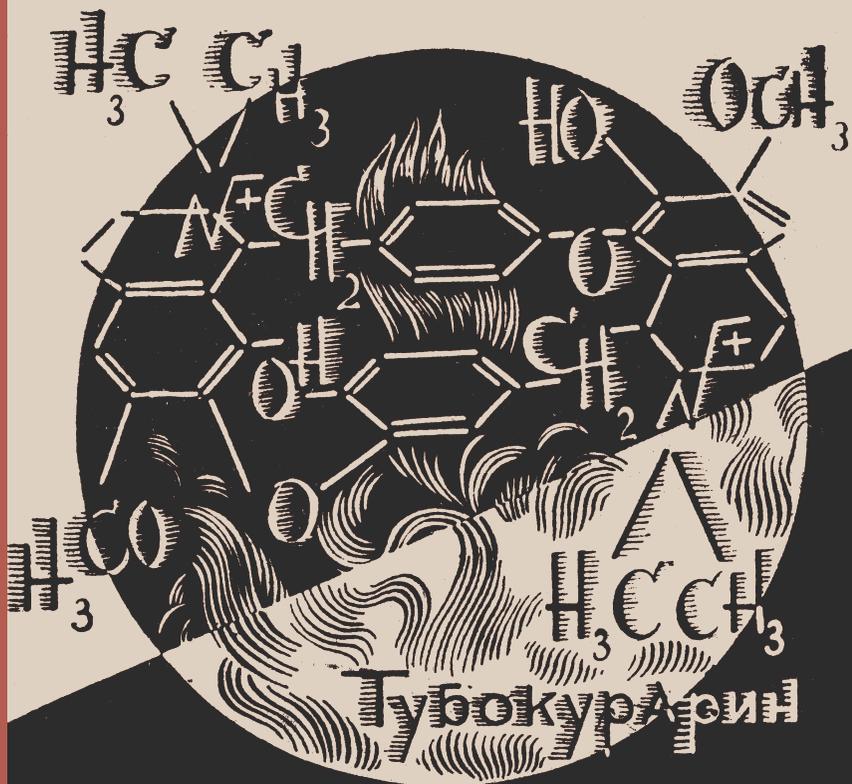


1

По рецептам природы

viii серия Биология и медицина 1965



Тубокурарин

Кандидат медицинских наук

И. Е. КИСИН

**ПО РЕЦЕПТАМ
П Р И Р О Д Ы**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
«З Н А Н И Е»
Москва 1965**

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	3
Лекарство с берегов Амазонки	4
Отравленные стрелы	4
Причина смерти	6
Ацетилхолин и кураре	7
Кураре помогает хирургам	10
Лучше, чем сделала природа	12
Ацетилхолин против кураре	16
«Живая фабрика»	17
В поисках «субстанции X»	17
Большое семейство	19
Почему?	21
Успехи и неудачи	22
Изменяя молекулу	24
Целебный яд	25
От древнего мира до наших дней	25
Подозрительное сходство	27
Как получают целебный яд	29
Загадка остается загадкой	30
Вместо заключения	31

Игорь Евсеевич Кисин

Редактор В. Р. Николаев

Техн. редактор М. Т. Перегудова

Художеств. редактор Е. Е. Соколов

Корректор Р. М. Коган

Обложка А. С. Зайцева

Сдано в набор 27.X 1964 г. Подписано к печати 4.XII 1964 г. Изд. № 3.
 Формат бум. 60×90¹/₁₆. Бум. л, 1,0. Печ. л, 2,0. Уч.-изд. л. 1,89.
 А 11003. Цена 6 коп. Тираж 34 800 экз. Заказ 3773.

Издательство «Знание», Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.

Типография изд-ва «Знание», Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.

Введение

Природа служит источником знаний человека. Люди, раскрыв ее секреты, затем используют их в своей научной и практической деятельности. Достаточно вспомнить, что многие современные кибернетические машины основаны на принципе работы высших отделов центральной нервной системы животных и человека.

Особенно много полезных рецептов дала природа в руки медикам. Благодаря случайным наблюдениям люди постепенно, шаг за шагом, начали узнавать целебные свойства различных растений или органов животных. Они стали использовать их для лечения болезней. Нашим предкам уже в семнадцатом веке хорошо было известно вяжущее и противовоспалительное действие коры дуба, слабительное действие корня ревеня и александрийского листа, снотворное и болеутоляющее действие мака, лечебное значение шиповника при язвах и разрыхлениях десен, способность печени рыб помогать при куриной слепоте.

По мере развития медицины появились попытки создать такие лекарства, которые были бы значительно лучше аналогичных средств растительного или животного происхождения. В середине девятнадцатого столетия возникла специальная наука — фармакология, которая занимается созданием новых лекарств и изучает механизм их действия на организм человека. Наиболее значительные успехи в области синтеза новых лекарств были достигнуты за последние 2—3 десятилетия, когда окреп союз фармакологов и химиков. Теперь, видоизменяя строение вещества, можно получить такие соединения, которые по своим лечебным свойствам значительно лучше природного лекарства.

История создания лекарственных средств более или менее однотипна. Вначале — наблюдение о целебных свойствах какого-либо растения. Затем из него выделяется активное

вещество, которое обладает тем или иным действием на организм. В дальнейшем устанавливается точное химическое строение этого вещества. И, наконец, ученые осуществляют синтез данного соединения, а затем, если это необходимо, усовершенствуют природные вещества. Такова «биография» многих современных лекарств.

В этой брошюре нам хотелось бы рассказать о том удивительном пути, который проделали кураре, кортизон и пчелиный яд, прежде чем были поставлены на службу здоровью. Кураре является растительным веществом, кортизон имеет животное происхождение, а пчелиный яд — секрет насекомого. Все три средства оказались эффективными природными лекарствами.

Исследования кураре и кортизона явились наиболее яркими событиями в развитии фармакологии последних лет. За открытия, связанные с изучением каждого из этих веществ, были присуждены Нобелевские премии. По рецептам, предложенным природой в виде кураре и кортизона, созданы синтетические лекарства, целебное действие которых превзошло всякие ожидания. Более подробно об этом мы расскажем ниже.

А вначале — немного истории.

ЛЕКАРСТВО С БЕРЕГОВ АМАЗОНКИ

Отравленные стрелы

Смертоносный яд кураре открыли южноамериканские индейцы. Они пользовались им при охоте, при обороне от вторжения чужеземцев, а также при колдовстве. Этим ядом смазывали наконечники стрел. По внешнему виду готовое для применения кураре напоминало смолу. Оно легко и прочно прилипало к наконечникам стрел, изготовлявшихся из рыбьих зубов. При попадании в рану кураре быстро растворялось и всасывалось в кровь. Индейцы справедливо считали, что стрелы, смазанные этим ядом, лучше любого ружья. Они говорили: «...ружье много шумит, стреляя, разгоняет дичь и зверей, калечит и ранит, вызывая болезни и падеж среди животных. Кураре приносит смерть, бесшумно подкрадывающуюся к зверю. Даже небольшая рана стрелой, смазанной кураре, смертельна. Охотник, умеющий приготовить кураре, никогда не будет голодным».

Мартир Д'Ангера, пастырь при испанском дворе, первый сообщил о смертоносном действии отравленных кураре стрел, примененных индейцами, которые напали на солдат Колумба

в 1492 году. Вот как он это описывал: «Два дня прошли в Санта Круз, где тридцать наших испанцев, расположившихся в засаде, увидели приближавшееся к ним каноэ, в котором было 8 мужчин и столько же женщин. По сигналу они упали на дно каноэ. Когда они приблизились, мужчины и женщины с большой быстротой и точностью выпустили стрелы. Прежде, чем испанцы успели защититься себя щитами, один из них был убит женщиной и другой был серьезно ранен стрелой, выпущенной той же самой женщиной. Было обнаружено, что их стрелы отравлены соком смертоносной травы».

Интересно, что река Амазонка получила свое название в связи с особой воинственностью женщин племени, обитавшего по берегам этой реки. Женщины, обороняясь, обстреливали нападавших стрелами, отравленными кураре.

Действие стрельного яда хорошо описано в художественных произведениях, а также различными путешественниками. Так, например, в романе Майн Рида «Изгнанники в лесу» следующим образом описывается действие кураре: «Индеец, не говоря ни слова, схватил свой сарбакан (духовое ружье) и прокрался кустарниками к дереву. Там он несколько минут оставался в неподвижности, затем, вложив стрелу в сарбакан, поднял это оружие, поднес его к губам, держа один конец близ самого рта, что требовало немалой сноровки, так как трубка была очень длинна. Затем, набрав побольше воздуха в легкие, он дунул в трубу... Леон, затаив дыхание, не сводил взора с тапира. Бедное животное продолжало пастись, не подозревая об опасности. Вдруг оно вздрогнуло, прекратило есть, потом снова принялось рвать корни, но уже более вяло, затем еще раз остановилось, зашаталось и с громким плеском упало на дно. Кураре оказало свое действие: тапир был мертв».

Один из путешественников (Бинц) писал в своих воспоминаниях, что большие птицы после укола отравленной стрелой в бедро умирают спустя 2—3 минуты, а свиньи — через 10—12 минут. Однажды спутник путешественника имел неосторожность растереть кураре между пальцами, на одном из которых имелось незначительное повреждение. Вскоре он почувствовал головокружение и свалился наземь. К счастью, это был слабый сорт кураре, употребляемый для охоты на очень мелких животных. Этот же путешественник приводит случай с индейцем, который случайно оцарапал себе руку отравленной стрелой: «...стрела упала обратно вниз на самого охотника и оцарапала ему руку. «Мне никогда больше не придется стрелять из этого лука», — сказал он своему товарищу, положил лук и колчан на землю, сам уселся тут же, попрощался и спустя несколько минут отошел в вечность».

Кураре хранился индейцами в бамбуковых трубках, выдолбленных изнутри тыквах или в маленьких глиняных гор-

шочках. Приготавливали яд старейшие женщины племени. По преданию, на костре в большом котле варились корни ядовитых растений вместе со смолянистыми соками, змеиным ядом, головами муравьев, хвостами скорпионов и др. Яд признавался годным только в том случае, если одна из варивших его старух теряла сознание или погибала. Если же женщины после приготовления кураре чувствовали себя хорошо, то кураре считался негодным, а его изготовители жестоко наказывались.

Долгое время ученые не могли установить, какое из растений является источником кураре. И лишь после многолетних поисков было найдено, что этот яд содержится в различных видах чилибухи.

Причина смерти

Причина смертельного действия кураре на организм в течение нескольких столетий оставалась загадкой, которая волновала ученых. Этот таинственный яд, который природа дала в руки индейцам, стал объектом многочисленных исследований. И шаг за шагом загадка природы начала раскрываться. Поворотным пунктом в раскрытии тайны кураре явилось наблюдение над животным, раненным отравленной стрелой. Ослица, которая погибала на глазах, была спасена вдвуханием воздуха в легкие. Вывод отсюда напрашивался сам собой: смерть от кураре наступает из-за остановки дыхания. Оказалось, что кураре парализует все мышцы организма, в том числе и дыхательные, которые обеспечивают движение грудной клетки и поступление воздуха в легкие. В первую очередь поражаются мышцы лица и шеи, затем мышцы конечностей, наконец, туловища и в последнюю очередь — дыхательная мускулатура, вследствие чего наступает смерть. Однако если кураре был применен в малых дозах, то последнего может не произойти.

Одна из интересных особенностей действия кураре проявилась в том, что животные, убитые стрельным ядом, могли употребляться в пищу без какого-либо вреда для здоровья. Объясняется это тем, что в желудке яд разрушается.

Ученых заинтересовал вопрос о природе паралича мышц, вызываемого кураре. На что действует яд? На нервные центры, расположенные в головном или спинном мозгу, на нервы, которые идут от этих центров к мышцам, или непосредственно на сами мышцы? Крупнейший физиолог прошлого века К. Бернар для выяснения указанного вопроса поставил следующие опыты. У лягушки перевязывалась артерия, которая снабжала кровью заднюю лапку. После этого лягушке вводили кураре. Через несколько минут у нее развивался паралич

всех мышц за исключением мышц задней лапки, артерия которой была перевязана. Яд в эту лапку с кровью попасть не мог, в то же время в нервные центры, управляющие лапкой, он проникал беспрепятственно. К. Бернар сделал вывод, что паралич, вызываемый кураре, не связан с его действием на центральную нервную систему.

Далее были проведены опыты на изолированной мышце лягушки с относящимся к ней нервом. Раздражение электрическим током нерва вызывало сокращение мышцы. Затем нерв опускался в раствор кураре и вновь раздражался электрическим током. Мышца продолжала отвечать на это сокращение. Далее сама мышца опускалась в раствор кураре. После этого она уже не реагировала на раздражение нерва. Таким образом, опыт показывал, что кураре не действует на нерв, а, очевидно, действует на мышцу. Однако, если раздражать электрическим током не нерв, а непосредственно саму отравленную кураре мышцу, то она будет прекрасно сокращаться. В связи с этим был сделан вывод о том, что кураре действует не на нерв и не на мышцу, а на место их соединения.

Это заключение было в дальнейшем подтверждено очень тонкими опытами с применением современной техники эксперимента. С помощью микроманипулятора кураре наносилось на тот микроскопический участок мышечного волокна, который соединяется с нервным окончанием. После этого биотоки не могли перейти с нерва на мышцу и вызвать ее сокращение. «Дорожка» от нервного волокна к мышечному оказывалась блокированной.

Ацетилхолин и кураре

Ацетилхолин — это эфир amino-спирта холина и уксусной кислоты. Ацетилхолин содержится во всех тканях организма. Он имеется не только у человека и животных, но даже у червей и некоторых растений. Роль ацетилхолина в организме стала выясняться после простого эксперимента немецкого ученого Леви, который теперь называется классическим.

Леви вырезал сердце жабы и, чтобы поддержать его сокращения, пропускал через него питательный раствор. Затем он начал раздражать электрическим током один из нервов сердца. Нерв этот называется блуждающим и обладает способностью резко замедлять сокращения сердца, вплоть до его полной остановки. После того, как изолированное сердце остановилось, Леви взял питательную жидкость из остановленного сердца и добавил ее к другому сердцу, которое сокращалось нормально. Эффект оказался поразительным — второе сердце тоже остановилось. Леви сделал заключение, что действие блуждающего нерва на сердце передается через какое-

то химическое вещество, которое выделяется в питательную жидкость при раздражении нерва.

Это вещество оказалось ацетилхолином. Оно участвует в передаче нервных импульсов не только с блуждающего нерва на сердце. Передача возбуждения с двигательных нервов на мышцы также осуществляется с помощью ацетилхолина.

Выделение ацетилхолина при раздражении нервов мышц удалось определить количественно. Каждый одиночный импульс возбуждения (биоток), который поступает по нерву к мышце, вызывает освобождение $2 \cdot 10^{-11}$ г ацетилхолина. Было также показано, что быстрое введение в артерию ничтожно малых количеств ацетилхолина вызывает сокращение мышц, которые получает кровь из этой артерии. Сокращение носит такой же характер, как и при раздражении нерва.

Выделенный нервными окончаниями ацетилхолин быстро разрушается, распадаясь на свои составные части — холин и уксусную кислоту. Этот распад осуществляется с помощью особого фермента холинэстеразы. Быстрое разрушение ацетилхолина является необходимым условием для передачи возбуждения. Если порция ацетилхолина, выделяющаяся в ответ на каждый импульс, не успеет разрушиться до следующего импульса, то ацетилхолин начинает скапливаться в области нервных окончаний, что нарушит нормальное проведение возбуждения.

Таким образом, ацетилхолин является посредником в передаче импульса с нерва на мышцу. В этом его основная физиологическая роль в организме.

Установление значения ацетилхолина в передаче возбуждения послужило новым толчком к выяснению механизма действия кураре. Стало ясно, что изучение взаимоотношения двух указанных веществ является ключом к решению загадки кураре. Среди большого количества экспериментальных данных, полученных в этом направлении, наибольшее значение имеют два факта. Прежде всего, при отравлении кураре нервные окончания продолжают выделять ацетилхолин. Следовательно, кураре не парализует нервные окончания. Второй факт заключается в том, что кураре предотвращает сокращение мышц не только в ответ на электрическое раздражение, но и на воздействие ацетилхолина. Отсюда был сделан вывод о том, что в мышцах существуют определенные биохимические системы, взаимодействуя с которыми ацетилхолин вызывает возбуждение мышечных волокон. Эти системы условно были названы холинореактивными. Кураре как-то блокирует их и лишает способности реагировать с ацетилхолином, выделяющимся на нервных окончаниях.

Дальнейший шаг в выяснении механизма действия кураре был связан с установлением его химического строения. Это оказалось чрезвычайно сложным делом, потребовавшим поч-

ти семидесяти лет. Лишь в 1935 году была выяснена структура действующего начала кураре. Это соединение получило название тубокурарина. Тубокурарин имеет в составе своей молекулы два атома азота, каждый из которых является четырехвалентным и соединен с четырьмя углеродными атомами. Такой атом азота носит название четвертичного. В молекуле тубокурарина атомы азота включены в циклические структуры.

Ученые, изучавшие строение тубокурарина, обратили внимание на четвертичные атомы азота. Это было связано с установлением одной важной закономерности общего характера, относящейся к веществам, близким к естественным продуктам обмена организма. Среди фармакологических препаратов, близких по строению к естественным биохимическим агентам, имеются соединения не только сходные по действию с этими агентами, но и такие, которые обладают как раз обратным (антагонистическим) действием. Такие антагонисты структурно обычно похожи на естественное биохимическое вещество, но вместе с тем резко отличаются от него, имея более сложное строение. Как говорят фармакологи, какая-то часть молекулы антагониста по сравнению с естественным веществом «утяжелена». «Утяжеление» может быть обусловлено наличием сложных циклических структур.

Зная приведенную закономерность, естественно было сравнить строение тубокурарина и биохимического агента, участвующего в передаче возбуждения с нерва на мышцу — ацетилхолина. Достаточно взглянуть на структурные формулы обоих веществ, чтобы отметить, что ацетилхолин так же, как и тубокурарин, содержит в своей молекуле четвертичный атом азота. Это сходство послужило одним из оснований для создания теории о конкурентном типе действия кураре.

Согласно этой теории, тубокурарин благодаря некоторому сходству с ацетилхолином реагирует с теми же биохимическими системами, с которыми вступает во взаимодействие ацетилхолин при передаче нервного импульса. Однако вследствие несоответствия объема своей молекулы тубокурарин не вызывает нормального физиологического процесса, а лишь связывает реактивные биохимические системы, препятствуя их взаимодействию с медиатором (посредником) ацетилхолином. Таким образом, между ацетилхолином и тубокурарином в реакции с соответствующей биохимической системой имеет место конкуренция, и при достаточной концентрации антагонист-кураре вытесняет из реакции своего конкурента — ацетилхолин.

Кураре можно образно сравнить с неподходящим ключом, который застрял в замочной скважине. Он похож на настоящий ключ и поэтому вошел в замок. Однако открыть им замок нельзя, так как он не соответствует механизму послед-

него. Замок оказался «блокированным». Так же блокирует функцию нервно-мышечного соединения кураре.

Кураре и подобные ему вещества обладают высокой избирательностью действия в отношении нервно-мышечных соединений. То есть, попадая в организм, они действуют, главным образом, на мышцы, а другие органы и системы они не поражают. Именно благодаря этому человек при искусственном дыхании может переносить некоторые курареподобные средства в таком количестве, которого хватило бы, чтобы убить роту солдат.

Кураре помогает хирургам

Впервые мысль о применении стрельного яда кураре как лечебного средства возникла сразу же после исследований Клода Бернара о механизме паралитического действия этого средства. Естественно, что в первую очередь было решено использовать кураре в борьбе с судорогами, которые возникают при ряде тяжелых нервных заболеваний. Из кураре изготовили лекарство, которое начали применять при столбняке, бешенстве, эпилепсии.

Однако трудность получения достаточно очищенных препаратов кураре надолго задержала его использование в медицине. И лишь относительно совсем недавно это средство прочно вошло в медицинскую практику. Прежде всего оно понадобилось хирургам.

Успехи хирургии, достигнутые за последнее десятилетие, теснейшим образом связаны с развитием ее нового раздела — анестезиологии — науки о способах обезболевания. Благодаря разработке и усовершенствованию различных методов обезболевания стали возможными операции на легких, сердце, пищеводе.

В настоящее время анестезиолог уже не может обойтись без кураре или курареподобных препаратов. Они прочно вошли в арсенал хирургии. И вот почему. При больших операциях необходимо полное расслабление мускулатуры больного. Этого можно достигнуть, используя наркотические вещества, например эфир, в больших количествах. Однако вредное влияние на организм больного самого наркотика возрастает с увеличением дозы вещества.

Мысли ученых были направлены на то, чтобы избежать применения наркотических средств в больших количествах и вместе с тем добиться полного расслабления мышц оперируемого человека. И здесь исследователи вспомнили о стрельном яде кураре. Механизм действия кураре был известен, а достаточно очищенные препараты из него уже научились получать. Было решено применить одновременно наркотическое

средство и кураре. Вначале провели эксперименты на животных, а затем эту комбинацию средств стали использовать и при операциях на людях. Успех превзошел все ожидания. Кураре не только расслабляло мышцы во время наркоза, но и усиливало действие наркотических средств, что позволило, например, в 2—3 раза уменьшить количество эфира, расходуемого при операциях. Применение кураре открыло широкую дорогу для использования и другого наркотического средства — закиси азота.

Особое значение для хирургии представляет способность кураре выключать на определенный период времени активное дыхание для проведения так называемого «управляемого». Почему это важно? Операции на органах грудной клетки неизбежно вызывают резкие нарушения дыхания. Оно становится поверхностным, объем воздуха, который поступает в легкие, резко уменьшается. Вследствие этого начинает нарушаться нормальный газообмен организма со средой. С одной стороны, организм начинает испытывать недостаток в кислороде, с другой — в нем происходит накопление углекислоты. Это может вызвать резкое, угрожающее жизни оперируемого человека падение кровяного давления. Для борьбы с подобным осложнением стали добавлять в воздух, которым дышит оперируемый, кислород. Кислород помогал, однако ненадолго, так как выведение углекислоты из организма затруднялось. Выход был только один — применять искусственное дыхание. Воздух должен подаваться в легкие искусственно с помощью насоса, как это делается, например, в некоторых случаях при спасении утонувших. Однако оперируемый человек, в отличие от утонувшего, хоть и плохо, но продолжает активно дышать. И если не совпадут фазы вдоха и выдоха естественного и искусственного дыхания, могут возникнуть тяжелые осложнения. На помощь пришло кураре, которое выключает естественное дыхание. После того, как больной перестает дышать, переходят на «управляемое» искусственное дыхание.

Кураре активно «вторглось» и в такую область хирургии, как травматология. В самые последние годы препараты кураре стали применять при лечении различных травм. Интересно, что в этой области приоритет принадлежит индейцам. Современники Колумба сообщали, что местные жители Америки использовали кураре при переломах костей. Индейцы орошали рану лекарственным эликсиром, в состав которого входило кураре. При этом конечность раненого становилась вялой и податливой, что позволяло придать ей естественную форму и уложить в деревянный лубок. Очевидно, концентрация кураре, применявшегося для лечения, была значительно ниже, чем в смеси, использовавшейся в качестве стрельного яда. Это замечательное свойство кураре при лечении переломов

вплоть до последнего времени совершенно не использовалось. Для того чтобы поставить «на место» отломки костей и фиксировать их в таком положении, приходилось прибегать к глубокому наркозу. При этом на усыпление больного тратится много времени и большое количество наркотического вещества, которое может вызвать нежелательные осложнения. С помощью кураре та же цель достигается значительно быстрее и безопаснее.

Кураре нашло применение не только в хирургии. Как уже указывалось раньше, кураре может принести большую пользу при лечении заболеваний, сопровождающихся судорогами. Наиболее ярким примером в этом плане является столбняк, при котором поражается центральная нервная система. Характерным симптомом при столбняке являются мышечные судороги. Они бывают настолько сильными, что иногда отмечаются разрывы мышц и даже внутренних органов с массивными кровотечениями. Судороги при столбняке сопровождаются сильнейшими болями, причиняют человеку тяжелые страдания. Наиболее опасными бывают судорожные сокращения дыхательных мышц и мышц голосовой щели, которые могут стать причиной смерти больного.

Специфическим средством лечения столбняка является противостолбнячная сыворотка. Однако не менее важно одновременно уменьшить судорожные сокращения мышц. Применение для этой цели кураре оказалось чрезвычайно успешным. После введения курареподобных препаратов судороги сразу же ослабевают, исчезают затруднения дыхания.

Лучше, чем сделала природа

Широкие возможности применения кураре в хирургии побудили фармакологов начать интенсивные поиски новых фармакологических средств с курареподобным типом действия. Отправными пунктами для таких исследований послужили точно установленное химическое строение тубокурарина, а также данные о физиологической роли ацетилхолина. В первую очередь ученые решили идти по пути «упрощения» сложной молекулы тубокурарина. Химики синтезировали большое количество соединений, структура которых напоминала строение тубокурарина, однако была значительно проще. Эти вещества содержали четвертичные атомы азота, соединенные между собой с помощью циклических цепей из углеродных атомов.

В результате исследования большого числа новых веществ было обнаружено, что группа соединений, которая представляет собой эфиры холина с фенолами, обладает курареподобными свойствами. Одно из веществ этой группы, которое

получило название пиролаксона, лишь незначительно уступало тубокурарину по силе действия. Пиролаксон содержит в своей молекуле три четвертичных атома азота и в отличие от тубокурарина только одну циклическую структуру — бензол. Это вещество после тщательной проверки было предложено для применения в клинике вместо кураре. Так появился первый синтетический препарат, нашедший терапевтическое применение для расслабления мышц. Тем самым было показано, что можно создать курареподобные средства, которые по силе действия мало чем уступают природному соединению — тубокурарину, хотя и являются значительно более простыми по строению.

Дальнейший процесс совершенствования синтетических заменителей кураре, стимулируемый запросами хирургии, пошел значительно быстрее. Был создан препарат диплацин. Он выгодно отличается от тубокурарина тем, что у него большая ширина терапевтического действия. Это значит, что разница между дозой, приводящей к остановке дыхания, и дозой, обездвиживающей организм, у него больше, чем у кураре. Следовательно, подобрав соответствующую дозу диплацина, хирург может вызвать расслабление мышц больного, не опасаясь остановки дыхания. Пользуясь тубокурарином, этого достичь гораздо сложнее. Другой синтетический курареподобный препарат — парамион оказался еще более сильным, чем сам тубокурарин. Это свидетельствовало о том, что синтетические препараты могут быть более активными, чем исходное вещество естественного происхождения.

Поиски новых курареподобных препаратов после создания пиролаксона пошли по пути еще большего упрощения структуры тубокурарина. Были открыты полиметиленбисаммонийные соединения. В отличие от тубокурарина, они не содержат в своей молекуле циклических комплексов, но в них, как и в тубокурарине, имеется два четвертичных атома азота. Между атомами азота в таких соединениях имеется цепочка из метиленовых групп. Оказалось, что некоторые из этих веществ блокируют нервно-мышечное проведение сильнее, чем тубокурарин.

При исследовании соединений подобного типа было обнаружено, что их блокирующее действие на нервно-мышечное проведение в значительной степени зависит от длины углеродной цепочки, расположенной между двумя четвертичными атомами азота. С увеличением числа метиленовых групп между атомами азота возрастает и сила курареподобного действия. Максимум курареподобного действия оказался у гомолога с десятью метиленовыми группами в цепи между атомами азота. У соединений с большей длиной цепочки курареподобное действие начинает убывать.

При десяти углеродных атомах расстояние между четвер-

тичными атомами азота равно 13—15 Å (Å — ангстрем, равен 0,1 миллимикрона). Интересно, что в молекуле тубокурарина оно является приблизительно таким же. В связи с этим можно предполагать, что максимум курареподобной активности у соединения с десятью углеродными атомами является следствием наибольшего соответствия между пространственным расположением четвертичных атомов азота в молекуле вещества и тех воспринимающих биохимических систем, с которыми оно взаимодействует. Указанные данные являются пока единственными, которые приподнимают завесу неизвестности над природой тех биохимических систем, которые, реагируя с ацетилхолином, приводят к возбуждению мышечного волокна.

Вещество с цепочкой из десяти углеродных атомов между четвертичными атомами азота получило название декаметоний. Оно оказалось в 5 раз более активным, чем сам тубокурарин. Для того чтобы получить расслабление мышц у человека, ему нужно ввести 15 мг тубокурарина. В то же время декаметоний вызывает аналогичный эффект в дозе 3 мг. Это вещество также стало использоваться в хирургии в качестве средства, расслабляющего мышцы.

Поиски курареподобных веществ продолжались в разных направлениях. Исследователи решили при синтезе новых соединений учесть структуру ацетилхолина. Такой путь оказался весьма плодотворным. Вскоре был получен очень активный препарат—дитилин, который состоит из двух молекул ацетилхолина, соединенных между собой кислотными концами. Следует подчеркнуть, что в молекуле дитилина так же, как и в молекуле декаметония, между двумя четвертичными атомами азота находится десять атомов углерода. Следовательно, и для этого ряда соединений оказалось верным правило, согласно которому максимум активности приходится на такие курареподобные средства, в молекуле которых расстояние между атомами азота равно 13—15 Å.

Дитилин является самым кратковременно действующим курареподобным веществом. Его эффект продолжается всего 4—7 минут, в то время как действие других курареподобных средств длится от 20 до 40 минут. Кратковременность эффекта дитилина связана с тем, что ввиду сходства с ацетилхолином он быстро разрушается тем же ферментом, что и ацетилхолин. Этот фермент, который носит название холинэстеразы, имеется всегда в избытке в местах нервно-мышечных соединений.

Вместе с тем дитилин оказался еще и наименее токсичным из всех известных курареподобных средств. Эта особенность дитилина также связана с его структурной близостью к медиатору — ацетилхолину. Благодаря сочетанию таких качеств

дитилин быстро получил широкое применение в клинике. Он оказался очень удобным средством при кратковременных хирургических вмешательствах, таких, например, как вправление вывихов и переломов. Через 1—2 минуты после внутривенного введения дитилина мышцы большого полностью расслабляются на 4—7 минут, что вполне достаточно для правильного установления концов сломанной кости. Однако дитилин удобен и при длительных хирургических вмешательствах. В последнем случае препарат вводится в вену капельно в течение всей операции. Преимущество дитилина в том, что он быстро разрушается в организме и, тем самым, позволяет легко управлять величиной расслабления мышц: при прекращении введения дитилина больной уже через несколько минут выходит из состояния мышечного паралича.

Исследуя механизм действия дитилина, фармакологи столкнулись с совершенно неожиданным явлением. Предполагалось, что раз дитилин вызывает курареподобный эффект, механизм его действия должен быть таким же, как и у кураре. Однако оказалось, что это предположение совершенно не соответствует действительности. Дитилин действует на нервно-мышечную передачу возбуждения иначе, чем кураре.

Чтобы лучше понять это, давайте вспомним механизм действия медиатора возбуждения — ацетилхолина. Выделяемый нервными окончаниями, он, в первую очередь, вызывает возбуждение той части мышечного волокна, к которой подходит нервное окончание. Этот участок мышечного волокна называется концевой пластинкой. Ацетилхолин вызывает сокращение мышцы только в том случае, если его количество достаточно мало для того, чтобы холинэстераза успела его разрушить до поступления следующей порции медиатора. Ацетилхолин в больших количествах вызывает стойкое возбуждение концевой пластинки, которое препятствует нормальной передаче возбуждения с нерва на мышцу. В результате мышца перестает сокращаться в ответ на импульсы, поступающие по нерву.

Тщательное исследование дитилина показало, что механизм его действия подобен эффекту ацетилхолина в избыточных количествах. Он вызывает стойкое возбуждение концевых пластинок мышечных волокон, которое нарушает передачу возбуждения с нервов на мышцы. Таким образом, если кураре блокирует возбуждающее действие ацетилхолина на концевую пластинку, то дитилин, напротив, подобно ацетилхолину, сам вызывает ее возбуждение. Однако это возбуждение носит стойкий, нераспространяющийся характер и препятствует проведению импульсов.

Все курареподобные вещества по механизму блокирующего действия можно разделить на две группы. Одни вещества — пиролаксон, диплацин, парамион — действуют подобно кура-

ре, механизм действия других — например, декаметония — аналогичен дитилину. Это всегда учитывают хирурги. Незнание групповой принадлежности используемого курареподобного средства может стоить жизни больному, которому оно применяется. Смысл сказанного тесно связан с вопросом о противоядиях кураре.

Ацетилхолин против кураре

Кураре конкурирует с ацетилхолином в борьбе за биохимическую систему мышечного волокна, которая воспринимает нервные импульсы. Эта борьба, как правило, заканчивается в пользу кураре. Что, однако, произойдет, если резко увеличить концентрацию ацетилхолина? Изменится ли от этого исход борьбы? Ответ на поставленный вопрос помогли дать вещества, которые блокируют холинэстеразу — фермент, разрушающий ацетилхолин.

Холинэстераза является белком, на поверхности которого имеются два пункта, реагирующие с ацетилхолином. Один пункт — анионный — заряжен отрицательно, с ним связан положительно заряженный четвертичный атом азота ацетилхолина. Эта связь так ориентирует молекулу ацетилхолина, чтобы ее сложноэфирная группировка реагировала с другим пунктом холинэстеразы, который носит название эстеразного. В результате этой реакции расшатывается, а затем разрывается связь между атомами углерода и кислорода. Ацетилхолин распадается на холин и уксусную кислоту. Скорость, с которой холинэстераза расщепляет ацетилхолин, чрезвычайно велика. За минуту она может «разорвать» 300 тысяч молекул ацетилхолина.

Существует группа веществ, которые препятствуют разрушению ацетилхолина холинэстеразой. Они получили название антихолинэстеразных средств. Эти вещества соединяются с теми пунктами на поверхности молекулы холинэстеразы, которые реагируют с ацетилхолином. Тем самым холинэстераза лишается возможности присоединять и разрушать ацетилхолин.

Применение антихолинэстеразных веществ приводит к накоплению в организме избыточных количеств ацетилхолина, который выделяется нервными окончаниями, но не успевает разрушаться холинэстеразой. Это обстоятельство и позволило создать такие условия, при которых действию кураре было противопоставлено большее количество молекул ацетилхолина. Оказалось, что антихолинэстеразные вещества могут полностью снимать паралич, вызываемый кураре.

Препараты из группы антихолинэстеразных средств стали применяться как противоядия кураре. Однако они являются

антагонистами только одной группы курареподобных средств, механизм действия которых аналогичен кураре и связан с блокадой возбуждающего действия ацетилхолина на мышечные волокна. Действие другой группы курареподобных веществ, к которой относятся дитилин и декаметоний, антихолинэстеразные средства не только не ослабляют, а, наоборот, могут даже усиливать. Связано это с иным, по сравнению с кураре, механизмом блокирующего действия указанных веществ на нервно-мышечную передачу. Поскольку дитилин и декаметоний вызывают стойкое нераспространяющееся возбуждение концевых пластинок мышечных волокон, то большие концентрации ацетилхолина могут усиливать и продлевать это возбуждение, препятствующее проведению нервных импульсов.

Антихолинэстеразные средства в настоящее время широко используются в хирургии для ослабления действия тубокураина и некоторых его заменителей — пиролаксона, диплацина, парамиона в случаях их передозировки. Чаще всего для этой цели используют антихолинэстеразное вещество, которое носит название прозерина. Прозерин по своему строению похож на ацетилхолин. Именно благодаря этому прозерин может соединяться с холинэстеразой вместо ацетилхолина и блокировать ее, предохраняя тем самым ацетилхолин от разрушения. Прозерин, как и другие антихолинэстеразные средства, нельзя использовать для ослабления действия таких препаратов, как дитилин и декаметоний. Эффект в таком случае может быть обратным. Как уже говорилось, это зависит от механизма действия дитилина и декаметония. Именно поэтому знания о типе механизма действия курареподобных средств имеют важное практическое значение.

«ЖИВАЯ ФАБРИКА»

В поисках «субстанции X»

История этого открытия ведет свое начало с 1929 года. Американский ученый Хенч наблюдал за одним из больных, который страдал ревматоидным артритом. К несчастью, этот человек заболел еще и желтухой. Неожиданно в разгар заболевания желтухой у больного наступило резкое улучшение течения артрита. Это наблюдение натолкнуло ученого на мысль о том, что функциональные изменения суставов у больных ревматоидным артритом могут подвергнуться обратному развитию. Оказалось, что улучшение течения ревматоидного артрита отмечается и в период беременности.

Хенч считал, что во всех аналогичных случаях проявляет свое действие какое-то неизвестное химическое вещество. Условно он назвал его «антиревматической субстанцией X». Были предприняты интенсивные поиски этой загадочной субстанции. Испытанию подвергались вещества, о которых было известно, что их концентрация в крови повышается при беременности и желтухе. При этом особое внимание обратили на гормоны.

Вскоре выяснилось, что желтуха и беременность оказывают благоприятное влияние не только на течение ревматоидного артрита, но и на некоторые другие заболевания, например бронхиальную астму. После этого «субстанцию X» стали рассматривать как вещество, специфичное для целой группы заболеваний. Необходимость установления ее природы стала особенно настоятельной.

В 1938 году Хенч познакомился с ученым Кендаллом, который в то время проводил исследования по выделению различных физиологически активных веществ из надпочечников (небольших желез, расположенных над почками и вырабатывающих гормоны). Хенч и Кендалл не раз обсуждали различные гипотезы о природе антиревматической субстанции. Во время одной из встреч Кендалл рассказал Хенчу о выделенном им из надпочечников веществе гормональной природы, которое позднее было названо кортизоном. Испытания этого вещества на животных показали, что оно повышает устойчивость организма к различным сильным воздействиям: холоду, физическому напряжению, брюшнотифозной вакцине и т. д.

После разговора с Кендаллом Хенч вспомнил о своих наблюдениях, в которых он отмечал благоприятное действие брюшнотифозной вакцины на течение ревматоидного артрита. Он задумался о том, нет ли какой-нибудь связи между отмеченным им явлением и повышением устойчивости организма к брюшнотифозной вакцине под влиянием полученного Кендаллом нового вещества.

Хенч решил проверить, как влияет новое вещество на больных ревматоидным артритом. Это решение ученого подкреплялось тем обстоятельством, что еще ранее он отмечал у больных ревматоидным артритом слабость, быструю утомляемость — явления, которые характерны для недостаточной гормональной функции надпочечников.

Между решением Хенча об испытании кортизона и его исполнением прошло семь лет. Эта задержка была обусловлена второй мировой войной, а также чрезвычайной трудностью получения кортизона в больших количествах, которые были необходимы для проведения испытаний. Лишь к 1948 году химиками были разработаны соответствующие усовершенствования, которые дали возможность синтезировать препарат

в количестве, достаточном для клинических испытаний. 21 сентября того же года одному из больных ревматоидным артритом была сделана первая инъекция кортизона. Эффект превзошел все ожидания: кортизон оказался той самой «антиревматической субстанцией X», которую так долго и упорно отыскивал доктор Хенч. За это открытие ему была присуждена Нобелевская премия.

Кортизон, применение которого совершило переворот в лечении ревматоидного артрита, образуется в надпочечниках. Они представляют собой два небольших тела, весом 5—8 г, расположенных у верхнего края почек. Каждый надпочечник состоит из двух частей, совершенно различных по своей природе: центральной (мозговое вещество) и покрывающей ее со всех сторон наружной части, которая иначе еще называется корой надпочечника. Обе части надпочечника являются железами, вырабатывающими гормоны.

Мозговое вещество надпочечника выделяет гормон адреналин. Это вещество обладает многосторонним влиянием на организм, которое мобилизует его для активной деятельности: увеличивается частота и сила сокращений сердца, повышается кровяное давление, растет работоспособность мышц, повышается обмен веществ и т. д. Кора надпочечников вырабатывает более десяти веществ гормональной природы. В их числе — и кортизон. Не случайно надпочечники называют «живой фабрикой» гормонов!

Большое семейство

К настоящему времени из коры надпочечников выделено более 40 стероидных соединений. Термином «стероид» обозначают вещества, основой молекулы которых является определенная кольцевая система. Она носит название циклопентофенантрена. Каждый углеродный атом этой структуры имеет свой условный номер. Значительная часть полученных стероидных соединений является биологически неактивной, другие — обладают способностью в той или иной степени оказывать гормональное действие. По своему действию на организм стероидные соединения коры надпочечников делятся на три группы.

Соединения первой группы оказывают специфическое действие на обмен углеводов и белков. Они получили название глюкокортикоидов. Все соединения этой группы имеют общность химического строения. У 11-го углеродного атома циклопентофенантреновой структуры они имеют атом кислорода, а у 17-го — группу ОН. К такого рода веществам принадлежит кортизон, химическую формулу которого вы видите на обложке.

Вторую группу стероидных веществ, выделенных из коры надпочечников, составляют соединения, которые слабо действуют на обмен углеводов и белков, но проявляют сильное избирательное влияние на обмен солей и воды, в первую очередь на соотношение содержания в организме натрия и калия. Указанные стероидные соединения получили название минералокортикоидов. Среди них наибольшее значение принадлежит альдостерону.

Разграничение между глюкокортикоидами и минералокортикоидами не является абсолютным. Альдостерон, например, помимо основного действия на обмен солей, проявляет также некоторое влияние на углеводный обмен, хотя значительно более слабое по сравнению с кортизоном.

В третью группу стероидных веществ коры надпочечников входят соединения, которые по химическому строению и характеру влияния на организм тождественны или близки к половым гормонам. Одни из них обладают действием мужских половых гормонов, другие — женских. При этом веществ, обладающих действием мужских половых гормонов, образуется значительно больше. Именно поэтому при некоторых заболеваниях коры надпочечников у женщин появляются мужские половые признаки, например растут борода, усы и т. п.

Тщательное изучение веществ, оттекающих с кровью из надпочечников, показало, что кортизона среди них нет. В то же время надпочечники в большом количестве выделяют соединение, которое отличается от кортизона только тем, что у 11-го углеродного атома вместо кислорода имеется гидроксильная группа ОН. Это соединение получило название гидрокортизона. Оно обладает таким же влиянием на организм, что и кортизон.

Дальнейшие исследования показали, что из большого количества активных соединений, обнаруженных учеными в коре надпочечников, только незначительная часть выделяется в кровь. Из глюкокортикоидов надпочечники выделяют в кровь уже упомянутый гидрокортизон, из минералокортикоидов — альдостерон. Кроме этих двух соединений, выделяется еще одно вещество — кортикостерон. Если гидрокортизон влияет, главным образом, на углеводный и белковый обмен, а альдостерон на обмен солей, то кортикостерон занимает между ними как бы промежуточное положение. Он обладает выраженным действием на обмен солей, углеводов и белков.

Три названных соединения — гидрокортизон, альдостерон и кортикостерон — способны устранить основные нарушения, вызванные в организме при удалении коры надпочечников. Очевидно, они и являются основными жизненно важными гормонами, выделяемыми корой надпочечников.

Поступление в кровь гормонов коры надпочечников зави-

сит от регулирующего влияния гормона другой железы организма. Эта железа расположена в головном мозгу и называется гипофизом. Она выделяет адренокортикотропный гормон. Это сложное белковое вещество, молекулярный вес которого около 20 000. Действующая часть гормона состоит из 39 аминокислот. Адренокортикотропный гормон усиливает выработку всех гормонов коры надпочечников, но особенно сильно он влияет на гидрокортизон. Зависимость между гидрокортизоном и адренокортикотропным гормоном является двусторонней. Повышенное содержание в крови гидрокортизона тормозит выработку адренокортикотропного гормона. Таким образом, выражаясь языком кибернетики, можно говорить о системе обратной связи.

Почему?..

Открытие способности кортизона излечивать ревматоидный артрит вызвало стремительный поток исследований, количество которых все увеличивается. Оказалось, что не только этот недуг поддается лечению кортизоном. К списку болезней, при которых помогал кортизон, прибавлялись все новые и новые заболевания. В настоящее время кортизон применяется для лечения острого и хронического ревматизма, подагры, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, ряда кожных и глазных заболеваний и т. д. Все это вызвало большой интерес к изучению механизма его действия.

Как уже указывалось, кортизон является глюкокортикоидом. Это значит, что он влияет, главным образом, на обмен углеводов и белков. Кортизон, например, повышает содержание сахара в крови, ускоряет распад белков и препятствует их синтезу. В значительно меньшей степени он влияет на обмен солей. Тем не менее он способен вызывать задержку выделения из организма солей натрия и хлора и усиливать выделение калия. Однако, несмотря на огромное число исследований, посвященных изучению действия кортизона на обмен веществ, в настоящее время механизм этого влияния еще не выяснен.

Подмечено, что кортизон обладает противовоспалительным действием. А воспаление тканей, как известно, является основным патологическим процессом при ревматоидном артрите и некоторых других заболеваниях. Однако вопрос о том, почему кортизон оказывает противовоспалительный эффект, продолжает оставаться открытым.

Одно время получила распространение гипотеза о том, что нарушение функции коры надпочечников является причиной болезней, излечивающихся кортизоном. Кортизон как бы восполняет потребности тканей, недостаточно обеспеченных гор-

монами коры надпочечников. Полагали, что недостаток гормонов коры надпочечников может быть вызван либо уменьшением их образования, либо повышенными запросами тканей.

В связи с этим отмеченное Хенчем улучшение течения ревматоидного артрита при желтухе и беременности приписывали повышению выработки гормонов коры надпочечников.

Однако экспериментальных доказательств в подтверждение приведенной теории слишком мало. Таким образом, почему беременность и желтуха улучшают течение ревматоидного артрита, остается неизвестным. Ответ на этот вопрос должны дать дальнейшие исследования.

Успехи и неудачи

Сразу же после того, как были открыты лечебные свойства кортизона, встал вопрос о способах его получения в больших количествах. Первоначально этот препарат изготавливался из желчи крупного рогатого скота. Содержащееся в желчи вещество, так же, как и кортизон, имело циклопентофенантроновую структуру. Это соединение после соответствующей переделки в ходе химических реакций превращалось в кортизон. Однако при таком способе кортизон получался в очень незначительных количествах и стоил чрезвычайно дорого. В то время даже опытные химики утверждали, что нет и никогда не будет возможности получать кортизон в количествах, достаточных для научных и клинических целей.

Несмотря на столь пессимистические прогнозы, выход был все-таки найден. После долгих поисков, которые настойчиво велись разными группами ученых, удалось установить, что источником для синтеза кортизона могут быть вещества, содержащиеся в ряде растений. Вначале для этой цели использовался мексиканский ямс, а затем и восточноафриканское алоэ. Были разработаны новые усовершенствованные методы синтеза кортизона. Все это позволило в значительной степени преодолеть трудности производства препарата, которые ранее казались неразрешимыми.

Начавшееся широкое применение кортизона в клинике выявило и ограничения для лечебного применения этого средства. Оказалось, что препарат очень часто вызывает серьезные осложнения. Дело в том, что разница между лечебной и токсической дозой кортизона, которая называется шириной терапевтического действия, очень мала. В ряде случаев она может вообще практически стираться. Поэтому осложнения, вызываемые кортизоном, очень разнообразны. К ним относятся язва желудка, диабет, повышение кровяного давления и т. д.

Это заставило врачей более серьезно относиться к вопросу о необходимости его применения, взвешивать все «за» и «против».

За открытием каждого нового лекарственного средства обычно следуют поиски других, более эффективных, безопасных или более простых и дешевых веществ с таким же действием. В данном случае поиски велись интенсивнее, чем обычно. Это было связано с рядом факторов. Во-первых, кортизон открыл совершенно новое направление в лечении некоторых болезней. Во-вторых, он вызывал много осложнений. В-третьих, кортизон было очень трудно и дорого получать.

Поскольку зависимость между адренокортикотропным гормоном, вырабатываемым гипофизом, и гормонами коры надпочечников была хорошо известна, попытка применить адренокортикотропный гормон для лечения вместо кортизона явилась вполне обоснованной. Адренокортикотропный гормон увеличивает образование гормонов коры надпочечников, о чем мы уже говорили выше. При этом, главным образом, возрастает количество тех гормонов, действие которых аналогично эффекту кортизона. Проведенное клиническое испытание показало, что адренокортикотропный гормон помогает при тех же заболеваниях, что и кортизон.

Вначале получение адренокортикотропного гормона также вызывало большие затруднения. На первых порах он добывался из гипофиза убитых свиней в очень малых количествах. Тщательные исследования показали, что гипофизы других животных, как, например быков и баранов, могут дать значительно большие количества нужного вещества.

Одновременно с этим совершенствовались и методы его выделения из гипофиза. Трудность заключалась в том, что в гипофизе наряду с адренокортикотропным гормоном содержатся и другие гормоны. В первое время применение адренокортикотропного гормона вызывало, например, появление темных пятен на коже. Оказалось, что осложнение было следствием загрязнения адренокортикотропного гормона другим гормоном, который стимулирует образование пигмента и также выделяется гипофизом. Пришлось усовершенствовать способы очистки препарата. В настоящее время адренокортикотропный гормон наряду с кортизоном занял прочное место в лечении многих болезней.

Лечебный эффект, подобный эффекту кортизона, был обнаружен еще у одного гормона, циркулирующего в крови организма человека. Речь идет об уже упоминавшемся нами гидрокортизоне. Очень незначительное химическое различие между кортизоном и гидрокортизоном практически почти не сказывается на их лечебном эффекте.

Кортизон, гидрокортизон, а также адренокортикотропный гормон похожи друг на друга как по характеру действия, так

и по вызываемым осложнениям. В то же время врачи нуждались в лекарствах с меньшим побочным действием. И снова им на помощь пришли ученые.

Изменяя молекулу

Поиски новых кортизоноподобных средств начались с попыток установить зависимость между строением молекулы кортизона и его лечебным эффектом. Шаг за шагом химики изменяли расположение группировок, присоединенных к основной циклопентофенантроновой структуре кортизона. Оказалось, что лечебные свойства кортизона очень тесно связаны со строением его молекулы. Основные части молекулы кортизона, от которых зависит его противоревматическое действие, — это: кетогруппа при 3-м углеродном атоме, кислород или гидроксильная группа при 11-м углеродном атоме, кетогруппа при 20-м углеродном атоме, гидроксильные группы при 17 и 21-м углеродных атомах и, наконец, двойная связь между 4 и 5-ми углеродными атомами.

Достаточно изменения одной из перечисленных групп, чтобы лечебные свойства кортизона исчезли. В качестве примера можно привести гормон кортикостерон. Различие между кортикостероном и кортизоном заключается в гидроксильной группе в положении 17, присутствующей у кортизона и отсутствующей у кортикостерона. Этого оказалось достаточно для того, чтобы кортикостерон перестал обладать лечебными свойствами, хотя в то же время он мог вызвать любое осложнение, характерное для кортизона.

Это обстоятельство натолкнуло ученых на мысль о том, что возможно и обратное положение. А именно: можно рассчитывать на получение вещества, которое даст максимальный лечебный эффект с минимальными нежелательными последствиями.

В 1954 году, спустя 6 лет после открытия лечебных свойств кортизона, многочисленные попытки химиков синтезировать кортизоноподобные средства, наконец увенчались успехом. Было создано два новых соединения — преднизон и преднизолон. Их лечебное действие оказалось в 3—4 раза сильнее, чем у кортизона. Помимо этого, такие осложнения, как отеки, прибавка в весе, гипертония, часто наблюдаемые при использовании кортизона, при применении новых препаратов возникали очень редко. Столь значительное изменение в лечебном эффекте было получено за счет минимальных изменений химического строения кортизона — в замещении двух атомов водорода двойной связью в положении 1—2. Преднизолон отличается от преднизона тем, что в 11-м положении кислород заменен на гидроксильную группу.

Дальнейшие поиски привели к обнаружению соединений еще более активных, чем эти два. Оказалось, что введение в молекулу кортизона иона фтора и метильной группы резко усиливает их противовоспалительные свойства. Одно из соединений такого типа — дексаметазон — оказалось действующим в 30—35 раз сильнее, чем кортизон.

Все полученные кортизоноподобные препараты имеют сложное строение. Заветная цель ученых — получить препарат такого же действия, как кортизон, но со значительно более простым строением, пока еще не достигнута. Как только изменяется сложная основа строения кортизона — циклопентофенантреновое ядро — лечебные свойства препарата сразу же исчезают. Однако поиски в этом направлении продолжают.

ЦЕЛЕБНЫЙ ЯД

От древнего мира до наших дней

Пчелиный яд — старинное народное лечебное средство. Еще в глубокой древности его использовали во многих странах мира. Основой для применения яда пчел в качестве лекарства служили наблюдения над целебным действием случайных ужалений пчелами. Кроме того, привлекло внимание то обстоятельство, что пчеловоды, которые часто подвергаются ужалениям пчел, никогда не болеют такими болезнями как, например, ревматизм или подагра.

Авторы почти всех древних медицинских книг считали продукты, получаемые от пчел, ценными лечебными средствами. Так, например, знаменитый врач древности Гиппократ писал, что медовый напиток успокаивает кашель и обладает мочегонным действием. Убитые, высушенные и растертые в порошок пчелы входили в состав многих лекарств. Зола сожженных пчел с медом употреблялась в виде мази при некоторых заболеваниях глаз. Раздавленные пчелы, смешанные с медом, использовались в качестве болеутоляющего средства при зубной боли и т. д.

Одно из наиболее распространенных убеждений заключалось в том, что ужаления пчел могут излечивать ревматизм и подагру. По сохранившемуся преданию, Карл Великий, который болел подагрой, был излечен от нее благодаря ужалению пчелами.

Впервые достаточно убедительное научное обоснование лечения пчелиными ужалениями получило в конце XIX века благодаря трудам австрийского ученого Терча. Он сам стра-

дал ревматизмом. Случайные ужаления пчел послужили причиной его исцеления. Это самонаблюдение, а также излечение нескольких сотен больных, позволило сделать Терчу вывод о том, что пчелиный яд является прекрасным специфическим средством против ревматизма. Всякий истинный ревматоидный артрит, по мнению Терча, может быть излечен пчелиными укусами при условии, если болезнь еще не вызвала необратимых анатомических изменений суставов.

Терч обнаружил, что больные ревматоидным артритом значительно менее чувствительны к пчелиному яду, чем здоровые люди. При артритах не ревматоидного характера, возникающих вследствие сифилиса, туберкулеза, гонореи, снижения чувствительности к пчелиному яду не происходит. Наоборот, больные сифилитическими, туберкулезными и гонорейными артритами часто реагируют на пчелиные ужаления более сильно, чем здоровые люди, а лечение ужалениями таких больных не только не дает эффекта, но даже может вызвать обострение процесса. Это использовалось Терчем в тех случаях, когда надо было отличить ревматоидный артрит от сифилитического или туберкулезного. Снижение чувствительности к пчелиным укусам при ревматоидном артрите подтверждало мнение Терча о том, что яд пчел является специфическим средством при этой болезни.

Исследования Терча привлекли внимание многих врачей. Однако в конце XIX и начале XX века этот метод лечения применялся очень редко, что объяснялось трудностью его использования.

Важным шагом в развитии лечения пчелиным ядом явилось приготовление из него препаратов, пригодных для подкожного введения. Первые опыты показали, что новые препараты вполне эффективны при лечении ревматоидного артрита. Однако их использование вызывало побочное действие: выраженную красноту, опухоль и болезненное жжение в месте инъекции. Соответствующая очистка препаратов пчелиного яда позволила значительно ослабить эти явления. Постепенно применение очищенных препаратов начало вытеснять лечение с помощью ужалений пчел. Доступность и удобство использования этих препаратов привело к тому, что начиная с конца 30-х годов, многие врачи включились в разработку вопросов лечения пчелиным ядом. В результате было получено большое количество данных о положительном действии яда при самых различных заболеваниях: ревматоидных артритах, воспалениях периферических нервов, подагре, ряде кожных заболеваний, проказе, бронхиальной астме, сухом плеврите и т. д. К настоящему времени наилучшие результаты лечения препаратами пчелиного яда отмечены при ревматоидном артрите, подагре, невралгиях,

Подозрительное сходство

Действие пчелиного яда на организм человека, на первый взгляд, является довольно простым. Каждому по собственному опыту известно, что место, в которое ужалила пчела, краснеет, отекает, в нем появляется резкая жгучая боль. Иногда даже 5—10 одновременных пчелиных ужалений вызывает лишь местную реакцию, ограниченную участком ткани, в который поступил пчелиный яд. 100—200 пчелиных ужалений вызывают тяжелое заболевание, которое заставляет пострадавшего слечь на несколько дней в постель. При этом в первое время после ужалений человек испытывает головокружение, тошноту, слюнотечение, обильное выделение пота. Затем появляются рвота, боли в животе, понос. Может даже наступить потеря сознания. Позднее повышается температура, в моче обнаруживается пигмент крови гемоглобин. 500 и более одновременных ужалений обычно вызывают смерть, которая чаще всего наступает в результате паралича нервного центра, управляющего дыханием.

Чувствительность человека к пчелиному яду крайне изменчива. Наибольшая она у женщин, детей и пожилых. Есть люди, у которых реакция на пчелиный яд чрезвычайно повышена. Достаточно одного пчелиного ужаления, чтобы у них появилось общее недомогание, резкая головная боль, сыпь по всему телу, рвота, понос, значительное повышение температуры. С другой стороны, у некоторых пчелиный яд вызывает очень слабую реакцию.

Особенно интересно то обстоятельство, что люди, работающие с пчелами в течение длительного времени, могут легко переносить одновременные ужаления большого количества пчел. Иногда наблюдались даже случаи ужаления пчеловодов тысячью пчел без всяких симптомов отравления. Связано это с тем, что у лиц, часто подвергающихся пчелиным ужалениям, вырабатывается иммунитет к яду пчел. В их крови появляются особые белковые частицы (антитела), которые нейтрализуют действие пчелиного яда.

Подтверждается это весьма простыми и убедительными опытами. Исследователи брали две пробирки, в одну наливали сыворотку крови пчеловода, длительно работавшего на пасеке, и смешивали ее с раствором пчелиного яда. В другой пробирке раствор пчелиного яда смешивали с сывороткой крови человека, никогда не подвергавшегося ужалениям пчел. После этого обе смеси вводились подопытным животным. Выяснилось, что сыворотка крови пчеловода способна нейтрализовать токсическое действие пчелиного яда, а сыворотка крови человека, которого никогда не жалили пчелы, не оказывала такого влияния.

Было замечено, что пчелиный яд, помимо непосредственной реакции, связанной с укусом пчелы, вызывает довольно разностороннее благотворное влияние на организм человека. Он способен улучшать общее состояние больного, повышать работоспособность, способствовать хорошему сну и аппетиту. Пчелиный яд может повышать количество гемоглобина, уменьшать свертываемость крови. Он улучшает деятельность сердечной мышцы, снижает повышенное кровяное давление. По свидетельству некоторых исследователей, пчелиный яд способен уменьшать количество холестерина в крови, играющего важную роль в развитии атеросклероза.

Как уже отмечалось, пчелиный яд издавна применяется для лечения целого ряда заболеваний. Когда ученые сталкиваются с лекарствами, которым приписывается благотворный эффект при многих заболеваниях самого различного характера, они всегда имеют в виду две возможности. Либо в основе действия лекарства лежит какой-либо универсальный защитный механизм, либо сведения об эффекте лекарства при некоторых заболеваниях являются ошибочными и связаны с недостаточно точными наблюдениями. В отношении пчелиного яда этот вопрос еще окончательно не решен. С одной стороны, существующая в настоящий момент практика применения пчелиного яда при некоторых заболеваниях является пока недостаточно обоснованной. С другой стороны, уже намечились пути для установления определенного универсального механизма благотворного действия пчелиного яда.

Мы уже говорили, что среди заболеваний, при которых помогает пчелиный яд, можно отметить такие, как ревматоидный артрит, ревматизм, бронхиальная астма, воспалительные заболевания глаз, воспаления периферических нервов. Ученые обратили внимание на то, что при этих же болезнях оказывает благотворное действие кортизон и адренокортикотропный гормон. Причина подозрительного сходства стала предметом специальных исследований. Оказалось, что пчелиный яд вызывает усиленную выработку гормонов коры надпочечников. На основании этих данных можно предположить, что повышенное образование гормонов коры надпочечников под влиянием яда пчел является своего рода кортизонотерапией, которая и обуславливает лечебный эффект. Именно поэтому пчелиный яд и кортизон помогают примерно при тех же самых заболеваниях.

Подтверждение указанной гипотезы, очевидно, будет тесно связано с выделением действующего начала пчелиного яда. Это позволит провести точные эксперименты, пользуясь определенным химическим веществом, а не сложной смесью, которую представляет собой пчелиный яд.

Как получают целебный яд

Пчелиный яд является продуктом секреторной деятельности специальных желез пчелы. При ужалении пчела ударом брюшка вонзает острие жала в кожу. Ритмически сокращаясь, мускулатура жала проталкивает его все глубже и глубже в кожу. Одновременно яд через канал жала нагнетается в образовавшуюся ранку. При попытке пчелы улететь жалящий аппарат ее вместе с резервуаром яда, ядовитой железой и последним узлом нервной цепочки отрывается от ее брюшка и остается на коже, причем мускулатура жала продолжает сокращаться, а яд нагнетается в кожу вплоть до полного опорожнения резервуара.

Пчелиный яд представляет собой бесцветную, очень густую жидкость с резким характерным запахом, напоминающим запах меда, и горьким жгучим вкусом. Яд имеет высокое содержание сухого вещества (до 41%), на воздухе он быстро твердеет. В сухом виде пчелиный яд не теряет своих основных свойств в течение длительного времени.

Пчелиный яд для изготовления лечебных препаратов получается разными способами. Самый простой из них заключается в следующем. Пинцетом берут пчелу за крылышки или за грудь, при этом она стремится ужалить и на жале появляется маленькая капелька пчелиного яда. Эту капельку можно получить, прикоснувшись к жалу чистым стеклом или фильтровальной бумагой. Некоторые рекомендуют выдергивать пинцетом жало вместе с ядовитым пузырьком и ядовитыми железами, которые после высушивания растирают в порошок. Пчелиный яд можно добыть и следующим простым способом: широкогорлую стеклянную банку до краев наполняют дистиллированной водой, покрывают плотно натянутой животной перепонкой. На эту перепонку высаживают пчел, которые, ощущая бархатистую поверхность животной пленки, прокалывают ее своими жалами. При этом яд изливается в воду. Собрав нужное количество яда, воду выпаривают.

Получают пчелиный яд еще и путем воздействия на пчел парами эфира, вызывающими раздражение насекомых, в результате которого они выпускают жало и капельку яда.

Лечение пчелиным ядом проводится либо посредством ужаления пчелы, либо препаратами пчелиного яда. Последние применяются в виде подкожных и внутрикожных инъекций или втираний в кожу.

При лечении ужалением пчелу берут за спинку пинцетом или пальцами и приближают брюшком к намеченному месту. Жало пчелы во время лечебных сеансов удаляется через час. К этому времени прекращаются сократительные движения жалящего аппарата, и весь яд успевает из него выделиться.

Места ужалений и их количество зависят от вида заболевания и индивидуальных особенностей больного. Больным полиартритом, проводится, например, 25 пчелужалений за сеанс, главным образом в область пораженных суставов.

Препараты пчелиного яда представляют собой либо водные и масляные растворы яда, либо мази и эмульсии из него. Пчелиный яд при приеме через рот не оказывает действия, так как он разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта. В соответствии с этим его вводят подкожно, внутримышечно и наружно. Наружный способ введения заключается во втирании мази, содержащей яд, который всасывается через кожу. Имеется также способ введения пчелиного яда в организм с помощью ионофореза. Ионы пчелиного яда проникают при этом через кожу при помощи постоянного тока.

Загадка остается загадкой...

Препараты пчелиного яда представляют собой растворы натурального яда, являющегося сложной смесью различных активных и неактивных веществ. Указанное обстоятельство говорит о том, что, несмотря на многовековое использование пчелиного яда как лекарства, исследования этого природного продукта находятся пока на ранних стадиях своего развития. Они не достигли еще такого уровня, когда бы применялось чистое действующее начало яда. В настоящее время известно, что в состав пчелиного яда входит чрезвычайно много веществ различной природы. Сюда относятся белки, многие свободные аминокислоты (цистин, лизин, аргинин, гликокол, аланин, метионин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, гистидин, серин, триптофан, лейцин, изолейцин), нуклеиновые кислоты (дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая), жиры, стероидоподобные вещества, муравьиная, соляная и ортофосфорная кислоты, магний, медь и др.

Белковая часть пчелиного яда является его наиболее важным компонентом. Это следует из того, что ферменты желудочно-кишечного тракта, разрушающие белки — пепсин и трипсин, — полностью инактивируют яд пчел. Указанный факт служит существенным доказательством белковой природы активного начала пчелиного яда. Специально проведенные исследования позволили выделить из пчелиного яда биологически активное белковое вещество с молекулярным весом 3500. Этот белок получил название — мелиттин. С ним связаны многие фармакологические свойства пчелиного яда, способность растворять красные кровяные шарики, сокращать гладкие и поперечно-полосатые мышцы, снижать кровяное давление, вызывать воспаление в месте введения и др.

Мелиттин устойчив к низкой и высокой температуре — кипячение и замораживание почти не изменяют его свойств.

Выделение мелиттина явилось важным шагом в деле изучения природы пчелиного яда. Необходимо, однако, еще доказать, что именно это вещество обуславливает терапевтический эффект пчелиного яда. Если это подтвердится, то можно попытаться предсказать будущую историю исследований пчелиного яда. Вначале, очевидно, будет установлено точное химическое строение мелиттина. Затем (так же, как это произошло с кураре и многими другими природными соединениями) ученые синтезируют вещества аналогичного строения с таким же действием на организм человека, как и яд пчел. Изменяя строение исходной структуры, возможно, удастся получить вещества еще более активные, чем действующее начало пчелиного яда.

Все это, естественно, может быть сделано только в том случае, если лечебное действие яда нельзя будет заменить действием другого, более активного или более удобного для применения, средства. Может, например, оказаться, что терапевтический эффект пчелиного яда полностью зависит от повышенной секреции гормонов коры надпочечников и что он аналогичен эффекту кортизонотерапии. В этом случае адренкортикотропный гормон, возможно, полностью вытеснит из практики пчелиный яд.

Каким окажется продолжение многовековой истории применения пчелиного яда в медицине, покажет будущее. А пока что загадка его лечебного действия остается загадкой...

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Решающее слово в создании лекарственных средств по рецептам природы принадлежит химии. С ее помощью ученые вначале узнают строение природного соединения, а затем так изменяют его молекулу, что оно оказывается еще лучшим лекарством, чем было прежде. Прогресс химии лекарственных веществ достиг к настоящему времени такого уровня, что по желанию людей свойства даже сложных природных соединений могут измениться в нужную сторону.

Иллюстрацией сказанного может служить история получения препаратов, увеличивающих образование белка в организме. Эти лекарства необходимы для лечения истощенных, ослабленных больных, перенесших тяжелые заболевания или операции. Основой для их возникновения послужило наблюдение о том, что мужской половой гормон — тестостерон способен увеличивать синтез белка в организме. Однако применять препарат для указанной цели было нельзя. Это связано с тем, что мужской половой гормон, стимулируя образование

белка, одновременно резко влияет на половую сферу организма. Перед учеными встал вопрос: а нельзя ли так изменить строение тестостерона, чтобы его действие на половую сферу практически отсутствовало, а влияние на белковый обмен сохранялось? Чтобы ответить на это, были синтезированы сотни соединений, которые с разными вариациями повторяли строение тестостерона.

Биологическое испытание полученных соединений дало возможность найти соответствующие закономерности между строением тестостерона и многообразным характером его действия на организм. В результате ученые создали целый ряд препаратов, которые стимулируют образование белка и почти не влияют на половую сферу организма.

Можно было бы привести много аналогичных примеров, свидетельствующих о широких возможностях в деле создания новых целебных средств на основе рецептов, щедро предоставляемых нам природой. Эти возможности становятся реальностью благодаря могуществу химии, позволяющей переделывать молекулы природных соединений.

Создание нового препарата, даже по «готовому» рецепту природы, является очень сложным и трудоемким процессом. От первого замысла ученого до широкого применения новое лекарство проходит большой путь, который включает в себя три основных звена: синтез вещества, исследование его действия на животных, испытание его эффекта в клинике.

Ежегодно во всех лабораториях мира создаются тысячи соединений, которые начинают этот сложный путь. К финишу, однако, приходят очень немногие. Из 5—10 тысяч вновь синтезированных веществ обычно только 100—150 успешно проходят испытания на животных. Тщательная проверка в клинике позволяет отобрать из этих соединений лишь 2—3 препарата, которые и получают путевку в жизнь. Таким образом, только одно из 3—5 тысяч соединений имеет шансы стать лекарством. Отсюда видно, что за каждым новым лечебным препаратом стоят многолетние творческие поиски разных специалистов: химиков, фармакологов, врачей. Об их нелегкой работе мы и хотели рассказать читателям...

