



Лекарства из растений

Доктор химических наук, академик
Г.А.Толстик,
доктор химических наук
Э.Э.Шульц

Камфара, морфин, таксол...

Говоря о лекарственных препаратах как индивидуальных химических веществах, необходимо определить происхождение этих веществ. Большая часть известных препаратов — это вещества, полученные методами органического синтеза из компонентов природных углеводородов, например нефти. На втором месте — лекарства, продуцируемые микроорга-

низмами (в том числе антибиотики). На третьем — препараты, исходные вещества для которых выделяют из растений, то есть растительные метаболиты и их производные.

Подход к таким лекарствам из растений может быть различным. Их можно использовать в том виде, в каком их производит матушка-природа. К ним относятся камфара, известная человечеству уже несколько тысячелетий, морфин, который до сих пор используют в качестве обезболивающего средства, таксол, широко применяемый в химиотерапии опухолей, и другие вещества. Расскажем о них чуть подробнее.

В Средние века вездесущие арабские купцы завезли в Европу белое пахучее

вещество, которое они называли «камфар». Вероятно, камфара стала первым растительным метаболитом, полученным человеком в химически индивидуальном виде. В Китае и Японии ее уже в глубокой древности выделяли с помощью примитивной технологии из древесины камфарного дерева. Описано три вида этого дерева, произрастающих в Южном Китае, Японии и на Тайване, — из них добывают D-камфару. Поиски новых природных источников привели к пихте — ее ветки содержат эфирное масло, из ключевого компонента которого, борнилацетата, не слишком сложно получить камфару. Хотя пихтовая камфара имеет L-конфигурацию (то есть это оптический антипод японской), она также обладает

нужными лечебными свойствами. У нас в стране ее получали из пихты, а потом оказалось, что камфара есть и в полынях. Эфирные масла полыней черной, морской и белоземельной более чем наполовину состоят из L-камфары. Специальные исследования показали, что в качестве медицинского препарата можно использовать не только оптически активные право- и левовращающие изомеры, но и их рацемическую смесь. Уже в XIX веке медики знали, что камфара — прекрасный стимулятор центральной нервной системы. Ее применяют при острой и хронической сердечной недостаточности, коллапсе, угнетении дыхания, при отравлениях снотворными препаратами и наркотиками.

Морфин выделили из опия в 1803 году, и он стал первым и основным представителем наркотических анальгетиков (обезболивающих средств). У таксола история менее древняя, но не менее интересная. Его получили из экстракта коры тихоокеанского тиса и начали активно исследовать как противораковый препарат в 1975—1976 годах. Чуть позже, когда выяснилось, что он связывается с белком тубулином и предотвращает образование микротрубочек, которые ответственны за образование веретена деления в клетке (иными словами, останавливает деление), стало понятно, что это принципиально новое лекарство. Появление таксола в онкологии произвело микрореволюцию: это вещество позволило по-новому понять цитотоксическое действие и открыло путь к созданию новых средств химиотерапии рака.

Довольно быстро обнаружилось, что трансформация природных молекул — это путь к усилению природой активности, к снижению нежелательных побочных эффектов и к появлению абсолютно новых полезных свойств. В качестве примера можно привести уже упомянутый канцеростатик таксол, модификация молекулы которого позволила получить почти 1500 новых активных структур. Десяток из них, без сомнения более удачных по сравнению с исходным веществом, уже проходит клинические испытания.

Часто бывает, что даже растительные метаболиты, не имеющие никаких полезных лечебных свойств, химики все-таки используют как исходные вещества для модификации. Потрясающий пример — ситостерол, добываемый из побочных продуктов производства целлюлозы или из соевого масла. В знаменитом справочнике М.Д.Машковского «Лекарственные средства» вы найдете более 50 так называемых препаратов стероидной природы, и все это производные ситостерола.

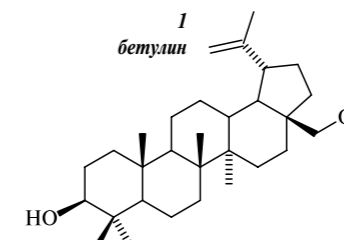
В институтах Сибирского отделения РАН, в частности в Новосибирском институте органической химии (НИОХ)

Н.Н.Ворожцова, давно исследуют растительное богатство Сибири. Еще в 60—80-х годах прошлого века в лаборатории лесохимии получили данные о составе скипидаров и живиц хвойных деревьев (живица — смолистая густая масса, выделяющаяся из разрезов коры), выделили новые соединения и установили их структуру. Фактически была заложена база для создания лекарств из метаболитов растений. В 1996 году в институте организовали отдел химии природных и биологически активных соединений, который сейчас работает в тесной связи с другими химическими и фармакологическими подразделениями — это необходимо для эффективного и успешного поиска лекарств. Кстати, для продуктивной работы в НИОХе пришлось реанимировать учрежденные еще Н.Н.Ворожцовым экспедиции, которые выявляли ареалы и заготавливали растения — продуценты перспективных веществ.

Источник всех препаратов, разрабатываемых в лаборатории, — индивидуальные вещества, полученные из растений флоры Сибири. Только за последние десять лет работы на животных было протестировано около тысячи новых препаратов, с применением более 60 физиологических тестов. В результате сегодня у нас есть большой список веществ-кандидатов в препараты с 15 видами фармакологического действия. И все это из деревьев, трав и кустарников, которые растут вокруг нас.

Береста и смола

Начнем с березы. Ее береста толщиной 2—3 мм содержит до 30% чудесного вещества бетулина (рис. 1). Эта молекула привлекает внимание исследователей многих стран. Синтезированные



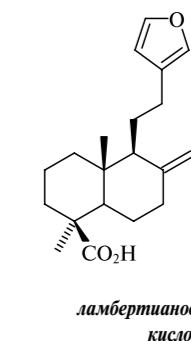
за рубежом производные бетулина сейчас проходят там клинические испытания в качестве противораковых и противовирусных средств. У нас также разработаны технологии получения этих соединений, но есть и другие, не менее интересные его производные. Например, «Бетамид» — первый в мире корректор токсических эффектов цитостатиков, которые применяют в химиотерапии. Восстановление организма после химиотерапии — проблема очень серьезная, поскольку препараты, убивающие раковые клетки, наносят немалый урон и самому организму. «Бетамид»

обладает также антиоксидантным и противовоспалительным действием, поэтому его можно применять и во многих других случаях.

Еще одно производное бетулина отлично борется с вирусом, в том числе с ВИЧ-инфекцией (условное название такого потенциального лекарства «Бетулавир»). Он не только более активен против вируса СПИДа, чем применяемый сейчас «Азидотимидин», но и к тому же малотоксичен и не дает побочных эффектов. Сырьевые ресурсы исходного вещества бетулина безграничны, а среди его производных есть и другие соединения, которые могли бы стать лекарством против ВИЧ-инфекции. Совместно с ГНЦ ВБ «Вектор» мы провели обширные исследования, и в результате на нашей полке стоит несколько веществ — кандидатов в анти-ВИЧ-препараты, полученных как из бетулина, так из других метаболитов растений. Остается вопрос: как пройти клинические исследования и получить разрешение, чтобы эти препараты попали к больным?

Но это еще не все. Из бетулина также синтезированы производные, которые применяют для лечения заболеваний печени, для профилактики и лечения вирусных гепатитов, а также перспективные средства для лечения рака. А есть еще листья березы. Из них можно получить бетулафилиентриол, а он легко превращается в протопанаксадиол, который сейчас извлекают из женьшеня. Это соединение сейчас успешно проходит клинические испытания как препарат от рака (канцеростатик). Между тем из тонны сухих листьев можно было бы получить до десяти килограммов активного вещества, и оно стоило бы куда дешевле, чем полученное из женьшеня.

Перейдем к кедру сибирскому. Наверное, первое, что вспомнится всем, — кедровый орех, но химиков интере-



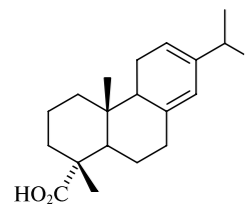
суют другие части растения. Когда-то в старину в Сибири использовали как общеукрепляющее средство водный отвар хвои кедра. И не зря, поскольку хвоя и ветви кедра содержат ламбертиановую кислоту (рис. 2). Из одной тонны сухих

отходов лесозаготовки можно извлечь до 30 килограммов этого дитерпеноида, на основе которого получится прекрасный препарат, улучшающий память, регулирующий общее и психическое состояние человека. После трансформации ламбертиановой кислоты получается обезболивающее, которое не уступает по эффективности опиоидным анальгетикам. Его главное преимущество — отсутствие привыкания.

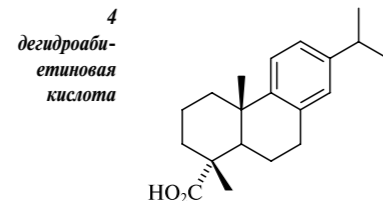
Кора кедровая также преподнесла немало сюрпризов. Наверное, все слышали про «французский парадокс» — во Франции много и вкусно едят, но при этом французы меньше других болеют атеросклерозом и инфарктом миокарда. Считается, что причина в красном вине, которое в этой стране пьют почти каждый день. В нем содержится повышенное количество ресвератрола, исследованию фармакологической активности которого посвящены целые тома. Сейчас полагают, что ресвератрол нужно также использовать для создания препаратов для лечения лейкоз, рака молочной железы и карциномы шейной зоны. Где взять это вещество? Зарубежные фирмы разработали его полный химический синтез, что сразу повышает стоимость конечного препарата. Между тем кора кедровая сибирского, как оказалось, содержит более 5% смеси ресвератрола и его производных. А ведь кора — это обычный отход лесозаготовки и производства кедровой древесины.

Вряд ли найдется много растений, которые дали бы человеку столько же полезных химических веществ, как сосна. Уже не первый век используют живицу сосны, состоящую из монотерпеноидов и дитерпеновых кислот (их называют смоляными). Монотерпены отделяют, и получают скипидары, а смоляные кислоты составляют основу канифоли. Конечно, деревья для этого не рубят. Скипидар и канифоль извлекают из пней, оставленных на лесозаготовках. Их выкорчевывают, превращают в щепу и экстрагируют бензином — это стандартная операция в заготовке леса. Сегодня компоненты скипидаров все больше используют для приготовления лечебных средств, а канифоль целиком уходит в резинотехническую, бумажную и полимерную промышленность.

Такое широкое применение смоляных кислот не могло не натолкнуть на мысль поискать среди их производных фармакологически перспективные вещества. Успехи не заставили себя ждать. В сосновой живице оказалось довольно



много левопимаровой кислоты (рис. 3), на основе которой химиками синтезировали целую библиотеку новых веществ. Пожалуй, самая интересная находка среди них — соединение, понижающее кислотность желудка и не уступающее по противоязвенному действию известному омепразолу. Кстати, мировой объем реализации подобных препаратов составляет миллиарды долларов США, и большинство их Россия закупает. Есть еще один пример — зарубежные специалисты получили из канифоли дегидроабетиновую кислоту (рис. 4) и создали



на ее основе еще один противоязвенный препарат, «Экабел». У нас тоже есть технология получения подобного препарата, равно как и других интересных производных этой кислоты. В библиотеке синтезированных нами веществ есть эффективные противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые средства.

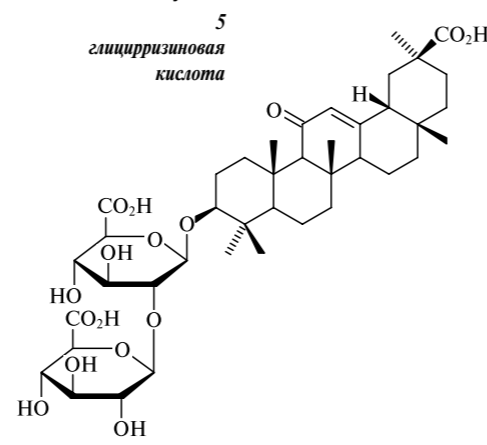
Надо сказать еще об одном открытии, значение которого трудно переоценить. Из компонентов скипидаров с помощью каталитических методов получили обширный класс соединений, среди которых наши фармакологи обнаружили вещества антипаркинсонического действия. Это действительно открытие, поскольку для лечения тяжелой болезни Паркинсона используют практически единственный препарат — леводопа. Если повезет, то появится и новый, под названием «Диол».

Аптекарские травы

О полезных веществах, которые получают из лесных деревьев, можно рассказывать долго. Справедливости ради надо немного сказать и о травах. Начнем со сладких солодок, три вида которых произрастают в сибирских, приволжских и приуральских регионах России. Солодку с древности употребляют как лечебное средство, и это документально зафиксировано. Богатейшую культуру применения корня солодки накопили народы Азии — она включена в древние китайские и тибетские травники. В Древней Греции «сладкий скифский корень гликея» также был важнейшим лечебным средством, а благодаря арабским врачам раннего Средневековья, в том числе Авиценне солодка проникла в Европу.

Исследования второй половины XX показали, что одно из действующих

активных веществ солодки — глицирризиновая кислота (рис. 5). Она помогает при болезни Аддисона, действует как противовоспалительное, обезболивает, антиаллергическое, антисклеротическое, иммуноотропное и противовирусное средство. Солодка содержит много активных соединений, но нет сомнения, что еще одно — глицирретовую кислоту — ожидает большое будущее. Ее производное, которое мы синтезировали (структурный аналог противовоспалительного препарата CDDO, проходящего за рубежом клинические испытания), показало отличную активность.



В свое время в 80-х годах уфимская школа химиков синтезировала нескольких сотен новых производных глицирризиновой кислоты. Это стало важным направлением в фармакологии, и в результате появилось не одно хорошее лекарство. Но потенциал глицирризиновой кислоты еще не исчерпан. Тогда же, 30 лет назад, было доказано, что она образует комплексы с действующим веществом лекарства, тем самым повышая его активность и позволяя существенно снизить терапевтическую дозу. Часто у таких комплексов с известными лекарствами даже появляются новые полезные свойства.

Согласитесь, что это интереснейший, совершенно новый подход для создания низкодозных препаратов. Многие активные субстанции благодаря ему обрели бы другую жизнь. Кстати, как выяснилось, подобные комплексы могут образовывать не только метаболит солодки, но и полисахариды — в частности арабиногалактан.

Вот, например, известный препарат симвастатин, снижающий уровень холестерина в крови. Если его назначают, то обычно уже для постоянного пожизненного приема, а между тем это лекарство (как и все его аналоги) совсем небезобидное. Если же сделать комплекс симвастатина с глицирризиновой кислотой, то необходимая доза снижается в 3—5 раз, и такой препарат обладает меньшими побочными эффектами. Поскольку наша страна закупает симвастатин на сотни миллионов долларов, то легко

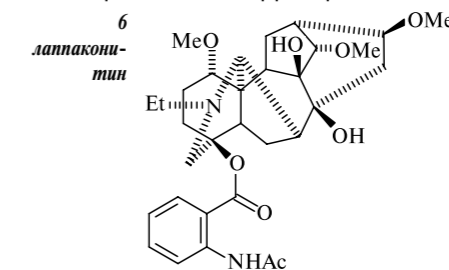
подсчитать, сколько можно сэкономить, наладив производство комплексного «Симваглизина». А главное — его смогут принимать больше людей, для которых сейчас этот препарат недоступен из-за высокой цены или побочных эффектов.

Еще один замечательный пример — комплекс глицирризиновой кислоты с широко известным нифедипином. Обычный нифедипин — тоже препарат постоянного приема для людей с повышенным давлением (он регулирует и деятельность сердечной мышцы). Метаболит солодки чудесно изменил свойства нифедипина. Требуемого понижения давления удается достичь с дозой, уменьшенной в десять раз, причем одновременно с упомянутым действием на сердечную мышцу. Если же дозу снизить в 29 раз, то лекарство не понижает давление, однако у него появляется антиаритмическое действие. Кроме того, комплекс в отличие от исходного препарата растворим в воде, а это открывает возможности для создания внутривенной лекарственной формы. Когда требуется скорая помощь, это бывает необходимо.

Второй комплексобразователь, полисахарид арабиногалактан, тоже дает очень интересные результаты и наверняка тоже приведет к новым препаратам. Например, его комплекс с нестероидными противовоспалительными средствами — индометацином и ибупрофеном — позволяет снизить дозу последних в 10—20 раз и уменьшить побочные эффекты. А побочные эффекты в данном случае — это язва желудка. Такой же замечательный эффект дают комплексы с транквилизаторами диазепамом и медазепамом: в сочетании с арабиногалактаном можно уменьшить дозы соответственно в два и десять раз. Нерастворимый в воде антиаритмик амиодарон в виде комплекса делается растворимым и становится более удобным для применения.

Невозможно рассказать обо всех группах активных веществ из растений, но о растительных алкалоидах упомянуть необходимо. Здесь первенство принадлежит исследователям узбекского Института химии растительных веществ — они провели огромный объем фундаментальных исследований и описали, какие растения СССР выделяют алкалоиды. А еще они нашли путь создания из них лекарственных препаратов. После первых же наших экспедиций по Алтаю оказалось, что многие из описанных узбекскими исследователями алкалоидсодержащих растений встречаются и у нас, а значит, мы также имеем практически неограниченный ценнейший запас этих веществ. Особенно интересны акониты, два вида которых продуцируют дитерпеновый алкалоид лаппаконитин (рис. 6). Этот метаболит примечателен тем, что из

него совместными усилиями знаменитой научной школы химика С.Ю. Юнусова и медика-кардиолога Е.И. Чазова когда-то был создан и успешно применяется и сегодня антиаритмический препарат аллапинин. «Лечебные» виды аконитов распространены в России настолько широко, что препаратами на основе лаппаконитина мы можем обеспечить весь мир. Только на территории Южного



Урала без ущерба для экологии можно заготавливать тысячи тонн корня аконита, что даст десятки тонн целевого алкалоида. Причем лаппаконитин — это стартовое соединений, а его синтетические трансформации, как показывают предварительные исследования, дадут в несколько раз менее токсичные и более активные антиаритмики.

Препараты из опилок

Дальше речь пойдет о препаратах из лиственницы, а в этой сфере несомненный приоритет принадлежит химикам Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ СО РАН). Его долгое время возглавлял академик М.Г. Воронков, много лет бывший в первой пятерке мировых рекордсменов по числу научных публикаций (ему в этом году исполнится 90 лет). Михаил Григорьевич с учениками выполнил огромные циклы экспериментальных работ, в которых, в частности, была открыта разнообразная физиологическая активность органических производных кремния и на основе силатранов созданы препараты для лечения самых различных заболеваний. Но это синтетические вещества не природного происхождения. В институте же немалый интерес проявляют и к лекарствам на основе природных растительных метаболитов.

Два вида лиственницы занимают в Восточной Сибири миллионы квадратных километров. Сибирская целлюлозно-бумажная промышленность впервые в мире освоила технологию получения высококачественной целлюлозы из древесины лиственницы. А в ходе лесозаготовки и переработки ежегодно получают миллионы кубометров коры, ветвей, щепы, опилок. В Иркутском институте химии впервые обнаружили, что из отходов древесины можно выделять высокоактивный антиоксидант дигидрохверцетин. Сегодня он стал стандартом антиоксидантной активно-



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

сти, а биологически активные добавки на его основе продаются в каждой аптеке.

На самом деле отходы древесины (щепы, сучья, опилки) дают не одно, а два замечательных вещества. Одна тонна отходов выдает технологу от трех до пяти килограммов флавоноида дигидрохверцетина и несколько десятков килограммов полисахарида арабиногалактана (о нем шла уже речь раньше). Это ценнейшее вещество, к сожалению, миллионы тонн сжигают в промышленных печах.

Между тем сотрудниками Иркутского института химии совместно с Научно-исследовательским институтом гриппа уже создан препарат «Араглин», содержащий оба эти компонента лиственницы. «Араглин» обладает иммуномодулирующей, антиоксидантной, детоксицирующей, гепато- и гастропротекторной активностью, он хорош для профилактики и лечения респираторных и вирусных инфекций.

Кора лиственницы содержит и другие ценные вещества: фенолокислоты, флавоноиды, антоцианиды. Из них можно получить если не лекарства, то биологически активные добавки, которые ничуть не хуже, но при этом несравнимо дешевле импортных аналогов. Конечно, правильно было бы, если бы гниющая на лесоповалах и сжигаемая кора лиственницы стала источником важных лечебных средств. Тем более что для многих доступных метаболитов отработана технология производства и даже проведены необходимые испытания активности.

Чтобы решить эти задачи, представляется разумным создать на базе сибирских институтов РАН и РАМН, некоторых вузов и клиник, а также Сибирского филиала Росздравнадзора, Сибирский центр по разработке новых лекарственных препаратов. Тогда можно было бы соединить всю цепочку разработок — от лабораторного синтеза до технологических регламентов и от первичных фармакологических и полных доклинических исследований до клинических испытаний. Это наверняка резко сократило бы время внедрения наших лекарств, большинство из которых до сих пор лежит на полке.

В подготовке статьи также принимали участие доктор химических наук Н.Ф. Салахутдинов и доктор биологических наук Т.Г. Толстикова

