

Користь НОВОГО ПОГЛЯДУ

Медицина й хімія — дві науки, які завжди плідно співпрацювали, завдяки чому відбувалося їхнє взаємозбагачення. Одним з яскравих прикладів цього є процес наукового дослідження деяких алкалоїдів: ці речовини було виділено з рослин і грибів дещо раніше, але новий погляд на них дозволив одержати вражаючі результати



«СПІВЗАСНОВНИЦЯ» НОВОГО РОЗДІЛУ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

На особливу увагу заслуговують «взаємовідносини» органічної хімії з алкалоїдом колхіцином, виділеним із рослини пізньоцвіт осінній (*Colchicum autumnale*), яка «прийшла» з берегів Середземного моря й «заселила» узбережжя Чорного моря, особливо східне, що в давнину звалось Колхідією. Сама Колхіда згадується ще у відомого древньоримського лікаря Діоскорида як місце проростання цієї рослини. Тому ботаніки й дали всьому роду пізньоцвітів назву *Colchicum*. Російською мовою ця рослина іменується «безвременник» — ця назва дуже точно відображає її дивну властивість квітнути восени, а давати плоди навесні.

Пізньоцвіт осінній містить велику кількість алкалоїдів, що надають рослині гірко-присмаку. Найбільш вивченими серед них є колхамін і колхіцин. Останній чинить на живу тканину дію, подібну до миш'яку. У медичній літературі описано немало випадків отруєння не лише самою рослиною, а навіть молоком корови, до їжі якої вона потрапила.

У бульбоцибулинах пізньоцвіту міститься до 0,25%, у квітках — до 0,8%, а в насінні — до 1,2% колхіцину. За хімічною будовою та фармакологічними властивостями колхамін і колхіцин є подібними, але у практиці використовують тільки колхамін, який, порівняно з колхацином, має майже в 10 разів нижчу токсичність. Колхамін є ефективним антибластичним засобом і застосовується для лікування раку шкіри (екзофітних і ендозифтних форм

І і II стадій) та неоперабельних форм раку стравоходу (особливо при локалізації раку в нижній його третині) й високо розташованого раку шлунка. У народній медицині настійку насіння пізньоцвіту дають усередину при деформуючому поліартриті для тамування болю. Місцево настійку насіння й мазь із суміші насіння, квіток і бульбоцибулин використовують як болюзаспокійливий засіб при суглобовому ревматизмі й подагрі.

Півстоліття працювали хіміки над визначенням хімічної структури колхіцину. Вченим вдалося виділити цей алкалоїд у найчистішому вигляді, здійснити найточніший аналіз його складу, але вони ніяк не могли побудувати хімічну структурну формулу колхіцину, хоча й здогадувалися, що його молекула складається з кількох циклів атомів. Численні перестановки звичних шестичленних кілець у намальованих циклічних моделях молекули цієї сполуки не давали результату. Властивості цього алкалоїду не відповідали жодній із запропонованих формул. І лише тоді, коли було відкинуто звичайні уявлення про шестичленні цикли атомів і сміливо припущено незвичайне, а саме — що в молекулі колхіцину присутнє семи-членне кільце атомів, прийшов успіх. Так скромна квітка пізньоцвіту стала одним із «засновників» нового розділу органічної хімії — вчення про семи-

членні цикли, які пізніше було виявлено в антибіотиках та інших ліках.

ЗАГАДКА БІОГЕННИХ АМІНІВ

Під час проведення досліджень алкалоїдів було зроблено й чимало інших важливих відкриттів, які дозволили суттєво збагатити наші уявлення про механізми дії ліків, процеси, які відбуваються в організмі при різних захворюваннях тощо. Одне з них сталося під час вивчення алкалоїдів, виділених із паразитного гриба ріжки пурпурові (*Claviceps purpurea*), що пошкоджує зав'язь понад 100 культурних і дикорослих злаків й паразитує здебільшого на житі. Гриб має пурпурове забарвлення, розміщується в колосках замість зерен і нагадує формою зуб або ріг. Фармакологічні властивості цього гриба були відомі ще у Древньому Китаї, і застосовували його переважно для полегшення пологів. У Європі ріжки почали використовувати як ліки лише у XVI ст., про що зазначено у травнику відомого лікаря епохи Відродження Адама Лоніцеріуса з Франкфурта (1557). У 1836 р. ріжки було внесено до Лондонської фармакопеї, а з середини XIX ст. — до фармакопей інших країн. Саме тоді розпочалося вивчення алкалоїдів, що містяться у склероціях ріжків пурпурових.

Склероції ріжків містять понад 30 індолових алкалоїдів, котрі поділяють

32 a posse ad esse

на дві основні групи: похідні (+) лізергінової та (+) ізолізергінової кислот, а також класівні алкалоїди. У 1938 р. у лабораторії відомої фармацевтичної фірми Sandoz (Швейцарія) доктори Стол і Гофман здійснили хімічний синтез діетиламіду лізергінової кислоти (під назвою ЛСД-25). Препарат спочатку планувалося застосовувати в акушерстві та гінекології, а також для лікування мігрені, але після ретельних лабораторних досліджень його було визнано безперспективним. Лише через 5 років, у квітні 1943 р., Альберт Гофман випадково (як зазначають у багатьох джерелах) виявив незвичайну дію діетиламіду лізергінової кислоти: цій речовині були притаманні галюциногенні властивості. Більш детальні дослідження показали, що ЛСД-25 та інші галюциногени є спорідненими до фізіологічних речовин — медіаторів нервового збудження. Відомо, що передача нервового імпульсу в синапсах здійснюється хімічно за допомогою медіаторів. Більшість із цих речовин належить до групи катехоламінів; такими є серотонін, дофамін і норадреналін. Було зроблено припущення про те, що нервово-психічні розлади, можливо, є якимось чином пов'язаними з порушенням обміну катехоламінів, яке згодом підтвердилося. Так з'явилися теорії, згідно з якими біогенні аміни відіграють специфічну роль у генезі психічних захворювань.

Що стосується самого препарату ЛСД-25, то він здобув горезвісну славу наркотику-вбивці. Зокрема, у 70-ті рр. минулого століття в США виникла своєрідна мода на цей препарат. Кількість людей, які застосовували ЛСД-25, сягала десятків тисяч. Найбільшого розповсюдження він одержав у Гарвардському університеті, де доктор Ліре створив своєрідну секту й «навчав», що це не просто наркотик, а засіб для «самопізнання», створення власного «раю» і «пекла» тощо. Але результатом було те, що американська преса тих часів майже щодня сповіщала про вбивства та самогубства, які скоювали під впливом цього препарату. Психіатричні клініки були перевантажені. Скінчилося тим, що за ініціативи сенатора Роберта Кеннеді розпочалося розслідування, і цей препарат було заборонено.

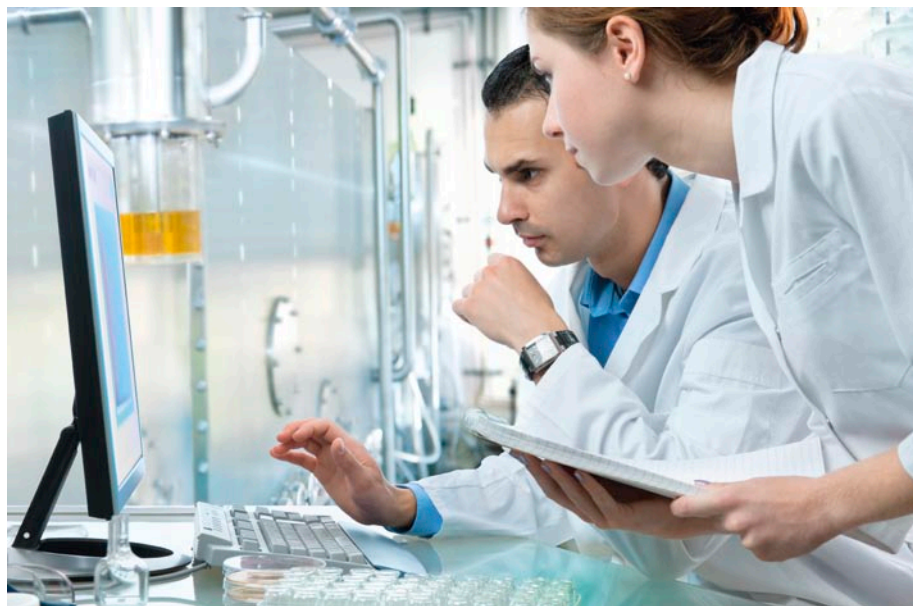
ДОВГИЙ ШЛЯХ У НАУКОВУ МЕДИЦИНУ

Розвиток хімії дозволив по-новому розглянути деякі з алкалоїдів, які було відкрито раніше. Так, наприклад, сталося з гарміном, який у 1841 р. вперше виділив із насіння рослини гармала звичайна (*Peganum harmala*) професор

Дерптського університету Ф. Габель. Цілющі властивості гармали були відомі ще у Древній Греції та Римі: про них згадували такі вчені, як Діоскорид і Гален. Вони рекомендували застосовувати насіння рослини за слабого зору та при водянці. Особливо цінували цю рослину медики на Сході. Авіценна описав не лише сечогінну, але й проти-запальну та болезаспокійливу дію гармали. І лише у 30-ті рр. ХХ ст. цілющі властивості цієї рослини здобули наукового пояснення. На цей час у Західній Європі з'явився новий лікарський засіб — алкалоїд баністерин, який виділяли зі стебел південноамериканської ліани баністеріопсису (*Banisteriopsis*) й застосовували при паркінсонізмі. Цікаво зазначити, що індійці Бразилії, Венесуели та Колумбії робили з цієї рослини напій, який викликав

серотоніну — одного з найважливіших медіаторів, який бере участь у передачі нервових імпульсів. Інші впевнені, що гармін чинить інгібуючий вплив на активність ферменту моноамінооксидази, яка бере участь в обміні того самого серотоніну та інших біогенних амінів.

Цікаво зазначити, що за своєю хімічною структурою гармін є родичем знаменитого резерпін, який раніше застосовували для лікування артеріальної гіпертензії. Достатньо порівняти їхні структурні хімічні формули, щоб упевнитися в тому, що молекула гарміну, у принципі, є складовою частиною молекули резерпін. Не виключено, що гармін може бути використаним ще й як вихідна сировина для синтезу резерпіноподібних препаратів.



галюцинації. Невдовзі з'ясувалося, що за хімічною будовою баністерин нічим не відрізняється від іншого алкалоїду — гарміну, виділеного з гармали, як зазначалося ще у середині ХІХ ст. Однаковою виявилася й лікувальна дія цих двох алкалоїдів. Але, на відміну від баністеріопсису, гармала зростає у Європі, та й алкалоїдів у її насінні приблизно 3–4%, з яких третина припадає на гармін.

Таким був шлях гармали в наукову медицину. Гармін виявився ефективним засобом. Наприклад, при паркінсонізмі після перенесеного енцефаліту він послаблює спастичність м'язів, сприяє регресу мовних розладів.

Лікувальну дію цього алкалоїду дослідники пояснюють по-різному. Одні вважають, що він є антагоністом

Це лише невелика кількість прикладів з історії вивчення алкалоїдів, яка свідчить про плідність співпраці двох великих наук. Насправді подібних прикладів існує значно більше. Але, головне, що така співпраця триває. Медицина й хімія успішно розвиваються, й тому часто-густо з'являється можливість по-новому розглянути навіть ті об'єкти та положення в науці, які раніше здавалися непорушними. Завдяки цьому, безсумнівно, невдовзі ми станемо свідками нових цікавих відкриттів, які ще більше збагатять не тільки медицину та хімію, але й інші галузі науки.

Підготував Руслан Примак