однако, для большинства ксенобиотиков химическая инактивация – метаболизм – является важнейшим направлением потерь в организме. Многие лекарственные препараты превращаются в печени, почках, кишечнике в глюкурониды и эфиры серной кислоты, липофильные вещества всасываются в почечных канальцах, затем накапливаются в мембранной органелле – эндоплазматическом ретикулуле печени, где и протекают основные процессы метаболической трансформации. В такой деградации участвуют различные ферментные системы (о них будет рассказано позднее), превращающие исходный препарат в более гидрофильные соединения, которые, естественно, легче выводятся из организма.

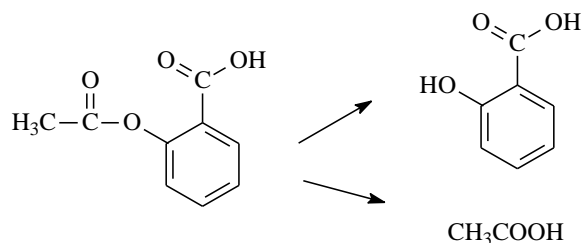
Одним из быстро гидролизуемых по эфирной связи веществ является медиатор ацетилхолин. С помощью специфической ацетилхолинэстеразы и неспецифической холинэстеразы плазмы ацетилхолин расщепляется в организме так быстро на холин и уксусную кислоту, что его терапевтическое применение невозможно:



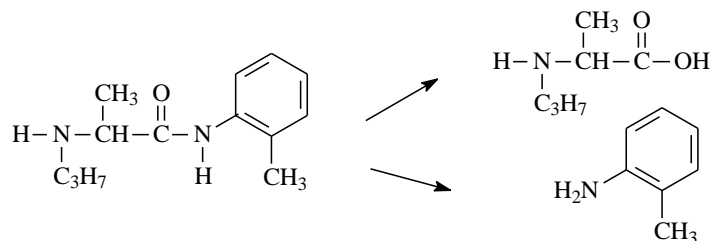
Гидролиз других эфиров эстеразами протекает медленнее, хотя по сравнению с остальными реакциями биотрансформации эти реакции все же являются быстрыми. Например, местный анестетик прокаин действует только в месте инъекции и не оказывает системного влияния, так как при попадании в кровь быстро разлагается на п-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол:



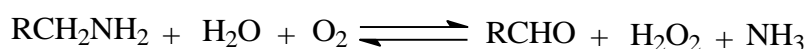
Расщепление по эфирной связи, как известно, не всегда приводит к образованию неактивных метаболитов: продукт распада ацетилсалициловой кислоты (аспирин) – салициловая кислота – также фармакологически активна:



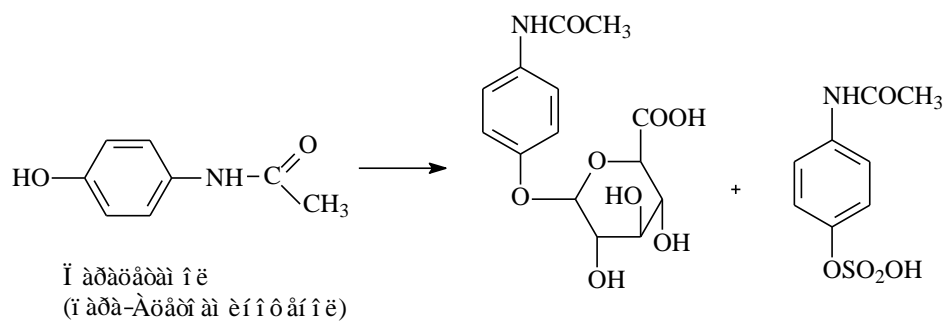
Некоторые лекарства, имеющие амидную связь, например прилокаин (а также природные пептиды), гидролизуются пептидазами и таким путем инактивируются:



Весьма значительное участие в этих процессах принимает цитохром Р-450, представляющий собой набор гемопротеиновых ферментов, регулирующих скорость выведения химических веществ из организма и инактивирующих, 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-гидроксирование алифатических соединений) и фенолов (С-гидроксирование ароматических систем), О- и N-дезалкилирование и др. В качестве примера можно привести важный и широко распространенный в организме процесс дезаминирования под действием окислительных ферментов – моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы (ДАО). В общем виде действие МАО может быть представлено следующей схемой:

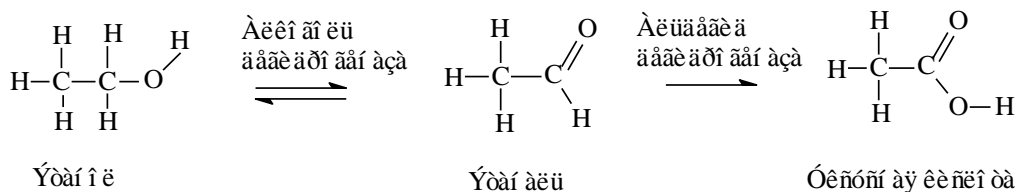


В качестве другого примера получения гидрофильных соединений можно привести образование глюкуронида и эфира серной кислоты из известного препарата парацетамола:



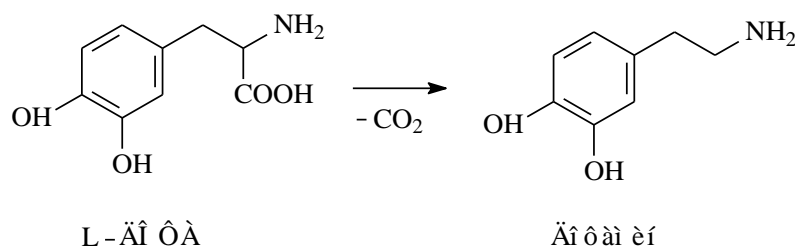
Следует отметить, что в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) печени могут протекать и другие процессы – дехлорирование (окислительное и восстановительное), образование первичных аминов с участием таких ферментов, как нитроредуктаза и азоредуктаза. Галогенсодержащие соединения в печени образуют связи по меркаптогруппе глутатиона.

Еще один важнейший процесс связан с окислением первичных и вторичных спиртов под действием алкогольдегидрогеназы с превращением их в карбонильные соединения. Например:



Основным местом метаболической трансформации этанола является печень, в этом процессе может также принимать участие эпителий желудка. Этанол дегидрируется алкогольдегидрогеназой в этаналь, а затем альдегиддегидрогеназой переводится в уксусную кислоту. Затем уксусная кислота под действием тиокиназы в присутствии АТФ, превращается в ацетил-КоА. Скорость трансформации этанола лимитируется главным образом алкогольдегидрогеназой.

Как было сказано выше, большинство процессов метаболизма лекарств в организме - это процессы инактивации. Однако существует и много 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 практически невозможно, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер (мембрана, защищающая мозг от действия ксенобиотиков). В то же время аминокислота L-ДОФА, проникающая через эту мембрану по механизму активного транспорта, может декарбоксилироваться (ферментативно), превращаясь в «активную» форму – дофамин:



Таким образом, знание процессов метаболизма очень важно для создания новых эффективных лекарственных препаратов.

Лекция 6

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОСНОВНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Не может смертный быть всегда здоров

Что же такое лекарство? Определений лекарств много, все они в той или иной мере отражают особенности применения химических веществ, индивидуальных или смесей соединений для поддержания здоровья. *Лекарствами можно назвать соединения природного или синтетического происхождения или их смеси, используемые для лечения и профилактики болезней, а также 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 очень важной, так как создание порядка в такой многообразии в настоящее время необходимо для исследований рациональных подходов как к применению известных, так и созданию новых лекарственных средств.

Существует три основных типа классификации лекарственных веществ:

1) по лечебному действию; 2) по источникам получения; 3) по химическому строению.

По лечебному действию лекарственные вещества подразделяют на три группы - химиотерапевтическую, нейрофармакологическую и регуляторную.

К **химиотерапевтическим** относят противомикробные лекарственные вещества, действующие на паразитические организмы: противовирусные, антимикробные (антибиотики, антисептики), антитуберкулезные, антималярийные, фунгицидные, противоопухолевые, антигельминтные препараты.

В **нейрофармакологической** группе различают лекарственные вещества, действующие на центральную нервную систему (наркотические обезболивающие средства, снотворные и другие психотропные препараты), и вещества, действующие на периферийную нервную систему (например, местные анестетики).

Группа **регуляторных** лекарственных веществ включает витамины, гормоны, метаболиты и антиметаболиты (вещества, регулирующие активность ферментных, гормональных, иммунных и генных систем).

По источникам получения лекарственные вещества делят на **синтетические** (составляют около 70% всех лекарственных веществ), **полусинтетические** (получают из природных веществ путем их химической модификации - например, антибиотики цефалоспоринового и пенициллинового рядов) и **природные** (например, алкалоиды, витамины, гормональные вещества и др.).

По химическому строению лекарственные вещества разделяют на **неорганические** (соли, оксиды, комплексные соединения), **органические синтетические** - производные алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического рядов (внутри каждого ряда лекарственные вещества подразделяют на группы, основываясь на наличии тех или иных функциональных групп и заместителей), **органические природные** соединения (алкалоиды, антибиотики, гормоны, витамины, гликозиды и другие).

Однако, следует отметить, что существует и значительно более обширная и детализированная классификация – «Международная классификация лекарственных средств» Всемирной организации здравоохранения.

В нашей стране используется классификация М.Д.Машковского, которая предусматривает следующие основные группы лекарственных средств:

1. Лекарственные средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему.
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 группы лекарственных соединений, которые наиболее часто используются в медицине.

Основные болезни человека и основные группы лекарственных препаратов

Немногим более 200 лет назад ученые считали древнего человека абсолютно здоровым, а появление болезней относили к наказаниям богов за греховный образ жизни, позднее болезни людей относили к издержкам цивилизации. Вопреки всем этим утверждениям, как было описано выше, болезни существовали всегда. Видимо, прав был В.И. Ленин, утверждавший, что «никакого золотого века позади нас не было, и первобытный человек был совершенно подавлен трудностью существования, трудностью борьбы с природой».

По мнению палеантологов самыми древнейшими людьми были архантропы, появившиеся около 2 миллионов лет назад. В отличие от австралопитеков они окончательно встали на ноги, имели свободную кисть с отстоящим пальцем и более развитый мозг. Именно в тот период человек обрел членораздельную речь, примитивное мышление и сознание. Собирая растения для пропитания, древнейшие люди познавали их целебные свойства, постепенно вырабатывая методы траволечения. Судя по раскопкам археологов, древние люди болели теми же болезнями, что и современный человек: рак, болезни сердца, различные травмы, кариес, артриты, остеопороз, остеомиелит и другие.

До начала 19 века врачи оставались бессильными перед лицом инфекционных болезней и эпидемий. Одной из опаснейших болезней была оспа. Мало того, что она распространялась как огонь и убивала каждого третьего из зараженных, - те, кого удалось спасти, оставались несчастными на всю жизнь: мало кто мог без содрогания взглянуть на изуродованные лица. Однако переболевшие оспой получали устойчивость к заражению ею на всю жизнь. В Турции и Китае были сделаны первые попытки «уловить» болезнь, сделав прививки материалом, добытым из оспин. Риск был страшно велик, поскольку иногда «привитые» умирали.

Английский врач Эдуард Дженнер (1749-1823) пересмотрел вопрос о прививках и взял на вооружение народное поверье о том, что переболевший в результате заражения

от коровы («мягкой» болезнью, по симптомам напоминающей человеческую оспу) на всю жизнь получает иммунитет. Дженнер решил проверить это утверждение. В 1796 году, взяв жидкий материал из оспины на руке молочницы, больной коровьей оспой, он привил его мальчику. Два месяца спустя он повторил прививку мальчику, однако, уже вакциной человеческой оспы. Мальчик не заболел. В 1798 году врач опубликовал результаты своих исследований. Именно он ввел термин «вакцинация», который происходит от латинского «вакка» - «корова».

Вакцинация распространилась по Европе моментально, и болезнь была побеждена.

Сейчас, несмотря на высокий уровень медицины и усилия врачей, болезни непонятной природы продолжают уносить миллионы человеческих жизней. Современная практическая медицина насчитывает более 10000 болезней человека (теоретически возможно несколько десятков тысяч). Полагают, что из известных заболеваний около 3000 являются наследственными, то есть имеющими генетическую («молекулярную») природу.

Настоящей трагедией современного общества стали сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, язвенные болезни желудочно-кишечного тракта, инфекционные болезни, а также заболевания нервной системы.

Особую группу болезней человека и животных составляют гельминтозы. Согласно материалам ВОЗ более трети населения мира заражено гельминтозами. Наибольшее распространение они получили в зоне тропического и субтропического пояса, однако и в регионах с умеренным климатом они встречаются достаточно часто. Необходимо отметить, что диагностика и лечение гельминтозов во всем мире осуществляется крайне неудовлетворительно! На лечение почти 10000 гельминтозов у животных и более 250 – у человека в современном арсенале паразитологов имеется всего лишь около десятка антигельминтиков, да и то с сомнительной эффективностью. Большинство из них обладают высокой токсичностью и другими побочными эффектами. В ветеринарии дела с лечением гельминтозов обстоят еще хуже.

В число глобальных проблем прошлого столетия входит комплекс заболеваний сердечно-сосудистой системы. Инфаркт миокарда начали изучать еще в конце 19 века. Первые попытки систематизировать наблюдения за работой сердца предприняли зарубежные ученые К. Кнофф в 1878 году и У. Ослер в 1892 году.

Российский терапевт Владимир Михайлович Керниг, главный врач Обуховской больницы в Санкт-Петербурге, описал околосердечное воспаление после тяжелых приступов стенокардии и дал объяснение механизму развития болезни, положив начало учению об инфаркте миокарда. Активное изучение этого заболевания началось с работ В. П. Образцова и Н. Д. Стражеско. Основным признаком инфаркта миокарда является нарастающая, резкая боль в груди, причем не исчезающая после прекращения физической нагрузки и приема нитроглицерина. Факторы риска инфаркта миокарда - нервное перенапряжение, отрицательные эмоции, жирная пища, гиподинамия. В большинстве случаев причиной инфаркта является длительная ишемия (*кислородное голодание, связанное с резким ограничением кровообращения*) миокарда.

Клинику ишемической болезни сердца впервые представил английский врач Геберден еще в 1768 году. Если в спокойном 18 столетии эта болезнь являлась редкостью, то сейчас ее распространение можно назвать пандемией. Сильно рискуют люди, имеющие избыточный вес; представители сидячих профессий; курильщики и люди, злоупотребляющие алкоголем; гипертоники и лица, подверженные истерии.

Большой бедой современного общества стали онкологические заболевания. Доказано, что рак чаще поражает пожилых людей. Судя по тому, как растет заболеваемость, можно связать это явление со старением населения и ухудшением экологической ситуации. Около шести миллионов человек на планете ежегодно

погибают от злокачественных опухолей. В 1996 году от различных их форм скончалось 225 тысяч москвичей!

Онкологические заболевания известны еще с древности. В античных рукописях встречались описания страшного недуга, сопровождавшегося сильной болью и обрекавшего больного на нестерпимые муки. Термин «рак» (от латинского *carcinoma*, от греч. *karkinos* – «рак, краб») в медицину ввел древнеримский врач Гален, заметивший сходство между внешним видом опухоли и обликом краба. Позже версию римского врача подтвердил Павел Эгинский, но добавил, что болезнь, как настоящий рак, упорно держится за пораженную часть тела. Жители Европы узнали о злокачественной опухоли в 1629 году, прочитав отчет в английском ежегоднике «Билль о смертности».

Известный немецкий патолог Ю.Ф.Конгейм выдвинул зародышевую теорию происхождения опухолей. По его мнению, раку часто предшествует необратимая деформация тканей, например полипы в желудке или родимые пятна на коже. На самом деле для возникновения опухоли необходимы всё же более серьезные причины – такие, как изменения в наследственном аппарате клетки. В качестве факторов риска выступают повышенная выработка гормонов, ионизирующее или ультрафиолетовое излучение, а также воздействие химических веществ или вирусов. Нормально действующая иммунная система человека может частично или даже полностью разрушить опухоль. Функции иммунной системы резко ослабевают в старости; именно тогда человека и подстерегает страшная болезнь.

Форма и степень заболеваемости во многом зависит от места проживания. Жителям Японии и России угрожает рак желудка. В развитых странах Америки и Европы, а также в крупных городах России, доминирует рак легких. Это обусловлено увлечением сигаретами, загрязнением воздуха промышленными отходами и выхлопными газами. Национальным бедствием африканских государств стал рак печени, возникающий при недостатке пищевого белка. Население Монголии, Казахстана, Бурятии и Алтая, привыкшее к горячей и жирной еде, часто страдают от рака пищевода.

В последнее время в США (а теперь и у нас в России) завоевала популярность так называемая быстрая еда – например, в сети Мак-Дональдс. Пристрастие к легко усваиваемым продуктам без клетчатки привело к росту заболеваемости раком прямой кишки. По мнению некоторых врачей, туманную надежду на спасение дает перемена места жительства. При этом уменьшается опасность традиционной формы рака, а в некоторых случаях наступает исцеление «безнадежного» больного.

В конце 1970-х годов на планете появился СПИД (*синдром приобретенного иммунодефицита*), подобно пожару охватив все континенты. Согласно медицинским источникам СПИД, или в английской аббревиатуре AIDS, представляет собой патологическое состояние, при котором ослабевают защитные силы организма в результате поражения иммунной системы.

Первые симптомы болезни, например лихорадка, диспепсия, кожные проявления, воспаление лимфатических узлов возникают по истечении 3 – 60 дней после заражения (половые контакты, гомосексуализм, переливание крови, инъекции наркотиков). Вторичные проявления (опухоли, истощение, гнойники, септические процессы, пневмонии) можно заметить через 8 – 10 лет, когда завершается формирование болезни. В силу резкого ослабления иммунитета в организме возникают различные поражения, вызываемые вирусами, бактериями и грибами. После этого СПИД в течение 1 – 5 лет приводит человека к смерти.

За короткое время ВИЧ-инфекция стала проблемой номер один для врачей всего мира, оттеснив на второе место рак и сердечно-сосудистые заболевания.

По одной из многочисленных версий, родиной этой болезни является Африка, откуда она пошла в Америку и Европу через зараженных моряков торгового флота. В

книге известного американского журналиста Р.Шилтса «Оркестр продолжал играть... Люди, политика и СПИД» приводятся интересные факты появления заболевания в Америке. По свидетельству автора, жители США «получили» эту смертельную африканскую заразу 4 июля 1976 года, когда страна праздновала свое 200-летие: «Казалось, весь мир собрался вблизи статуи Свободы. Корабли из 55 стран привезли в Манхэттен матросов, которые влились в миллионную толпу, восхищенно взирая на пиротехнику. Всю ночь бары города были переполнены матросами. Все признали, что такого грандиозного праздника, какой устроили тогда в Нью-Йорке, мир еще не знал. Позднее эпидемиологи, мучительно размышлявшие над вопросом, с чего все началось, вспомнят эту яркую ночь в Нью-Йоркской гавани...». На сегодняшний день число ВИЧ-инфицированных людей неуклонно растет.

Число инфицированных вирусом иммунодефицита человека в развивающихся странах составило (по данным Всемирной организации здравоохранения) к началу 90-х годов около 2-х миллионов, на конец 1994 года было зарегистрировано уже 17 миллионов больных. Согласно современной статистике, каждый день число больных СПИДом увеличивается на 11 тысяч человек. В настоящее время только согласно официальным данным свыше 41 миллиона человек в мире ВИЧ-инфицированы, а в России - 362 тысячи человек. По данным ООН, до конца этого (2009) года вирусом иммунодефицита человека инфицируются еще 4 млн. человек и почти 3 млн. умрут от недуга. За все время существования болезни в мире от нее умерло свыше 25 млн. человек. Почти 40 млн. людей, преимущественно трудоспособного возраста, живут сегодня с вирусом иммунодефицита. Наиболее тяжелой ситуацией со СПИДом остается в Африке, впрочем, на пороге эпидемии сегодня находятся также страны Восточной Европы и Центральной Азии. За два года в этих регионах количество ВИЧ-инфицированных выросло на 70%.

По другой версии, а именно ученых из национальной Академии наук США, эпидемия СПИДа в США и Европе имеет общий вирусный источник – человека, который прибыл с острова Гаити на территорию Соединенных Штатов в 1969 году. В ходе исследований учеными была восстановлена история распространения вируса, известного как ВИЧ-1 группы М типа В. Именно эта разновидность стала источником распространения СПИД и вызывающего его вируса ВИЧ в США, Европе и на большей части Южной Америки, Австралии и Японии.

По данным американских исследователей, источником этого вируса является один человек, который проживал на расположенном в Карибском море острове Гаити. Специалисты не исключают, что вирус СПИД первоначально был занесен на Гаити из Африки, предположительно, из Конго. Однако именно на Гаити он подвергся мутации, которая сделала вирус исключительно агрессивным и вызвала глобальную эпидемию.

«Вирус ВИЧ в его опаснейшей форме появился впервые на Гаити в 1966 году», - заявил Би-би-си один из участников исследований профессор Майкл Вороби. Он считает, что полученные новейшие данные об эволюции эпидемии ВИЧ помогут лучше понять как механизм распространения данного заболевания, так и найти новые способы борьбы с ним.

Приведу некоторые данные по другим инфекционным заболеваниям, опубликованные в журнале «Science». Число заболеваний малярией в развивающихся странах достигает 300 – 500 млн. случаев в год при смертности до 2,7 млн. человек в год. Туберкулезом заболевают до 3,4 млн. человек. Ежегодная смертность от наиболее опасного вида дизентерии, вызываемой вирусом *Rotavirus gastroenteritis*, достигла 4 млн. человек в год (из них 1 млн. - дети). Для промышленно развитых стран характерными инфекционными заболеваниями являются ОРЗ, пневмония и грипп (около 4 млн. случаев в год, из них около одного процента с летальным исходом).

По числу препаратов, производимых химико-фармацевтической промышленностью, первое место занимают лекарственные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Второе место принадлежит антибактериальным средствам. В ведущую группу входят также обезболивающие и противоопухолевые лекарственные средства.

Общая сумма продаж лекарственных средств в мире составила в 1990 г. 155 млрд. долларов, а в 1995 г. – 160 (доля США - 38 %, Япония – 19%, Германии – 12%). Ведущими по продажам группами лекарственных веществ в отдельных странах на 1995 г. являлись: в США – лекарственные вещества от болезней нервной системы (17% от суммы продаж лекарственных средств в стране); в Японии – лекарственные вещества от болезней желудочно-кишечного тракта (15%); в Англии и Испании – кардиологические лекарственные вещества (12%); во Франции – антибиотики (15%); в Германии – лекарственные вещества для лечения респираторных заболеваний (11%). Суммарно во всем мире больше всего закупают лекарственные вещества от ОРЗ, пневмонии и гриппа (10%), сердечно-сосудистые средства (8%), противоревматические (4%) и анальгетики (2%). Из отдельных групп лекарственных веществ первое место по сумме продаж в мире занимают пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики (около 8%). Первое место в 2000 г. занял противоязвенный препарат омепразол, суммарная продажа которого составила почти 6 млрд. долларов.

Лекция 7

СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

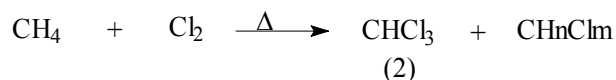
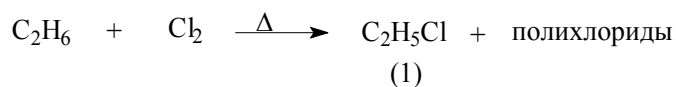
Галогенпроизводные алициклических углеводов

Углеводороды, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены галогеном, находят применение в медицине. В молекулах таких соединений может присутствовать любой из четырех галогенов: фтор, хлор, бром и йод. Иногда они присутствуют одновременно, но каждый из них оказывает своё особое влияние на химические, физические и фармакологические свойства соединений.

Физиологическое действие галогенопроизводных углеводов обусловлено тем, что, растворяясь в жирах, они вызывают физические и коллоидные изменения в липоидах нервной ткани и тем самым оказывают анестезирующее действие.

Сила же их наркотического действия и токсичность зависят от степени галогенирования углеводорода.

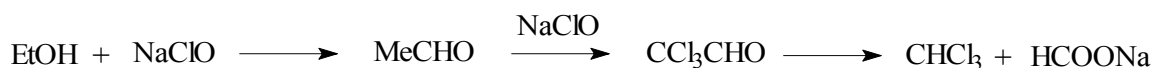
Такие алкилгалогениды, как **этилхлорид** (1), **хлороформ** (2) (трихлорметан) и **фторотан** (3) (1,1,1-трифтор-2хлор-бромэтан), нашли применение для ингаляционного наркоза (общие анестетики). Установлено, что при увеличении числа атомов галогенов, а также при переходе от иодидов к бромидам и далее к хлоридам обычно наркотические свойства алкилгалогенидов усиливаются. Этилхлорид и хлороформ получают в промышленности высокотемпературным (400°C) хлорированием этана и метана:



Метилхлорид так же, как и **этилхлорид**, используют в медицинской практике для местной анестезии. Эти препараты, будучи нанесенными на кожу и быстро испаряясь сильно охлаждают травмированную поверхность, делая её нечувствительной к боли (ушибы, растяжения, вывихи и переломы).

Хлористый метил для медицинских целей также можно получать из барды свекловичной патоки, содержащей значительные количества бетаина глицина. Барду разлагают путем сухой перегонки при температуре 300°C и образующийся при этом триметиламин переводят, нагревая его с соляной кислотой, в хлористый метил и хлористый аммоний.

Хлороформ (впервые применен для наркоза в 1846 году) синтезируют также действием гипохлоритов на этанол, этаналь или пропанон (в присутствии гипоиодита образуется иодоформ, используемый в медицине только в качестве антисептика):

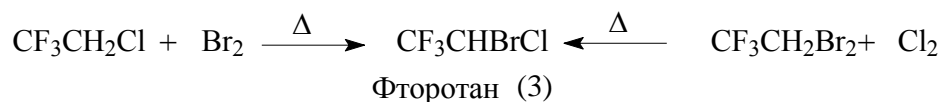


В 1950-х была открыта новая группа жидких средств для ингаляционного наркоза - это легкоиспаряющиеся фторированные углеводороды (**фторотан**, **метоксифлуран**, **изофлуран** и **энфлуран**). Синтезированы они были для технических целей (поиск новых фреонов), но при их изучении случайно обнаружилось их сильное общенаркотическое действие. Оказалось, что, будучи невзрывоопасными (в отличие от диэтилового эфира), эти вещества дают большую глубину вызываемого наркоза, лучшую управляемость при операциях с применением рентгено- и электроаппаратуры, а главное меньшие побочные

эффекты. Они быстро вошли в медицинскую практику и до сих пор имеют широкое применение.

Наилучшим средством для ингаляционного наркоза в настоящее время является фторотан. Это соединение является сильным наркотическим средством, быстро (через 1-2 мин.) вызывающим наркоз, действующий через 3-5 минут после прекращения применения. Для усиления релаксации мышц используют совместное введение миорелаксантов, например, дитилина.

Промышленное производство фторотана основано на радикальном (при высокой температуре) бромировании или хлорировании соответствующих фреонов:



Совсем недавно английская корпорация «ABBOT Laboratories» разработала и выпустила идеальный препарат для наркоза «Севоран» (или **серофлуран**) – это фторированное производное метилизопропилового эфира – 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(фторметокси)пропил. На сегодняшний день это самый дорогой, но абсолютно безопасный и безвредный препарат для проведения общей анестезии.

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 (октанол) к концентрации в водной фазе (при распределении соединения между этими фазами). Наиболее приемлемым на сегодняшний день 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 деполяризации нервного волокна.

В качестве наружного антисептического средства в медицине применяется **иодоформ** – CHI_3 (трийодметан). Это его действие обусловлено тем, что йод (в отличие от других галогенов) в молекуле не прочно связан с углеродом, легко отщепляется и оказывает антисептический эффект.

Спирты и их производные

Спирты - это производные углеводов, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными группами.

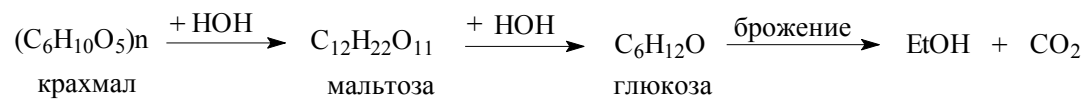
В зависимости от количества гидроксильных групп в молекуле спирта, молекулярной массы, характера углерода, к которому присоединяется гидроксильная группа, характера углеводорода, лежащего в основе молекулы спирта, спирты имеют некоторые различия в физических и химических свойствах.

Из алифатических спиртов в медицине используется **этанол**, как антисептик и раздражающее при обтираниях и компрессах. Его также широко применяют для приготовления экстрактов и лекарственных форм. В промышленности этанол получают парофазной (прямой) или жидкофазной (через промежуточный этилсульфат) гидратацией этилена:



Кроме того, его производят из сахаридов ферментативным путем. Так, из крахмала под действием амилазы солода (*измельченного проросшего ячменя*) на первой стадии образуется дисахарид мальтоза, которая затем в присутствии дрожжевой мальтозы

превращается в глюкозу. Последующее брожение глюкозы под действием дрожжевой зимазы оканчивается образованием этанола:



Полученную в последнем случае «бражку», содержащую от 14 до 18% спирта, ректифицируют и очищают на активированном угле.

Для общей анестезии уже более 160 лет используется **диэтиловый эфир**, который произвел революцию в хирургической практике того времени. Продолжительное вдыхание паров эфира вызывает потерю сознания, что использовал 30 сентября 1846 года для удаления зуба американский врач Уильям Т. Мортон по предложению другого врача и ученого Чарлза Т. Джексона (впервые же диэтиловый эфир применил Кроуфорд В. Лонг, доктор из Джорджии 1842 году, но этот эксперимент не был опубликован до 1949 года).

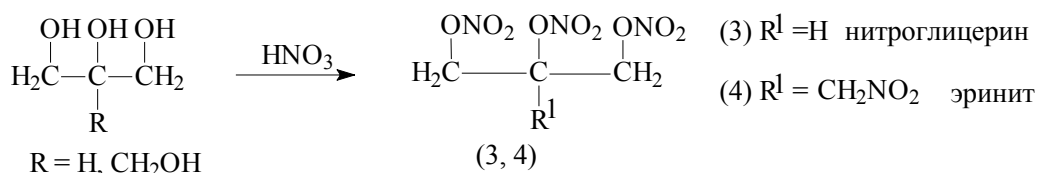
Диэтиловый эфир получают нагреванием этанола в присутствии каталитического количества серной кислоты (именно поэтому его часто называли *серным эфиром*):



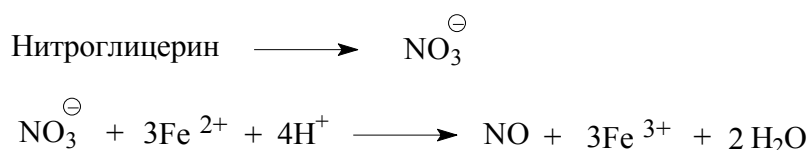
Сложные эфиры азотистой и азотной кислот с одно- и полиатомными спиртами широко известны как прекрасные быстродействующие спазмолитики (*коронарорасширяющие средства*).

Такие средства называются антиангинальными (*angina pectoris* – стенокардия, грудная жаба, *angina* – удушье). Для купирования приступов стенокардии (от греч. *stenos* – узкий, *kardia* – сердце) – одной из форм проявления ишемической болезни сердца – используются органические нитраты, в первую очередь нитроглицерин и, кроме него, изосорбид мононитрат, нитросорбид и эринит.

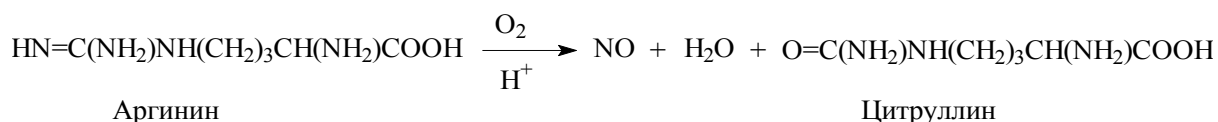
Полинитраты глицерина (**нитроглицерин**, 3) и тетрагидроксиметилметана (**эринит**, 4) производят этерификацией полиолов смесью азотной и серной кислот при охлаждении:



Недавно было установлено, что нитроэфиры являются лишь пролекарствами, которые легко превращаются в организме в нитрат-анионы, восстанавливаемые затем гемоглобином крови и железосодержащими ферментами в **монооксид азота (NO)**:



Последний оказывает лечебное действие, расслабляя гладкие мышцы сосудов, снижая кровяное давление и снимая ишемические боли сердца. За последние 10 лет сложилось представление, что **NO** является эндогенной молекулой с функциями сигнала межклеточного взаимодействия. Эта сигнальная молекула образуется в организме эндогенно из аргинина под действием фермента NO-синтазы:



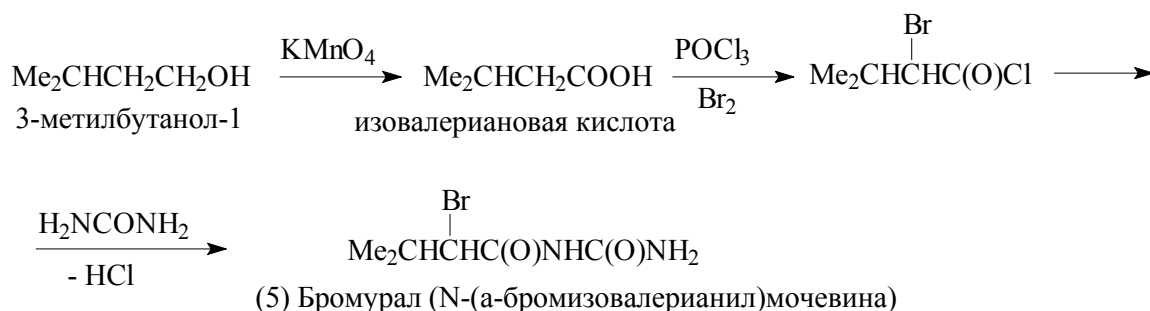
Монооксид азота выполняет в организме роль нейромедиатора, развивает иммунные реакции и участвует в системе долговременной памяти. В настоящее время ведутся интенсивные работы по синтезу и поиску новейших лекарственных веществ, генерирующих NO в организме.

Альдегиды и кислоты. Витамины F и B₁₅

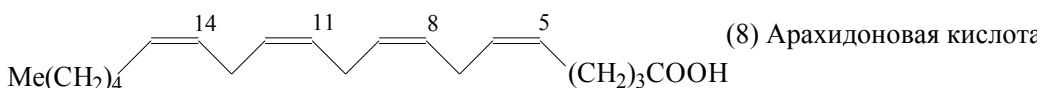
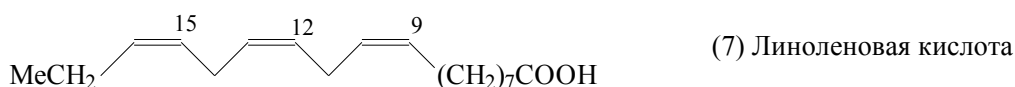
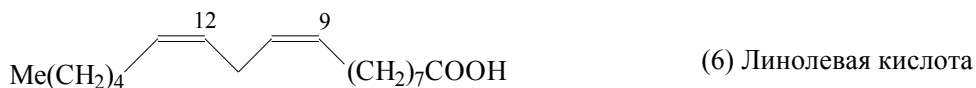
Простейший альдегид – метаналь - используется наружно как антисептик в виде слабых водных растворов для дезинфекции рук, кожи и инструментов. В промышленности его получают окислением метанола (350 °C, катализаторы – оксиды Fe/Mo), либо метана (600 °C, катализатор – диоксид азота):



Уреид α-бромизовалериановой кислоты (5) используется под названием **бромурал** в медицине как успокаивающее и умеренно снотворное средство. Получают его из 3-метилбутанола-1 окислением перманганатом калия до изовалериановой кислоты, которую действием хлорокиси фосфора переводят в хлорангидрид; последний бромуют по альфа-положению; затем взаимодействием с мочевиной получают бромурал:



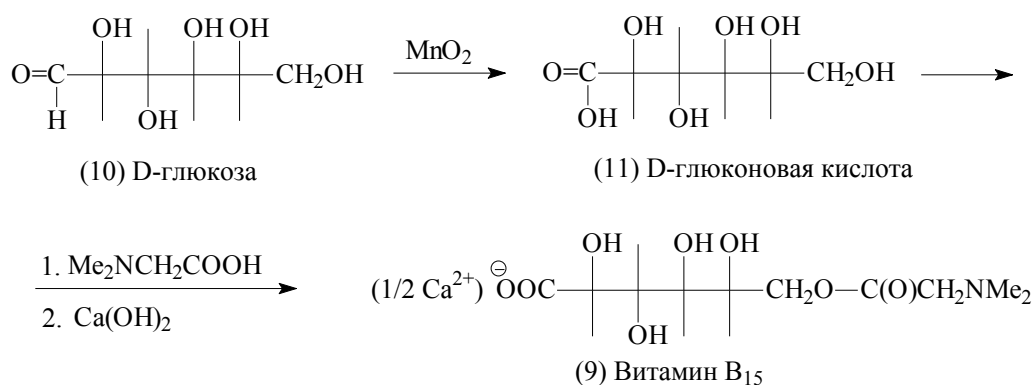
К классу производных алифатических кислот принадлежат два витамина – F и B₁₅. К витаминam вообще относят группу органических соединений, находящихся в малых количествах в клетках и принимающих участие в их нормальной жизнедеятельности. Они играют роль катализаторов, или, точнее, участвуют в катализе разнообразных химических трансформаций компонентов пищи, которые в совокупности называют обменом веществ или метаболизмом. Витамин F представляет собой смесь трех ненасыщенных алифатических монокарбоновых кислот, в которых все двойные связи имеют *цис*-конфигурацию:



Линолевая (6) и **линоленовая** (7) кислоты имеют по 18 углеродных атомов. Они встречаются как в растениях, так и в животных жирах. Первая из них (9,12-октадекадиеновая кислота) содержит две несопряженные двойные связи, а вторая (9,12,15-октадекаттриеновая кислота) – три. Третьим компонентом витамина F является **арахионовая кислота** (8), которая входит в состав только животных жиров. Она содержит 20 углеродных атомов и четыре двойные несопряженные связи в положениях 5,8,11 и 14 (эйкозатетраеновая кислота).

Витамин В₁₅ (*пангамат кальция*) (9) на сегодняшний день является одним из самых востребованных препаратов на мировом фармацевтическом рынке. Его действие на организм человека еще недостаточно изучено. Имея достаточно простое строение, он обладает уникальными свойствами. Этот витамин используется в клинике в виде кальциевой соли для комплексной терапии и профилактики атеросклероза, гепатита, гепатоза, цирроза печени, психических заболеваний, алкогольной интоксикации и т.д.

Витамин В₁₅ имеет строение пентагидроксизамещенной гексановой кислоты, в которой ОН-группа при С-6 этерифицирована N,N-диметиламиноуксусной кислотой. Этот витамин получают окислением D-глюкозы (10) диоксидом марганца до D-глюконовой кислоты (11), в которой затем этерифицируют первичную ОН-группу N,N-диметилглицином; образовавшийся эфир переводят в кальциевую соль (9) действием гидроксида кальция:



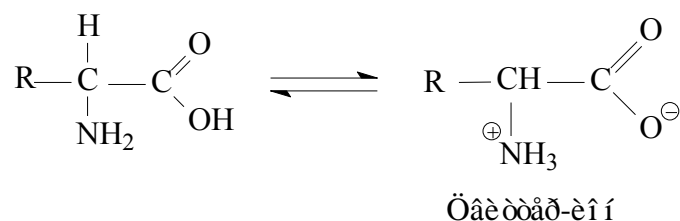
Аминокислоты

Аминокислотами называются бифункциональные соединения, содержащие в молекуле одновременно с карбоксильной группой аминогруппу. В зависимости от положения аминогруппы по отношению к карбоксилу различают α-, β-, γ-аминокислоты и т.д.

α-Аминокислоты, в которых и карбоксильная и аминогруппы присоединены к одному и тому же атому углерода, играют важнейшую роль в процессах жизнедеятельности живых организмов, так как являются теми соединениями, из которых строится молекула любого белка.

α-Атом углерода во всех α-аминокислотах, за исключением глицина, является асимметрическим (т.е. все заместители у атома углерода разные). Поэтому все α-аминокислоты, обладают хиральностью (от греч. слова рука) и, следовательно, обнаруживают оптическую изомерию. Все аминокислоты, входящие в состав белков, представляют собой L-изомеры.

Являясь амфотерными электролитами, аминокислоты существуют в виде биполярных ионов (внутренних солей) как в водных растворах, так и в твердом состоянии:



Аминокислоты широко распространены в природе и являются основным «строительным материалом» для синтеза специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов и других физиологически активных соединений. Часть аминокислот (аланин, аспаргин, глицин, глутамин, пролин, серин, тирозин, цистеин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты) синтезируются в организме человека – это заменимые аминокислоты. Синтез заменимых аминокислот в организме протекает с участием большого количества ферментов. Другие, относящиеся к незаменимым аминокислотам (аргинин, валин, гистидин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин) поступают в организм только с пищей.

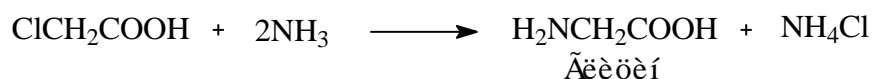
Некоторые аминокислоты (глутаминовая, γ -аминомасляная, метионин, глицин и другие) нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств.

Специальное значение имеют смеси аминокислот для парентерального питания (минуя кишечный тракт) - валин, инфузамин, аминостерил, аминокровин и многие другие.

Природные аминокислоты могут быть получены при гидролизе белковых веществ животного и растительного происхождения. Все α -аминокислоты, часто встречающиеся в живых организмах, имеют, как правило, исторически сложившиеся тривиальные названия

В настоящее время суммарное производство α -аминокислот составляет в мире около полумиллиона тонн в год. О практическом значении индивидуальных аминокислот говорят масштабы их химического и биохимического синтеза: триптофан производят в количестве 0.3 тыс. тонн, глицин – 10 тыс. тонн, лизин около 50 тыс. т, метионин – 150 – 200 тыс. тонн и глутаминовую кислоту - более 200 тыс. тонн в год.

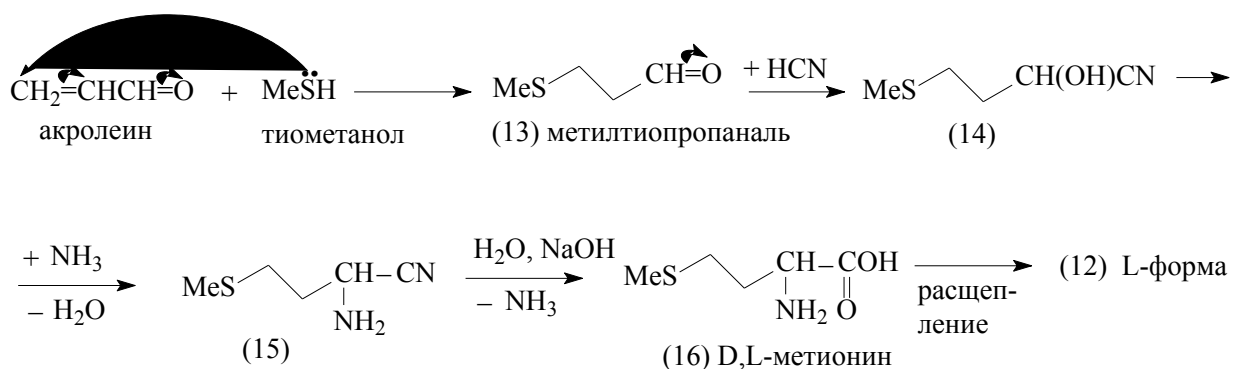
Подобно тому как амины образуются при действии аммиака на галогенопроизводные углеводов, аминокислоты могут быть получены действием аммиака на α -галогенокислоты, например **глицин** (аминоуксусная кислота):



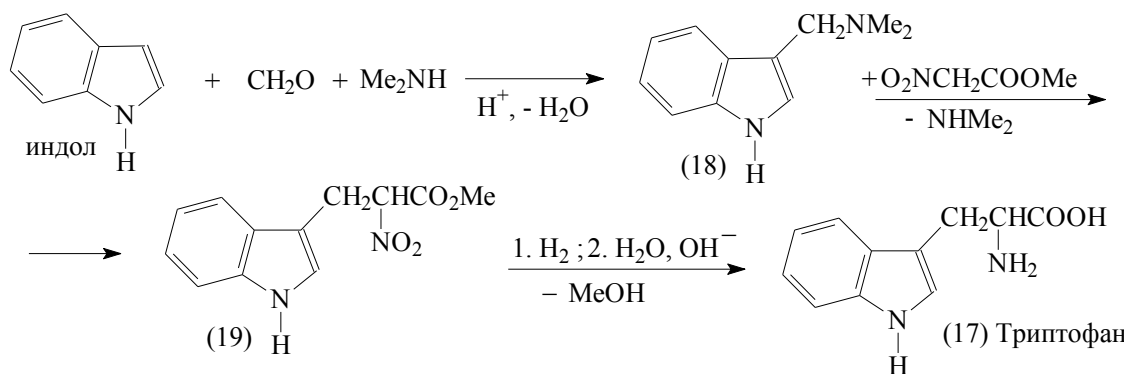
В настоящее время этот метод является основным промышленным методом синтеза α -аминокислот.

Метионин (12) (2-амино-4-метилтиобутановая кислота) используется в медицине для лечения и профилактики токсических поражений печени и при диабете. Его получают синтетически, исходя из акролеина и тиометанола. Реакция присоединения тиометанола по C=C-связи акролеина дает метилтиопропаналь (13). Последний по реакции Штреккера легко цианируется по карбонильной группе с образованием циангидрина (14), в котором затем аммиак нуклеофильно замещает OH-группу. На следующей стадии образовавшийся таким образом геминальный аминитрил (15) гидролизуют в щелочной среде до рацемического метионина (16). Его активную L-

форму выделяют ферментативным путем или раскристаллизацией с оптически активными соединениями:



Триптофан (17) (аминокислота с гетероароматическим – индольным – заместителем) используется для лечебного питания. На первой стадии синтеза проводят аминометилирование индолом по методу Манниха. Полученный при этом 3-аминометилиндол (18) конденсируют затем с эфиром нитроуксусной кислоты. В ходе реакции метиленовая группа этого эфира отщепляет протон (как СН-кислота), и образовавшийся карбанион легко замещает диметиламиногруппу в индоле (18), что приводит к метилату 3-индолилнитропропионовой кислоты (19). Далее восстанавливают нитрогруппу до аминной и после щелочного гидролиза получают триптофан (17) или его натриевую соль:



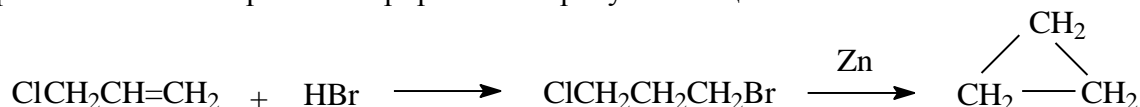
Для получения аминокислот с иным положением аминогруппы используют присоединение аммиака к ненасыщенным кислотам, конденсацией альдегидов с малоновой кислотой в присутствии спиртового раствора аммиака, восстановлением цианзамещенных кислот, оксимов или гидразонов соответствующих альдегидо- и кетокислот. Восстановлением циануксусного эфира, например, легко получить **β-аминопропионовую кислоту**:



Лекция 7

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО И АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

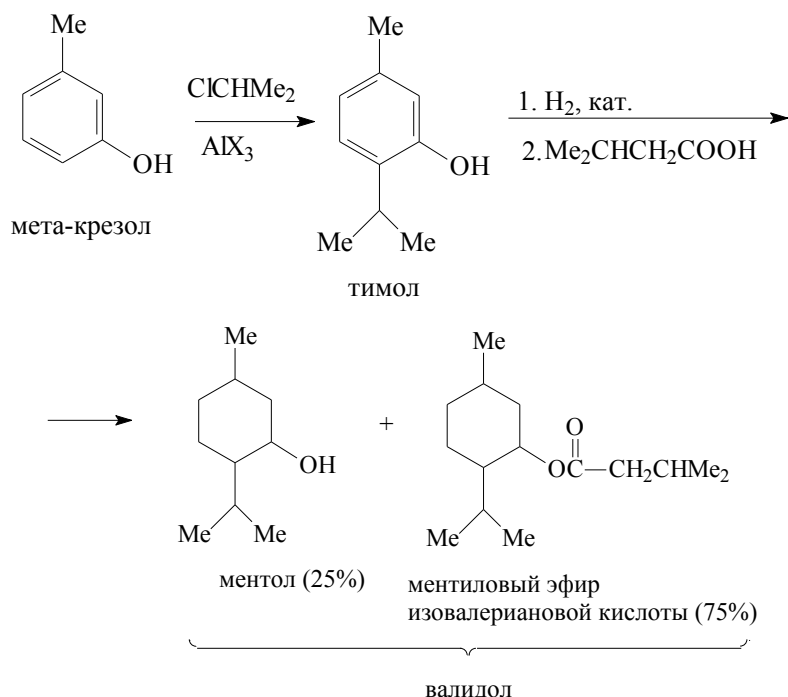
Из производных с малым циклом в медицине используют лишь **незамещенный циклопропан**. Он является малотоксичным наркотическим средством, применяемым для ингаляционного наркоза (общая анестезия в смеси с кислородом). В промышленности циклопропан получают (по методу Хааса, 1936 год) из аллилхлорида присоединением бромистого водорода с последующим дегалогенированием образовавшегося 1-бром-3-хлорпропана в присутствии цинка:



Замещенные циклогексаны

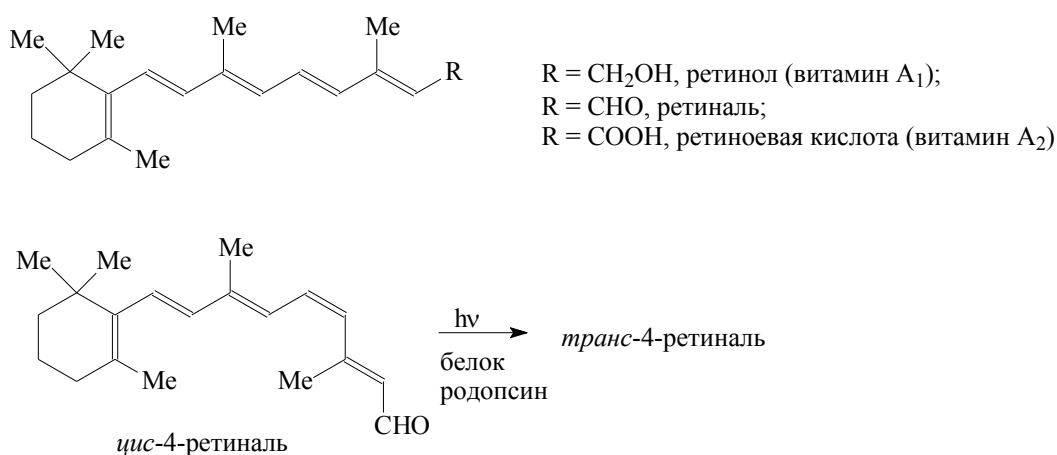
Ментол (2-гидрокси-1-изопропил-4-метилгексан, в котором все заместители находятся в экваториальном положении) применяют как наружное болеутоляющее средство и как антисептик при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Кроме того, его используют и как спазмолитик при стенокардии (под названием **валидол**, который состоит из смеси 25% ментола с 75% ментилового эфира изовалериановой кислоты). Ментол обладает чистым мятным запахом, охлаждающим вкусом, и его используют также для ароматизации пищевых продуктов и зубной пасты. Он содержится в природных эфирных маслах (мятном и гераниевом).

В промышленности его получают в виде рацемата реакцией электрофильного алкилирования *m*-крезола 2-хлорпропаном в присутствии кислот Льюиса. Изопропильная группа в основном замещает водород по стерически наименее затрудненному *орто*-положению относительно фенольного гидроксила. Этот изомер затем гидрируют под давлением над никелем при нагревании с получением ментола:

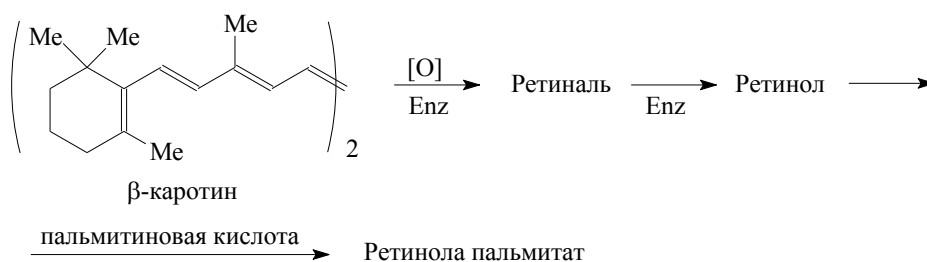


Витамин А был впервые открыт в 1909 году Степпом. В течение двадцати лет Драммонд и Хейлброн разработали методы экстрагирования и количественного определения этого витамина. В 1931 году Каррер, Морф и Шопи определили структуру витамина А. Эта формула была признана, и были предприняты многочисленные попытки синтеза данного витамина; однако только в 1942 году Бакстером с сотрудниками был получен первый кристаллический витамин А (с Т пл. 64 °С).

Витамин А принадлежит к тетраеновым производным циклогексена и включает четыре изопреновых фрагмента. Известно несколько витамеров витамина А: **ретинол**, **ретиноль**, **ретиноевая кислота** и др. Ретинол содержит концевую гидроксиметильную группу (он важен для роста и нормального функционирования кожных и костных тканей). Ретиноль содержит альдегидную группу (он важен для функционирования зрения), а ретиноевая кислота – карбоксильную группу (ее биофункция аналогична биофункции ретинола):



Все экзоциклические двойные связи имеют *транс*-конфигурацию, за исключением ретиноля, в котором предпоследняя связь имеет *цис*-конфигурацию (*цис*-ретиноль), легко переходящую в *транс*-конфигурацию при поглощении кванта света. Эта изомеризация лежит в основе поглощения света зрительным пигментом родопсином в палочках сетчатки, в состав которого входит ретиноль, и превращения светового импульса в нервный, передающийся в мозг. Жир печени рыб содержит большое количество витамина А. Растения богаты провитаминами, главным из которых является β-каротин (морковь, салат, зеленый лук). Каротин в организме подвергается окислительному ферментативному расщеплению с образованием ретиноля, который восстанавливается в ретинол, а последний в виде эфиров высших жирных кислот депонируется в печени:

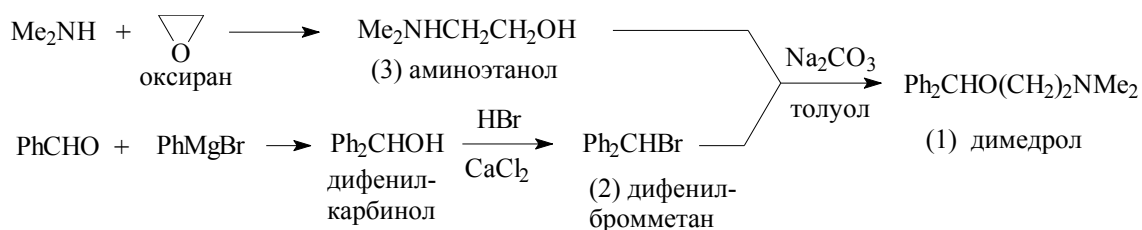


Применяют витамин А для лечения заболеваний глаз, кожи, некоторых простудных и инфекционных заболеваний.

Синтез производных ароматического ряда

Примером лекарственных веществ ароматического ряда является всем известный антигистаминный препарат – **димедрол**. В 1939 году Берджелом и Перксом был написан прекрасный обзор по димедролу и его синтетическим аналогам.

Димедрол (дифенгидрамин) (1) является мощным противогистаминным веществом, применяемым при лечении крапивницы, сенной лихорадки, насморка и других аллергических заболеваний. Его производят нуклеофильным замещением атома брома в дифенилбромметане (2) аминоэтанолом (3) при нагревании их смеси в присутствии карбоната натрия. Соединение (2) получают из бензальдегида и фенилмагнийбромида через дифенилкарбинол, в котором гидроксильную группу замещают бромом:



В 1823 году Леру удалось впервые выделить кристаллический гликозид салицин из коры ивы (*Salix alba*), обладающий жаропонижающим действием. Природа салицина как гликозида салицилового спирта была установлена Пайрия в 1839 году. Им же впервые была синтезирована салициловая кислота нагреванием салицилового альдегида с поташом. Ввиду большой токсичности салициловая кислота была малопригодна для лечения больных. Хотя Гильм впервые синтезировал ацетилсалициловую кислоту (4) в 1859 году, лишь через 40 лет Дрезеру удалось распознать в ней решение проблемы снижения токсичности салициловой кислоты с сохранением ее жаропонижающей и анальгезирующей активности.

Салициловая кислота (5) (о-гидроксibenзойная кислота) является природным веществом, содержащимся в виде эфира уксусной кислоты (4) – о-ацетилсалициловой кислоты в цветах растений вида спиреи (*Spiraea ulmaria*). Этот эфир (4) был введен в медицинскую практику лечения острого суставного ревматизма еще в 1874 году, а как синтетическое лекарственное вещество стал выпускаться в промышленных масштабах немецкой фармацевтической фирмой «Байер и К^о» в 1899 году под названием **аспирин** (приставка «а» означала, что данное вещество не добывается из спиреи, а делается химическим путем).

Аспирин называют лекарством 20-го столетия, и в настоящее время его производят в мире в количестве, превышающем 100 тыс. тонн в год. Хорошо известны противовоспалительные, жаропонижающие и болеутоляющие свойства аспирина.

До начала первой мировой войны Германия являлась монополистом в снабжении фармацевтическими препаратами практически всех государств мира. С открытием военных действий Германия объявила бойкот России в поставках лекарственных препаратов, в том числе и аспирина. С лихорадочной энергией принялись за организацию фармацевтических производств ученые Англии, Франции, Японии и, конечно же, России.

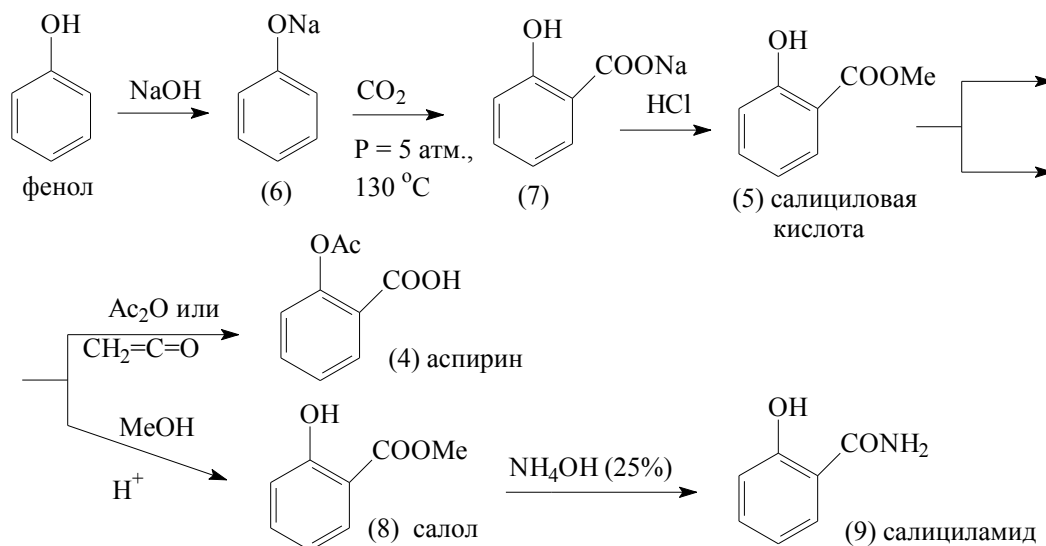
Подобно многим ученым, активно включился в налаживание отечественного химического производства **аспирин** Александр Ерминингельдович Арбузов. В 1915

году он представил образцы аспирина, которые были приготовлены в лаборатории органической химии Казанского университета, на Московской выставке.

И сейчас эти первые образцы бережно хранятся в Музее Казанской химической школы в Химическом институте им. А.М.Бутлерова (химическом факультете) Казанского государственного университета.

Первый отечественный аспирин выдержал все испытания и получил высокую оценку медиков и фармакологов всего мира, так как казанский аспирин по лечебным свойствам и чистоте превосходил всемирно известный «байеровский», а также аспирин американских и швейцарских фирм.

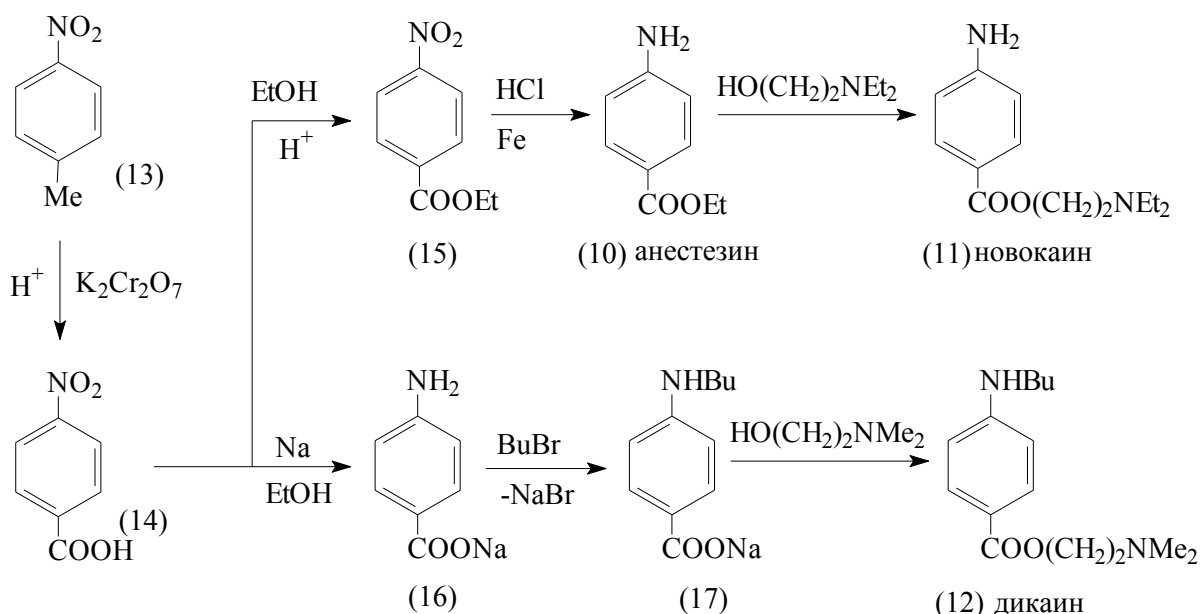
Современная схема синтеза аспирина включает карбоксилирование сухого фенолята натрия (6) при нагревании под давлением. После выделения *o*-салицилата натрия (7) его превращают действием HCl в свободную салициловую кислоту (5), которую затем ацетилируют уксусным ангидридом или кетеном и получают аспирин (4). Метилированием кислоты (5) метанолом синтезируют метилсалицилат (**салол**, 8), применявшийся ранее наружно при ревматизмах, артритах и радикулите. Действием водного аммиака на салол (8) синтезируют **салициламид** (9) – еще одно лекарственное вещество со свойствами аспирина:



Ведутся работы по синтезу других производных с фрагментом салицилатов.

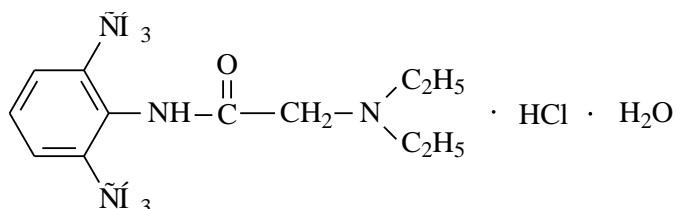
Среди многих тысяч производных *n*-аминобензойной кислоты найден ряд эффективных местных анестетиков – веществ, подавляющих чувствительность нервных окончаний. Такие ее эфиры, как **анестезин** (10), **новокаин** (11) и **дикаин** (12), стали успешно заменять в клинике алкалоид кокаин благодаря имитации его фармакофорной группы –N-(C)_n-X-C(O)Ar, не вызывая при этом болезненного привыкания к лекарству.

Синтезируют все эти три лекарственных вещества из *n*-нитротолуола (13), который окисляют до нитробензойной кислоты (14). Затем стандартными реакциями этерификации, восстановления и переэтерификации получают последовательно эфир (15), анестезин (10) и новокаин (11). Алкилирование амина (16) бутилбромидом с последующей этерификацией бутиламина (17) аминоэтанолом приводит к получению дикаина (12):



Новокаин и дикаин обычно хорошо переносятся, однако они могут вызывать побочные явления, и при всех способах введения их следует применять с особой осторожностью. У некоторых больных наблюдается повышенная чувствительность к препаратам (головкружение, общая слабость, снижение артериального давления, шок, коллапс). Могут развиваться всевозможные аллергические реакции, так как при метаболизме (относительно быстрый гидролиз) данных препаратов в организме происходит образование *para*-аминобензойной кислоты и диалкиламиноэтанола.

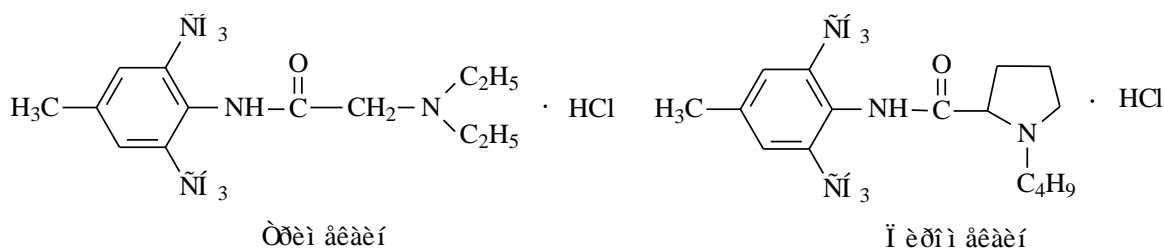
В отличие от новокаина **лидокаин**:



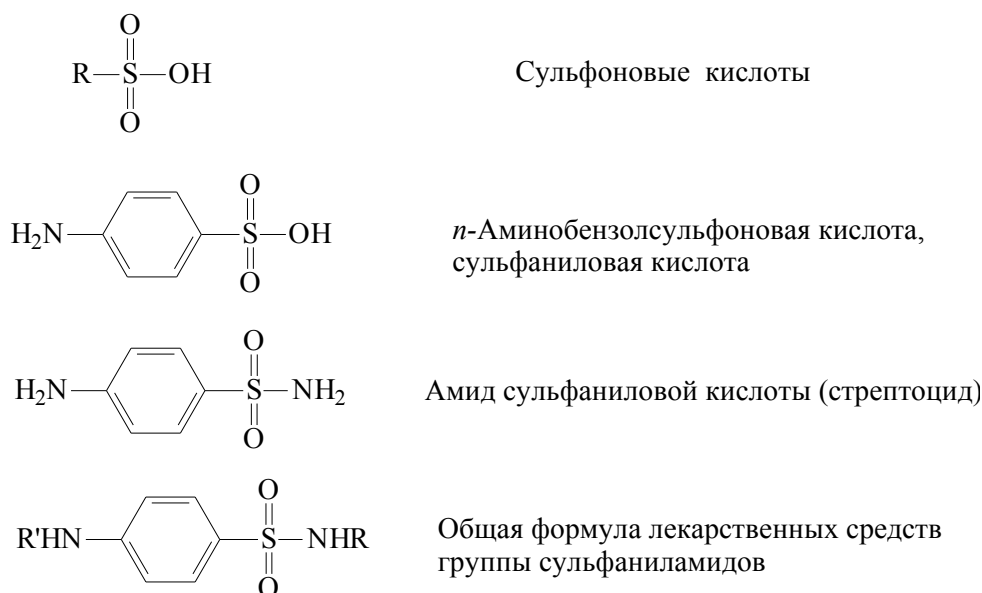
не является сложным эфиром, медленнее метаболизируется в печени и действует более эффективно и продолжительно, чем новокаин и его аналоги, а главное, что при его метаболизме не происходит образования *para*-аминобензойной кислоты, ответственной за побочные эффекты.

Местноанестезирующее действие обусловлено угнетением нервной проводимости за счет блокады натриевых каналов в нервных окончаниях и нервных волокнах.

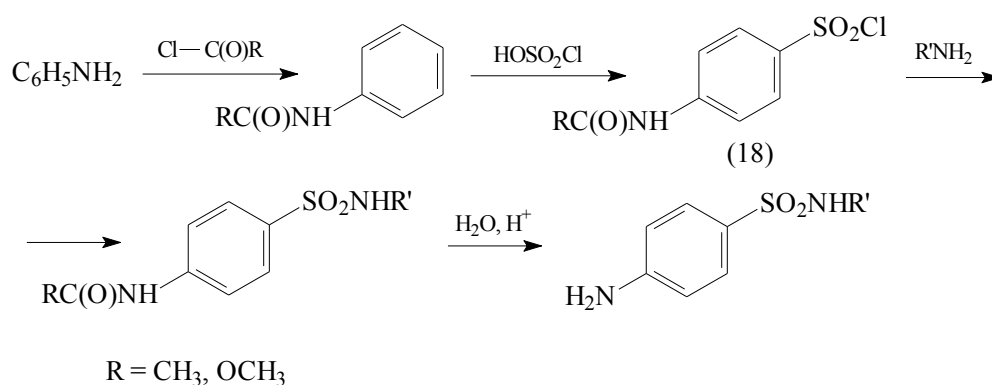
К этой же группе местных анестетиков относится **тримекаин**. Близок к ним по структуре **пиромекаин**:



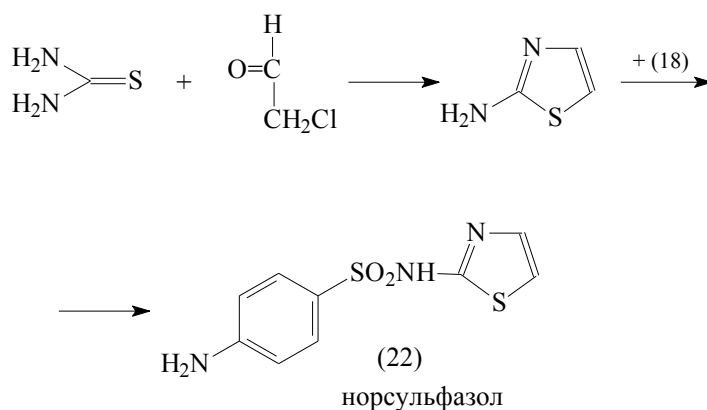
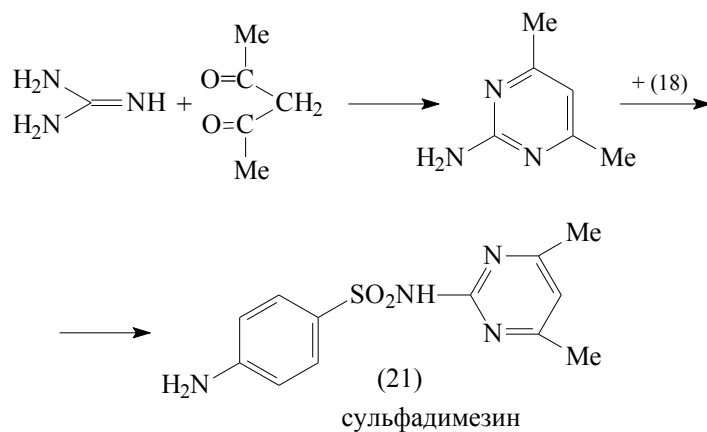
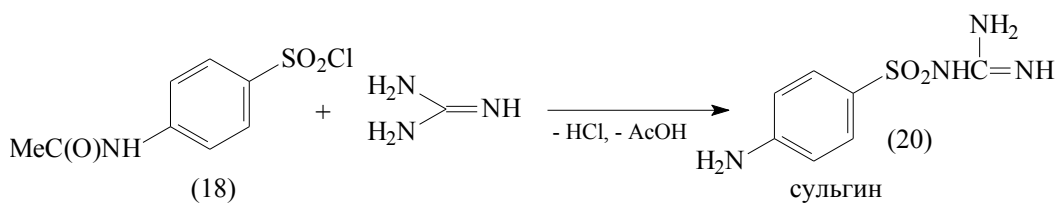
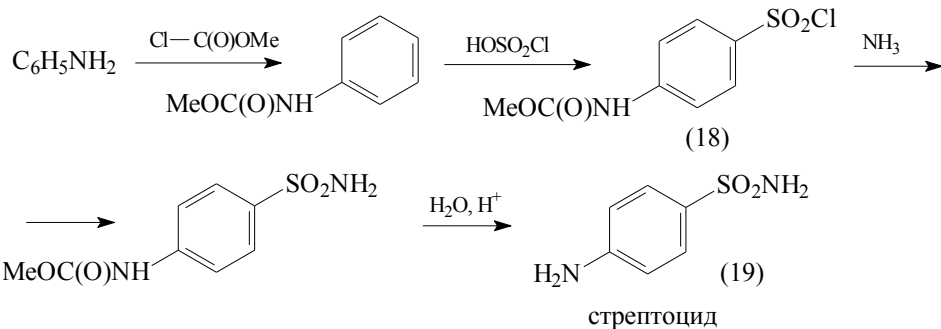
К лекарственным средствам группы сульфаниламидов (производные *para*-аминобензолсульфаниламидов) относятся препараты, обладающие различным фармакологическим действием: антибактериальным, антидиабетическим, диуретическим и антисептическим. Структурной единицей сульфаниламидов является амид *para*-аминобензолсульфоновой (сульфаниловой) кислоты:



Исходным продуктом синтеза препаратов этой группы является анилин. Аминогруппу анилина защищают остатком уксусной (или угольной) кислоты и проводят сульфохлорирование. Далее проводят замену галогена в хлорангидриде замещенной сульфаниловой кислоты на аминогруппу и гидролизом удаляют защитную группу:



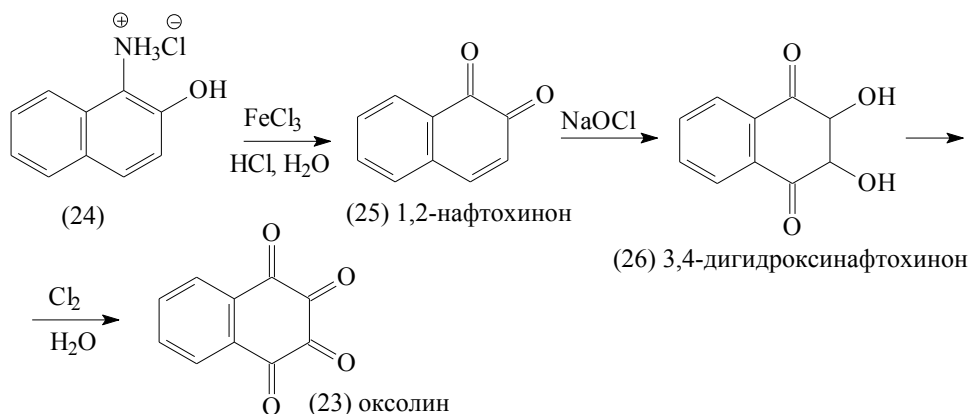
Ниже приведены схемы синтеза четырех лекарственных веществ сульфаниламидной группы – стрептоцида (19), сульгина (20), сульфадимезина (21) и норсульфазола (22), получаемых обычной конденсацией ароматического сульфонилхлорида (18) с различными аминными компонентами:



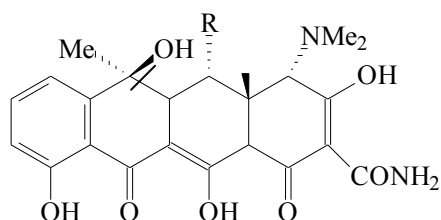
Среди синтетических производных нафталина широкую известность приобрел лекарственный препарат **оксолин** (23) как профилактическое средство борьбы с гриппом и для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи (порошок для приготовления растворов и мазей).

Оксолин (23) получают, окисляя гидрохлорид 1-аминонафтола-2 (24) в присутствии FeCl_3 до 1,2-нафтохинона (25), который далее окисляют гипохлоритом

натрия в 3,4-дигидроксиафтохинон (26). На последней стадии окислителем служит хлор, с помощью которого дегидрируют субстрат (21) до оксолина (23):

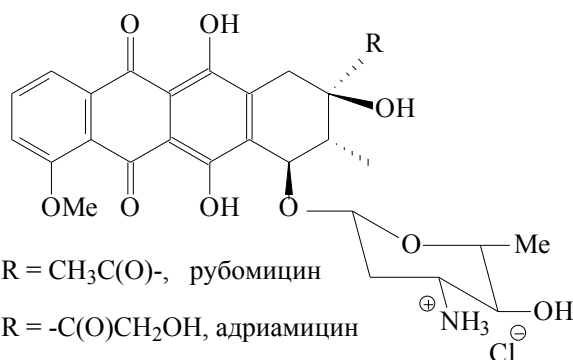


К полиядерным конденсированным производным нафталина можно условно отнести **антибиотики группы тетрациклина** (27 - 30):



(27) R = H, тетрациклин

(28) R = OH, окситетрациклин



(29) R = CH₃C(O)-, рубомицин

(30) R = -C(O)CH₂OH, адриамицин

Они обладают широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, спирохеты, крупные вирусы. Назначают их при бронхитах, пневмонии, тифе и других заболеваниях.

Лекция 8

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Гетероциклическими называются соединения, молекулы которых содержат циклы (кольца), состоящие не только из атомов углерода, но и из атомов других элементов, чаще всего азота, серы и кислорода, называемых гетероатомами (*от греч. «гетерос» - разный*).

Соединения, содержащие в цикле N, S, и O, широко распространены в природе и легко получают синтетически. Эти соединения могут иметь в цикле от 3 до 6 и более атомов, но наиболее важное практическое значение имеют пяти- и шестичленные гетероциклы, которые могут содержать одновременно несколько одинаковых и различных гетероатомов. Соединения гетероциклического ряда имеют исключительно важное теоретическое и практическое значение, так как многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ, как природных (антибиотики, витамины, алкалоиды, ферменты), так и синтетических биологически активных соединений (анальгин, дибазол, метронидазол он же - трихопол, хинин, тубазид, фуразолидон, фурацилин и многие другие).

По химической структуре многие гетероциклы являются сложными, часто содержат в своем составе, помимо определенного гетероциклического ядра, различные алифатические и ароматические заместители. Но классифицируют гетероциклические соединения обычно по характеру тех гетероциклических систем, производными которых они являются.

Вещества, содержащие гетероциклические фрагменты, численно занимают первое место в общем арсенале лекарственных препаратов (более 60%), а из 25 ведущих по сумме продаж лекарственных веществ в 1990 г. они составили 70%. Структура гетероциклических лекарственных веществ выглядит обычно намного сложнее, чем негетероциклических, тем не менее, их синтез часто оказывается даже менее сложным.

Синтез противоопухолевых веществ группы азиридина и оксирана.

История химии онкологических препаратов

Первые крупные успехи в области химии онкологических препаратов были достигнуты в 40-е годы, когда во время второй мировой войны стали подробно изучать влияние на организм человека боевых отравляющих веществ: иприта и азотистого иприта. Еще в 1919 году стало известно, что азотистый иприт оказывает специфическое цитотоксическое влияние на лимфоидные ткани и обладает противоопухолевой активностью. В 1942 году были начаты клинические испытания азотистого иприта, что положило начало эре современной химиотерапии опухолей.

По механизму действия препараты этой группы рассматриваются как алкилирующие агенты, так как они образуют ковалентные связи с нуклеофильными соединениями, в том числе с биологически важными радикалами - такими как фосфаты, амины, сульфгидрильные, имидазольные и др. Цитостатические и другие эффекты алкилирующих соединений обусловлены в первую очередь алкилированием структурных элементов ДНК (пуринов, пиримидинов).

Химиотерапия рака имеет важнейшее значение и предназначена для подавления роста и распространения злокачественных опухолей. Современный международный рынок противораковых веществ насчитывает около сорока препаратов. Ранняя терапия рака базировалась на алкилирующих агентах (цитостатиках), первыми из которых были азотистый иприт (1) и аналогичные ему вещества (2), (3), содержащие в качестве

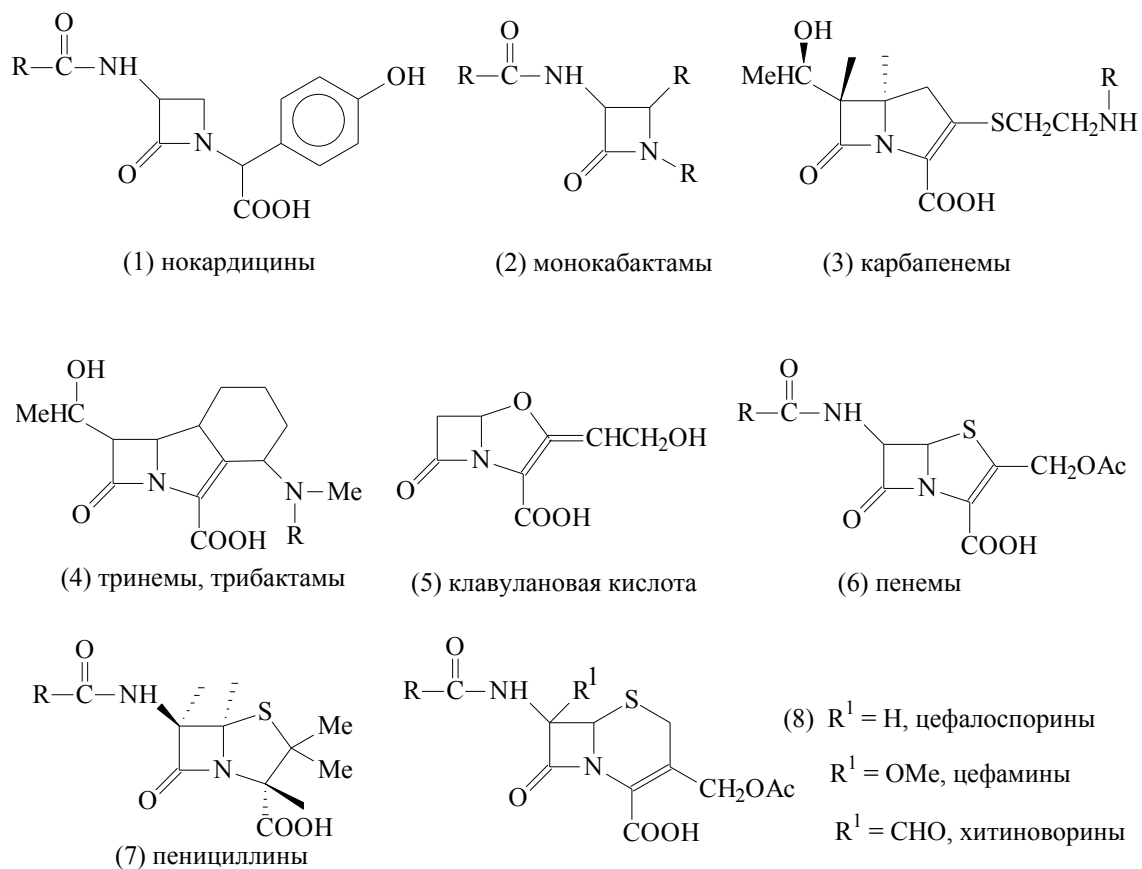
Антибиотики, содержащие четырехчленное азетидиновое ядро

Многие из микроорганизмов выделяют вещества, которые ограничивают рост микроорганизмов других видов или убивают их. Эти вещества, названные **антибиотиками**, могут быть также продуктами жизнедеятельности высших растений и животных и являются как бы химическими средствами их защиты. К настоящему времени известно более 10 тысяч природных и синтетических антибиотиков и уже более ста из них применяют в медицине, а также в сельском хозяйстве для защиты растений и животных от болезней. Их общее производство во всем мире превышает 50 тыс. тонн в год. Большинство антибиотиков имеет весьма сложную структуру.

История антибиотиков начинается с первого наблюдения гибели стафилококковых бактерий при контакте с зеленой плесенью *Penicillium* (1929 г. Флеминг) и последующего выделения из нее действующего начала – пенициллина (1940 г.). Во время второй мировой войны пенициллин использовался в больших масштабах (для лечения английских, американских, французских и немецких солдат) хотя его строение было установлено лишь в 1945 году с помощью рентгеноструктурного анализа. В России общедоступным пенициллин стал с 1949 года.

Для ученых казалось невероятным, что этот антибиотик содержал четырехчленный **β -лактамный цикл**, так как в то время считали, что азетидиновые циклы чрезвычайно неустойчивы.

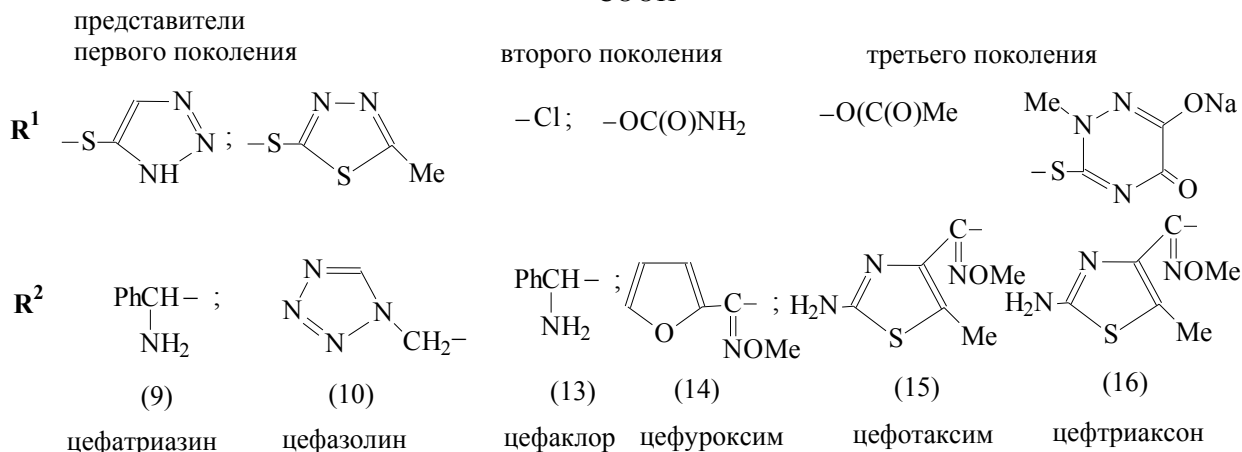
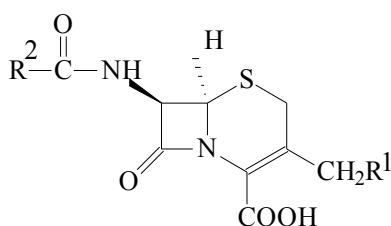
Оказалось, однако, что именно этот гетероцикл является ответственным за антибактериальное действие не только пенициллина, но и целого ряда других, открытых много позднее групп природных и полусинтетических антибиотиков:



В настоящее время одними из наиболее перспективных антибиотиков являются цефалоспорины (8) – продукты метаболизма грибов *Cephalosporinum*. Начало изучения

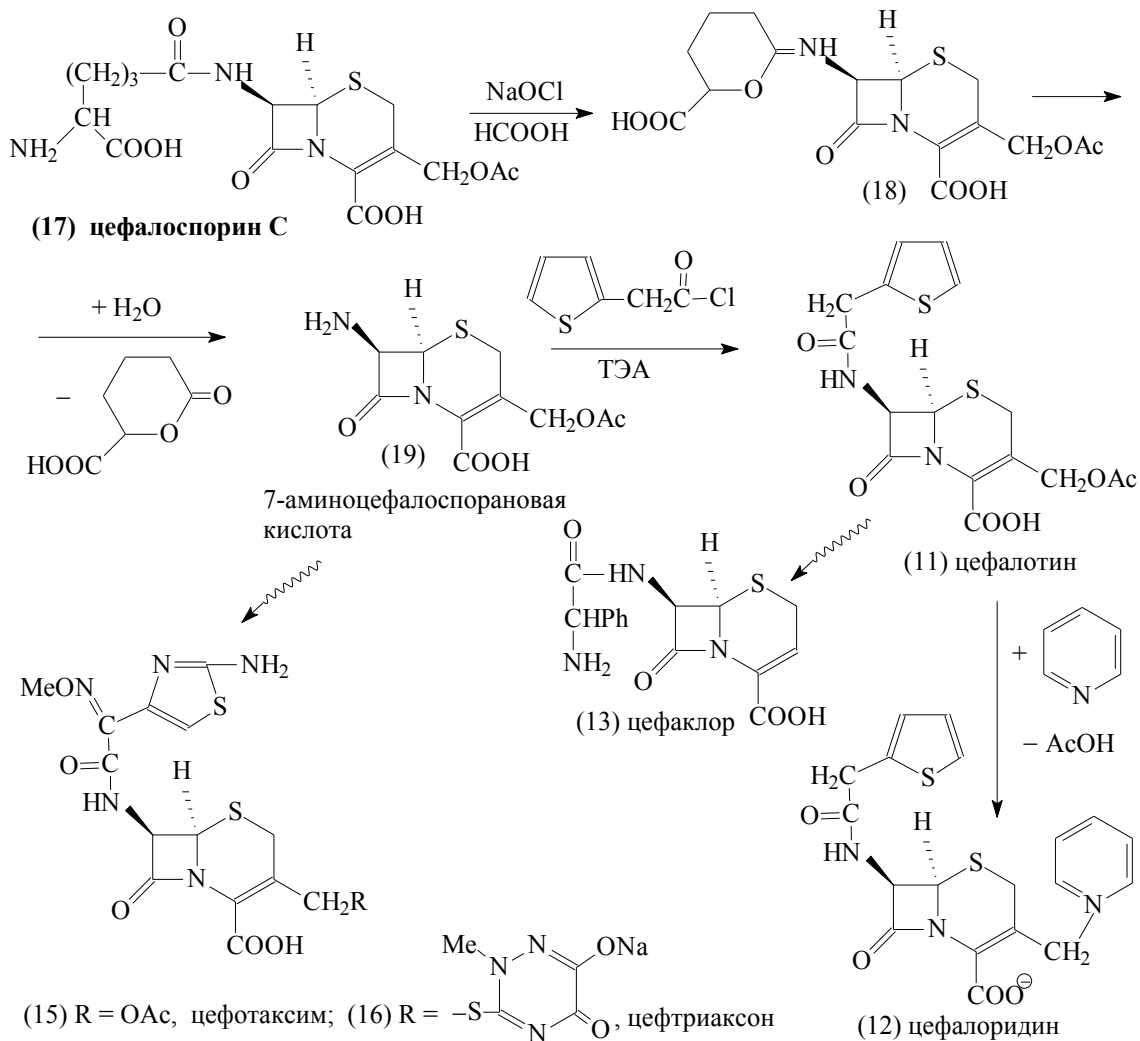
антимикробных и терапевтических свойств цефалоспоринов было положено еще в 1948 году, когда в сточных водах у берегов Сардинии обнаружили наличие антибактериальной активности у некоторых веществ, вырабатываемых грибами *Cephalosporinum acremonium*. Но лишь с 1960 года цефалоспорины вошли в медицинскую практику и к настоящему времени используется большое число природных и полусинтетических антибиотиков этой группы.

Механизм их биодействия сходен с механизмом действия пенициллинов (ингибирование транспептидазы, участвующей в синтезе белковой оболочки патогенной бактерии). Структурно цефалоспорины подобны пенициллинам, но их β -лактамное кольцо конденсировано с шестичленным тиазиновым циклом. Если **цефалоспорины первого поколения**, такие как **цефатриазин (9)**, **цефазолин (10)**, **цефалотин (11)**, **цефалоридин (12)** и др., эффективны против грамположительных бактерий, то **представители второго поколения** – **цефаклор (13)**, **цефуроксим (14)** и др. – подавляют некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную палочку и др.). **Цефотаксим (15)** и **цефтриаксон (16)** входят в группу **бактерицидов третьего поколения**. Они обладают еще более широким диапазоном биодействия и оказываются эффективными в борьбе с продуцентами лактамрасщепляющих ферментов пенициллиназ и цефалоспориаз (в начале 1990-х годов цефалоспорины (9-16) занимали ведущие места на мировом фармацевтическом рынке):



В настоящее время активно создаются цефалоспорины нового – **четвертого поколения**, которые не только высокоэффективны против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и высокоустойчивы к лактамазам.

Антибиотики цефалоспориновой группы синтезируются на основе цефалоспорина С (17), получаемого ферментативным путем. Его окисляют в системе NaOCl/HCOOH до иминолактона (18), который затем гидролизуются в 7-аминоцефалоспорановую кислоту (19). Далее проводят N-ацилирование аминокислоты (19) и модификацию ацетилоксиметильной группы в положении 3, получая антибиотики (11), (12), (13), (15) и (16):



Лекарственные вещества на основе пятичленных гетероциклов

Наиболее распространенными и практически важными соединениями из группы пятичленных гетероциклов являются следующие:

а) с одним гетероатомом в кольце:



фуран



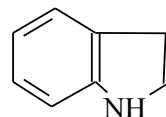
тиофен



пиррол

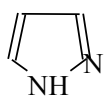


пирролидин

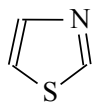


индол

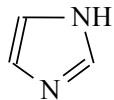
б) с двумя и более гетероатомами в кольце:



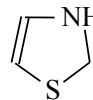
пиразол



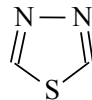
тиазол



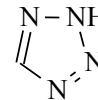
имидазол



тиазолидин



тиадиазол



тетразол

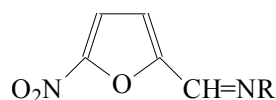
Фуран, тиофен, пиррол и многие другие гетероциклы обладают свойствами ароматических соединений и поэтому им присущи различные реакции замещения, результатом которых стали многочисленные лекарственные препараты.

Наибольший интерес для медицины представляют нитрозамещенные фураны, особенно 5-нитрофураны, которые обладают исключительно широким спектром антимикробного действия и сравнительно малой токсичностью.

Антибактериальные нитрофураны

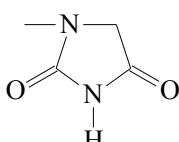
Нитрофураны и их производные действуют на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также на некоторые вирусы и простейшие. Одновременно с бактерицидным действием они проявляют и бактериостатическое (например, в некоторых случаях задерживают рост микроорганизмов, устойчивых к сульфаниламидам и антибиотикам).

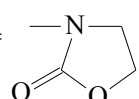
5-Нитро-2-азометинопроизводные фурана составляют фармакофорный блок антибактериальных средств, таких как **фурацилин, нифуроксазид, фурадонин и фуразолидон**:



R = -NHCONH₂, фурацилин

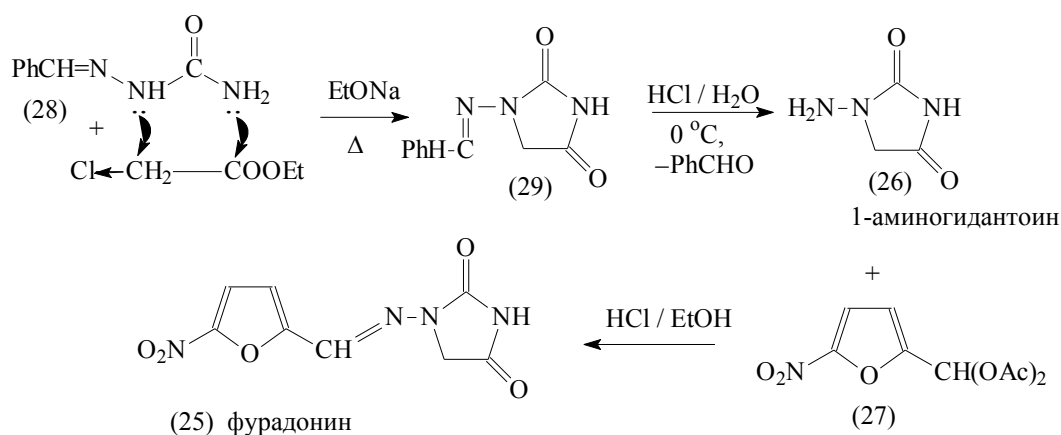
R = -NHCOC₆H₄OH, нифуроксазид

R = , фурадонин (25)

R = , фуразолидон

Первые из них введены в практику в 50-е годы. Они высокоэффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и применяются в лечении бактериальной дизентерии, брюшного тифа, гнойно-воспалительных процессов и других болезней.

Ниже представлена схема синтеза одного из многих подобных лекарственных веществ – **фурадонина** (25), последняя стадия в которой – конденсация аминного компонента (26) с нитрофурфуролом (27) в ацетальной форме – является типичной для производства большинства препаратов нитрофуранового ряда:



1-Аминогидантоин (26) получают нуклеофильным замещением атома хлора в эфире хлоруксусной кислоты семикарбазоном (28) с последующим внутримолекулярным циклоамидированием. Эту реакцию проводят при нагревании в присутствии этилата натрия в спирте. Азотиную группу в образовавшемся производном (29) гидролизом в кислой среде переводят в свободный 1-аминогидантоин (26).

Особый интерес представляет изучение связи между строением и биологической активностью этих соединений. Было установлено, что перемещение NO₂-группы из положения 5 в положение 3 приводит к потере антимикробного действия. Введение второй нитрогруппы в фурановое кольцо также снижает активность лекарства. Для проявления антибактериальной активности не менее важен и характер заместителей в положении 2 фуранового цикла.

Совсем недавно было установлено, что в восстановительных условиях препараты нитрофуранового ряда претерпевают превращения, в результате которых высвобождается оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO⁻). Возможно, что высвобождение данных соединений играет важную роль в биологических эффектах препаратов этого класса.

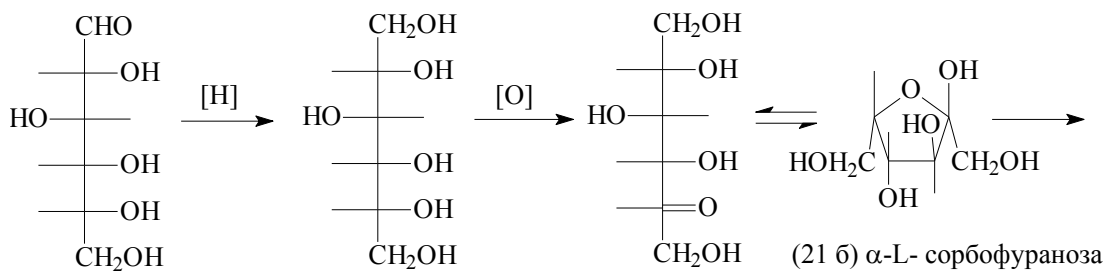
Другие производные фурана

Кроме антибактериальных фуранов в группу фармакологически важных производных фурана входит **витамин С**.

Сент-Дьорди в 1928 году выделил из лимонов, капусты и коры надпочечников вещество с молекулярной формулой C₆H₈O₆ и назвал ее аскорбиновой кислотой. Окончательным подтверждением строения этой кислоты явился ее синтез, который был осуществлен Хеуорсом и Херстом, а также Рейхштейном в 1933 году.

Витамин С (аскорбиновая кислота) сначала получил известность как противогинготный препарат. Но затем оказалось, что он эффективно поддерживает сопротивляемость организма инфекциям и простудам. Этот витамин повышает эластичность стенок сосудов, снимает отложение на них холестерина и останавливает развитие атеросклероза. Недавно установлено, что водорастворимый витамин С действует как антиоксидант, дезактивируя свободные радикалы сигаретного дыма (последние увеличивают адгезионную способность лейкоцитов крови и способствуют, таким образом, отложению бляшек на стенках кровеносных сосудов, увеличивая риск сердечно-сосудистых и легочных заболеваний).

Крупномасштабное производство аскорбиновой кислоты основано на превращении D-глюкозы, которую на первой стадии восстанавливают электрохимически или каталитически (над никелем Ренея) до D-сорбита (20). Этот шестиатомный спирт окисляют микробиологически на *Acetobacter suboxydans* в L-сорбозу (21а). Затем, после диизопропилиденовой защиты двух пар *цис*-расположенных гидроксильных групп в α-L-сорбофуранозе (21б), проводят окисление соединения (22) перманганатом калия и после снятия защиты получают смесь таутомеров (23). 2-Оксогулоновую кислоту (23б) превращают путем кислотного катализируемой циклодегидратации и енолизации через 3-оксолактон (24а) в L-аскорбиновую кислоту (24б):

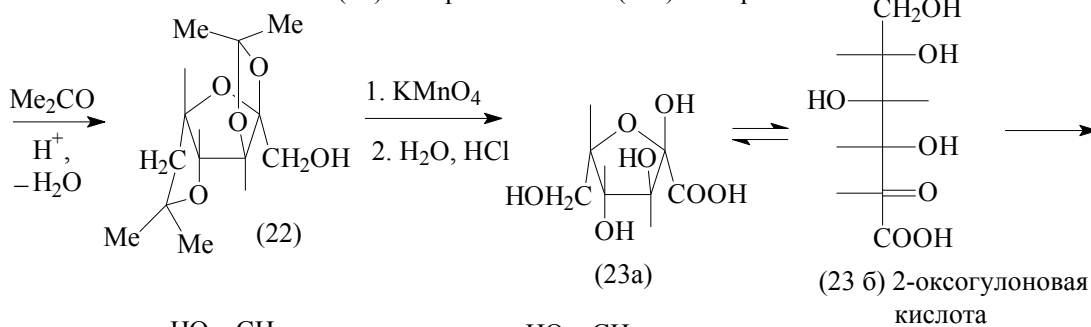


D - глюкоза

(20) D-сорбит

(21a) L- сорбоза

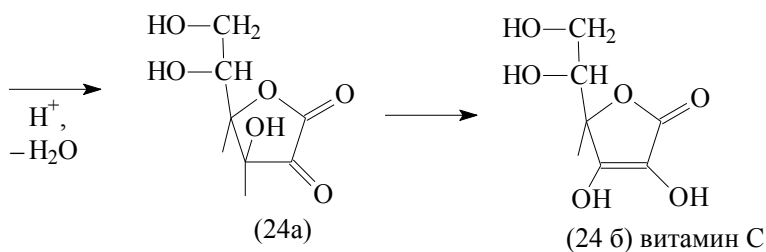
(21 б) α-L- сорбофураноза



(22)

(23a)

(23 б) 2-оксогулоновая кислота



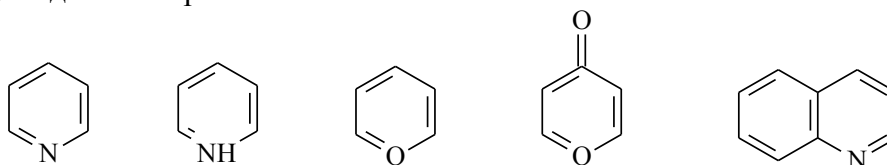
(24a)

(24 б) витамин С

Производные шестичленных гетероциклов

Из шестичленных гетероциклов наибольший интерес для медицины представляют следующие:

а) с одним гетероатомом:



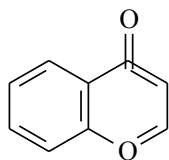
пиридин

пиперидин

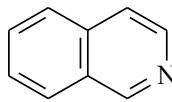
пиран

пирон

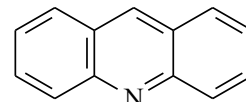
хинолин



хромон

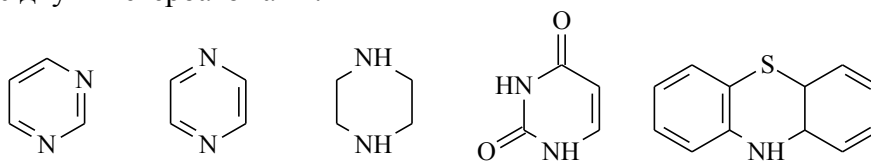


изохинолин



акридин

б) с двумя гетероатомами:



пиримидин

пиразин

пиперазин

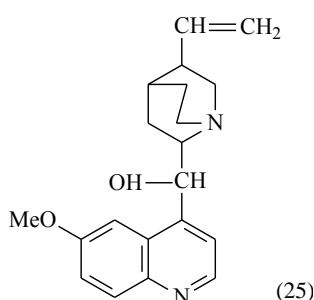
урацил

фенотиазин

Эти гетероциклы составляют основу молекул многих природных лекарственных веществ (из группы алкалоидов, витаминов, антибиотиков), а также синтетических препаратов (кордиамин, группа снотворных – производные барбитуровой кислоты, группа аминазина, ципрофлоксацин, противотуберкулезные препараты – изониазид, фтивазид и многие другие).

Производные хинолина

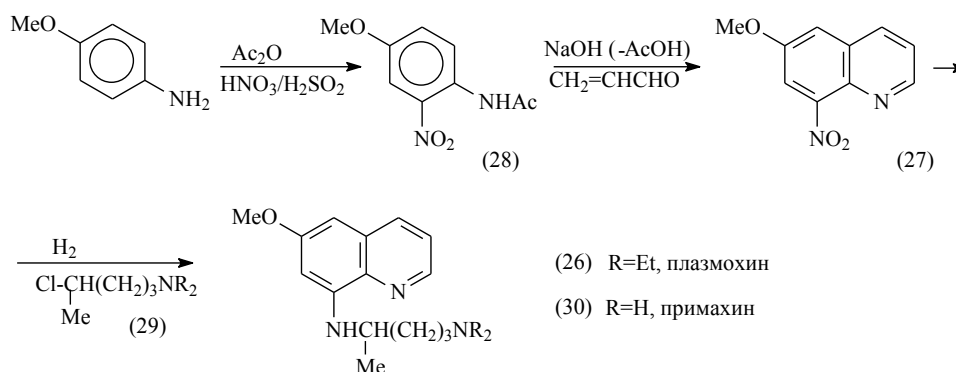
Важное место среди противопаразитарных средств занимают производные хинолина. Так, наиболее известным и эффективным средством борьбы против всех видов малярийного плазмодия является **хинин** (25) - алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona*), культивируемого в Азии (Индонезия) и Южной Америке. Его кора использовалась при лечении малярии еще в 17 веке. В чистом виде хинин был выделен в начале 19 века, а полный синтез осуществлен в 1945 году. Насчитывается более 20 алкалоидов хинного дерева, из которых цинхонин (у молекулы хинина MeO-группа замещена водородом) применяют для лечения тропической лихорадки.



После запрета массового использования инсектицида ДДТ (в связи с его способностью аккумулироваться в тканях животных и приводить к отравлениям) резко возросло число случаев заболеваний малярией (несколько сот миллионов в год).

Широкое применение синтетических лекарственных веществ, например сульфаниламидных производных, в борьбе с малярией привело к возникновению резистентных (*устойчивых*) штаммов плазмодия (к природному хинину возбудители малярии не имеют резистентности!). В настоящее время установлено, что в единственном экземпляре малярийного комара может содержаться до 70 генетических штаммов паразита. Этот факт делает понятным быстроту их эволюции в сторону штаммов, более устойчивых к действию применяемых лекарств. Поэтому поиск новых, более эффективных и менее токсичных препаратов (особенно близких по структуре к природному хинину) трудно переоценить.

Первым синтетическим противомаларийным препаратом был **плазмохин** (он же памахин) (26). Хинолиновое ядро (27) формируют реакцией Скраупа на основе 2-нитроацетанилида (28). После восстановления нитрогруппы в аминную последнюю алкилируют хлоралкиламинами (29), получая плазмохин (26) или примахин (30):



Производные пиримидинов с антивирусной (антиСПИД-ной) активностью

В 20-м веке наука добилась больших успехов в борьбе со многими, в том числе и с когда-то считавшимися неизлечимыми инфекционными болезнями, например чумой, оспой, проказой и другими болезнями. Но эра передаваемых (заразных) болезней, к сожалению, далека от завершения. Некоторые старые, казалось бы, побежденные болезни, такие как туберкулез и малярия, начали снова выходить из-под контроля. В то же время продолжают возникать новые инфекционные заболевания, например СПИД, болезнь легионеров, гантавирусный легочный синдром. К настоящему времени СПИД приобрел пандемический характер и охватывает почти все страны мира. На 1998 год число инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) во всем мире достигло 30 млн. человек (в США – от 600 до 900 тысяч, в России – от 30 до 100 тысяч человек).

Любой вирус (варион) состоит из нуклеиновой кислоты (НК), защищаемой капсидом (цилиндрической или сферической оболочкой белкового типа, иногда с включением липидов и сахаров). Капсида выполняет также функцию взаимодействия с клетками чужого организма, способствуя проникновению вирусной НК внутрь клетки-хозяина и запуску там синтеза новых вирусных молекул. В случае ВИЧ сложность заключается в том, что в чужом организме он встраивается в клетки самой иммунной системы (в лейкоциты, фагоциты, лимфоциты), призванной бороться с патогенными микроорганизмами. И как только зараженный организм включает в действие защитную иммунную систему, вместе с размножением собственных иммунных клеток начинается бурный рост числа ВИЧ, и клетка-хозяин теряет генетический контроль над биопроцессами. Иммунные силы (сопротивляемость) организма, таким образом, слабеют, и у больных СПИДом возрастает вероятность заражения другими инфекциями – туберкулезом, пневмонией, лейкозами и так далее.

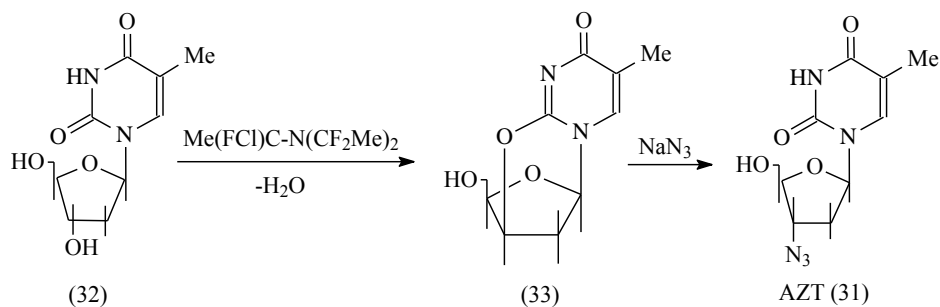
На сегодняшний день для лечения от СПИДа, причисляемого к «болезням XXI века», применяют уже дюжину синтетических лекарственных веществ, однако все они только понижают концентрацию вируса. Более того, этот вирус очень быстро эволюционирует, давая уже за один репродуктивный цикл одну мутацию. Возникающая у разновидностей ВИЧ резистентность приводит к необходимости использовать композиции («коктейли») из двух-трех лекарств. Это очень удорожает курс лечения (в год более 20 тысяч долларов).

Следует отметить, что все известные лекарственные вещества, кроме того, токсичны, и поэтому длительность курса лечения не может пока превышать 2-3 лет. Вместе с тем после прекращения приема лекарств концентрация ВИЧ снова быстро возрастает, и через некоторое время лечение необходимо возобновлять.

Точками воздействия (*биомишенями*) лекарственных веществ на ВИЧ могут быть: капсида (ее разрушение), нуклеиновая кислота (ее мутация, ингибирование или разрыв) и, наконец, ферменты, которые участвуют в репликации НК.

Некоторые лекарственные вещества против СПИДа, например **азидотимидин** или **AZT** (31), имеет нуклеозидную природу и считается антиметаболитом, могущим «спутать карты» вирусной НК:

Первоначально дезокситимидин (32) подвергают внутримолекулярной циклизации в присутствии полигалогенэтиламина. Образовавшийся полициклический (33) обрабатывают азидом натрия в воде. Сильный нуклеофил N_3^- атакует электронодефицитный атом С-3 рибозы со стороны, обратной атому кислорода (снизу). При этом раскрывается эфирная связь, и возникающая в молекуле (31) азидная группа оказывается в стереохимически прежнем (в отношении к исходному гидроксиду) положении:



Существует несколько стратегий снижения уровня токсичности у известных препаратов, используемых против СПИДа.

Одна из них базируется на резком улучшении проходимости AZT и ему подобных нуклеозидных препаратов через липидные мембраны. С этой целью синтезируют их фосфатные производные и вводят такие пролекарства в искусственные липосомы. Приготовленная в таком виде система «препарат + носитель» хорошо преодолевает мембранный барьер лейкоцитов. Необходимо отметить, что в России создан и проходит испытания новый препарат «фосфазид», имеющий в несколько раз меньшую токсичность, чем AZT.

Заключение

Все изложенные выше в лекциях по химии лекарственных веществ материалы являются дополнением к основному курсу органической и элементоорганической химии и содержат один из важных ответов на вопрос: зачем нужна органическая и другие химии? В данном курсе лекций рассматриваются основы химии органических лекарственных препаратов, которые нашли применение в практической медицине в XX веке.

Массовое производство лекарств химико-фармацевтической промышленностью началось всего лишь 70 лет назад. К настоящему времени число применяемых препаратов достигает нескольких тысяч, и каждый год добавляется всего лишь несколько десятков новых препаратов. В связи с этим основное внимание в данном курсе лекций было уделено синтезу широко известных и хорошо зарекомендовавших себя лекарственных веществ.

Исследовательские работы по синтезу новых лекарств, особенно в последние годы, приобретают все более широкий размах, что диктуется, прежде всего, необходимостью решения фундаментальных задач – например, выявлению связи химической структуры веществ с их реакционной способностью, поиску новых фармакофорных групп, изучению химического и физико-химического взаимодействия лекарственных препаратов с активными компонентами рецепторов биологических систем. Важными остаются вопросы химической связи, кинетики этих сложных процессов, что требует определенного запаса знаний органической и физической органической, аналитической и фармакологической химии.

При этом особое внимание уделяется тем биологически активным соединениям и лекарственным препаратам, для которых на сегодняшний день уже имеется информация (в той или иной степени доказанная), касающаяся механизма их действия. Поэтому естественно, что эти прикладные задачи решает огромная армия химиков-органиков, работающая в тесном сотрудничестве с фармакологами, биохимиками, медиками и специалистами по химической технологии, так как без тесного контакта ученых этих специальностей поисковые исследования просто невозможны.

Если приведенный в данных лекциях материал окажется полезным для молодых начинающих исследователей, одержимых желанием достичь высокого уровня мастерства в синтезе новых лекарств, то цель автора можно будет считать достигнутой.

НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Лекция 10

НАРКОТИКИ И НАРКОМАНИЯ. ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС В ПРОБЛЕМУ КЛАССИФИКАЦИИ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Данный раздел цикла лекций предназначен для студентов-химиков, которые раньше никогда не изучали химию наркотических препаратов и не встречались с таким явлением, как наркомания. Больные называются "наркоманами" (а не "наркозависимыми", как сейчас модно) - для простоты и в соответствии с традициями русского языка.

Историческая справка

С веществами, которые теперь называют наркотиками, человек познакомился давно. Шумеры знали об усыпляющем действии млечного сока мака. Древние египтяне готовили из мака снотворное зелье. Надрезая еще не созревшие головки мака, они получали опиум и употребляли его, желая уснуть или приглушить боль. Бедуины, отправляясь в дальние походы, запасались высушенными цветами и листьями конопли (марихуана) и смолой конопли (гашиш). Траву и смолу курили, желая снять психическую нагрузку, вызванную однообразным пейзажем пустыни.

Мексиканские индейцы перед началом ритуальных танцев доводили себя до экстаза добавлением в еду грибов, содержащих псилоцибин (*Psilocyde mexicana*).

Шахтеры Боливии издавна получали часть жалованья не деньгами, а листьями растения, содержащего кокаин (*Erythroylon coca*), которые они курили или жевали. Это им помогало восстановить силы после изнурительной работы под землей. Таких исторических примеров много, и, наверное, нет такого народа, который не употреблял бы в том или ином виде наркотические вещества.

Большинство наркотических веществ представляет собой алкалоиды. Название «алкалоид» происходит от позднелатинского «*alkali*» т.е. щелочь и греческого «*eidos*» - вид. Алкалоиды – азотсодержащие органические основания природного происхождения.

Первым наркотическим веществом, выделенным в чистом виде, был морфин. В 1803 г. его выделил из опия фармацевт Наполеоновской армии Фридрих Вильгельм Адам Сертюннер и назвал его в честь греческого бога сна Морфея. Строение морфина установил Р. Робинсон в 1925 году, а полный его синтез был осуществлен в 1951-1956 г.г. Но три события, произошедшие в 19 веке: выделение морфина, изобретение шприца для инъекций и синтез героина в 1898 году немецкими химиками, стали основой широкого распространения и применения опиатов для анальгезии. Однако, само по себе применение опиатов датируется периодом Шумерской цивилизации и описано в арабской литературе еще в 10 веке.

В 1821 г. в чае был найден теин, а в кофе – кофеин, оказавшиеся идентичными. В 1832 г. в опиуме обнаружили кодеин. Начиная с 1860 г., выделено много различных алкалоидов. Среди них и такие наркотики, как кокаин, выделенный из листьев коки, и эфедрин – из эфедры. При попытке ученых синтезировать обезболивающий препарат без психического побочного действия были синтезированы такие опасные наркотические вещества, как героин и ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты). Но и дельцы от наркомафии не стоят на месте. В их секретных лабораториях постоянно ведутся работы по синтезу новых и новых наркотиков, способных вызывать привыкание после одной дозы.

Что такое наркомания?

Наркомания - не болезнь в обычном смысле этого слова. Но это и не обыкновенный порок из числа тех, что присущи здоровым людям.

Наркомания - это тотальное (то есть затрагивающее все стороны внутреннего мира, отношений с другими людьми и способов существования) поражение личности, к тому же в большинстве случаев сопровождающееся осложнениями со стороны физического здоровья. Это значит, что человек, идущий по пути наркомана, постепенно уничтожает свои лучшие нравственные качества; становится психически не вполне нормальным; теряет друзей, потом семью; не может приобрести профессию или забывает ту, которой раньше владел; остается без работы; вовлекается в преступную среду; приносит бедную несчастий себе и окружающим и, наконец, медленно и верно разрушает свое личное тело.

Еще одна особенность наркомании состоит в том, что она как патологическое состояние в значительной степени необратима, и те негативные изменения, которые произошли в душе человека в результате злоупотребления наркотиками, остаются с ним навсегда. В этом наркомания похожа на увечье: если нога ампутирована, она снова не вырастет, если в результате наркоманских походов чистота души и семейных отношений потеряны, они не восстановятся. Рубцы в душе заживают куда труднее, чем на коже.

Вдобавок, к большому несчастью для наркоманов, действие наркотиков навсегда "отпечатывается" не только в памяти, но и в организме. И если давно отказавшийся от них человек вновь решит "разок покайфовать", ему неизбежно снова придется пройти через все круги наркоманского ада. Поэтому наркологи стараются не говорить о "выздоровевших наркоманах", а предпочитают термин "неактивные наркоманы" (т.е. не употребляющие наркотики в данный момент).

Знаете, что самое страшное в наркомании? То, что наркоманы слишком поздно понимают, что они не просто "балуются наркотиками", а уже зависят от них. Иногда зависимость развивается через полгода и даже год, чаще через 2-3 месяца, но нередко человек становится наркоманом после первой же инъекции "черного" раствора. Что будет в конкретном случае с тем или другим человеком, никто не знает. И никто не должен говорить себе: "Я знаю, что могу попробовать наркотики и ничего страшного не случится".

Такова наркомания. Поэтому не пробуйте наркотики. Если уже попробовали, не повторяйте этот опасный эксперимент над собой. В жизни можно найти достаточно удовольствий, чтобы обойтись без их химического стимулятора. Но дайте себе этот шанс - не связывайтесь с наркотиками.

Что такое наркотики и как они выглядят

Что же такое наркотики? Термин «наркотик» происходит от греческого глагола *«narkoo»*, что означает «оцепенеть», «стать нечувствительным».

В понятии "наркотик" до сих пор существует некая путаница. Медицинский смысл его (средство для наркоза) не совпадает с общеупотребительным (средство для получения удовольствия) - помните анекдот о том, что «для хохла сало тоже наркотик»? Поэтому все заинтересованные стороны в России договорились о том, что наркотиками будут считаться вещества, включенные в Список наркотиков Постоянно действующим Комитетом по Контролю за Наркотиками (ПККН) Российской Федерации и термин

"наркотик" приобрел юридический смысл наряду с терминами "сильнодействующее вещество", "психотропное вещество", "одурманивающее вещество" и т.д. В других странах ситуация такая же (т.е. принадлежность субстанции к наркотикам определяется национальными юридическими документами и ничем иным). Законодательством всех стран признаются наркотиками героин, ЛСД, препараты конопли, метадон и другие - "в связи со своей значительной общественной опасностью и вредом, причиняемым здоровью индивидуума" (определение Всемирной Организации Здравоохранения).

К наркотикам те или иные вещества относят обычно по следующим критериям:

- способность вызывать эйфорию (приподнятое настроение) или, по крайней мере, приятные субъективные переживания;
- способность вызывать зависимость (психическую и/или физическую) - то есть желание снова и снова использовать наркотик;
- существенный вред, приносимый психическому и/или физическому здоровью регулярно употребляющему их;
- возможность широкого распространения этих веществ среди населения;
- употребление указанного вещества не должно быть традиционным в данной культурной среде (иначе в первую очередь необходимо было бы отнести к наркотикам табак и алкоголь).

Классификация наркотических и психотропных веществ

В последней серьезной медицинской монографии о наркоманиях, которая появилась в книжных магазинах ("Наркомании"; И.Н. Пятницкая, 1994), приводится такая классификация наркотиков:

1. Седативные (т.е. успокаивающие) препараты, куда автор относит опиатные наркотики и снотворные барбитуратной группы.
2. Стимулирующие препараты - эфедрин, фенамин и прочие.
3. Психоделические препараты (то есть препараты, изменяющие сознание) - ЛСД, препараты конопли и другие галлюциногены.

Это хорошая клиническая классификация, но для первого знакомства выбрана несколько другая. Она не столь стройна, но зато учитывает распространенность тех или иных веществ в России в начале XXI века. Поэтому будет полезно выделить основные группы существующих наркотиков и подробнее рассмотреть их:

1. Производные конопли (наркотики, изготовленные из конопли)
2. Опиатные наркотики (наркотики, изготовленные из мака или действующие сходным с ними образом)
3. Снотворно-седативные наркотики
4. Психостимуляторы
5. Галлюциногены
6. Летучие Наркотически Действующие Вещества (ЛНДВ)

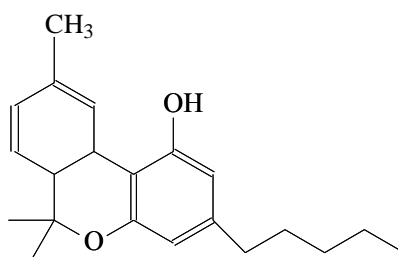
Ниже основные группы наркотических веществ сведены в таблицу 1 и затем описаны более подробно.

Таблица 1. Основные классы наркотических веществ

<i>НАРКОТИКИ</i>					
<i>Производные конопли</i>	<i>Опиатные</i>	<i>Снотворно-седативные</i>	<i>Психостимуляторы</i>	<i>Галлюциногены</i>	<i>ЛНДВ</i>
<p>Марихуана (травка, тучка, клевер, Мэри Джейн)</p> <p>Гашиш, анаша (бант, план, дурь, чернушка)</p>	<p>Маковая соломка</p> <p>Сок маковых коробочек (ханка, опий-сырец)</p> <p>Морфин</p> <p>Кодеин</p> <p>Героин</p> <p>Метадон</p> <p>Промедол</p> <p>Омнопон</p> <p>Фентанил</p> <p>Фенадон</p> <p>Пентазоцин</p> <p>Просидол</p>	<p>Барбитал натрия</p> <p>Барбитал</p> <p>Этаминал</p> <p>Барбамил</p> <p>Циклобарбитал</p> <p>Радедорм (нитразепам)</p> <p>Мепробамат</p> <p>Мединал</p> <p>Триоксазин</p> <p>Гексобарбитал</p> <p>Эстимал</p> <p>Феноторм</p> <p>Гексенал</p> <p>Седуксен</p> <p>Элениум</p> <p>Феназепам</p> <p>Тазепам</p> <p>Реладорм</p> <p>Носирон</p> <p>Веронал</p> <p>Люминал</p>	<p>Растения: Кока, кола, эфедра</p> <p>Кокаин</p> <p>«Крек» - кокаин</p> <p>Эфедрин</p> <p>Эфедрон</p> <p>Псевдоэфедрин</p> <p>Первитин</p> <p>Амфетамин</p> <p>Экстази</p> <p>Кофеин</p> <p>Прелюдин</p>	<p>Мескалин (мексиканский кактус)</p> <p>Псилобицин (мексиканский гриб)</p> <p>Гармин (сирийская Рута)</p> <p>Атропин (пасленов. растения)</p> <p>Синтетические препараты:</p> <p>Л С Д</p> <p>Дипропилтриптамин</p> <p>Фенцилидин</p> <p>Кетамин</p>	<p>Ингалянты:</p> <p>Нефтепродукты:</p> <p>Бензин</p> <p>Керосин</p> <p>Газолин</p> <p>Солярка</p> <p>Растворители:</p> <p>Бензол, ацетон, эфир, толуол, ксилол</p> <p>Лаки, краски, эмали</p> <p>Полироли</p> <p>Очистители</p> <p>Аэрозоли</p> <p>Амилнитрит</p> <p>Бутилнитрит</p> <p>Жидкость для снятия лака</p> <p>Резиновый клей</p>

Препараты конопли

Основное наркотическое вещество, действующее начало конопли – алкалоид каннабинол (1). Всего же в конопле содержится более 60 наркотических соединений – каннабиноидов, подобных каннабинолу. Каннабинол, 1-гидрокси-6,6,9-триметил-3-пентилбензопирам или тетрагидроканнабинол (английская аббревиатура - ТНС), был открыт в 1945 г. австрийским химиком, фармакологом и физиологом Лёви Отто (1873-1961 – годы жизни ученого, с 1940 г. переехал в США, в 1936 г. удостоен Нобелевской премии) и представляет собой препарат, вызывающий расстройство психики - галлюцинации, снижение кровяного давления и понижение болевой чувствительности у человека и животных в дозах 10^{-2} – 10^{-3} мг/кг:



(1) Каннабинол

Из цветков конопли готовят смолообразный сушеный препарат гашиша (в нем – 8-12 % каннабинола). На Востоке гашиш (в переводе с арабского – трава) называют «бант». В нашей стране у гашиша другие названия: «анаша», «план», «чернушка» и «дурь». Это вещество светло-серого цвета, имеющее вид однородной массы крошек. А из сушеных верхушек конопли – с цветами, верхними листьями и плодами (округлые орешки диаметром 1,5 – 2 мм) - получают коричневую массу, похожую на молотую сухую траву или специи. Это – марихуана. Она содержит 1 – 5% каннабинола, поэтому ее наркотическое действие гораздо слабее, чем действие гашиша. В лексиконе наркоманов марихуана – это «травка», «тучка», «клевер», «Мэри Джейн». Как гашиш, так и марихуану курят, смешивая с табаком и набивая этой смесью папиросу или курительную трубку. Марихуану иногда заваривают и используют в виде напитка. А чистую смолу – бант – жуют, курят в кальянах.

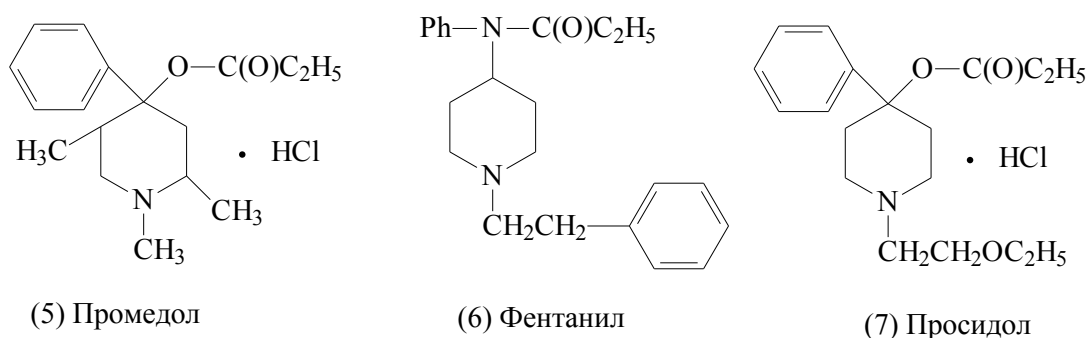
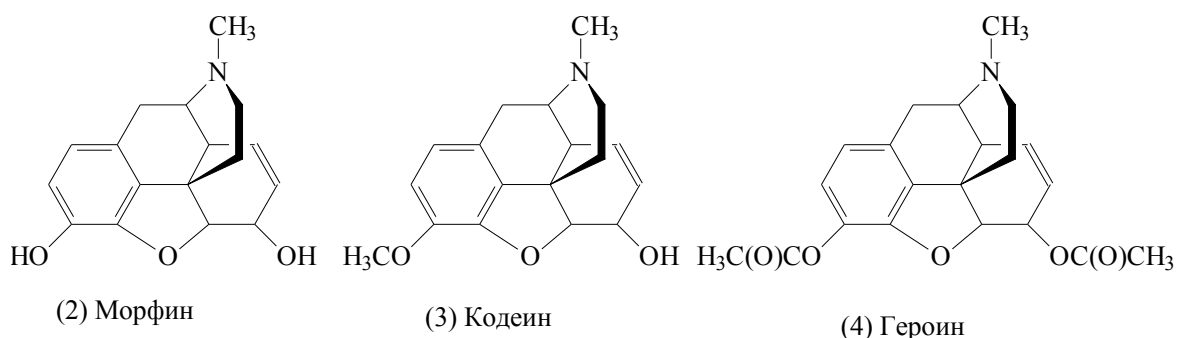
Сейчас наиболее часто встречается злоупотребление препаратами конопли. К этим препаратам относятся, например, следующие:

1. Высушенная или не высушенная зеленая травянистая часть конопли, которую также называют "марихуана". Это похоже на табак, обычно - светлые зеленовато-коричневые мелко размолотые сушеные листья и стебли. Бывает плотно спрессована в комочки, тогда называется "анаша" или "план".
2. Прессованная смесь смолы, пыльцы и мелко измельченных верхушек конопли ("анаша", "гашиш", "план" или "хэш" - жаргонное название) - темно-коричневая плотная субстанция, по консистенции напоминающая пластилин (но менее пластичная), на бумаге оставляет жирные пятна.

Есть и другие препараты конопли, не столь распространенные. Все препараты конопли имеют довольно резкий специфический запах и горький вкус. Как правило, их курят, набивая в папиросы вместе с табаком.

Опиатные наркотики

Наркотические вещества, выделяемые из мака, а также их производные относятся к группе наиболее опасных наркотиков, обычно называемых опиатными (от греческого слова «*opion*» - «маковый сок»). В маковой соложке содержатся морфин и кодеин; героин получают только синтетическим путем из морфина. Наиболее распространенные препараты группы опия: морфин (2), кодеин (3), героин (4), промедол (5), фентанил (6), просидол (7), омнопон, дионин, фенадон, метадон, пентазоцин:



Опиатные наркотики (кустарного изготовления и синтетические) занимают второе место после производных конопли по распространенности в России. Могут встречаться в необработанном виде:

1. "Маковая соломка" - мелко размолотые (иногда до состояния пыли) коричневато-желтые сухие части растений: листьев, стеблей и коробочек.
2. "Ханка" - застывший темно-коричневый сок маковых коробочек (он же опий-сырец), сформированный в лепешки 1-1,5 см. в поперечнике.
3. "Бинты" или "марля" - пропитанная опиумом - сырцом хлопчатобумажная ткань, становится коричневой, если до пропитки имела светлый цвет. Плотная и ломкая на ощупь.
4. "Героин" и "метадон" - изготовленные в подпольных лабораториях наркотики. Белый, сероватый или коричневатый порошок в виде мельчайших кристалликов, на ощупь напоминает питьевую соду. Обычно горький, если разведен сахарной пудрой - со сладким привкусом.

Все необработанные опиатные наркотики из растительного сырья имеют легкий вяжущий эффект при попадании на язык. Содержат алкалоиды опиатного ряда - морфин, кодеин и несколько других.

В обработанном виде выглядят как растворы:

1. В случае кустарного изготовления из растительного сырья - коричневый раствор, похожий на более или менее крепко заваренный чай, с отчетливым, иногда резким запахом уксуса. Когда отстоится, становится светлее и прозрачнее, дает осадок в виде мелких темных частиц. Это и есть имеющий дурную славу «черный раствор» или «черное». (Представляете, этот раствор многие молодые неглупые люди вводят себе прямо в вену и не боятся никаких последствий!)
2. Прозрачный раствор в ампулах или во флакончиках, похожих на пенициллиновые. Флакончики могут быть сделаны из темного стекла и иметь маркировку вроде «морфина гидрохлорид».

Кодеин также является опиатным наркотиком, обычно он встречается в виде официальных (т.е. изготовленных фабричным способом) таблеток от кашля и головной боли.

Метадон - синтетический наркотик опиатной группы; производство и любое использование его в России запрещено законом. Строго говоря, метадон не является производным опия, поэтому его правильнее называть «опиато-подобным» наркотиком. С клинической точки зрения зависимость от метадона мало отличается от героиновой или опиальной зависимости.

Опиаты обычно используют инъекционно (вводят внутривенно). Растительное сырье предварительно обрабатывают химическими веществами - органическими растворителями и ангидридом уксусной кислоты, а порошкообразные наркотики просто разводят. Реже солому заваривают в виде чая или глотают «ханку» сухой.

В настоящее время – «к счастью!?» - получило распространение просто вдыхание порошка героина через нос. Не хочу сказать, что я одобряю такой способ наркотизации (все равно злоупотребление не пройдет даром и принесет в итоге неисчислимые несчастья), но по крайней мере таким способом не передаются СПИД, сифилис и гепатит.

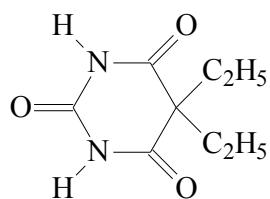
Снотворно-седативные средства

Снотворные препараты сейчас встречаются только в виде официальных препаратов, обычно таблеток. Не все снотворные препараты являются наркотиками в юридическом смысле этого слова, но все снотворные лекарства способны вызывать зависимость (конечно, некоторые из них очень быстро - они-то и включены в Список ПККН) и могут обнаруживать свойства наркотиков:

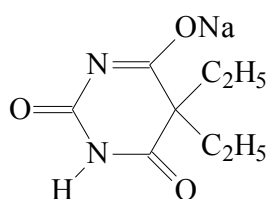
Барбитураты – барбитал (8), барбитал натрия (9), этаминал натрия (нембутал) (10), циклобарбитал (11), люминал (фенобарбитал), гексобарбитал, барбамил (амитал-натрий), эстимал, медунал и т.д;

Транквилизаторы (психотропные вещества, уменьшающие чувство напряжения, тревоги, страха) – седуксен (12) (синонимы – сибазон, реланиум, диазепам), феназепам (13), элениум, тазепам (нозепам), а также транквилизаторы других химических групп – триоксазин (14), мепробамат(15) и др.;

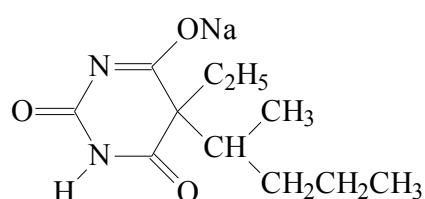
Снотворные бензодиазепинового ряда – радедорм (16) (нитразепам, неозепам);



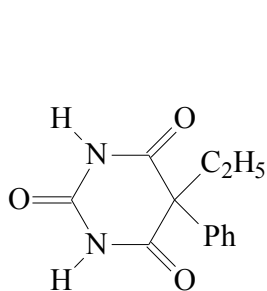
(8) Барбитал (веронал)



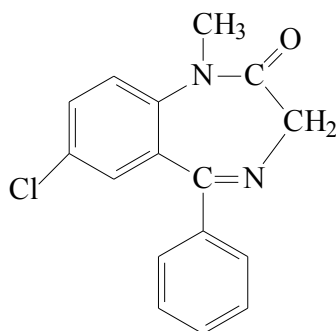
(9) Барбитал натрия



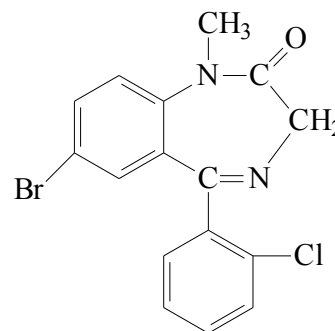
(10) Этаминал натрия
(нембутал)



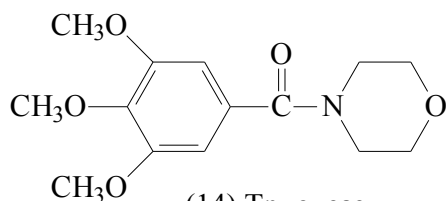
(11) Циклобарбитал
(фенодорм)



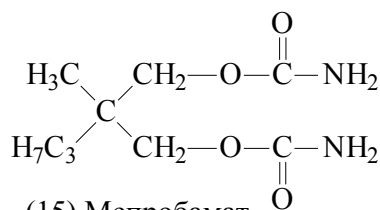
(12) Седуксен
(диазепам)



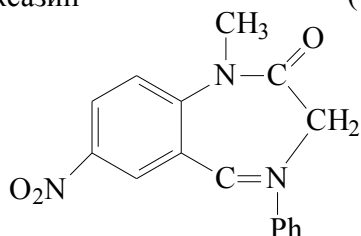
(13) Феназепам



(14) Триоксазин



(15) Мепробамат



(16) Радедорм
(нитразепам, неозепам)

Наиболее опасными являются производные барбитуровой кислоты (барбитураты) типа барбитала, фенобарбитала и т.д. Но и другие транквилизаторы и снотворные, даже те, которые продаются в аптеках более или менее свободно (феназепам, радедорм, реланиум, элениум), при длительном употреблении или превышении рекомендованных доз могут породить проблемы - психическую и физическую зависимость. А это значит, принимать таблетки больному придется постоянно и в нарастающей дозе.

Наибольшее распространение из снотворных препаратов среди наркоманов сейчас имеет реладорм. Имейте в виду, в состав реладорма входит циклобарбитал - препарат барбитуратного ряда, и злоупотребление реладормом является настоящей наркоманией.

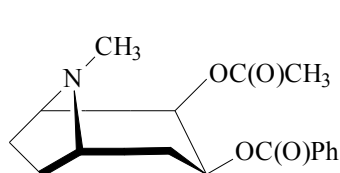
В настоящее время таблетированные препараты принимают преимущественно внутрь. Слава Богу, внутривенное введение растолченных таблеток теряет популярность среди наркоманов.

Поскольку все снотворные препараты изготавливаются фабричным способом, на их упаковках почти всегда имеется маркировка, включающая название, состав, а иногда и краткое описание. Читайте внимательно!

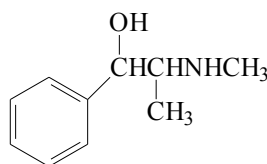
Психостимуляторы

Психостимуляторы - довольно разнородная группа веществ, имеющая один объединительный признак: в результате их употребления ускоряется темп мышления (при этом суждения становятся легковесными, поверхностными, менее обдуманными). Часть препаратов этой группы имеет также способность искажать восприятие окружающего мира, поэтому близко граничит с галлюциногенами. Существуют психостимуляторы растительного происхождения (кока, эфедра, кола), однако у нас они встречаются в основном в виде химических субстанций (порошков) или таблеток.

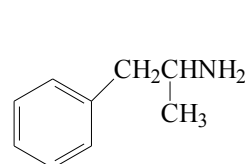
К числу наиболее известных препаратов этой группы относят кокаин (17), эфедрин (18), амфетамин (бензедрин, фенамин) (19), кофеин (20) (в случае чифиризма и кофеизма), экстази (МДМА – метилendioксиметиламфетамин) (21), первитин (метедрин) (22), эфедрон, прелюдин (грацидин) и др.:



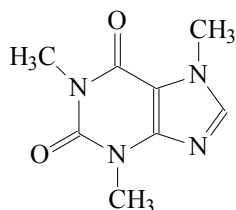
(17) Кокаин



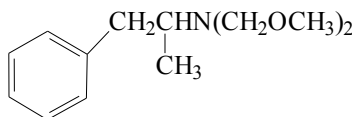
(18) Эфедрин



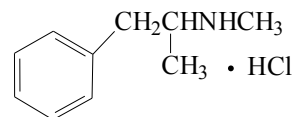
(19) Амфетамин
(бензедрин, фенамин)



(20) Кофеин



(21) Экстази



(22) Первитин
(метедрин)

1. **Эфедрин** - белый порошок с горьким вкусом, кристаллы которого имеют продолговатую форму. Может встречаться в виде раствора в ампулах с маркировкой «эфедрин». Также эфедрин содержится в печально известном препарате «солутан» и в мази «сунореф».
2. **Псевдоэфедрин** и **эфедрон** - производные эфедрина. В чистом виде у нас не встречаются. Обычно изготавливаются самими наркоманами непосредственно перед употреблением из того, что перечислено пунктом выше (с помощью марганцовки и уксусной кислоты). В этом случае имеют вид прозрачного раствора (жаргонное название «белое», «белый раствор») с запахом уксуса. Вводят внутривенно.
3. **Фенамин** или **амфетамин** (международное название) - препарат, встречается как в виде таблеток, так и в виде порошка, а может быть расфасован в капсулы. Употребляют его и внутрь, и внутривенно. Амфетамин и похожие на него вещества могут входить в состав «чудодейственных препаратов на травах для похудения» - будьте осторожны!
4. «**Экстази**», «**ХТС**» - группа производных амфетамина (метилен-диокси-метамфетамин МДМА, метокси-метилен-диокси-метамфетамин ММДА и другие - еще длиннее и вычурнее), для которых с рекламными целями выдуманно

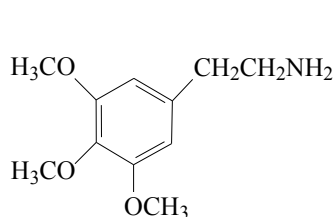
влекущее имя «экстази». Встречаются в виде разноцветных таблеток разнообразной формы. Употребляют их только внутрь.

5. **Кокаин** - это алкалоид, содержащийся в листьях тропического растения кокаиновый куст. По фармакологическому действию на организм кокаин может быть отнесен к группе стимуляторов, оказывающих одновременно эйфорическое действие и каждая последующая доза принятого порошка усиливает этот эффект. Кокаин - белый кристаллический порошок, по виду похож на питьевую соду. Обычно разведен сахарной пудрой или тальком. Попав на язык, вызывает ощущение онемения (как новокаин). Кокаин обычно вдыхают («нюхают»), иногда вводят внутривенно, предварительно разведя водой. Некоторые производные кокаина нагревают на фольге и вдыхают образовавшийся дым. Время приятного воздействия 25 – 40 минут. Возбуждение сменяется упадком сил, апатией, подавленным состоянием. «**Крек**»-кокаин курят, очень опасный наркотик.
6. **Кофеин** – это алкалоид, содержащийся в листьях чая, семенах кофе и растения гуарана, орехах кола. В 1820 году немецкий химик Ф.Рунге выделил из кофейных семян щелочное вещество, которое и является стимулирующим элементом, содержащимся в кофе.

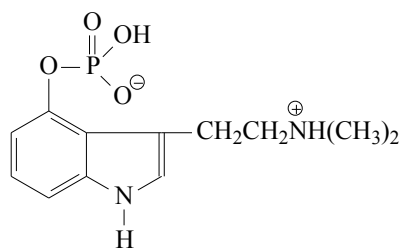
Галлюциногены

Галлюциногены – химические вещества естественного и искусственного происхождения, вызывающие состояния измененного сознания – галлюцинации (акустические и световые эффекты, абстрактные образы, грезоподобные видения сложных геометрических построений, потеря чувства реальности и способности ориентироваться в пространстве, нарушение мышления и привычных ощущений). Особенно характерны состояния «растворения в пространстве». У наркоманов большинство галлюциногенов носят объединяющее название «кислота» (по-английски «acid»). К галлюциногенам относят более 100 натуральных и синтезированных наркотических средств.

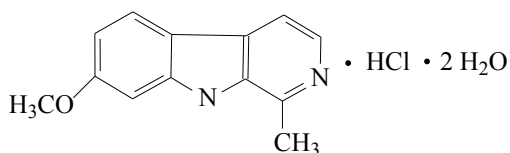
Натуральные психоделики содержатся во многих растениях. Самые известные из них – алкалоид **мескалин** (23), получаемый из мексиканского кактуса пейотла; **псилоцибин** (24) – алкалоид мексиканского гриба теонанакатла; **алкалоид гармин** (25), содержащийся сирийской руте, семена которой древние греки применяли для опьянения; **алкалоид атропин** (26), добываемый из растений семейства пасленовых. Народы российского Севера (чукчи, эвенки и др.) используют в качестве галлюциногена отваренные грибы мухомора. Из синтетических галлюциногенов наибольшее распространение получили ЛСД – диэтиламид лизергиновой кислоты (27) (галлюциногенная активность которого в сотни раз превышает действие соответствующих препаратов растительного происхождения), **бутофенин** (28), ДПТ - дипропилтриптамин, а также фенциклидин (РСР) и заменители амфетаминов. Приведу формулы некоторых из них:



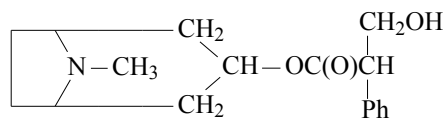
(23) Мескалин



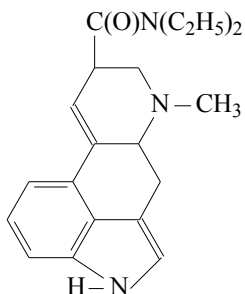
(24) Псилоцибин



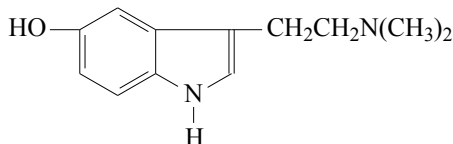
(25) Гармин



(26) Атропин



(27) Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)



(28) Буфотенин

1. Грибы рода *Psilocybe* содержат псилоцин и псилоцибин. На данный момент, видимо, один из наиболее распространенных галлюциногенных препаратов в нашем регионе. Доступны только в конце лета. Выглядят как маленькие коричневые поганки на тонкой ножке, шляпка имеет фиолетовый оттенок. Наркоманы их едят жареными, вареными и сырыми. Видимо, считают, что это - лучший из способов стать идиотом.
2. ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты) – «эталонный» галлюциноген. Очень токсичный препарат, о последствиях его употребления будет подробно написано в лекции 11. «Что наркотики приносят людям». ЛСД встречается в виде прозрачного раствора, порошка и в виде разноцветных марок, напоминающих почтовые (их основа пропитана раствором наркотика). ЛСД обычно принимают внутрь, а наши наркоманы, бывает, вводят внутривенно.
3. РСР (читается «пи-си-пи», наши наркоманы произносят иногда «пэ-эс-пэ»), он же фенциклидин. Встречается редко, как и сходные с ним препараты, обычно в виде порошка. К сожалению, тоже иногда вводится внутривенно.

Хочу подчеркнуть, что все препараты группы галлюциногенов крайне губительны для психического здоровья. Подробнее в следующей лекции.

ЛНДВ (Токсикомания ингалянтами)

Ингалянты – это летучие наркотически действующие вещества, содержащиеся в средствах технической и бытовой химии и используемые для опьянения.

ЛНДВ (Летучие Наркотически Действующие Вещества) описывать не надо. Это клей «Момент», жидкости для заправки зажигалок и снятия лака, керосин, газолин, различные виды клея, растворители красок, лаки, краски, эмали, пятновыводители, очистители, полироли и т.п. В состав перечисленных ингалянтов входят, как правило, следующие химические вещества: бензин, ацетон, бензол, ксилолы, кетоны, простые и сложные эфиры, различные спирты, ароматические и алифатические углеводороды, галогензамещенные углеводороды.

Лекция 11

ВОЗДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Очень часто подростки пробуют наркотик впервые из любопытства или из «солидарности» с компанией друзей. Люди, употребляющие наркотики сознательно, обычно ожидают двух эффектов. Первый - получить возможность расслабиться, отвлечься от повседневных, иногда очень непростых, проблем или от трагических событий. Второй - возможность испытать новые, неизвестные, ощущения, стимулировать воображение, творческие способности.

Начнем со второго эффекта. Как и всегда, наркотики обманывают тех, кто рассчитывает на непрекращающийся фейерверк удивительных открытий и состояний духа. Для того, чтобы это чудо состоялось, мировые духовные авторитеты, не исключая «динозавров рока» Rolling stones и Beatles, учителей дзен и кришнаитов рекомендуют труд, работу над собой, «выдавливание раба по капле». Печальна судьба тех, кто пытался подменить работу духа или стимулировать ее употреблением наркотиков - Мерилин Монро, Элвиса Пресли, Михаила Булгакова, Джима Моррисона - список можете продолжить сами. Наперекор ожиданиям, наркотики мешают творческому процессу, не давая сосредоточиться. А уж идеи и вовсе формируются не наркотиками, а предыдущим опытом и знаниями человека. В результате регулярного употребления наркотиков прежде активная, интересующаяся миром, живая личность угнетается, теряет энергию. Творческие интересы заменяются заботами о своих финансовых возможностях. А воображение рисует только очерченную вожделенную дозу «кайфа».

Правда, существует ситуация, когда без наркотиков действительно невозможно «творить». Да-да. Это случается, когда «творить» необходимо наркоману. Ему действительно, не то, что работать, головы от подушки без наркотиков не поднять – идет «ломка». Вот и весь «творческий экстаз».

Теперь о первом из ожидаемых эффектов.

Верно, что большинство наркотиков обладают свойством «отключать от проблем» на короткое время. Верно, что это время действительно очень короткое, и даже когда человек пробует наркотик в первый раз, редко превышает 12-18 часов. Причем проблемы никуда не уходят, а часто только усугубляются. Но ирония ситуации в том, что наркотики для подавляющего большинства «попробовавших» сами становятся проблемой, и очень серьезной.

Существует биологический **механизм формирования зависимости**. Это механизм, реализующийся через процессы, протекающие в организме - биохимические, биоэлектрические, биомембранные, клеточные, тканевые и т.д. Такая зависимость называется физической. В большей степени она присуща наркомании к опиатным наркотикам, снотворным, алкоголю.

Физическая зависимость развивается в результате того, что организм «настраивается» на прием наркотиков и включает их в свои биохимические процессы. Объяснить коротко и понятно, что происходит при этом, невозможно. **Главный принцип прост: наркотики - каждый препарат по-своему - начинают выполнять функции, которые раньше обеспечивались веществами, производящимися самим организмом. Тело больного, чтобы сэкономить внутренние ресурсы, прекращает или сокращает синтез этих веществ.** Помните из школьной биологии - есть такие гормоны: адреналин, норадреналин и другие. Кроме того, при введении наркотиков нарушается баланс большого количества не таких известных, но не менее важных субстанций: медиаторов серотонина, ацетилхолина и дофамина, «кирпичиков» для ДНК; изменяется проницаемость клеточных стенок для ионов кальция и много еще чего происходит.

Если процесс «перенастройки» физиологии организма «под наркотики» зашел достаточно далеко, то при их отсутствии начинается абстиненция или «ломка».

Еще одна особенность: сами наркотики постоянно разрушаются ферментными системами и выводятся через почки, кишечник и легкие. Поэтому «запас наркотиков» в организме необходимо регулярно «пополнять». В результате физическая зависимость принуждает употреблять наркотики регулярно, не давая никакой передышки.

Пропустив время приема очередной дозы, наркоман обрекает себя на мучительные страдания. Это не только боли, но еще и непереносимые ознобы – «внутренний ледяной холод» безо всякой надежды на возможность согреться, холодный пот, боли в животе с многократным поносом, тошнота и рвота, непрекращающийся насморк, слабость, ломота в суставах. В общем, если вам никогда не приходилось переносить «ломку», вспомните, с чего начинался самый ваш тяжелый грипп и помножьте это на пищевое отравление - это будет примерно четвертая часть того, что чувствует несчастный в дополнение к тем самым болям, которые иногда показывают в фильмах про жизнь наркоманов. Для алкогольной физической зависимости характерен еще и тремор - знаменитый «колотун», когда дрожат не только руки, но и все тело.

Абстиненция, как правило, сопровождается выраженной тревогой с более или менее выраженной (но не меньше 7-10 суток при опиатной или барбитуровой зависимости) бессонницей. Вот почему наркоманам всеми правдами и неправдами приходится доставать очередную дозу к твердо установленному сроку. А это зачастую бывает непросто.

Но это еще не все.

Кроме физической, есть еще и психическая зависимость. Ее очень трудно описать, она не ощущается во время постоянной наркотизации и молодые наркоманы отказываются в нее верить. Часто, приходя на лечение, они просят «только переломать» (облегчить абстиненцию) - считая, что после этого легко откажутся от употребления наркотиков без дополнительных усилий. Многие врачи-наркологи считают психическую зависимость производной воспоминаний о переживаемой в опьянении эйфории. Видимо, это верно, по крайней мере - для молодых наркоманов, для которых такая эйфория еще возможна.

Очевидно, что в основе главного механизма формирования психической зависимости лежит все-таки то самое нежелание сталкиваться с проблемами, которое упомянуто в начале этой лекции. Ведь наркоман, ранее длительно употреблявший наркотики, после отказа от них испытывает тяжелейший стресс. Стресс связан с коренным изменением привычного уклада жизни. Если раньше наркоман мог «уйти» во внутренний мир приятных грез или хотя бы не так остро ощущать необходимость насущных и неотложных, но не всегда легких решений (к тому же часто вынуждающих жертвовать той или другой личной ценностью), то теперь он уже не защищен. Именно поэтому большинство больных со стажем возобновляет прием наркотиков после лечения. Они прекрасно осознают свой «порочный круг» и были бы рады вырваться из него, если бы вновь смогли научиться не бояться жить без наркотиков.

Трагедия в том, что обычно это умение теряется навсегда. А главная беда - что, начиная употреблять наркотики, никто не думает о печальных последствиях, считая, что его это не коснется.

Конечно, в формировании психической зависимости участвуют множество факторов, у разных людей они различны и часто не поддаются учету.

Именно поэтому лучшей защитой от наркомании является трусливый, дурацкий, нелепый, смешной, упрямый, категорический **отказ** «попробовать».

Теперь о том, какой **вред** наносит употребление наркотиков физическому **здоровью** человека. Все наркотики независимо от пути введения в организм в большей или меньшей степени обязательно повреждают:

- нервную систему (в том числе головной мозг);
- иммунную систему;
- печень;
- сердце;
- легкие.

Какова средняя продолжительность жизни наркомана? Если речь идет об употреблении наркотиков внутривенно, то примерно 7-10 лет непрерывной наркотизации. Конечно, есть наркоманы, которые живут с наркотиками и 15, и 20, и более лет. Но есть и такие, которые погибают из-за них через 6-8 месяцев после начала регулярного приема.

Какие причины приводят к гибели наркоманов? Какие факторы способствуют высокой смертности? Причины: травмы - в дорожных происшествиях, по неосторожности, в «разборках»; передозировки; отравления некачественными наркотиками; заболевания - сепсис, пневмония, хроническая печеночная недостаточность. Факторы, способствующие высокой смертности, включают также: высокую вовлеченность в криминальные отношения, невнимательность и легкомысленность в опьянении, несоблюдение правил гигиены и стерильности инъекций, и многие другие.

Чтобы легче было разобраться, я опишу побочные неблагоприятные эффекты наркотиков по группам и очень коротко (вообще-то, ученые посвящают этому целые книги):

Конопля

Наиболее часто встречающийся наркотик. Основное наркотическое вещество конопли – каннабинол. Особенностью каннабиноидов является их способность соединяться с жирами (липидами). Это облегчает проникновение наркотика в клетки мозга сквозь их липидосодержащие оболочки. В результате чего он накапливается и долго сохраняется в клетках мозга. Этим объясняется тот факт, что продукты распада каннабиноидов выводятся из организма гораздо медленнее, чем метаболиты других наркотиков. На удаление из организма одной дозы могут потребоваться недели. Из-за того, что препараты конопли обычно курят, в первую очередь приходят в негодность легкие больных. Многие наркоманы считают, что коноплю курить менее вредно, чем табак - меньше вероятность рака легких. Имейте в виду, в конопле ничуть не меньше смол и фенантронов, чем в табаке, а именно они вызывают и хронический бронхит, и рак легких.

Несмотря на то, что коноплю курят, ее алкалоиды весьма серьезно поражают печень - по крайней мере, так утверждает в последней монографии И.Н. Пятницкой.

Сердце несомненно страдает при интоксикации препаратами конопли потому, что они непосредственно ускоряют частоту сердечных сокращений. Это приводит к перегрузке сердечной мышцы (миокарда). Перегрузка, в свою очередь, быстро истощает ресурсы миокарда и вызывает его дегенерацию. Кроме того, при интоксикации коноплей нарушается работа нервных узлов, ответственных за ритмичную работу сердца и возникает сердечная аритмия. Этого можно и не заметить, но когда врачи снимают электрокардиограмму у зависимого от конопли, то почти в 100% случаев обнаруживают патологию.

Все наркологи в один голос утверждают, что употребление конопли приводит к тяжелому повреждению головного мозга. Дело в том, что конопля, как и наркотики галлюциногенной группы (а строго говоря, она должна относиться к ним), нарушают обмен медиаторов мозга. И мозг начинает работать так, как работает у больного

шизофренией. Когда интоксикация проходит, функционирование головного мозга восстанавливается, но не полностью. Остаются поначалу малозаметные изменения, которые психиатры называют «дефектом». В зависимости от интенсивности злоупотребления препаратами конопли эти изменения быстрее или медленнее накапливаются («кумулируются»), и в результате ранее веселый и энергичный человек превращается в апатичного, вялого, медленно соображающего, тревожащегося по самому незначительному поводу, крайне тягостного и для себя, и для близких. Такому пациенту курить коноплю уже не хочется, но, к большому сожалению, это состояние необратимое.

Опиатные наркотики

В настоящее время они являются главной причиной смертности и инвалидности среди наркоманов. Положение дел в этом отношении настолько катастрофичное, что сейчас главные усилия медиков по борьбе с наркоманией сосредоточены именно на профилактике осложненной опиатной наркомании. Что же такого страшного ожидает употребляющих опиаты?

В первую очередь необходимо помнить, что опиатные наркотики вводятся обычно внутривенно. Это значит, что использующие их имеют высокий риск заражения тремя опаснейшими заболеваниями: СПИДом, сифилисом и гепатитом («желтухой»). Это действительно реальный и очень высокий риск. Гепатитом в настоящее время поражены, по приблизительным оценкам, до 95% опиатных наркоманов. Гепатит же, в комбинации с постоянной токсической нагрузкой от растворителей и уксусного ангидрида, легко приводит к дистрофии печени - со всеми вытекающими последствиями.

Участились случаи заболевания наркоманов сифилисом. Хуже всего, что часто сифилис обнаруживается в запущенной стадии, когда уже следует ожидать развития осложнений со стороны нервной системы - например, параличей.

Ранее СПИД был большой редкостью. Но летом 1996 г. пришли тревожные вести с Украины - там зафиксирована вспышка (более 7 тысяч инфицированных). В Калининграде их сейчас несколько тысяч, а в Твери из 3000 зарегистрированных наркоманов более 100 заражено СПИДом. То есть на 1000 более 30 человек. И не успокаивайте себя тем, что наркоманы используют одноразовые шприцы - очень часто им просто не до этого, когда надо уколиться побыстрее.

Теперь о печени. Кроме гепатита, здесь злоупотребляющих опиатами ожидает и другая беда. Так сложилось, что в России - может, по бедности - наркоманы сами изготавливают наркотики из природного сырья (т.е. мака). В технологии изготовления используются органические растворители (раньше это был ацетон, сейчас в основном - «растворители в бутылках» типа 646, 647, 649; иногда используются бензол и толуол) и уксусный ангидрид. При этом, поскольку методы очистки готового препарата крайне примитивные, от 1% до 5% растворителей и ангидрида остаются в растворе. Именно поэтому он часто пахнет уксусом. Раствор попадает в кровь, а растворители - в печень. Не забывайте, что эта печень почти наверняка поражена гепатитом.

Что будет с нежными клетками печени, если их окунуть в растворитель? Они просто растворятся. А если это будет уксус? Они сгорят.

Еще один важный момент. Печень является «фабрикой» белков в организме. В том числе и тех белков, которые отвечают за иммунитет - то есть за сопротивляемость инфекционным заболеваниям. В печени же производятся белки, из которых состоит система свертывания крови, да и многие другие необходимые организму белки. Конечно, вследствие разрушения клеток печени производство таких белков катастрофически снижается.

Именно по этой причине природный иммунитет перестает работать. Мало того, есть еще одна причина: опиатные наркоманы - как будто мало им - еще в большинстве случаев добавляют в готовый раствор димедрол. А димедрол был специально придуман для того, чтобы снижать избыточную реакцию организма на заболевание, то есть снижать иммунитет. Получается: иммунных белков не хватает, да еще реакция на инфекцию гасится димедролом. Следствие - больной не может противостоять сопутствующим наркомании болезням (сепсису, тромбозам, флегмонам, воспалению легких и многим другим).

Степень поражения иммунитета настолько высока, что можно сравнить ее с поражением при СПИДе.

Отступление для тех, кто не страдает наркоманией: не используйте димедрол. Это устаревший препарат. Для тех же целей сейчас существуют кетотифен, тавеги (клемастин) и много других. Они эффективнее и не так токсичны.

Не стоит питать иллюзии, что растворители и уксусный ангидрид повреждают только печень. Сердцу, легким и мозгу достается то же самое - чуть в меньшем количестве. Правда, больной, пока употребляет наркотики, не замечает этого - в интоксикации просто не чувствует боли (из-за обезболивающих свойств наркотиков), а в абстиненции, когда «ломает», ему не до этого. Осознавать свои заболевания начинают в двух случаях: 1) когда уже невмоготу - например, от гнойного воспаления, или 2) когда сознание проясняется в результате лечения от наркомании.

Необходимо отметить, что основной напастью у опиатных наркоманов являются заболевания костной ткани. Дело в том, что сами по себе опиаты (морфин, героин, кодеин и метадон) нарушают обмен кальция в организме. Поскольку кальций является важнейшей частью костной и зубной ткани, кости и зубы страдают очень сильно. Кости становятся лишь «мягче» и это не так сильно сказывается на самочувствии. Зато зубы разрушаются очень интенсивно, и иногда хватает 2-х лет постоянной наркотизации, чтобы от них остались только черные «пеньки». Кстати, разрушенные «обломанные» черные зубы - весьма точный признак для выделения наркомана среди своих «друзей».

Головной мозг страдает от органических растворителей и уксусного ангидрида. Мало того, существуют не прямые, косвенные факторы, влияющие на состояние «головы» наркомана. Вот они:

1. Беспокойная жизнь. В результате множества далеко не романтических приключений (драк, падений и встреч с милицией) его неизбежно ожидают сотрясения мозга или более тяжелые травмы головы.
2. Любая, даже самая небольшая передозировка опиатов приводит к ухудшению функции дыхания (опиаты подавляют дыхательный центр), а значит, к недостаточному снабжению кислородом головного мозга. И, конечно, вызывает гибель определенного количества его клеток. Клетки мозга, как известно, не восстанавливаются. Чем больше степень интоксикации, тем больше клеток погибает.
3. Опиатные наркотики большей частью изготавливаются кустарно, следовательно, практически не бывают стерильными. И условия, в которых производятся инъекции, никогда не бывают стерильными. Результатом является не только и не столько сепсис (заражение крови), хотя это довольно частое и очень грозное осложнение. Существует осложнение, которого не удается избежать почти никому. Наркоманы называют его словом «тряска», говорят, что «тряхануло». На медицинском языке это состояние называется гипертоксической реакцией и развивается тогда, когда в кровь вместе с наркотиком попадает большое количество живых и погибших бактерий и других микроорганизмов. «Тряска» сопровождается резким повышением температуры, ознобом, тошнотой,

головокружением, слабостью, иногда - болью в пояснице и суставах. Состояние это бывает очень опасным, от него наркоман может погибнуть. В любом случае от высокой температуры также гибнут клетки головного мозга.

В результате большой наркоманией получает дополнительную проблему, которую врачи называют «энцефалопатией», и которая заключается в поражении значительного количества клеток головного мозга.

Общий итог: злоупотребление опиатами влечет за собой заболевание гепатитом, сифилисом и СПИДом; разрушение печени, сердца, легких и головного мозга; резкое снижение иммунитета, достигающее степени «химического СПИДа»; высокий риск развития гнойно-инфекционных осложнений. Поэтому средняя, как отмечалось выше, продолжительность жизни регулярно употребляющих наркотики опиатной группы составляет 7-10 лет с момента начала употребления.

Барбитураты

Изолированное злоупотребление снотворными барбитурового ряда в настоящее время встречается очень редко. Но часто барбитураты совмещают с приемом опийных наркотиков. Сейчас самым распространенным препаратом, содержащим барбитураты, является реладорм, и именно его "опийные" наркоманы предпочитают как снотворное средство.

Барбитураты по опьяняющему действию похожи на алкоголь. Еще более они похожи на него по осложнениям, которые наступают в результате злоупотребления (только от барбитуратов осложнения возникают быстрее и бывают более тяжелыми). Так что любой человек сразу может определить спектр повреждающего действия барбитуратов: мозг-печень-сердце. К тому же барбитуратный абстинентный синдром напоминает алкогольный.

При регулярном приеме барбитураты в срок от 1-го до 3-х месяцев вызывают и психическую, и физическую зависимость, причем последняя выражается не только в плохом самочувствии при отсутствии наркотика, но, прежде всего - в стойкой и длительной бессоннице.

Кроме того, все наркологи знают, что зависимые от барбитуратов - самые грубые, раздражительные, агрессивные пациенты. Барбитураты - единственные из наркотиков, при опьянении которыми человек становится не благодушным, а агрессивным.

При длительном (6 месяцев и более) злоупотреблении у «барбитуроманов» развиваются психозы - либо такие, когда больной видит галлюцинации и из-за них совершает нелепые, а часто и опасные поступки; либо сопровождающиеся бредом преследования и ревности. В силу обычной агрессивности больных последствия психозов часто бывают трагичными.

Сердечно-сосудистая система от барбитуратов страдает весьма значительно, как и от алкоголя. Особенно во время абстиненции, когда артериальное давление резко повышается. Именно на этот период приходится основное количество инфарктов у больных барбитуровой наркоманией. Не минует их и дистрофия (*истощение*) сердечной мышцы.

Барбитураты, как и другие наркотики, отличаются токсичностью в отношении печени и вызывают ее дистрофию. К счастью или сожалению, обычно больные барбитуровой наркоманией не доживают до цирроза печени, как алкоголики - они погибают из-за энцефалопатии и связанных с ней осложнений (судорожных припадков и несчастных случаев во время психозов). К тому же, по литературным данным, количество самоубийств барбитуровых наркоманов превышает среднее по населению в 60-80 раз!

Психостимуляторы

Все психостимуляторы - это разрушающий душу и тело допинг. Они имеют две общие черты: 1) резко усиливают обмен веществ, в том числе в головном мозге; 2) резко увеличивают частоту сердечных сокращений и повышают артериальное давление. При этом энергия, необходимая для активизации жизненных систем, черпается из резервных запасов организма. Сами же резервные запасы при употреблении психостимуляторов не успевают восстанавливаться.

Для всех психостимуляторов (правда, больше для тех, которые вводят внутривенно) характерен особый режим наркотизации. Он напоминает алкогольные «запой». Если наркотиков у наркомана много (или денег для их приобретения достаточно) и больной не хочет (или не способен) ограничить дозы, то он начинает принимать «зелье» в возрастающих количествах через постоянно уменьшающиеся промежутки времени. В конце "запоя" интервалы между инъекциями могут составлять всего 20 минут. Такой "запой" продолжается несколько суток, все это время больной не спит. Но ресурсы организма неизбежно истощаются, и в один далеко не прекрасный момент очередная доза наркотика уже не способна оказать стимулирующее действие. Наркоман засыпает на сутки-двое. Просыпается разбитым, вялым, подавленным и раздражительным. Наркотиков в это время не хочется - он должен просто восстановить силы. Несколько суток он приходит в себя, а после этого цикл повторяется сначала.

Поэтому в результате злоупотребления любыми психостимуляторами быстро наступает дефицит жизненных ресурсов организма (обмен веществ повышен!). Внешне дефицит проявляется в виде худобы и старения кожи, общего истощения.

При регулярном использовании стимуляторов серьезно страдает сердечно-сосудистая система. В первую очередь возникают тяжелые аритмии (*нарушения ритма сердечных сокращений*). У таких наркоманов весьма частой бывает смерть от остановки сердца. В любом случае им гарантирована дистрофия миокарда (*сердечной мышцы*). Достоверно чаще, чем у других людей, у них бывают инфаркты миокарда - и случаются они в молодом возрасте.

Конечно, человеку, имеющему общее истощение и дистрофию миокарда трудно не только жить в обществе, но и просто двигаться.

Если говорить о психике употребляющих стимуляторы, то она также носит отпечаток истощения. Когда эти препараты действуют, больные являют собой фонтан энергии. Наркоманы называют состояние опьянения "шустряк" - потому что не могут сидеть на месте (правда, начатые дела до конца доводят редко). В результате длительного приема психостимуляторов развиваются тяжелейшие депрессии, которые достигают степени психоза - то есть заставляют больных совершать нелепые, необъяснимые и часто трагические поступки (например, самоубийства) только из-за своего сниженного и подавленного настроения.

Бывают у них психозы и другого типа. Во время опьянения наркоманы так взвинчены и напряжены, что хорошее настроение может смениться тревогой, настороженностью и патологической подозрительностью. Случаются эти состояния настолько часто, что у наркоманов появилось для их обозначения специальное жаргонное название - "измена". "Измена" сопровождается галлюцинациями и бредом. Больным кажется, что за ними следят, собираются убить, ограбить или арестовать. В результате они пытаются убежать, защититься. Поскольку защищаются иногда с ножом, а убегают - в окно 5-го этажа, несчастий из-за этих психозов происходит немало.

Есть и еще один тип психозов, приводящих к смерти больных. Иногда на пике интоксикации им кажется, что они могут летать, и они действительно пытаются полететь, как правило, непременно с верхних этажей домов.

Теперь о специфичных для отдельных психостимуляторов осложнениях. До недавнего времени самым распространенным из этого типа наркотиков был эфедрон. Эфедрон изготавливается кустарно из эфедрина или лекарств, содержащих эфедрин. В технологии его производства наркоманы используют уксусную кислоту и марганцовку (*перманганат калия*). Воздействие солей марганца на нервную систему приводит к параличу нижних конечностей, и если бедра и голени еще как-то двигаются, то стопами пошевелить невозможно - они просто висят, как тряпки. Кроме того, быстрее, чем паралич стоп, развивается специфическое марганцевое слабоумие. Как и многие осложнения наркотизации, ни паралич, ни слабоумие нельзя вылечить - они необратимы. Специалист по эфедрону М.А. Лапицкий описывает в своих работах еще и синдром Паркинсона (*паркинсонизм*) у наркоманов: *нарушения координации движений, мимики, речи, тремор (дрожание) головы и конечностей*.

Еще немного хочу рассказать о кокаине, который сейчас, к сожалению, очень популярен среди молодежи. Мне кажется, что, как и обладание мобильным телефоном, употребление кокаина сейчас кое-кто преподносит как показатель жизненного успеха. Но принимающие кокаин не всегда знают, что его (а особенно его производное - "крэк") в Америке врачи называют "*fast killers*" - "быстрыми убийцами".

Осложнения со стороны сердца (аритмии и внезапные остановки сердца) чаще всего развиваются именно у использующих кокаин.

Необходимо сказать о "кокаиновом психозе", носящем имя французского психиатра Маньяна, который развивается у длительно употребляющих кокаин. Такой психоз, помимо тревоги и страха, сопровождается бредом и галлюцинациями. Появляется мучительный кожный зуд, и больному кажется, что у него под кожей ползают маленькие жалящие насекомые или что ему специально под кожу кто-то "подсыпал песка". Галлюцинации часто бывают зрительными (чудятся мелкие темно-окрашенные объекты - "мухи"), еще чаще - слуховыми (слышатся угрозы, ругательства, оскорбления). Обычно такие галлюцинации сопровождаются бредом преследования.

И еще одна, может быть мелкая, но все же неприятность: кокаин суживает сосуды. Поскольку его вдыхают носом, он суживает сосуды слизистой носа. Поэтому кровь недостаточно снабжает ее кислородом, и вот на слизистой начинается образование язв. Врачи начала XX века, когда кокаинизм был широко распространен, писали даже о том, что у длительно злоупотребляющих кокаином крылья носа изъязвляются насквозь.

Галлюциногены

В принципе вызывают те же осложнения, что и препараты конопли - потому что конопля тоже галлюциноген. Правда, галлюциногенам (в основном речь идет о так называемой "кислоте" - то есть ЛСД, РСР, а также о вышеупомянутых «грибах») не свойственно поражать легкие - эти препараты не курят. В меньшей степени страдают и другие органы, за исключением одного - головного мозга.

Препараты галлюциногенного ряда исключительно агрессивны в отношении головного мозга. Фактически, интоксикация любым галлюциногенным препаратом является искусственно вызванным психотическим расстройством. Именно поэтому вещества данной группы у специалистов - фармакологов называются психодизлептиками (то есть "*разрушающими психику*"). Тот же самый ЛСД, который с таким энтузиазмом глотают наркоманы, принят на вооружение в качестве боевого отравляющего вещества и рассчитан на поражение живой силы противника во время войны. Весь мир обошли кадры хроники, на которых засняты испытания ЛСД и его "ближайшего родственника" - газа ВЗ - Пентагоном. На этих кадрах люди едят траву,

как бараны, потому что им сказали, что они бараны. Вы, наверное, видели эту пленку - она вставлена в фильм про разведчиков "Мертвый сезон".

Дело в том, что ЛСД и все остальные галлюциногены вмешиваются в работу нескольких типов синапсов (*мельчайших структур нервных клеток, обеспечивающих передачу информации от одной клетки к другой*) и полностью дезорганизуют ее. После элиминации, т.е. *удаления ЛСД из мозга*, многие клетки уже не могут восстановить нормальное функционирование синапсов.

Так вот, однократная интоксикация ЛСД может необратимо повредить головной мозг и навсегда оставить в психике следы, неотличимые от заболевания шизофренией. Конечно, небольшая доза вряд ли так подействует на абсолютно здорового человека. Но повреждения, которые вызывают и ЛСД, и РСР, и «грибочки», с каждым разом накапливаются и становятся все тяжелее. Со временем энергичность, жизнерадостность и способность совершать целенаправленные действия наркоман теряет - так же, как длительно страдающий шизофренией больной. РСР и «грибы» только чуть менее токсичны для головы, чем ЛСД. Тоже часто вызывают психозы и всегда - необратимое поражение психики при регулярном употреблении.

Кстати, имейте в виду, что принимать «грибы» как пищу тоже небезопасно. Содержащиеся в них вещества на печень действуют сильнее растворителя. И однократное отравление неудачным «грибом» может кончиться смертью в реанимационном отделении в результате острой печеночной недостаточности.

Вы, наверное, уже устали слушать и бояться за здоровье употребляющих наркотики. Но еще об одной группе веществ я рассказать обязана, потому что, во-первых, она популярна у самых молодых, а во-вторых, представлена исключительно токсичными веществами.

Летучие вещества

В быту их называют растворителями. В эту группу, с точки зрения наркологии, входят и растворители, и препараты бытовой химии, содержащие их (например, клей "Момент"), и бензин, и краска. Все знают, что их "нюхают", т.е. вдыхают, но не все знают, что бывает от этого.

Сами по себе Летучие Наркотически Действующие Вещества (ЛНДВ) к наркотикам не относятся, так же как не относятся к наркотикам алкоголь и никотин. Опьяняющее действие ЛНДВ возможно лишь в том случае, если количество поступившего в организм токсического вещества очень (по сравнению с другими группами наркотиков) велико - ведь каждый из нас много раз в жизни ощущал запах ацетона или бензина, а опьянения не испытывал. Но именно потому, что для опьянения необходимо большое количество токсина, злоупотребление ЛНДВ очень опасно.

Вообще ЛНДВ повреждают все органы и ткани организма. По токсичности и наносимому вреду молодому организму с ЛНДВ не может сравниться никакой наркотик, даже снотворные препараты и пресловутый "крэк".

Да, еще, поскольку ЛНДВ в основном употребляют малолетние, очень заметно отставание их в развитии по сравнению со сверстниками.

К счастью, от употребления ЛНДВ обычно довольно легко отказаться, и подростки сейчас не употребляют ЛНДВ длительно. Ну, а те, кто все же продолжает их использовать, становятся инвалидами.

Лекция 12

ПРИЗНАКИ УПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ. УГРОЖАЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ. УГОЛОВНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА СИНТЕЗ, ПРИОБРЕТЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И УПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ

Признаки употребления отдельных наркотиков

Признаки, специфичные для наркотиков отдельных групп, рассмотрим в порядке убывания распространенности этих наркотиков.

Имейте в виду: предположить употребление наркотиков можно как по признакам интоксикации, так и - правда, только для некоторых веществ - по признакам абстиненции. Итак:

Производные конопли

Сейчас наиболее часто встречается употребление препаратов конопли. Как правило, их курят, набивая в папиросы вместе с табаком.

Признаки опьянения коноплей во многом зависят от дозы и количества принятого наркотика. Обычно опьянение небольшими и средними дозами характеризуется расширением зрачков, покраснением губ и склер глаз, лица. В этом состоянии опьяненные подвижны, динамичны. Решения принимают легко и бездумно. Речь часто ускоренная, многословная, торопливая. Коноплю и ее производные обычно называют "групповым наркотиком" потому, что настроение опьяневшего утрированно повторяет настроение окружающих его. Если всем вокруг весело, он смеется, если грустно - плачет. Именно поэтому в группе подростков, накурившихся конопли, нередко возникает настоящая паника, если кому-то из них почудится опасность. Или это может быть фонтанирующее безудержное веселье по какому-либо пустому или глупому поводу. Но веселье мгновенно может смениться раздражительностью или агрессией. Очень характерным признаком интоксикации препаратами конопли является повышенный, прямо-таки зверский аппетит. В опьянении подросток легко может за один раз съесть, например, полную кастрюлю супа или пару буханок хлеба.

Если доза наркотика большая, лицо опьяненного может быть бледным, зрачки - узкими, губы - сухими. При этом он довольно вял, заторможен, погружен в себя. Говорит "заплетающимся языком". На вопросы отвечает с задержкой, иногда невпопад, односложно. От него может исходить специфический запах конопли. Движения неуклюжие и размашистые из-за того, что нарушена пространственная ориентация. Обычно в таком состоянии наркоман стремится уединиться, чтобы никто не мешал ему и не "доставал" разговорами и просьбами - он все равно не в состоянии их выполнить.

После опьянения наступает абстиненция, "отходняк". Состояние это напоминает состояние после однократного сильного опьянения алкоголем с такими же апатией, вялостью, недомоганием, иногда - головокружением. Они сопровождаются раздражительностью, вспыльчивостью, плаксивостью, капризностью. Чем больше была принятая доза, тем хуже самочувствие после опьянения. Абстиненция характеризуется напряженностью, тревогой, бессонницей. Больного мучают ознобы, холодный пот, ломота в костях. Иногда возникают психозы с особого рода галлюцинациями, которые психиатры называют "псевдогаллюцинациями" (такие же часто мучают больных шизофренией).

Опиатные наркотики

Признаки опьянения наркотиками опиатной группы следующие:

1. Необычная сонливость в самое неподходящее время. Если оставить опьяневшего в покое, он начинает засыпать в любой позе и клевать носом (как говорят наркоманы, "рубиться"), периодически просыпаясь. Если его окликнуть, он сразу включается в разговор, как будто и не спал.
2. При этом у него замедленная речь, слова он растягивает, включается в разговор о теме, которую уже давно обсудили и забыли, несколько раз может рассказать одно и то же. Но может быть оживленным, остроумным, легким в общении.
3. Очень добродушен, покладист, сговорчив и предупредителен.
4. Производит впечатление крайне рассеянного или задумчивого.
5. Может забыть о сигарете, которая горит у него в руке и выронить ее либо обжечь руку.
6. Стремится уединиться, лучше в отдельной комнате. При этом включить там телевизор и заснуть. Иногда, наоборот, стремится быть в обществе, даже если его и не просят; навязчив и назойлив.
7. Зрачки в это время необычно узкие и совершенно не расширяются в темноте, поэтому при сумеречном освещении острота зрения заметно снижается. Кожа бледная, сухая и теплая.
8. Болевая чувствительность снижена, и он может обжечься о сигарету или горячую сковородку, не почувствовав боли.
9. Его тяжело уложить спать "по-нормальному" - то есть в кровать с выключенным в комнате светом - до поздней ночи (иногда до 2-4 часов ночи).

Такое состояние не держится больше 8-12 часов, а иногда продолжается всего 4-5 часов. Когда оно проходит, постепенно начинается абстиненция.

Во время абстиненции наркоман беспокоен. Он напряжен, раздражителен без причины, нервничает. Ему необходимо найти наркотики, поэтому он либо уходит из дома, либо начинает звонить по телефону и говорить неоконченными фразами и короткими, загадочными предложениями: "Ну, как там?", "Мне нужно", "Все готово?" и т.д. Если в это время к нему обратиться с вопросами, он вспылит и наругает. И постарается убежать из дома.

Начинающие наркоманы, которые еще не имеют тяжелой физической зависимости, могут переносить абстиненцию "на ногах". В этом случае они могут прикинуться родным "больными". И действительно, картина опиатной абстиненции в легкой форме напоминает ОРЗ или расстройство желудка:

Начинается все с резкого расширения зрачков, вялости, недомогания, озноба, сильной потливости и пониженного настроения. Наркоманы кутаются в теплые вещи, включают обогреватели, даже если дома не холодно. Их мучает насморк, а некоторые постоянно чихают. Их тошнит, а потом может начаться и рвота. Болит живот, появляется частый жидкий стул. В это время наркоманы почти не спят по ночам, хотя все время стараются лечь. Переносить такое состояние (а пройдет не менее 3-4 суток, пока станет хоть немного легче) могут лишь те, кто-либо недолго злоупотребляет наркотиками; либо те, кто пользуется поддержкой и заботой родных. Да и то не всегда. Поэтому обычно наркоман не выдерживает и на третьи сутки болезнь внезапно "проходит": значит, он «подкололся» и опять чувствует себя хорошо.

Наиболее универсальными признаками злоупотребления наркотиками опиатной группы являются следующие:

- 1) Резкие и частые изменения настроения и общей активности вне зависимости от ситуации.
- 2) Нарушения ритма сна и бодрствования (поздно ложатся - поздно встают).
- 3) Необъяснимо узкие зрачки.

Психостимуляторы

Хочу напомнить, что к психостимуляторам относятся такие более или менее распространенные наркотики, как эфедрон, фенамин, "экстази", кокаин, первитин. Вещества эти весьма разные, но вызывают набор сходных признаков в поведении и внешнем виде человека. Вот каковы эти реакции.

Во время опьянения состояние наркоманов лучше всего характеризуется жаргонным словечком "шустряк": они необычайно оживлены, быстры в решениях и поступках. Движения порывистые, резкие. Быстро выполняют все дела, не могут ни минутки посидеть на месте. Периодически начинают куда-нибудь собираться, но могут так никуда и не уйти. Также быстро говорят и перескакивают с одной темы на другую в разговоре. С минуты на минуту меняют свои намерения, поэтому часто не доводят до конца начатые дела. У них расширенные зрачки, сухая кожа, очень частый пульс и (если это возможно проверить) повышено кровяное давление.

Если у наркомана есть достаточное количество денег или наркотиков, он может находиться в состоянии опьянения непрерывно в течение нескольких суток, и все это время не спать. Конечно, после таких "подвигов" он и на тень-то не похож - не то что на человека.

После того, как опьянение прошло, наступают вялость, замедленность реакций, раздражительность. Настроение обычно снижено, но вместе с этим наркоманы тревожны, насторожены, пугаются громких звуков или даже негромких, если они прозвучали в тишине. У начинающих наркоманов дело этим и ограничивается, у больных со стажем возможно развитие устрашающих галлюцинаций и бреда преследования (которые наркоманы называют "изменой"). Кожа бледная, покрыта потом, движения плохо координированы, неуверенные. Пульс остается частым.

У наркоманов, злоупотребляющих эфедроном или эфедрином (а он остается самым распространенным из психостимуляторов), часто можно видеть гладкий, немного отечный язык ярко-малиновой окраски.

Что касается "экстази". В силу того, что его наркотический эффект немного слабее, чем у эфедрона, фенамина или кокаина, а сами таблетки "экстази" довольно дороги (то есть много их не купишь), картина опьянения вряд ли будет такой отчетливой, как у других психостимуляторов. Основной поставщик и производитель экстази в последние годы – Голландия. Это таблетки, содержащие по 120 мг метилendiоксиметиламфетамина (МДМА), нередко с добавлением марихуаны, а иногда и кокаина. Экстази принимают любители потанцевать на дискотеках без перерыва на всю ночь. Предлагаемые таблетки в клубах бывают различного цвета, могут быть с рисунками на оболочке, наиболее популярный сейчас – «зайчик». В основном от этих таблеток возникают следующие ощущения: жажда движений, секса, чувство совершенного счастья. Действие таблеток длится от 3 до 8 часов. Смерть может наступить после первой таблетки в результате обезвоживания организма или сердечного приступа прямо во время танцев. Во избежание этого необходимо делать перерывы в танцах каждые 40 – 60 минут, пить больше воды, а лучше всего танцевать **без всяких стимуляторов!**

Снотворные препараты

К снотворным относится множество препаратов, и картина опьянения снотворными примерно одинакова. Очень напоминает картину алкогольного опьянения, только запах алкоголя в этом случае не ощущается.

Вообще картина опьянения зависит от принятой дозы. При малых дозах определение его по внешним признакам затруднительно. Поэтому речь пойдет о картине выраженного опьянения. Опьянение сопровождается снижением остроты восприятия окружающего мира (психиатры называют это состояние "оглушением"), переходящим угнетением мыслительных способностей и потерей морально-нравственных ориентиров. Такая потеря проявляется в разнузданном поведении, отсутствии чувства такта и навыков вежливости, поспешности и легкомысленности в принятии решений. В отличие от состояний опьянения большинством наркотиков при использовании снотворных наркоманы зачастую агрессивны и легко лезут в драку.

Зрачки обычно расширены. В отличие от алкогольного опьянения кожа, как правило, бледная. Частота пульса повышена. Координация движений резко нарушена, они размашистые, избыточные, неуклюжие. Внимание опьяневших неустойчивое, и они быстро переключаются с одной темы на другую. Речь "заплетающаяся", невнятная, излишне громкая.

Описанное состояние длится от 2 до 4 часов и называется стадией возбуждения.

Затем наркоманы становятся вялыми, сонливыми и, в конце концов, засыпают. Сон обычно тяжелый, часто с храпом, похожий на сон алкоголика. После пробуждения так же болит голова, ощущается слабость и недомогание. Настроение у них снижено, они раздражительны и угрюмы. Кончается все поиском очередной дозы снотворного или спиртного.

Летучие наркотически действующие вещества (ЛНДВ)

К ним относятся разнообразные растворители, клей "Момент", бензин, ацетон и пр. Не будучи собственно наркотиками, они являются крайне опасными для физического и психического здоровья.

Опьянение ЛНДВ внешне также очень напоминает опьянение алкоголем. Отличий немного, и я их перечислю по пунктам:

1. Обычно опьянение ЛНДВ надо подозревать, если возраст субъекта небольшой - от 10 до 14 лет. (Вообще-то, изредка встречается "профессиональное" злоупотребление ЛНДВ у маляров, шоферов и лиц других профессий, связанных с этой «химией»).
2. Обычно подростки под действием ЛНДВ ведут себя крайне вызывающе и шумно: громко кричат, смеются, дерутся между собой, если принятая доза была небольшой.
3. Запах алкоголя при этом отсутствует, зато иногда можно почувствовать слабый запах растворителя, ацетона или бензина - обычно от волос или одежды.
4. При систематическом употреблении ЛНДВ не слишком близким людям токсикомана становится заметно отставание в умственном развитии, замедление мышления, ухудшение успеваемости и поведения. Близкие замечают это с трудом из-за того, что они в постоянном контакте с токсикоманом, а изменения происходят постепенно, а не в виде скачка.

5. У систематически злоупотребляющих ЛНДВ кожа землистого оттенка, переносица несколько отечна, волосы сухие и ломкие.

Угрожающие состояния и неотложная помощь

Осложнениями при регулярном употреблении наркотиков являются состояния, угрожающие жизни и требующие неотложной медицинской помощи. Они могут развиваться у любого наркозависимого. Чем больше стаж злоупотребления наркотиками, тем выше вероятность их появления.

Наиболее частые осложнения наркомании

Как распознать эти состояния и помочь в случае их появления?

Лучшая помощь, которую вы можете оказать - **НЕМЕДЛЕННО** сделать так, чтобы больной с угрожающим состоянием оказался под наблюдением профессионалов (проще всего вызвать "Скорую помощь"). Сейчас у нас в городе создана специальная станция «Скорой помощи» для таких больных.

Передозировка наркотиков

Передозировка наркотиков является одной из главных причин развития угрожающих жизни наркомана состояний. Сейчас особенно часто встречается у злоупотребляющих наркотиками опиатной группы. Хотя не менее опасна для использующих кокаин и эфедрон.

Передозировка опиатов или снотворных вызывает остановку дыхания напрямую, без каких-либо дополнительных причин. Остановка дыхания в этом случае не является внезапной, она как бы "развивается" постепенно, то есть дыхание больного становится все менее глубоким и все более редким. Внешне это выглядит так, как будто человек просто глубоко спит. Кожа в таких случаях бледная, холодная на ощупь; губы, кончики пальцев и ушей - синюшной окраски.

Как определить, что у наркомана нарушения дыхания? Лучше всего - просто послушать, как он дышит. Ухо надо приблизить прямо к лицу больного. Правильное дыхание - когда во сне человек дышит глубоко и ритмично. При этом вдох-выдох должен быть слышен не менее 12 раз в минуту. Если Вы слышите, что:

1. Пострадавший вообще не дышит на протяжении 1 минуты;
2. Дышит реже, чем 10 раз в минуту или чаще, чем 30 раз в минуту;
3. Он дышит неритмично, "замирая" на 30-60 секунд, а затем начинает дышать глубоко и шумно;
4. Дыхание очень редкое и еле слышное на протяжении 10 минут и более;
5. При его дыхании слышны булькающие хрипы, - это значит, что ему срочно нужно оказывать помощь и вызывать "**Скорую**".

Если Вы обнаружили редкое поверхностное дыхание у спящего наркомана, немедленно начинайте его трясти и хлопать по щекам. Если в результате Ваших усилий он проснется, сядет или вскочит на ноги и громко обругает Вас - все в порядке. Вы тоже можете обругать его в ответ и успокоиться. Если он не проснется, проснется не до конца и останется вялым, **срочно вызывайте "Скорую помощь"**. Лучше, если "Скорую" вызовет помощник, а Вы в это время продолжайте «тормозить». Если больной стал с

Вами хотя бы разговаривать, заставляйте его ходить и не прекращайте разговаривать с ним, пока "Скорая" не приедет.

Если в результате Ваших усилий он все-таки разговаривать не может, начинайте делать искусственное дыхание "рот в рот". Дело это не сложное, но требующее физических усилий, поэтому, по возможности, привлеките к нему здорового мужчину.

Передозировка психостимуляторов (эфедрона, фенамина, кокаина) опасна не только развитием психопатического состояния с бредом и галлюцинациями, но может и непосредственно вызвать тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений (вот по такому пути: тахикардия => мерцательная аритмия => фибрилляция желудочков => **остановка сердца**). Фибрилляция желудочков сердца сопровождается остановкой дыхания. Обычно остановка дыхания наступает внезапно, а не постепенно, как при передозировке опиатов.

Поэтому, если Вы обнаружили отсутствие дыхания у пострадавшего, немедленно проверьте его пульс на сонной артерии (она находится сбоку на шее чуть ниже угла нижней челюсти - пощупайте у себя прямо сейчас, где там этот пульс. Нашли? Именно так он выглядит на ощупь). Если дыхания нет и пульса нет, это называется "**клиническая смерть**". В этом случае Вам необходимо помимо вызова "Скорой" начинать неотложные мероприятия - искусственное дыхание "рот в рот" и одновременно закрытый массаж сердца (закрытый, потому что сердце массируется через грудную клетку).

Эти мероприятия могут быть довольно длительными, и если у Вас нет уверенности, что пострадавший задышал, продолжайте их до тех пор, пока не приедет "Скорая помощь". Не ослабляйте усилий! В книжках по реанимации пишут, что таким путем можно долго (более 30 минут) поддерживать жизнь больного.

Следующее состояние - **сепсис**, что означает заражение крови. Прежде чем описать его, расскажу о том, как он возникает.

Вы помните, что у наркоманов неизбежно снижается иммунитет, то есть способность организма сопротивляться инфекции? Так вот, на практике это означает, что у них легко (и совсем нередко) возникают различные гнойные заболевания. Особенно часто - у тех, кто вводит наркотики внутривенно. При инъекциях наркоманы нередко используют нестерильные иглы, никогда не обрабатывают место инъекции антисептиком, да и сам раствор наркотика стерильным бывает довольно редко. В результате бактерии проникают непосредственно в ткани организма и возникают такие осложнения как:

- **тромбофлебит** - воспалительный процесс внутри вены. На поврежденной инъекцией стенке вены образуется тромб из клеток крови, и микробы попадают внутрь этого тромба уже при его образовании. Затем они начинают размножаться (а чего бы им не размножаться - тепло, и пища есть, а иммунитета нет). В результате отток крови из тканей по этой вене прекращается, и рука (или нога) больного сильно отекает. Поскольку процесс сопровождается воспалением, конечность становится красной и горячей на ощупь. Покраснение кожи и боль распространяются прямо по ходу вены. Если больного не лечить, инфекция начинает разноситься по кровеносным сосудам, и в результате возникает сепсис. Есть еще одна опасность непосредственно от тромбофлебита: если это тромбофлебит бедренной ("паховой", как ее называют больные) вены, то дело **может кончиться ампутацией конечности**. Кроме этой вены, путей оттока из ноги практически не существует, и полное прекращение циркуляции крови в ней сопровождается некрозом (*отмиранием*) тканей нижней конечности;
- **абсцесс** - ограниченное гнойное расплавление подкожной жировой клетчатки. Попавшие под кожу бактерии, не встречая сопротивления, начинают бурно

размножаться, "переваривают" клетчатку и в результате образуется "мешочек", содержащий гной. Внешне абсцесс выглядит как болезненная, ярко-красная, отечная область кожи в ограниченном месте, куда раньше был сделан укол. Обычно сопровождается повышением температуры тела. Если "мешочек" прорвется, в глубже лежащие ткани, то будет флегмона, а если прорвется внутрь кровеносного сосуда - будет сепсис;

- **флегмона** - почти то же самое, что и абсцесс, только не в виде "мешочка", а в виде гноя, свободно распространяющегося по межмышечным промежуткам. Внешне она похожа на абсцесс, но занимает не ограниченную область, а распространяется на значительную часть конечности. Также сопровождается болью, отеком, повышением температуры, да еще мешает движениям конечности. Опасна, помимо возникновения сепсиса, гнойным расплавлением нервов, сосудов, мышц, костей и всего, что попадетс ей на пути.

Видите, в результате любого из гнойных процессов возможно развитие сепсиса. Сепсис - очень тяжелое состояние и очень опасное. В домашних условиях оно неизбежно приведет к смерти, да и в больнице с ним крайне трудно бороться. **Признаками сепсиса** являются: выраженная слабость; высокая температура, которая то пропадает, то подскакивает до 39,5° С и выше; обильный пот; снижение кровяного давления. Могут быть необязательные признаки вроде сыпи по всей коже. Как правило, сепсис имеет "ворота инфекции" - те самые тромбофлебит, флегмону или абсцесс, с которых все началось.

Существует осложнение, которое переживает практически каждый регулярно вводящий наркотики внутривенно. На языке наркоманов оно называется "тряска" или "трясучка". На медицинском - гипертермическая реакция или гипертермия. Гипертермия возникает оттого, что огромная доза микробов попадает прямо в кровь вместе с раствором наркотика. Это значит, что при гипертермии (правда, очень редко) сепсис может возникнуть сразу, без предварительных признаков тромбофлебита, абсцесса или флегмоны.

Если больной рассказывает Вам, что сразу после укола почувствовал себя не хорошо, а наоборот, плохо - появились сильный озноб, недомогание, слабость, ломота в суставах, тошнота, головная боль - значит, он ввел себе некачественный раствор наркотика и у него **гипертермическая реакция**.

Пожалуй, это единственная ситуация, когда необходимо сделать все для того, чтобы наркоман немедленно получил привычный наркотик в достаточной дозе - по жизненным показаниям. Ибо после гипертермии может появиться не только сепсис, но и серьезная патология почек и сердца. А введение наркотика помогает хорошо. Только не «купитесь» - у больного должна быть температура, не менее 38° С. И смотрите - если он поймет, что таким образом можно получать у Вас деньги на наркотики, он начнет этим пользоваться. Поэтому имейте ввиду: два раза подряд гипертермия практически не случается, и каждую неделю она вряд ли будет возникать. Если наркоману не очень плохо, можно вместо наркотиков дать таблетку аспирина или анальгина с тавегилом (альтернативой является внутривенное введение антибиотиков вместе с гормонами надпочечников, например, преднизолоном - но этот совет для врачей).

Обычно гипертермическая реакция довольно кратковременна, особенно если ее "полечить". Если же состояние больного очень плохое или оно не улучшается на протяжении 6 часов и более, **надо вызывать "Скорую помощь"** - пусть врачи разбираются, в чем дело.

Пневмония (*воспаление легких*) у наркоманов развивается быстро и протекает тяжело. Кроме того, иногда она осложняется отеком легких, который является смертельно опасным состоянием. К тому же, в настоящее время весьма реальна опасность туберкулеза. Поэтому не стоит относиться легкомысленно к кашлю и температуре у наркомана. На обычном фоне сниженного иммунитета кашель и температура у них через несколько суток могут превратиться в серьезное заболевание.

Уголовная ответственность за синтез, приобретение, распространение и употребление наркотиков

В России незаконные операции с наркотиками (изготовление, приобретение, хранение, перевозка, пересылка и сбыт) преследуются в уголовном порядке, и невозможно употреблять наркотики, не конфликтуя с законом. Ведь обществу не очень-то нравятся те его члены, которые приносят много беспокойства. А наркоманы приносят.

С 1 января 1997 г. вступил в действие новый Уголовный Кодекс Российской Федерации, где наркотикам посвящено больше статей, чем в предыдущем.

Что же в нем написано?

В главе 25 УК РФ "Преступления против здоровья населения и общественной нравственности" имеются следующие статьи (простите за вольные комментарии и сокращения):

Ст. 228 (Не 224, как было раньше!): Незаконные изготовление, приобретение, хранение, перевозка, пересылка либо сбыт наркотических средств или психотропных веществ.

1) Незаконное приобретение или хранение без цели сбыта наркотических средств или психотропных веществ в крупном размере - наказывается лишением свободы до 3-х лет.

2) Незаконное приобретение или хранение в целях сбыта, изготовление, переработка, перевозка, пересылка либо сбыт наркотических средств или психотропных веществ - наказываются лишением свободы от 3-х до 7-ми лет с конфискацией имущества или без таковой.

3) Деяния, предусмотренные частью 2-й настоящей статьи, совершенные: а) по предварительному сговору группой лиц; б) неоднократно; в) в крупном размере - от 5 до 10 лет с конфискацией имущества или без таковой.

4) То же самое, что и в частях 2 и 3, но в особо крупном размере или организованной группой - лишение свободы на срок от 7 до 15 лет с конфискацией имущества.

5) Часть 5 этой статьи касается тех служащих, которые нарушают правила работы с наркотиками или психотропными препаратами (медиков и т.д.). Предусматривает штраф или лишение свободы до 3-х лет.

Примечание к **ст. 228**: Лицо, добровольно сдавшее наркотические средства или психотропные вещества и активно способствовавшее раскрытию или пресечению преступлений, связанных с незаконным оборотом наркотических средств, освобождается от уголовной ответственности за это преступление.

Ст. 229: Хищение либо вымогательство наркотических средств или психотропных средств.

1) Хищение либо вымогательство наркотических средств или психотропных веществ - наказывается лишением свободы от 3-х до 7-ми лет.

2) Те же деяния, совершенные: а) группой лиц по предварительному сговору; б) неоднократно; в) лицом с использованием своего служебного положения; г) с применением насилия, не опасного для жизни или здоровья, либо с угрозой применения такого насилия - лишением свободы от 6 до 10 лет с конфискацией имущества или без таковой.

3) Деяния, предусмотренные частями 1-й и 2-й ст. 229, если они совершены: а) организованной группой; б) в крупном размере; в) с применением насилия, опасного для жизни или здоровья, либо с угрозой применения такого насилия; г) лицом, 2 или более раза судимым за хищение либо вымогательство - от 8 до 15 лет с конфискацией имущества.

Ст. 230: Склонение к потреблению наркотических средств или психотропных веществ.

1) Склонение к потреблению наркотических средств или психотропных веществ - наказывается ограничением свободы до 3-х лет, либо арестом на срок до 6-ти месяцев, либо лишением свободы от 2-х до 5-ти лет.

2) То же, совершенное: а) группой по сговору; б) неоднократно; в) в отношении заведомо несовершеннолетнего либо двух и более лиц; г) с применением насилия или с угрозой его применения - лишение свободы от 3-х до 8-ми лет.

3) Действия, предусмотренные частями 1-й и 2-й настоящей статьи, если они по неосторожности повлекли за собой смерть потерпевшего или иные тяжкие последствия - лишение свободы от 6-ти до 12-ти лет.

Ст. 231: Незаконное культивирование запрещенных к возделыванию растений, содержащих наркотические вещества.

1) Посев или выращивание запрещенных к возделыванию растений, а также культивирование сортов конопли, мака или других растений, содержащих наркотические вещества - наказывается штрафом в размере от пятисот до семисот минимальных размеров оплаты труда или лишением свободы до 2-х лет.

2) Те же деяния, совершенные: а) группой лиц по предварительному сговору; б) неоднократно; в) в крупном размере - от 3-х до 8-ми лет.

Ст. 232: Организация либо содержание притонов для потребления наркотических средств или психотропных веществ.

1) Организация либо содержание притонов для потребления наркотических средств или психотропных веществ - наказывается лишением свободы до 4-х лет.

3) То же, совершенное организованной группой - от 3-х до 7-ми лет.

Заключение

Наркотики - страшный враг, коварный и безжалостный. И избежать несчастий, которые несет в себе наркомания, легче всего одним способом: **никогда не пробовать наркотики**. Вы поймете, что были правы, отказавшись от них, когда увидите, во что со временем превращаются люди, которые относились к ним легкомысленно.

А для тех, кто не уберется, скажу: не думайте, что наркомания непобедима. Верно, что количество навсегда прекративших употреблять наркотики в лучших программах не превышает 40 % от общего количества поступивших на лечение больных. Но это еще не значит, что Вы окажетесь в оставшихся 60 %.

Да, это непросто. Да, для этого необходимо время. Да, на этом пути случаются остановки и падения. Конечно, Вы уже не станете таким, каким были до начала наркотизации. Но если есть желание и терпение, то выздоровление возможно.

ПЕСТИЦИДЫ В СОВРЕМЕННОМ СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Лекция 13

ЧТО ТАКОЕ ПЕСТИЦИДЫ. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ПЕСТИЦИДОВ. СОВРЕМЕННЫЙ АРСЕНАЛ ПЕСТИЦИДОВ.

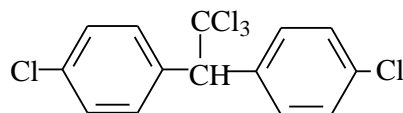
Потребность в пестицидах возникла в ту давнюю пору, когда родилось сельское хозяйство. Как только человек приручил диких животных, стал выращивать полезные растения, строить постоянные жилища, появились и организмы, конкурирующие с людьми за пищу и жизненное пространство – вредители. Это насекомые и грызуны, уничтожающие урожай, растения сорняки, а также непрошеные «домашние обитатели» - мухи, тараканы, комары, моль, клещи, муравьи, жучки и прочая живность. Считается, что сорняки, насекомые, грибковые и вирусные заболевания уничтожают около половины мирового урожая.

Как же люди боролись с этим бедствием? Древнегреческий поэт Гомер упоминает «божественное и очищающее» окуливание серой, отгоняющей вредных насекомых. Диоксид серы SO_2 , образующийся при её горении, по-видимому, и был одним из первых пестицидов (от лат. *pestis* – «зараза» и *caedo* – «убиваю»), то есть веществ, уничтожающих вредителей. Советы по использованию различных веществ для борьбы с вредителями и болезнями растений приводили в своих трудах древнегреческий философ Демокрит и Плиний Старший. В 19 веке стали применять соединения мышьяка и ртути, правда, крайне ограниченно, так как эти вещества опасны не только для вредителей, но и для человека.

В 20 столетии появились первые синтетические пестициды, и сейчас в мире постоянно используются около 1000 различных средств борьбы с вредителями.

Сегодня известно около 70 000 различных видов только насекомых, которые наносят вред человеку, домашним животным, растениям и материалам. Именно меры химического воздействия являются наиболее эффективными в борьбе с вредителями. В 2002 году в среднем в мире на 1 га обрабатываемой земли наносилось 450 г пестицидов. Мировые затраты на их производство превышали 14 млрд долларов; эта цифра уже близка к затратам на мировое производство удобрений.

История широкого применения синтетических органических пестицидов началась в 1939 году, когда швейцарский химик Пауль Герман Мюллер (1899-1965) открыл поистине уникальные инсектицидные свойства **ДДТ** (в 1948 году был удостоен за своё открытие Нобелевской премии по физиологии и медицине) – дихлордифенилтрихлорметилметан [по ИЮПАК – 1,1,1-трихлор-2,2-ди(*n*-хлорфенил) - этан], который высокотоксичен против всех видов насекомых и сравнительно малотоксичен для человека и других теплокровных:



ДДТ получали конденсацией хлорбензола с хлоралем под действием концентрированной серной кислоты. Препарат был доступен и дешев.

ДДТ спас миллионы человеческих жизней: с его помощью уничтожали насекомых – переносчиков опасных болезней, как малярия, тиф и т.п. Нашествия саранчи, губившей посевы, всегда считалось страшным бедствием. Прожорливая саранча описана ещё в Библии как ужасная кара, посланная Всевышним.

Однако необходимо отметить, что в настоящее время в большинстве стран (как и в России) применение хлорорганических пестицидов запрещено или сильно ограничено, так как с развитием синтетической химии были получены более эффективные и менее токсичные препараты.

Арсенал пестицидов приходится постоянно обновлять. Конечно, это в первую очередь связано со стремлением синтезировать как можно более безопасные для людей и окружающей среды препараты. Однако есть и другие причины. После нескольких обработок пестицидом он теряет свою эффективность, и происходит «взрыв» численности вредителей. У комнатных мух, например, устойчивость к ДДТ появилась уже на второй год после начала его применения. Причина в том, что выживают самые невосприимчивые к пестициду вредители, которые дают такое же устойчивое потомство. Так за последние 40 лет появились популяции полностью устойчивых к нему насекомых.

Синтез и производство пестицидов сегодня - это огромная научная и исследовательская деятельность ученых. Каждый год в мире появляется около 50 новых пестицидов. Из 10000 новых испытываемых веществ в среднем только одно оказывается годным к практическому использованию, а высокоселективным является только одно на 70000 исследуемых веществ. Однако уже в первый год применения пестицида экономический эффект превышает затраты в среднем в 6 раз. К сожалению, в области разработки новых пестицидов Россия не находится на уровне развитых стран.

Несмотря на меры защиты, потери от вредителей сельскохозяйственных культур в мире и сегодня достигают около 20 % от общего урожая.

Под термином **пестициды** обычно понимают *химические средства борьбы с микроорганизмами, растениями и животными, вредоносными или нежелательными с точки зрения экономики или здравоохранения.*

Средства борьбы с вредителями делятся на основные классы и называются: для борьбы с насекомыми - **инсектицидами** (от лат. insectum – «насекомое»), с клещами – **акарицидами** (от греч. –akari – «клещ»), с высшими растениями – **гербицидами** (от лат. herba – «трава»), с грибами – **фунгицидами** (от лат. fungus – «грибы»), с бактериями – **бактерицидами**, с улитками и слизнями – **моллюскоцидами**, с нематодами – **нематоцидами**, с вредителями из числа позвоночных – **зооцидами** и т. д.

В группу пестицидов включают также **дефолианты** (вызывают старение листьев - искусственный листопад) и **десиканты** (вызывают обезвоживание тканей растений, ускоряют их созревание), облегчающие механизированную уборку урожая некоторых культур, **регуляторы роста растений** (ауксины, гиббереллины, ретарданты), добавки к краскам против обрастания морских судов.

К пестицидам также относятся: **протравители семян, репелленты** — средства, отпугивающие вредных насекомых, клещей, млекопитающих и птиц, **аттрактанты** — вещества для привлечения членистоногих с тем, чтобы их затем уничтожить, **хемостерилизаторы** — препараты, которые не убивают насекомых, грызунов, клещей, но вызывают у них бесплодие. Имеются пестициды комплексного действия. Например, протравители семян содержат одновременно фунгицид, бактерицид, инсектицид. Использование таких пестицидов позволяет сократить затраты труда на обработку.

В некоторых случаях пестициды объединяют в группы в зависимости от фазы развития вредного организма, против которого они применяются. Например, **овициды** — яды, убивающие яйца насекомых и клещей, **ларвициды** — уничтожающие личинок.

Таблица 2. Основные классы пестицидов

<i>П Е С Т И Ц И Д Ы</i>		
Инсектициды	Фунгициды	Гербициды
<p><i>Пиретроиды:</i> Децис Требон Пермитрин Фенвалерат</p> <p><i>Органические соединения фосфора:</i> Карбофос Хлорофос Метафос ДДВФ Диазинон Фозалон</p> <p><i>Производные карбаминовой кислоты:</i> Фуродан Димилин Имидалоприт</p>	<p><i>Производные триазола:</i> Байлетон Байтан Тилт Топаз</p> <p><i>Производные морфолина:</i> Корбел Диметоморф (Акробат)</p> <p><i>Производные диметиланилина:</i> Ридомил Оксадиксил</p> <p><i>Другие производные:</i> Поликарбацин Хлороксид меди</p>	<p><i>Производные сульфонилмочевины:</i> Глин Оуст Элай Хармони</p> <p>Производные феноксипропионовой кислоты: Фузилад-супер</p>

Пестициды относятся к различным классам органических и неорганических соединений. Большинство из них представляют собой органические вещества, получаемые синтетическим путём. Среди них важное место принадлежит хлорорганическим и фосфорорганическим пестицидам, производным карбаминовой кислоты, пестицидам растительного происхождения, триазинам, производным мочевины. Из неорганических веществ важны соединения меди, серы и др. Пестициды — основа химического метода защиты растений, являются самым эффективным средством в борьбе с вредителями, болезнями и сорняками; способствуют значительному сокращению потерь в сельском и лесном хозяйстве, деревообрабатывающей промышленности. Затраты на их применение окупаются в 5—12 раз.

Пестициды должны удовлетворять следующим требованиям:

1. При высокой токсичности для конкретных вредителей пестицид должен быть малотоксичен ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) для человека, домашних животных, а также полезных растений, насекомых и микроорганизмов.
2. Стойкость препарата в природных условиях не должна быть высокой (до 6 месяцев). В идеале ко времени уборки урожая препарат должен разлагаться под влиянием природных воздействий.
3. Особое внимание следует уделять возможному воздействию пестицидов на генетический аппарат человека, животных, полезных насекомых и растений и их потенциальной канцерогенности.

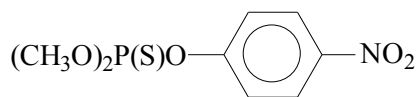
Некоторые представители основных классов пестицидов приведены в таблице 2.

Современный арсенал пестицидов

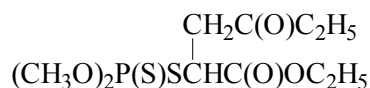
На смену хлорорганическим пестицидам пришли другие — **органические соединения фосфора (ФОС)**: производные фосфорной, тио- и дитиофосфорной, фосфоновой кислот. Все соединения этого класса являются фосфорилирующими агентами и фосфорилируют ферменты вредителя (ацетилхолинэстеразу), нарушая его жизненные функции. Их общий недостаток — токсичность для теплокровных, хотя для отдельных представителей она и не очень высока. Замена в группировке фосфорной кислоты атомов кислорода на серу, как правило, увеличивает *инсектицидную* активность, не увеличивая токсичность.

Все многочисленные производные этого класса довольно быстро дезактивируются в природе вследствие гидролитических процессов и процессов окисления. Процессы метаболизма также идут довольно быстро. Ниже приведены некоторые широко применяемые фосфорорганические *инсектициды* — эфиры тио-, дитиофосфорной, фосфорной и фосфоновой кислот.

Например, **метафос** ($LD_{50} = 200$ мг/кг) это контактный *инсектицид* и *акарицид* с достаточно высокой токсичностью, **карбофос** ($LD_{50} = 1200$ мг/кг) уничтожает вредителей фруктовых деревьев и овощных культур, а также комаров. **Дихлофос** ($LD_{50} = 65$ мг/кг) — средство против домашних насекомых. **Хлорофос** ($LD_{50} = 650$ мг/кг) контактный инсектицид средней токсичности. Эти и подобные им препараты высокотоксичны не только для насекомых, но и для теплокровных животных и человека.



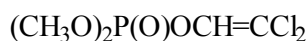
Метафос



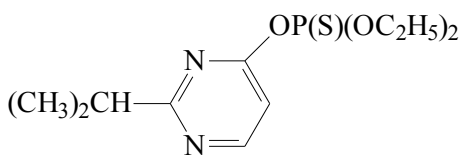
Карбофос



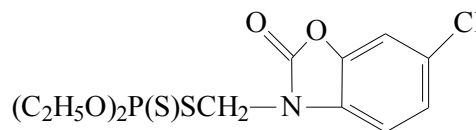
Хлорофос



Дихлофос (ДДВФ)



Диазинон



Фозалон

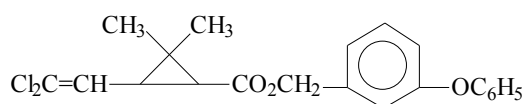
«Близкие родственники» популярных инсектицидов хлорофоса, метафоса, карбофоса и дихлофоса, как мы увидим дальше, до недавнего времени состояли на вооружении армий многих стран мира как химическое оружие (зарин, заман, табун, V-газы).

Давно известно, что некоторые растения, например отдельные виды ромашки, ядовиты для насекомых и в то же время безвредны для человека. Их широко использовали в качестве природных пестицидов. Так, на основе соединений, содержащихся в пиретруме (ромашке) **пиретринов**, появился целый класс их синтетических аналогов (инсектицидов) – **пиретроидов**. Они эффективны в очень небольших количествах, достаточно быстро разлагаются в природных условиях.

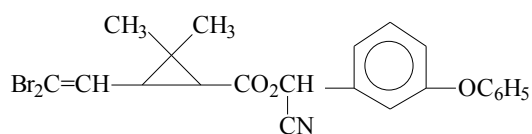
Пиретрины – единственная группа инсектицидов, в которой не замечено никакой резистентности, несмотря на фактическое применение их с 1830 года! Кроме того, пиретрины практически не токсичны для теплокровных животных. К сожалению, они мало устойчивы при хранении.

Химия пиретринов была детально исследована выдающимися химиками-органиками 20 века немцем Германом Штаудингером (1881-1965), лауреатом Нобелевской премии (1953) по химии, и швейцарцем Леопольдом Ружичка (1887-1976) – также лауреатом Нобелевской премии по химии (1939).

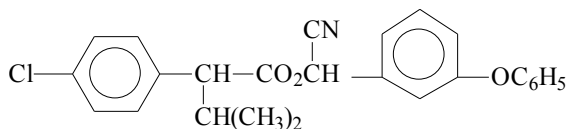
С 80-х годов 20 столетия начался выпуск и синтетических пиретроидов. Наиболее устойчивыми при хранении и к действию солнечного излучения, обладающими к тому же высокой (близкой к природной) активностью оказались инсектициды для борьбы с вредными членистоногими:



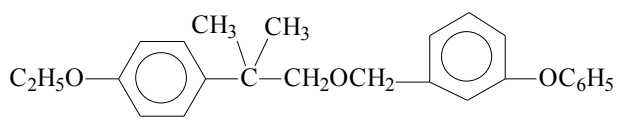
Пермитрин



Дельтаметрин



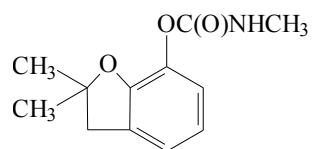
Фенвалерат



Требон

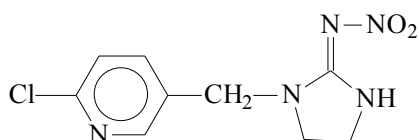
В настоящее время они широко используются для обработки садов. Ими пропитывают шерстяные изделия для защиты от моли. Мировое производство пиретроидов быстро растет. Они намного менее токсичны по сравнению с фосфорорганическими соединениями. Серьезным недостатком пиретроидов остается их довольно высокая стоимость.

Широко используются также **производные карбаминовой кислоты и мочевины** – например, **фурадан**.

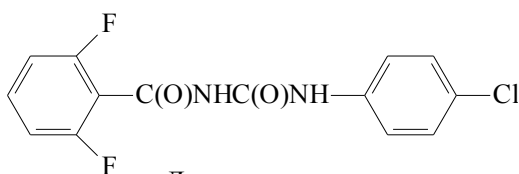


Фурадан

Сюда же можно отнести новые *инсектициды* - такие как системный инсектицид **имidakлоприд** и инсектицид гормонального действия **димилин**:

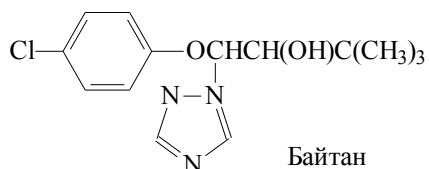


Имидалоприд

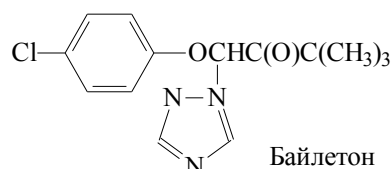


Димилин

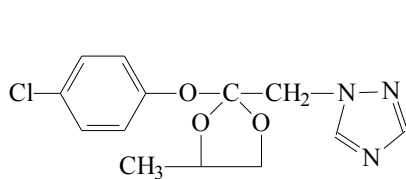
Из новых *фунгицидов* системного действия отметим **производные триазола**:



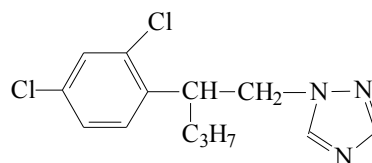
Байтан



Байлетон

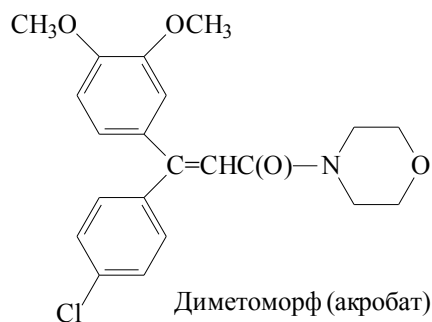


Тилт

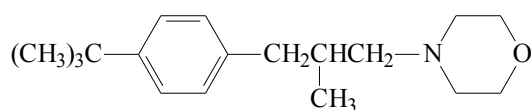


Топаз

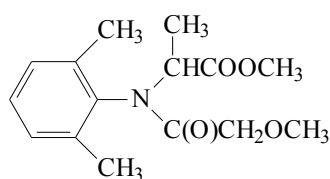
Важное значение имеют также **производные морфолина** и **диметиланилина**:



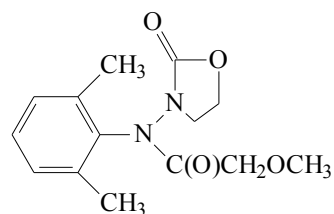
Диметоморф (акробат)



Корбел



Ридомил

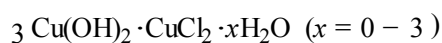


Оксадиксил

В борьбе с резистентными штаммами грибов используют смеси перечисленных выше веществ с *контактными фунгицидами*, такими как **поликарбацин** и **хлороксид меди**:

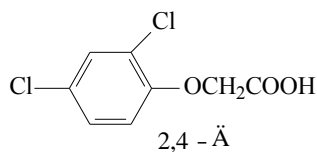
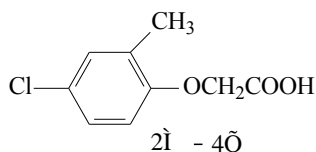


Поликарбацин



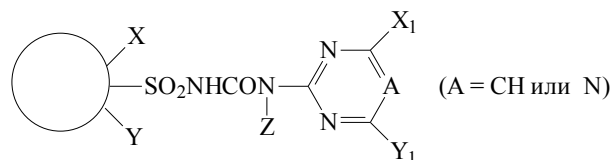
Хлороксид меди

Из *гербицидов*, которые до настоящего времени не утратили своего значения, выделим **производные хлорфеноксикислот**: 2М-4Х, 2,4-Д и их смеси:



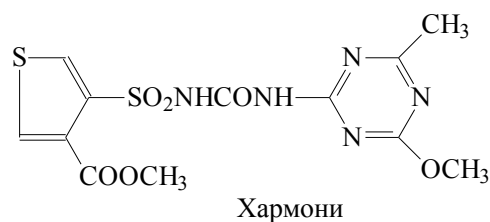
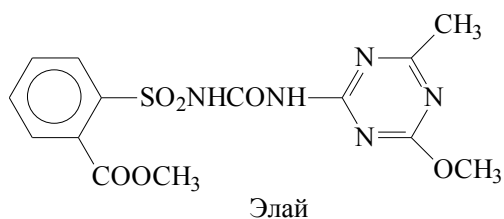
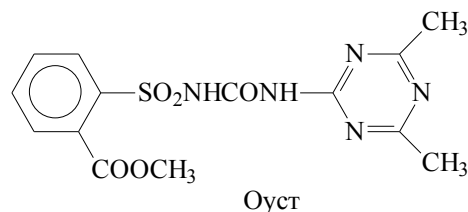
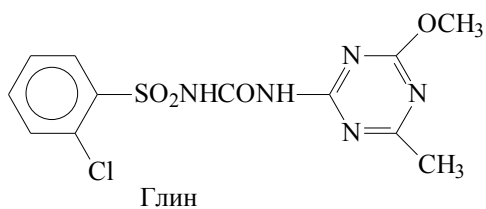
Эти *гербициды*, применяемые для уничтожения растительности (сорняков), содержат примеси чрезвычайно токсичных диоксинов, поэтому в ряде стран их производство запрещено. Особенно опасно их бесконтрольное применение. В этой связи необходимо отметить тяжелые последствия от применения этих препаратов в качестве дефолиантов американскими военными во время войны во Вьетнаме. Их распыляли с самолетов над джунглями для опадания листвы растений, чтобы обнаружить вьетнамских партизан.

Особо отметим большую новую группу *гербицидов*, известную под общим названием **сульфонилмочевины**. Представители этой группы характеризуются низкими нормами расхода (10 – 50 г/га) и могут быть представлены следующей общей формулой:

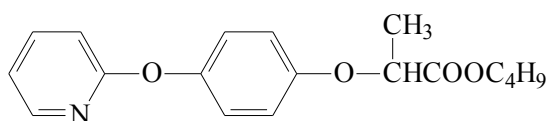


Незначительные изменения в структуре молекул этих соединений приводят к изменению спектра действия на разные виды растений. Это, как правило, связано с различной стабильностью данного вещества в тканях того или иного растения.

В настоящее время некоторые сульфонилмочевины получили достаточно широкое применение:



Из относительно новой группы *гербицидов* можно отметить **производные феноксипропионовой кислоты**, к которым относится известный препарат для борьбы с сорными растениями в посевах сахарной свеклы фузилад-супер:



Фузилад-супер (R-энантиомер)

Из *регуляторов роста растений* следует отметить 2-хлорэтилфосфоновую кислоту (**этефон**):



Однако быстрое развитие исследований в области стимуляторов роста растений началось с открытия стимулирующего действия *гетероауксина* – натриевой соли 3-индолилуксусной кислоты. Три класса органических соединений: **индолилкарбоновые кислоты, кинины и гиббереллины** – представляются наиболее перспективными в этом отношении.

Для того, чтобы заманить «вредных» насекомых и животных к местам их массового уничтожения, используют *феромоны*. Это химические вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции (или специальными клетками) животных и служащие специально для передачи информации особям своего вида. К феромонам относятся половые аттрактанты, вещества тревоги, сбора и другие.

Люди для обмена информацией используют речь. Животные тоже многое могут передать друг другу с помощью звуков. Однако это не единственный способ общения. Собаки, кошки и другие животные общаются при помощи «меток», которые они оставляют на растениях и различных других предметах. Поэтому собака на прогулке обнюхивает каждое дерево – она получает сообщение от других собак и оставляет свои.

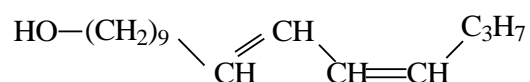
Наибольшее значение феромоны играют в жизни насекомых. У них существует развитая «химическая речь». Известны феромоны самого разного действия. Это, например, половые аттрактанты – вещества привлекающие самцов к самке. Муравей, попавший беду, выпускает феромон тревоги. Оказавшиеся поблизости муравьи тут же устремляются к нему на помощь, причём сами выпускают такие же феромоны. И очень скоро весь муравейник приходит в боевую готовность. Дорогу к источнику пищи насекомые метят феромонами следа; есть вещества, которые помогают им собираться в большие стаи, и многие другие.

Насекомые обнаруживают удивительную чувствительность к феромонам. Например, самец бабочки тутового шелкопряда улавливает половой феромон при его концентрации в воздухе 10^{-12} мг/л. А рекордсменами среди насекомых являются тараканы – они способны чувствовать половой гормон в концентрации 10^{-14} мг/л.

Интересно сравнить остроту обоняния насекомых и человека. Изученный в 1996 году, так называемый винный лактон (*циклический эфир винной кислоты – придающий особый аромат вину*) человек может почувствовать также при концентрации 10^{-14} мг/л. Хотя в большинстве случаев обоняние человека сильно уступает обонянию животных.

По своей природе *феромоны* принадлежат к различным классам органических соединений. Часто среди них встречаются ненасыщенные углеводороды с одной или несколькими двойными связями, ненасыщенные спирты, альдегиды, кислоты и другие соединения. Очень важно отметить, что биологическая активность сильно зависит от

геометрии молекул, как, например, у *бомбикола* – полового гормона тутового шелкопряда:



Это *тран-цис*-гексадекадиен-10,12-ол-1. Любопытно, что если поменять пространственное расположение заместителей вокруг двойной связи (скажем, взять *цис-цис*-изомер), вещество уже не будет привлекать бабочек.

Необходимо знать, что все биологические активные вещества, предназначенные для уничтожения «вредной живности», почти никогда не применяются в чистом виде: на их основе готовят смачивающиеся порошки, концентраты эмульсий, дусты, растворы, гранулы, микрокапсулы, аэрозольные препараты. В состав этих препаратов входят также твердые или жидкие разбавители, ПАВ и иногда специальные добавки (прилипатели, антиокислители, антииспарители, загустители). Каждая фирма выпускает препараты под своей торговой маркой, что порождает множество синонимов их наименований. В ряде препаратов содержатся 2-3 активных вещества, что повышает эффективность и расширяет спектр действия пестицидов.

Некоторые представители основных классов пестицидов приведены в таблице 2.

По способу проникновения в организм вредителей пестициды различают на:

кишечные - пестициды проникающие через ротовые органы и кишечник;

контактные — при контакте ядов с поверхностью тела вредителей, то есть через кожные покровы;

фумигантные - попадающие в организм в парообразном или газообразном состоянии через дыхательные пути;

системные - легко проникающие в ткани растений или животных и поражающие вредителей, питающихся соком растений или животных.

В зависимости от скорости разложения в почве пестициды разделяют на **шесть групп**; с периодом распада:

более 18 *мес.* (хлорорганические препараты, соединения селена);

около 18 *мес.* (триазиновые гербициды, пиклорам, диурон и некоторые др.);

около 12 *мес.* (производные галоидбензойных кислот и некоторые амиды кислот);

до 6 *мес.* (нитрилы кислот, производные арилоксиуксусных кислот, трефлан и его аналоги, нитрофенолы и др.);

до 3 *мес.* (производные арилкарбаминовых, алкилкарбаминовых кислот, некоторые производные мочевины и гетероциклические соединения);

менее 3 *мес.* (органические соединения фосфора и др.).

По токсичности для человека и теплокровных животных пестициды разделяют на 4 группы: сильнодействующие, высокотоксичные, среднетоксичные и малотоксичные. ЛД₅₀ (наименьшая доза пестицида, вызывающая смертность 50% подопытных животных) для пестицидов этих групп равна соответственно до 50, 50—200, 200—1000 и свыше 1000 мг/кг. Такое деление носит условный характер, так как токсичность пестицидов для человека и животных зависит не только от абсолютного значения смертельных доз препаратов, но и от других его свойств: возможности отдалённых последствий пестицидов при систематическом воздействии на организм; способности его накапливаться в организме и окружающей среде; стойкости во внешней среде; бластомогенных свойств (способность вызывать опухоли), мутагенных (влияющих на наследственность), эмбриотоксичных (влияющих на развитие плода), тератогенных (вызывающих уродства), аллергенных (обуславливающих извращённую повышенную чувствительность организма к пестицидам) и т.п.

Механизм действия различных классов пестицидов весьма различен и изучен ещё недостаточно. Например, органические соединения фосфора и эфиры алкилкарбаминовых кислот ингибируют фермент холинэстеразу членистоногих, производные тиомочевины блокируют окислительно-восстановительные процессы в организме насекомых. В зависимости от свойств пестицида и его назначения для обработки одного гектара требуется 0.2—40 кг (чаще 0.5—2 кг) пестицида в пересчёте на активное вещество. Чтобы равномерно распределить такое небольшое количество пестицида по обрабатываемой площади, их применяют в соответствующей препаративной форме (смачивающиеся порошки, концентраты эмульсий, дусты, растворы в воде и органических растворителях, аэрозоли, гранулы и др.) и вносят различными способами (опрыскивание, опыливание, фумигация, отравленные приманки, протравливание). В препаративную форму, кроме пестицида, входят вспомогательные вещества, разбавители и эмульгаторы. Наиболее перспективны препараты для опрыскивания (смачивающиеся порошки, концентраты эмульсий, растворы в воде и органических растворителях), а также гранулы для нанесения на растения и внесения в почву. Особенно интересны растворы в нелетучих органических растворителях, используемые для ультрамалообъёмного опрыскивания (УМО), при расходе препарата от 0,5 до 10 л/га. Обработку сельскохозяйственных культур пестицидами проводят с помощью наземных машин и авиации.

При завышенных, по сравнению с официально рекомендуемыми, дозах или концентрациях пестицида, несоответствующих способах и сроках их применения, без учёта погодных условий, пестициды вызывают ожог растений, снижение жизнеспособности пыльцы, гибель пестиков и значительно снижают урожай. Растения могут загрязняться пестицидами, приобретать неприятный запах и вкус (например, при использовании гексахлорана), а также накапливать его на поверхности в виде ядовитых остатков, опасных для человека и животных. При систематическом применении пестицидов нередко возникает приобретённая устойчивость вредных организмов к ним. Чтобы избежать выведения устойчивых рас вредителей к определённым пестицидам, необходимо иметь широкий ассортимент препаратов одного назначения и проводить плановое чередование их использования.

Влияние пестицидов на биоценозы сложно и многообразно. Особенно значительные нарушения биоценозов отмечаются при систематическом применении стойких высокотоксичных пестицидов (главным образом инсектицидов, акарицидов). Из-за уничтожения пестицидами паразитических и хищных членистоногих нередко наблюдается массовое размножение других вредных видов насекомых и клещей. Например, массовое размножение красного плодового клеща при обработке плодовых растений ДДТ, отмеченное в ряде стран, в том числе и в России, объясняют гибелью хищных клещей тифлодромид, а кровяной тли (после применения этого же препарата) — уничтожением паразита тли — афелинуса. Известно отрицательное действие при неправильном использовании пестицидов на человека, а также на пчёл, шмелей и других насекомых-опылителей, на рыб (при попадании в водоёмы), птиц, диких зверей, домашних животных, а также на природу в целом. Важно строго соблюдать контроль за остаточными количествами пестицидов в пищевых продуктах, правила по их хранению, транспортировке и применению, которые обязательны для всех ведомств, а также для отдельных лиц, работающих с пестицидами.

Большое внимание уделяется выделению, изучению, синтезу и разработке новых способов применения пестицидов новой природы действия, отличающихся высокой специфичностью, - половым аттрактантам (феромонам), антифидингам, хемостерилизаторам, веществам, обладающим действием ювенильного гормона, выделяемого прилежащими телами мозга насекомого. Введение насекомому ювенильного гормона или его аналогов на той стадии развития, когда гормон должен

отсутствовать, приводит к нарушению метаморфоза или вызывает гибель насекомого. Высокая специфичность этих групп пестицидов, видимо, позволит в будущем избирательно истреблять определённые виды насекомых, не затрагивая биоценоза в целом. Пестициды должны превратиться из средств уничтожения вредителей в средства регуляции их численности. Наименьшая опасность применения пестицидов для полезных насекомых (энтомофагов, опылителей, медоносных пчёл) достигается при предпосевной обработке семян, посадочного материала, использовании пестицидов избирательного действия, обладающих меньшей токсичностью для энтомофагов, чем для фитофагов.

Большинство пестицидов поступает в организм человека через органы дыхания, кожу, желудочно-кишечный тракт. Особенно опасны отравления пестицидами при обработке помещений и посевного материала.

Хлорорганические пестициды обладают общим токсическим действием на организм; они обычно поражают внутренние органы (печень, почки) и нервную систему. Признаки отравления малоспецифичны: общая слабость, головокружение, тошнота, раздражение слизистых оболочек глаз и дыхательных путей.

Большинство фосфорорганических пестицидов легко проникают в организм через кожу и обладает выраженным антихолинэстеразным действием. Признаки острого отравления ими специфичны: слюнотечение, сужение зрачков, мышечные подёргивания, судороги. При остром отравлении ртутьорганическими пестицидами наблюдаются повышенное выделение слюны, металлический вкус во рту, тошнота, иногда — рвота, понос со слизью, головные боли, обморочное состояние. Все виды работ с пестицидами проводятся с обязательным использованием средств индивидуальной защиты (спецодежды, спецобуви, респиратора, противогаза, защитных очков и т. д.)

Нельзя забывать, что все используемые пестициды, попадая в окружающую среду, разлагаются в течение определенного времени и иногда очень длительного. Несколько десятилетий использования этих средств обернулись тяжелыми последствиями для всего живого. Ведь они попадают в водоемы, в Мировой океан и распространяются по всей Земле. Например, бесконтрольное использование ДДТ привело к его обнаружению даже в Антарктиде – в печени пингвинов (по питательной цепочке через рыбу и водоросли).

Таким образом, возникает резонный вопрос - нужны ли нам пестициды? Да, несомненно, от применения химии в сельском хозяйстве человечество пока отказаться не может – слишком велики будут потери урожая. Однако использовать эти небезопасные вещества следует разумно и только в тех случаях, когда они действительно необходимы. Иначе из помощника пестицид превратится в коварного врага.

Лекция 14

ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

Рассмотрим поведение пестицидов в объектах окружающей среды и проанализируем пути их биохимических превращений от исходных препаратов до продуктов их распада.

Фосфорорганические пестициды

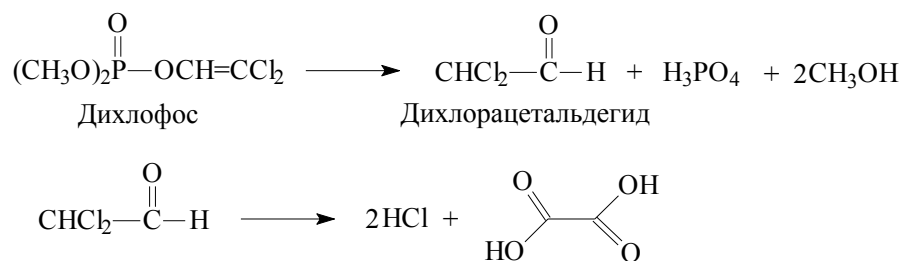
Из всех современных пестицидов в наибольших масштабах используют фосфорорганические соединения: инсектициды, акарициды, нематоциды, фунгициды, гербициды и регуляторы роста растений. К ним относятся фосфорная, тиофосфорная, дитиофосфорная и фосоновая кислоты, их соли, смешанные эфиры, амиды этих кислот и другие производные, содержащие в эфирной части молекулы различные заместители.

Из эфиров фосфорной кислоты часто используют дихлофос и хлорфенвинфос; из эфиров тиофосфорной кислоты – метилпаратион и паратион; из производных дитиофосфорной кислоты – тербуфос, фозалон, карбофос (мелатион) и другие; из фосфонатов – хлорофос, глифосат.

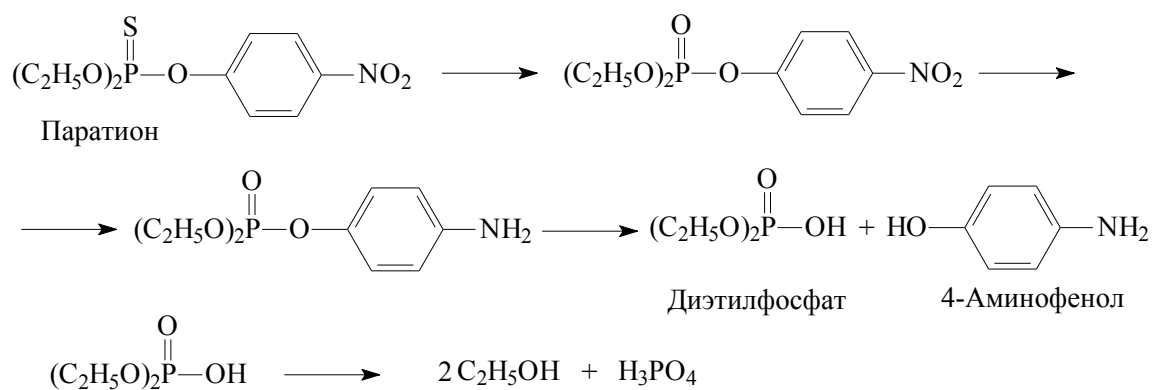
Продукты метаболизма этих соединений – фосфорная кислота и вещества, образующиеся при распаде эфирных частей молекул. В объектах окружающей среды они могут претерпевать следующие превращения: окисление тио-форм в оксо-формы – сульфидов до сульфоксидов и сульфонов с последующим превращением в сульфокислоты, алифатических частей молекул до гидроксогрупп и карбоксильных групп; восстановление нитрогрупп до аминогрупп; гидролиз эфиров; взаимодействие с ферментом глутатионтрансферазой; образование продуктов взаимодействия с углеводами в растениях, глюкуроновой и гуминовой кислотами – в почве, и сульфатами – в организмах млекопитающих.

Рассмотрим превращения некоторых наиболее известных пестицидов этой группы соединений.

Дихлофос – достаточно лабильное вещество и легко гидролизуется водой при низких температурах (4-12° С). Распад его в организмах (например, рыб) происходит до фосфорной кислоты и дихлорацетальдегида, который затем в результате гидролиза и окисления превращается в соляную и щавелевую кислоты:



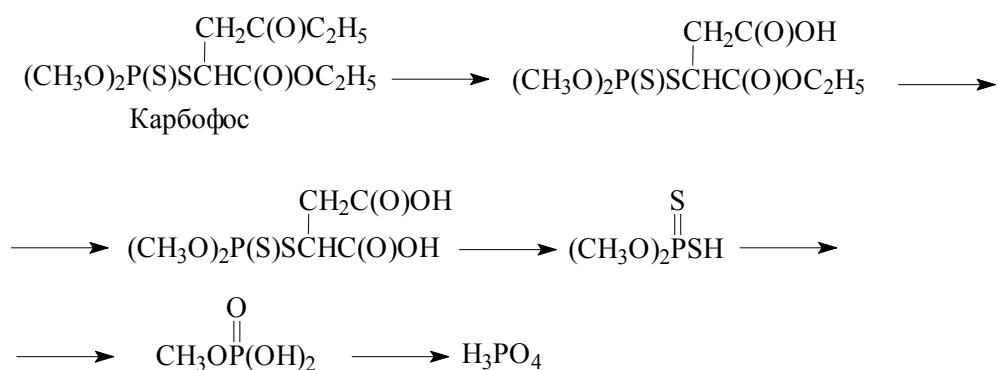
Среди эфиров тиофосфорной кислоты широкое применение нашли паратион и метилпаратион. Первый из них более стабилен (разрушается в почве в течение 30 – 45 дней). Метилпаратион разрушается в 2 раза быстрее. Метаболизм паратиона с участием различных организмов детально изучен:



В метаболизме паратиона участвуют ферменты: оксидазы, нитроредуктазы, фосфатазы, арилтрансферазы, глутатионтрансфераза. Микроорганизмы почвы используют продукты метаболизма в качестве источников углерода и фосфора. Конечные продукты распада – углекислый газ и ортофосфорная кислота. Тионовая сера переходит в серную кислоту или сульфаты.

Поведение производных дитиофосфорной кислоты в окружающей среде зависит от строения эфирных радикалов дитиофосфата. В этом отношении аналогично ведут себя препараты карбофос, тербуфос и фозалон. Для них характерны реакции гидролиза и окисления по сульфидной сере до сульфоксидов и сульфонов. Проходят также окисление по тионовой сере и гидролиз до фосфорной кислоты. Полная дегградация этих препаратов в почве проходит в течение 65 – 120 часов.

В качестве контактного инсектицида наибольшее распространение получил карбофос. Он обладает низкой токсичностью для млекопитающих и сравнительно быстро разрушается в объектах окружающей среды. Стадии его метаболизма следующие:



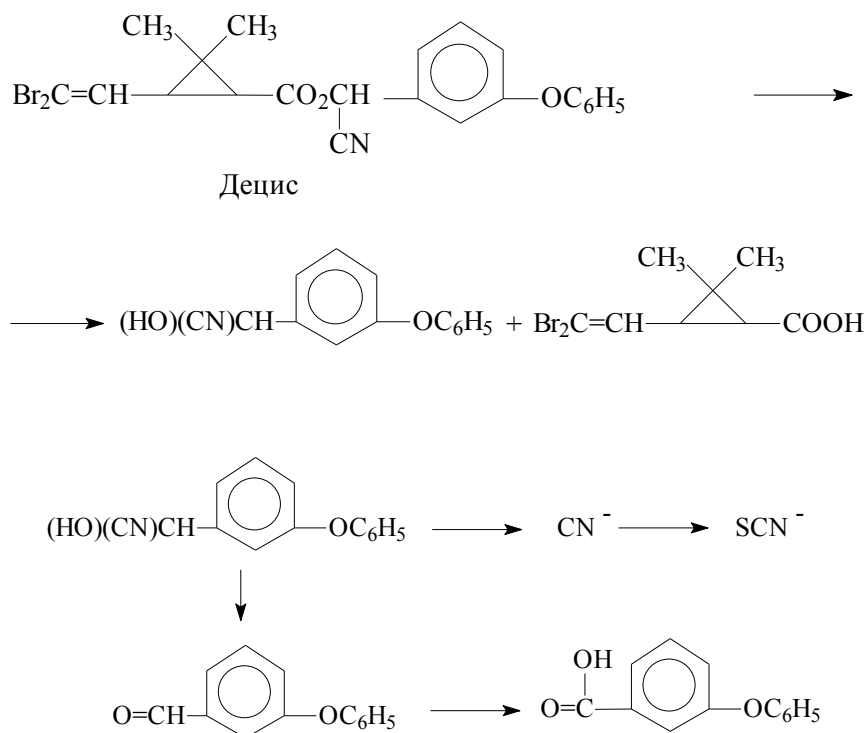
Скорость разложения карбофоса в объектах окружающей среды велика, и он быстро исчезает из растений и организмов животных. Например, в вишне и красной смородине он практически не обнаруживается уже через 6 – 8 дней после обработки препаратом.

Синтетические пиретроиды

Из этой группы пестицидов практическое применение получили 15 препаратов, важнейшие из которых перметрин, циперметрин и децис. Пестициды этой группы обладают умеренной токсичностью для млекопитающих и птиц. У них довольно низкие нормы расхода (10 – 20 г/га). Относясь к сложным эфирам, синтетические пиретроиды относительно легко гидролизуются, особенно в щелочной среде. Еще быстрее

происходит их распад под влиянием микроорганизмов в почве, а также в организмах животных. С повышением температуры скорость разложения препаратов возрастает.

Метаболизм, например, дециса протекает следующим образом:



Продукты метаболизма пиретроидов хорошо растворимы в воде, поэтому они быстро выводятся из организмов с продуктами жизнедеятельности. Продукты метаболизма менее токсичны, чем исходные вещества.

При метаболизме в растениях пиретроиды образуют конъюгаты с глюкозой и другими углеводами. Конъюгаты могут включаться в общий метаболизм растений.

В почве происходит полное разложение пиретроидов до простейших соединений: хлорсодержащих, азотсодержащих и углекислого газа.

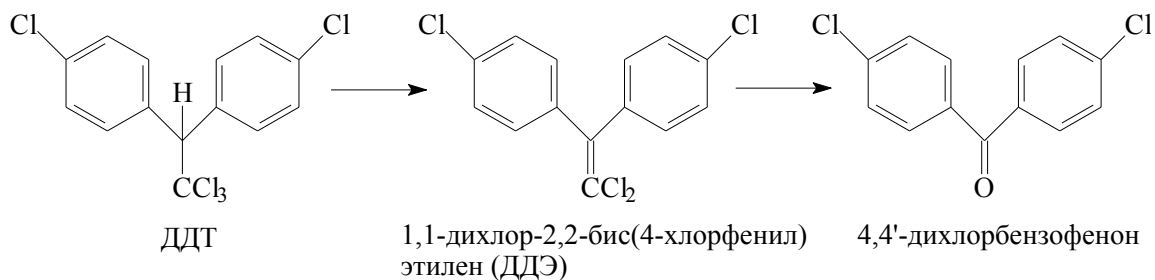
Хлоруглеводороды

Из хлорорганических инсектицидов практическое применение в сельском хозяйстве получили такие препараты, как ДДТ, метоксихлор, гексахлорциклогексан, альдрин, дильдрин, гептахлор, эндрин и др. Рассмотрим превращения двух первых препаратов.

Из литературы известно, что ДДТ и продукты его распада практически не выводятся из организма, так как эти соединения плохо растворимы в воде и накапливаются в жировой ткани. Поэтому их концентрация в теле рыбы намного выше, чем в воде, в которой она обитает, а в теле водоплавающей птицы, питающейся рыбой, - может быть уже в миллион раз больше по сравнению с той же водой. Таким образом ДДТ по питательной цепочки за несколько десятилетий применения распространилось по всей Земле.

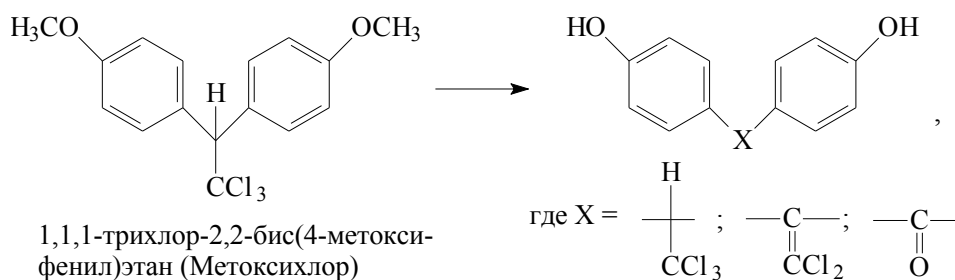
Такие удручающие отдаленные последствия применения ДДТ заставили ученых всего мира заняться изучением этих процессов деградации.

Было показано, что превращение ДДТ осуществляется согласно следующей схеме:



На первом этапе проходит реакция дегидрохлорирования, на втором – окисление образовавшегося продукта по двойной связи. Обе стадии осуществляются с помощью ферментных систем организма. Все эти три соединения не имеют гидрофильных групп в своем составе, а имеют только гидрофобные. Отсюда их накопление в жировой ткани.

Метоксиклор не накапливается в организмах млекопитающих. Причина этого – образование метаболитов с гидрофильными группами:



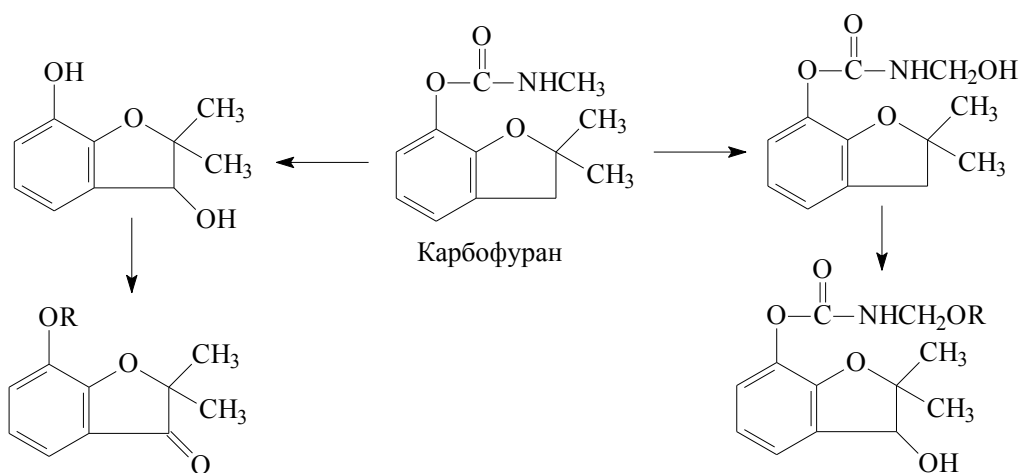
При метаболизме метоксиклора происходит замена метоксигрупп на гидроксигруппы. Она осуществляется в результате гидролиза по эфирной связи между атомом углерода метильной группы и атомом кислорода. Центральная трихлорэтановая мостиковая группа может претерпевать те же изменения, что и при метаболизме ДДТ. Образовавшиеся 4,4'-дигидроксипроизводные переходят в организмах животных в растворимые в воде сульфаты и глюкуроваты (соли глюкуроновой кислоты). Преобразовавшиеся вещества легко выводятся из организма.

Производные карбаминовой кислоты

К настоящему времени в качестве пестицидов нашли применение в сельском хозяйстве более 40 производных карбаминовой кислоты, среди которых в качестве инсектицидов применяют главным образом производные N-метилкарбаминовой кислоты, а в качестве гербицидов – эфиры арилкарбаминовых кислот.

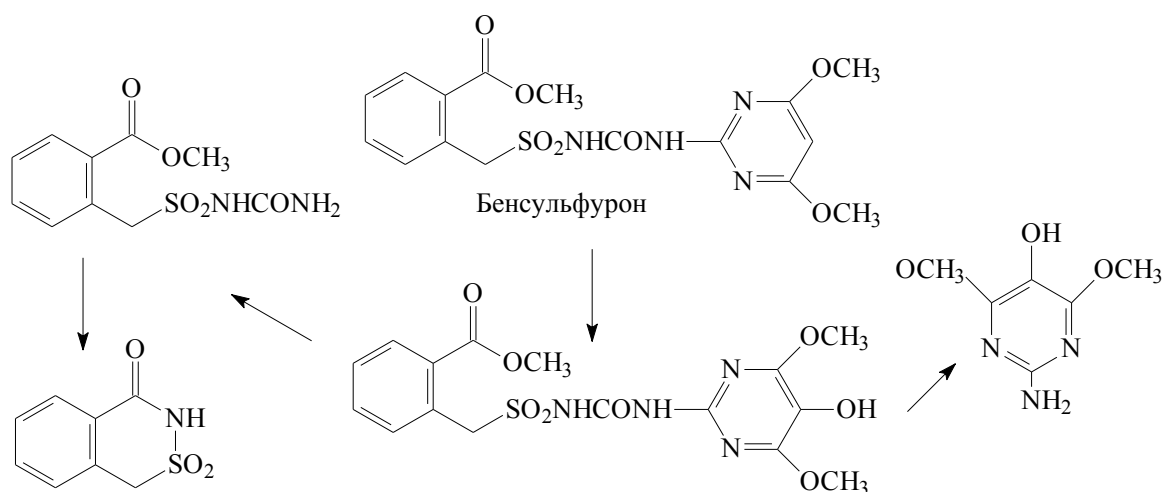
Наиболее полно проходит метаболизм производных карбаминовой кислоты под действием почвенных микроорганизмов. Главные реакции при их метаболизме – гидролиз и окисление.

Метаболизм, например, карбофурана может протекать по различным направлениям согласно следующей схеме (R – остаток глюкозы, глюкуроновой кислоты или сульфат-ион):



Производные мочевины

Наиболее распространенное соединение этой группы – сульфонилмочевина. Практическое же применение нашли около 15 ее производных. Данные препараты отличаются высокой избирательностью действия и малыми нормами расхода при борьбе с сорняками. Метаболизм, например, бенсульфурана протекает по следующей схеме:



Разложение данного препарата начинается с гидроксирования, затем проходит гидролиз, сопровождающийся отщеплением бензоильной группы. Далее происходит разложение арилмочевины с образованием анилина, который разрушается в почве.

Производные сульфонилмочевины представляют существенный интерес, так как обладают низкой токсичностью для млекопитающих, птиц и рыб. Для большинства из них нормы расхода очень низкие и составляют 4 – 75 г/га.

БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА (ОВ) И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. ВЗРЫВЧАТЫЕ И ГОРЮЧИЕ ВЕЩЕСТВА

Лекция 15

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ОВ. УНИЧТОЖЕНИЕ ОВ

Официальной датой образования войск радиационной, химической и биологической (РХБ) защиты считается 13 ноября 1918 года. Однако военные химики появились в русской армии еще в период первой мировой войны. С лета 1916 года в дивизиях ввели нештатных заведующих противогазовой обороной, а в полках - команды для химического и метеорологического наблюдения, оповещения о газовых атаках немцев, а также для обучения личного состава войск пользованию простейшими средствами защиты - тканевой повязкой и (с августа 1915 г.) угольным противогазом академика Н. Д. Зелинского.

С 1921 года противогазовая оборона стала называться «противохимической обороной», с 1941 года – «противохимической защитой», а с начала 50-х годов, когда в США и СССР было принято на вооружение ядерное оружие, - «защитой от оружия массового поражения». Теперь – **«радиационная, химическая и биологическая защита» (РХБЗ).**

Основными задачами химических войск были: ведение химической разведки, дымовая маскировка боевых действий наших войск и важных тыловых объектов, применение огнеметного вооружения.

Суровую проверку прошли химические войска на дорогах Афганистана, где наиболее эффективное применение нашли огнеметно-зажигательные средства и аэрозоли. Опыт Афганистана внес существенные изменения в тактику действий химических войск, в совершенствование их организационной структуры.

Толчком к реформированию войск стали несколько крупномасштабных катастроф и аварий на химически опасных предприятиях и объектах ядерной энергетики.

Большой объём, и сложный характер работ был выполнен химическими войсками при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (26 апреля 1986 года). Достаточно сказать, что 44% численности 30-тысячной группировки войск в зоне ликвидации последствий аварии составляли соединения и части химических войск. В перечень основных задач, выполнявшихся ими, входили: выявление и оценка радиационной обстановки; дозиметрический контроль; дезактивация и пылеподавление на территории АЭС, в населенных пунктах, на транспортных коммуникациях; обеспечение войск приборами радиационной разведки и дозконтроля, средствами защиты, дезактивирующими растворами и рецептурами.

Учитывая опыт по ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы и других аварий, по решению правительства в составе химических войск были сформированы мобильные соединения и части, оснащенные специальной техникой, позволяющей выполнять работы по ликвидации чрезвычайных ситуаций на особо опасных объектах МО РФ.

В августе 1992 года химические войска были переименованы в войска радиационной, химической и биологической защиты. В новом наименовании войск сконцентрированы те задачи, для решения которых они предназначены. Кроме того, оно предполагает решение войсками РХБЗ задач по защите личного состава войск и

населения при возникновении радиационной, химической и биологической опасности в мирное время.

Бригады РХБ-защиты размещены в местах, где находятся АЭС, ядерно-технические производства, крупные промышленные предприятия. Они имеют в своем составе части, предназначенные для ведения радиационной, химической и биологической разведки в экстремальных ситуациях, в том числе в условиях техногенных катастроф и стихийных бедствий. В составе бригад есть подразделения для проведения аварийно-спасательных работ, дегазации, дезактивации, дезинфекции и инженерные части. В состав соединений, которые мобильны сами по себе, входят и подразделения, находящиеся в постоянной боевой готовности. Они могут быть доставлены в любое место воздушным транспортом в короткие сроки и размещаются, как правило, вблизи аэродромов, способных принимать тяжелую авиацию.

Химическое оружие

Химическим оружием называют *отравляющие вещества и средства, с помощью которых они применяются на поле боя*. Основу поражающего действия химического оружия составляют отравляющие вещества.

Отравляющие вещества (ОВ) представляют собой химические соединения, которые при применении могут наносить поражение незащищенной живой силе или уменьшать ее боеспособность. По своим поражающим свойствам ОВ отличаются от других боевых средств: они способны проникать вместе с воздухом в различные сооружения, в танки и другую боевую технику и наносить поражения находящимся в них людям; могут сохранять свое поражающее действие в воздухе, на местности и в различных объектах на протяжении некоторого, иногда довольно продолжительного времени; распространяясь в больших объемах воздуха и на больших площадях, они наносят поражение всем людям, находящимся в сфере их действия без средств защиты; пары ОВ способны распространяться по направлению ветра на значительные расстояния от районов непосредственного применения химического оружия.

Химические боеприпасы различают по следующим характеристикам:

- стойкости применяемого ОВ;
- характеру физиологического воздействия ОВ на организм человека;
- средствам и способам применения;
- тактическому назначению;
- скорости наступающего воздействия.

1. Стойкость

В зависимости от того, на протяжении какого времени после применения отравляющие вещества могут сохранять свое поражающее действие, они условно подразделяются на *стойкие* и *нестойкие*.

Стойкость отравляющих веществ зависит от их физических и химических свойств, способов применения, метеорологических условий и характера местности, на которой применены отравляющие вещества.

Стойкие ОВ сохраняют свое поражающее действие от нескольких часов до нескольких дней и даже недель. Они испаряются очень медленно и мало изменяются под действием воздуха или влаги.

Нестойкие ОВ сохраняют поражающее действие на открытой местности в течение нескольких минут, а в местах застоя (леса, лощины, инженерные сооружения) - от нескольких десятков минут и более.

2. Физиологическое воздействие

По характеру действия на организм человека отравляющие вещества делятся на пять групп: 1) *нервно-паралитического действия*; 2) *кожно-нарывного действия*; 3) *общеядовитые*; 4) *удушающие*; 5) *психохимического действия*.

а) **ОВ нервно-паралитического действия** вызывают поражение центральной нервной системы. По взглядам командования армии США, такие ОВ целесообразно применять для поражения незащищенной живой силы противника или для внезапной атаки на живую силу, имеющую противогазы. В последнем случае имеется в виду, что личный состав не успеет своевременно воспользоваться противогазами. Основная цель применения ОВ нервно-паралитического действия - быстрый и массовый вывод личного состава из строя с возможно большим числом смертельных исходов.

б) **ОВ кожно-нарывного действия** наносят поражение главным образом через кожные покровы, а при применении их в виде аэрозолей и паров - также и через органы дыхания.

в) **ОВ общеядовитого действия** поражают через органы дыхания, вызывая прекращение окислительных процессов в тканях организма.

г) **ОВ удушающего действия** поражают главным образом легкие.

д) **ОВ психохимического действия** появились на вооружении ряда государств сравнительно недавно. Они способны на некоторое время выводить из строя живую силу противника. Эти отравляющие вещества, воздействуя на центральную нервную систему, нарушают нормальную психическую деятельность человека или вызывают такие психические недостатки, как временная слепота, глухота, чувство страха, ограничение двигательных функций различных органов. Отличительной особенностью этих веществ является то, что для смертельного поражения ими необходимы дозы в 1000 раз большие, чем для вывода из строя.

По американским данным ОВ психохимического воздействия наряду с отравляющими веществами, вызывающими смертельный исход, будут применяться с целью ослабления воли и стойкости войск противника в бою.

Некоторые представители основных классов ОВ приведены в таблице 3.

3. Средства и способы применения

По взглядам военных специалистов армии отравляющие вещества могут применяться для решения следующих задач:

1) поражения живой силы с целью полного ее уничтожения, что достигается применением, главным образом, ОВ нервно-паралитического действия;

2) подавления живой силы с целью вынудить ее в течение определенного времени принимать меры защиты и таким образом затруднить ее маневр, снизить скорость и меткость огня; эта задача выполняется применением ОВ кожно-нарывного и нервно-паралитического действия;

3) сковывания (изнурения) противника с целью затруднить его боевые действия на длительное время и вызвать потери в личном составе; решается эта задача применением стойких ОВ;

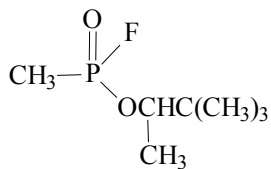
4) заражения местности с целью вынудить противника оставить занимаемые позиции.

Для решения указанных задач в армии могут быть использованы: 1) *ракеты*; 2) *авиация*; 3) *артиллерия*; 4) *химические фугасы*.

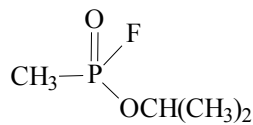
Поражение живой силы происходит путем массированных атак химическими боеприпасами, особенно с помощью многоствольных реактивных установок.

4. Характеристика основных отравляющих веществ

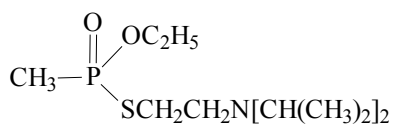
В настоящее время в качестве ОВ используются следующие химические вещества:



Зарин



Заман



V-газы

HCN

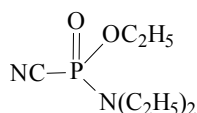
ÑÑèí èëüí àý èèñèí òà

S(CH₂CH₂Cl)₂

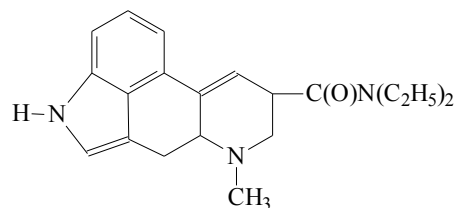
Иприт

C(O)Cl₂

Ôî ñãáí



Табун



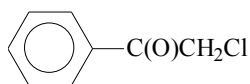
Диэтиламид лизергиновой кислоты

CCl₃OC(O)Cl

Дифосген

ClCN

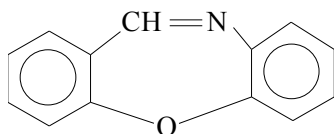
Хлорциан



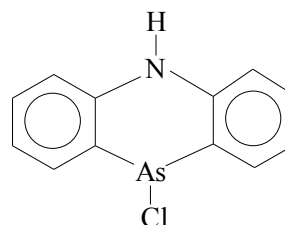
Хлорацетофенон



Хлорпикрин (би – зет)



Дибензоксазепин



Адамсит

(C₆H₅)₂AsCl

Дифенилхлорарсин

(C₆H₅)₂AsCN

Дифенилцианарсин

Таблица 3. Основные классы боевых отравляющих веществ

<i>ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА</i>				
<i>Нервно-паралитического действия</i>	<i>Кожно-нарывного и раздражающего действия</i>	<i>Общеядовитые отравляющие вещества</i>	<i>Удушающие отравляющие вещества</i>	<i>Психохимического действия</i>
Зарин	Иприт	Синильная кислота	Фосген	Диэтиламин
Зоман	Люизит	Хлорциан	Дифосген	лизергиновой кислоты
V-газы	Трихлортриэтиламин	Дифенилцианарсин	Иприт	(ЛСД)
Табун	Дифенилхлорарсин	Дибензоксазепин	Трихлортриэтиламин	
Фосфорилтиохолины	Дифенилцианарсин		Люизит	Хинукледиловый эфир
	Адамсит		Хлорпикрин (би-зет)	дифенилоксиуксусной
	<i>Орто</i> -Хлорбензаль-малонодинитрил		Хлорацетофенон	кислоты
	Хлорпикрин (би-зет)		<i>Орто</i> -Хлорбензаль-малонодинитрил	
	Хлорацетофенон			

Зарин представляет собой бесцветную или желтого цвета жидкость почти без запаха, что затрудняет обнаружение его по внешним признакам. Он относится к классу нервно-паралитических отравляющих веществ. Зарин предназначается, прежде всего, для заражения воздуха парами и туманом, то есть в качестве нестойкого ОВ. В ряде случаев он, однако, может применяться в капельножидком виде для заражения местности и находящейся на ней боевой техники; в этом случае стойкость зарина может составлять: летом - несколько часов, зимой - несколько суток.

Зарин вызывает поражение через органы дыхания, кожу, желудочно-кишечный тракт; через кожу воздействует в капельножидком и парообразном состояниях, не вызывая при этом местного ее поражения. Степень поражения заринном зависит от его концентрации в воздухе и времени пребывания в зараженной атмосфере.

При воздействии зарина у пораженного наблюдаются слюнотечение, обильное потоотделение, рвота, головокружение, потеря сознания, приступы сильных судорог, паралич и, как следствие сильного отравления, смерть.

Зоман - бесцветная и почти без запаха жидкость. Относится к классу нервно-паралитических ОВ. По многим свойствам очень похожа на зарин. Стойкость зомана несколько выше, чем у зарина; на организм человека он действует примерно в 10 раз сильнее.

V-газы представляют собой малолетучие жидкости с очень высокой температурой кипения, поэтому стойкость их во много раз больше, чем стойкость зарина. Так же как зарин и зоман, относятся к нервно-паралитическим отравляющим веществам. По данным иностранной печати, V-газы в 100 - 1000 раз токсичнее других ОВ нервно-паралитического действия. Они отличаются высокой эффективностью при действии через кожные покровы, особенно в капельножидком состоянии: попадание на кожу человека мелких капель V-газов, как правило, вызывает смерть человека.

Иприт - темно-бурая маслянистая жидкость с характерным запахом, напоминающим запах чеснока или горчицы. Относится к классу кожно-нарывных ОВ. Иприт медленно испаряется с зараженных участков; стойкость его на местности составляет: летом - от 7 до 14 дней, зимой - месяц и более. Иприт обладает многосторонним действием на организм: в капельно-жидком и парообразном состояниях он поражает кожу и глаза, в парообразном - дыхательные пути и легкие, при попадании с пищей и водой внутрь поражает органы пищеварения. Действие иприта проявляется не сразу, а спустя некоторое время, называемое периодом скрытого действия. При попадании на кожу капли иприта быстро впитываются в нее, не вызывая болевых ощущений. Через 4 - 8 часов на коже появляется краснота и чувствуется зуд. К концу первых и началу вторых суток образуются мелкие пузырьки, но затем они сливаются в одиночные большие пузыри, заполненные янтарно-желтой жидкостью, которая со временем становится мутной. Возникновение пузырей сопровождается недомоганием и повышением температуры. Через 2 - 3 дня пузыри прорываются и обнажают под собой язвы, не заживающие в течение длительного времени. Если в язву попадает инфекция, то возникает нагноение и сроки заживания увеличиваются до 5 - 6 месяцев. Органы зрения поражаются парообразным ипритом даже в ничтожно малых концентрациях его в воздухе и времени воздействия 10 минут. Период скрытого действия при этом длится от 2 до 6 часов; затем появляются признаки поражения: ощущение песка в глазах, светобоязнь, слезотечение. Заболевание может продолжаться 10 - 15 дней, после чего наступает выздоровление. Поражение органов пищеварения вызывается при приеме пищи и воды, зараженных ипритом. В тяжелых случаях отравления после периода скрытого действия (30 - 60 минут) появляются признаки поражения: боль под ложечкой, тошнота, рвота; затем наступают общая слабость, головная боль, ослабление рефлексов; выделения изо рта и носа приобретают зловонный

запах. В дальнейшем процесс прогрессирует: наблюдаются параличи, появляется резкая слабость и истощение. При неблагоприятном течении смерть наступает на 3 - 12 сутки в результате полного упадка сил и истощения.

Синильная кислота - бесцветная жидкость со своеобразным запахом, напоминающим запах горького миндаля; в малых концентрациях запах трудно различимый. Синильная кислота легко испаряется и действует только в парообразном состоянии. Относится к ОВ общедовитого действия. Характерными признаками поражения синильной кислотой являются: металлический привкус во рту, раздражение горла, головокружение, слабость, тошнота. Затем появляется мучительная одышка, замедляется пульс, отравленный теряет сознание, наступают резкие судороги. Судороги наблюдаются сравнительно недолго; на смену им приходит полное расслабление мышц с потерей чувствительности, падением температуры, угнетением дыхания с последующей его остановкой. Сердечная деятельность после остановки дыхания продолжается еще в течение 3 - 7 минут.

Фосген - бесцветная, легколетучая жидкость с запахом прелого сена или гнилых яблок. На организм действует в парообразном состоянии. Относится к классу ОВ удушающего действия. Фосген имеет период скрытого действия 4 - 6 часов; продолжительность его зависит от концентрации фосгена в воздухе, времени пребывания в зараженной атмосфере, состояния человека, охлаждения организма. При вдыхании фосгена человек ощущает сладковатый неприятный вкус во рту, затем появляются покашливание, головокружение и общая слабость. По выходу из зараженного воздуха признаки отравления быстро проходят, наступает период так называемого мнимого благополучия. Но через 4 - 6 часов у пораженного наступает резкое ухудшение состояния: быстро развиваются синюшное окрашивание губ, щек, носа; появляются общая слабость, головная боль, учащенное дыхание, сильно выраженная одышка; мучительный кашель с отделением жидкой, пенистой, розоватого цвета мокроты указывает на развитие отека легких. Процесс отравления фосгеном достигает кульминационной фазы в течение 2 - 3 суток. При благоприятном течении болезни у пораженного постепенно начинает улучшаться состояние здоровья, а в тяжелых случаях поражения наступает смерть.

Диметиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) – уже описанное нами ранее наркотическое вещество, является, как упоминалось выше, еще и отравляющим веществом психохимического действия. При попадании ЛСД в организм человека через 3 минуты появляются легкая тошнота и расширение зрачков, а затем - галлюцинации слуха и зрения, продолжающиеся в течение нескольких часов.

Способы и мероприятия по защите населения

Противохимическая защита - это комплекс мероприятий, проводимых с целью предотвратить или ослабить воздействие на людей химической обстановки. На объектах народного хозяйства мероприятиями противохимической защиты руководит начальник штаба Гражданской Обороны (ГО). Непосредственным проведением мероприятий на объектах занимаются специальные службы ГО.

Задачи противохимической защиты

- 1.Своевременное выявление признаков химического заражения и оповещение населения об опасности;
- 2.Защита населения, животных, продуктов питания, питьевой воды, материальных и культурных ценностей;
- 3.Ликвидация последствий химического заражения.

Режимы противохимической защиты

1. Применение средств индивидуальной защиты, завершение работы с укрытием населения в защитных сооружениях;
2. Применение средств индивидуальной защиты и продолжение работы;
3. Вывод и вывоз населения из зон химического заражения.

Уничтожение химических вооружений: технический подход к вопросам здравоохранения, безопасности работ и защите окружающей среды

Основной технологией уничтожения химического оружия остается сжигание. При этом образуется большое количество отходов: 4 тонны на 1 тонну ОВ.

К сожалению, Россия пока не имеет достаточного количества объектов по уничтожению химического оружия, поскольку стоимость программы химического разоружения очень высока - 24 трлн. руб. в ценах 1995 г.

Уничтожение методом сжигания

Основной действующий метод уничтожения химического оружия во всех имеющих его странах - метод сжигания, отвечающий всем современным экологическим требованиям, отработанный и усовершенствованный в течение предшествующих 25 лет его эксплуатации. Метод этот приспособлен для уничтожения химического оружия в самых разных формах - как извлеченного из контейнеров боеприпасов ОВ, так и нерасснаряженных боеприпасов, в том числе с неудаленным взрывателем, а также загрязненных упаковочных материалов.

Крупные установки этого типа создавались как объекты первой очереди для работы с химическим оружием, требующим неотложного уничтожения. На этих объектах уничтожается 45 % всех запасов подлежащего ликвидации химического оружия.

Конечно, есть общественные движения, настойчиво требующие еще более обезопасить методы уничтожения химического оружия, но не потому, что существующие методы не удовлетворяют экологическим стандартам. На существующих печах уровень загрязнений составляет примерно одну десятую от предельно допустимых концентраций веществ, выбросы которых ограничиваются. Под давлением общественности американскую армию, например, обязали вести поиск и исследования альтернативных технологий. Под влиянием этой общественности 2 американских штата, где химическое оружие хранится в наиболее безопасной форме (в контейнерах по 1 т), и график разоружения позволяет не спешить с его уничтожением еще в течение не менее 5 лет, утвердили стратегию химического разоружения на основе альтернативных технологий. В указанный временной интервал предполагается довести уровень альтернативных разработок до промышленных стандартов, испытать их.

В данном случае эти альтернативные технологии - химическая нейтрализация с последующей биологической деградацией продуктов реакции (метод, приемлемый для ограниченного числа ОВ) в одном случае, и с применением еще не выбранной технологии второй ступени - в другом.

Обе технологии еще должны доказать свою работоспособность.

Лекция 16

ВЗРЫВЧАТЫЕ И ГОРЮЧИЕ ВЕЩЕСТВА

Взрывчатые вещества, (порох, пироксилин, нитроглицерин, динамит, тринитротолуол, пикриновая кислота, гексоген, напалм и т. д.), как известно, не относятся к биологически активным соединениям, но они имеют прямое отношение к боевому оружию и по своей опасности, в плане уничтожения всего живого, не уступают боевым отравляющим веществам. Поэтому для студентов-химиков это небольшое по объему отклонение от основной темы будет также полезным в плане понимания той зыбкой грани, которая лежит между жизнью и смертью.

Взрывчатое вещество – это устойчивый твердый или жидкий материал, который при соответствующем инициировании быстро превращается в раскаленный расширяющийся газ. Давление, оказываемое на окружающее пространство образующимся газом в результате его расширения и создает взрывное действие.

Помещение взрывчатого вещества в замкнутой объем значительно увеличивает его способность детонировать из-за возрастания скорости реакции. Например, черный порох, завернутый в оберточную бумагу для изготовления праздничных хлопушек, взрывается при поджигании, но тот же порох, рассыпанный по тарелке, спокойно горит. При протекании этой сравнительно медленной реакции горения давление раскаленных газов возрастает не настолько быстро, чтобы вызвать взрывное действие. Именно поэтому в гильзе патрона порох сильно уплотняется несколькими войлочными пыжами и твердым картоном.

Хотя способностью взрываться обладают многие вещества в разных формах (например, пары бензина, водород, угольная пыль и даже мучная пыль), обычно взрывчатыми называют только такие вещества, которые специально предназначены для взрывного действия. Взрывчатые вещества подразделяют на два типа: метательные, как, например, порох, и детонирующие, как, например, тринитротолуол и динамит.

Первым **метательным взрывным веществом** был порох, который стал использоваться в огнестрельном оружии.

В 1880-годах были изобретены вполне удовлетворительные виды бездымного пороха, которые за последующие 20 лет практически полностью вытеснили черный порох как метательное взрывчатое вещество. С началом космической эры были разработаны многие специальные метательные взрывчатые вещества для использования в качестве ракетного топлива.

Детонирующие взрывчатые вещества подразделяются на *инициирующие* и *бризантные*. Иницирующие взрывчатые вещества требуют предельно осторожного обращения, они более чувствительны к детонации, чем бризантные взрывчатые вещества. Такие соединения, как, например, фульминат ртути, мгновенно взрываются при зажигании, что позволяет использовать их для изготовления капсюльных детонаторов.

Бризантные взрывчатые вещества менее чувствительны и способны гореть без взрыва. Они детонируют только при резком ударном воздействии, которое может оказывать на них другое взрывчатое вещество (обычно помещаемое в капсюльный детонатор), находящееся внутри бризантного взрывчатого вещества либо рядом с ним.

Интересно и само развитие этой области в истории человечества.

Первым взрывчатым веществом на земле был порох. Изобретение пороха и распространение его в Европе имело огромные последствия для всей дальнейшей истории человечества. До того как порох стал известен на западе, он уже имел

многовековую историю на востоке, а изобрели его китайцы. Важнейшей составной частью пороха является калийная селитра – KNO_3 . В некоторых областях Китая в давние времена она встречалась в самородном виде и была похожа на хлопья снега, припорошившего землю. Разжигая огонь, китайцы могли наблюдать вспышки, возникающие при горении селитры с углем.

Впервые свойства селитры описал китайский медик *Тао Хун-цзин*, живший на рубеже 5 и 6 столетий. С этого времени она применялась как составная часть лекарств. Алхимики часто пользовались ей, проводя свои опыты. В 7 веке один из них, алхимик *Сунь Сы-мяо*, приготовил смесь серы и селитры, добавив к ним кусочки дерева. Нагревая эту смесь в тигле, он вдруг получил сильнейшую вспышку пламени. Этот опыт он описал в своем трактате «Дань цзин». Считается, что Сунь Сы-мяо приготовил один из первых образцов пороха. В дальнейшем состав пороха был усовершенствован другими алхимиками, установившими опытным путем три его составных компонента: уголь, серу и калийную селитру. Несколько веков порох использовался исключительно в качестве зажигательного средства.

Только в 12 – 13 веках китайцы стали пользоваться оружием, очень отдаленно напоминавшим огнестрельное, но зато именно они впервые изобрели петарду и ракету.

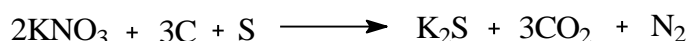
От китайцев секрет пороха узнали арабы и монголы. От арабов состав пороха стал известен европейским алхимикам. Один из них, Марк *Грек*, уже в 1220 году записал в своем трактате рецепт пороха: 6 частей селитры на 1 часть серы и 1 часть угля. Однако прошло еще около ста лет, прежде чем этот рецепт перестал быть тайной. Это вторичное открытие пороха связывают с именем другого алхимика, фрайбургского монаха-францисканца Бертольда *Шварца* («*Чёрный Бертольд*»). Он много занимался алхимическими опытами с целью получения золота из селитры, серы, свинца и масла, которые готовил в каменной ступке. Предание говорит, что посаженный в тюрьму по обвинению в колдовстве, он продолжал там свои занятия. И вот, однажды, при измельчении соответствующих ингредиентов в ступку случайно залетела искорка от пламени свечи - в результате чего произошел взрыв, опаливший Бертольду бороду. Его настоящее имя в миру было Константин Анклитцен, в монашестве он назывался Бертольдом, а прозвище Шварца получил за свои занятия алхимией. Считается, что он изготовил одно из первых в Европе артиллерийских орудий – мортиру (*mortarium*, что означает ступка, «творильный» ящик). Распространяя своё изобретение в Италии, он изготовил для венецианцев несколько мортир, которые были опробованы против жителей Генуи. В «благодарность» венецианцы посадили его в тюрьму, дабы он не раскрыл секрет своего изобретения ещё кому-нибудь, откуда ему чудом удалось убежать в Германию. Там в 1388 году по повелению императора Вацлава IV, руководствовавшимся теми же соображениями, что и венецианцы, его взорвали на его же изобретении – на пороховой бочке. В общем-то, это было «в стиле» того времени.

Необходимо заметить, что действие пороха и его состав еще ранее описал Роджер Бэкон в 1249 году (по другим данным – в 1267) и Альберт Великий в 1280 году. Например, Бэкон в опровержение слухов о своих занятиях черной магией препроводил папе римскому собственное сочинение о ничтожестве магии, в котором, в частности писал: «Вы можете произвести гром и молнию, если возьмете серы, селитры и угольев, смешаете и вложите в какой-нибудь заткнутый ствол». Как видно из этих строк - без всякого Бертольда Шварца указывался и состав и боевое действие пороха.

[Забавно, но имя Бертольда Шварца, видимо, «сподвигло на подвиг» многих химиков, со сходными именами – Бертаньини, Бергло, Бертолле, Бертран, Берцелиус и других. Во всяком случае Клод Луи Бертолле (1748-1822) точно пошел по стопам своего предшественника, открыв не менее взрывоопасные вещества: в 1786 году - бертолетову соль, в 1788 году – гремучее серебро (нитрид серебра) и ряд других.]

Чтобы понять принцип действия огнестрельного оружия, надо хотя бы в общих чертах представлять себе, какие химические реакции происходят в пороховой массе. Дело в том, что при нагревании свыше 300 градусов селитра начинает выделять свой кислород и отдает его смешанным с ней веществам, то есть окисляет и сжигает их. Уголь в порохе играет роль топлива, доставляющий требуемый объем газообразных продуктов высокой температуры. В виду этого селитра и уголь сами по себе уже образуют взрывчатое вещество, серу добавляют потому, что она способствует образованию большего количества теплоты и облегчает воспламенение пороха (сера загорается уже при 250 градусах, а уголь только при 350).

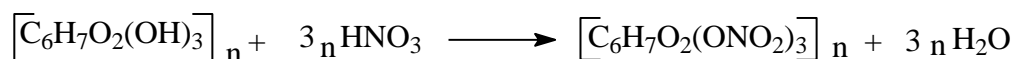
Таким образом, горение распространялось одинаково и внутри смеси, и по её поверхности. Реакцию, происходящую при горении **пороха**, можно приблизительно описать следующей схемой:



На протяжении нескольких веков людям было известно только одно взрывчатое вещество – черный порох, широко применявшийся как на войне, так и при мирных взрывных работах. Но вторая половина 19 столетия ознаменовалась изобретением целого семейства новых взрывчатых веществ, разрушительная сила которых в сотни и тысячи раз превосходила силу пороха. Их созданию предшествовало несколько открытий.

Еще в 1838 году французский химик-органик, ученик и ассистент Ж.Л.Гей-Люссака, Теофиль Жюль **Пелуз** (1807-1867) провел первые опыты по нитрованию органических веществ. Суть этой реакции заключается в том, что многие вещества, содержащие углерод, при обработке их смесью концентрированных HNO_3 и H_2SO_4 отдают свой водород, принимают взамен нитрогруппу NO_2 и превращаются в мощную взрывчатку. Именно он впервые получил в 1838 году нитроцеллюлозу, но это открытие по каким-то причинам осталось незамеченным.

Многие другие химики исследовали это интересное явление. В частности, швейцарский химик Христиан Фридрих **Шёнбейн** (1799-1868), нитруя хлопок, в 1846 году, совершенно случайно, повторно получил полный нитрат целлюлозы – **пироксилин**, от греческого «*пур*» - «огонь» и «*xylon*» - «дерево»:



Проводя опыты в своей домашней лаборатории, он нечаянно разлил смесь азотной и серной кислот, а затем вытер эту смесь хлопчатобумажным фартуком (в хлопке 95-98% целлюлозы) и повесил его сушиться над печкой. Шёнбейн превратил целлюлозу фартука в нитроцеллюлозу. Нитрогруппы азотной кислоты послужили внутренним источником кислорода, и при нагревании целлюлоза мгновенно и полностью окислилась.

Шёнбейн понял важность сделанного им открытия. Обычный черный порох при взрыве дает много дыма, покрывает сажей стрелков, загрязняет оружие и пушки, а на основе нитроцеллюлозы можно было получить «бездымный порох».

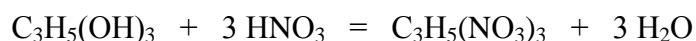
Однако наладить производство нитроцеллюлозы для военных целей долгое время не удавалось, так как фабрики постоянно взлетали на воздух. Лишь в 1891 году известному шотландскому химику (создал сосуд для хранения жидких газов) Джеймсу **Дьюару** (1842-1923) и английскому химику Фредерику Аугустусу **Абелю** (1872-1902)

удалось получить безопасную смесь. Так как эту смесь можно было прессовать в длинные шнуры, ее и назвали кордитом.

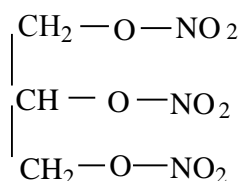
В 1847 году, воздействуя подобным образом на глицерин, известный итальянский химик-органик, стажер Пелузы и Либиха, Асканьо **Собреро** (1812-1888) открыл **нитроглицерин** - взрывчатое вещество, обладающее колоссальной разрушительной силой и ужаснувшись от его взрывной способности, отказался продолжать дальнейшую работу из гуманистических соображений. В отличие от К.Ф. Шёнбейна, открывшего нитроцеллюлозу, он и не пытался предложить использовать нитроглицерин для военных целей.

Поначалу нитроглицерин (жидкое вещество, которое легко взрывается от удара и детонации) никого не заинтересовал. Сам Собреро только через 13 лет всё-таки вернулся к своим опытам и описал точный способ нитрования глицерина.

Реакция нитрования происходила, если одну часть глицерина обрабатывали тремя частями концентрированной азотной кислоты в присутствии 6 частей концентрированной серной кислоты. Уравнение имеет следующий вид:



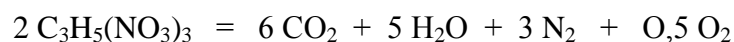
Серная кислота в конечном соединении не участвовала, но ее присутствие было крайне необходимо. Во-первых, для поглощения выделявшейся в результате реакции воды, которая в противном случае, разжижая азотную кислоту, препятствовала бы полноте прохождения процесса, а, во-вторых, для выделения образующегося нитроглицерина, который прекрасно растворяется в азотной кислоте и практически не растворим в ее смеси с серной. В этой реакции очень важно соблюдение температурного режима (не выше 50°C), иначе неминуем взрыв! Образующийся непосредственно при соприкосновении с нитрующей смесью нитроглицерин, обладая меньшей плотностью в сравнении с кислой смесью, всплывал на поверхность, и его можно было легко отделить по окончании реакции:



После этого новое вещество нашло некоторое применение в горном деле.

В настоящее время нитроглицерин используется не только как взрывчатое вещество, но и как лекарственное (сосудорасширяющее) средство для лечения таких заболеваний, как стенокардия.

Чем же объясняется исключительная взрывная сила нитроглицерина? Было установлено, что при взрыве происходит его разложение, в результате чего сначала образуются газы CO_2 , CO , H_2 , CH_4 , N_2 и NO , которые вновь взаимодействуют между собой с выделением огромного количества теплоты. Конечную реакцию можно представить следующим уравнением:



Разогретые до огромной температуры, эти газы стремительно расширяются, оказывая на окружающую среду колоссальное давление. Конечные продукты взрыва совершенно безвредны.

Вообще, чистый нитроглицерин довольно трудно воспламенить от открытого огня. Зажженная спичка тухла в нем без всяких последствий. Зато при ударе, часто совсем незначительном, в слоях, подвергшихся сотрясению, происходило быстрое повышение температуры до начала взрывной реакции. Мини-взрыв первых слоев производил новый удар на более глубокие слои, и так продолжалось до тех пор, пока не происходил взрыв всей массы вещества. Порой без всякого воздействия извне нитроглицерин вдруг начинал разлагаться на органические кислоты, быстро темнел и тогда, было достаточно самого ничтожного сотрясения, чтобы вызвать ужасный взрыв.

После целого ряда несчастных случаев применение нитроглицерина было почти повсеместно запрещено. Необходимо было найти такое его состояние, при котором нитроглицерин был бы менее чувствителен к детонации.

Восстанавливая историческую справедливость, необходимо отметить, что впервые оценил взрывчатые качества нитроглицерина великий русский ученый Николай Николаевич Зинин (1812-1880). Еще в 1853 году Зинин во время Крымской кампании предложил Артиллерийскому ведомству начинать гранаты вместо пороха нитроглицерином. Полевые опыты (полигон Волкова поля около Петербурга), произведенные поручиком артиллерии В.Ф. Петрушевским при непосредственном участии Н.Н. Зинина (нитроглицерин для этих опытов был синтезирован лично Зининым), хотя и не дали надежных результатов, но стали началом технического применения нитроглицерина.

Таким образом, мнение, что впервые нитроглицерин ввёл в технику шведский инженер-химик Альфред Бернхард **Нобель** (1833-1896), ошибочно. Более того, еще в 1853 году Нобель из разговора с Зининым (на даче под Петербургом) узнал о возможности применения нитроглицерина в качестве взрывчатого вещества.

Альфред Нобель серьезным образом заинтересовался нитроглицерином и основал завод по его выпуску. В 1864 году его фабрика взлетела на воздух вместе с рабочими, погиб и его брат Эмиль Нобель, которому едва исполнилось 20 лет.

Несколько лет Нобель изучал свойства нитроглицерина и, в конце концов, сумел наладить безопасное производство. Но оставалась проблема транспортировки. После многих экспериментов Нобель установил, что растворенный в спирте нитроглицерин менее чувствителен к детонации. Однако этот способ не давал полной надежности. Поиски продолжались, и тут неожиданный случай помог блестяще разрешить проблему. При перевозке бутылей с нитроглицерином, чтобы смягчить тряску их помещали в инфузорную землю – кизельгур (или диатомит), добывавшуюся в Ганновере. Эта земля состояла из кремниевых оболочек одноклеточных водорослей (*диатомовые водоросли*) с множеством полостей и канальцев, между которыми есть свободное пространство, которое очень хорошо впитывает жидкость. Так, она может впитать в три раза больше жидкости, чем ее собственный вес. По-немецки *Kiesel* означает «кремень», а *Guhr* – «слой земли», «залежь». То есть кизельгур (*Kieselguhr*) – это земля, перемешанная с кремнием.

И вот однажды бутылка разбилась, и её содержимое вылилось на кизельгур. У Нобеля возникла мысль произвести несколько экспериментов с этой «землей», пропитанной нитроглицерином. Оказалось, что взрывные свойства нитроглицерина несколько не уменьшились, но зато его чувствительность к детонации сильно снизилась. В этом состоянии он не взрывался ни от трения, ни от слабого удара, ни от горения. В 1862 году Нобель взял патент на открытое им соединение, которое назвал **динамитом**, от греческого «*dynamis*» - «мощь», «энергия».

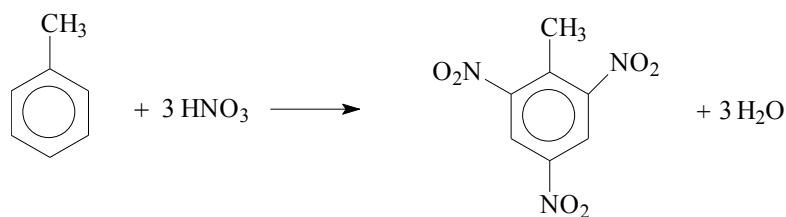
Взрывная сила динамита столь же огромна, как и у нитроглицерина: 1 кг динамита в 1/50 000 секунды развивает силу в 1 000 000 кгм, то есть достаточную для того, чтобы поднять 1 000 000 кг на 1 м. При этом если 1 кг черного пороха превращался

в газ за 0,01 секунды, то 1 кг динамита – за 0,00002 секунды. Но при всем этом качественно изготовленный динамит взрывался только от очень сильного удара. Зажженный прикосновением огня, он постепенно сгорал без взрыва, синеватым пламенем. Взрыв наступал только при зажигании большой массы динамита (более 25 кг). Подрыв динамита, как и нитроглицерина, лучше всего было проводить с помощью детонации. Для этой цели Нобель в том же 1867 году изобрел гремучертутный капсульный детонатор. Динамит сразу нашел широчайшее применение при строительстве шоссе, туннелей, каналов, железных дорог и других объектов, что во многом предопределило стремительный рост состояния его изобретателя. Первую фабрику по производству динамита Нобель основал во Франции, затем он наладил производство в Германии и Англии. За тридцать лет торговля динамитом принесла Нобелю колоссальное богатство – около 35 миллионов крон.

Интересно отметить, что Альфред Нобель был обладателем патентов на 365 изобретений и открытий, что совпадает с количеством дней в году.

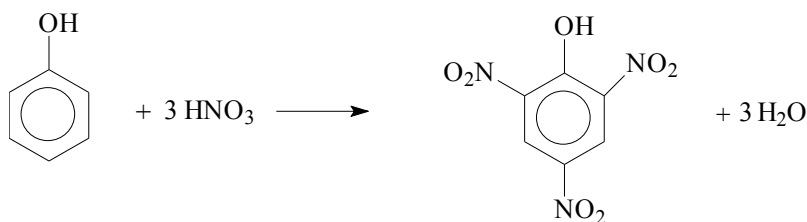
После своей смерти он оставил 9 миллионов долларов для создания фонда Нобеля. Каждый год этот фонд производит выплату *Нобелевских премий* в четырех областях науки – физике, химии, медицине, физиологии, а также литературе и борьбе за мир.

Тринитротолуол (тротил, тол) получают реакцией нитрования толуола:



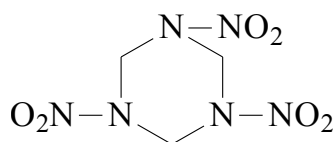
Тротил – основное взрывчатое вещество для снаряжения боеприпасов, снарядов, мин, торпед, боевых частей ракет; применяется как в чистом виде, так и в виде смесей и сплавов с другими взрывчатыми веществами.

При нитровании фенола образуется сильное взрывчатое вещество – **пикриновая кислота**, которая под названием «шимоза» применяется для снаряжения артиллерийских снарядов:



Во время первой мировой войны пикриновую кислоту использовали как взрывчатое вещество лиддит. В лабораторной практике ее применяют для аналитической пробы на амины и полициклические ароматические углеводороды. Пикриновую кислоту обычно хранят под слоем воды в бутылки с корковой пробкой.

Нитрованием уротропина, который был впервые получен А.М. Бутлеровым в 1861 году по реакции формальдегида с аммиаком, получают мощное взрывчатое вещество **гексоген** (циклонит):

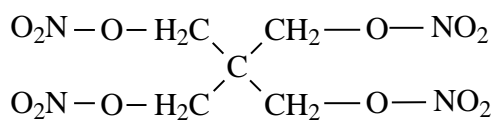


Гексоген – более мощное и чувствительное к внешним воздействиям взрывчатое вещество, чем тротил.

Создание **напалма** своими корнями уходит в глубокую древность. Одна из разгадок таится в библейской фразе: «земляная смола» - по сути нефть, битум, асфальты. Именно нефть была одной из основ секретного оружия Византии – зажигательного. В 673 году впервые был применен знаменитый «греческий огонь», состав которого был разработан алхимиком Каллиникусом и долгое время содержался в секрете. Действие «греческого огня» было испытано во время осады Константинополя, когда арабский флот был полностью уничтожен именно этим оружием.

Современный напалм содержит в качестве горючего 89-93 % бензина, а в качестве загустителя 7 – 11% алюминиевых солей нафтеновых, пальмитиновой и олеиновой кислот. Он представляет собой вязкую, липкую, легковоспламеняющуюся массу, хорошо прилипающую к поражаемым объектам. Его применяют для оснащения зажигательных авиабомб, огневых фугасов, ранцевых огнемётов, ручных гранат, мин, ракет.

К современным взрывчатым веществам (детонирующим) относятся также **пентаэритритнитрат**



который используется как в медицине при хронической коронарной недостаточности и стенокардии, так и для изготовления капсульных детонаторов и бикфордова (детонирующего) шнура; **нитрат аммония** – взрывчатое вещество с низкой скоростью детонации, которое используется при необходимости более плавного увеличения давления вместо резкого ударного воздействия; **аматол** – смесь нитрита аммония и тринитротолуола, которая используется для изготовления взрывчатых зарядов.

Взрывчатые вещества применяются для самых разнообразных мирных и военных целей. Они в больших количествах используются для пробивки горных туннелей, расчистки территории при строительных работах, для вскрытия карьеров и производства подземных шахтных работ в горнорудной промышленности. Они используются также в качестве метательных средств для огнестрельного оружия и ракетного топлива, в качестве взрывчатых зарядов бомб, мин, артиллерийских снарядов, торпед и ручных гранат, а также для проведения различных инженерных и подрывных работ.

Таким образом, получение новых и более мощных (по сравнению с черным порохом, изобретенным более пяти столетий назад) взрывчатых веществ в конце 19 века положило начало гонке вооружений. Их применение для военных целей, как и разработка отравляющих газов во время первой мировой войны, отчетливо продемонстрировало, как можно извратить задачи и возможности науки и заставить ее служить не созидательным, а разрушительным целям!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Грицак Е.Н.* Популярная история медицины. – М.: Вече, 2003.
2. *Isaac Asimov.* A shot history of chemistry; *Азимов А.* Краткая история химии, М: Центрполиграф, 2002.
3. *Michael Freemante.* Chemistry in action. Macmillan Education (London); *Фримантл М.* Химия в действии, в 2-х частях. - М: Мир, 1998.
4. *Косидовский З.* Библейские сказания. М.: Изд. полит. литература.1975.
5. *Анисимова М.Д.* Вехи истории фармации Татарстана. Казань, Медицина, 2001.
6. Спутник по Казани. Под. ред. *Н.П.Загоскина*, Казань, «ДОМО Глобус», 2005.
7. Энциклопедический словарь. Издатели *Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А.* С-Пб.:1890.
8. *Александр Ф., Селесник Ш.* Человек и его душа. Познание и врачевание от древности и до наших дней. М., 1995.
9. *Баева В.М.* Лечение растениями. Основы фитотерапии. М.: Изд.Астрель, 2004.
10. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия. М.:Высшая школа, 1993.
11. *Тейлор Д., Грин Н., Стаут У.* Биология, в трех томах. М.: Мир, 2001.
12. *Хамидуллин Р.И., Авдюхина Т.И.,Хамидуллин А.Р., Хамидуллин И.Р.* Гельминтозы: выявление и лечение. Казань.: Идель-Пресс, 2007.
13. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека, в двух томах. М.: Мир, 2004.
14. *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир, 2007.
15. *Вартанян Р.С.* Синтез основных лекарственных средств. М.: МИА, 2005.
16. *Дайсон Г., Мей П.* Химия синтетических лекарственных веществ. М.: Мир, 1964.
17. *Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г.* Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983.
18. *Лупичев Н.Л.* Гомеопатия и энерго-информатика. – М.: 1994.-144с.
19. *Киселева Т.Л., Агеева Т.К., Цветаева Е.В.* Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации. –М.: 2000. – 538с.
20. *Жунгиету Г.И., Граник В.Г.* Основные принципы конструирования лекарств Кишинев, 200.- 350с.
21. *Григорьев Н.Б., Чечекин Г.В., Арзамазцев А.П., Левина В.И., Граник В.Г.*// Химия гетероциклических соединений. – 1999. – № 7. - С.902.
22. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л.* Рецепторы физиологически активных веществ.- М.: Медицина, 1987. – 400с.
23. *Регистр лекарственных средств России/* Гл. редактор Крылов Ю.Ф. – М.: РЛС– 2000, 2000.-1375с.
24. *Граник В.Г.* Лекарства. М.: «Вузовская книга», 2001. – 408 с.
25. *Лакин К.М., Крылов Ю.Ф.* Биотрансформация лекарственных средств. – М.: Медицина, 1981. – 342с.
26. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.* Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1998.
27. *Кольман Я., Рем К.-Г.* Наглядная биохимия. М.: Мир,2000.
28. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2-х томах. М.: Новая Волна, 2004.
29. Справочник *Видаль.* Лекарственные препараты в России. М.: Астра Фарм. Сервис, 1977.
30. *Розенблит А.Б., Голендер В.Е.* Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. Рига, 1983.
31. *Шемякин М.М., Хохлова А.С.* Химия антибиотических веществ. М.-Л.: Госхимиздат, 1953.

32. **Хоменко А.И., Шадурская С.К.** Антибиотики: химиотерапия инфекционных заболеваний. Ростов-на-Дону «Феникс», 2002.
33. Общая органическая химия. В 12-ти томах. Под ред. **Н.К. Кочеткова** и др. М.: химия, 1981 – 1988.
34. **Бабаян З.А., Гонопольский М.Х.** Учебное пособие по наркологии. М.:1991.
35. **Пятницкая И.Н.** Клиническая наркология. Л., 1994.
36. **Буянов М.И.** Размышления о наркомании. М.,1990.
37. **Гибиани А.А.** На краю пропасти: Наркомания и наркоманы. М.:1990.
38. **Круглянский В.Ф.** Наркомании и токсикомании у подростков. Минск, 1989.
39. **Титце Л., Айхер Т.** Препаративная органическая химия.- М: Мир, 2004.
40. **Ловчев В.М.** Римские философы I века до н.э. – II века н.э. о психоактивных веществах. Казань, 2000.
41. **Росек Б.** Дневник наркоманки. М., 1990.
42. **Фекьяер Х.О.** Алкоголь и иные наркотики: Магические или химические вещества? Киев, 1994.
43. **Коробкина З.В., Попова В.А.** Профилактика наркотической зависимости у детей и молодежи. М., 2002.
44. **Мельников Н.Н.** Химия и технология пестицидов. М.: Химия, 1974.
45. **Мельников Н.Н., Белан С.Р.** Пестициды в современном сельском хозяйстве. М., 1977.
46. **Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Пылова Т.Н.** Химические средства защиты растений. М.: Химия, 1980.
47. **Сибриков С.Г.** Пути превращения пестицидов в живых организмах. М., 2002.
48. **Франке З.** Химия отравляющих веществ. М.,1973.
49. **Херш С.** Химическое и биологическое оружие. М., 1970.
50. **Голикова М.** Руководство по токсичности отравляющих веществ. М.,1972
51. **Андреев К.К., Беляев А.Ф.** Теория взрывчатых веществ. М.,1960.
52. **Фримантл М.** Химия в действии. М.:Мир, в 2-х томах,1998.
53. **Вацуро К.В., Мищенко Г.Л.**// Именные реакции в органической химии. – М.: Химия, 1976. – 528с.
54. Большая медицинская энциклопедия. Под. ред. **А.Н.Бакулева.** М.:Мед. Лит., 1958.
55. Большая советская энциклопедия, электронная версия. - М.:Научное изд. «Большая Российская энциклопедия», 2002.
56. Медицинская энциклопедия, электронная версия. Изд. «Медицинская энциклопедия» РАМН, 2003.
57. Химическая энциклопедия, электронная версия. Научное изд. «Большая Российская энциклопедия», М., 2003.
58. Большой Российский энциклопедический словарь. Золотой фонд. – М.:Большая Российская энциклопедия, 2005, 1888 с.

Дополнительная литература

1. **Shayne Cox Gad** (2005), Drug Discovery Handbook, Wiley-Interscience, ISBN 0-471-213845-5.
2. **Madsen U.** (2002), Textbook of Drug Design and Discovery, CRC, ISBN 0-415-28288-8.
3. **Gareth Thomas**, Fundamentals of Medicinal Chemistry.
4. **Gareth Thomas**, Medicinal Chemistry: An Introduction.
5. **Thomas Nogrady**, Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach.
6. **K. C. Nicolaou**, Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods.

7. **Richard C. Larock**, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations.
8. **E. J. Corey**, The Logic of Chemical Synthesis.
9. **Richard B. Silverman**, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Second Edition.
10. **Graham L. Patrick**, An Introduction to Medicinal Chemistry.
11. **Thomas L Lemke**, Review of Organic Functional Groups: Introduction to Medicinal Organic Chemistry.
12. **David A Williams**, Foye's Principles of Medicinal Chemistry.
13. <http://www.bentham.org/cmc/> Current Medical Chemistry.
14. <http://www.efmc.info/> European Federation for Medicinal Chemistry.
15. http://en.wikipedia.org/wiki/Journal_of_Medicinal_Chemistry.
16. http://en.wikipedia.org/wiki/Medicinal_chemistry.
17. **Greene, Stanley A.; Pohanish, Richard P.** (editors) (2005). Sittig's Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals. SciTech Publishing, Inc. ISBN 0-8155-1516-2.
18. **Hamilton, Denis; Crossley, Stephen** (editors) (2004). Pesticide residues in food and drinking water. J. Wiley. ISBN 0-471-48991-3.
19. **Hond, Frank et.al.** (2003). Pesticides: problems, improvements, alternatives. Blackwell Science. ISBN 0-632-05659-2.
20. **Kegley, Susan E.; Wise, Laura J.** (1998). Pesticides in fruits and vegetables. University Science Books. ISBN 0-935702-46-6.
21. **Miller, G. Tyler Jr.** (2002). Living in the Environment (12th Ed.). Belmont: Wadsworth/Thomson Learning. ISBN 0-534-37697-5.
22. **Watson, David H.** (editor) (2004). Pesticide, veterinary and other residues in food. Woodhead Publishing. ISBN 1-85573-734-5.
23. **Ware, George W.; Whitacre, David M.** (2004). Pesticide Book. Meister Publishing Co. ISBN 1-892829-11-8.
24. **H.Panda** (2004) The Complete Technology Book On Pesticides, Insecticides, Fungicides and Herbicides with Formulae & Processes, ISBN: 81-86623-72-8.
25. <http://www.pesticides.org/dpindex.html> **Marion Moses, MD**, Designer Poisons: How to Protect Your Health and Home From Toxic Pesticides.
25. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pesticide>.