

Спасительный «долгожитель»



Стремительное развитие медицины и химии приводит к быстрой смене поколений ЛС. Редкому препарату удастся без модернизации продержаться на фармацевтическом рынке несколько десятков лет. Одним из примеров такого удивительного долголетия является унитиол — антидот, разработанный украинскими учеными, который имеет более чем полувековой «стаж» и весьма неординарную предысторию

«СЛАБОЕ ЗВЕНО»

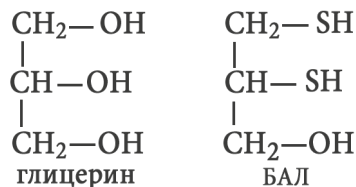
Еще в начале прошлого века американский химик Уинфорд Ли Льюис синтезировал из ацетилена и треххлористого мышьяка органическое вещество, которое при дальнейшем изучении показало очень высокую токсичность. Оно было названо «люизит», по имени изобретателя, и предложено в конце первой мировой войны в качестве боевого отравляющего вещества. Следует заметить, что впоследствии, в период военных действий, люизит не использовали, но долгие годы его нарабатывали в качестве потенциального химического оружия в ряде стран, в том числе и в СССР. Естественно, токсикологи многих стран мира приступили к интенсивному поиску соответствующего антидота.

Прежде всего ученые изучили механизм действия этого боевого отравляющего вещества. Оказалось, что, выступая в качестве ферментного яда, люизит блокирует процессы как внутриклеточного, так и тканевого дыхания и тем самым препятствует способности глюкозы превращаться в продукты ее окисления, происходящего с выделением энергии, которая необходима для нормального функционирования всех систем организма. Выяснилось, что «слабым звеном» оказалась реакция окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты, одного из конечных продуктов распада сахара в организме. Катализатором данной реакции является группа ферментов, важнейший компонент которой — дигидролипоевая кислота. При взаимодействии люизита с этой кислотой образуется циклический меркапид, не обладающий ферментативной активностью.

ПОДСТАВНАЯ МОЛЕКУЛА

Британские ученые Р. Питерс, Л. Стоукен и Р. Томсон высказали предположение, что люизиту можно предложить «подсадную утку» с точно такими же двумя тиоловыми группами, как у дигидролипоевой кислоты. Тогда яд бу-

дет связываться с подставной молекулой, а его влияние на организм станет минимальным. Они взяли глицерин (пропан-1,2,3-триол) — простейший представитель трехатомных спиртов, и вместо двух расположенных рядом гидроксильных групп (-OH) ввели две тиоловые (-SH). Синтезированный 2,3-димеркаптопропанол получил название британского антилюизита (БАЛ):



Сообщение об этом антидоте было опубликовано в 1946 г. в журнале Nature.

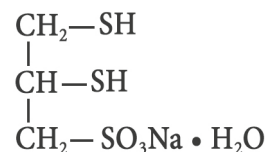
Циклический меркапид, образуемый люизитом при взаимодействии с БАЛ, оказался более прочным соединением, чем комплекс «люизит — фермент». Мало того, БАЛ мог разрушать связи в этом комплексе и тем самым реактивировать дигидролипоевую кислоту. То есть британский антилюизит оказался не только подставным веществом, но и самым настоящим лекарством, полноценным антидотом.

В дальнейшем БАЛ начали применять для лечения отравлений тиоловыми ядами: мышьяком, свинцом, ртутью. Однако у этого антидота обнаружили два существенных недостатка. Во-первых, БАЛ обладал очень узким «терапевтическим окном»: его лечебная доза составляет сотые доли грамма, а токсическая — десятые, т.е. в высоких дозах (при тяжелых отравлениях) его использовать нельзя. Во-вторых, плохая растворимость в воде вынуждала вводить антидот в специальных масляных растворах, что затрудняет всасывание его в кровь и существенно замедляет лечебное действие. Эти обстоятельства, а также расширение применения тиоловых веществ как на про-

изводстве, так и в быту, а, следовательно, и повышение риска нежелательного контакта с ними обусловили необходимость поиска более совершенного антидота. Через некоторое время эта проблема была успешно решена, и не где-то за рубежом, а у нас в Киеве.

РАСТВОРИМЫЙ В ВОДЕ И БОЛЕЕ АКТИВНЫЙ

В начале 50-х годов прошлого столетия токсикологи и химики Киевского санитарно-химического института (ныне ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины») под руководством академика А.И. Черкеса и профессора В.Е. Петрунькина синтезировали, с успехом испытали, а затем и внедрили в практику здравоохранения отечественный препарат унитиол. Прототипом этого изобретения стал именно БАЛ, а отличие состояло в том, что его гидроксил был замещен на радикал SO_3Na и молекула подверглась гидратации. Следовательно, унитиол — это 2,3-натрия димеркаптопансульфонат:



В результате такого изменения в химической структуре был получен не только хорошо растворимый в воде, но гораздо более активный, нежели БАЛ, антидот. Он прочно вошел в арсенал эффективных антидотов, спас немало жизней и позволил накопить большой опыт успешного лечения отравлений различными соединениями мышьяка, ртути, свинца, кадмия, никеля, хрома и кобальта. И на сегодня унитиол не утратил своего значения и находится «в строю», готовый оказать необходимую помощь пострадавшим.

Подготовил Руслан Примак,
канд. хим. наук