



УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
ПОЛЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

И.А. Ильючик

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

специальность
«1 31 01 02 Биохимия»

Пояснительная записка
Теоретический раздел
Практические занятия
Литература
Вопросы к зачету
Учебная программа дисциплины

Пинск
ПолесГУ
2022

Электронный
учебно-методический комплекс

Рецензенты:

Судник А.Ф., ученый секретарь ГНУ "Институт экспериментальной ботаники имени В.Ф. Купревича Национальной академии наук Беларуси", кандидат биологических наук

Кароза С.Э., доцент кафедры зоологии и генетики УО "Брестский государственный университет", кандидат биологических наук, доцент

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебно-методический комплекс по дисциплине ”Биологически активные вещества“ представляет собой целостную совокупность разновидностей учебных материалов, необходимых для проведения всех видов занятий по данной дисциплине, являющейся одной из фундаментальных в подготовке студентов направления специальности 1 31 01 02 ”Биохимия“.

Целью учебной дисциплины является формирование у студентов системы представлений о многообразии биологически активных соединений и их роли в метаболизме растений, животных и человека.

Задачи учебной дисциплины:

- сформировать представления об основных классах биологически активных соединений;
- определить роль основных представителей каждого класса биологически активных соединений в эффективном функционировании живого организма, а также адаптации организма к эндогенным и экзогенным факторам;
- расширить кругозор будущих специалистов в предметной области биохимии;
- развивать эвристическое мышление у студентов на основе понимания биологической активности для поиска путей практического использования полученных знаний.

Изучение курса предусматривает чтение лекций, проведение практических занятий и сдачу зачёта.

В соответствии с учебными планами по дисциплине ”Биологически активные вещества“ предусмотрено всего: 108 часов, из них – 46 часов аудиторных (10 УСП), в том числе *лекционных* – 36 ч (26 л + 10 УСП), *практических занятий* – 10 ч.

Для проведения лекций, практических занятий, а также управляемой самостоятельной работы студентов используются ресурсы библиотеки, дистанционного обучения (MOODLE, TIMES и др. современные информационно-коммуникативные ресурсы).

Форма получения высшего образования на первой ступени – *дневная*.

Трудоемкость учебной дисциплины составляет *3 зачетные единицы*.

Формы текущей аттестации по дисциплине: устный и письменный опрос, тестирование, написание и защита рефератов. *Форма итогового контроля* знаний – зачет.

К сдаче зачета допускаются студенты, успешно выполнившие программу по дисциплине.

Контроль усвоения знаний: оценка учебных достижений студентов осуществляется по 10-балльной шкале, утвержденной Министерством образования Республики Беларусь, в соответствии с критериями оценки результатов учебной деятельности обучающихся в учреждениях высшего образования (Письмо Министерства образования Республики Беларусь от 28.05.2013 г. № 09-10/53-ПО).

Целью создания электронного учебно-методического комплекса (ЭУМК) является систематизация материала, необходимого для реализации требований образовательных программ и образовательных стандартов высшего образования.

В нем обозначены основные вопросы по изучаемому курсу, указана литература, необходимая для углубления и расширения объема знаний, полученных на лекциях и взятых из данного комплекса.

ЭУМК состоит из следующих разделов: пояснительной записки, теоретического и практического разделов, блока контроля знаний, вспомогательного раздела, в которых отражен весь объем материала, необходимого для квалифицированного проведения лекционных и практических занятий на высоком методическом уровне и объективной оценки полученных знаний.

Теоретический материал содержит разделы, в которых последовательно и логично выстроены и подробно изложены все основные положения дисциплины "Биологически активные вещества". Курс лекций содержит сведения об основных теоретических понятиях курса, о веществах первичного и вторичного синтеза, а также о практическом использовании биологически активных веществ. Теоретический раздел позволяет устранить пробелы в теоретическом материале и компенсировать дефицит качественной учебной литературы и существенно облегчить работу студентов.

Практический раздел содержит рекомендации студентам по подготовке к практическим занятиям, формулировки практических заданий. Темы и цели занятий по содержанию полностью соответствуют целям, задачам и тематическим разделам учебной программы и обеспечивают приобретение знаний и компетенций, способствуют формированию необходимых профессиональных умений и навыков.

В раздел контроля знаний отнесены контрольные материалы (вопросы к зачету), охватывающие весь учебный материал для проверки усвоения информации студентами.

Вспомогательный раздел содержит учебную программу, которая обеспечивает организацию учебного процесса, перечень учебной, учебно-методической литературы, справочные материалы, помогающие студентам в освоении учебной дисциплины "Биологически активные вещества".

Успешность изучения дисциплины обеспечивается за счет логики подачи материала, подбора и порядка тем практических занятий, системы форм контроля и качества учебной литературы.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

ПЛАН ЛЕКЦИЙ

Раздел 1 Теоретические основы раздела

- 1.1 Введение.
- 1.2 Классификации биологически активных соединений.

Раздел 2 Вещества первичного синтеза

- 2.1 Витамины.
- 2.2 Биологически активные аминокислоты.
- 2.3 Биологически активные пептиды, белки.
- 2.4 Гормоны.
- 2.5 Ферменты.

Раздел 3 Вещества вторичного синтеза

- 3.1 Фенольные соединения.
- 3.2 Алкалоиды.
- 3.3 Гликозиды. Терпены.
- 3.4 Биогенные амины. Индоламины.
- 3.5 Простагландины.
- 3.6 Полисахариды.
- 3.7 Каротиноиды. Кумарины. Хромоны.
- 3.8 Другие биологически активные соединения.

Раздел 4 Практическое использование БАВ

- 4.1 Выделение и очистка биологически активных веществ.
- 4.2 Активность биологически активных веществ.

РАЗДЕЛ 1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗДЕЛА

1.1 ВВЕДЕНИЕ

Выделение биологически активных веществ в особую группу соединений обсуждалось на специальной сессии медико-биологического отделения Академии медицинских наук СССР в 1975 году.

Биологически активные вещества имеют крайне разнообразные физиологические функции. По своему происхождению БАВ делятся на биогенные и абиогенные.

Биологически активные вещества (БАВ) – химические вещества, обладающие при небольших концентрациях высокой физиологической активностью по отношению к определённым группам живых организмов (в первую очередь – по отношению к человеку, а также по отношению к растениям, животным, грибам и пр.) или к отдельным группам их клеток. Физиологическая активность веществ может рассматриваться как с точки зрения возможности их медицинского применения, так и с точки зрения поддержания нормальной жизнедеятельности человеческого организма либо придания группе организмов особых свойств (таких, например, как повышенная устойчивость культурных растений к болезням).

БАВ – ферменты, гормоны, витамины, антибиотики, стимуляторы роста (ауксины, гиббереллины, кинины), гербициды, инсектициды, биогенные стимуляторы (содержащие некоторые дикарбоновые и гуминовые кислоты, аргинин, аммиак, микроэлементы), простагландины, нейромедиаторы, пирогены и т. д.

1.2 КЛАССИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Выделяют несколько групп биологически активных веществ: гормоны, феромоны, витамины, алкалоиды, антибиотики и др. Вещества, входящие в состав той или иной группы, могут иметь разное химическое строение, однако выполняют сходные функции. Именно поэтому в основе классификации БАВ лежит их биологическая роль, а не химическая природа.

Все БАВ разделяют: на эндогенные и экзогенные.

Эндогенные БАВ

К эндогенным БАВ можно отнести: белки, жиры, углеводы, аминокислоты, витамины, ферменты, гормоны, красители.

Белки – природные полимеры, молекулы которых построены из остатков аминокислот. По своему строению белки делятся на простые и сложные.

Протеины представляют собой простые белки. К ним относятся альбумины, глобулины, глютемины.

Протеиды относятся к сложным белкам, которые кроме белковых макромолекул содержат в своем составе небелковые молекулы. К ним относятся нуклепротеиды (кроме белка содержат нуклеиновые кислоты), липопротеиды (кроме белка содержат липиды), фосфолипиды (кроме белка содержат фосфорную кислоту).

Липиды – это сложная смесь органических соединений с близкими физико-химическими свойствами, которые участвуют в построении клеточных мембран. Являются обязательным компонентом клетки. Их общий признак – наличие в молекуле длинноцепочечных углеводородных радикалов и сложноэфирных группировок.

Углеводы образуются в растениях в пластидах в процессе фотосинтеза под действием квантов солнечной энергии из углекислого газа, воды, минеральных солей благодаря ассимиляции хлорофилла. По химическому строению углеводы делятся на моносахариды и полисахариды.

Аминокислоты – органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы. Они являются основным элементом для построения всех белков животных и растительных организмов.

Витамины – низкомолекулярные органические вещества, обладающие высокой биологической активностью и выполняющие роль биорегуляторов. Биологическая активность витаминов определяется тем, что они в качестве активных групп входят в состав каталитических центров ферментов или являются переносчиками функциональных групп. Жирорастворимые витамины хорошо растворяются в органических растворителях. К ним относятся витамины групп А, D, Е, F. Для таких витаминов характерно наличие в молекуле гидрофобных заместителей. Водорастворимые витамины хорошо растворимы в воде. К ним относятся витамины групп С, В и др.

Ферменты или энзимы – биокатализаторы белковой природы, ускоряющие обмен веществ в клетках и имеющие молекулярную массу от 15 000 до 1 000 000.

Фитогормоны – вещества, которые синтезируются в растениях в процессе обмена веществ, транспортируются по ним и способны вызывать ростовые или формативные эффекты (деформации), так называемые регуляторы роста и развития растений, или фиторегуляторы.

Лекарственные препараты являются биологически активными веществами эндо- или экзогенной природы, законодательно разрешенные для профилактики и лечения заболеваний человека. Эти вещества при определенных концентрациях должны оказывать четко выраженные бактерицидное, антисептическое, наркотическое, дезинфицирующее и другие действия.

Лекарственное средство состоит из лекарственного вещества (фармацевтической субстанции) и вспомогательных веществ, специфичных для каждой лекарственной формы, а также из первичной, вторичной упаковки (контейнера), листка-вкладыша (инструкции). Имеет четко установленный срок годности.

Лекарственное вещество (фармацевтическая субстанция) – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства или аптечного изготовления лекарственных средств. *Фармакологическая активность* –

способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

Фармакологическое средство (клинический образец) – это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, которые являются объектом клинических испытаний.

Лекарственный препарат – лекарственное средство в виде лекарственной формы. *Лекарственная форма* – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта. Любой лекарственный препарат характеризуется следующими показателями: *качество* – это совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, обеспечивающая их пригодность целевому назначению в соответствии с нормативными требованиями; *эффективность* – совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта, или восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции; *безопасность* – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью и эффективностью препарата по отношению к здоровью пациента или населения).

Галеновые препараты – группа лекарственных средств, получаемых из растительного сырья путём вытяжки (экстракции). Чаще всего это настойки (спиртовые или водно-спиртовые вытяжки) или экстракты (сгущенные вытяжки). Из растительного сырья готовят также водные вытяжки – настои или отвары, в том числе настои из нескольких видов растительного сырья – сборы, или чай. Так, например, в желчегонный чай входят в определённых пропорциях цветки бессмертника, листья вахты и мяты, плоды кориандра. В этих случаях химические компоненты нескольких растений действуют совместно, дополняя и усиливая лечебный эффект. Принимаются почти исключительно внутрь, что отличает их от новогаленовых препаратов.

Новогаленовые (максимально очищенные экстракционные) *препараты* – это фитопрепараты, содержащие в своем составе комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденный от балластных веществ. Почти полное отсутствие балластных веществ существенно отличает эту группу препаратов от галеновых препаратов. Новогаленовые препараты имеют следующие преимущества: повышенная стабильность препаратов; устранение побочного, вредного действия препарата; возможность применять препараты для инъекций.

Гормоны – биологически активные вещества, которые вырабатываются специализированными клетками, тканями и органами (прежде всего – железами внутренней и смешанной секреции) и оказывают воздействие на другие клетки, ткани и органы (мишени). Гормоны обнаружены у большинства многоклеточных организмов: животных, растений, грибов и др. Они участвуют в регуляции практически всех процессов жизнедеятельности, в том числе роста и индивидуального развития. Гормоны обладают высокой активностью – даже

в очень малых концентрациях они оказывают сильное воздействие на процессы, протекающие в организме.

Кроме гормонов в организме человека образуется и действует группа веществ, обладающих свойствами гормонов, так называемые *гормоноподобные вещества*. Наиболее важными среди них являются простагландины.

Простагландины являются производными С20-полиеновых (полиненасыщенных) жирных кислот. Они образуются в клетках всех органов и тканей организма человека за исключением эритроцитов. Это короткоживущие соединения, образующиеся в небольших количествах по мере надобности и оказывающие биологический эффект по месту своего образования. Простагландины обладают широким спектром биологического действия и очень высокой биологической активностью (миллионной доли грамма достаточно для проявления их эффекта). Различные простагландины могут оказывать на обменные процессы и функции тканей противоположные эффекты.

Экзогенные БАВ

К экзогенным можно отнести:

- *колины* – органические соединения, выделяемые высшими растениями через корневую систему, вызывающие угнетение низших растений;
- *фитонциды* – летучие органические соединения, выделяемые высшими растениями в атмосферный воздух, вызывающие гибель патогенных микроорганизмов;
- *антибиотики* – органические вещества - продукты жизнедеятельности микроорганизмов в процессе обмена веществ, выделяющиеся в окружающую среду или накапливающиеся внутри клетки, подавляющие или угнетающие другие виды микроорганизмов;
- *маразмины* – органические вещества, выделяемые микроорганизмами, вызывающие угнетение низших растений.

Воздействие одних живых организмов на другие за счет продуцирования БАВ называется **аллелопатией**.

Микотоксины – биологически активные вещества, вырабатываемые грибами (рода *Fusarium*, *Aspergillus* и др.) в процессе обмена веществ, которые выделяются в организм высших растений (злаковых) при их совместном развитии, и вызывающие заболевание последних. Опасность микотоксинов связана с их устойчивостью при хранении, термической обработке, способностью быстро распространяться в органах и тканях организма, вызывая ингибирование синтеза белка, поражение сердечнососудистой системы, клеток костного мозга, лимфатических узлов. Многие микотоксины обладают канцерогенными свойствами.

Душистые вещества – органические вещества, обладающие характерным приятным запахом.

Природные душистые вещества представляют сложные смеси различных веществ, чаще всего представлены эфирными маслами (розовое, гераниевое, лавандовое), экстрагированные из цветков растений. Душистые вещества используют для получения косметических и парфюмерных композиций. Как

правило, эти экстракты содержат сложные смеси различных веществ. Для получения стойких парфюмерных композиций необходимы стабилизаторы запаха. К природным стабилизаторам запаха относятся мускусные препараты.

Также БАВ классифицируют:

1. По действию на организм

С учетом взаимодействия с организмом БАВ разделяют как:

- *биоинертные*, которые не усваиваются организмом (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, кремнийорганические полимеры, поликарбонат и др.);
- *биосовместимые*, которые медленно растворяются или ферментируются в организме (спирт, полиэтиленоксид, водорастворимые эфиры целлюлозы и др.);
- *бионесовместимые*, которые вызывают поражение ткани организма (полиантрацены, некоторые полиамиды и многие др.);
- *биоактивные направленного действия* (винилин, полимеры в сочетании с лекарственными веществами).

Биоинертные и биосовместимые вещества широко используются в производстве лекарств как вспомогательные вещества, а также для получения тары, упаковочных и конструкционных материалов и др.

2. По токсичности

В зависимости от степени токсичности БАВ разделяют на: обычные вещества, сильнодействующие и ядовитые.

Проявление токсичности зависит от концентрации (дозы) БАВ, путей поступления в организм, чувствительности последнего, поведения БАВ в организме и других факторов (например, ядовитые вещества используются как лекарство в определенных дозах).

3. По происхождению

БАВ бывают природные и синтетические.

Природные БАВ образуются в процессе жизнедеятельности живых организмов. Они могут образовываться в процессе обмена веществ, выделяться в окружающую среду (*экзогенные*) или накапливаться внутри организма (*эндогенные*).

РАЗДЕЛ 2. ВЕЩЕСТВА ПЕРВИЧНОГО СИНТЕЗА

2.1 ВИТАМИНЫ

Витамины и антивитамины

Витамины – это пищевые незаменимые факторы, которые, присутствуя в небольших количествах в пище, обеспечивают нормальное развитие организма животных и человека и адекватную скорость протекания биохимических и физиологических процессов.

Структурные аналоги витаминов, называемые *антивитаминами*, обычно блокируют активные центры ферментов, вытесняя из него соответствующее производное витаминов (кофермент), и вызывают конкурентное ингибирование ферментов. К антивитаминам относят вещества, способные вызывать после введения в организм животных классическую картину гипо- или авитаминоза. Причины гипо- и авитаминозов у человека и животных обычно делят на экзогенные и эндогенные.

К *экзогенным* относят – недостаточное поступление витаминов или полное отсутствие их в пище; следовательно, недостаточное и неполноценное питание чаще всего является причиной развития экзогенных авитаминозов.

Эндогенными причинами, которые, по-видимому, являются более существенными, служат:

а) повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременность, лактация, тиреотоксикоз, кахексические заболевания и др.);

б) усиленный распад витаминов в кишечнике вследствие развития в нем микрофлоры;

в) нарушение процесса всасывания витаминов в результате поражения секреторной и моторной функций кишечника при заболеваниях пищеварительного тракта, когда относительная недостаточность витаминов развивается даже при полноценном питании;

г) болезни печени, поджелудочной железы, вызывающие закупорку общего желчного протока и сопровождающиеся нарушением всасывания жиров, продуктов их распада – жирных кислот и соответственно жирорастворимых витаминов; в этих случаях также развиваются вторичные, или эндогенные, авитаминозы.

Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах

Авитаминозы – болезни, возникающие при полном отсутствии в пище или полном нарушении усвоения какого-либо витамина. Известны так называемые *гиповитаминозы*, обусловленные недостаточным поступлением витаминов с пищей или неполным их усвоением. Практически у человека встречаются именно эти формы заболевания, т.е. состояния относительной недостаточности витаминов. В литературе описаны также патологические состояния, связанные с поступлением чрезмерно больших количеств витаминов в организм – *гипервитаминозы*. Эти заболевания встречаются

реже, чем гиповитаминозы. Многие расстройства обмена веществ при авитаминозах обусловлены нарушениями деятельности или активности ферментных систем, поскольку многие витамины входят в состав простетических групп ферментов.

История открытия витаминов

Важность некоторых видов еды для предотвращения определённых болезней была известна ещё в древности. Так, древние египтяне знали, что печень помогает от куриной слепоты (ныне известно, что куриная слепота может вызываться недостатком витамина А). В 1330 году в Пекине Ху Сыхуэй опубликовал трёхтомный труд «Важные принципы пищи и напитков», систематизировавший знания о терапевтической роли питания и утверждавший необходимость разнообразить рацион для поддержания здоровья.

В 1747 году шотландский врач Джеймс Линд, пребывая в длительном плавании, провел своего рода эксперимент на больных матросах. Вводя в их рацион различные продукты, он открыл свойство фруктов предотвращать цингу. В 1753 году Линд опубликовал «Трактат о цинге», где предложил использовать фрукты для профилактики цинги. Однако эти взгляды получили признание не сразу. Тем не менее, Джеймс Кук на практике доказал роль растительной пищи в предотвращении цинги, введя в корабельный рацион капусту, солодовое сусло и подобие цитрусового сиропа. В итоге он не потерял от цинги ни одного матроса – неслыханное достижение для того времени. В 1795 году лимоны и другие цитрусовые стали стандартной добавкой к рациону британских моряков. Это послужило причиной появления крайне обидной клички для матросов – лимонник. Известны так называемые лимонные бунты: матросы выбрасывали за борт бочки с лимонным соком.

Истоки учения о витаминах заложены в исследованиях российского ученого Николая Ивановича Лунина. Он скармливал подопытным мышам по отдельности все известные элементы, из которых состоит молоко: сахар, белки, жиры, углеводы. Мыши погибли. В сентябре 1880 года при защите своей докторской диссертации Лунин утверждал, что для сохранения жизни животного, помимо белков, жиров, углеводов и воды, необходимы ещё и другие, дополнительные вещества. Придавая им большое значение, Н. И. Лунин писал: «Обнаружить эти вещества и изучить их значение в питании было бы исследованием, представляющим большой интерес». Вывод Лунина был принят в штыки научным сообществом, так как другие ученые не смогли воспроизвести его результаты. Одна из причин была в том, что Лунин в своих опытах использовал тростниковый сахар, в то время как другие исследователи использовали молочный – плохо очищенный и содержащий некоторое количество витамина В.

В 1895 году В. В. Пашутин пришел к выводу, что цинга является одной из форм голодания и развивается от недостатка в пище какого-то органического вещества, создаваемого растениями, но не синтезируемого организмом человека. Автор отметил, что это вещество не является

источником энергии, но необходимо организму и что при его отсутствии нарушаются ферментативные процессы, что приводит к развитию цинги. Тем самым В. В. Пашутин предсказал некоторые основные свойства витамина С.

В последующие годы накапливались данные, свидетельствующие о существовании витаминов. Так, в 1889 году голландский врач Христиан Эйкман обнаружил, что куры при питании варёным белым рисом заболевают бери-бери, а при добавлении в пищу рисовых отрубей – излечиваются. Роль неочищенного риса в предотвращении бери-бери у людей открыта в 1905 году Уильямом Флетчером. В 1906 году Фредерик Хопкинс предположил, что помимо белков, жиров и углеводов пища содержит ещё какие-то вещества, необходимые для человеческого организма, которые он назвал «accessory food factors». Последний шаг был сделан в 1911 году польским учёным Казимиром Функом, работавшим в Лондоне. Он выделил кристаллический препарат, небольшое количество которого излечивало бери-бери. Препарат был назван «Витамайн» (Vitamine), от лат. *vita* – «жизнь» и англ. *amine* – «амин», азотсодержащее соединение. Функ высказал предположение, что и другие болезни – цинга, пеллагра, рахит – тоже могут вызываться недостатком определённых веществ.

В 1920 году Джек Сесиль Драммонд предложил убрать «е» из слова «Vitamine», потому что недавно открытый витамин С не содержал аминного компонента. Так «витамайны» стали «витаминами».

В 1923 году доктором Гленом Кингом было установлено химическое строение витамина С, а в 1928 году доктор и биохимик Альберт Сент-Дьёрди впервые выделил витамин С, назвав его гексуроновой кислотой. Уже в 1933 швейцарские исследователи синтезировали идентичную витамину С столь хорошо известную аскорбиновую кислоту.

В 1929 году Хопкинс и Эйкман за открытие витаминов получили Нобелевскую премию, а Лунин и Функ – не получили. Лунин стал педиатром, и его роль в открытии витаминов была надолго забыта. В 1934 году в Ленинграде состоялась Первая всесоюзная конференция по витаминам, на которую Лунин (ленинградец) не был приглашён.

В 1910-х, 1920-х и 1930-х годах были открыты и другие витамины. В 1940-х годах было расшифровано химическое строение витаминов.

Последний ныне известный витамин В12 открыт в 1948 году.

В 1970 году Лайнус Полинг, дважды лауреат Нобелевской премии – по химии 1954 г. и премии мира 1962 г., выпустил монографию «Витамин С и простуда» (англ. *Vitamin C and the Common Cold*), в которой на собственном опыте утверждал об эффективности больших доз витамина С в лечении ОРЗ.

В исследованиях, проведённых в XXI веке по принципам доказательной медицины, польза применения витамина С для лечения простудных заболеваний.

В 2015 году одна исследовательская группа обнаружила фатальное избирательное воздействие большой дозы витамина С на культивированные раковые клетки прямой кишки человека с двумя мутациями (KRAS или BRAF), а также на раковые клетки мышей с такими же мутациями.

Классификация витаминов

Современная классификация витаминов не является совершенной. Она основана на физико-химических свойствах (в частности, растворимости) или на химической природе, но до сих пор сохраняются и буквенные обозначения. В зависимости от растворимости в неполярных органических растворителях или в водной среде различают *жирорастворимые и водорастворимые витамины*. В приводимой классификации витаминов, помимо буквенного обозначения, в скобках указан основной биологический эффект, иногда с приставкой «анти», указывающей на способность данного витамина предотвращать или устранять развитие соответствующего заболевания; далее приводится номенклатурное химическое название каждого витамина.

Витамины, растворимые в жирах:

1. Витамин А (антиксерофтальмический); ретинол
2. Витамин D (антирахитический); кальциферолы
3. Витамин Е (антистерильный, витамин размножения); токоферолы
4. Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны

Витамины, растворимые в воде:

1. Витамин В1 (антиневритный); тиамин
2. Витамин В2 (витамин роста); рибофлавин
3. Витамин В6 (антидерматитный, адермин); пиридоксин
4. Витамин В12 (антианемический); цианкобаламин; кобаламин
5. Витамин РР (антипеллагрический, ниацин); никотинамид
6. Витамин Вс, В9 (антианемический); фолиевая кислота
7. Витамин В3 (антидерматитный); пантотеновая кислота
8. Витамин Н (антисеборейный, фактор роста бактерий, дрожжей и грибков); биотин
9. Витамин С (антискорбутный); аскорбиновая кислота
10. Витамин Р (капилляроукрепляющий, витамин проницаемости); биофлавоноиды.

Помимо этих двух главных групп витаминов, выделяют группу разнообразных химических веществ, из которых часть синтезируется в организме, но обладает витаминными свойствами. Для человека и ряда животных эти вещества принято объединять в группу *витаминоподобных*.

К ним относят: холин, липоевую кислоту, витамин В15 (пангамовая кислота), оротовую кислоту, инозит, убихинон, парааминобензойную кислоту, карнитин, линолевую и линоленовую кислоты, витамин U (противоязвенный фактор) и ряд факторов роста птиц, крыс, цыплят, тканевых культур.

Роль витаминов в обмене веществ

Витамин А (ретинол) отвечает за работу иммунной системы, производство гормонов и зрение. Недостаток витамина А грозит ослаблением остроты зрения и иммунитета, быстрым старением кожи, ухудшением процессов регенерации, гормональными нарушениями. Витаминами А богаты яйца, молоко, сыр, морковь, шпинат, лук.

Витамин В1 (тиамин) регулирует углеводный обмен в организме, работу нервной системы и сердца. При недостатке витамина В1 наблюдается нервное истощение, нарушения работы сердца и обмена веществ, отёки. Источниками витамина В1 являются зерновые культуры, зелёные овощи, субпродукты.

Витамин В2 (рибофлавин) отвечает за остроту зрения и регенеративные процессы. Недостаток витамина В2 характеризуется появлением незаживающих язв и ран, снижением остроты зрения в условиях плохого освещения, падением иммунитета. Витамином В2 богаты мясные продукты, молоко, дрожжи.

Витамин В5 – регулярное употребление витамина В5 в целях профилактики позволяет избежать мигрени и гипотонии, некоторых заболеваний печени, проблем с желудочно-кишечным трактом, психических заболеваний, язв и гастритов, многих болезней кожи и атеросклероза.

Витамин В6 участвует во множестве процессов в организме человека – он оказывает существенное положительное влияние на центральную нервную систему и процессы кроветворения, участвует в работе печени, а также в процессах расщепления и синтеза аминокислот, способствуя усвоению белка.

Витамин В12 (или по-другому, кобаламины) является водорастворимым витамином, оказывает огромное влияние на кроветворение в костном мозге, а также в усвоении организмом аминокислот.

Витамин С (аскорбиновая кислота) важен для нормального функционирования иммунной системы, образования соединительных тканей, кроветворения и производства гормонов. Без витамина С плохо усваивается железо. При недостатке витамина С человек часто болеет, имеет нездоровый цвет лица, организм его ослаблен. Огромное количество витамина С содержится в овощах и фруктах.

Витамин D (кальциферол) отвечает за формирование костной ткани, ногтей и зубов. Недостаток витамина D чреват рахитом, высокой вероятностью переломов, ослаблением зубных тканей, кариесом. Организм человека синтезирует витамин D под действием солнечных лучей, поэтому нужно проводить больше времени на свежем воздухе.

Витамин E (токоферол) известен своими омолаживающими свойствами. Он стимулирует деление и рост клеток, в результате чего организм омолаживается. Этот витамин особенно важен для беременных и кормящих женщин, чтобы плод правильно развивался, а уже рождённый малыш хорошо рос. К тому же, витамин E отвечает за работу нервной и мышечной системы, а также помогает усваиваться витамину А. Недостаток витамина E грозит быстрым старением организма, ранним появлением морщин, дистрофией плода у беременных женщин. Источниками витамина E являются растительные масла, особенно масло зародышей пшеницы, зерновые и бобовые культуры.

Витамин F включает в себя целый комплекс полиненасыщенных жирных кислот, которые играют незаменимую роль во многих важных

процессах, происходящих в организме человека. Эти полиненасыщенные жирные кислоты, в свою очередь, делятся на две группы: омега-3 и омега-6, хотя, попадая в организм человека, они легко могут преобразовываться друг в друга.

Витамин К (менадион) регулирует свёртываемость крови и отвечает за формирование костной ткани. При недостатке витамина К человек склонен к длительным кровотечениям, частым переломам, остеопорозу. Получить достаточное количество витамина К можно из шпината, листового салата, капусты, яиц.

Витамин N, или по-другому липоевая кислота, относится к витаминоподобным и водорастворимым веществам и оказывает на организм существенное влияние. Он обеспечивает защиту печени от токсинов, предупреждает ее ожирение.

Витамин Р немаловажную роль играет в тканевом дыхании, также оказывает антиоксидантное действие. К тому же, с его помощью в организме человека накапливается витамин С, который, в свою очередь, стимулирует деятельность эндокринных желез (надпочечников).

Витамин U является естественным веществом для организма человека, обладает способностью не только заживлять язвы на слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, но и повышать сопротивляемость слизистых к воздействиям агрессивных, неблагоприятных факторов. Благоприятно действует на пищеварительную функцию, нормализуя секрецию пищеварительных желез.

2.2 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Биологическая активность аминокислот. Заменяемые и незаменимые аминокислоты

Аминокислоты как основные составные части белков участвуют во всех жизненных процессах наряду с нуклеиновыми кислотами, углеводами и липидами. При попадании в живой организм аминокислоты сразу же включаются в биохимические процессы.

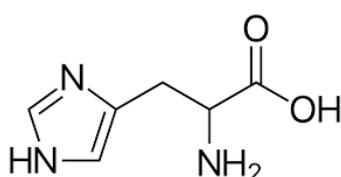
Многие α -аминокислоты синтезируются в организме, некоторые должны поступать в организм извне. Такие аминокислоты называются *незаменимые*: **лейцин, изолейцин, валин, лизин, метионин, триптофан, треонин и фенилаланин**; нередко к ним добавляют условно заменяемые – **тирозин и цистеин**. В целом, незаменимые аминокислоты используются во всех основных процессах организма.

Большинство α -аминокислот обладают широким спектром биологической активности. Так, лизин, треонин, фенилаланин, тирозин, аспарагин, глутамин, глицин, серин, аргинин являются исходными веществами для синтеза антител, гормонов, ферментов и других веществ. *Аланин* участвует в метаболизме сахаров и органических кислот. *Метионин, триптофан, лизин, аргинин* способствуют снижению уровня холестерина в крови, выведению тяжелых металлов из организма (*метионин, цистеин*), росту и восстановлению тканей (*гистидин, изолейцин, лейцин, глицин, серин,*

пролин). α -Аминокислоты служат источником энергии на клеточном уровне (валин, лейцин, изолейцин, глутамин). Серосодержащие аминокислоты – метионин, цистеин – являются донорами серы, достаточное содержание которой в организме способствует полноценному формированию волос, кожи и ногтей. Эти аминокислоты принимают участие в создании вторичной структуры белков за счет образования дисульфидных мостиков.

Аминокислоты – предшественники биогенных аминов: гистидин, тирозин, триптофан, глутаминовая кислота

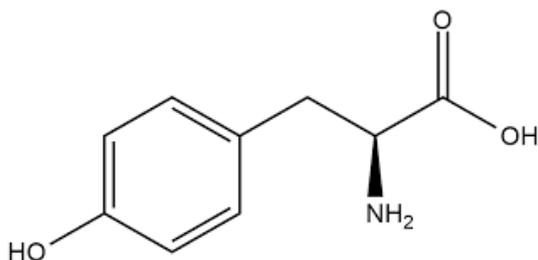
Гистидин (L- α -амино- β -имидазолилпропионовая кислота) –



аминокислота необходимая для синтеза гистамина, который влияет на скорость и качество иммунного отклика, сна, процесса пищеварения; используется для создания миелиновой оболочки, которая выступает в

качестве защитного барьера нервных клеток. В большом количестве содержится в гемоглобине; используется при лечении ревматоидных артритов, язв и анемии. Недостаток гистидина может вызвать ослабление слуха.

Тирозин (α -амино- β -(*p*-гидроксифенил) пропионовая кислота) –



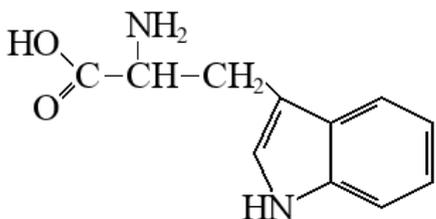
аминокислота, которая генерируется в теле человека за счет преобразования фенилаланина. Соединение встречается в сыре, курице, рыбе, молоке и продуктах с высоким содержанием белка.

Тирозин принимает участие в синтезе ряда важных для человеческого организма веществ, таких как:

- 1) норадреналин и адреналин – вещества, отвечающие за скорость реакции во время опасности, позволяющие подготовить тело к эффективной борьбе за жизнь;
- 2) гормоны щитовидной железы – принимают участие в обменных процессах;
- 3) дофамин – вещество, которое стимулирует нервные центры, отвечающие за чувство удовольствия, а также способствует улучшению памяти и моторики;
- 4) меланин – пигмент, обеспечивающий окрашивание кожи, волос и радужной оболочки глаз.

С обменом тирозина связаны некоторые известные наследственные заболевания: фенилкетонурия (избыточное количество тирозина отрицательно сказывается на развитии нервной системы), алкаптонурия (нарушено превращение гомогентизата в 4-малеилацетоацетат).

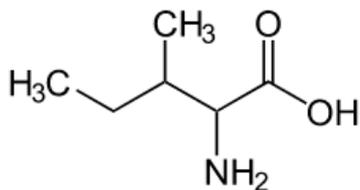
Триптофан (β -(β -индолил)- α -аминопропионовая кислота) –



гидрофобная аминокислота (содержит ароматическое ядро индола). Он является биологическим прекурсором серотонина (может

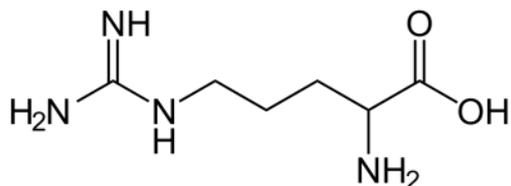
сахара в крови, ускоряет процесс регенерации и стимулирует выработку гормона роста. При повышении уровня эстрогена в организме способствует его уменьшению. Дефицит может развиваться у строгих вегетарианцев и вегетарианцев без адекватных источников белка; создаются условия для формирования анемии и увеличения отложения кальция в костную ткань. Избыток лейцина может увеличить концентрацию аммиака в крови. Чрезмерное потребление может вызвать состояние пеллагры.

Изолейцин (2-амино-3-метилпентановая кислота) – алифатическая α-аминокислота, входящая в состав всех природных белков. Участвует в энергетическом обмене. При недостаточности ферментов, катализирующих декарбоксилирование изолейцина, возникает кетоацидоз. Изолейцин – принимает участие в



метаболизме, производстве гемоглобина и регуляции энергии; основное действие направлено на улучшение обменных процессов в мышечных волокнах.

Аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота) – алифатическая основная α-аминокислота. Оптически активна, существует в виде L- и D-

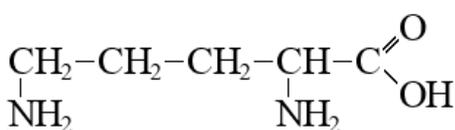


изомеров. L-Аргинин входит в состав пептидов и белков, особенно высоко содержание аргинина в основных белках – гистонах и протаминах (до 85 %).

Чрезмерное потребление аргинина иммунными клетками, которые обычно защищают мозг, является причиной возникновения болезни Альцгеймера, т.к. возникает дефицит аргинина.

Аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (в частности, в орнитиновом цикле млекопитающих и рыб). Он является субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами – от противовоспалительного до сосудистых эффектов (вазодилатация) и стимуляции ангиогенеза.

Орнитин – это заменимая, но необходимая для организма человека

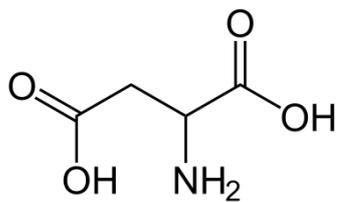


кислота. Ее синтезу и функции в организме напрямую связаны с другой заменимой аминокислотой – аргинином, из которого он производится и в которое сам преобразуется.

Однако, в отличие от аргинина, орнитин не входит в состав белковых соединений. Вместе с аргинином орнитин причастен к продуцированию соматотропного гормона, ответственного как за рост в высоту (детей и подростков), так и за анаболические процессы – то есть синтез протеинов, следовательно, увеличение мышечной массы. Крайне важна роль орнитина в выводе аммиака, возникающего в организме в результате метаболизма азота. Он участвует в производстве ряда веществ: полиаминов спермидина и спермина, путресцина, присутствующих в клеточных ядрах самых разных

человеческих органов и участвующих в молекулярных взаимодействиях с ДНК и РНК.

Аспартам (аспарагиновая кислота, аминокантарная кислота, аминокантандиовая кислота, 2-аминокантандиовая кислота) – алифатическая аминокислота. Встречается во всех организмах в свободном виде и в составе белков. Аспарагиновая кислота необходима для получения пиримидиновых



нуклеотидов и некоторых аминокислот. Кроме того, выполняет роль нейромедиатора в центральной нервной системе. Аспарагиновая кислота и аспарагин являются критически важными для роста и размножения лейкозных клеток при некоторых видах лимфолейкоза.

S-Аденозилметионин (адеметионин) – это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. *S*-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метионинаденозилтрансферазой [ЕС 2.5.1.6]. В клетке участвует в таких метаболических путях, как трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование. И хотя эти анаболические реакции идут во многих тканях организма, большая часть *S*-аденозилметионина образуется в печени.

Обмен аминокислот с разветвленной цепью. Катаболизм аминокислот с разветвленной цепью: лейцина, изолейцина и валина – преимущественно осуществляется не в печени, а в мышечной и жировой тканях, в почках и ткани мозга. Сначала все три аминокислоты подвергаются трансаминированию с α -кетоглутаратом под действием одного общего и специфического фермента – аминотрансферазы аминокислот с разветвленной цепью (КФ 2.6.1.42) с образованием соответствующих α -кетокислот. Последующее окислительное декарбоксилирование α -кетокислот приводит к образованию ацил-КоА-производных.

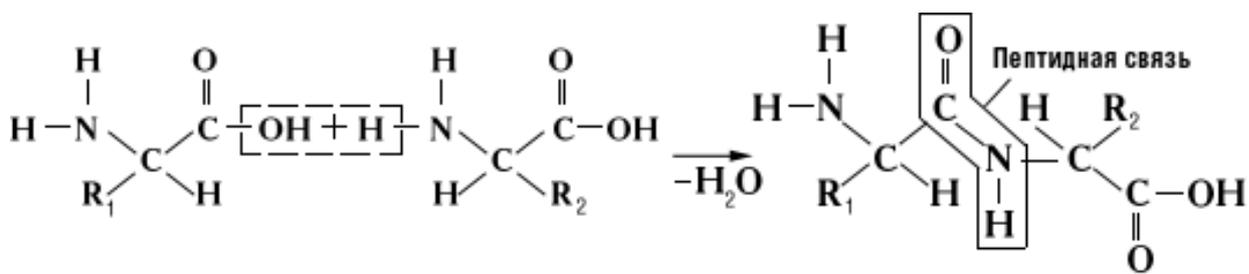
2.3 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПЕПТИДЫ

Пептиды. Роль пептидов в процессах жизнедеятельности.

Глутатион

Пептиды – это цепочечные молекулы, содержащие от двух до ста остатков аминокислот, соединенных между собой амидными (пептидными) связями. В результате реакции поликонденсации аминокислот можно получить соединения, составленные из многих аминокислотных остатков с очень высокими молекулярными массами. Такие соединения называют *полипептидами*, а группировки в них $-\text{CO}-\text{NH}-$ *пептидными связями*.

Образование пептидной связи представляет собой отщепление молекулы воды от присоединяющихся к друг другу карбоксильной группы и аминогруппы (Рисунок 1).



R_1 и R_2 - части молекулы, к-рые у разных аминокислот различны

Рисунок 1. – Образование пептидной связи

Пептидная связь, характерная для первичной структуры белков, не является полностью **одинарной**. Её длина составляет **0,132 нм**, что является средним значением между истинной одинарной связью C-N (0,149 нм) и истинной двойной связью C=N (0,127 нм).

Пептидная связь имеет **плоскую структуру (планарная связь)**, т. е. все четыре атома (C, N, O, H) лежат в одной плоскости, и характеризуется определённой жёсткостью, т. е. отсутствием вращения вокруг C_α -N связи. Вращение возможно вокруг N- C_α и C_α -C связей (Рисунок 2).

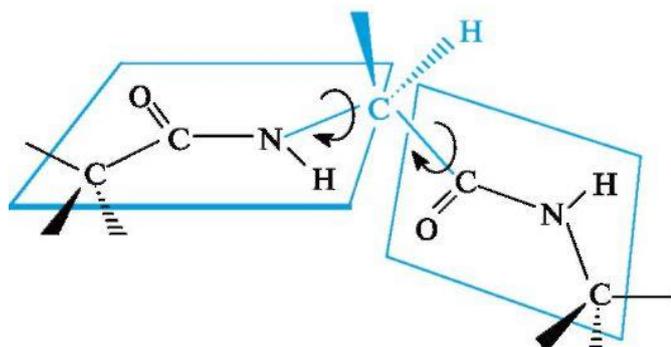
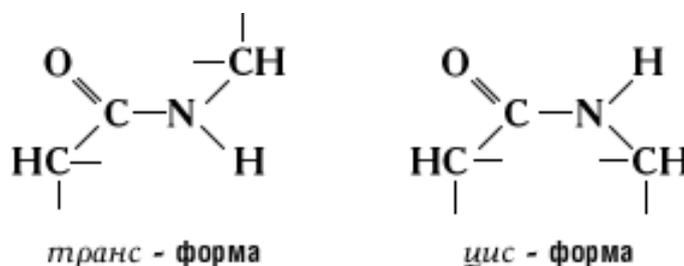


Рисунок 2. – Структура пептидной связи

Атом кислорода карбоксильной группы и атом водорода аминогруппы могут находиться в **цис-** или **транс-** положении относительно связи -C-N-:



Процесс образования пептидной связи является **эндергоничным**, т.е. требует затраты энергии.

За последние годы число пептидов, найденных в живых системах, сильно возросло. Согласно современным представлениям о классификации веществ пептидной и белковой природы, их принято делить на:

- 1) олигопептиды (короткие пептидные цепочки, содержащие от 2 до 10

аминокислотных остатков);

2) пептиды (цепочки из 10–20 аминокислотных остатков);

3) полипептиды (пептидные цепи, содержащие более 20 аминокислотных остатков, но не превышающих 50);

4) белки (полипептидные цепи, состоящие более чем из 50 аминокислотных остатков).

В отличие от белков пептиды и полипептиды, как правило, не имеют в растворе третичной структуры и не претерпевают необратимой денатурации. Однако чаще всего в литературе используются термины пептиды (до 50 аминокислотных остатков в цепи) и белки (более 50 аминокислотных остатков).

Поскольку изображение полной структурной формулы пептида слишком громоздко, обычно используют сокращенные условные обозначения или применяют тривиальные названия. При написании формулы линейных пептидов начинают с N-конца и указывают каждый остаток аминокислоты как ацильный заместитель α -аминогруппы следующего остатка. Названия аминокислотных остатков внутри (кроме последнего) пептидной цепи образуются от названия соответствующей аминокислоты путем замены ее окончания на окончание **ил**. Именно последовательность аминокислот определяет уникальность пептида и определяет общую трехмерную форму молекулы, которая в свою очередь является важнейшей характеристикой структуры, определяющей, каким образом молекула будет функционировать.

Поскольку пептиды содержат свободные амино- и карбоксильную группы, то они так же, как и аминокислоты, являются биполярными ионами, имеют изоэлектрическую точку и проявляют амфотерные свойства (α -аминогруппа в пептидах становится менее основной, а α -карбоксильная группа – менее кислотной).

Растворимость пептидов зависит от размера молекулы и от химической природы входящих в неё аминокислотных остатков.

Пептиды могут вступать в реакции ацилирования, этерификации, арилирования, с альдегидами, с нингидрином и др.

Интересными являются свойства дипептидов. В частности, изменение заряда одной ионогенной группы дипептида оказывает влияние и на ее взаимодействие с неорганическими ионами (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- и др.), и на поляризуемость, и на суммарный дипольный момент пептида, а также изменяет ориентацию молекул окружающей воды, приводя к смещению баланса между гидратной и клатратной гидратацией всей молекулы дипептида.

Клатраты – это клеточные гидраты, представляющие собой рыхлые гидратные структуры со средней плотностью $0,79 \text{ г/см}^3$ (плотность льда составляет $0,92 \text{ г/см}^3$).

Биологическая роль пептидов. В организме человека вырабатывается множество пептидов, участвующих в регуляции различных биологических процессов и обладающих высокой физиологической активностью.

Функции пептидов зависят от их первичной структуры. Изменение в аминокислотном составе пептидов часто приводит к потере одних и возникновению других биологических свойств. Так как пептиды – мощные регуляторы биологических процессов, их можно использовать как лекарственные препараты. Основное препятствие для терапевтического использования – их быстрое разрушение в организме. Одним из важнейших результатов исследований является не только изучение структуры пептидов, но и получение синтетических аналогов природных пептидов с целенаправленными изменениями в структуре и функциях.

Открытые и изученные в настоящее время **пептиды можно разделить на** группы по их основному физиологическому действию:

1) обладающие гормональной активностью (окситоцин, вазопрессин, рилизинг-гормоны гипоталамуса, меланоцитстимулирующий гормон, глюкагон и др.);

2) регулирующие процессы пищеварения (гастрин, холецистокинин, вазоинтестинальный пептид, желудочный ингибирующий пептид и др.);

3) регулирующие тонус сосудов и артериальное давление (брадикинин, калидин, ангиотензин II);

4) регулирующие аппетит (лептин, нейропептид Y, меланоцитстимулирующий гормон);

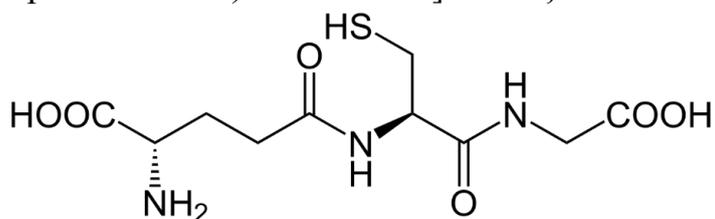
5) обладающие обезболивающим действием (энкефалины и эндорфины и другие опиоидные пептиды). Обезболивающий эффект этих пептидов в сотни раз превосходит анальгезирующий эффект морфина;

6) участвующие в регуляции высшей нервной деятельности, в биохимических процессах, связанных с механизмами сна, обучения, памяти, возникновения чувства страха и т. д.

Однако такое деление пептидов крайне условно. Появились данные о том, что многие пептиды обладают широким спектром действия. Так, меланоцит, стимулирующий гормон, помимо стимуляции пигментообразования участвует в регуляции аппетита (вместе с лептином подавляет потребление пищи и является антагонистом нейропептида Y). В то же время эндорфины, кроме анальгетиков, – синергисты.

Глутатион

Глутатион (2-амино-5-{{2-[(карбоксиметил)амино]-1-(меркаптометил)-2-оксоэтил]амино}-5-оксопентановая кислота) – это



трипептид γ -глутамилцистеинилглицин.

Глутатион содержит необычную пептидную связь между аминогруппой цистеина и карбоксильной

группой боковой цепи глутамата. Значение глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Фактически глутатион не только защищает клетку от токсичных свободных радикалов, но и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики

внутриклеточной среды.

В клетке тиоловые группы находятся в восстановленном состоянии (SH) в концентрации около 5 мМ. Фактически такая высокая концентрация глутатиона в клетке приводит к тому, что он восстанавливает любую дисульфидную связь (S-S), образуемую между остатками цистеина внутриклеточных белков. При этом восстановленная форма глутатиона GSH превращается в окисленную GSSG. Восстанавливается окисленный глутатион под действием фермента глутатионредуктазы, который постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при окислительном стрессе. Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке является одним из важнейших параметров, который показывает уровень окислительного стресса.

Сохранение, оптимального для клетки соотношения, восстановленного глутатиона к окисленному (GSSG) – GSH/GSSG является важным условием для ее жизнеспособности. Снижение уровня GSH ниже показателей нормы может служить индикатором нарушения клеточного редокс-статуса и изменения редокс-зависимой регуляции генов. Нарушение внутриклеточного баланса GSH наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования. S-глутатионилирование белков является важным регуляторным механизмом в биохимических процессах благодаря обратимой модификации сульфгидрильных групп белков и может осуществляться как неферментативным, так и ферментативным путем с участием GST и Grx.

Глутатион синтезируются почти во всех эукариотических клетках. Отмечается выраженная внутриклеточная, а также межорганная вариабельность содержания глутатиона в организме, обусловленная, по-видимому, его важностью для различных органов и тканей. В порядке убывания его концентрация (мкмоль/г) регистрируется в печени и хрусталике (5-9); почках, селезенке, головном мозге, слизистой оболочке кишечника, коже, адипоцитах, лейкоцитах и эритроцитах (2-5); желчи (1-5); сетчатке глаза, сердце, легких, поджелудочной железе, плаценте и скелетных мышцах (1-2).

Несмотря на его внутриклеточный биосинтез и биологическую роль, выполняемую внутри клетки, небольшие уровни глутатиона (2–25 нмоль/г) регистрируются в плазме. В альвеолярной жидкости концентрация GSH на 2 порядка превышает таковую в плазме.

Глутатион синтезируется в цитозоле, который является его основным внутриклеточным пулом (~70%). Часть глутатиона транспортируется в митохондрии, эндоплазматический ретикулум и ядро. Кроме того, небольшие его количества попадают во внеклеточное пространство (плазма, альвеолярная жидкость, желчь). Существуют высокоэффективные транспортные белки, осуществляющие его внутриклеточное распределение.

Глутатион имеет следующее значение:

1. Важный регулятор внутриклеточного метаболизма, синтезируемый в цитозоле всех клеток организма и доступный для органелл.
2. В гомеостаз глутатиона вовлечено 7 ферментов, осуществляющих

его биосинтез, участие в метаболизме и биодegradацию, энзимопатии которых сопровождаются развитием патологических состояний.

3. Ключевую роль в антиоксидантной защите клеток, регуляции апоптоза и желчевыведения, конъюгации с ускорением элиминации многих ксено- и эндобиотиков.

4. Снижение внутриклеточного содержания глутатиона, особенно GSH, – важный фактор развития болезни Альцгеймера, Паркинсона, шизофрении, катаракты, макулярной дегенерации, глаукомы, остеопороза, канцерогенеза, ишемической болезни сердца, геморрагического и ишемического инсульта, атеросклероза, эмфиземы легких, ХОБЛ, бронхиальной астмы, муковисцидоза, иммунодефицита, вирусных инфекций и сахарного диабета.

Пептиды, обладающие гормональной активностью

Пептидные гормоны – это многочисленный и наиболее разнообразный по составу класс гормональных соединений, представляющий собой биологически активные вещества. Их образование происходит в специализированных клетках железистых органов, после чего активные соединения поступают в кровеносную систему для транспортировки к органам-мишеням. По достижении цели гормоны специфически воздействуют на определённые клетки, взаимодействуя с соответствующим рецептором.

Вазопрессин – гормон нейросекреторных клеток супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, обладающий антидиуретическим и вазопрессорным действием. Ранее обозначался как антидиуретический гормон.

Вазопрессин был выделен Дю Виньо с сотр., а также одновременно— Таппи в 1953 г. и вскоре после этого синтезирован Дю Виньо с сотр. Его синтез был первым искусственным синтезом пептидных гормонов.

Вазопрессин относится к группе пептидных гормонов и является октапептидом циклической структуры.

Активность вазопрессина зависит от наличия в восьмом положении аминокислотных остатков аргинина или лизина (различают соответственно аргинин-вазопрессин или лизин-вазопрессин). Изменения пептидной цепи в обоих концах не меняют биологической активности, в то время как даже небольшие изменения в циклической структуре, нарушающие дисульфидную связь, инактивируют его.

Повышение осмотического давления плазмы вызывает секрецию вазопрессина; его снижение приводит к уменьшению его секреции. Острое уменьшение объема внеклеточной жидкости (при кровопотерях, дегидратации и др.) возбуждает и стимулирует секрецию вазопрессина. Кроме того, хеморецепторы каротидной зоны, реагирующие на гипоксию, гиперкапнию и ацидоз, также активируют его секрецию. Усиливают секрецию боль, эмоциональное напряжение, лихорадка, бурбитураты, никотин, ацетилхолин, кофеин, адреналин. В. в крови находится в свободном и связанном с белками плазмы состояниях. Период полураспада экзогенного вазопрессина в крови человека составляет 18 мин. Инактивация его

происходит в почках и связана со способностью фермента вазопрессиназы разрушать дисульфидную связь в молекуле вазопрессина; до 10%.

Вазопрессин выделяется с мочой в неизменном виде. У млекопитающих и человека он вызывает задержку воды вследствие ее реабсорбции из дистальных канальцев и собирательных протоков почки. Недостаточность вазопрессина приводит к развитию несахарного диабета. При наследственном поражении почек, выражающемся отсутствием реакции почечного эпителия, развивается нефрогенный несахарный диабет (резистентный В.). Эта форма наблюдается почти исключительно у мужчин.

Гиперпродукция вазопрессина может вызвать развитие синдрома потери натриевых солей, который наблюдается при поражениях мозга, бронхогенном раке и некоторых патологических процессах в грудной клетке (при поражении волюмоцепторов). Кроме того, развитие гипергидропексического синдрома связывают также с избыточной секрецией вазопрессина.

Окситоцин – гормон задней доли гипофиза, стимулирующий отделение молока лактирующей молочной железой и сокращение мускулатуры матки у млекопитающих, в т.ч. и у человека. Механизм основного физиологического, действия окситоцина заключается в стимуляции сокращения гладких мышечных волокон молочной железы и матки. В результате сокращения миоэпителиальных волокон, окружающих альвеолы, молоко из альвеол выдавливается в протоки молочной железы. Стимуляция ритмического сокращения матки (схватки) под влиянием окситоцина обеспечивает нормальное протекание родов и изгнание плода. Нарушение секреции приводит к патологическому течению родов и нарушению деятельности молочной железы в период лактации. В медицине окситоцин используют как лекарственное средство, относящееся к так называемым маточным средствам, и применяют для стимуляции сократительной деятельности матки в родах, при маточных кровотечениях.

Структура окситоцина была установлена в 1953 г. одновременно В. Виньо и Ашером (R. Acher), в том же году он был получен путем химического синтеза. Представляет собой нонапептид, в котором первый и шестой аминокислотные остатки связаны дисульфидным мостиком.

В гипоталамусе окситоцин синтезируется в рибосомах нейронов паравентрикулярного и в меньшей степени – супраоптического ядер. Непосредственным стимулом для секреции окситоцина является механическое раздражение нервных окончаний в сосках молочной железы, которое вызывает рефлекторное отделение его гипофизом. В организме окситоцин разрушается довольно быстро. В крови беременных женщин присутствует фермент – окситоциназа (КФ 3. 4. 11. 3), инактивирующий окситоцин путем расщепления пептидной связи между остатками цистина и тирозина. Через 10—14 дней после родов окситоциназа из крови женщины исчезает. В матке обнаружен фермент, который инактивирует окситоцин с освобождением глицинамида. Такой же фермент присутствует в почках, являющихся главным органом, инактивирующим окситоцин. В

ретроплацентарной плазме крови также содержится фермент, сходный по своему действию с окситоциназой. Окситоцин легко инактивируется химотрипсином в результате разрыва пептидной связи между остатками лейцина и глицина, но не инактивируется трипсином и пепсином.

Кортикотропин (адренкортикотропный гормон) – пептидный гормон, вырабатываемый базофильными клетками передней доли гипофиза и стимулирующий функцию коркового вещества надпочечников.

Впервые обнаружил гормональную связь между гипофизом и корковым веществом надпочечников Смит (P. Smith) в 1926 году. Длительное время адренкортикотропный гормон получали в форме сырых экстрактов гипофиза или частично очищенных препаратов, в 1953 году он был выделен в чистом виде. В 1955 году Ли и Белл (С. Н. Li, P. Bell) с сотрудниками установили химическую структуру адренкортикотропного гормона овец и свиней, а позднее была изучена его химическая структура у других животных. Относительно механизма стимулирующего действия данного гормона на биосинтез кортикостероидов в корковом веществе надпочечников существует несколько теорий. Одной из них является теория Хейнса (R.C. Haynes), согласно которой адренкортикотропный гормон повышает в надпочечнике активность аденилциклазы, катализирующей превращение АТФ в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (3',5'-АМФ). 3',5'-АМФ активирует фосфорилазу, которая расщепляет гликоген надпочечников до глюкозо-1-фосфата (гликогенолиз), превращающегося далее в глюкозо-6-фосфат. Последний, обмениваясь через пентозный цикл, приводит к увеличению образования восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН₂), являющегося необходимым кофактором при превращении холестерина в прегненолон и при гидроксировании стероидных предшественников до конечных продуктов стероидогенеза.

Аналогичные взгляды на механизм действия адренкортикотропного гормона высказывает Мак-Кернс (K. W. McKerns), однако, по его мнению, увеличение образования НАДФН₂ в надпочечниках происходит не в результате усиления гликогенолиза, а вследствие повышения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Другой является теория Гаррена (L. D. Garren) с сотрудниками. Авторы ее учитывают следующие три факта:

а) адренкортикотропный гормон проявляет свое действие только на цельных, неразрушенных клетках надпочечников;

б) Адренкортикотропный гормон стимулирует биосинтез гормонов только на стадии превращения холестерина в прегненолон;

в) действие адренкортикотропного гормона подавляется в присутствии антибиотиков, блокирующих биосинтез белка в надпочечнике.

Согласно данной теории адренкортикотропный гормон стимулирует аденилциклазу в мембранах клеток и увеличивает поступление циклического 3',5'-АМФ в цитоплазму. Там 3',5'-АМФ взаимодействует с комплексом рецепторный белок – протеинкиназа, вызывая его диссоциацию, и таким

образом активирует протеинкиназу. Последняя фосфорилирует рибосомы и стимулирует в них биосинтез «специфического» белка с использованием стабильной информационной РНК в качестве матрицы. Образовавшийся белок осуществляет перенос свободного холестерина из жировых капель цитоплазмы в митохондрии, где из него образуется прегненолон, а затем кортикостероиды. Эта теория не исключает возможность активации в надпочечниках фосфорилазы под влиянием 3'5'-АМФ.

Помимо повышения секреции стероидных гормонов, аденокортикотропный гормон вызывает также гипертрофию надпочечников, сопровождающуюся увеличением общего содержания в них белка и ДНК. Под влиянием аденокортикотропного гормона в надпочечниках повышается активность ДНК-полимеразы и тимидинкиназы – ферментов, участвующих в биосинтезе ДНК. Длительное введение аденокортикотропного гормона вызывает увеличение активности 11-β-гидроксилазы, сопровождающееся появлением в цитоплазме белкового активатора фермента. Под влиянием повторных инъекций аденокортикотропного гормона в организме также изменяются соотношения секретируемых кортикостероидов (гидрокортизона и кортикостерона) в сторону значительного увеличения секреции гидрокортизона. Такое же изменение соотношений в выделении кортикостероидов наблюдается после повторяющихся состояний напряжения (стресс), вызванных воздействием холода, асептического воспаления и других факторов.

Кроме непосредственного влияния на надпочечники, аденокортикотропный гормон обладает рядом экстраадренальных эффектов. Он проявляет меланоцитостимулирующую активность, которая обусловлена присутствием в молекуле 13 аминокислотных остатков N-концевого участка, повторяющих последовательность аминокислот в α-меланоцитостимулирующем гормоне (α-МСГ). Аденокортикотропный гормон обладает также липотропным действием, выражающимся в активации липазы жировой ткани и повышении выхода свободных жирных кислот из жировых депо в кровь. Минимальным фрагментом молекулы гормона, еще обладающим заметной меланоцитостимулирующей и липотропной активностью, является пентапептид NH₂-Гис-Фен-Арг-Три-Гли-ОН.

У человека и животных в норме секреция аденокортикотропного гормона регулируется гипоталамусом, который вырабатывает специфическое вещество – АКТГ-релизинг-фактор, стимулирующее выделение аденокортикотропного гормона в кровь. Вызванное аденокортикотропным гормоном увеличение секреции кортикостероидов по механизму отрицательной обратной связи оказывает тормозящее влияние на гипоталамус и подавляет секрецию АКТГ-релизинг-фактора. При некоторых патологических состояниях (болезнь Симмондса, болезнь Иценко–Кушинга) наблюдается недостаточное или избыточное поступление аденокортикотропного гормона в кровь, приводящее к тяжелым нарушениям обмена веществ в организме.

Глюкагон – белково-пептидный гормон, участвующий в поддержании углеводного обмена; является физиологическим антагонистом инсулина, а также стимулятором его секреции. Глюкагон секретируется альфа-клетками островков поджелудочной железы животных и человека. Секреция его поджелудочной железой стимулируется гормоном роста гипофиза и кортикотропным гормоном, однако механизм еще до конца не выяснен.

Глюкагон представляет собой полипептид (мол. вес 3485), состоящий из 29 аминокислотных остатков.

Помимо альфа-клеток поджелудочной железы, он секретируется аргирофильными клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Хотя по иммунохимическим и биологическим свойствам глюкагон двенадцатиперстной кишки близок к глюкагону, секретируемому альфа-клетками поджелудочной железы, идентичности между этими разновидностями гормона нет: энтеральный гормон имеет больший мол. вес и именно он оказывает стимулирующее влияние на секрецию инсулина. По данным 1975 г., образуется также в альфа-клетках желудка и по свойствам не отличается от секретируемого поджелудочной железой.

Концентрация глюкагона в периферической крови при определении иммунохим. методом в норме составляет 0,5— 6 мкг/мл.

Он легко расщепляется протеолитическими ферментами – трипсином и хемотрипсином, причем в основном разрываются связи между триптофаном и лейцином, между лизином и тирозином, между аргинином и аланином. Бактериальные протеолитические ферменты также быстро расщепляют глюкагон. Он разрушается во многих тканях, но наиболее сильно – в печени и почках. Время его полураспада короткое, но точно не установлено. Продолжительность гипергликемического действия примерно равна продолжительности действия инсулина.

В организме глюкагон действует в трех основных направлениях: а) активное участие в процессе гомеостаза глюкозы; б) стимуляция секреции инсулина и в) липолитическое действие.

В норме глюкагон предотвращает чрезмерное снижение глюкозы в крови, могущее произойти при усилении секреции инсулина. При снижении уровня сахара в крови его выделение увеличивается, содержание его в крови вен поджелудочной железы повышается, что приводит к восстановлению содержания глюкозы до исходного уровня. Глюкагон оказывает значительно более выраженное гликогенолитическое действие, чем адреналин; в отличие от адреналина, также усиливающего распад гликогена в печени, не влияет на распад гликогена в мышцах.

Установлено, что физиологическое действие глюкагона двойко: как антагониста и как стимулятора секреции инсулина.

Глюкагон – липолитический гормон, мобилизующий жирные кислоты из жировой ткани. При этом также проявляется его контринсулярный эффект, поскольку инсулин способствует липогенезу. Механизм липолитического действия глюкагона проявляется через систему аденилциклазы, активирующей ферменты липолиза.

Кальцитонин – пептидный гормон, физиологическая роль которого заключается в регуляции обмена кальция и фосфора. Он был обнаружен в экстрактах из щитовидной железы, которая является основным источником его образования у млекопитающих.

По химической природе он представляет собой пептид с мол. весом 3600; расшифрована первичная структура К. свиньи, быка; овцы, лосося, а также человека. Молекулы кальцитонина, различаясь в деталях, имеют общую схему строения – состоят из 32 аминокислотных остатков с полуцистином на N-конце, дисульфидным мостиком (S—S-связью) между 1-м и 7-м аминокислотными остатками и амидом пролина на C-конце

У большинства млекопитающих он секретируется парафолликулярными клетками, или К-клетками, щитовидной железы; у некоторых млекопитающих, в т. ч. у человека. Кальцитонин вырабатывается не только в щитовидной, но и в вилочковой и околощитовидных железах. Его секреция регулируется содержанием кальция в крови: увеличение содержания кальция в крови усиливает, а уменьшение – подавляет его секрецию. Первичным местом воздействия кальцитонина – органом-мишенью – является костная ткань. Главный его эффект проявляется в гипокальциемии и гипофосфатемии.

Действие кальцитонина состоит в торможении резорбтивных процессов в костной ткани. Он влияет и на органический состав костей, подавляя распад коллагена, что проявляется уменьшением экскреции с мочой окипролина. Введение кальцитонина животным и человеку сопровождается увеличением диуреза и экскреции с мочой фосфата, кальция, калия и особенно натрия при уменьшении экскреции магния

Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ, меланотропин), пептидный гормон гипофиза. Различают 3 типа меланоцитстимулирующего гормона -a, b и g. Для a- и b-меланоцитстимулирующих гормонов характерно наличие в структуре общего гептапептида Met—Glu—His—Phe—Arg—Trp—Gly; g - меланоцитстимулирующий гормон содержит общий для всех типов меланоцитстимулирующего гормона тетра-пептид His—Phe—Arg—Trp. Меланоцитстимулирующие гормоны синтезируются и секретируются в кровь промежуточной долей гипофиза, где они образуются из общего предшественника – проопиомеланокортина.

Основная роль меланоцитстимулирующих гормонов в организме заключается в стимуляции функции и роста меланоцитов, вырабатывающих пигмент меланин, т.е. в регуляции пигментации, а- и b-меланоцитстимулирующие гормоны обладают высокой липотропной активностью (стимулируют распад жира в жировых депо). Помимо гипофиза меланоцитстимулирующий гормон обнаружен в различных отделах головного мозга. Этот гормон имеет, по-видимому, внегипофизарное происхождение и играет важную роль в регуляции поведенческих реакций и в механизмах памяти у человека и животных.

Рилизинг-гормоны, рилизинг-факторы – пептидные нейрогормоны многих позвоночных животных и человека.

Синтезируются главным образом в гипоталамусе. Секретируются в ответ на нервные или химические стимулы. С током крови переносятся в переднюю долю гипофиза (аденогипофиз), где стимулируют (либерины) или угнетают (статины) образование или выделение так называемых тропных гормонов.

Нейропептиды. Аспартам

Нейропептиды (эндогенные опиоиды, энкефалины) представляют собой так называемую третью группу высокоактивных медиаторов. Они широко представлены в ЦНС, особенно в задних рогах спинного мозга, базальных ганглиях и вегетативной нервной системе. Синтез и высвобождение нейропептидов происходит в разных участках нейрона.

Нейропептиды содержат от 2 до 50—60 аминокислотных остатков. Более крупные полипептиды со схожей функцией относят к регуляторным белкам. Большинство нейропептидов имеет линейную структуру, но встречаются среди них и кольцевые молекулы (например, соматостатин). Циклизация осуществляется путём образования дисульфидных связей между остатками цистеина, находящихся на разных концах пептида.

В начале на рибосомах синтезируются более длинные полипептидные цепи – предшественники. Далее белки-предшественники транспортируются в мембранных пузырьках к нервным окончаниям и расщепляются протеазами в определенных местах.

Готовые нейромодуляторы выделяются в синаптическую щель или окружающее межклеточное пространство. В синаптической щели и в нервных окончаниях нейропептиды могут подвергаться дальнейшему протеолизу. Часто при этом образуются новые нейропептиды – с похожей или даже совсем иной активностью. Например, при протеолизе β -липотропина могут появляться МСГ, мет-энкефалин и разные эндорфины, а при протеолизе β -эндорфина α - и γ -эндорфины.

Несмотря на возможность протеолиза, нейропептиды, в отличие от типичных нейромедиаторов, существуют в организме относительно долго (часы). Это позволяет им достигать достаточно удаленных синапсов и длительное время оказывать на них своё действие. При этом нередко на одну и ту же мишень действуют сразу несколько нейропептидов, а один и тот же нейропептид – сразу на несколько мишеней. Благодаря этому могут создаваться различные комбинации модуляторов и клеток мишеней. Каждой комбинации соответствует определенное функциональное состояние нервной системы и организма в целом. Причём, в силу многочисленности нейропептидов, все эти состояния образуют как бы непрерывное множество – так называемый функциональный континуум, где одно состояние плавно переходит в другое. В этом, как считают, и состоит биологический смысл существования такого большого количества нейромодуляторов.

По своей функции, месту синтеза и структуре все нейропептиды, включая медиаторы и гормоны, подразделяются на 18 семейств. В некоторых из этих семейств по 20-30 различных нейропептидов. Эти вещества отнесены к нейропептидам потому, что все они образуются также

определенными нейронами головного мозга или (как эндорфины) в гипофизе. И, выступая затем в качестве нейромодуляторов, оказывают то или иное нейротропное или даже психотропное действие.

Примеры представителей нейропептидов:

Эндогенные опиоиды

- Снижают интенсивность болевых ощущений;
- Модулируют настроение;
- Влияют на уровень стресса;
- Принимают участие в механизме формирования зависимости от психоактивных веществ;
- Играют значимую роль в процессах оперантного научения (позитивное подкрепление);
- Облегчают выделение гормонов гипофиза, участвуют в регуляции его активности;
- Вовлечены в патогенетические механизмы развития патологии базальных ганглиев.

Мелатонин

- Регулирует цикл сон – бодрствование;
- Влияет на большинство биологических ритмов.

Субстанция Р

- Изменяет болевые ощущения (трансмиссия передачи болевых импульсов);
- Влияет на двигательную активность;
- Модулирует настроение.

Холицистокинин

- Усиливает выделение интестинальных гормонов;
- Влияет на чувство голода;
- Принимает участие в патогенезе тревоги и панических атак.

Пептидные антибиотики

Антимикробные пептиды – молекулы, состоящие из 12–50 аминокислотных остатков, обладающие антимикробной (антибактериальной) активностью, являющиеся ключевым компонентом систем иммунной защиты организмов.

Структура и аминокислотная последовательность антимикробных пептидов сильно различается, однако антимикробные пептиды обладают рядом общих свойств. Все они синтезируются в виде больших предшественников с сигнальными последовательностями, которые затем модифицируются либо в результате отщепления части последовательности, либо в результате гликозилирования или галогенирования. Все антимикробные пептиды являются амфипатическими молекулами. У них есть и гидрофобный участок, который реагирует с липидами, и гидрофильный участок, взаимодействующий с водой или отрицательно заряженными ионами. Молекулы антимикробных пептидов как правило положительно заряжены, что помогает им взаимодействовать с отрицательно

заряженными мембранами бактерий.

Существует четыре основных класса антимикробных пептидов:

- молекулы обладающие бета-складчатой структурой, которая стабилизируется за счет двух или трёх дисульфидных связей;
- молекулы обладающие альфа-спиральной структурой;
- линейные пептиды;
- петлевидные пептиды (петля образуется за счет образования единственной дисульфидной связи).

Антимикробные пептиды действуют как на грам-отрицательные так и на грам-положительные бактерии, а также на грибы, вирусы, простейшие. Кроме того антимикробные пептиды проявляют антимикробную активность в отношении штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам.

Антимикробные пептиды действуют на заряженную отрицательно внешнюю мембрану грам-отрицательных бактерий. На поверхности этой мембраны находятся катионы магния, которые нейтрализуют отрицательный заряд на поверхности мембраны. Антимикробные пептиды вытесняют эти ионы и либо прочно связываются с отрицательно заряженным липополисахаридом, либо нейтрализуют отрицательный заряд на поверхности мембраны, нарушают её структуру и проникают внутрь периплазматического пространства.

Цитоплазматическая мембрана бактерий также заряжена отрицательно. Антимикробные пептиды могут встраиваться в цитоплазматическую мембрану и менять свою конформацию образуя такие структуры, как каналы, нарушающие целостность клетки. Кроме того, проникая в цитоплазму бактерии или другого паразита антимикробные пептиды, будучи заряжены положительно, связываются с клеточными полианионами (такими как ДНК и РНК) что также приводит к гибели бактериальной клетки. Кроме того, среди существующих моделей действия на микробную клетку антибактериальных пептидов есть и так называемая ковровая модель. Положительно заряженные молекулы пептидов как бы выстилают отрицательно заряженную мембрану бактерии образуя молекулярный ковёр. Когда вся поверхность бактерии занята пептидами, её мембрана начинает разрываться на куски.

Опиоидные пептиды

Опиоидные пептиды – группа нейропептидов, являющихся эндогенными лигандами-агонистами к опиоидным рецепторам. Обладают анальгезирующим действием. К эндогенным опиоидным пептидам относят эндорфины, энкефалины, динарфины и др. Система опиоидных пептидов головного мозга играет важную роль в формировании мотиваций, эмоций, поведенческой привязанности, реакции на стресс и боль и в контроле приема пищи.

Опиоид-подобные пептиды могут также поступать в организм с пищей (в виде казоморфинов, экзорфинов и рубисколинов), но обладают ограниченным физиологическим действием.

Человеческий геном содержит три гомологичных гена, которые

кодируют эндогенные опиоидные пептиды. Каждый ген кодирует синтез крупных белков – проопиомеланокортина (ПОМК), препроэнкефалина и препродинарфина.

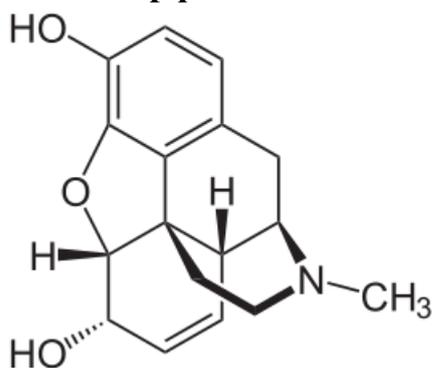
- ПОМК – предшественник эндорфинов (а также АКТГ и МСГ). Нуклеотидная последовательность человеческого гена ПОМК была описана в 1980 году. Ген ПОМК кодирует синтез эндогенных опиоидов, таких как β -эндорфин и гамма-эндорфин. Пептиды с опиоидной активностью, которые являются производными проопиомеланокортина, составляют класс эндогенных опиоидных пептидов, называемых «эндорфины».

- Из препроэнкефалина образуются энкефалины. Человеческий ген энкефалинов был выделен и его последовательность описана в 1982 году.

- Препродинарфин – предшественник динарфинов. Человеческий ген динарфинов (первоначально называвшихся ген «энкефалина В» из-за структурного сходства с геном энкефалина) был выделен и его последовательность описана в 1983 году.

- Адренорфин и амидорфин были открыты в 1980-х годах.
- Опиорфин, обнаруженный в слюне человека, является ингибитором энкефалиназы, т.е. предотвращает метаболизм энкефалинов.

Морфин



Морфин – главный алкалоид опиума, содержание которого в опиуме составляет в среднем 10 %, что значительно больше, чем содержание других алкалоидов. Содержится в маке снотворном и в других видах мака.

Морфин – производное фенантрена, принадлежит к группе морфинановых алкалоидов, к группе изохинолиновых алкалоидов.

Молекула морфина имеет 5 асимметричных атомов углерода, поэтому у морфина есть много изомеров, в том числе α , β и γ -изомеры.

Морфин и другие морфиновые алкалоиды встречаются в растениях рода мак, стефания, синомениум, луносемянник. Реже они встречаются в родах кротон, коккулюс, триклизия, окотея.

Основной путь биосинтеза морфина в растении: L-тирозин – L-ДОФА – ретикулин – салутаридин – тебаин – кодеин, превращения происходят под действием соответствующих ферментов.

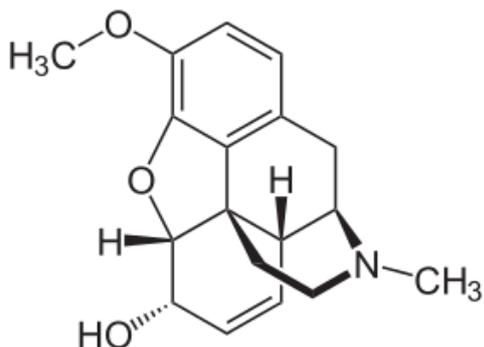
Получают морфин практически только из застывшего млечного сока (опия), выделяющегося при надрезании незрелых коробочек опиумного мака. Содержание морфина в сыром опиуме достигает 20 %, в среднем – 10 %, минимальные концентрации – около 3 %. В других сортах мака морфина меньше.

Существует несколько способов выделения морфина из биологического материала. Используют экстракцию водой, подкисленной серной или щавелевой кислотой. Также применяют экстракцию спиртом,

подкисленным щавелевой кислотой.

В организме морфин в основном метаболизируется с образованием конъюгата с глюкуроновой кислотой (глюкуронид), часть морфина N-деметируется до норморфина и O-метируется до кодеина. Метаболиты выводятся в основном почками, в небольшой степени – с желчью. Период полувыведения морфина составляет в среднем 1,9 часа. До 8 % введённой дозы выделяется в неизменённом виде. За 8 ч выводится 80 % введённой дозы морфина, за 24 ч – 64—90 %, через 72—100 ч в моче определяют лишь следы морфина, но определяется в волосах через 11 дней после приёма 20 мг.

Кодеин



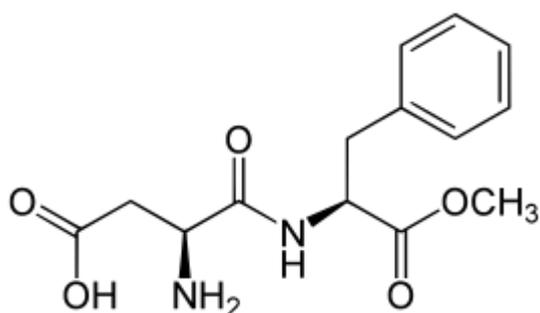
Кодеин – 3-метилморфин, алкалоид опиума, используется как противокашлевое лекарственное средство центрального действия, обычно в сочетании с другими веществами, например, с терпингидратом. Обладает слабым наркотическим (опиатным) и болеутоляющим эффектом, в связи с чем используется также как компонент болеутоляющих лекарств.

Алкалоид, содержащийся в опиуме, также получается полусинтетическим путём – метилированием морфина.

По характеру действия кодеин близок к морфину, но болеутоляющие свойства выражены слабее; сильно выражена способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Меньше тормозит также деятельность желудочно-кишечного тракта. На некоторых людей оказывает наоборот, возбуждающее действие, с сильно выраженной бессонницей.

Основание кодеина – бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Растворимость в воде: 1:120 при 25 градусах; 1:60 при 80 градусах и 1:17 при 100 градусах. В спирте 1:9,5. Плохо растворимо в диэтиловом эфире (1:50). Лучше всего растворяется в хлороформе (1:0,5, по другим источникам 1:1). Практически не растворяется в петролейном эфире и растворах щелочей, кроме аммиака. Водный и спиртовой растворы имеют щелочную реакцию. Из влажного диэтилового эфира кодеин кристаллизуется в виде моногидрата ($C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$) с температурой плавления 155 °С.

Аспартам



Аспартам – подсластитель, заменитель сахара, пищевая добавка E951. Был впервые синтезирован в 1965 году, срок патента закончился в 1987 году в Европе и 1992 году в США.

Аспартам – кристаллы белого цвета, без запаха, почти в 200 раз слаще натурального сахара.

Химическая формула $C_{14}H_{18}N_2O_5$. Аспартам является метиловым эфиром дипептида, состоит из фенилаланина и аспарагиновой аминокислоты. При нагревании теряет сладость, поэтому подходит только для пищевых продуктов, не подвергаемых термической обработке.

Медики и ученые всё больше склонны к тому, чтобы рекомендовать использовать E951 по минимуму, потому что доказаны такие негативные последствия длительного приёма добавки, как аллергические реакции, головные боли, депрессии, мигрени и бессонница. Наличие фенилаланина в E951 делает его приём категорически невозможным для лиц, страдающим редким заболеванием фенилкетонурией.

Аспартам применяется при производстве следующих продуктов:

- безалкогольные прохладительные напитки,
- жевательная резинка,
- йогурты,
- конфеты,
- заменители сахара,
- некоторые витамины и пастилки от кашля.

Аспартам используется при ожирении и других заболеваниях, требующих ограничения или исключения употребления сахара.

Аспартам в организме человека распадается на две аминокислоты и метанол. Метанол в больших количествах является токсичным веществом, что часто даёт повод для дискуссий о вреде аспартама. Однако получение метанола с пищей значительно превышает количество, образуемое из аспартама.

Помимо прямого получения с пищей, преимущественно из свежих овощей, фруктов и соков, метанол также образуется в организме человека в результате метаболизма (в частности – из пектина фруктов). В среднем в день в организме человека образуется 0,4—1,4 г эндогенного метанола.

Большое количество токсикологических и клинических исследований аспартама подтверждают его безвредность, если дневная доза не превышает 50 мг на килограмм массы.

2.4 ГОРМОНЫ

Одной из удивительных особенностей живых организмов является их способность сохранять постоянство внутренней среды – гомеостаз – при помощи механизмов саморегуляции, в которых одно из главных мест принадлежит гормонам. У высших животных координированное протекание всех биологических процессов не только в целостном организме, но и в микропространстве отдельной клетки и даже в отдельном субклеточном образовании (митохондрии, микросомы) определяется нейрогуморальными механизмами, сложившимися в процессе эволюции. При помощи этих сигналов организм воспринимает разнообразные сигналы об изменениях в окружающей и внутренней средах и тонко регулирует интенсивность процессов обмена. В регуляции этих процессов, в осуществлении протекания

множества реакций гормоны занимают промежуточное звено между нервной системой и действием ферментов, которые непосредственно регулируют скорость обмена веществ. Любые нарушения синтеза или распада гормонов, вызванные разнообразными причинными факторами, включая заболевания эндокринных желез (состояние гипо- и гиперфункции) или изменения структуры и функций рецепторов и внутриклеточных посредников, приводят к изменению нормального синтеза ферментов и соответственно к нарушению метаболизма.

2.4.1 Общая характеристика. Классификация гормонов по химической природе

Общая характеристика гормонов. *Гормоны* – это биологически активные вещества, синтезируемые специализированными клетками и железами внутренней секреции, поставляемые кровью в другие органы и ткани, где оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. Однако исходное определение слишком узко. Установлено, что гормоны способны воздействовать на прилегающие клетки данной ткани (паракринный эффект), а также на клетки, в которых они синтезируются (аутокринный эффект).

Учение о гормонах выделено в самостоятельную науку – *эндокринологию*, которая изучает химическую структуру гормонов, зависимость между структурой и функцией, механизм действия, физиологию и патологию эндокринной системы.

Гормонам присущи следующие общие биологические признаки:

1. Специфичность – своеобразие его химической структуры, функции и места образования. Подобные вещества выделяют также клетки некоторых органов, не относящихся к железам внутренней секреции (клетки ЖКТ, тучные клетки соединительной ткани, клетки почек, клетки эндотелия и др.). В отличие от гормонов эти биологически активные вещества действуют в местах образования и обозначаются как гормоноиды (гормоноподобные вещества).

2. Высокая биологическая активность (эффект проявляется в присутствии чрезвычайно малых концентраций гормона).

3. Секретируемость – ряд специфических, биологически активных веществ может образовываться в эндокринной железе в качестве промежуточных продуктов биосинтеза гормонов. Например, 11-дезоксикортизол, образующийся в коре надпочечников и обладающий биологической активностью, в норме не секретируется в кровь.

4. Дистанционность действия, т.е. гормоны регулируют обмен веществ и функции эффекторных клеток на расстоянии.

В основе каждой эндокринной функции (кортикостероидной, тиреоидной, соматотропной и т.д.) лежит образование специфических гормонов в соответствующей железе. Однако, биосинтез и секреция гормонов не исчерпывают понятия «эндокринная функция». *Эндокринная функция* – сложноорганизованная система, состоящая из следующих компонентов:

- биосинтез и секреция гормонов (или прогормонов) в железе;
- процессы специфической регуляции и саморегуляции функций железы;
- специфический транспорт секретируемых гормонов в крови;
- система специфического метаболизма гормонов в периферических тканях и их экскреция;
- специфическое взаимодействие гормонов с реагирующими тканями.

Биосинтез и секреция гормонов. Центральным звеном любой эндокринной функции является продукция гормонов соответствующей железой. Продукция гормонов железой складывается из двух процессов: биосинтез гормона, в результате которого формируется его химическая структура и секреция образовавшегося гормона из железы в кровь.

Биосинтез гормонов – это цепь биохимических реакций, приводящих к формированию специфической структуры гормональной молекулы. Как химическая природа активных гормонов, так и механизмы их биосинтеза весьма разнообразны – могут образовываться из липидных предшественников, в результате модификации аминокислоты тирозина, путем белкового синтеза. Некоторые гормоны синтезируются в своей конечной форме (альдостерон, гидрокортизон, эстрадиол, катехоламины), другие перед секрецией или для приобретения полной биологической активности должны подвергаться модификации (инсулин синтезируется в виде проинсулина, у паратгормона есть по крайней мере два пептида-предшественника, содержащие последовательности, отщепление которых необходимо для проявления полной биологической активности).

Генетический контроль биосинтеза осуществляется в зависимости от природы синтезируемого гормона:

- либо на уровне иРНК самого гормона (в случае белково-пептидных гормонов);
- либо на уровне ферментов, которые осуществляют биосинтез того либо иного гормона (для гормональных стероидов, производных аминокислот и небольших пептидов типа рилизинг-факторов).

Секреция гормонов представлена совокупностью процессов, обуславливающих освобождение синтезированных гормональных соединений из эндокринных клеток в венозную кровь и лимфу. Секреторные процессы протекают спонтанно, обеспечивая некий базальный уровень гормонов в циркулирующих жидкостях. Он осуществляется железистыми клетками отдельными дискретными порциями. По особенностям механизмов секреторные процессы можно разделить на 3 типа:

1. Освобождение гормонов из клеточных секреторных гранул (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов);
2. Освобождение гормонов из белковосвязанной формы (секреция тиреоидных гормонов);
3. Относительно свободная диффузия гормонов через клеточные мембраны (стероидные гормоны).

Катаболизм гормонов. *Катаболизм гормонов* – это совокупность

процессов ферментативной деградации исходной химической структуры гормональных соединений. В катаболизирующих органах наряду с необратимой инактивацией могут протекать обменные процессы, приводящие к активации, реактивации, взаимопревращениям гормонов и возникновению новой гормональной активности. К активации относится превращение тироксина в трийодтиронин, к реактивации – переход кортизона в кортизол, примером взаимопревращений гормонов разного типа являются превращения андрогенов в эстрогены в гипоталамусе. В качестве показателя интенсивности метаболических процессов на уровне целого организма используется величина периода полураспада – время, за которое концентрация введенной в кровь порции радиоактивного гормона необратимо уменьшается вдвое. Тиреоидные гормоны, в особенности тироксин, катаболизируются очень медленно (сутки), а катехоламины – исключительно быстро (секунды, минуты).

Основные пути катаболизма для стероидных гормонов – это восстановление двойной связи в кольце А, окисление-восстановление некоторых кислородсодержащих функциональных групп и гидроксирование углеродных атомов. Для катехоламинов существует два доминирующих пути – это окислительное дезаминирование боковой цепи и оксиметилирование гидроксила у С3 атома кольца. Периферический метаболизм белково-пептидных гормонов изучен в настоящее время недостаточно. Однако, известно, что они быстро исчезают из крови вследствие работы специфических пептидаз. В составе выводимых жидкостей плохо растворимые в воде метаболиты стероидных гормонов экскретируются в основном в форме глюкуронидов, сульфатов и некоторых других эфиров, обладающих высокой водорастворимостью. Метаболиты аминокислотных гормонов экскретируются главным образом в свободной форме. Метаболиты белково-пептидных гормонов выводятся преимущественно в форме свободных аминокислот или их солей и небольших пептидов. Гормональные метаболиты экскретируются в первую очередь с мочой и желчью.

Классификация гормонов. Химическая природа почти всех известных гормонов выяснена в деталях (включая первичную структуру белковых и пептидных гормонов), однако до настоящего времени не разработаны общие принципы их номенклатуры. Химические наименования многих гормонов точно отражают их химическую структуру, но они очень громоздки, поэтому чаще применяются тривиальные названия гормонов. Принятая номенклатура указывает на источник гормона (например, инсулин – от лат. *insula* – островок) или отражает его функцию (например, пролактин, вазопрессин). Для некоторых гормонов гипофиза (например, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), а также для всех гипоталамических гормонов разработаны новые рабочие названия.

Аналогичное положение существует и в отношении классификации гормонов. Гормоны классифицируют в зависимости от места их природного синтеза, в соответствии с которым различают гормоны гипоталамуса,

гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых желез, зубной железы и др. Однако подобная анатомическая классификация недостаточно совершенна, поскольку некоторые гормоны или синтезируются не в тех железах внутренней секреции, из которых они секретуются в кровь (например, гормоны задней доли гипофиза, вазопрессин и окситоцин, синтезируются в гипоталамусе, откуда переносятся в заднюю долю гипофиза), или синтезируются и в других железах (например, частичный синтез половых гормонов осуществляется в коре надпочечников, синтез простагландинов происходит не только в предстательной железе, но и в других органах) и т.д. С учетом этих обстоятельств были предприняты попытки создания современной классификации гормонов, основанной на их химической природе. В соответствии с этой классификацией различают три группы истинных гормонов:

- 1) пептидные и белковые гормоны;
- 2) гормоны – производные аминокислот;
- 3) гормоны стероидной природы.

Четвертую группу составляют эйкозаноиды – гормоноподобные вещества, оказывающие местное действие.

Пептидные и белковые гормоны включают от 3 до 250 и более аминокислотных остатков. Это гормоны гипоталамуса и гипофиза (тиролиберин, соматолиберин, соматостатин, гормон роста, кортикотропин, тиреотропин и другие), а также гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон).

Гормоны – производные аминокислот в основном представлены производными аминокислоты тирозина. Это низкомолекулярные соединения – адреналин и норадреналин, синтезирующиеся в мозговом веществе надпочечников, и гормоны щитовидной железы (тироксин и его производные). Гормоны 1-й и 2-й групп хорошо растворимы в воде.

Гормоны стероидной природы представлены жирорастворимыми гормонами коркового вещества надпочечников (кортикостероиды), половыми гормонами (эстрогены и андрогены), а также гормональной формой витамина D. Эйкозаноиды, являющиеся производными полиненасыщенной жирной кислоты (арахидоновой), представлены тремя подклассами соединений: простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Эти нерастворимые в воде и нестабильные соединения оказывают свое действие на клетки, находящиеся вблизи их места синтеза.

Физиологическое действие гормонов направлено на: 1) обеспечение гуморальной, т.е. осуществляемой через кровь, регуляции биологических процессов; 2) поддержание целостности и постоянства внутренней среды, гармоничного взаимодействия между клеточными компонентами тела; 3) регуляцию процессов роста, созревания и репродукции.

Гормоны регулируют активность всех клеток организма.

В нормальном состоянии существует гармоничный баланс между активностью эндокринных желез, состоянием нервной системы и ответом тканей-мишеней (тканей, на которые направлено воздействие). Любое

нарушение в каждом из этих звеньев быстро приводит к отклонениям от нормы. Избыточная или недостаточная продукция гормонов служит причиной различных заболеваний, сопровождающихся глубокими химическими изменениями в организме.

2.4.2 Гормоны гипофиза, эпифиза, слюнных желез, щитовидной железы, паращитовидных желез, иммунной системы, поджелудочной железы, надпочечников, половых желез, плаценты, желудочно-кишечного тракта

Гормоны гипофиза

Гипофиз человека весит 0,5–0,6 г. Он связан с гипоталамусом короткой ножкой и состоит из трех гистологически различных частей – передней доли, промежуточной и задней доли. Передняя доля состоит из железистых клеток, работой которых управляют либерины, поступающие по кратчайшему пути из гипоталамуса по кровеносным сосудам в ножке. Задняя доля гипофиза состоит из нервных клеток, гормоны гипоталамуса поступают сюда по отросткам нейронов – аксонам.

В передней доле гипофиза синтезируются 6 гормонов, контролирующих развитие и функции других желез внутренней секреции. Эти гормоны реализуют свое действие на функции периферических желез или непосредственно на периферические ткани после связывания с их мембранными рецепторами и активации аденилатциклазы. Образование цАМФ оказывает влияние на гормонообразование или обмен веществ в клетках-мишенях.

Тиреотропный гормон (ТТГ) относится к сложным белкам гликопротеинам. Продукцию гомона активирует тиролиберин, тормозят гормоны щитовидной железы по принципу обратной связи. ТТГ контролирует функцию щитовидной железы. Он способствует поглощению иода клетками щитовидной железы, стимулирует синтез тиреоидных гормонов и способствует выделению тироксина. Наряду с клетками щитовидной железы мишенями гормона являются клетки жировой ткани, где гормон ускоряет липолиз. ТТГ применяют при лечении заболеваний щитовидной железы, связанных с нарушением ее функций.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) представляет собой полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Продукция АКТГ активируется кортиколиберином. Концентрация гормона в крови определяется уровнем в ней гормонов коры надпочечников – при увеличении их содержания выделение АКТГ уменьшается, а при снижении – увеличивается (отрицательная обратная связь). Орган-мишень АКТГ – надпочечники. АКТГ активирует начальные этапы биосинтеза глюкокортикоидов пучковой зоной коры надпочечников, повышая концентрацию в ней холестерина. Гормон стимулирует проникновение глюкозы в клетки коры надпочечников, усиливает реакции пентозофосфатного пути, использование аскорбиновой кислоты тканями надпочечников. АКТГ активирует функцию липаз и фосфорилаз, проявляет жиромобилизующую и меланоцитоактивирующую способность. С

деятельностью гормона связана мобилизация защитных сил организма при стрессах, травмах, инфекциях, токсикозах. АКТГ применяется как гормональный препарат при недостаточной деятельности коры надпочечников, лечении ревматизма, полиартритов, подагры, аллергий.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) по химической природе гликопротеин. Секреция гормона активируется фоллиберинном. Ингибитор образования фоллиберина – эстрогены (обратная отрицательная связь). Органы–мишени у самок – яичники, у самцов – семенники. ФСГ стимулирует рост фолликулов в яичнике у самок и способствует сперматогенезу у самцов. В клинической практике применяют аналог гормона – сывороточный гонадотропин крови жеребых кобыл для стимуляции овуляции.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) также является гликопротеином. Его продукция контролируется люлиберинном (активация) и прогестероном (по принципу обратной связи). Он активирует секрецию эстрогенов и прогестерона яичниками, и андрогенов – семенниками. Применяется вместе с ФСГ для стимуляции половых функций у инфантильных самок и самцов.

Лактоотропный гормон (ЛТГ) или пролактин – белок. Синтез гормона ускоряется пролактолиберинном, ограничивается пролактостатином и прогестероном (отрицательная обратная связь). У самок поддерживает деятельность желтого тела и секрецию прогестерона. Основная функция гормона – стимуляция образования молока в молочных железах (мишень пролактина). Здесь увеличивается синтез казеиногена, лактозы, липидов и других компонентов молока. Пролактин дополняет действие половых желез, совместно с гормонами щитовидной железы и кортико- 14 стероидами обеспечивает нормальную лактацию, участвует в регуляции водносолевого обмена. Пролактин тормозит эффект лютеинизирующего гормона – овуляцию и лютеинизацию. В жировой ткани гормон активирует липогенез. ЛТГ применяют при пониженной секреции молочной железы в послеродовой период.

Соматотропный гормон (СТГ) или гормон роста по химической природе является белком. Он способствует синтезу РНК, проницаемости клеток для аминокислот, синтезу белка, гликогена, мобилизации жиров из жировых депо, отложению кальция и фосфора в костях. Благодаря этому стимулируется рост организма. При недостатке гормона наблюдается карликовый рост, при избытке образовании – гигантизм. При высоком содержании гормона в зрелом возрасте развивается акромегалия – непропорциональное развитие отдельных частей тела. Гормон используется как диабетогенное средство. В средней доле гипофиза синтезируется меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Выделено 2 его типа – α -, состоящий из 13 аминокислотных остатков и β -, включающий 18 аминокислотных остатков. Мишени гормона – меланофорные клетки. Эффект – рассредоточение черного пигмента (меланина). МСГ стимулирует синтез меланина, влияющего на окраску кожи, шерсти, перьев, влияет на биосинтез родопсина в сетчатке глаза. Депигментированные участки кожи на

введение гормона не реагируют

Гормоны задней доли гипофиза вазопрессин и окситоцин синтезируются в гипоталамусе, а затем по нервным волокнам переносятся в нейрогипофиз.

Вазопрессин или антидиуретический гормон (АДГ) – циклический нанопептид. Мишени вазопрессина – артериолы и капилляры легочных и коронарных сосудов. Гормон вызывает их сужение, что сопровождается повышением артериального давления и связанным с этим расширением мозговых и почечных сосудов (вторичное расширение). Еще одна мишень – дистальные извитые каналцы и собирательные трубочки нефрона. Эффект реализуется через аденилатциклазную систему. Это проявляется активацией гиалуронидазы, усиленным расщеплением гиалуроновой кислоты и связанным с этим ростом проницаемости канальцевого эпителия. В результате увеличения проницаемости ускоряется реабсорбция воды, что ведет к уменьшению объема конечной мочи. При введении вазопрессина его эффект проявляется снижением диуреза. Это определило второе название гормона – антидиуретический. Дефицит гормона проявляется увеличением диуреза (полиурия), сопровождающийся повышенной жаждой (полидипсия). Препараты вазопрессина применяют для нормализации кровяного давления и при лечении несахарного диабета.

Окситоцин также является циклическим нанопептидом. Органы мишени – гладкая мускулатура кишечника, желчного пузыря, мочеточников а также миометрий. Гормон повышает тонус гладкой мускулатуры, особенно матки, стимулирует ее сокращение во время родов. В период беременности активность гормона снижается в результате ферментативного расщепления. В период лактации окситоцин активизирует пролактин, усиливая тем самым выделение молока. Препарат гормона применяют при слабых потугах в период родов, для стимуляции мускулатуры матки.

Гормоны паращитовидных желез

В них образуются 2 гормона пептидной природы – паратгормон и кальцитонин. Кальцитонин представляет собой одноцепочный полипептид, содержащий 32 аминокислотных остатка. Секреция кальцитонина зависит от концентрации кальция в крови: увеличивается в ответ на его повышение и снижается при понижении. Мишень гормона – костная ткань. Посредник действия – кальцийзависимая АТФ-аза. Через нее гормон изменяет работу кальциевого насоса. Кальцитонин понижает концентрацию кальция в крови, подавляя его выход из костной ткани. Эффект гормона проявляется также в уменьшении экскреции кальция с мочой и гипофосфатемии.

Паратгормон – одноцепочный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Мишени гормона – почки, костная ткань, желудочно-кишечный тракт. Эффект гормона реализуется через мембранно-связанную аденилатциклазу и характеризуется преимущественно изменением обмена кальция. Паратгормон понижает содержание фосфора и повышает содержание кальция в крови. Он способствует высвобождению кальция из костной ткани. Свое влияние на кальций-фосфорный обмен он оказывает

через витамины группы D. В почках паратгормон активирует аденилатциклазу. Увеличивается реабсорбция кальция в почках, но тормозится реабсорбция фосфатов, что приводит к выводу их с мочой.

По результатам действия паратгормон и *кальцитонин* являются антагонистами. При гиперпаратиреозе происходит деминерализация костной ткани, возникают спонтанные переломы, возрастает содержание кальция в крови. Эти явления устраняются введением животным кальцитонина, препятствующего высвобождению кальция из костной ткани. При гипопаратиреозе снижается уровень кальция в крови, увеличивается возбудимость нервных и мышечных клеток. Устраняются эти явления введением паратгормона и гормонов группы D.

Гормоны щитовидной железы

Щитовидная железа синтезирует 2 группы гормонов: йодтиронины – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) и кальцитонин.

Йодтиронины входят в состав белка тиреоглобулина, содержащегося в коллоиде фолликулов щитовидной железы.

Для синтеза гормонов необходимы йодид, поступающий путем активного транспорта из крови в эпителий щитовидной железы и тиреоглобулин, образующийся в эпителии и заполняющий полость фолликула. Секреция йодтиронинов осуществляется путем гидролиза протеазами тиреоглобулина, из которого освобождаются в кровь тироксин и трийодтиронин. В крови йодтиронины образуют комплексы с тироксинсвязывающим глобулином, альбумином и преальбумином плазмы и транспортируются к периферическим органам и тканям.

Йодтиронины действуют на обмен веществ двояко: 1) через цитоплазматические рецепторы на хромосомы ядра; 2) через цАМФ.

Влияние на хромосомы проявляется в активации транскрипции определенных генов, что способствует усилению синтеза соответствующих белков, большинство из которых относятся к ферментам энергетического обмена. Йодтиронины активируют окислительные ферменты митохондрий и ферменты челночного транспорта электронов водорода из цитоплазмы в митохондриальный матрикс. Увеличение содержания цАМФ благодаря активации йодтиронинами аденилатциклазы способствует стимуляции липолиза в жировой ткани и гликогенолиза в печени и мышцах. Тиреоидные гормоны снижают уровень холестерина в крови, способствуют также обновляемости липидов в организме.

Йодтиронины оказывают двухстороннее влияние на обмен белков – первоначально усиливают синтез белков, а в дальнейшем стимулируют их катаболизм. Инактивация гормонов осуществляется главным образом в печени и почках. При этом происходит дезаминирование и дейодирование гормонов.

При гиперфункции щитовидной железы (чрезмерное образование йодтиронинов) наблюдается ускоренный распад углеводов и жиров, белков. Это проявляется в повышении температуры тела (так как происходит разобщение окислительного фосфорилирования), потеря в весе, пучеглазие,

развивается базедова болезнь. При гипертиреозе применяют антагонисты гормонов – тироурацил и тиомочевину.

При гипофункции щитовидной железы наблюдается недостаток йодтиронинов, в результате чего снижается температура тела, замедляются окислительные процессы, развивается микседема (слизистый отек) с понижением обменных процессов, отложением жира, задержкой воды в организме. Если гипофункция развивается при недостатке йода в кормах, то наблюдается эндемический зоб – щитовидная железа увеличивается в размерах, задерживается рост и развитие организма животных, снижается продуктивность. Для профилактики и лечения эндемического зоба в рацион животных вводится йодированная поваренная соль.

Гормоны поджелудочной железы

Инсулин – гормон белковой природы, синтезируется в β -клетках островков Лангерганса, запасается в секреторных гранулах в связи с цинком и выделяется в кровь в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови.

По чувствительности к инсулину все ткани можно разделить на 3 группы:

1) Главные ткани-мишени или абсолютно зависимые от инсулина ткани. Они обладают максимальной чувствительностью к инсулину. К этой группе относятся жировая ткань и мышцы. Глюкоза не проникает в эти ткани и не утилизируется в них в отсутствие инсулина.

2) Абсолютно независимые от инсулина ткани. К ним относятся головной мозг, эритроциты, слизистая оболочка (эпителий) тонкого кишечника, мозговое вещество почек, семенники. В клетки этих тканей глюкоза проникает легко даже в отсутствие инсулина и является для них единственным энергетическим субстратом. Эти ткани (клетки) выполняют важнейшие функции организма: мозг – центральную регуляцию, эритроциты – транспорт кислорода, почки – экскрецию, тонкий кишечник – питание, семенники – воспроизводство (размножение). Причем мозг потребляет 50 % всей глюкозы организма, почки и эритроциты – ещё 20%. Таким образом, для организма оказывается чрезвычайно важным то, что основной метаболический фонд глюкозы и жизненно важные функции оказываются независимыми от инсулина.

3) Относительно зависимые от инсулина ткани. Это все остальные ткани. По чувствительности к инсулину они занимают промежуточное положение между тканями 1-ой и 2-ой группы.

Действие инсулина на внутриклеточный метаболизм:

1. Инсулин – единственный гормон, снижающий концентрацию глюкозы в крови. Такой эффект гормона обусловлен следующими механизмами:

- инсулин увеличивает проницаемость мембран для транспорта глюкозы из крови в клетки;

- инсулин активизирует использование глюкозы по пути гликолиза (окислительный распад глюкозы) и на синтез гликогена;

- инсулин тормозит распад гликогена (гликогенолиз) и глюконеогенез (процесс образования глюкозы из аминокислот).

2. Инсулин является универсальным анаболическим гормоном. Он усиливает процессы синтеза нуклеиновых кислот, 20 белка, жиров, гликогена и тормозит их распад. Кроме того, анаболическое действие инсулина проявляется в том, что он активизирует процессы, дающие энергию для синтезов (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот).

Патология. *Сахарный диабет* – заболевание, обусловленное недостатком инсулина в организме. Наблюдается повышенное содержание глюкозы в крови (гипергликемия), может появляться глюкоза в моче (глюкозурия), усиливается распад (катаболизм) белков, жира, гликогена, тормозится их синтез, активизируется глюконеогенез и резко снижается активность гликолиза. В крови и моче повышается концентрация кетоновых тел (кетонемия и кетонурия).

Гиперинсулинизм – наблюдается при инсулиноме (опухоли, развивающейся из β -клеток островков Лангерганса) и при передозировке инсулина в ходе лечения сахарного диабета. Основными симптомами являются гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в крови), судороги, потеря сознания; при тяжелой гипогликемии может наступить смерть.

Глюкагон – гормон полипептидной природы, образуется в α -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Особенно много глюкагона синтезируется при голодании, то есть глюкагон является главным гормоном, поддерживающим уровень глюкозы в крови при этом состоянии. Главные ткани-мишени для глюкагона: печень, жировая ткань, корковое вещество почек, сердечная (но не скелетная) мышца. В печени гормон стимулирует распад гликогена до глюкозы в течение первых суток голодания. Но, так как запасы гликогена в печени полностью исчезают через сутки, то, начиная со вторых суток голодания, глюкагон активизирует в печени глюконеогенез, то есть синтез глюкозы из аминокислот, образующихся при распаде белка. Таким образом, благодаря двум указанным механизмам (увеличению распада гликогена и активации глюконеогенеза в печени), глюкагон поддерживает концентрацию глюкозы в крови во время голодания. В отличие от адреналина, глюкагон не действует на гликоген мышц. Также в печени глюкагон ингибирует гликолиз, снижает синтез гликогена и жирных кислот, но активизирует синтез кетоновых тел. В жировой ткани глюкагон увеличивает распад жира и тормозит его синтез. В корковом веществе почек глюкагон активизирует глюконеогенез. Во всех тканях-мишенях глюкагон увеличивает распад белка, уменьшает его синтез.

Патология. *Глюкагонома* – опухоль островков Лангерганса, состоящая преимущественно из α -клеток.

Гормоны половых желез

Основным местом их синтеза являются половые железы (яичники и семенники). Частично они вырабатываются в коре надпочечников и в плаценте. В семенниках синтезируется небольшое количество женских

половых гормонов, а в яичниках – мужских.

К женским половым гормонам относятся эстрогены и гестагены. Среди эстрогенов выделяют эстрон, эстрадиол, эстриол. Их секреция регулируется гонадотропными гормонами гипофиза и опосредованно фоллиберинном и люлиберинном гипоталамуса, а также по принципу обратной связи эстрадиолом. Выводятся из организма с мочой в виде метаболитов (продукты гидроксилирования и о-метилирования) в свободном и конъюгированном виде.

Женские половые гормоны обеспечивают репродуктивные функции. Существует тесная взаимосвязь между действием эстрогенов и прогестерона (гормона, образующегося преимущественно в желтом теле).

Эстрогены регулируют половые функции, развитие и проявление у самок вторичных половых признаков (течку, половое влечение), создают условия для оплодотворения яйцеклетки. После овуляции обеспечивают подготовку матки для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Проникая через клеточную мембрану, эстрогены связываются с цитоплазматическими рецепторами. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор переходит в ядро, где оказывает влияние на активность специфических генов в хромосомах, в результате чего индуцируется синтез специфических белков, определяющих характерные изменения в метаболизме, росте и дифференцировке клеток. Способность стимулировать синтез белков обеспечивает положительный азотистый баланс. Эстрогены являются индукторами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути, облегчают аэробное окисление углеводов, восстановительные синтезы, способствуют более быстрому обновлению липидов, препятствуя их накоплению в печени и жировой ткани, стимулируют выведение холестерина из организма, уменьшают его уровень в крови, снижают активность сальных желез. В эпифизах костей эстрогены обеспечивают синтез коллагена и отложение кальция и фосфора, способствуют задержке воды, ионов натрия в организме. После наступления беременности на месте бывшего фолликула развивается желтое тело, продуцирующее прогестерон, под влиянием которого стимулируется развитие маточных желез и выделение ими секрета, служащего питательным и защитным веществом для развивающейся яйцеклетки до ее имплантации.

Прогестерон подготавливает слизистую оболочку матки к восприятию оплодотворенной яйцеклетки, способствует образованию материнской части плаценты, понижает сократительную способность мышц матки. При беременности прогестерон тормозит овуляцию и способствует развитию молочной железы.

Женские половые гормоны и их синтетические аналоги применяются в качестве лекарственных средств при различных нарушениях репродуктивных функций. Особое место принадлежит синэстролю, который применяется для борьбы с яловостью, эндометритами и для ускорения отделения последа у коров. При откорме животных используется стильбэстрол.

К мужским половым гормонам (андрогенам) относятся андростерон и тестостерон (в 6 раз активнее андростерона). Выводятся из организма с

мочой и желчью в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Мишени андрогенов – предстательная железа, семенные пузырьки и мышцы. Гормоны влияют на развитие и проявление устойчивого полового влечения, вторичных половых признаков.

Андрогены проникают через мембрану клетки и связываются с цитоплазматическими рецепторами, образуя гормонрецепторный комплекс, поступающий в ядро, где оказывает влияние через ферментные системы на синтез ДНК и РНК, в результате чего усиливается синтез специфических белков. Гормоны оказывают анаболический эффект на различные виды обмена. Они стимулируют биосинтез белка в мышечной ткани, вызывают накопление в организме азота, фосфора, калия, натрия, хлора. Они стимулируют рост костей, повышают скорость эритропоэза, усиливают кровоток в тканях, стимулируют активность кожных желез и образование меланина.

Андрогены применяют при половой недостаточности, импотенции, недоразвитости семенников, половом и нервном истощении. В животноводстве производится кастрация, в результате чего поведение животных становится более спокойным, происходит переориентация обмена веществ на отложение избыточного количества жира.

Гормоны плаценты

Плацента – особая эндокринная железа беременности у всех млекопитающих, продуцирующая в больших количествах несколько гормонов, так или иначе связанных с половой функцией и способствующая развитию беременности. К гормонам плаценты относятся прогестины, эстрогены, релаксин, хорионический гонадотропин (ХГТ), близкий по структуре и свойствам к лютеинизирующему гормону гипофиза, хорионический соматомаммотропин (ХСМ), сочетающий свойства пролактина и соматотропина. Физиологическая роль ХСМ сводится к влияниям на процессы метаболизма во время беременности. Под влиянием этого гормона изменяется обмен веществ, усиливается задержка азота в организме, в крови увеличивается концентрация свободных жирных кислот. ХСМ активизирует липолиз и синтез белков, стимулирует развитие молочных желез и их подготовку к лактации. В период беременности ХГТ проявляет лютеотропное действие, стимулирует инкрецию прогестерона желтым телом и плацентой. У коров и овец ХГТ может вызвать полиовуляцию зрелых фолликулов. В большом количестве этот гормон образуется в период жеребости у кобыл, достигая максимума с 45-го на 100-й день жеребости.

Гормоны эпифиза

В эпифизе содержатся ряд биогенных аминов – серотонин, мелатонин, норадреналин и гистамин. Однако специфическим для этого органа является мелатонин.

Функция эпифиза тесно связана с репродуктивными органами. Эпифиз является своеобразным нейроэндокринным звеном, воспринимающим и передающим гонадам информацию об условиях освещенности окружающей среды. Таким образом, изменения продолжительности светового периода в

течение года определяют сезонные колебания эндокринной функции гонад и половое поведение у многих видов млекопитающих и птиц. Обнаружена связь между преждевременным половым созреванием у человека и разрушением секреторной паренхиматозной ткани эпифиза. В связи с этим предполагается, что эпифиз оказывает тормозящее влияние на развитие половых желез. Установлено, что экстракты эпифиза и мелатонин оказывают тормозящее действие на гонады.

Гормоны мозгового вещества надпочечников

В мозговом веществе надпочечников вырабатываются адреналин и норадреналин. Они образуются из аминокислоты тирозина

Биохимические особенности адреналина и норадреналина:

1) Наибольшая секреция адреналина наблюдается при стрессе и физической нагрузке

2) На адреналин и норадреналин организм реагирует очень быстро.

3) Адреналин и норадреналин готовят организм к выполнению быстрой и интенсивной работы.

4) Адреналин может действовать через β - и через α -рецепторы. Норадреналин действует в основном на α -рецепторы.

5) Мозговое вещество надпочечников секретирует в кровь как адреналин, так и норадреналин.

Вне мозгового вещества надпочечников адреналин нигде не образуется.

Норадреналин образуется еще в окончаниях симпатических нервов (является медиатором симпатической нервной системы). В норме только очень небольшая часть адреналина выделяется с мочой (1-5 %). Это количество столь мало, что не обнаруживается обычными лабораторными методами, поэтому считается, что в норме адреналин в моче отсутствует. Распад адреналина и норадреналина происходит в печени. При этом образуются метоксинорадреналин глюкуронид и метоксиадреналин глюкуронид, составляющие 30 % от всех продуктов распада адреналина и норадреналина, а остальное количество приходится на ванилилминдальную кислоту (ВМК), которая используется для диагностики.

Главные ткани-мишени для адреналина – печень, мышцы, жировая ткань и сердечно-сосудистая система. В печени гормон увеличивает распад гликогена до глюкозы и повышает её концентрацию в крови. В мышцах адреналин является стимулятором распада гликогена до глюкозо-6-фосфата, который не может выйти из клетки в кровь, а утилизируется по пути гликолиза с образованием молочной кислоты. Таким образом, в отличие от печени, при распаде гликогена в мышцах никогда не образуется свободная глюкоза. В жировой ткани гормон увеличивает распад жира до жирных кислот, что сопровождается повышением их концентрации в крови. Действие адреналина на сердечно-сосудистую систему проявляется в том, что он увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление, сужает артериолы кожи, слизистых оболочек и приносящие артериолы клубочков почек (поэтому при стрессе наблюдаются бледность и

анурия – прекращение образования мочи), но расширяет сосуды сердца, мышц и внутренних органов. Действуя через систему кровообращения, адреналин затрагивает практически все функции всех органов, в результате чего мобилизуются силы организма для противодействия стрессовым ситуациям.

Кроме указанных эффектов, адреналин расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, кишечника, тела мочевого пузыря, но сокращает сфинктеры желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, мышцы, поднимающие волосы на коже, расширяет зрачок.

Состояния, связанные с гипофункцией мозгового вещества надпочечников, не описаны.

Гиперфункция этой структуры возникает при опухоли феохромоцитоме. Содержание адреналина в крови увеличивается в 500 и более раз. Наблюдается повышение артериального давления, в крови резко увеличивается концентрация жирных кислот и глюкозы. В моче появляется адреналин и глюкоза (в норме в моче они не определяются обычными методами), значительно увеличивается содержание ВМК.

Гормоны коры надпочечников

В коре надпочечников образуются из холестерина стероидные гормоны: кортикостероиды (глюкокортикоиды и минералокортикоиды) и половые гормоны (женские и мужские). Биохимические особенности коры надпочечников В расчете на 1 грамм ткани кора надпочечников занимает второе место в организме после головного мозга по содержанию холестерина и первое место – по содержанию аскорбиновой кислоты (витамина С), необходимой для превращения холестерина в стероидные гормоны.

Представителями глюкокортикоидов являются гидрокортизон, кортизон и кортикостерон. Ткани-мишени для этой группы гормонов: печень, мышцы, жировая, лимфоидная и соединительная ткани. Причем в печени глюкокортикоиды повышают проницаемость мембран для транспорта веществ в клетку и активируют анаболические процессы (то есть синтез веществ), а в остальных тканях – понижают проницаемость мембран и стимулируют катаболизм (то есть распад веществ). Действие глюкокортикоидов на метаболизм. Во всех тканях-мишенях глюкокортикоиды тормозят гликолиз. В печени гормоны усиливают глюконеогенез и синтез гликогена, в остальных тканях – уменьшают транспорт глюкозы в клетку, в мышцах – снижают синтез гликогена.

При избытке глюкокортикоидов (применение их для лечения в больших дозах или длительно, а также повышенное образование глюкокортикоидов в организме) развивается гипергликемия вследствие активации глюконеогенеза в печени и понижения утилизации глюкозы в периферических тканях. Длительная гипергликемия может привести к срыву инсулярного аппарата поджелудочной железы и развитию стероидного диабета.

В печени глюкокортикоиды повышают синтез триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и кетонных тел. В

жировой ткани гормоны увеличивают распад жира на конечностях, но усиливают отложение жира на туловище и лице. Поэтому при избытке глюкокортикоидов наблюдается так называемое паукообразное ожирение и повышение уровня кетоновых тел в крови.

В печени глюкокортикоиды увеличивают синтез белка, в остальных тканях – снижают синтез и стимулируют распад тканевых белков. В связи с этим при избытке глюкокортикоидов наблюдаются замедление заживления ран, атрофия и слабость мышц, в костях – остеопороз (разрежение кости, что сопровождается легко возникающими переломами, например, компрессионными переломами позвонков и длинных костей уже при минимальной травме).

В лимфоидной ткани избыток глюкокортикоидов приводит к угнетению синтеза антител и уменьшению образования лимфоцитов, поэтому при стрессе (когда вырабатывается много глюкокортикоидов) снижается иммунная защита организма и повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Указанный механизм действия глюкокортикоидов на лимфоидную ткань лежит в основе их применения при лечении аллергии и при трансплантации для подавления реакции отторжения пересаженного органа.

Системное действие глюкокортикоидов:

1) Глюкокортикоиды усиливают секрецию HCl в желудке. Механизм их действия обусловлен тем, что глюкокортикоиды тормозят синтез простагландинов, которые снижают секрецию HCl, поэтому при избытке глюкокортикоидов в организме могут развиваться стероидные язвы желудка.

2) Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным действием. Они воздействуют на все стадии воспалительного процесса, но особенно сильно снижают проницаемость мембран и ингибируют синтез простагландинов, которые являются тканевыми факторами воспаления, поэтому применение глюкокортикоидов возможно для лечения воспалений.

3) Глюкокортикоиды снижают повышенную реактивность организма, т.е. гиперчувствительность, поэтому используются при лечении аллергии, и, в частности, анафилактического шока.

4) Глюкокортикоиды повышают устойчивость организма к повреждающим факторам (травмы, инфекции, интоксикации, боль, холод, физическая нагрузка, тяжелые психические потрясения).

5) Глюкокортикоиды оказывают перmissive действие на организм, т.е. усиливают действие других гормонов.

Представителями минералокортикоидов являются альдостерон и дезоксикортикостерон. Они регулируют обмен натрия, калия и воды. Главной тканью-мишенью для действия гормонов является эпителий дистальных канальцев почек, где альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия из мочи в кровь. Поэтому альдостерон называют натрийзадерживающим гормоном. Поскольку натрий «тянет» за собой воду, то при избытке минералокортикоидов в организме повышается артериальное давление, усиливаются отеки и воспалительные процессы. Одновременно с

увеличением реабсорбции натрия под действием альдостерона возрастает экскреция калия с мочой. Поэтому при избытке гормона в организме снижается концентрация калия в крови, что приводит к повышению возбудимости миокарда, нарушению работы сердца, возникают сильная слабость, характерные изменения на ЭКГ, и может развиться сердечная недостаточность.

Другой тканью-мишенью для минералокортикоидов являются потовые железы. В жару альдостерон препятствует чрезмерной потере натрия с потом. При недостаточном синтезе альдостерона натрий теряется с мочой, что приводит к потере воды, т.е. дегидратации организма.

Глюкокортикоиды обладают частичным действием минералокортикоидов, поэтому при длительном применении с лечебной целью глюкокортикоидов больным обязательно назначают препараты калия.

Гиперфункция коры надпочечников, или гиперкортицизм, может проявляться либо повышенной секрецией всех групп гормонов, либо преимущественно одной из групп гормонов.

В последнем случае выделяют 3 вида гиперкортицизма:

1) Синдром Иценко-Кушинга (опухоль пучковой зоны коры надпочечников, синтезирующая, главным образом, кортизол) и болезнь Иценко-Кушинга (неопухолеватая гиперплазия, то есть разрастание, коры надпочечников под влиянием избыточной секреции кортикотропина гипофизом).

2) Первичный альдостеронизм, или болезнь Конна – избыточное образование минералокортикоидов в организме (в клубочковой зоне коры надпочечников).

3) Адrenalовый вирилизм, или адреногенитальный синдром – сопровождается гиперсекрецией мужских половых гормонов в сетчатой зоне коры надпочечников. При этом у женщин наблюдается появление мужских признаков, у мужчин – усиление мужских признаков, у детей – преждевременное половое созревание.

Гипокортицизм, называемый Аддисоновой, или бронзовой болезнью, сопровождается дефицитом глюко- и минералокортикоидов и смешанными изменениями обмена веществ и функций организма. Причиной гипокортицизма может явиться туберкулёз или атрофия коры надпочечников. Недостаточное образование кортикостероидов приводит к сильной слабости, утомляемости, снижению артериального давления, наблюдаются пигментации кожи, тяга к соленой пище, высокая чувствительность к стрессам и инфекциям, непереносимость голода из-за выраженной гипогликемии. В крови снижается концентрация натрия и увеличивается концентрация калия

Гормоны слюны

Гормоны и другие биологически активные вещества слюнных желез поступают в кровь и слюну и, обладая широким спектром действия, регулируют минерализацию зубов и скелета, метаболизм белков, липидов и углеводов, рост, развитие тканей различного гистогенеза, а также влияют на

гемоциркуляцию и адаптивные механизмы организма.

Слюнные железы синтезируют ряд пептидных гормонов: инсулин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид. Они способны выполнять функции нейромедиаторов и нейромодуляторов. Одни ингибируют синаптическую передачу, другие – ее активируют, оказывая таким путем влияние на клеточный метаболизм.

Паротин – гормон околоушных желез белковой природы, с молекулярной массой более 100 кДа. Выделен из ткани желез для клинического применения. Паротин оказывает гипокальциемическое действие, что обусловлено усилением поступления кальция в обызвествленные ткани – кости и зубы, а также повышает интенсивность обмена кальция и фосфора. Усиление минерализации зубов под влиянием паротина обосновывает его клиническое применение при пародонтите и заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Паротин повышает функциональную активность одонтобластов пульпы зубов, о чем свидетельствует накопление в них белка и нуклеиновых кислот. Важным физиологическим эффектом, присущим паротину, является стимуляция макрофагальной системы. Паротин обладает инсулиноподобным действием на обмен углеводов и липидов.

Гормоны желудочно-кишечного тракта

Соматостатин вырабатывается в желудке, проксимальном отделе тонкой кишки, поджелудочной железе. Типы эндокринных клеток: D-клетки, эффект действия гормона: тормозит выделение инсулина и глюкагона, большинства известных желудочно-кишечных гормонов (секретина, ГИПа, мотилина, гастрин); тормозит активность париетальных клеток желудка и ацинарных клеток поджелудочной железы;

Вазоактивный интестинальный (ВИП) пептид вырабатывается во всех отделах желудочно-кишечного тракта. D-клетки, эффект действия гормона: тормозит действие холецистокинина, секрецию соляной кислоты и пепсина желудком, стимулированную гистамином, расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов, желчного пузыря;

Панкреатический полипептид (ПП) вырабатывается в поджелудочной железе. D2-клетки, эффект действия гормона: антагонист ХЦК-ПЗ, усиливает пролиферацию слизистой оболочки тонкой кишки, поджелудочной железы и печени; участвует в регуляции обмена углеводов и липидов;

Гастрин вырабатывается в антральной части желудка, поджелудочной железе, проксимальном отделе тонкой кишки. G-клетки, эффект действия гормона: стимулирует секрецию и выделение пепсина желудочными железами, возбуждает моторику расслабленного желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желчного пузыря;

Гастрон вырабатывается в антральном отделе желудка. G-клетки, эффект действия гормона: снижает объем желудочной секреции и выход кислоты в желудочном соке;

Бульбогастрон вырабатывается в антральном отделе желудка. G-клетки, эффект действия гормона: тормозит секрецию и моторику желудка;

Дуокринин вырабатывается в антральном отделе желудка. G- клетки, эффект действия гормона: стимулирует выделение секрета бруннеровых желез двенадцатиперстной кишки;

Бомбезин (гастринвысвобождающий пептид) вырабатывается в желудке и проксимальном отделе тонкой кишки. P- клетки, эффект действия гормона: стимулирует высвобождение гастрина, усиливает сокращение желчного пузыря и выделение ферментов поджелудочной железой, усиливает выделение энтероглокагона;

Секретин вырабатывается в тонком кишечнике. S-клетки, эффект действия гормона: стимулирует секрецию бикарбонатов и воды поджелудочной железой, печенью, железами Бруннера, пепсина; тормозит секрецию в желудке;

Холецистокинин-панкреозимин (ХЦК-ПЗ) вырабатывается в тонком кишечнике. I-клетки, эффект действия гормона: возбуждает выход ферментов и в слабой степени стимулирует выход бикарбонатов поджелудочной железой, тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, усиливает сокращение желчного пузыря и желчевыделение, усиливает моторику тонкой кишки;

Энтероглокагон вырабатывается в тонком кишечнике. EC1-клетки, эффект действия гормона: тормозит секреторную активность желудка, снижает в желудочном соке содержание K^+ и повышает содержание Ca^{2+} , тормозит моторику желудка и тонкой кишки;

Мотилин вырабатывается в проксимальном отделе тонкой кишки. EC2-клетки, эффект действия гормона: возбуждает секрецию пепсина желудком и секрецию поджелудочной железы, ускоряет эвакуацию содержимого желудка;

Гастроингибирующий пептид (ГИП) вырабатывается в тонком кишечнике. K-клетки, эффект действия гормона: Тормозит выделение соляной кислоты и пепсина, высвобождение гастрина, моторику желудка, возбуждает секрецию толстой кишки;

Нейротензин вырабатывается в дистальном отделе тонкой кишки. N-клетки, эффект действия гормона: тормозит секрецию соляной кислоты железами желудка, усиливает высвобождение глюкагона;

Энкефалины (эндорфины) вырабатывается в проксимальном отделе тонкой кишки и поджелудочной железе. L-клетки, эффект действия гормона: тормозит секрецию ферментов поджелудочной железой, усиливает высвобождение гастрина, возбуждает моторику желудка;

Субстанция P вырабатывается в тонком кишечнике. EC1-клетки, эффект действия гормона: усиливает моторику кишечника, слюноотделение, тормозит высвобождение инсулина;

Вилликинин вырабатывается в двенадцатиперстной кишке. EC1-клетки, эффект действия гормона: стимулирует ритмические сокращения ворсинок тонкой кишки;

Энтерогастрон вырабатывается в двенадцатиперстной кишке. ЕС1-клетки, эффект действия гормона: тормозит секреторную активность и моторику желудка;

Серотонин вырабатывается в ЖКТ. ЕС1-клетки, ЕС2-клетки, эффект действия гормона: тормозит выделение соляной кислоты в желудке, стимулирует выделение пепсина, активирует секрецию поджелудочной железы, желчевыделение, кишечную секрецию;

Гистамин вырабатывается в ЖКТ. ЕС2-клетки, эффект действия гормона: стимулирует выделение секрета желудка и поджелудочной железы, расширяет кровеносные капилляры, оказывает активирующее влияние на моторику желудка и кишечника;

Инсулин вырабатывается в поджелудочной железе. Бета-клетки, эффект действия гормона: стимулирует транспорт веществ через клеточные мембраны, способствует утилизации глюкозы и образованию гликогена, тормозит липолиз, активирует липогенез, повышает интенсивность синтеза белка;

Глюкагон вырабатывается в поджелудочной железе. Альфа-клетки, эффект действия гормона: Мобилизует углеводы, тормозит секрецию желудка и поджелудочной железы, тормозит моторику желудка и кишечника.

Гормоны иммунной системы

Иммунная система обладает высокой степенью автономности в распознавании и элиминации генетически чужеродных клеток и субстанций. Вместе с тем, она находится под сложным влиянием нервных, эндокринных и медиаторных воздействий, что обеспечивает гармоничное функционирование всего организма. Проблема гормональной регуляции иммунного ответа может быть разделена на 2 больших раздела. Первый касается механизмов действия гормонов эндокринной системы на иммунитет. Второй касается роли гормонов и медиаторов, вырабатываемых самой иммунной системой. Известно, что ГКС при физиологическом повышении их уровня, в первую очередь действуют на высокочувствительные к ним T_s , что обуславливает ингибицию их активности и стимуляцию иммунологических процессов. При применении больших доз ГКС – подавляет активность НК, осуществляющих срочную защиту против опухолей. По данным ВОЗ у больных, длительно получавших ГКС после пересадки органов опасность развития опухолей возрастает на 300%. Дефицит гормонов паращитовидных желез (паратгормона) ингибирует иммунные реакции, вызывая гипоплазию костного мозга, инволюцию тимуса и понижение переваривающей способности макрофагов. Известно, что инсулин необходим для реализации фагоцитарной и антителообразующей функций.

Нейтрогипофизарные гормоны – вазопрессин и окситоцин способны активировать макрофаги и синтез антител. Таким образом, многие эффекторные и вспомогательные функции клеток иммунной системы осуществляются при участии внутрисистемных гормонов и медиаторов. Основными из них являются гормоны тимуса. В отличие от других

гуморальных факторов, выделяемых Т-лимфоцитами под влиянием антигенов или митогенов, гуморальные факторы тимуса и костного мозга вырабатываются в центральных органах иммунной системы, не требуя антигенной или митогенной стимуляции. Они определяют активность Т- и В-лимфоцитов и перспективны в отношении клинического применения при ИДС.

Регуляция гормонами и медиаторами иммунных реакций осуществляется на всех этапах: активации, пролиферации, дифференцировки и созревания. Гормоны и медиаторы иммунной системы являются не только регуляторами иммунных реакций, но и ключевыми факторами, инициирующими и ингибирующими воспалительную реакцию и остро фазовый ответ организма, участвующими в элиминации опухолевых клеток, модифицирующими состояние нервной и эндокринной систем.

2.4.3 Молекулярные механизмы действия гормонов. Свойства гормонов. использование гормонов в медицине

Молекулярные механизмы действия гормонов

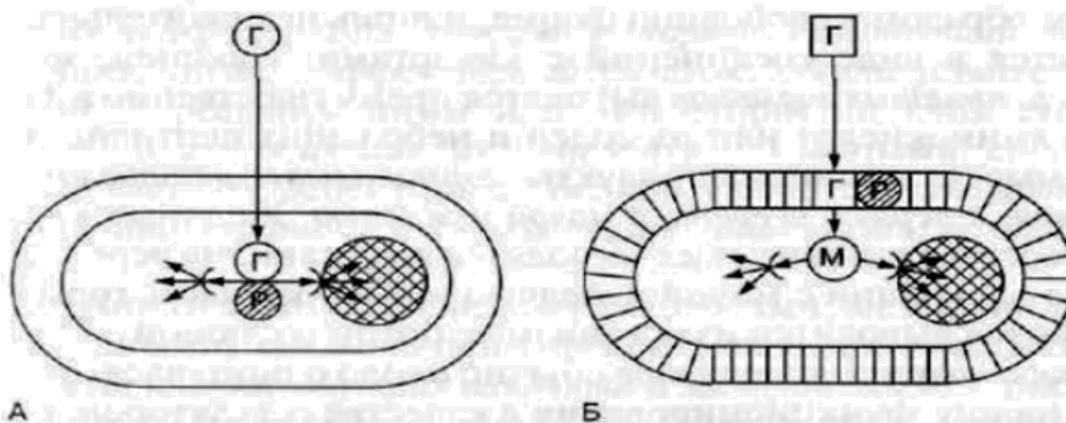
Рецепторы – белки, молекулы которых состоят из 2–4 или большего числа субъединиц.

Молекула белка-рецептора содержит:

- ✓ гормонсвязывающий участок, принимающий сигнал;
- ✓ эффекторный участок, обеспечивающий взаимодействие с реагирующими или акцепторными субклеточными структурами;
- ✓ и сопрягающие их структуры.

Главными свойствами гормонсвязывающих рецепторных белков являются: специфичность, высокое сродство, ограниченная емкость (насыщаемость) по отношению к гормону.

В зависимости от того, с какими рецепторами, мембранными или внутриклеточными, связываются гормоны, выделяют два механизма действия на клетки: внутриклеточный (А) и мембранный (Б) (Рисунок 3).



Типы рецепции гормонов клетками. А – внутриклеточный, Б – мембранный. Г – гормон, Р – рецептор, М – медиатор (В.Б.Розен, 1980).

Рисунок 3. – Механизмы действия гормонов на клетки

Стероидные и тиреоидные гормоны растворяются в жирах (липофильны) и потому относительно легко проникают через мембрану внутрь клетки и не требуют участия внутриклеточных посредников для реализации своего действия.

Для их эффекта типична глубокая и длительная перестройка клеточного метаболизма, сопряженная с влиянием на биосинтетические процессы, прежде всего, путем регуляции активности генетического аппарата клетки. Рецепторный аппарат этих гормонов локализован внутри клетки (в цитоплазме – для стероидных гормонов; в ядре и цитоплазме – для тиреоидных).

Белково-пептидные гормоны и катехоламины мозгового вещества надпочечников нерастворимы в жирах (липофобны) и потому внутрь, клетки практически не проникают. Рецепторы для таких гормонов локализуются в клеточной мембране, они метаботропные. Для осуществления их влияния необходимо участие внутриклеточных помощников, таких как циклические АМФ и ГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол, ионы кальция. Характерной особенностью действия таких гормонов являются относительно быстрые эффекты, обусловленных активацией уже синтезированных ферментов и других белков.

Мембранный механизм действия гормонов

Многие из гормональных рецепторов, находящихся в клеточной мембране, сопряжены с G-белками, расположенными с цитоплазматической стороны мембраны клетки-мишени. Важнейшей особенностью G-белков является присутствие на их α -субъединице центра связывания гуаниловых нуклеотидов – гуанозиндифосфата (ГДФ) и гуанозинтрифосфата (ГТФ)).

При соединении G-белка с ГДФ его активность блокирована (если с G-белком связан ГТФ, это соответствует его активированному состоянию.)

Когда гормон связывается с рецептором, происходит изменение конформации G-белка, что катализирует обмен связанного с ним ГДФ на присутствующий в среде ГТФ.

В результате G-белок становится активным и взаимодействует с эффекторными белками: фосфолипазой C, аденилатциклазой, фосфодиэстеразой.

Активированная G-белком фосфолипаза C, гидролизует мембранные фосфоинозитиды с образованием инозитолтрифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ).

ИТФ приводит к освобождению внутриклеточного кальция. Ионы кальция взаимодействуют с кальмодулином, в результате чего он присоединяется к кальцийзависимой протеинкиназе и активирует ее, ДАГ соединяется с протеинкиназой C и активирует ее.

Активированная G-белком аденилатциклаза превращает АТФ в цАМФ (Рисунок 4).

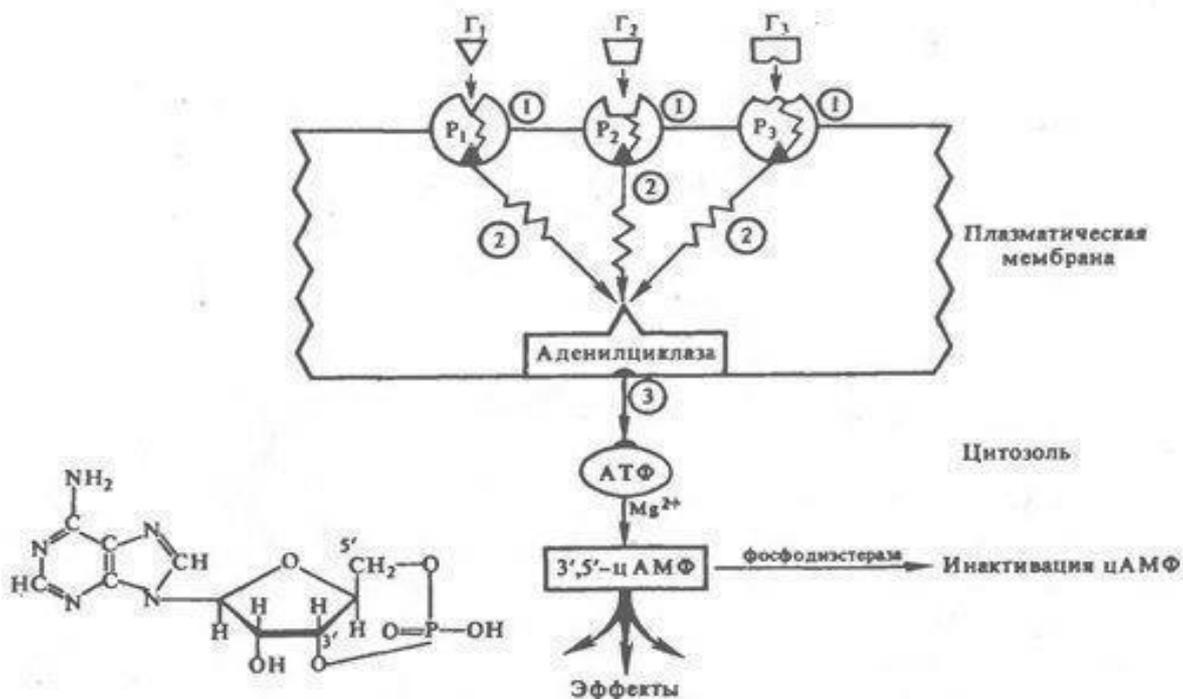


Рисунок 4. – Взаимодействие гормонов с аденилатциклазой и образование цАМФ в клетке-мишени: Г1, Г2, Г3 – гормоны, P1, P2, P3 – рецепторы. 1, 2, 3 – этапы рецепции; зигзагами на стрелках обозначены механизмы трансмембранного сопряжения приема сигнала и эффектов

Последний активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, в связи с чем в цитоплазме клетки-мишени осуществляется фосфорилирование ряда ферментов и белков.

Это, в свою очередь стимулирует такие процессы, как распад гликогена, липолиз, образование простагландинов, синтез РНК в ядре, синтез белков в полисоми и т.д. Полагают, что ионы кальция и простагландины могут подключаться к реализации эффекта ряда гормонов через цАМФ, так как циклический нуклеотид способен стимулировать биосинтез простагландинов и открывать кальциевые каналы в плазматической мембране.

Внутриклеточный механизм действия гормонов

Стероидные и йодированные гормоны щитовидной железы, пройдя через мембрану клетки-мишени, поступают внутрь клетки и взаимодействуют со специфическими рецепторами, которые расположены в ядре, цитозоле или митохондриях. При этом в ядре происходит изменение процессов транскрипции генов и образования информационной РНК. В результате стимулируется или тормозится синтез специфических белков, в том числе ферментов, в результате чего проявляется конечный эффект гормона.

Факторы, определяющие действие гормонов на функции организма. Важную роль в этом отношении играет содержание в организме витаминов. Так, витамин А тормозит гормонообразовательную функцию

щитовидной железы. Вместе с тем гормоны этой железы способствуют превращению каротина в витамин А.

Витамин В усиливает активность эозинофильных клеток передней доли гипофиза и одновременно тормозит функцию базофильных клеток.

Значительное количество витамина С содержится в корковом веществе надпочечников. Этот витамин необходим для образования кортикостероидов.

Витамин Е оказывает влияние на продукцию гормонов половыми железами и на гонадотропную функцию передней доли гипофиза.

Обнаружено, что витамин D тормозит образование гормонов в паращитовидных железах.

Изменение концентрации ионов в тканях и жидкостях организма может усиливать, ослаблять и даже извращать действие различных гормонов. Так, повышенное содержание водородных ионов способствует проявлению действия тироксина, в щелочной среде тормозится активность этого гормона. Ионы кальция усиливают физиологический эффект адреналина; нарастание уровня ионов калия, напротив, ослабляет его.

Пищевой рацион должен обязательно содержать незаменимую аминокислоту фенилаланин, из которой в печени синтезируется аминокислота тирозин. Последняя необходима для выработки метаболитических гормонов щитовидной железы и гормонов мозгового вещества надпочечников. Йод необходим для образования тироксина, холестерин – для продукции стероидных гормонов, поэтому в состав пищи должны входить йод и холестерин.

Свойства гормонов

Высокая биологическая активность. Концентрация гормонов в крови очень мала, но их действие сильно выражено, поэтому даже небольшое увеличение или уменьшение уровня гормона в крови вызывает различные, часто значительные, отклонения в обмене веществ и функционировании органов и может привести к патологии.

1) Короткое время жизни. Обычно от нескольких минут до получаса, после чего гормон инактивируется или разрушается. Но с разрушением гормона его действие не прекращается, а может продолжаться в течение часов и даже суток.

2) Дистантный характер действия. Гормоны вырабатываются в одних органах (эндокринных железах), а действуют в других (тканях-мишенях). Органы и системы, на которые действуют гормоны, обычно расположены далеко от места их образования в эндокринных железах. Так, в гипофизе, расположенном у основания мозга, продуцируются тропные гормоны, действие которых реализуется в щитовидной и половых железах, а также в надпочечниках. Женские половые гормоны образуются в яичнике, но их действие осуществляется в молочной железе, матке, влагалище.

3) Высокая специфичность действия. Гормон оказывает своё действие только после связывания с рецептором. Рецептор – это сложный белок-гликопротеин, состоящий из белковой и углеводной частей. Гормон связывается именно с углеводной частью рецептора. Причём строение

углеводной части имеет уникальную химическую структуру и соответствует пространственному строению гормона. Поэтому гормон безошибочно, точно, специфично связывается только со своим рецептором, несмотря на малую концентрацию гормона в крови.

Не все ткани одинаково реагируют на действие гормона. Высокой чувствительностью к гормону обладают те ткани, в которых имеются рецепторы к данному гормону. В таких тканях гормон вызывает наиболее выраженные сдвиги в обмене веществ и функциях. Если рецепторы к гормону есть во многих, или почти во всех тканях, то такой гормон оказывает общее действие (тироксин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, инсулин). Если рецепторы к гормону присутствуют в весьма ограниченном числе тканей, то такой гормон обладает избирательным действием. Ткани, в которых имеются рецепторы к данному гормону, называются ткани-мишени. В тканях-мишенях гормоны могут воздействовать на генетический аппарат, мембраны, ферменты.

Использование гормонов в медицине

1. Гормоны применяют для восполнения их дефицита в организме при гипофункции эндокринных желез (заместительная терапия):

- инсулин – при сахарном диабете;
- тироксин – при гипофункции щитовидной железы;
- соматотропин – при гипофизарной карликовости;
- дезоксикортикостерон – для лечения гипокортицизма;
- минералокортикоиды – при болезни Аддисона, гипокортицизме;
- эстрогенные препараты – при патологических состояниях, связанных с недостаточной функцией яичников, для восстановления нарушенных половых циклов;
- андрогенные препараты – при гипофункции семенников, функциональных нарушениях в половой системе.

2. Использование свойств гормонов для лечения конкретных заболеваний:

✓ глюкокортикоиды (кортизон, гидрокортизон) и их аналоги (преднизалон, дексаметазон и др.) применяют:

• для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, ревматизм, коллагенозы, бронхиальная астма, дерматиты);

• как противовоспалительные и иммунодепрессивные средства для подавления отторжения пересаженных органов);

• для профилактики и лечения шока;

✓ вазопрессин – при несахарном диабете;

✓ окситоцин – для стимуляции родовой деятельности;

✓ кальцитонин – при остеопорозе, замедленном срастании переломов, парадонтозе;

✓ паратгормон – при гипокальцемии, обусловленной послеоперационным гипопаратиреозом;

✓ глюкагон – при гипогликемии;

- ✓ эстрогенные препараты и их комбинации с прогестинами – при климактерическом синдроме;
- ✓ простагландины E – при гипертонии, бронхиальной астме, язве желудка;
- ✓ простагландины F– для прерывания беременности, стимуляции родов;
- ✓ препараты с активностью пролактина (лактин) – при недостаточной лактации в послеродовом периоде.

3. Использование синтетических аналогов гормонов:

- аналоги глюкокортикоидов ;
- аналоги женских половых гормонов – пероральные контрацептивы;
- синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол и синэстрол) – для лечения опухоли предстательной железы;
- синтетический аналог тестостерона (тестостерон – пропионат) – для лечения опухоли молочной железы;
- анаболические стероиды – метиландростендиол, нероболлил, ретаболил и др.

2.5 ФЕРМЕНТЫ

2.5.1 Ферменты. История открытия ферментов. Свойства ферментов

Слово фермент произошло от латинского *fermentum* – закваска, энзим в переводе с греческого означает «в дрожжах». Ферменты, или энзимы, – обычно сложные белковые соединения, РНК (рибозимы) или их комплексы, ускоряющие химические реакции в живых системах. Каждый фермент, свернутый в определённую структуру, ускоряет соответствующую химическую реакцию: реагенты в такой реакции называются субстратами, а получающиеся вещества – продуктами. Ферменты специфичны к субстратам: АТФ-аза катализирует расщепление только АТФ, а киназа фосфоорилазы фосфорилирует только фосфоорилазу.

Ферменты присутствуют во всех живых клетках и способствуют превращению одних веществ (субстратов) в другие (продукты). Они выступают в роли катализаторов практически во всех биохимических реакциях, протекающих в живых организмах.

Ферментативная активность может регулироваться активаторами (повышаться) и ингибиторами (понижаться).

Одна из особенностей ферментов – способность к направленному и регулируемому действию. За счёт этого контролируется согласованность всех звеньев обмена веществ. Эта способность определяется пространственностью структурной молекулы ферментов. Она реализуется через изменение скорости действия ферментов и зависит от концентрации соответствующих субстратов и кофакторов, рН среды, температуры, а также от присутствия специфических активаторов и ингибиторов.

Относительная молекулярная масса ферментов может колебаться от

104 до 106 и более. Ферменты – это, как правило, глобулярные белки. Одни ферменты являются простыми белками и состоят только из аминокислотных остатков (рибонуклеаза, пепсин, трипсин), активность других зависит от наличия в их составе дополнительных химических компонентов, так называемых кофакторов.

История изучения ферментов

Первым, кто попытался создать общее представление о химических процессах в живом организме, был врач и ученый Парацельс, родившийся в Швейцарии в конце XV века. Взгляды Парацельса во многом были прогрессивными, так как для понимания жизненных явлений он пытался привлечь реальные силы природы. Именно с этих позиций Парацельс и его последователи подошли к рассмотрению сущности ферментации, давно известного понятия обозначающего разного рода брожения, главным образом спиртовое и молочнокислое. В XVI и начале XVII века уже делались попытки рассматривать ферментации как химические процессы. И Василий Валентин (первая половина XVI века), и Андрей Либавий (1550-1616 годы) считали ферменты (или дрожжи) особым веществом, хотя и подчиняли его действия неким нематериальным силам.

Другим последователем Парацельса был знаменитый голландский химик Иоганн Баптиста Ван Гельмонт (577-1644 годы). Именно он охарактеризовал фермент как агент, вызывающий химические процессы в организме и управляющий ими.

Качественный скачок в развитии учения о ферментациях произошёл в связи с исследованиями великого французского химика Антуана Лавуазье, совершившего переворот в химии и впервые внедрившего в химические исследования строгие количественные методы. К концу XVIII века уже было известно, что встречаются химические процессы, протекающие с участием какого-то агента, без которого процесс практически не идёт.

Первые успехи были достигнуты при изучении превращения крахмала в сахар. Решающая роль в этих исследованиях принадлежит работам петербургского академика К. С Кирхгофа, которые открыли новую страницу в истории и химии ферментов. В начале XIX века было открыто немало химических реакций, среди них были и некоторые ферментативные реакции.

В конце XVIII – начале XIX вв. уже было известно, что мясо переваривается желудочным соком, а крахмал превращается в сахар под действием слюны. Однако механизм этих явлений был неизвестен.

В XIX в. Луи Пастер, изучая превращение углеводов в этиловый спирт под действием дрожжей, пришёл к выводу, что этот процесс (брожение) катализируется некой жизненной силой (ферментом), находящейся в дрожжевых клетках, причём он считал, что эти «силы» неотделимы от структуры живой клетки дрожжей. Эта точка зрения господствовала в науке в течение длительного времени и шла вразрез с господствовавшей тогда теорией брожения Ю. Либиха, согласно которой все процессы брожения представлялись чисто химическими явлениями каталитического характера.

В это время было открыто ещё несколько ферментов. В 1836 году

Т. Шванн впервые обнаружил в желудочном соке фермент животного происхождения, названный им пепсином. Несколько позже, в 1857 году, А. Корвизар описал другой фермент, переваривающий белки – трипсин.

Через два года после смерти Л. Пастера в 1897 году Э. Бухнер опубликовал работу «Спиртовое брожение без дрожжевых клеток», в которой экспериментально показал, что бесклеточный дрожжевой сок осуществляет спиртовое брожение так же, как и неразрушенные дрожжевые клетки. В 1907 году за эту работу он был удостоен Нобелевской премии. Впервые высокоочищенный кристаллический фермент (уреаза) был выделен в 1926 году Дж. Самнером. В течение последующих 10 лет было выделено ещё несколько ферментов, и белковая природа ферментов была окончательно доказана.

Самнер обнаружил, что кристаллы уреазы состоят из белка. В 30-е гг. прошлого столетия Джон Нортон с коллегами получили в кристаллическом виде пищеварительные ферменты трипсин и пепсин, а также установили, что они, как и уреазы, по своей природе являются белками. В результате этих исследований сформировалась точка зрения о белковой природе ферментов, которая многократно впоследствии подтверждалась. И только значительно позже у некоторых РНК была обнаружена способность осуществлять катализ; такие РНК получили название рибозимов, или РНК-ферментов. Рибозимы составляют незначительную часть от всех ферментов, поэтому мы далее будем говорить о ферментах белках.

Каталитическая активность РНК впервые была обнаружена в 1980-е годы у пре-рРНК Томасом Чеком, изучавшим сплайсинг РНК у инфузории *Tetrahymena thermophila*.

К 2013 году было описано более 5000 разных ферментов. Они играют важнейшую роль во всех процессах жизнедеятельности, направляя и регулируя обмен веществ организма.

Строение ферментов

Все ферменты являются белками, но не все белки – ферменты. Как и другие протеины, энзимы состоят из аминокислот. И что интересно, на создание каждого фермента уходит от ста до миллиона аминокислот, нанизанных, словно жемчуг на нить. Но эта нить не бывает ровной – обычно изогнута в сотни раз. Таким образом, создается трехмерная уникальная для каждого фермента структура.

Молекула энзима – сравнительно крупное образование, и лишь небольшая часть его структуры, так называемый активный центр, участвует в биохимических реакциях. Каждая аминокислота соединена с другой определенным типом химической связи, а каждый фермент имеет свою уникальную последовательность аминокислот. Для создания большинства из них используются примерно по 20 видов. Даже незначительные изменения последовательности аминокислот могут кардинально менять внешний вид и «таланты» фермента.

Ферменты характеризуются наличием специфических центров катализа.

Активный центр – это часть молекулы фермента, которая специфически взаимодействует с субстратом и принимает непосредственное участие в катализе. Активный центр находится в нише (кармане). В нем можно выделить два участка: участок связывания субстрата – субстратный участок (контактная площадка) и собственно каталитический центр.

Большинство субстратов образует связи с ферментом, благодаря чему молекула субстрата присоединяется к активному центру единственно возможным способом, что обеспечивает субстратную специфичность фермента. Каталитический центр обеспечивает выбор пути химического превращения и каталитическую специфичность фермента. У группы регуляторных ферментов есть аллостерические центры, которые находятся за пределами активного центра. К аллостерическому центру могут присоединяться «+» или «-» модуляторы.

Различают ферменты простые, состоят только из аминокислот, и сложные, включают также низкомолекулярные органические соединения небелковой природы (коферменты) и (или) ионы металлов (кофакторы).

Коферменты – это органические вещества небелковой природы, принимающие участие в катализе в составе каталитического участка активного центра. В этом случае белковую составляющую называют апоферментом, а каталитически активную форму сложного белка – холоферментом. Таким образом: холофермент = апофермент + кофермент.

В качестве коферментов функционируют:

- геммы
- нуклеотиды
- коэнзим Q
- ФАФС
- SAM
- Глутатион
- производные водорастворимых витаминов

Кофермент, который присоединен к белковой части ковалентными связями называется простетической группой. Это FAD, FMN, биотин, липоевая кислота. Простетическая группа не отделяется от белковой части. Кофермент, который присоединен к белковой части нековалентными связями называется косубстрат. Косубстрат присоединяется к ферменту в момент реакции.

Кофакторы ферментов – это ионы металлов, необходимые для проявления каталитической активности многих ферментов. В качестве кофакторов выступают ионы калия, магния, кальция, цинка, меди, железа и т.д. Их роль разнообразна, они стабилизируют молекулы субстрата, активный центр фермента, его третичную и четвертичную структуру, обеспечивают связывание субстрата и катализ. Например, АТФ присоединяется к киназам только вместе с Mg^{2+} .

Изоферменты – это множественные формы одного фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся по физическим и химическим свойствам (сродству к субстрату, максимальной скорости

катализируемой реакции, электрофоретической подвижности). Изоферменты имеют четвертичную структуру, которая образована четным количеством субъединиц. Изоформы фермента образуются в результате различных комбинаций субъединиц.

Можно выделить три группы коферментов:

1. Принимающие участие в окислительно-восстановительных реакциях: НАД, ФАД, КоQ.

2. Принимающие участие в переносе атомных групп: фосфопиридоксаль (перенос аминогрупп), перенос метильных и других групп.

3. Принимающие участие в реакциях синтеза, изомеризации и расщепления: тиаминпирофосфат (декарбоксилирование кетокислот), тиаминдифосфат, коэнзим А (для активации субстрата, например – жирные кислоты).

Функции ферментов

В организме человека каталитическая функция многих ферментов зависит от наличия определенных коферментов, витаминов, микроэлементов. Отсутствие данных веществ делает ферменты бессильными и в итоге постепенно может привести к патологическим изменениям. Большинство витаминов, а также микроэлементы и коферменты поступают в организм извне (вместе с пищей). Хотя следует учесть и тот факт, что не вся еда может содержать в своем составе данные вещества. Чем выше температура приготовления пищи, тем сложнее организму использовать питательные вещества для синтеза ферментов, в такой еде также погибают витамины. По этой причине многие диетологи советуют не жарить, а варить или тушить продукты питания.

Существуют два основных пути повышения скорости химической реакции. Первый путь – повышение температуры, то есть ускорение теплового движения молекул, которое приводит к увеличению доли молекул, обладающих достаточной внутренней энергией для достижения переходного состояния. Как правило, повышение температуры на 10°C вызывает ускорение химической реакции приблизительно в 2 раза.

Катализаторы снижают энергию активации химических реакций (энергетический, или активационный, барьер), не влияя при этом на полное изменение свободной энергии в ходе реакции и на конечное состояние равновесия. Пунктирная линия – реакция без катализа, субстрат нуждается в большой активационной энергии, чтобы перейти в переходное состояние, завершающееся образованием низкоэнергетического продукта. В присутствии катализатора (сплошная линия) энзим связывает субстрат (ES), затем стабилизирует переходное состояние (ES), чтобы понизить энергию активации, требуемую для получения продукта реакции (EP). Вершина энергетического барьера соответствует активационному барьеру.)

Второй путь ускорения химической реакции – добавление катализатора. Катализаторы ускоряют химические реакции, находя «обходные пути», позволяющие молекулам преодолевать активационный

барьер на более низком энергетическом уровне. Катализатор (обозначим его буквой К) на промежуточной стадии взаимодействует с реагентом А с образованием нового комплексного соединения КА, переходному состоянию которого соответствует значительно более низкая энергия активации по сравнению с переходным состоянием реагента А в некатализируемой реакции. Затем комплекс реагент-катализатор (КА) распадается на продукт П и свободный катализатор, который может опять соединиться с другой молекулой А и повторить весь цикл. Именно таким образом катализаторы снижают энергию активации химической реакции, в их присутствии гораздо более значительная доля молекул данной популяции вступает в реакцию в единицу времени. Ферменты, так же как и другие катализаторы, соединяются со своими субстратами в ходе каталитического цикла.

Ферменты присутствуют во всех живых клетках и способствуют превращению одних веществ в другие. Ферменты выступают в роли катализаторов практически во всех биохимических реакциях, протекающих в живых организмах. К 2013 году было описано более 5000 разных ферментов. Они играют важнейшую роль во всех процессах жизнедеятельности, направляя и регулируя обмен веществ организма.

Подобно всем катализаторам, ферменты ускоряют как прямую, так и обратную реакцию, понижая энергию активации процесса. Химическое равновесие при этом не смещается ни в прямую, ни в обратную сторону. Отличительной особенностью ферментов по сравнению с небелковыми катализаторами является их высокая специфичность – константа связывания некоторых субстратов с белком может достигать 10 моль/л и менее. Каждая молекула фермента способна выполнять от нескольких тысяч до нескольких миллионов «операций» в секунду.

Например, одна молекула фермента реннина, содержащегося в слизистой оболочке желудка телёнка, створаживает около 10⁶ молекул казеиногена молока за 10 мин при температуре 37°C.

При этом эффективность ферментов значительно выше эффективности небелковых катализаторов – ферменты ускоряют реакцию в миллионы и миллиарды раз, небелковые катализаторы – в сотни и тысячи раз.

Метаболические ферменты расположены внутри клетки упорядоченно. Они выполняют различные процессы, которые обеспечивают жизнедеятельность клетки. Такими процессами можно считать окислительно-восстановительные реакции, активизация аминокислот, перенос аминокислотных остатков и т.д. При разрушении клеточных мембран такие ферменты проникают в межклеточное пространство и кровь где продолжают развивать свою активность. Лабораторными методами при обнаружении их в анализах крови в зависимости от вида фермента можно установить диагноз, в каком органе происходят патологические изменения.

2.5.2 Классификация ферментов по видам биологической активности. Характеристика некоторых групп ферментов

Сейчас известно около 2 тысяч ферментов, но список этот не закончен.

По первой в истории изучения ферментов классификации их делили на две группы: гидролазы, ускоряющие гидролитические реакции, и десмолазы, ускоряющие реакции негидролитического распада. Затем была сделана попытка разбить ферменты на классы по числу субстратов, участвующих в реакции. В соответствии с этим ферменты классифицировали на три группы:

1. Катализирующие превращения двух субстратов одновременно в обоих направлениях.

2. Ускоряющие превращения двух субстратов в прямой реакции и одного в обратной.

3. Обеспечивающие каталитическое видоизменение одного субстрата как в прямой, так и в обратной реакции.

Одновременно развивалось направление, где в основу классификации ферментов был положен тип реакции, подвергающейся каталитическому воздействию. Наряду с ферментами, ускоряющими реакции гидролиза (гидролазы), были изучены ферменты, участвующие в реакциях переноса атомов и атомных групп (феразы), в изомеризации (изомеразы), расщеплении (лиазы), различных синтезах (синтеказы) и т. д. В зависимости от типа катализируемой реакции все ферменты подразделяются на 6 классов:

Оксидоредуктазы – ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные процессы в организме. Окисление протекает как процесс отнятия атомов Н (электронов) от субстрата, а восстановление – как присоединение атомов Н (электронов) к акцептору.

Оксидоредуктазы осуществляют перенос водорода и электронов и по своим привилегиям названием известны как дегидрогеназы, оксидазы и пероксидазы. Эти ферменты отличаются тем, что имеют специфические коферменты и простетические группы. Их подразделяют на функциональные группы доноров, от которых они принимают водород или электроны, и акцепторов, на которые они их передают (на СН-ОН группу, СН- NH группу, С-NH группу и другие).

Трансферазы – ферменты, переносящие атомные группы (в зависимости от того, перенос какой группы они осуществляют, их соответственно называют).

Это один из наиболее обширных классов: он насчитывает около 500 индивидуальных ферментов. В зависимости от характера переносимых группировок различают фосфотрансферазы, аминотрансферазы, гликозилтрансферазы, ацилтрансферазы, трансферазы, переносящие одноуглеродные остатки (метилтрансферазы, формилтрансферазы), и др.

Трансферазы благодаря разнообразию переносимых ими остатков принимают участие в промежуточном обмене веществ. Из них важную роль в биохимических процессах в организме играют уреаза, аспарагиназа и глутаминаза.

Уреаза была одним из первых белков-ферментов, полученным в кристаллическом состоянии. Это однокомпонентный фермент, молекула его глобулярна и состоит из 8 равных субъединиц. Уреаза ускоряет гидролиз мочевины до NH_3 и CO_2 .

Гидролазы – ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление различных субстратов (при участии молекул воды). В зависимости от этого среди них различают эстеразы, расщипляющие сложноэфирную связь между карбоновыми кислотами (липаза) тиоловых эфиров, фосфоэфирную связь и так далее; гликозидазы, расщепляющие гликозидные связи, пептид – гидролазы, действует на пептидную связь и другие.

Лиазы. К этой группе относятся ферменты, способные отщеплять различные группы от субстрата не гидролитическим путём с образованием двойных связей или, напротив, присоединять группы к двойной связи. При расщеплении образуется H_2O или CO_2 или большие остатки, например, ацетил-СоА. Лиазы играют весьма важную роль в процессе обмена веществ.

Изомеразы – ферменты, катализирующие превращение изомерных форм друг в друга, то есть осуществляющие внутримолекулярное превращение различных групп. К ним относятся не только ферменты, стимулирующие реакции взаимных переходов оптических и геометрических изомеров, но и такие, которые могут способствовать превращению альдоз в кетозы или перемещению эфирной связи и другие.

Лигазы. Раньше эти ферменты не отделяли от лиаз, так как реакция последних часто идёт в двух направлениях, однако недавно было выяснено, что синтез и распад в большинстве случаев происходит под влиянием различных ферментов, и на этом основании выделен отдельный класс лигаз (синтетаз). Ферменты, обладающие двойным действием, получили название бифункциональных. Лигазы принимают участие в реакции соединения двух молекул, то есть синтетических процессах, сопровождающихся расщеплением макроэнергитических связей АТФ или других макроэргов.

Характерные черты действия ферментов класса лигаз (синтетаз) выявлены совсем недавно в связи со значительными успехами в изучении механизма синтеза жиров, белков и углеводов: Оказалось, что старые представления об образовании этих соединений, согласно которым они возникают при обращении реакций гидролиза, не соответствуют действительности. Пути их синтеза принципиально иные.

Главная их особенность – сопряженность синтеза с распадом веществ, способных поставлять энергию для осуществления биосинтетического процесса. Одним из таких природных соединений является АТФ. При отрыве от ее молекулы в присутствии лигаз одного или двух концевых остатков фосфорной кислоты выделяется большое количество энергии, используемой для активирования реагирующих веществ. Лигазы же каталитически ускоряют синтез органических соединений из активированных за счет распада АТФ исходных продуктов. Таким образом, к лигазам относятся ферменты, катализирующие соединение друг с другом двух молекул, сопряженное с гидролизом пирофосфатной связи в молекуле АТФ или иного нуклеозидтрифосфата.

Механизм действия лигаз изучен еще недостаточно, но, несомненно, он весьма сложен. В ряде случаев доказано, что одно из участвующих в

основной реакции веществ сначала дает промежуточное соединение с фрагментом распадающейся молекулы АТФ, а вслед за этим указанный промежуточный продукт взаимодействует со вторым партнером основной химической реакции с образованием конечного продукта.

2.5.3 Применение ферментов в медицине. Использование ферментов в пищевой промышленности. Ферменты как компоненты моющих средств.

Применение ферментов в медицине

Связь между ферментами и наследственными болезнями обмена веществ была впервые установлена А. Гэрродом в 1910-е гг. Гэррод назвал заболевания, связанные с дефектами ферментов, «врождёнными ошибками метаболизма».

Если происходит мутация в гене, кодирующем определённый фермент, может измениться аминокислотная последовательность фермента. При этом в результате большинства мутаций его каталитическая активность снижается или полностью пропадает. Если организм получает два таких мутантных гена (по одному от каждого из родителей), в организме перестаёт идти химическая реакция, которую катализирует данный фермент. Например, появление альбиносов связано с прекращением выработки фермента тирозиназы, отвечающего за одну из стадий синтеза тёмного пигмента меланина. Фенилкетонурия связана с пониженной или отсутствующей активностью фермента фенилаланин-4-гидроксилазы в печени.

В настоящее время известны сотни наследственных заболеваний, связанные с дефектами ферментов. Разработаны методы лечения и профилактики многих из таких болезней.

Ферменты используются в диагностике заболеваний путём количественного определения самих ферментов в биологических жидкостях при патологии.

Существует большой градиент концентрации ферментов между внутриклеточными и внеклеточными частями тела. Поэтому любые, даже незначительные, повреждения клеток (иногда функциональные расстройства) приводят к выделению ферментов во внеклеточное пространство, откуда они поступают в кровь. Повышение уровня внутриклеточных ферментов в плазме крови прямо зависит от природы повреждающего воздействия, времени действия и степени повреждения биомембран клеток и субклеточных структур органов.

Применение ферментов в промышленности

В настоящее время ферментные препараты широко используют в различных отраслях пищевой промышленности – хлебопечении, пивоварении, спиртовом, крахмало-паточном, кондитерском производствах, виноделии, производстве соков и безалкогольных напитков, сыроделии, производстве молока, мясном производстве и др.

Ферментные препараты получают из микроорганизмов – плесневых грибов или бактерий. Их выпускают с разной степенью очистки. в

хлебопекарной промышленности используют ферментные препараты амилаз и протеаз.

В кондитерском производстве при изготовлении мучных изделий применяют ферментные препараты, обладающие протеолитической и амилолитической активностью, а при изготовлении сахаристых изделий – инвертазу дрожжей, превращающую сахарозу в глюкозу и фруктозу (инвертный сахар), что предотвращает кристаллизацию сахарозы.

Для получения плодово-ягодных соков с мякотью, имеющих однородную консистенцию и не подвергающихся расслаиванию, используют целлюлазы. Для стабилизации и предотвращения порчи готовых соков, вин и безалкогольных напитков используют ферментный препарат глюкозооксидазы и каталазы, предотвращающий окислительные процессы за счет удаления кислорода в результате реакции окисления глюкозы, а также образующегося H_2O_2 .

При производстве молочной продукции для стабилизации молока применяют препараты протеаз. Так, после обработки молока трипсином оно меньше окисляется и в течение двух недель сохраняет свой первоначальный вкус.

В мясной промышленности для умягчения разделанных мясных туш и повышения выхода мяса применяют протеолитические ферменты, в основном папаин (Таблица 1).

Таблица 1. – Применение ферментов в промышленности

Направление	Используемые ферменты	Применение
Биотопливная промышленность	Целлюлазы	Расщепление целлюлозы на сахара, которые могут быть ферментированы для получения целлюлозного этанола.
	Лигниназы	Предварительная обработка биомассы для производства биотоплива.
Биологическое моющее средство	Протеазы, амилазы, липазы	Удаление белковых, крахмальных, жирных или масляных пятен с белья и посуды
	Маннаназы	Удаление пищевых разводов с гуаровой камеди.
Пивоваренная промышленность	Амилаза, глюканызы, протеазы	Расщепление полисахаридов и белков в солоде
	Бетаглюканызы	Улучшение фильтрационных характеристик сусла и пива
	Амилоглюкозидаза и пуллуланызы	Производство низкокалорийного пива и регуляция ферментируемости
	Ацетолактатдекарбоксилаза (ALDC)	Повышение эффективности ферментации за счёт снижения диацетила
Кулинарное	Папаин	Размягчение мяса для приготовления

использование		пищи.
Молочная промышленность	Реннин	Гидролиз белка в производстве сыров
	Липазы	Производство сыра камамбер и голубых сыров, таких как Рокфор.
Пищевая промышленность	Амилазы	Производство сахара из крахмала, например, при приготовлении кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы.
	Протеазы	Снижение уровня белка в муке для приготовления печенья.
	Трипсин	Производство гипоаллергенного детского питания.
	Целлюлазы, пектиназы	Очистка фруктовых соков.
Молекулярная биология	Нуклеазы, ДНК-лигаза и полимеразы	Использование рестриктаз и ПЦР для создания рекомбинантной ДНК.
Бумажная промышленность	Ксиланазы, гемицеллюлазы и лигнинпероксидазы	Удаление лигнина из крафт-бумаги.
Личная гигиена	Протеазы	Удаление белков с контактных линз для предотвращения инфекций

Ферменты как компоненты моющих средств

Для удаления пятен белкового происхождения в состав синтетических моющих средств (СМС) вводят протеолитические и амилолитические ферменты. Известно более 1000 ферментов. Ферментами называют белки, обладающие каталитическим действием при разложении загрязнителей белкового или жирового происхождения за счет их гидролиза. Продуктами гидролиза белков являются водорастворимые аминокислоты и другие соединения.

Обычно содержание ферментов в рецептурах СМС невелико и составляет 0,5 - 2 %. Наиболее распространенными ферментами являются микробные сериновые протеазы, относящиеся к типу бациллопептиаз, в частности, замещенные лизины. Они усиливают моющее действие за счет ферментативного гидролиза и эффективно уничтожают пятна от молока, крови, какао и других продуктов. Активность протеаз сильно зависит от рН и температуры. При температурах выше 700С она практически исчезает, поскольку сами ферменты разрушаются в этих условиях.

Ферменты получают в несколько стадий: пробирка – колба как предварительный и основной ферментеры. Они представляют собой пылящие порошки, мелкие гранулы или таблетки. Для введения в состав СМС вначале готовят суспензию фермента в оксиэтилированном алканоле при массовом соотношении 1:1, которую наносят на пентанатрийфосфат. После перемешивания и высушивания гомогенную смесь вводят в порошок СМС. Применяют следующие виды ферментов (отечественных и зарубежных): перлаза, фермент П-300, протомезентерин, протосубтилин, Г-10Х и другие.

Для удаления загрязнителей жирового характера применяют липазы. Эти ферменты достаточно стабильны и устойчивы. Активность же других ферментов, например, протеаз, определяется температурой, рН раствора и другими факторами. Применение ферментов позволяет создавать рецептуры СМС для стирки изделий из тканей, не выдерживающих нагревания и щелочной среды. Однако при этом следует учитывать, что остальные компоненты СМС не должны снижать активность ферментов при хранении готового продукта и в процессе стирки. Как правило, термическая устойчивость ферментов низкая, поэтому оптимальная температура их применения составляет 40-50°C.

Следует отметить, что молекула фермента при оптимальной температуре выполняет до нескольких миллионов операций в минуту.

РАЗДЕЛ 3 ВЕЩЕСТВА ВТОРИЧНОГО СИНТЕЗА

3.1 ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

3.1.1 Классификация фенольных соединений. Фармакологические свойства и применение в медицине.

Классификация фенольных соединений

Фенольные соединения – вещества ароматической природы, содержащие одну или несколько гидроксильных групп. Таким образом, отличительной чертой фенольных соединений является наличие ароматического кольца (колец) и одной или нескольких ОН-групп, связанных с атомами углерода этого кольца.

Фенольные соединения в растениях выполняют множество разнообразных функций. Многие из них участвуют в основном обмене: например, играют важную роль в процессах фотосинтеза и дыхания. Однако большинство фенольных соединений – типичные представители вторичного метаболизма.

Отличительной чертой фенольных соединений является формирование огромного числа соединений за счет модификаций молекулы и образования конъюгатов с разнообразными веществами.

Из модификаций для фенольных соединений характерно образование гликозидов, метилирование и метоксилирование. За счет гидроксильных и карбоксильных групп фенольные соединения могут связываться с сахарами, органическими кислотами, растительными аминами, алкалоидами.

Выделяют фенольные соединения с: одним ароматическим кольцом; с двумя ароматическими кольцами; полимерные фенольные соединения.

С одним ароматическим кольцом

Простые фенольные соединения – это соединения с одним бензольным кольцом, имеющие структуру C_6 , C_6-C_1 , C_6-C_2 , C_6-C_3 . Простейшие фенольные соединения с одним бензольным кольцом и одной или несколькими гидроксильными группами в растениях встречаются редко, чаще они находятся в связанном виде (в форме гликозидов или сложных эфиров) или же являются структурными единицами более сложных соединений. Наиболее широко в растениях представлены фенологликозиды – соединения, в которых гидроксильная группа связана с сахаром.

Простые фенольные соединения – это бесцветные, реже слегка окрашенные, кристаллические вещества с определенной температурой плавления, оптически активны. Имеют специфический запах, иногда ароматный (тимол, карвакрол). В растениях чаще встречаются в виде гликозидов, которые хорошо растворимы в воде, спирте, ацетоне; нерастворимы в эфире, хлороформе. Агликоны слабо растворимы в воде, но хорошо растворимы в эфире, бензоле, хлороформе и этилацетате. Простые фенолы имеют характерные спектры поглощения в УФ и видимой областях спектра.

Химические свойства простых фенольных соединений обусловлены

наличием:

1. Реакция гидролиза. Фенольные гликозиды легко гидролизуются под действием кислот, щелочей или ферментов до агликона и сахаров.

2. Реакция окисления. Фенольные гликозиды легко окисляются, особенно в щелочной среде (даже кислородом воздуха), образуя хиноидные соединения.

3. Реакция солеобразования. Фенольные соединения, обладая кислотными свойствами, образуют со щелочами растворимые в воде феноляты.

4. Реакции комплекс образования. Фенольные соединения образуют с ионами металлов (железа, свинца, магния, алюминия, молибдена, меди, никеля) комплексы, окрашенные в различные цвета.

5. Реакция азосочетания с солями диазония. Фенольные соединения с солями диазония образуют азокрасители от оранжевого до вишнево-красного цвета.

6. Реакция образования сложных эфиров (депсидов). Депсиды образуют фенолокислоты (кислоты дигалловая, тригалловая).

Фенолоспирты – представляют собой промежуточные продукты при образовании резольных фенолоальдегидных смол, обладающие значительной стабильностью при хранении.

Физические свойства. Обычно легко кристаллизуются, устойчивы к действию щелочей и при нормальных условиях не изменяются годами. Однако они очень чувствительны к действию тепла и кислот, образуя сложные смеси веществ, характерные для смол.

Химические свойства. Могут реагировать с фенолами, особенно в присутствии кислот.

Фенолокислоты – производные ароматических углеводородов, в молекулах которых атомы водорода бензольного ядра замещены на карбоксильные (-COOH) и гидроксильные (-OH) группы. Их иногда рассматривают как ароматические кислоты, в молекулах которых атом водорода бензольного ядра замещен на гидроксильные группы. Фенолокислоты одновременно обладают свойствами карбоновых кислот и фенолов. Кроме того, для них характерны свойства, обусловленные наличием в молекуле обоих видов функциональных групп и бензольного ядра.

Фенолокислоты представляют собой твердые кристаллические вещества, которые имеют в своем составе один фенольный гидроксил, сравнительно малорастворимые в холодной воде, но хорошо растворяются в горячей воде и многих органических растворителях. С увеличением числа фенольных гидроксильных групп растворимость фенолокислот увеличивается.

Химические свойства. Фенолокислоты одновременно обладают свойствами карбоновых кислот и фенолов. Кроме того, для них характерны свойства, обусловленные наличием в молекуле обоих видов функциональных групп и бензольного ядра.

Кумарины – класс природных органических соединений, представляющих собой ненасыщенные ароматические лактоны.

Физические свойства. Кристаллические вещества, бесцветные или слегка желтоватые, хорошо растворимы в органических растворителях, малорастворимы в воде. Легко растворяются в водных растворах щелочей с разрывом лактонного кольца и образованием солей оксикоричной кислоты. Имеют голубую, синюю, фиолетовую, зелёную, жёлтую флуоресценцию в зависимости от структуры.

Хромоны – это природные фенольные гетероциклические соединения, производные бензо-гамма-пирона. По своей структуре хромоны близки к кумаринам и флавоноидам, но в природе встречаются реже.

Физические свойства. Фуранохромоны – белые или желтоватые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса, нерастворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях (эфир, хлороформ, метанол, этанол).

Большинство хромонов флуоресцируют в УФ-свете желтым или желто-зеленым цветом. Интенсивность флуоресценции усиливается под воздействием паров аммиака или после обработки спиртовыми растворами щелочей. В отличие от кумаринов, хромоны усиливают флуоресценцию в УФ-свете после обработки кислотой серной. Также отличаются от кумаринов по спектрам поглощения.

Химические свойства обусловлены наличием в структуре бензольного кольца и гамма-пиринового цикла.

Лигнаны – группа фенольных соединений растительного происхождения. В соответствии с номенклатурой органических соединений ИЮПАК подразделяются на пять классов. Наиболее изучены собственно лигнаны и неолигнаны.

Физико-химические свойства. Являются агликонами. Хорошо растворимы в спиртах, бензоле, хлороформе, в жирных и эфирных маслах. Не растворимы в воде. С водяным паром не возгоняются. Оптически активны. Бесцветные или слегка окрашенные кристаллические вещества. В УФ флуоресцируют голубым и желтым; избирательно способны поглощать свет. Данное свойство используется для качественного анализа.

Действие:

- противоопухолевая активность (подофиллотоксин)
- стимулирующее и адаптогенное (схизандрин)
- антигеморроидальное (сезамин)
- противомикробное (арктиин)
- флаволигнаны расторопши пятнистой – гепатозащитное действие.

С двумя ароматическими кольцами

Флавоноиды – крупнейший класс растительных полифенолов. С химической точки зрения, флавоноиды представляют собой гидроксипроизводные флавонона.

Также флавоны с восстановленной карбонильной группой (флавонолы). Зачастую к флавоноидам относят и другие соединения $C_6-C_3-C_6$ ряда, в которых имеются два бензольных ядра, соединённых друг с другом

трёхуглеродным фрагментом – халконы, дигидрохалконы и ауруны.

Физико-химические свойства. *Флавоноиды* – кристаллические соединения, бесцветные (изофлавоны, катехины, флавононы, флавононолы), желтые (флавоны, флавонолы, халконы и др.), а также окрашенные в красный или синий цвета (антоцианы). Обладают оптической активностью, имеют определенную температуру плавления, способны к кислотному и ферментативному гидролизу. Гликозиды флавоноидов, содержащие более трех глюкозных остатков, растворимы в воде, но нерастворимы в полярных органических растворителях. Под влиянием света и щелочей легко окисляются, изомеризуются, разрушаются. При нагревании до температуры 200°C эти соединения возгоняются, а при более высокой температуре разрушаются.

Изофлавоноиды – нестероидные фитоэстрогены натурального происхождения, которые имеют схожую химическую структуру с иприфлавонами (синтетическое флавоновое соединение, применяемое при лечении остеопороза - заболевания при котором повышается хрупкость костной ткани вследствие вымывания солей кальция).

Физико-химические свойства. В чистом виде флавоноиды - кристаллические соединения, бесцветные (изофлавоны, катехины, лейкоантоцианидины, флаванонолы, флаваноны), желтые (флавоны, флавонолы, халконы, ауруны), а также окрашенные в красный, синий или фиолетовый цвета (антоцианидины). Без запаха горького вкуса, с определенной температурой плавления (гликозиды 100–180°C, агликоны до 300°C). В зависимости от рН среды. В кислой среде они имеют оттенки красного или розового цветов; в щелочной-синего.

*Флаво*н – органическое вещество, родоначальник класса флавоноидов. Представляет собой α , β -ненасыщенный гетероциклический кетон, является производным γ -пирона. Флавоны и изофлавоны обычно находятся в виде своих гликозидов в соке растений, и именно их присутствие обуславливает собой всю гамму желтых оттенков в окраске последних.

Физико-химические свойства. Флавон представляет собой бесцветные кристаллы, плохо растворяющиеся в воде, но хорошо растворимые во многих органических растворителях. Растворяется в концентрированной серной кислоте с образованием нестойкой соли бензопирилия, при этом процесс растворения сопровождается фиолетовой флуоресценцией.

Флавон реагирует с алкоголями, образуя о-гидроксиацетофенон и бензойную кислоту: данная реакция используется для определения строения флавона и его многочисленных производных.

Полимерные фенольные соединения

Конденсированные дубильные вещества

Конденсированные дубильные вещества не обладают характером эфиров, полимерная цепь этих соединений образована посредством углерод-углеродных связей (-C-C-), что обуславливает их устойчивость к воздействию кислот, щелочей и ферментов.

При действии минеральных кислот они не расщепляются, а увеличивают молекулярную массу с образованием продуктов окислительной конденсации – *флобафенов*, или красеней, красно-коричневого цвета.

Конденсированные дубильные вещества – это продукты конденсации катехинов (флаван-3-олов), лейкоантоцианидинов (флаван-3,4-диолов), реже гидроксистилюбенов (фенилэтиленов).

Образование конденсированных дубильных веществ может идти двумя путями. По К. Фрейденбергу, оно сопровождается разрывом пиранового кольца катехинов, и C₂-атом одной молекулы соединяется углерод-углеродной связью с C₆— или C₈-атомом другой молекулы.

Гидролизуемые дубильные вещества

Гидролизуемые дубильные вещества – это смеси сложных эфиров фенолкарбоновых кислот с сахарами и несакаридами. В водных растворах под действием кислот, щелочей и ферментов они способны гидролизироваться на составные части фенольной и нефенольной природы.

Фармакологические свойства и применение в медицине

Влияние фенолов на функции желудка, кишечника и печени. Поступая в организм человека и животных в составе растительной пищи, а также лечебных препаратов, фенольные соединения, прежде всего, оказывают непосредственное влияние на слизистые оболочки пищеварительной трубки, а после поступления в кровь – также на гладкую мускулатуру, выделение пищеварительных соков, всасывательную функцию.

Присущее фенолам противовоспалительное действие также способствует выздоровлению. Некоторое замедление всасывания под влиянием фенольных соединений – это результат общего уплотняющего действия на биологические мембраны. Поэтому фенольные соединения в составе растительных препаратов широко применяются для лечения многих воспалительных заболеваний пищеварительного тракта и интоксикаций.

Действие флавоноидов и других растительных фенолов на гладкую мускулатуру кишечника можно рассматривать как частный случай их воздействия на гладкие мышцы. Это одно из самых характерных и типичных проявлений биологической активности фенолов – расслабляющее, антиспастическое, спазмолитическое действие.

Фенольные соединения оказывают влияние как на выделение печенью желчи, участвующей в пищеварении, так и на обезвреживающую функцию печени. Облегчая отток желчи за счет расслабления мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящих путей, флавоноиды усиливают также выработку желчи.

Водно-солевой обмен и фенольные соединения. Значительная группа растительных фенолов активно стимулирует процесс отделения мочи – обладает диуретическим действием. Это флавоноиды кемпферол кверцетин, рутин, гесперидин, ряд производных бензофурана, соли галловой кислоты. Гликозиды в этом случае несколько активнее агликонов. Растительные фенолы действуют мягко, длительно, не создают опасности токсического

повреждения почек и других органов, могут применяться практически без ограничений.

Чрезвычайно ценной особенностью некоторых синтетических производных растительных фенолов является способность усиливать выведение мочевины и других азотистых продуктов обмена веществ, что особенно важно в случаях выраженной почечной недостаточности различной этиологии. Азотемия – важнейшая причина самоотравления организма при тяжелых формах почечной недостаточности.

Противовоспалительное, антисклеротическое и антиаллергическое действие фенолов:

Противовоспалительное действие фенолов проявляется главным образом во время экссудативной фазы этой реакции; на пролиферативную фазу воспаления влияние значительно слабее. Капилляроукрепляющее и противовоспалительное действие фенольных препаратов нашло широкое применение при лечении ревматизма, диабета, гипертонической болезни, токсикозов беременности, нефритов, бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (в том числе скарлатины, полиомиелита, вирусного гепатита), некоторых кожных заболеваний, отморожений и ожогов. Сочетание местного противовоспалительного (вяжущего, дезинфицирующего, успокаивающего) действия на слизистую оболочку и спазмолитического эффекта обуславливает противоязвенное действие флавоноидов и кумаринов.

Антисклеротическое действие растительных фенольных соединений следует рассматривать как результат восполнения потребности организма в биоантиоксидантах, как итог компенсации в первую очередь недостаточности токоферола. Определенное значение имеет умеренное ингибиторное действие фенолов на ферменты, окисляющие липиды.

При разнообразных аллергических состояниях и анафилактическом шоке также наблюдается повышенная проницаемость и хрупкость капилляров, явления экссудации, связанные с освобождением гистамина и гистаминоподобных веществ.

Фотосенсибилизирующее действие фенольных соединений. Особенность всех ароматических соединений с системой сопряженных связей – это интенсивное поглощение света в ультрафиолетовой области. Мази, содержащие то или иное фенольное соединение в определенной концентрации, с успехом могут применяться в качестве средств от загара. В естественных условиях пребывания под прямыми солнечными лучами в жаркое время года потовые железы человека выделяют в составе пота на поверхность кожи урокановую кислоту, содержащую имидазольное ядро и дающую аналогичный экранирующий эффект.

Есть вещества растительного происхождения, обладающие собственным и достаточно мощным фотосенсибилизирующим действием. Это фурукумарины. Поглощенную энергию УФ-излучения они способны затем передавать другим веществам, непосредственно ультрафиолет не поглощающим. Фурукумарины резко увеличивают чувствительность

микроорганизмов, простейших, клеток млекопитающих в культуре к УФ-свету и способствуют гибели их даже при относительно слабом освещении (фотодинамический эффект).

Поглощенная энергия УФ-излучения солнца способствует окислению диоксифенилаланина и других предшественников в меланин – пигмент кожи, волос, радужной оболочки глаза. В присутствии фурукумаринов этот процесс пигментации ускоряется. Тиоловые соединения и аскорбиновая кислота, ингибирующие процессы окисления, выступают как антагонисты фурукумаринов.

Реакция фотоалкилирования ДНК и РНК фурукумарином лежит в основе применения этих соединений в медицине для лечения различных заболеваний. К их числу относится псориаз – весьма распространенное кожное заболевание (им страдают до 2,5% населения Земли), причины которого не вполне изучены, а среди многочисленных методов лечения не было до последнего времени ни одного по-настоящему эффективного. Было известно лишь, что у большинства больных обострения наступали в холодное время года, а летом состояние больных улучшалось. Применение только УФ-облучения не давало радикального излечения.

Фенольные соединения также обладают антигеморрагическим (гесперидин, рутин, эллаговая кислота уменьшают продолжительность кровотечения) и противоопухолевым (пирокатехины, хиноны, кумарины, фуранокумарины, а также кверцетин, рутин) действием.

Биологическая активность и токсичность растительных фенолов. Фенольные соединения – большой класс природных веществ, обладающих целительными свойствами при лечении болезней сердца, желудка, кишечника и других органов.

Имеют место разнообразие, разносторонность проявлений этой активности у одних и тех же фенольных препаратов. Несмотря на широту фармакологического действия, прослеживается умеренная активность фенолов в каждом конкретном случае. Любой из эффектов фенольных соединений реализуется в рамках физиологических возможностей организма и даже при повышении дозы препарата не приобретает чрезмерного и тем более вредного действия.

Широта распространения в растительном мире и высокое содержание в съедобных растительных продуктах также свидетельствуют о низкой токсичности, даже безвредности большинства природных фенольных соединений. Поступая в организм травоядных животных и человека с растительной пищей, длительно и нередко в значительных количествах, они, как правило, не вызывают никаких видимых нарушений и вредных последствий.

Растительные фенольные вещества, токсичные для млекопитающих и человека, встречаются довольно редко и содержатся либо в немногих видах растений, не употребляемых животными в пищу, либо в несъедобных частях растений.

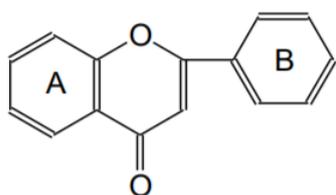
3.1.2 Флавоноиды

Среди биологически активных соединений растений одно из первых мест по распространенности принадлежит флавоноидам, которые есть практически во всех видах.

Флавоноиды принадлежат к классу полифенольных соединений растительного происхождения. Их можно отнести к вторичным продуктам метаболизма растений. Однако среди вторичных продуктов эта группа веществ является одной из наиболее заметных, благодаря участию во многих ключевых процессах роста и развития растений. Флавоноиды не только участвуют в пигментации растений и могут определять окраску цветов. Они играют заметную роль в процессах клеточной сигнализации и сами могут служить в качестве мессенджеров химических сигналов, участвуют в процессах репродукции растений и, в частности, в процессах развития и функционирования пыльцы, накоплении нектара, в созревании плодов и семян. Новые данные позволяют предположить, что флавоноиды могут участвовать в процессах экспрессии генов, изменять активность регуляторных белков и участвовать в регуляции клеточного деления. Однако наиболее заметную роль флавоноиды играют в защите растений от различных неблагоприятных факторов окружающей среды. К ним следует отнести действие ультрафиолета, температурный стресс, повышенные концентрации тяжелых металлов. Флавоноиды играют огромную роль в защите растений от бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, от проникновения паразитов и повреждения насекомыми. Одной из наиболее заметных функций флавоноидов является их участие в защите растений от окислительного стресса благодаря выраженной антиоксидантной активности.

Разнообразие флавоноидов огромно и составляет около восьми тысяч веществ. При этом известно, что до 20 % фиксируемого при фотосинтезе углерода идет на производство полифенольных соединений, среди которых значительное место занимают флавоноиды. В клетках животных и человека флавоноиды не синтезируются, и присутствие флавоноидов в тканях полностью зависит от потребления в пищу растительных продуктов. Хертог (*Hertog*) одним из первых оценил размеры потребления флавоноидов большими группами населения. Было показано, что смертность от инфаркта миокарда среди пожилых людей характеризуется обратной корреляцией с потреблением флавоноидов. В то же время этим автором не было обнаружено связи между потреблением флавоноидов и онкологическими заболеваниями. Проведенные позже на многих тысячах добровольцев многолетние наблюдения связи между потреблением флавоноидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляли наличие корреляции не во всех случаях. Более поздние исследования связи потребления флавоноидов с заболеваниями раком также не дали однозначного результата.

Флавоноиды. Определение и классификация



Флаванон

Флавоноиды – группа фенольных производных соединений в основе которых лежит дифенилпропановый скелет С6–С3–С6 различной

степени окисленности и замещения.

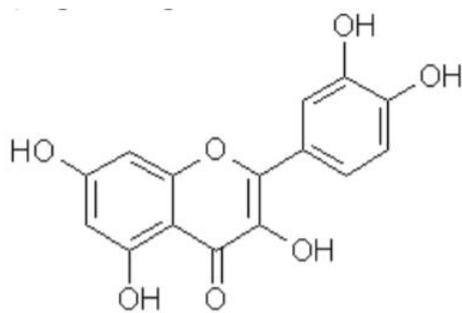
Флавоноиды – вещества, присутствующие во всех тканях растений и представленные огромным разнообразием структурных форм. Фенольный каркас молекул флавоноидов содержат 15 атомов углерода, образующих два ароматических кольца (А и В), которые соединены через три углеродных атома.

В зависимости от места присоединения бокового фенильного радикала флавоноиды делят на 4 группы:

1. Собственно флавоноиды (эуфлавоноиды) с боковым фенильным радикалом у С2. Могут быть в окисленной или восстановленной форме.

Восстановленные (производные флавана): катехины, лейкоантоцианидины, антоцианидины, флаваноны, флаванолы (отличаются от флаванонов наличием гидроксильной группы при С3).

Окисленные (производные флавана): флавоны (апигенин в виде гликозидов содержатся в траве пустырника, плодах боярышника, траве фиалки); апигенин и лютеолин в виде гликозидов содержатся в траве хвоща полевого, сушеницы топяной, череды трехраздельной, в цветках пижмы обыкновенной и бессмертника песчаного. Более 40% флавоноидов встречается в форме флаванолов. Наиболее распространенные из них: кемпферол и кверцетин. Чаще всего они встречаются в виде гликозидов. Гликозиды кверцетина: рутин (содержится в траве фиалки, пустырника, горца перечного, зверобоя, плодах и бутонах софоры японской, плодах аронии черноплодной); авикулярин – (в траве горца птичьего); гиперозид – (в траве зверобоя, горца почечуйного, цветках и плодах боярышника); кверцитрин – (в траве горца птичьего, цветках боярышника).



Кверцетин

2. Изофлавоноиды с фенильным радикалом у С3. Содержатся в створках плодов фасоли, корнях стальника полевого и других растениях семейства Бобовые.

3. Неофлавоноиды с фенильным радикалом у С4. Еще недостаточно изученная группа. Обнаружены в семействах зверобойных, мареновых и бобовых.

бобовых.

4. Другие классы флавоноидов: ксантоны, флаволигнаны, кумарофлавоноиды, бифлавоноиды.

Существует классификация флавоноидов, основанная на различиях в структуре трех углеродных атомов, соединяющих кольца. На схеме (Рисунок 5) они обозначены номерами 2, 3 и 4. Отличительными характеристиками этой группы атомов являются возможность присутствия двойной связи, присоединение карбонильной или гидроксильной групп, а также способность образовывать пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо С. Кроме того, ароматические кольца могут присоединяться не только к концевым атомам углеродной цепи С3.

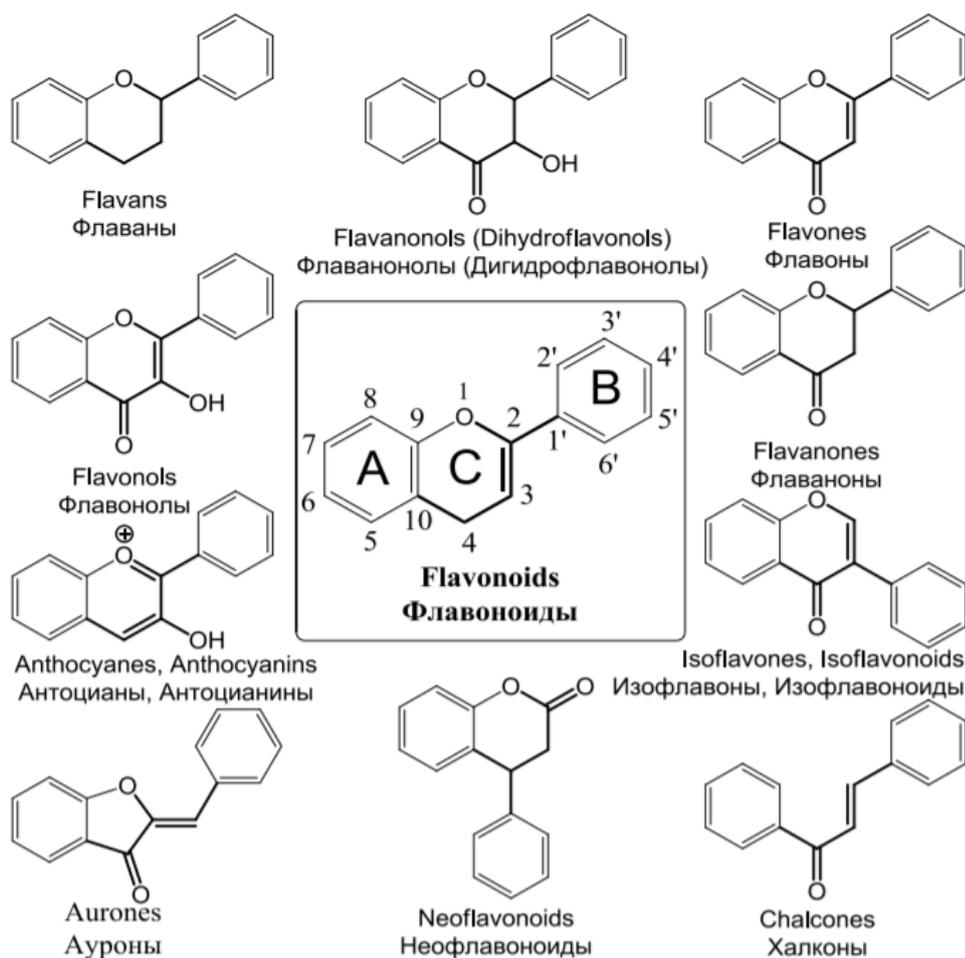


Рисунок 5. – Классификация флавоноидов, основанная на особенностях структуры молекул в области атомов углерода 2, 3 и 4

Кроме мономерных флавоноидов существуют димерные формы. Флавоноиды могут конденсироваться между собой и другими фенольными соединениями: фенолкарбоновыми и оксикоричными кислотами, лигнанами, а также с изопреноидами и алкалоидами.

В растениях флавоноиды встречаются преимущественно в виде гликозидов, реже – в виде агликонов. Многообразие флавоноидных гликозидов обусловлено значительным набором сахаров и местом присоединения их к агликону, а также тем, что сахара могут иметь различную величину и конфигурацию циклов и гликозидных связей (фуранозная и пиранозная формы моносахаридов, D- и L-изомеры, α - или β -связь), порядок и сочетание сахаров и связей.

По типу связи различают O- и C-гликозиды флавоноидов. O-гликозиды легко гидролизуются кислотами и ферментами. C-гликозиды не гидролизуются ферментами и разбавленными кислотами, их гидролиз осуществляется смесью Килиани (хлористоводородная концентрированная и уксусная кислоты).

Физико-химические свойства флавоноидов

В чистом виде флавоноиды представляют собой кристаллические

соединения с определенной температурой плавления, имеющие светло-желтую, желтую или желтовато-зеленую (флавоны, флавонолы), оранжевую или оранжево-красную (ауроны), красную или синюю окраску (антоцианы). Довольно часто встречаются и бесцветные флавоноиды – изофлавоны, катехины, флаваноны, флаванололы. Например, антоцианы окрашены в красный или синий цвет в зависимости от pH среды.

Флавоноиды лишены запаха, некоторые из них имеют горький вкус. Самым горьким является нарингенин, который в 5 раз более горький, чем хинина гидрохлорид.

Агликоны хорошо растворяются в диэтиловом эфире, ацетоне и спиртах, почти не растворяются в бензоле и хлороформе. Флавоноидные гликозиды растворяются в спиртах и водно-спиртовых смесях.

Гликозиды флавоноидов, содержащие в молекуле 1-2 сахара (монозиды, биозиды, дигликозиды), как правило, хорошо растворимы в этиловом и метиловом спиртах, водных спиртах (особенно в 70% этиловом спирте), п-бутаноле, частично – в ацетоне, этилацетате, но не растворяются в хлороформе и диэтиловом эфире.

Гликозиды флавоноидов, содержащие в молекуле 3 моносахаридных остатка и более, хорошо растворяются в воде, частично – в водных спиртах, но не растворяются в крепких спиртах, в хлороформе и диэтиловом эфире.

Агликоны и гликозиды флавоноидов не имеют запаха, но некоторые из них обладают горьким вкусом. Например – горькие вещества. Считается, что их горький вкус обусловлен строением углеводного компонента неогесперидозы.

Флавоноидные гликозиды обладают оптической активностью, что используется для определения показателей качества некоторых стандартных образцов (датисцин, рутин, гиперозид и др.).

Одна из характерных особенностей флавоноидных гликозидов – способность к кислотному и ферментативному гидролизу. Скорость гидролиза и условия его проведения различны в зависимости от строения флавоноидов. Так, флавонол-3-гликозиды легко гидролизуются при нагревании со слабыми растворами минеральных кислот (0,1–2%), а 7-О-гликозиды флавонов (цинарозид) гидролизуются в жестких условиях – при нагревании в течение 2 часов с 5-10% минеральными кислотами. Напротив, 5-О-гликозиды гидролизуются мгновенно даже слабыми кислотами, причем без нагревания (трицин-5-О-глюкозид).

Флавоноиды подвержены ферментативному гидролизу, например, глюкозиды (за небольшим исключением) довольно легко расщепляются 3-глюкозидазой.

Особую группу составляют так называемые С-гликозиды (например, витексин), которые расщепляются только с использованием смеси Килиани (смесь ледяной уксусной кислоты, концентрированной HCl и воды в соотношении 55:35:10) при нагревании на водяной бане в течение 2-3 часов

Распространение в природе

Флавоноиды широко распространены в растениях, выполняя

множество функций. Флавоноиды являются наиболее важными растительными пигментами для окраски цветов, вызывающими желтую или красную / синюю пигментацию на лепестках, предназначенную для привлечения животных-опылителей.

У высших растений флавоноиды участвуют в УФ-фильтрации, симбиотической фиксации азота и цветочной пигментации. Они также могут действовать как химические посредники, физиологические регуляторы и ингибиторы клеточного цикла. Флавоноиды, выделяемые корнем растения-хозяина, помогают *Rhizobia* на стадии заражения их симбиотических взаимоотношений с бобовыми, такими как горох, фасоль, клевер и соя. Ризобии, живущие в почве, способны ощущать флавоноиды, и это вызывает секрецию *Nod*-факторов, которые, в свою очередь, распознаются растением-хозяином и могут приводить к деформации корневых волосков и некоторым клеточным реакциям, таким как потоки ионов и формирование корневого узелка. Кроме того, некоторые флавоноиды обладают ингибирующей активностью в отношении организмов, вызывающих заболевания растений, например, *Fusarium oxysporum*.

Флавоноиды принимают участие в фотосинтезе, образовании лигнина и суберина, в качестве защитных агентов в патогенезе растений, вовлечены в регуляцию процессов прорастания семян, а также пролиферации и отмирания (путем апоптоза) клеток удлиняющихся растущих частей растений. Их многообразие объясняется тем, что в растениях большинство из них присутствует в виде соединений с сахарами – гликозидов. Сахарные остатки могут быть представлены моносахаридами – глюкозой, галактозой, ксилозой и др., а также различными ди-, три- и тетрасахаридами. К сахарным остаткам нередко присоединены молекулы оксикоричных и оксibenзойных кислот.

Катехины и лейкоантоцианы бесцветны. Они являются родоначальниками конденсированных дубильных веществ.

Особенно богаты флавоноидами цветковые растения, относящиеся к семействам:

- розоцветных (различные виды боярышника, арония (рябина) черноплодная),
- бобовых (софора японская, стальник полевой, виды солодки),
- гречишных (горцы перечный и почечуйный, спорыш птичий, гречиха посевная),
- сложноцветных (бессмертник песчаный, сушеница топяная, пижма обыкновенная),
- губоцветных (пустырники сердечный и пятилопастный) и др.
- споровые растения (мхи, папоротники, хвощи), реже встречаются в водорослях, грибах, а также в микроорганизмах и насекомых.

В растениях флавоноиды присутствуют в растворенном виде в клеточном соке, в основном в виде гликозидов, которые лучше растворяются в воде.

Под влиянием ферментов гликозиды расщепляются на сахара и

агликоны.

В качестве сахарных остатков чаще встречаются: из гексоз – D-глюкоза, D-галактоза; из пентоз – D-ксилоза, Арабиноза; из метилированных пентоз – L-рамноза; из уроновых кислот – D-глюкуроновая кислота.

Основную группу составляют O-гликозиды; в меньшей степени распространены C-гликозиды. O-гликозиды, в зависимости от числа остатков сахара, положения и порядка их присоединения, делятся на монозиды, биозиды, триозиды и дигликозиды.

В дигликозидах моносахара присоединяются в двух разных положениях флавоноидного ядра.

Медико-биологическое значение флавоноидов

Флавоноиды обладают широким спектром действия: капилляроукрепляющим, желчегонным, диуретическим, гепатозащитным, седативным, противовоспалительным, противоязвенным, гемостатическим, бактерицидным, гипотензивным, гипогликемическим, анаболизирующим, противолучевым, антиоксидантным и др.

Клетки животных и человека не способны синтезировать флавоноиды. Поэтому они поступают в организм в результате потребления растительной пищи. Ежедневное потребление флавоноидов с пищей может находиться в пределах от десятков миллиграммов до нескольких граммов в зависимости от диеты. Поступление флавоноидов в организм происходит путем транспорта через клетки эпителия желудочно-кишечного тракта. В адсорбции флавоноидов главную роль играют энтероциты тонкого кишечника (клетки каемчатого эпителия), которые выстилают более 90% поверхности тонкого кишечника. Биодоступность флавоноидов очень низка. Из кишечника в кровь поступает менее 1% флавоноидов, содержащихся в пище.

Молекулы большинства флавоноидов, потребляемых в пищу, за исключением флаван-3-олов, являются гликозидами и содержат один или несколько углеводных остатков пиранозидов или фуранозидов. В просвете кишечника они обычно подвергаются действию гидролаз, обладающих широким спектром активности в отношении флавоноид-Oгликозидов, в результате чего высвобождаются агликоны флавоноидов.

Интерес к флавоноидам обусловлен не только возможным положительным действием этих веществ, наблюдаемым при потреблении растительных продуктов, но также перспективой получения синтетических производных этих веществ, обладающих лекарственным действием. На основе флавоноидов возможно создание новых высокоактивных лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной, антиканцерогенной, противовирусной, антипаразитарной или бактерицидной активностью. На основе флавоноидов создаются и испытываются новые антибиотики, а также агенты, способствующие усилению действия других лекарств, благодаря способности флавоноидов подавлять работу механизмов множественной лекарственной устойчивости.

Исследования последних лет показали, что производные некоторых флавоноидов могут успешно использоваться при лечении различных

заболеваний внутренних органов: эти вещества зачастую проявляют большую эффективность, чем известные лекарственные препараты. Примечательно, что флавоноиды и их производные подчас обладают меньшей токсичностью и проявляют меньше побочных эффектов, чем аналогичные лекарственные средства, полученные из других источников. В то же время необходимо учитывать, что чрезмерное потребление какого-либо продукта чревато негативными последствиями. Флавоноиды не составляют исключения из этого правила, хотя аспекты негативного действия избытка флавоноидов исследованы мало. С особой осторожностью следует относиться к большим дозам препаратов очищенных флавоноидов, предлагаемых в качестве пищевых добавок.

В связи с перспективами использования этих веществ в медицине, в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к исследованию действия флавоноидов на организм человека. За последние два десятилетия число исследований в этой области выросло более чем в десять раз и составляет около пяти тысяч в год. Это приблизительно равно числу публикаций по адресной доставке лекарственных веществ и в два раза превышает число публикаций по генной терапии. Описание флавоноидов присутствует в большинстве работ, в которых анализируется химический состав растений традиционной медицины. Именно присутствием определенных флавоноидов часто объясняют лекарственные свойства некоторых растений. Широко исследуется действие богатых флавоноидами растительных экстрактов и отдельных флавоноидов. Предпринимаются разнообразные попытки усилить лекарственные свойства флавоноидов путем химических модификаций или использования средств повышения их биодоступности. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в последние годы, все еще не существует ясного представления о механизмах действия этих веществ. Необходимо признать, что данная область науки находится на стадии накопления фактов, тогда как создание единой теоретической основы, объясняющей действие флавоноидов, остается делом будущего.

Большой интерес к флавоноидам объясняется широким диапазоном их действия и отсутствием токсичности. В организме животных и человека они обладают:

- высокой Р-витаминной активностью, т. е. способностью уменьшать хрупкость и проницаемость стенок капилляров. Рутин, Аскорутин и Кверцетин, получаемые из софоры японской, витамин Р из цитрусовых, чайные катехины, плодов шиповника, аронии черноплодной;
- кардиотоническое действие – настойка боярышника, Кардиовален;
- гипотензивное действие – настойка пустырника, настой сушеницы то- 34 пяной;
- седативное – настойка пустырника; •противовосполительной и противоязвенной активностью, способствуя заживлению язв и эрозий

Ликвиритон, Флакарбин - препараты солодки, из календулы лекарственной – калефлон);

- стимулируют секрецию желчи. Фламин, экстракт бессмертника сухой;
- антисклеротической активностью. Установлено, что флавоноидные соединения снижают концентрацию холестерина (кверцетин, лютеолин, кемпферол);
- мочегонное действие – флавоноиды хвоща полевого;
- противовирусная активность – флавоноиды ивы остролистной.

Антиоксидантные свойства флавоноидов широко известны. Многие гипотезы о влиянии флавоноидов на здоровье человека, включая положительное действие на сердечно-сосудистую систему, антиканцерогенное действие и т.д., также основаны на их антиоксидантных свойствах. Флавоноиды, наряду с другими антиоксидантами, поступающими в организм с пищей, например, витамины Е и С, являются важными компонентами антиоксидантной системы клетки. В соответствии с общепринятой точкой зрения, антиоксидантные свойства флавоноидов основаны на их способности служить ловушками для свободных радикалов, а также хелатировать ионы металлов, участвующих в перекисном окислении.

Флавоноиды хорошо связывают ионы металлов и образуют с ними комплексы. Поскольку многие металлы, прежде всего металлы переменной валентности, например, ионы железа и меди, являются инициаторами перекисного окисления и способствуют образованию свободных радикалов, связывание ионов этих металлов является важным вкладом флавоноидов в защиту организма от окислительного стресса. Таким образом, антиоксидантное действие флавоноидов определяется не только их способностью удалять свободные радикалы из среды путем непосредственного взаимодействия с ними, но также способностью связывать (хелатировать) и удалять из среды ионы металлов, инициирующие появление свободных радикалов.

Флавоноиды присутствуют во многих фруктах, овощах, злаках и лекарственных растениях. Препараты флавоноидов назначают при хронической венозной недостаточности (ХВН) и варикозном расширении вен. В прошлом препараты флавоноидов (рутин и его производные, гесперидин, эсцин, кверцетин, катехины, витамин Р) применяли в связи с их способностью, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой, снижать проницаемость и ломкость капилляров, хотя эффективность подвергалась сомнению. С 1970-х годов все чаще обсуждается венотонизирующий эффект некоторых флавоноидов.

В настоящее время при заболеваниях вен широко используют микронизированную очищенную флавоноидную фракцию (МОФФ), состоящую из 90% диосмина и 10% гесперидина. Диосмин синтезируют из гесперидина, который, в свою очередь, экстрагируют из незрелых апельсинов определенных сортов. Флавоноиды в качестве флеботропных средств

используют в странах СНГ. Подобные препараты зарегистрированы в США как диетические добавки, а в ряде стран Европы – как лекарственные средства, что, однако, не обязательно означает широкое использование.

Особого внимания заслуживают нейротропные свойства флавоноидов, которые стали привлекать исследователей сравнительно недавно. Среди фармакопейных растений, содержащих флавоноиды, в качестве источника нейротропных лекарственных препаратов применяются два вида – зверобой продырявленный и гинкго двулопастный. При изучении флавоноидов листьев гинкго двулопастного выявлено, что вклад в ноотропную активность вносит гинкгетин, являющийся одним из характерных и диагностических компонентов сырья данного растения. Впервые обнаружена анксиолитическая активность для лекарственного препарата «Гинкго двулопастного настойка», при этом показана значимость всего флавоноидного комплекса листьев гинкго двулопастного для проявления наиболее полного спектра нейротропной активности.

Уточнен характер антиоксидантного действия для индивидуальных соединений, относящихся к разным классификационным группам флавоноидов, на ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной защиты, что позволило сформулировать рекомендации по созданию комбинированных гепатопротекторных лекарственных препаратов, в случае которых антиоксидантная составляющая актуальной в плане проявления терапевтического эффекта. При этом необходимо отметить, что именно благодаря изучению воздействия флавоноидов, а именно флаволигнанов плодов расторопши пятнистой на функцию печени, особенно гепатоцитов, появилось понятие «гепатопротекторные свойства» и, как следствие, фармакологическая группа – гепатопротекторы, причем произошло это сравнительно недавно – в 90-е годы XX столетия.

В ходе исследований выявлены также особенности влияния на выделительную функцию почек водных и водно-спиртовых извлечений. Проведено сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений из листьев толокнянки обыкновенной (препараты сравнения), травы эрвы шерстистой, цветков пижмы обыкновенной, травы репешка аптечного и цветков бессмертника песчаного. Установлено, что настой и препарат «Эрвы шерстистой настойка» обладают быстрым развитием диуретического эффекта и короткой продолжительностью действия. Для препаратов «Пижмы настойка» и «Бессмертника песчаного настойка», а также соответствующих настоев характерно быстрое развитие эффекта и длительное диуретическое действие, тогда как в случае препарата «Толокнянки настойка» наблюдается длительный латентный период в сочетании с продолжительным диуретическим действием.

3.1.3 Механизмы антиоксидантной и антирадикальной активности фенольных соединений

Антиоксиданты – это молекулы, которые способны блокировать

реакции свободнорадикального окисления. Встречаясь со свободным радикалом, антиоксидант добровольно отдает ему электрон и дополняет его до полноценной молекулы. При этом антиоксиданты сами превращаются в свободные радикалы. Однако из-за особенностей химической структуры антиоксиданта эти радикалы слишком слабы для того, чтобы отнять электрон у других молекул, поэтому они не опасны.

Окисление алифатических и алкилароматических углеводов, полимеров, а также липидов молекулярным кислородом представляет собой радикальный цепной процесс и протекает по единому механизму.

Когда антиоксидант отдает свой электрон окислителю и прерывает его разрушительное шествие, он сам окисляется и становится неактивным. Для того чтобы его вернуть в рабочее состояние, его надо снова восстановить. Поэтому антиоксиданты, как опытные оперативники, обычно работают парами или группами, в которых они могут поддержать окисленного товарища и быстро восстановить его. Например, витамин С восстанавливает витамин Е, а глутатион восстанавливает витамин С.

Антиоксидантными свойствами в организме обладают многие соединения. Это токоферолы, каротиноиды, аскорбиновая кислота, антиокислительные ферменты, женские половые гормоны, коэнзим Q, тиоловые соединения (содержащие серу), некоторые аминокислоты и белковые комплексы, витамин К и многие другие.

Механизмы действия. В естественных условиях зарождение цепей окисления может происходить разными путями: при взаимодействии O_2 с молекулами основного вещества или более легко окисляемых примесей, при гомолитическом распаде примесей, в результате реакций с участием следовых количеств металлов переменной валентности, под воздействием освещения, ионизирующей радиации и пр. В кинетических исследованиях часто применяют искусственное инициирование, главным преимуществом которого является возможность изучать окисление при определенной и строго постоянной скорости генерации радикалов, которую можно варьировать в широких пределах.

Окисление алифатических и алкилароматических углеводов молекулярным кислородом в жидкой фазе представляет собой радикальный цепной процесс с квадратичным обрывом цепи. Это же относится ко многим другим органическим соединениям, например: липидам. Первичным молекулярным продуктом окисления при не слишком высокой температуре являются перекисные соединения, обычно гидроперекиси, но в некоторых случаях полиперекиси или H_2O_2 . Детали механизма меняются в зависимости от структуры окисляемого субстрата, а также условий окисления. Продукты более глубокого окисления – карбонильные, карбоксильные и другие соединения – образуются в основном в результате последующих превращений перекисных соединений.

Наибольшее практическое значение имеет гидроперекисный механизм окисления, начальная стадия которого при достаточно больших давлениях O_2 может быть описана следующей принципиальной схемой (Рисунок 6):

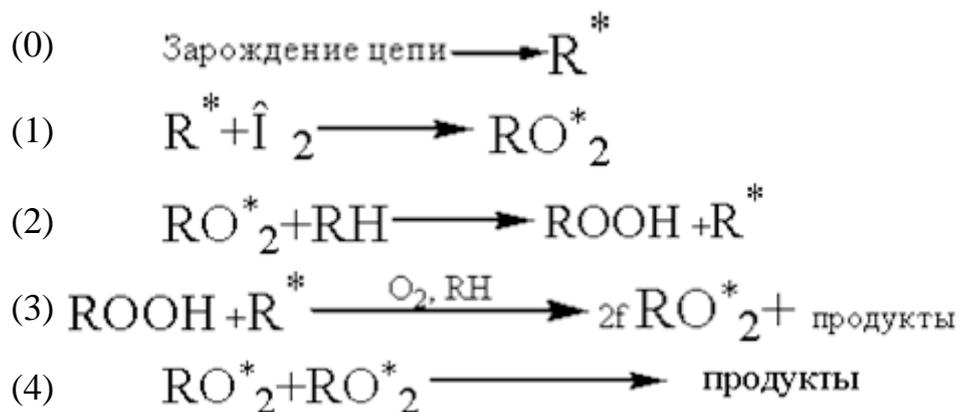


Рисунок 6. – Схема неингибированного окисления

Важной чертой рассматриваемого процесса является вырожденное разветвление цепей по реакции, которая со временем становится главным источником радикалообразования и обуславливает самоускоренное развитие процесса в естественных условиях (Рисунок 7).

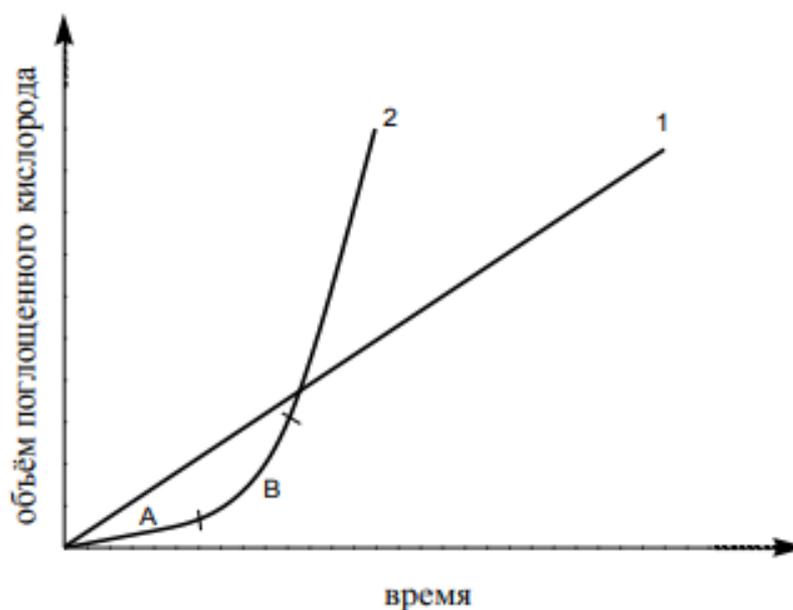
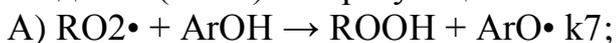


Рисунок 7. – Кинетические кривые поглощения кислорода при неингибированном окислении в присутствии радикального инициатора (1) и при автоокислении (2)

При достаточно большой концентрации O_2 в реакционной среде (уже на воздухе при атмосферном давлении) справедливо соотношение $[RO_2^*] \gg [R^*]$, вследствие чего основным путем обрыва цепей окисления в отсутствие ингибиторов является реакция (4).

Из анализа следует, что существует два пути ингибирования процесса автоокисления: через инактивацию ведущей цепи окисления свободных

радикалов и путем снижения концентрации и (или) предотвращения распада гидропероксидов. При всем структурном и функциональном многообразии известных антиоксидантов (АО) наиболее эффективными ингибиторами антирадикального действия являются на сегодняшний день производные алкилированных фенолов. В присутствии последних последовательность реакций дополняется превращениями с участием молекул фенольного антиоксиданта (ФАО) и образующихся из них радикалов.

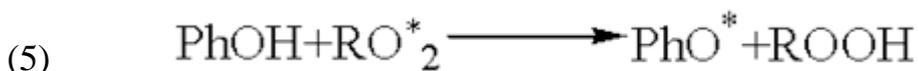


где $ArOH$ и $ArO\cdot$ – соответственно молекула и радикал ФАО, k_7 - k_9 – константы скоростей соответствующих реакций.

В основе действия ФАО лежит способность взаимодействовать с пероксидными радикалами окисляющегося субстрата по реакции (А), при этом не наблюдается исчезновения свободной валентности и ингибирующий эффект достигается тем, что радикал $ArO\cdot$ в отличие от $RO_2\cdot$ не участвует в продолжении цепей окисления.

Процессы первичной генерации радикалов (стадия зарождения цепи) весьма разнообразны. В естественных условиях радикалы образуются при взаимодействии O_2 с молекулами основного вещества или более легко окисляемой примеси, при гомолитическом распаде примесных молекул, в результате реакций с участием соединений металлов переменной валентности, присутствующих в следовых концентрациях. Радикалы могут зарождаться также при действии естественного света, ионизирующего излучения, в реакциях с участием озона и синглетного кислорода.

Взаимодействие с перекисным радикалом окисляющегося субстрата – принципиальная реакция, которая, прежде всего, определяет способность фенольных соединений тормозить цепное окисление. Продуктом реакции является феноксильный радикал:



Установлено, что радикал, образующийся при окислении фенолят-иона, претерпевает димеризацию с образованием связей углерод-углерод или углерод-кислород, но не кислород-кислород.

Изучение переходного состояния, возникающего при подобной окислительной димеризации фенолятов, показало, что оно имеет сэндвическую структуру из двух феноксильных радикалов (Рисунок 8).

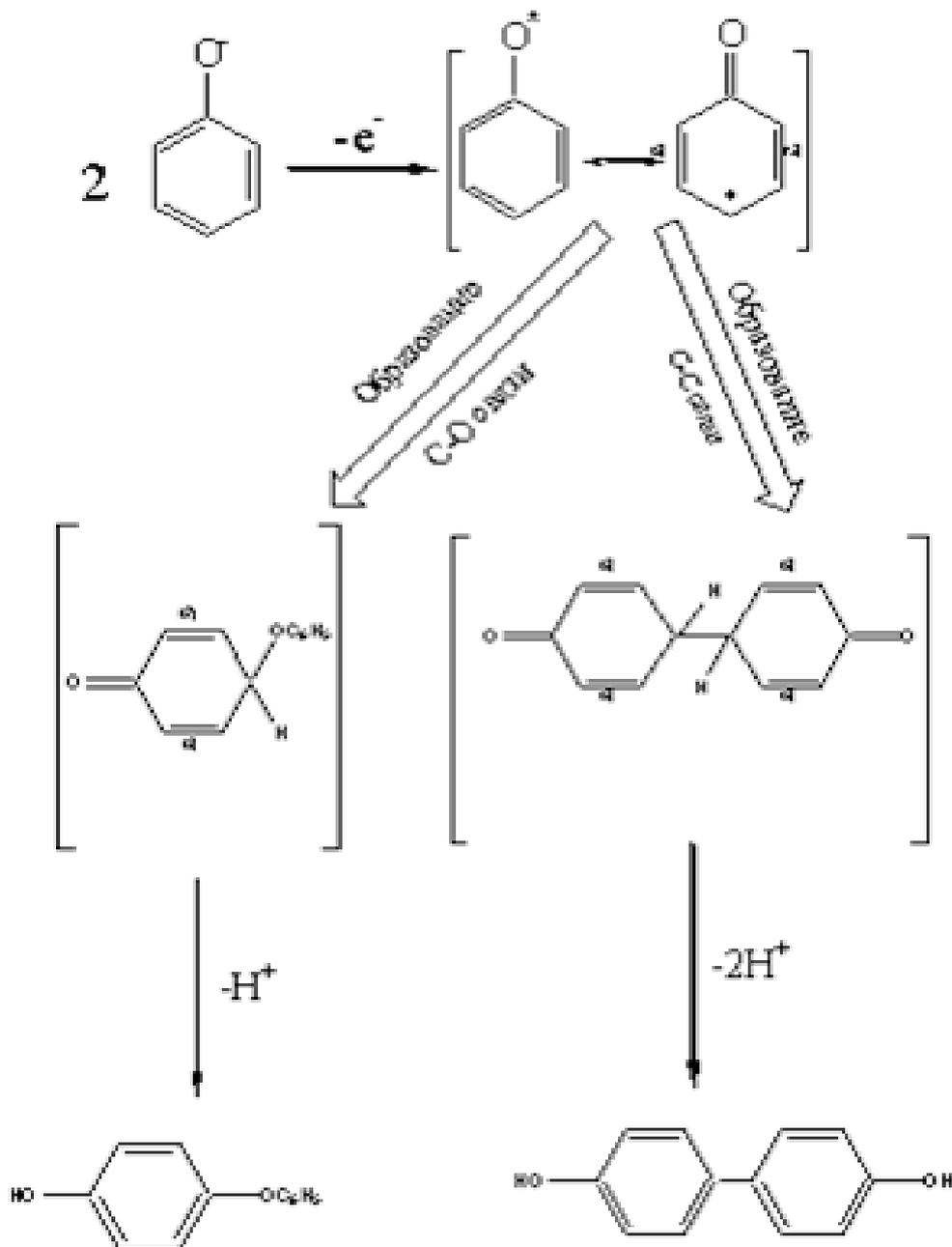
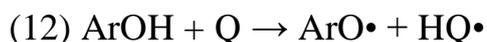
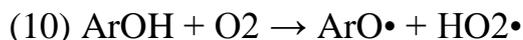
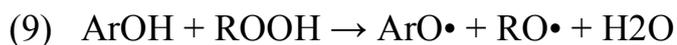


Рисунок 8. – Механизм ингибированного окисления

Введение объемистых заместителей в бензольное ядро фенола делает невозможным образование сэндвического переходного состояния. Если же такие заместители в положении 2, 4, 6, то кроме того будут блокированными все свободнорадикальные центры – атом кислорода, а также орто- и пара-положения. Подобные радикалы оказываются устойчивыми. Например, радикал, полученный из 2, 4, 6- три(трет-бутил) фенола, в отсутствии воздуха и активных химических реагентов может существовать неопределённо долго.

ФАО и продукты их превращений могут вступать в реакции, протекание которых снижает эффективность действия ФАО:





Для эффективных ФАО интенсивность протекания реакций (6) – (12) мала, и они не вносят значимого вклада в кинетику ингибированного окисления. В связи с чем, их протеканием обычно пренебрегают. Однако в некоторых случаях данные реакции могут существенно влиять на эффективность ФАО. Так, например, α -токоферол, который принято считать одним из наиболее эффективных природных антиоксидантов, проявляет высокую антиокислительную активность только в низких концентрациях, в области высоких концентраций, а также в отсутствие коантиоксидантов, восстанавливающих токоферильные радикалы, проявляет прооксидантные свойства вследствие участия последних в реакциях. Такая инверсия антиокислительного действия в прооксидантное характерна для многих природных антиоксидантов и с ней связывают неудачи в использовании витаминов-антиоксидантов для коррекции состояний, связанных с окислительным стрессом.

К настоящему времени накоплен большой массив экспериментальных данных об антиоксидантной активности (АОА) фенолов различного строения, мы ограничимся весьма кратким обзором, дающим общие представления о влиянии заместителей и свойств окисляющегося субстрата на активность моноядерных ФАО.

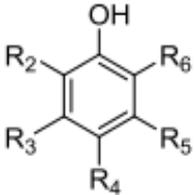
В общем случае активность алкилированных фенолов в реакциях возрастает при увеличении индуктивного эффекта алкильных заместителей, что сопряжено со снижением энергии связи $\text{ArO}-\text{H}$.

Однако в случае 2,6-ди-трет-алкилфенолов эта зависимость нарушается. Так, в ряду фенолов, представленных в таблице 2, величина DOH непрерывно снижается по мере увеличения эффективного объема орто-алкильных заместителей, а активность фенолов в реакции (А) достигает максимума при промежуточном орто-алкильном замещении. Аномально низкое значение величины k_7 для 2,6-ди-трет-алкилфенолов может быть объяснено стерическими препятствиями для реакции с $\text{RO}_2\cdot$, создаваемыми орто-заместителями, при условии, что два фактора: энергия связи $\text{ArO}-\text{H}$ и стерический фактор, – влияют на величину k_7 независимо.

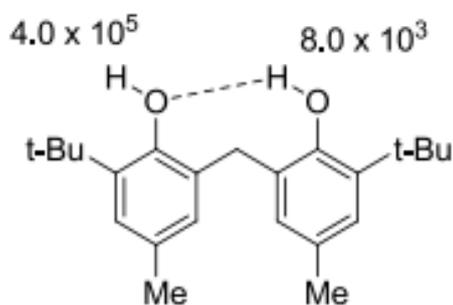
Определенное влияние на активность фенолов в реакции (А) оказывают водородные связи, образующиеся с участием фенольного гидроксила. При этом АОА фенолов, как правило, снижается, если образуется водородная связь с участием атома водорода атакующей OH -группы, и возрастает, если

водородная связь образуется при участии атома кислорода той же группы.

Таблица 2. – Энергии ArO–H связи и константы скорости k_7 взаимодействия метилфенолов с вторичными пероксидными радикалами, 60° С

Фенол	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	D_{O-H} , кДж · моль ⁻¹	$k_7 \cdot 10^{-4}$, М ⁻¹ · с ⁻¹
	H	H	H	H	H	369.0	0.37
	H	H	Me	H	H	362.2	1.3
	Me	H	H	H	H	359.9	1.9
	Me	H	Me	H	Me	347.5	16
	Me	Me	Me	Me	Me	340.5	47

Так, 2,2'-метилен-бис-(4-метил-6-трет-бутилфенол) (1, он же стабилизатор 2246) вследствие образования внутримолекулярной водородной связи имеет две неэквивалентные OH-группы: одна из них реагирует с константой скорости k_7 (60°С) = $4.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, вторая – с константой в 50 раз меньшей.



Хорошо известно, что ингибирующая эффективность ФАО зависит не только от его строения, но и от свойств субстрата окисления. Классическим примером такого рода является ионол, который является одним из лучших ингибиторов окисления жиров, но малоэффективен для стабилизации β -каротина,

особенно в травяной муке.

Данный феномен ставит вопрос о возможности объективной оценки эффективности биоантиоксидантов в условиях химической лаборатории. В этой связи исследования потенциальных биоантиоксидантов все чаще проводят при окислении эфиров ненасыщенных жирных кислот в водно-эмульсионных и микрогетерогенных системах, моделирующих, как полагают, процессы пероксидации липидов в биологических мембранах.

Последующее снижение экспериментально определяемых значений k_7 при пере ходе к мицеллярным растворам обусловлено появлением новых физических факторов, отражающихся на активности ФАО в таких системах. Один из них – возможность образования водородных связей между фенольным гидроксилом и водой: $\text{ArOH} \cdots \text{H}_2\text{O}$. Значение данного фактора, безусловно, тем выше, чем меньше степень стерического экранирования фенольного гидроксила. Кроме того, непосредственная встреча $\text{RO}_2\cdot$ и

молекулы липофильного АО возможна только при их локализации на периферии мицеллы, что облегчается при снижении гидрофобного взаимодействия между окисляемым субстратом и молекулой ФАО. Влияние данного фактора, в частности, ярко отражается на величинах k_7 для эфиров. Вероятность образования контактной пары $RO_2\cdot$ и ФАО с участием гидрофильного АО с заряженным фрагментом может варьировать в еще более широких пределах в зависимости от знаков заряда $ArOH$ и мицеллы, пространственного взаиморасположения фенольного гидроксила и полярного фрагмента АО, конфигурации «дипольной шубы»

3.2 АЛКАЛОИДЫ

3.2.1 Алкалоиды. Классификация алкалоидов. распространение в растительном мире

Алкалоиды – это азотсодержащие гетероциклические основания, обладающие сильной и специфической биологической активностью. Хорошо растворяются в воде. Содержание алкалоидов в растениях, как правило, невелико – от следов до нескольких процентов (на сухой вес растения). В цветковых растениях чаще всего представлено одновременно несколько групп алкалоидов, различающихся не только по химической структуре, но и по биологическим эффектам.

К настоящему времени выделено свыше 10 000 алкалоидов разнообразных структурных типов, что превышает число известных соединений любого другого класса природных веществ.

Производятся алкалоиды в основном в грибах и растениях, (особенно богаты ими растения из семейства бобовых, маковых, паслёновых, лютиковых, маревых, сложноцветных), а действуют на животных, причём обычно поражают нервную и мышечную системы. Химические основы их действия, в общем, понятны. Многие гормоны и медиаторы в организме животных – амины или пептиды, также производные аминокислот. Это ацетилхолин, адреналин, норадреналин, серотонин, дофамин, эндорфины и другие. Алкалоиды в химическом отношении похожи на них (см формулы). Попав в тело животного или человека, они связываются с рецепторами, предназначенными для регуляторных молекул самого организма, и блокируют или запускают разнообразные процессы, например передачу сигнала (ацетилхолина) от нервных окончаний мышцам.

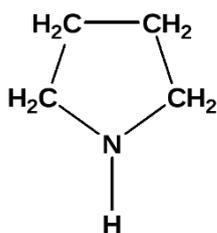
Функции алкалоидов в растениях не вполне понятны. Возможно, алкалоиды – это побочные продукты обмена веществ (метаболизма) в растениях, или они служат резервом для синтеза белков, химической защитой от животных и насекомых, регуляторами физиологических процессов (роста, обмена веществ и размножения) или конечными продуктами детоксикации, обезвреживающей вещества, накопление которых могло бы повредить растению. Каждое из этих объяснений может быть справедливым в конкретных случаях, однако 85–90% растений вовсе не содержат алкалоидов.

Классификация, номенклатура алкалоидов

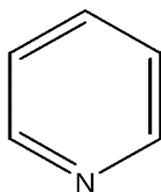
Классификация алкалоидов. Используют несколько различных принципов классификации.

1. Основана на строении углеродно-азотного скелета молекул:

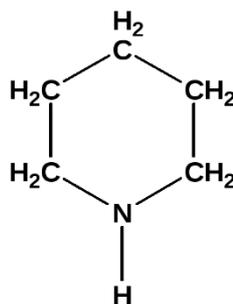
- пиридиновые
- пиримидиновые
- хинолиновые
- пирролидиновые
- пуриновые
- пептидные и т.д.



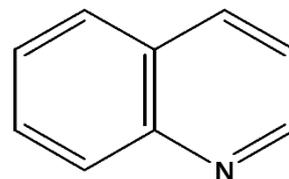
Пирролидин



Пиридин



Пиперидин



Хинолин

2. По филогенетическому признаку объединяют в одну группу все соединения, выделенные из растений одного рода. Этот принцип часто используют, если строение алкалоида еще не установлено:

- алкалоиды мака
- алкалоиды ипеакакуаны
- алкалоиды табака
- алкалоиды аконита
- алкалоиды хинного дерева
- алкалоиды спорыньи
- алкалоиды эфедры
- алкалоиды стрихноса (рвотного ореха)

3. Возможна классификация по биогенетическому предшественнику, из которого алкалоиды синтезируются.

Например, алкалоиды, предшественником которых является

- триптофан
- лизин
- гистидин
- фенилаланин

Такая классификация не позволяет точно отнести алкалоид к какой-группе, т. К. в составе соединения может быть несколько предшественников(в никотине содержатся пиридин и пирролидин) .

4. Используют классификацию по преобладающему физиологическому эффекту действия (токсическому, лекарственному):

В зависимости от строения углеродноазотного цикла А.П. Орехов разделил все алкалоиды на 13 групп:

1. Алкалоиды с азотом в боковой цепи или ациклические алкалоиды

(без гетероциклов): эфедрин из видов эфедры, капсаицин из плодов стручкового перца, колхицин и колхамин из клубнелуковиц видов безвременника.

2. Алкалоиды, производные пирролидина и пирролизидина: платифиллин из крестовника плосколистного.

3. Алкалоиды, производные пиридина и пиперидина, делятся на несколько групп: пиридин, репиридин.

4. Алкалоиды, производные хинолизидина: пахикарпин, термопсин, цитизин (софора толстоплодная, виды термопсиса).

5. Алкалоиды, производные хинолина: хинин из хинной коры, эхинопсин из плодов мордовника.

6. Алкалоиды, производные изохинолина: морфин, кодеин и папаверин из коробочек мака, хелеритрин, сангвинарин из травы чистотела и маклейи, глауцин из травы мачка желтого, берберин из корней барбариса.

7. Алкалоиды, производные индола: алкалоиды спорыньи, барвинка малого, резерпин и аймалин из корней раувольфии, стрихнин из семян чилибухи, винбластин и винкристин из листьев катарантуса розового.

8. Алкалоиды, производные пурина: кофеин из листьев чая, семян кофе, теобромин из семян шоколадного дерева.

9. Алкалоиды, производные хиназолина: пеганин из травы гармалы обыкновенной.

10. Алкалоиды, производные имидазола: пилокарпин из листьев видов пилокарпуса.

11. Стероидные алкалоиды: соласонин из травы паслена дольчатого, алкалоиды чемерицы.

12. Дитерпеновые алкалоиды: алкалоиды аконитов и живокостей.

13. Алкалоиды неустановленного строения.

На основании этой классификации систематизируется и сырье, содержащее алкалоиды.

Известно несколько тысяч алкалоидов, а их применение в составе настоек, вытяжек из растений, мазей на основе растений, насчитывает тоже несколько тысяч лет.

Номенклатура алкалоидов. Номенклатура алкалоидов не была систематизирована – как из-за сложности соединений, так и по историческим причинам.

Все названия имеют суффикс –ини произведены разными путями:

от родовых названий растений (гидрастин от *Hydrastis canadensis* и атропин от *Atropa belladonna*);

от видовых названий растений (кокаин от *Erythroxylon coca*);

от названий лекарственного растения, из которого выделен алкалоид (эрготамин от английского *ergot* – спорынья);

от выявленной физиологической активности (морфин от Морфея – древнегреческого бога сна);

от личного имени (пельтьерин назван в честь химика Пьера Жозефа Пельтье; по названию этого алкалоида названа группа алкалоидов – группа

пельтьерина).

Распространение в растительном мире

Распространены алкалоиды среди семейств неравномерно. Наиболее широко распространены среди покрытосеменных. Особенно богаты алкалоидами растения семейств:

Пасленовые (*Solanaceae*), Кутровые (*Aprocynaceae*),

Маковые (*Papaveraceae*), Бобовые (*Fabaceae*),

Лютиковые (*Ranunculaceae*), Рутовые (*Rutaceae*),

Астровые (*Asteraceae*), Лилейные (*Liliaceae*) и др.

В водорослях, грибах, мхах, папоротниках и голосеменных они встречаются сравнительно редко.

В растении чаще всего содержится не один, а несколько алкалоидов, например, у мака снотворного установлено 26, а в листьях катарантуса розового более 70 алкалоидов. Но в растении обычно преобладает один, два или три алкалоида, остальные же содержатся в меньшем количестве.

Локализация алкалоидов по органам и тканям. Алкалоиды могут накапливаться в различных органах и частях растений:

листьях (белена черная, дурман обыкновенный),

травах (маклея, термопсис),

плодах (перец однолетний),

семенах (дурман индейский)

в подземных органах (стефания гладкая).

В растениях, как правило, накапливаются алкалоиды близкого строения, например, в листьях, траве и корнях белладонны - алкалоиды тропанового ряда; в спорынье - индольные алкалоиды.

Различные части растения могут накапливать разные алкалоиды, например, в семенах термопсиса ланцетовидного преобладает цитизин, а в траве – термопсин.

Иногда алкалоиды накапливаются в одном органе, а в других отсутствуют или содержатся в небольших количествах, например, у чемерицы наибольшее количество алкалоидов накапливается в подземных органах.

В растениях алкалоиды находятся **в виде солей** и растворены в клеточном соке паренхимных клеток. Чаще встречаются соли органических кислот (щавелевой, яблочной, винной, лимонной, и др.); в некоторых растениях алкалоиды связаны со специфическими кислотами, например, хинная кислота характерна для хинного дерева, меконовая - для мака снотворного.

Реже встречаются алкалоиды в виде солей неорганических кислот: серной, фосфорной (мак снотворный).

Содержание алкалоидов в ЛРС колеблется в пределах от десятых (реже сотых) долей процента до 1-3%. Это количество считается значительным, т.к. алкалоиды обладают сильным физиологическим действием.

Только у некоторых растений содержание алкалоидов достигает 10% и более, например, в коре хинного дерева содержание алкалоидов составляет

15-20%, в подземных органах стефании (клубни с корнями) 7,5–9%.

Факторы, влияющие на содержание алкалоидов в растениях

I. Индивидуальные свойства растения (генетический фактор).

В мире растений наблюдается внутривидовая изменчивость, которая может проходить спонтанно, и при этом возникают формы с высоким или низким содержанием алкалоидов - хеморасы. Например, в коре хинного дерева содержание алкалоидов может варьировать от 2,5% до 20% и более.

Различным может быть и качественный состав алкалоидов. Причем оба эти свойства передаются по наследству, что дает возможность проведения селекционных работ с целью получения высокоалкалоидных форм растений с определенным качественным составом. Так были получены эргометриновый, эрготоксиновый, эрготаминовый штаммы спорыньи.

II. Фаза вегетации.

Алкалоиды как продукты обмена веществ накапливаются в растениях на определенных этапах онтогенеза. Максимальное содержание алкалоидов в надземных частях растений (листья, травы) совпадает с периодом наиболее интенсивного развития растения - в молодых растущих тканях (рост, бутонизация, цветение). После цветения содержание алкалоидов обычно снижается.

В подземных органах, как правило, больше алкалоидов содержится осенью – в период плодоношения и отмирания надземной части растения.

III. Возраст растения.

Влияние возраста на содержание алкалоидов в растении хорошо прослеживается на хинном дереве. Наиболее богата алкалоидами кора в возрасте дерева от 6 до 12 лет; в старой коре алкалоидов меньше.

У чайного куста наибольшее количество алкалоидов в самых молодых листьях – 3%, а в старых (кожистых) – менее 1%.

3.2.2 Физико-химические свойства алкалоидов.

Физические свойства алкалоидов Большинство алкалоидов, кроме атомов азота (N), углерода (C) и водорода (H), содержат атом кислорода (O). Некоторые алкалоиды (нуфлеин) содержат в своем составе атом серы (S).

Кислородсодержащие алкалоиды – твердые кристаллические вещества, реже аморфные, с определенной температурой плавления, без запаха, горького вкуса, как правило, бесцветные, лишь некоторые алкалоиды окрашены - берберин в желтый, сангвинарин в оранжевый цвет.

Бескислородные алкалоиды – летучие маслянистые жидкости с сильным неприятным запахом, легко перегоняющиеся с водяным паром. К этой группе относятся анабазин, никотин, кониин, пахикарпин. Некоторые алкалоиды флуоресцируют в УФ-свете. Например, цитизин флуоресцирует фиолетовым цветом, берберин - желто-зеленым. Благодаря основному характеру алкалоиды образуют с кислотами соли разной прочности. Соли алкалоидов хорошо растворимы в воде и этиловом спирте (особенно в разбавленном) при нагревании, плохо или совсем нерастворимы в органических растворителях (хлороформ, этиловый эфир и др.). Соли

алкалоидов легко разлагаются под действием щелочей и аммиака. При этом выделяются свободные основания. Алкалоиды-основания обычно не растворяются в воде, но легко растворимы в органических растворителях. Исключение составляют цитизин, кофеин и кодеин, которые хорошо растворяются как в воде, так и в органических растворителях.

Химические свойства алкалоидов

Общие качественные реакции

I. Реакции осаждения основаны на способности алкалоидов к комплексообразованию. Образующиеся комплексы нерастворимы или мало растворимы в воде. Общеалкалоидные осадочные реактивы можно разделить на несколько групп:

1. Йод и его растворы. Образуют с алкалоидами периодиды, плохо растворимые в воде:

- пары йода используют для открытия алкалоидов на хроматограммах;
- раствор йода в растворе калия йодида – $K[I\ 3]$ (реактив Вагнера, реактив Бушарда).

С алкалоидами образуют бурые, трудно растворимые в воде осадки.

2. Комплексные йодиды металлов:

Реактив Драгендорфа – раствор висмута основного нитрата и калия йодида с добавлением кислоты уксусной – $K[BiI_4]$ (калия тетраiodовисмутат) – образует оранжевые или красно-бурые нерастворимые осадки.

Реакцию с реактивом Драгендорфа, согласно действующей НД, используют для обнаружения (проявления) алкалоидов крестовника плосколистного на хроматограмме в качественном и количественном анализе, алкалоидов травы термопсиса очередноцветкового на хроматограмме в количественном анализе;

Реактив Майера – раствор ртути дихлорида и калия йодида - $K_2 [HgI_4]$ (тетраiodомеркурат калия) - образует осадки белого или желтоватого цвета.

3. Реактивы комплексных неорганических кислот: реактив Бертрана – 1% водный раствор кислоты кремневольфрамовой ($SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$) – образует белый аморфный осадок. Реакцию с реактивом Бертрана используют для подтверждения наличия алкалоидов в извлечении из листьев барбариса обыкновенного (качественная реакция); для проверки полноты экстракции алкалоидов при их количественном определении в траве крестовника плосколистного и траве чистотела, листьях и корнях барбариса обыкновенного, семенах дурмана индийского;

Реактив Шейблера – 1% водный раствор кислоты фосфорновольфрамовой ($H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$) – образует белые аморфные осадки;

Реактив Зонненштейна – 1% водный раствор кислоты фосфорномолибденовой ($H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$) – образует желтоватые аморфные осадки.

4. Органические соединения кислотного характера:

- раствор кислоты пикриновой – образует осадки желтого цвета. Реакцию используют для осаждения алкалоида скополамина при его

гравиметрическом определении в семенах дурмана индейского;

- раствор таннина – образует беловатые или бурые осадки. Таннин используют в качестве противоядия при отравлении алкалоидами.

II. Реакции окрашивания (частные реакции) основаны на окислении, конденсации, дегидратации алкалоидов концентрированными кислотами и другими окислителями.

Используют:

- концентрированную кислоту серную
- качественная реакция на корни барбариса обыкновенного (берберин) (оранжево-красное окрашивание);
- концентрированную кислоту азотную - качественная реакция на корни барбариса обыкновенного (берберин) (красно-бурое окрашивание);
- раствор пероксида водорода - качественная реакция на корни барбариса обыкновенного (берберин) (фиолетовое окрашивание);
- раствор калия бихромата и концентрированную кислоту серную
- качественная реакция на семена чилибухи (стрихнин) (краснофиолетовое окрашивание);
- раствор калия бихромата и концентрированную кислоту азотную
- качественная реакция на семена чилибухи (бруцин) (оранжевокрасное окрашивание).

Количественное определение алкалоидов проводят для всех видов сырья, кроме травы пассифлоры воплощенной (определяют экстрактивные вещества) и листьев фирмианы простой (стеркулии платанолистной) (определяют сумму азотистых оснований в пересчете на холина хлорид). Единой методики количественного определения содержания алкалоидов в растительном сырье не существует, т.к. их химическая структура, физические и химические свойства различны.

3.2.3 Применение алкалоидов в медицине

Алкалоиды обладают различным физиологическим действием. Поэтому они имеют широкое и разнообразное применение в медицине. Их используют:

- как гипотензивные средства – Резерпин, Раунатин (из раувольфии змеиной), Винкамин (из барвинка малого). Алкалоиды барвинка малого не только понижают кровяное давление, но и улучшают мозговое кровообращение;
- для повышения кровяного давления - эфедрин гидрохлорид (из эфедры);
- для получения препаратов, обладающих:
 - возбуждающим действием на ЦНС – стрихнина нитрат (из чилибухи), секуринина нитрат (из секуринеги);
 - седативным действием – жидкий экстракт пассифлоры инкарнатной, Новопассит;

- обезболивающим действием – морфина гидрохлорид (из мака снотворного), атропина сульфат (из белладонны);
- отхаркивающим действием – сухой экстракт травы термопсиса;
- желчегонным – берберина бисульфат;
- спазмолитическим – атропина сульфат, платифиллина гидротартрат (из крестовника плосколистного);
- противоопухолевой активностью – Винбластин, Винкристин, Розевин (из катарантуса розового);
- антимикробным действием – Сангвиритрин;
- стимулирующим действием на мускулатуру матки – эргометрина малеат, эрготамина гидротартрат (из спорыньи) и др. (Таблица 3).

Таблица 3. – Химический состав, фармакологическая активность и использование лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды

Наименование растительного сырья, растений и семейства	Биологически активные вещества	Лекарственные препараты	Фармакологическое действие
Протоалкалоиды			
Побеги эфедры хвощевой – <i>Corni Ephedrae</i> , Эфедра хвощевая (Э. горная)- <i>Ephedra equisetina</i> , Эфедровые – <i>Ephedraceae</i>	Эфедрин, псевдоэфедрин, метилэфедрин, дуб. в-ва	Эфедрина гидрохлорид, Дэфедрин, Теофедрин, Антастман, Эфатин, Бронхолитин, Солутан	Сосудосуживающее, бронхорасширяющее, антиаллергическое, эфедрин – анти-дот при отравлениях наркотиками
Плоды красного (стручкового) перца – <i>Fructus Capsici</i> , Перец однолетний (П. стручковый) – <i>Capsicum annuum</i> , Паслёновые - <i>Solanaceae</i>	Капсаициноиды (капсаицин, гомокапсаицин, дигидрокапсаицин, нордигидрокапсаицин), гликоалкалоид соланин, флавоноиды, вит. С	Настойка, пластырь перцовый, линименты, Капсин, Капситрин, мазь Э спол	Возбуждающее аппетит, местнораздражающее, анальгетическое
Клубнелуковицы безвременника свежие – <i>Bulbotubera Colchici recentia</i> , Безвременник великолепный – <i>Colchicum speciosum</i> , Мелантиевые – <i>Melanthiaceae</i>	Колхамин, колхицин, колхицеин, глюкоалкалоид колхикозид, флавоноиды, дуб. в-ва	Колхаминовая мазь	Противоопухолевое, цитостатическое

Пирролизидиновые алкалоиды			
Трава крестовника плосколистного – <i>Herba Senecionis platyphylloidis</i> , Крестовник плосколистный – <i>Senecio platyphylloides</i> , Астровые – <i>Asteraceae</i>	Платифиллин, сенецифиллин	Платифил-лина гидро-тартрат, Тепафиллин, Палюфин, Плавефин	Спазмолитическое, при морской и воздушной болезни
Тропановые алкалоиды			
Листья красавки - <i>Folia Belladonnae</i> , Трава красавки- <i>Herba Belladonnae</i> , Корн и красавки – <i>Radices Belladonnae</i> , Красавка (Белладонна) обыкновенная - <i>Atropa belladonna</i> , Паслёновые - <i>Solanaceae</i>	Гиосциамин (атропин), апо-атропин, белладонин, скополамин; летучие основания (гигрин, кускгигрин); в траве, кроме этого, флавоноиды, оксикумарины	Атропина сульфат, настойка, экстракты густой и сухой; Бесалол, Беллоид, Беллалгин, Беллатаминал, Бетиол, Анузол, Астматин	Холинолитическое, спазмолитическое
Листья белены – <i>Folia Hyoscyami</i> , Белена чёрная – <i>Hyoscyamus niger</i> , Паслёновые – <i>Solanaceae</i>	Гиосциамин (атропин), гиосцин, апогиосцин, апоат-ропин, скополамин; флавоноиды	Беленное масло, Салинимент, Капсин, сборы: Астматин, Астматол	Отвлекающее при невралгиях, ревматизме, антиастматическое
Листья дурмана – <i>Folia Stramonii</i> , Дурман обыкновенный - <i>Datura stramonium</i> , Паслёновые – <i>Solanaceae</i>	Гиосциамин, скополамин; фенолокты, флавоноиды, дуб. в-ва	Масло дурманное, Астматин, Астматол	Отвлекающее, спазмолитическое, антиастматическое
Семена дурмана индийского – <i>Semina Daturae innoxiae</i> , Плоды дурмана индийского – <i>Fructus Daturae innoxia</i> , Дурман индийский – <i>Datura innoxia</i> , Паслёновые – <i>Solanaceae</i>	Скополамин, гиосциамин, норгиосциамин, псевдоатропин	Скополамина гидробромид, Аэрон	Успокаивающее, при морской и воздушной болезни
Хинолизидиновые алкалоиды			
Трава термопсиса	Термопсин (анагирин),	Настой травы,	Отхаркивающее,

ланцетного – <i>Herba Thermopsis lanceolatae</i> , Семена термопсиса ланцетного – <i>Semina Thermopsis lanceolatae</i> , Термопсис ланцетный (Мышатник, Пьяная трава) – <i>Thermopsis lanceolata</i> , Бобовые – <i>Fabaceae</i>	гомотермопсин, пахикарпин, метилцитизин, фенологликозид термопсиланцин. В семенах преобладает цитизин	экстракт сухой, таб. от кашля, Кодтермопс, из семян – Цититон, Табекс	возбуждающее дыхательный центр, облегчающее отвыкание от курения
Трава термопсиса очередноцветкового резаная – <i>Herba Thermopsis alterniflorae concisa</i> , Термопсис очередноцветковый – <i>Thermopsis alterniflora</i> , Бобовые – <i>Fabaceae</i>	Цитизин, п-метилцитизин, термопсин пахикарпин	Цититон (0,15% р-р цитизина), Табекс	Возбуждающее дыхательный центр, ослабляющее никотиновую зависимость
Трава софоры толстоплодной – <i>Herba Sophorae pachycarpa</i> , Софора толстоплодная – <i>Sophora pachycarpa</i> , Бобовые – <i>Fabaceae</i>	Пахикарпин (спартеин), пахикарпидин, софокарпин, софорамин, изософорамин	Пахикарпина гидройодид	В акушерскогинекологической практике для стимулирования родовой деятельности
Побеги secuринеги – <i>Corni Securinegae</i> , Securinega полкустарниковая – <i>Securinega suffruticosa</i> , Молочайные – <i>Euphorbiaceae</i>	Секуринин, суфрутикодин, суфруतिकонин, аллосекуринин, секуринолы А, В, С, secuринегин	Секуринина нитрат	Возбуждающее ЦНС, тонизирующее при астенических состояниях, импотенции
Трава плауна-баранца – <i>Herba Huperziae selaginis</i> , Баранец обыкновенный (Плаун-баранец) – <i>Huperzia selago (Lycopodium selago)</i> , Баранцовые – <i>Huperziaceae</i>	Ликоподин, селягин, псевдоселягин, аннотинин и др., флавоноиды	Настой	Для лечения хронического алкоголизма
Корневища кубышки	Нуфаридины: нуфлеин,	Лютенурин	Антимикробное,

жёлтой – <i>Rhizomata Nupharis lutea</i> <i>e</i> , Кубышка жёлтая – <i>Nuphar lutea</i> , Нимфейные – <i>Nymphaeaceae</i>	нуфарин, нуфаридин, нуфамин, дезоксинуфаридин, тиобинуфаридин и др.		противотрихомо надное, контрацептивное и противовоспалит ельное
Хинолиновые алкалоиды			
Кора хинного дерева (Хинная кора) – <i>Cortex Chinae (Cortex Ci nchonae)</i> , Цинхона красно-соковая – <i>Cinchona succirubra</i> , Ц. Леджера – <i>C. Ledgeriana</i> , Ц. аптечная – <i>C. officinalis</i> , Мареновые - <i>Rubiaceae</i>	Хинин, хинидин, цинхонин, цинхонидин, гидрохинин, гидрохинидин; хинная и хиннодубильная к-ты, горький гликозид хиновин	Хинина гидрохлорид, Хинина дигидрохлорид, Хинина сульфат, Хинидина сульфат	Противомалярий ное, жаропонижающе е, антиаритмическо е
Изохинолиновые алкалоиды			
Трава мачка жёлтого – <i>Herba Glaucii flavi</i> , Мачёк жёлтый – <i>Glaucium flavum</i> , Маковые – <i>Papaveraceae</i>	Глауцин, протопин, алло-криптопин, сангвинарин, хелеритрин и др.	Глауцина гидрохлорид, Глауwent, Бронхолитин	Противокашлево е, бронхолитическо е, гипотензивное
Трава чистотела – <i>Herba Chelidonii</i> , Чистотел большой (Бородавник) - <i>Chelidonium majus</i> , Маковые – <i>Papaveraceae</i>	Коптизин, хелидонин, гомо-, метокси-, оксихеледонин, хелеритрин, сангвинарин, протопин, берберин; флавоноиды, сапонины, орг. к-ты	Настой, Холафлукс, Холагогум, сок	Наружное противовоспалит ельное, желчегонное, бактерицидное, спазмолитическо е, прижигающее бородавки, кондиломы
Трава маклейи – <i>Herba Macleayae</i> , Маклейя мелкоплодная – <i>Macleaya microcarpa</i> , М.сердцевидная – <i>Macleaya cordata</i> , Маковые – <i>Papaveraceae</i>	Сангвинарин, хелеритрин, протопин, криптопин и аллокриптопин	Сангвиритрин	Антимикробное, антихолинэстера зное
Листья барбариса обыкновенного - <i>Folia Berberidis vulgaris</i> ,	Берберин, пальматин, колумбанин, берберрубин,	Настойка (из листьев), Берберина	Кровоостанавлив ающее, противовоспалит

Корни барбариса - <i>Radices Berberidis</i> , Барбарис обыкновенный - <i>Berberis vulgaris</i> , Барбарисовые - <i>Berberidaceae</i>	оксиакантин, бербамин, хелидоновая к-та; в листьях, кроме этого, антоцианы, фенолок-ты	бисульфат (из корней)	ельное, желчегонное
Клубни с корнями стевании гладкой – <i>Tubera cum radicibus Stephaniae glabrae</i> , Стефания гладкая – <i>Stephania glabra</i> , Луносемянниковые – <i>Menispermaceae</i>	Гиндарин, гиндаринин, ротундин, стефаглабрин (стефарин) и др.	Гиндарина гидрохлорид, Стефаглабрина сульфат	Седативное, лёгкое снотворное, гипотензивное, антихолинэстеразное
Индольные алкалоиды			
Спорынья (Рожки спорыньи) – <i>Secale cornutum</i> , Спорынья (Маточные рожки) – <i>Claviceps purpurea</i> Спорыньевые - <i>Clavicipitaceae</i>	Эрготамин, эргозин; эргостин; эргокорнин, эргокристин, эргокриптин; эргометрин; амины: гистамин, холин, жир. масло, пигменты	Эрготал, Эргометрина малеат, Эрготамина гидротартрат Беллоид, Беллатаминал, Кофетамин, Парлодел	Стимулирующее мускулатуру матки, кровоостанавливающее, успокаивающее, спазмолитическое
Корни раувольфии змеиной – <i>Radices Rauwolfiae serpentinae</i> , Раувольфия змеиная – <i>Rauwolfia serpentina</i> , Кутровые – <i>Aprocynaceae</i>	Резерпин, серпентин, аймалин, сарпагин	Резерпин, Раунатин, Раувазан, Адельфан, Аймалин	Гипотензивное, седативное, антиаритмическое
Трава барвинка малого – <i>Herba Vincae minoris</i> , Барвинок малый – <i>Vinca minor</i> , Кутровые – <i>Aprocynaceae</i>	Винкамин (минорин), винкаминин, винцин, винкаминорин, винкамидин; флавоноиды	Винкапан, Винкатон, Винканор, Девинкан	Гипотензивное, седативное, спазмолитическое, улучшающее мозговое кровообращение
Листья катарантуса розового – <i>Folia Catharanthi rosei</i> , Катарантус розовый (Барвинок розовый) - <i>Catharanthus roseus (Vinca rosea)</i> , Кутровые –	Димеры: винкрестин, винбластин, лейрозин; мономеры: катарантин, виндолин; аймалицин и др.	Розевин, Винкрестин (Онковин), Винбластин	Противоопухолечное, цитостатическое

<i>Aprocynaceae</i>			
Трава пассифлоры – <i>Herba Passiflorae</i> , Пассифлора (Страстоцвет) инкарнатная – <i>Passiflora incarnata</i> , Пассифлоровые – <i>Passifloraceae</i>	Гарман, гармин, гармол, норгарман и др.; флавоноиды (произ-е апигенина, лютеолина, кемпферола, кверцетина)	Жидкий экстракт, Пассит, Ново-пассит	Седативное
Семена чилибухи – <i>Semina Strychni</i> , Чилибуха (Рвотный орех) – <i>Strychnos nux vomica</i> , Ло ганиевые – <i>Loganiaceae</i>	Стрихнин и бруцин	Настойка, сухой экстракт, Стрихнина нитрат	Возбуждающее ЦНС
Производные имидазола			
Листья Яборанди (от различных видов рода Пилокарпус) – <i>Folia Jaborandi</i> , Пилокарпус мелколистный- <i>Pilocarpus microphyllus</i> , П. перистолистный - <i>P. pinnatifolius</i> , Рутовые – <i>Rutaceae</i>	Пилокарпин	Пилокарпина гидрохлорид	Понижающее внутриглазное давление
Пуриновые алкалоиды			
Листья чая – <i>Folia Theae</i> , Чай китайский (Чайный куст) – <i>Thea sinensis (Camellia si nensis)</i> , Чайные - <i>Theaceae</i>	Кофеин, следы теофиллина, теобромин, флавоноиды (катехины, апигенин, кверцетин), дуб. в-ва, эф. масло, вит.: С, В ₁ , В ₂ , РР	Настой, Кофеин	Стимулирующее ЦНС, возбуждающее сердечную деятельность и дыхание, антидот при отравлениях
Семена кофе – <i>Semina Coffeae</i> , Кофейное дерево аравийское – <i>Coffea arabica</i> , Мареновые – <i>Rubiaceae</i>	Кофеин, теобромин, теофиллин, дуб. в-ва, жир. масло	Кофеин, Кофеина бензоат натрия, Цитрамон, Кофицил, Кофетамин	Стимулирующее ЦНС, антидот при отравлениях наркотиками
Семена шоколадного дерева – <i>Semina Cacao</i> , Шоколадное дерево (Дерево какао) –	Теобромин, кофеин, жир. масло, р-римые полифенольные в-ва: эпикатехин,	Порошок, масло какао	Тонизирующее, основа для приготовления суппозиторийев

<i>Theobroma cacao</i> , Стеркулиевые – <i>Stercyliaceae</i>	лейкоантоцианы, антоцианы		
Стероидные алкалоиды (гликоалкалоиды)			
Трава паслёна дольчатого – <i>Herba Solani laciniati</i> , Паслён дольчатый – <i>Solanum laciniatum</i> , Паслёновые – <i>Solanaceae</i>	Соласонин, соламаргин, соласодин	Прогестерон, Кортизон	Соласодин используется для получения гормональных препаратов. Противовоспали тельное, противоожогово е
Корневища с корнями чемерицы – <i>Rhizomata cum radicibus</i> <i>Veratri</i> , Чемерица Лобеля – <i>Veratrum lobelianum</i> , Мелантиевые – <i>Melanthiaceae</i>	Йервератровые алкалоиды: протовератрины А, В, йервин, псевдойервин, изоервин, рубийервин, изорубийервин и др.	Настойка, чемеричная вода	Противопа

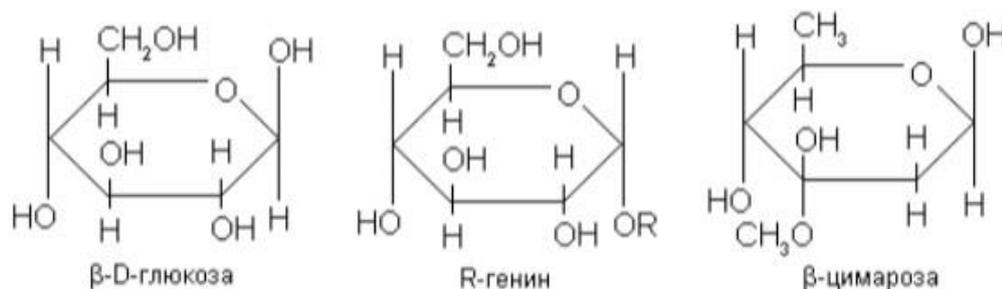
3.3 ГЛИКОЗИДЫ. ТЕРПЕНЫ

3.3.1 Гликозиды. Строение и классификация.

Строение и классификация

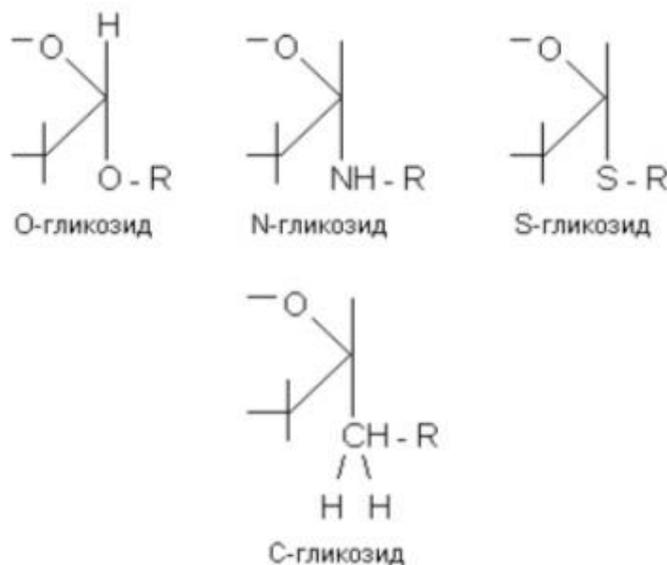
Гликозиды – вещества растительного происхождения, состоят из двух компонентов: сахара и несахарной части – агликона. Они широко распространены в растительном мире и могут содержаться во всех частях растений.

Агликон и сахар соединены между собой связью, подобной сложноэфирной, поэтому молекула гликозида легко расщепляется в присутствии воды под влиянием энзимов (ферментов), содержащихся в этих растениях. Формулу гликозида можно представить следующим образом:



Связь сахарного остатка (гликозила) с генином (R) осуществляется либо через кислород (O-гликозиды), либо азот (N-гликозиды), либо серу

(тиогликозиды), либо углерод (С-гликозиды).



Обычно гликозиды классифицируют по типу агликона.

Основные классы гликозидов:

Тиольные гликозиды (тиоцианатные, изотиоцианатные, сульф- и неорганические агликаны) в основном встречаются в растениях семейства крестоцветных (Cruciferae): например, синигрин, выделенный из семян черной горчицы и корней хрена, синальбин из семян белой горчицы и глюкобропеолин из садовой настурции.

Цианогенные гликозиды (циангидрин, синильная кислота) обнаружены в сотнях видов растений: амигдалин из горького миндаля, дуррин из сорго и лотузин из *Lotus arabicus*.

Фенольные гликозиды, при гидролизе которых образуются различные типы фенолов: арбутин (образуется гидрохинон), салицин (орто-гидроксибензиловый спирт), хелицин и спирейн (салициловый альдегид), геин (эвгенол) и т.д.

Антрагликозиды, которые включают гликозиды гидроксиантрахинонов и антрахинонов, встречаются во многих видах растений, применяемых как слабительное и в качестве сырья для получения красителей. Примерами служат барбалоин из алоэ, франгулин из коры крушины, полигонин из *Polygonum sieboldi* (горца), реохризин из корней китайского ревеня.

Пигментные гликозиды объединяют гликозиды антоксантина, антоциана, флавона, флавонола и других пигментов растений: например, пуницин из плодов граната, мальвин из дикой мальвы (просвирника), генистеин из дрока красильного, идеин из клюквы.

Сердечные гликозиды используются при лечении различных сердечных заболеваний. Наиболее важными среди них являются гликозиды из наперстянки (*Digitalis*) – дигитоксин, гитоксин и гиталин.

Строфантины – гликозиды из семян растений рода *Strophanthus* – задолго до их использования в современной кардиологии применялись в неочищенном виде африканскими племенами как яды для стрел.

Сапониновые гликозиды (сапонины) – класс веществ, подобно мылу

образующих пену при встряхивании их водных растворов. Отсюда их название: «sapo» по-латыни означает «мыло». Как правило, сапонины – аморфные, растворимые в воде и спирте, нейтральные вещества с раздражающим едким вкусом. При гидролизе они дают агликоны (сапогенины) с довольно большой молекулярной массой и относительно много сахаров.

Сапонины широко распространены в растительном мире, особенно среди растений семейств розоцветных и гвоздичных (мыльнянка рода *Saponaria*). Сапонины действуют на организм характерным образом: 1) попадая на слизистую носа, вызывают чихание; 2) вызывают образование гематом (гемолиз); 3) являются смертельным ядом для рыб и низших животных; 4) заметно понижают поверхностное натяжение в жидкостях, которые служат им растворителем. Сапонины и сапонинсодержащие материалы широко применяются в фармации, медицине и технике. Они используются как моющие средства, особенно для шелка и других ценных тканей, как яды для рыб и насекомых, в огнетушителях (для стабилизации пены). Примерами сапонинов являются дигитонин из наперстянки, сарсапонин из сарсапарили (смилакс лекарственный или смилакс китайский) и триллин из триллиума (вороний глаз, растение из семейства лилейных).

Другие классы гликозидов включают гликозиды галловой кислоты, стеринов, кумаринов, пуринов и пиримидинов (нуклеозиды), меркаптанов, алкалоидов, терпенов, сфингозинов (цереброзиды и ганглиозиды) и некоторых антибиотиков.

Согласно другой классификации, в зависимости от природы атомов, формирующих связь с агликоном, различают:

- О-гликозиды: $-O-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- С-гликозиды: $-C-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- N-гликозиды: $-N-NH-O-C_6H_{11}O_5$
- S-гликозиды: $-S-NH-O-C_6H_{11}O_5$

3.3.2 Физико-химические свойства

Физико-химические свойства

Гликозиды – это твердые кристаллические или аморфные вещества, чаще бесцветные, иногда окрашенные. Некоторые гликозиды имеют специфический вкус или запах. Гликозиды большей частью растворяются или набухают в воде, растворяются в этиловом спирте слабой концентрации, нерастворимы в органических растворителях. Обладают оптической активностью.

Гликозиды в растениях находятся в растворенном виде в клеточном соке. Химические свойства многообразны и обусловлены наличием гликозидной связи и строением составляющих гликозида, т.е. сахаров и агликона. Под действием ферментов при наличии воды гликозиды гидролизуются на составные части. Возможен гидролиз не только ферментативный, но также кислотный и щелочной.

Гликозиды и ферменты находятся в живых растениях в динамическом равновесии. При заготовке лекарственного растительного сырья клеточные мембраны теряют барьерные свойства, и ферменты и гликозиды, находившиеся в разных клетках, вступают во взаимодействие.

Оптимальной для ферментативного гидролиза является температура 30-40°C. При 25°C активность ферментов снижается, при 50-60°C ферменты инактивируются. Все это учитывают при заготовке, сушке и хранении сырья.

Гликозиды проявляют нейтральные или слабокислотные свойства. Они растворимы в воде и разбавленном водном спирте и могут экстрагироваться этими растворителями. При экстракции нужно позаботиться об инактивации или разрушении ферментов, чтобы предупредить гидролиз гликозидов. Этого можно достичь, применяя горячие растворители. Для исключения возможности кислотного гидролиза поддерживают нейтральную реакцию, например, прибавляя мел.

3.3.3 Кардиотинические гликозиды. Использование в медицине.

Кардиотинические гликозиды

Кардиотонические гликозиды (кардиотонизирующие, или сердечные гликозиды) относятся к стероидам, имеющим в структуре агликона ядро циклопентанпергидрофенантрена. От прочих стероидов они отличаются наличием у C₁₇ ненасыщенного лактонного кольца. По величине лактонного цикла разной степени насыщенности они классифицируются на карденолиды и буфаденолиды.

Свое название эти гликозиды получили по биологической активности – способности оказывать избирательное тонизирующее действие на миокард.

Кардиотоническое действие сердечных гликозидов обуславливает лактонное кольцо в C₁₇ положении. Разрыв его или изомеризация ведет к полной потере биологической активности.

Кардиостероиды в отличие от других стероидов имеют специфическую пространственную ориентацию молекулы. Относительно кольца В кольцо С всегда занимает транс-положение. Кольца С/D всегда имеют циссочленение. Кольца А/В могут иметь как цис-, так и транс- пространственную ориентацию. Гликозиды с цис-сочленением колец А/В высоко активны.

Углеводный компонент в гликозидах присоединяется к гидроксилу в С₃ стероидной части молекулы. Характерной особенностью кардиогликозидов является линейное строение углеводородной цепи. С агликонами связаны чаще всего специфические дезоксисахара, например, дигитоксоза, ацетилдигитоксоза, цимароза.

Сердечные гликозиды – бесцветные или белые кристаллические, реже аморфные, вещества без запаха, горькие на вкус, имеют определенную температуру плавления (100—270 °С), оптически активны, многие из них флюоресцируют в УФ-свете. Большинство сердечных гликозидов мало растворимы в эфире диэтиловом, хлороформе, в воде, но хорошо растворяются в водных растворах метилового и этилового спиртов. Гликозиды с длинной углеводной цепью лучше растворяются в воде и

водных растворах спиртов, агликоны – в органических растворителях.

Сердечные гликозиды легко гидролизуются кислотами и ферментами. Мягкое ступенчатое расщепление протекает при ферментативном гидролизе. Из первичных, нативных, гликозидов при ферментативном гидролизе образуются вторичные, которые отличаются длиной углеводной цепи. Например, при ферментативном гидролизе пурпуреагликозида А вначале образуется дигитоксин и отщепляется молекула глюкозы, а затем образуется дигитоксигенин и 3 молекулы дигитоксозы. При кислотном гидролизе сразу происходит глубокое расщепление до агликона и сахарных компонентов.

В щелочной среде происходит деструкция агликона вследствие разрыва лактонного кольца, что приводит к потере кардиотонического действия.

Общие методы выделения сердечных гликозидов многостадийные и заключаются в подготовке сырья, обезжиривании эфиром петролейным или бензином (семена), экстракции спирто-водными смесями до истощения сырья, упаривании органического растворителя и переведении остатка в водный или водно-спиртовой раствор, осаждении и фильтрации выпавших липофильных веществ (хлорофилла, других пигментов, смол, воска, стеринов и пр.), очистке через слой алюминия оксида для освобождения от фенольных соединений с дальнейшим фракционированием экстракцией органическими растворителями различной полярности: эфиром диэтиловым, хлороформом и хлороформно-спиртовыми смесями (3:1 – 2:1).

Разделение смеси сердечных гликозидов проводят чаще всего на хроматографических колонках, заполненных сорбентами (алюминия оксид, силикагель). В дальнейшем нужные зоны элюируют определенным растворителем. Полученные элюаты выпаривают под вакуумом досуха при температуре около 50°C, затем перекристаллизовывают для получения индивидуальных веществ.

На всех этапах выделения требуется учитывать чувствительность кардиогликозидов к изменению рН среды и температуры. В слабощелочной среде образуются изосоединения, не обладающие фармакологической активностью. В кислой среде гликозиды могут гидролизываться, а иногда происходит отделение третичных гидроксильных групп стероидного ядра с образованием ангидроформ. Ацетильные и формильные группы, присутствующие в агликонах некоторых кардиостероидов, отщепляются как в кислой, так и в щелочной среде. Альдегидная группа очень подвержена окислению, даже кислородом воздуха. Сердечные гликозиды чувствительны к нагреванию. Кроме того, до выделения нативных гликозидов необходимо инактивировать ферменты, присутствующие в сырье. Для этого используют высокую температуру, пары спирта, сульфат аммония и др. Для выделения вторичных гликозидов используют ферменты самих растений. Для этого обезжиренное сырье смачивают водой и оставляют на несколько дней при 25–37°C, а затем гликозиды экстрагируют спирто-водным раствором.

Характерным признаком сердечных гликозидов является специфическое действие на сердечную мышцу: в малых дозах они усиливают ее сокращения, в больших, наоборот, угнетают работу сердца и могут

вызвать его остановку. Действие сердечных гликозидов проявляется в изменении всех основных функций сердца. Под влиянием кардиогликозидов наблюдается:

- усиление систолических сокращений сердца, длительность систолы уменьшается (положительное инотропное действие);
- удлинение диастолы, ритм сердца замедляется, улучшается приток крови к желудочкам (отрицательное хронотропное действие);
- повышение тонуса миокарда (положительное тонотропное действие);
- ухудшение проводимости миокарда (отрицательное дромотропное действие);
- усиление возбудимости миокарда: удлиняется промежуток между сокращениями предсердий и желудочков (положительное батмотропное действие).

В диапазоне терапевтических доз возникают только первые три эффекта, именно они обуславливают клиническую ценность сердечных гликозидов. Последние два эффекта проявляются при передозировке (эффект кумуляции).

Кроме кардиотонического действия сердечные гликозиды проявляют цитостатическое действие, успокаивают центральную нервную систему.

Использование гликозидов в медицине

Сырье используется для приготовления различных препаратов:

- 1) Из безрецептурного отдела аптек листья толокнянки, брусники, трава хвоща полевого, зверобоя, плоды жостера, черемухи, черники, подземные органы змеевика, лапчатки, кровохлебки, семена льна и т. д. отпускаются населению для изготовления в домашних условиях настоев и отваров;
- 2) Изготовление настоев и отваров производится и в аптеках по рецептам врачей (настой горичвета весеннего);
- 3) На фармацевтических фабриках готовят настойки, концентраты, экстракты, таблетки (настойка пустырника, жидкий экстракт горца перечного, таблетки "Адонисбром", концентрат - листья наперстянки пурпуровой);
- 4) На химико-фармацевтических заводах готовят суммарные препараты, выделяют индивидуальные гликозиды (дигитоксин, гранулы мать-и-мачехи, бессмертника). Сборы (потогонный, мочегонный, желудочный); брикеты (трава зверобоя, пустырника, полевого хвоща и др.).

3.4 БИОГЕННЫЕ АМИНЫ. ИНДОЛАМИНЫ

3.4.1 Биогенные амины. Общая характеристика. Биологическая роль биогенных аминов

Биогенные амины. Общая характеристика

Биогенные амины – органические вещества, которые образуются в организмах животных или растений из аминокислот путём их

декарбоксилирования (удаления карбоксильной группы) ферментами декарбоксилазами и обладающие высокой биологической активностью.

Биогенными аминами называют также птомаины – биогенные диамины, получающиеся в результате процессов аммонификации – частичного разложения белка и декарбоксилирования его аминокислот (это использование термина является устаревшим). Их можно обнаружить как в растениях, так и в животных.

К биогенным аминам относятся дофамин, норадреналин и адреналин (синтезируются изначально из аминокислоты тирозина), серотонин, мелатонин и триптамин (синтезируются из триптофана), гистамин (синтезируется из гистидина) и многие другие соединения. В организме животных многие биогенные амины выполняют роль гормонов и нейромедиаторов. Разлагаются в организме при участии ферментов аминоксидаз.

Их делят на несколько семейств, в частности – на этаноламины (холин и ацетилхолин), полиэтилендиамины (путресцин и кадаверин), полиамины (спермин), имидазолалкиламины (гистамин), фенилалкиламины (мескалин и тирамин), катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), индолилалкиламины (триптамин и серотонин), а также бетаины (карнитин). Биогенные амины могут быть предшественниками алкалоидов и гормонов. Кроме того, некоторые из них являются нейромедиаторами или компонентами фосфолипидов и витаминов. Их также можно обнаружить в рибосомах и некоторых бактериях. Обычно они синтезируются посредством декарбоксилирования или карбоксилирования аминокислот (например, гистидин превращается в гистамин). Некоторые биогенные амины являются галлюциногенами (мескалин), другие могут быть даже токсичными (путресцин и кадаверин).

Являются сильными фармакологически активными веществами, оказывающими разностороннее влияние на физиологические функции организма. Некоторые биогенные амины нашли широкое применение в качестве лекарственных препаратов.

В организме биогенные амины подвергаются реакции окислительного дезаминирования с образованием альдегидов и аммиака. Процесс осуществляется при участии моноаминоксидаз.

Биологическая роль биогенных аминов (Таблица 4).

Таблица 4. – Роль биогенных аминов

Аминокислоты	Серин	Триптофан	Тирозин	Глутаминовая кислота	Гистидин	Орнитин Лизин
Продукты декарбоксилирования	Этаноламины	Триптамин		γ-аминомасляная кислота	Гистамин	Путресцин Кадаверин

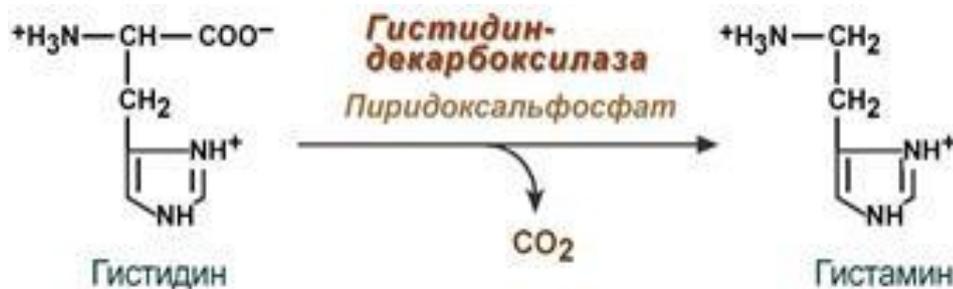
Биологически активные вещества	Ацетилхолин	Серотонин	Дофамин	ГАМК	Гистамин	Спермидин (и спермин)
Физиологическая роль	Возбуждающий медиатор вегетативной нервной системы	Возбуждающий медиатор средних отделов мозга	Медиатор среднего отдела мозга	Тормозной медиатор высших отделов мозга	Медиатор воспаления аллергических реакции, пищеварительный гормон	Изменяют степень агрегации полисом. Регулируют синтез РНК и белка

3.4.2 Синтез биогенных аминов. Пути метаболизма и биологическое действие индоламинов

В результате отщепления α -карбоксильной группы аминокислот образуются амины. Реакцию катализируют декарбоксилазы, коферментом которых является пиридоксальфосфат. Продукты декарбоксилирования обладают высокой биологической активностью и с этим связано их название – биогенные амины.

Гистамин образуется из гистидина в тучных клетках.

Выделяется в ответ на присутствие аллергена. Кроме того, является сильным сосудорасширяющим фактором, вызывает сокращение гладкой

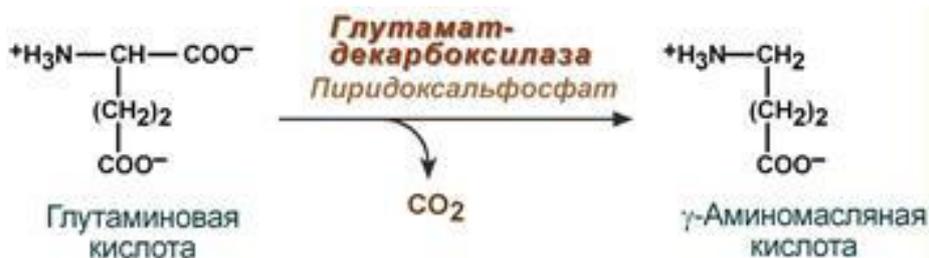


мускулатуры, в клетках слизистой желудка стимулирует секрецию соляной кислоты.

В организме человека выполняет следующие функции:

- стимулирует секрецию желудочного сока и слюны;
- повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки, снижает АД, но увеличивает внутричерепное давление, вызывая головную боль;
- сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье;
- участвует в формировании воспалительных реакций – расширение сосудов, покраснение, отечность ткани;
- вызывает аллергическую реакцию;
- нейромедиатор;
- медиатор боли.

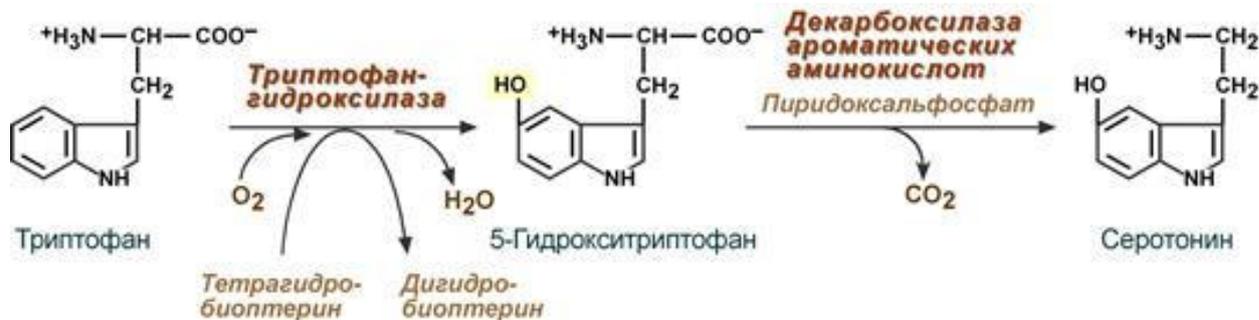
γ-аминомасляная кислота (ГАМК) образуется из глутамата в ткани головного мозга, выполняет функции тормозного нейромедиатора.



Содержание ГАМК в головном мозге в десятки раз выше других нейромедиаторов. Она увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для ионов K^+ , что вызывает торможение нервного импульса.

Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряженных реакции, получивших название ГАМК-шунта. Первую катализирует глутаматкарбоксилаза. Эта реакция является регуляторной и обеспечивает скорость образования ГАМК в клетках мозга. Последующие 2 две реакции можно считать реакциями катаболизма ГАМК. ГАМК-аминотрансфераза образует янтарный полуальдегид, который затем подвергается дегидрированию и превращается в янтарную кислоту. Сукцинат затем используется в цикле Кребса. Инактивация ГАМК возможна и окислительным путем под действием моноаминоксидазы.

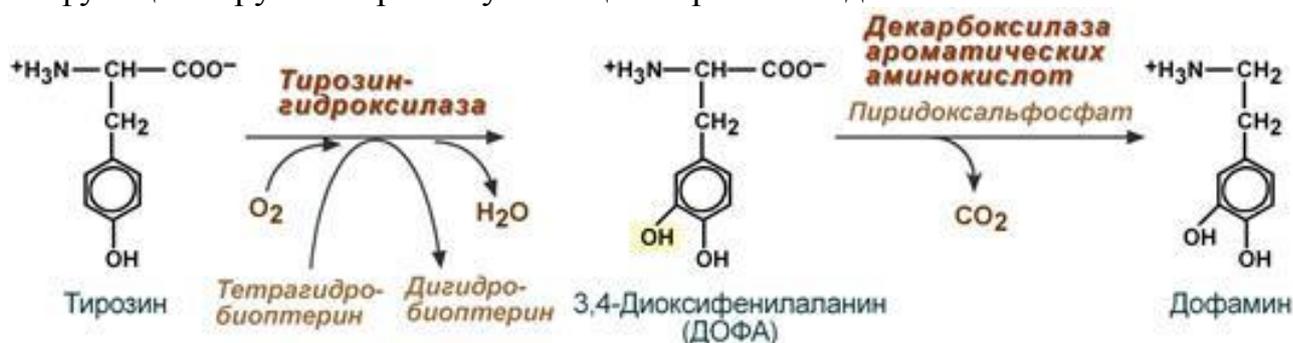
Серотонин образуется из триптофана в нейронах гипоталамуса. Функционирует как нейромедиатор и тканевой гормон.



Биологические функции:

- оказывает мощное сосудосуживающее действие;
- повышает кровяное давление;
- участвует в регуляции температуры тела, дыхания;
- медиатор нервных процессов в ЦНС (обладает антидепрессантным действием).

Дофамин образуется из тирозина в почках, надпочечниках, синаптических ганглиях, нервах. Является медиатором ингибирующего типа, функционирует в черной субстанции верхнего отдела ствола мозга.



В других клетках является предшественником норадреналина и адреналина. В высоких концентрациях дофамин стимулирует адренорецепторы, увеличивает силу сердечных сокращений, повышает сопротивление периферических сосудов (с параллельным увеличением почечного и коронарного кровотока). Кроме того, дофамин тормозит секрецию пролактина и соматотропина.

Норадреналин образуется в результате гидроксилирования дофамина в клетках нервной ткани, мозговом веществе надпочечников. Функционирует как медиатор в синаптической передаче нервных импульсов.

При декарбоксилировании орнитина образуется **путресцин**, который является предшественником биологически активных веществ **спермина** и **спермидина**. Путресцин, спермин и спермидин имеют большой положительный заряд, легко связываются с отрицательно заряженными молекулами ДНК и РНК, входят в состав хроматина и участвуют в репликации РНК. Кроме того, эти вещества стабилизируют структуру мембран клеток.

Этаноламин образуется при декарбоксилировании серина. В организме используется для синтеза холина, ацетилхолина, фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилхолинов.

При декарбоксилировании лизина образуется **кадаверин**, который является трупным ядом.

Для осуществления биологической функции в организме требуется определенная концентрация биогенных аминов. Избыточное их накопление может вызвать различные патологические отклонения. В связи с этим большое значение приобретают механизмы их инактивации: окисление ферментами моноаминоксидазами (МАО) (кофермент ФАД).

Таким путем чаще всего инактивируются дофамин, норадреналин, серотонин и ГАМК. При этом происходит окислительное дезаминирование биогенных аминов с образованием альдегидов, а затем соответствующих кислот, которые выводятся почками.

Адреналин – продукт метилирования норадреналина в клетках мозгового вещества надпочечников. Выполняет функции гормона.

Инактивация биогенных аминов происходит двумя способами:

- 1) дезаминированием и окислением;
- 2) метилированием.

Реакцию дезаминирования и окисления **катализирует FAD-зависимая моноаминоксидаза (МАО)**. Моноаминоксидаза может быть точкой воздействия некоторых лекарств, ингибирующих или активирующих этот фермент, т. к. изменение концентрации биогенных аминов является причиной ряда патологических состояний. Например, при паркинсонизме наблюдается уменьшение количества дофамина, и одним из способов лечения является снижение скорости инактивации дофамина под влиянием веществ – ингибиторов МАО.

Инактивация биогенных аминов путем их метилирования протекает с участием метилтрансфераз и SAM как донора метильной группы.

3.4.3 Индоламины как лекарственные средства

Индоламины – это семейство нейротрансмиттеров, которые имеют общую молекулярную структуру (а именно индоламин). Они представляют собой классификацию моноаминового нейромедиатора, наряду с катехоламинами и этиламином. Типичным примером индоламина является производное триптофана серотонин, нейромедиатор, участвующий в настроении и сне. Другим примером индоламина является мелатонин.

Выявлено, что эндогенные биологически активные вещества индоламины оказывают положительное влияние на регистрируемые показатели, в том числе и на уровень общей протеолитической активности тканей.

3.4.4 Катехоламины: дофамин, адреналин, норадреналин

Катехоламины – физиологически активные вещества, выполняющие роль химических посредников и «управляющих» молекул (медиаторов и нейрогормонов) в межклеточных взаимодействиях у животных и человека, в том числе в их мозге; производные пирокатехина. К катехоламинам относятся, в частности, такие нейромедиаторы, как адреналин, норадреналин, дофамин (допамин). Адреналин часто, особенно в западной литературе, называют «эпинефрин» (то есть «вещество надпочечников»). Соответственно, норадреналин часто называют «норэпинефрин».

Адреналин – конечный продукт биосинтеза катехоламинов. В целом синтез катехоламинов – это сложный биохимический процесс. Схематически это выглядит так: **Тирозин** → **ДОФА** → **Дофамин** → **Норадреналин** → **Адреналин**. Для катализа этого процесса необходим ряд ферментов.

Катехоламины прямо или косвенно повышают активность эндокринных желез, стимулируют гипоталамус и гипофиз. При любой напряженной работе, особенно физической, содержание в крови катехоламинов увеличивается. Это приспособительная реакция организма к нагрузке любого рода. И чем более выражена реакция, тем лучше организм приспособляется, тем быстрее достигается состояние тренированности. При интенсивной физической работе повышение температуры тела, учащение сердцебиения и др. вызвано выделением в кровь большого количества катехоламинов.

Адреналин называют «гормоном страха» из-за того, что при испуге сердце начинает биться чаще. Выброс адреналина происходит при любом сильном волнении или большой физической нагрузке. Он повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, усиливает распад углеводов (гликогена) и жиров, вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек; расширяет сосуды скелетной мускулатуры. Артериальное давление под действием адреналина повышается. Если человек испуган или взволнован, то его выносливость резко повышается.

Норадреналин называют «гормоном ярости», т.к. в результате выброса в кровь норадреналина всегда возникает реакция агрессии, значительно увеличивается мышечная сила. Его секреция и выброс в кровь усиливаются при стрессе, кровотечениях, тяжелой физической работе и других ситуациях, требующих быстрой перестройки организма. Так как норадреналин оказывает сильное сосудосуживающее действие, его выброс в кровь играет ключевую роль в регуляции скорости и объема кровотока.

Дофамин вызывает повышение сердечного выброса, оказывает вазоконстрикторное действие, улучшает кровоток и пр., стимулирует распад гликогена и подавляет утилизацию глюкозы тканями. Дофамин также вызывает ощущение удовольствия, чем влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вызывает повышение концентрации глюкозы в крови. Он участвует в регуляции образования гормона роста, в торможении секреции пролактина. Недостаточный синтез дофамина обуславливает нарушение двигательной функции – синдром Паркинсона. Резкое повышение экскреции дофамина и его метаболитов с мочой наблюдается при гормонально-активных опухолях. При гиповитаминозе витамина В6 в тканях головного мозга увеличивается содержание дофамина, появляются его метаболиты, которые отсутствуют в норме.

3.5 ПРОСТАГЛАНДИНЫ

3.5.1 История открытия простагландинов. Определение и классификация простагландинов

Еще в начале нашего века было известно, что водные и спиртовые экстракты, полученные из везикулярных (парных половых) желез многих видов животных и предстательной железы (простаты) человека, понижают кровяное давление у собак и кроликов. Тогда же было сделано предположение о существовании в предстательной железе "неизвестного сосудистого гормона". До 30-х годов это вещество оставалось загадочным; правда, никто из исследователей и не пытался выделить его из таких экстрактов и дать ему характеристику.

Ульф фон Эйлер, шведский физиолог, с чьим именем связывают открытие простагландинов, обнаружил их случайно в 1934–1936 гг., пытаясь изучить известную в то время субстанцию Р – вещество белковой природы, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника. Однако, вопреки ожиданию, активное вещество экстрактов предстательной железы и семенной жидкости он обнаружил во фракции жирорастворимых кислот, а не в белковой фракции. У. Эйлер описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта, назвал его простагландином, и предположил, что простагландин имеет широкое регуляторное значение в организме. Но ни

выделить вещество в чистом виде, ни изучить химическую структуру в то время не позволял примитивный уровень аналитических способов исследования.

Работу над простагландинами продолжил ученик Эйлера С. Бергстрем, перед которым стояла задача выделить в кристаллическом виде активное начало, т.е. простагландин, из экстрактов простаты и семенной жидкости баранов. Вначале С. Бергстрему удалось сделать немного: он выяснил только, что простагландин находится во фракциях вместе с ненасыщенными жирными оксикислотами, и вынужден был прервать дальнейшие исследования на несколько лет. Одной из главных причин, обусловивших этот перерыв, были затруднения с исходным материалом для выделения простагландинов - везикулярными железами барана, самым богатым простагландинами источником. Но поскольку уже к тому времени биохимики и фармакологи заинтересовались простагландинами, в 1956 г. в ряде стран северного полушария была организована специальная программа исследований простагландинов, в которую вошел и сбор замороженных везикулярных желез барана.

Чтобы получить результаты, потребовалось переработать несколько тонн везикулярных желез барана. Естественно, что стоимость первых кристаллических простагландинов оказалась чрезвычайно высокой (даже сейчас 1 г стоит от 25 до 90 тыс. долл.). Нужно было научиться получать их химическим способом. Разработкой таких методов занялось громадное число исследователей, и первые химически синтезированные простагландины появились уже через несколько лет. Однако и химический синтез был очень дорог.

Одновременно с разработкой химического синтеза простагландины пытались получить и иначе. В лабораториях С. Бергстрема и Д. ван Дорпа имитировали биологический синтез простагландинов: к раствору арахидоновой кислоты добавляли взвесь измельченных везикулярных желез барана. В 1964 г. простагландин E₂ удалось получить и в той, и в другой лаборатории. Стало ясно, что эти соединения образуются в организме за счет ферментативного катализа, и с этой поры начались исследования ферментов, а затем механизма их действия.

Теперь уже известно, что многие простагландины образуются из арахидоновой кислоты с помощью двух типов последовательно включающихся ферментов. Первый фермент работает по универсальному механизму, и независимо от того, в каком органе или ткани идет синтез, заканчивается он образованием простагландина H₂ (отсюда и название фермента – простагландин H-синтетаза). Второй фермент (вернее, их группа, объединяемая общим названием конвертазы) строго специфичен: в каждом

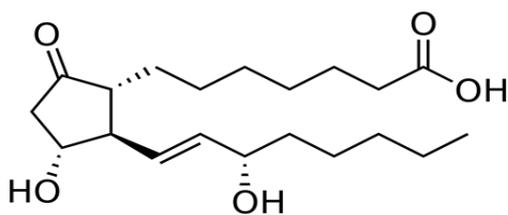
типе тканей простагландин H₂ превращается в свойственный, только этому типу тканей, простагландин. Например, в тканях мозга образуется простагландин D₂, в тканях репродуктивной системы – простагландины E₂ и F₂, в клетках эндотелия – простагландин I₂, в тромбоцитах – тромбоксан A₂.

Уже в следующем году С. Бергстрем и Дж. Шьевалл получили несколько миллиграммов индивидуального вещества в кристаллическом состоянии и назвали его простагландин F за его растворимость в фосфатном буфере. Полученного количества хватило лишь на то, чтобы установить, что простагландин F – это ненасыщенная жирная кислота, определить температуру его плавления и продемонстрировать способность в концентрации всего 5 " 10- 9 г в 1 мл раствора давать хороший эффект по сокращению гладкой мышцы. Затем в кристаллическом же состоянии было получено еще одно вещество подобного типа – простагландин E (обозначение возникло от слова ester – эфир, которым извлекался этот простагландин). Оба соединения были одинакового молекулярного веса и очень сходного строения, но в корне различались биологическими свойствами: простагландин E понижал кровяное давление, а простагландин F сокращал гладкую мускулатуру.

Работы по простагландинам развивались быстрыми темпами, и за 1972–1976 годы С. Бергстрем, Б. Самуэльссон и Дж. Вейн получили в чистом виде еще 10 простагландинов, установили их структуру и определили биологические свойства. В 1979 г. Б. Самуэльссон с коллегами открыл еще один тип соединений – близкие простагландинам лейкотриены.

Определение и классификация простагландинов

Простагландины (Pg) – группа липидных физиологически активных



веществ, образующихся в организме ферментативным путём из некоторых незаменимых жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь.

Молекулы простагландинов имеют скелет из 20 атомов углерода и содержат обычно в положении 15 гидроксогруппу (Рисунок 9). В зависимости от строения цикла и характера боковых групп в нем различают простагландины типов А, В, С, D, Е, F, Н, I и J (типы колец приведены на фалангах II-X; простагландины G, или PGG, отличаются от PGH наличием в положении 15 группы OOH вместо группы OH). Цифры в нижнем индексе букв обозначают количество двойных связей в боковых цепях (у простагландинов типа F иногда в нижнем индексе ставится также греческая простагландины G, или PGG, отличаются от PGH наличием в положении 15 группы OOH вместо группы OH). Цифры в нижнем индексе букв обозначают количество двойных связей в боковых цепях (у простагландинов типа F иногда в нижнем индексе ставится также греческая буква a или b, указывающая на ориентацию группы OH в

положении 9 относительно плоскости цикла – соответственно за или перед плоскостью цикла).

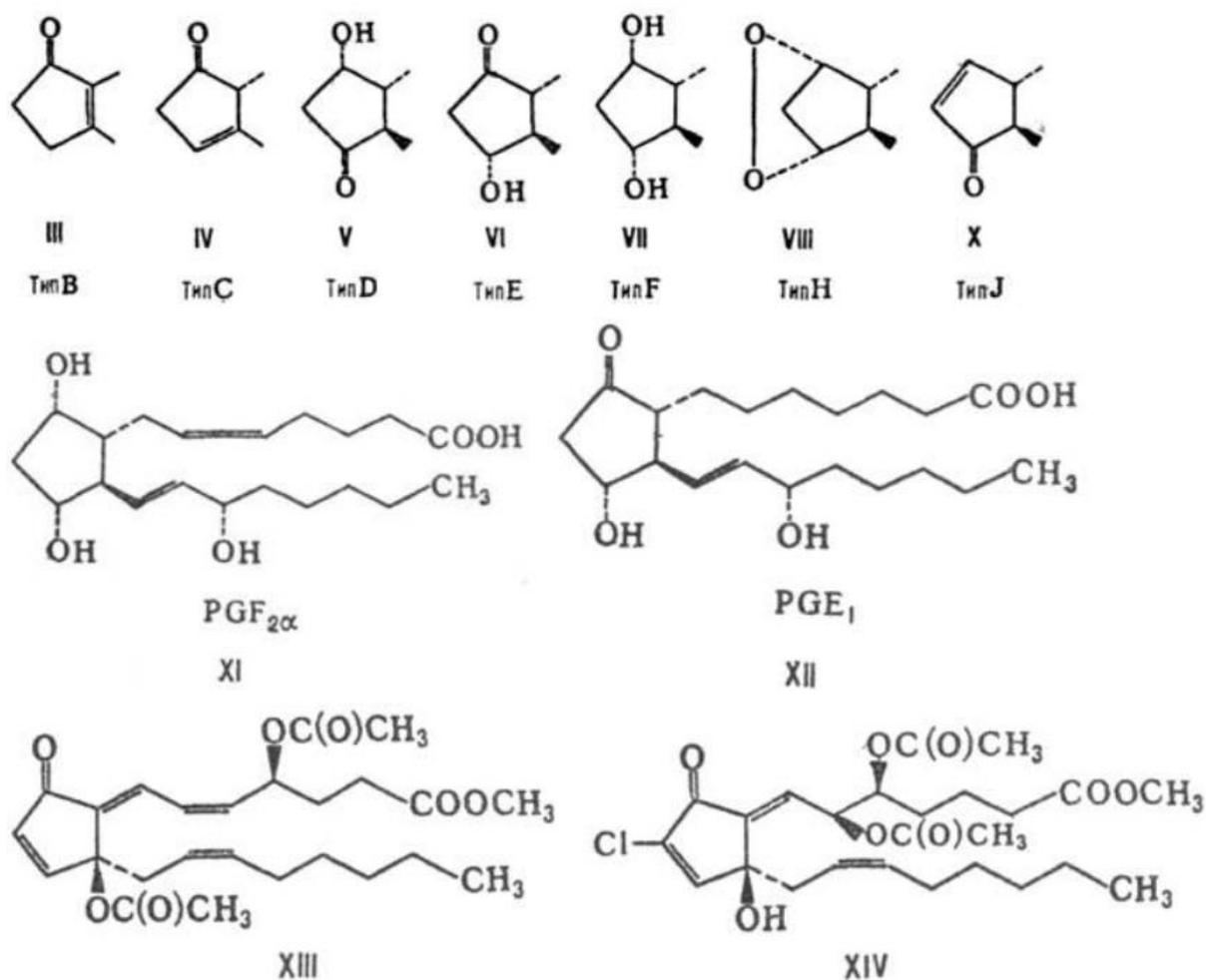


Рисунок 9. – Разделение простагландинов на типы

Внутри типа простагландины делят на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии в зависимости от числа двойных связей в боковых цепях молекулы. С учетом типа и серии простагландины обозначают как PGE₂, PGD₁, PGH₂ и т.д.

Простагландины и их производные обнаружены практически во всех клетках млекопитающих (впервые выделены из пузырьковидной (везикулярной) железы). Найдены также у многих других позвоночных и беспозвоночных (например, у птиц, лягушек, карпов, акул, крабов, коралловых полипов, у некоторых насекомых), а также в ряде растений.

Их содержание в большинстве тканей невелико (несколько мкг/г и менее). Единств. богатый природный источник простагландинов – горгониевые кораллы (*Plexaura homo-malla*), в которых содержание PGA₂ и его производных достигает 1,5-2% от сухого веса. В кораллах найдены также биологически активные простагландиноподобные вещества (простаноиды), отличающиеся от простагландинов расположением функциональных групп, например, клавилон I (XIII) и пунагландин (XIV).

Простагландины являются медиаторами с выраженным

физиологическим эффектом. Являются производными простаглановой кислоты. Простагландины не являются медиаторами боли, однако они повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенсibiliзируют их) к медиаторам боли, которыми являются гистамин и брадикинин. Нестероидные противовоспалительные средства, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ), снижают выработку простагландинов, препятствуя развитию воспалительного процесса, либо понижая болевые ощущения.

Для количеств. определения простагландинов, тромбоксанов и их метаболитов в биологических образцах обычно используют хроматографию (тонкослойную, газо-жидкостную и высокоэффективную жидкостную) и масс-спектрометрию. Наибольшая точность определения достигается сочетанием методов газо-жидкостной или высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

3.5.2 Биосинтез простагландинов, ферменты синтеза. Секреция из клетки

Биосинтез простагландинов, ферменты синтеза

Биосинтетический предшественник важнейших простагландинов – *арахидоновая кислота*, она входит в состав фосфолипидов и в свободном виде практически не встречается. Биосинтез простагландинов начинается с гидролиза фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, под действием мембранной фосфолипазы А₂. Эту стадию можно полностью блокировать глюкокортикостероидами. В клетках имеется 2 основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к синтезу простагландинов, простацклинов и тромбоксанов, и липоксигеназный, заканчивающийся образованием лейкотриенов или других эйкозаноидов. Фермент циклооксигеназа катализирует далее стереоспецифическое присоединение пероксидных радикалов по положениям 11 и 15 арахидоновой кислоты с образованием 9,11-пероксидного мостика и циклизацией по положениям 8 и 12.

Образующийся крайне неустойчивый PGG-2 восстанавливается пероксидазой до более стабильного PGH₂. Этот фермент катализирует первый этап синтеза простагландинов и имеет 2 каталитических центра. Один из них называют циклооксигеназой, другой – пероксидазой. Этот фермент представляет собой димер гликопротеинов, состоящий из идентичных полипептидных цепей.

Фермент имеет гидрофобный домен, погружённый в липидный слой мембран ЭР (эндоплазматический ретикулум), и каталитический домен, обращённый в полость ЭР. В активном центре циклооксигеназы находится тирозин, в активном центре пероксидазы – простетическая группа – гем. В организме имеются 2 типа циклооксигеназ (PG H₂ синтаз). Циклооксигеназа 1 – конститутивный фермент, синтезирующийся с постоянной скоростью.

Синтез циклооксигеназы 2 увеличивается при воспалении и индуцируется соответствующими медиаторами – цитокинами.

Оба типа циклооксигеназ катализируют включение 4 атомов кислорода в арахидоновую кислоту и формирование пятичленного кольца. В результате образуется нестабильное гидропероксидпроизводное, называемое PG G2. Гидропероксид у 15-го атома углерода быстро восстанавливается до гидроксильной группы пероксидазой с образованием PG H2. До образования PG H2 путь синтеза разных типов простагландинов одинаков. Дальнейшие превращения PG H2 специфичны для каждого типа клеток (Рисунок 10).

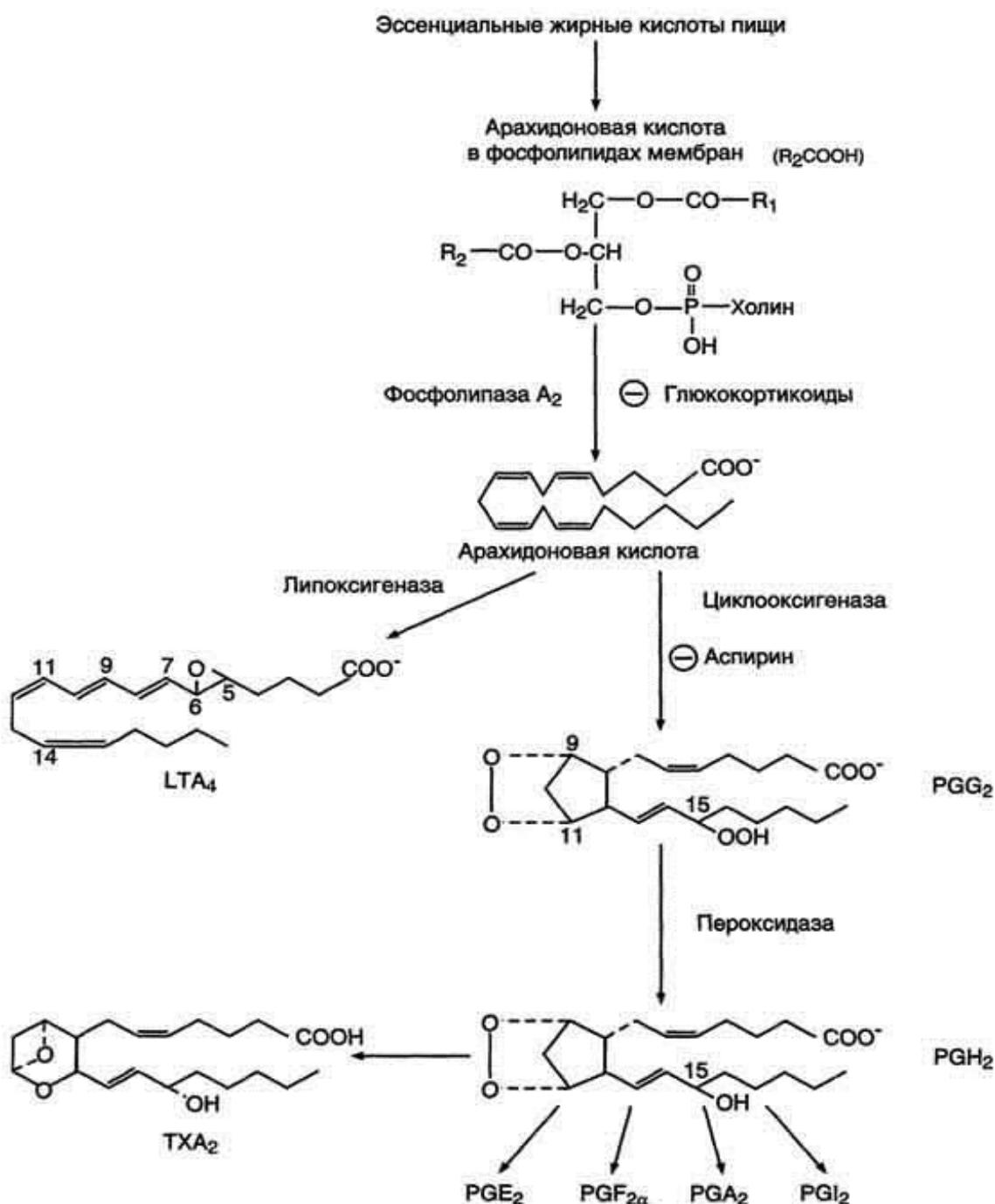


Рисунок 10. – Синтез простагландинов из арахидановой кислоты

Секреция из клетки

Простагландины синтезируются во всех клетках, кроме эритроцитов. Разрушаются простагландины в организме очень быстро (через 20 мин), и продукты их распада выводятся с мочой. Общим для действия простагландинов является то, что они, в основном, усиливают действие других гормонов через стимуляцию деятельности эндокринных желёз (гипофиз, щитовидная железа, поджелудочная железа, надпочечники).

Первоначально считалось, что простагландины покидают клетки посредством пассивной диффузии из-за их высокой липофильности. Открытие переносчика простагландина (PGT, SLCO2A1), который опосредует поглощение простагландина клетками, продемонстрировало, что диффузия сама по себе не может объяснить проникновение простагландина через клеточную мембрану. Было показано, что высвобождение простагландина опосредуется специфическим переносчиком, а именно белком множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4, ABCB4), членом суперсемейства переносчиков АТФ-связывающих кассет. Пока неясно, является ли MRP4 единственным транспортером, высвобождающим простагландины из клеток.

Циклооксигеназы

Простагландины продуцируются после последовательной оксигенации арахидоновой кислоты, DGLA или EPA посредством циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и терминальные простагландинсинтазы. Классическая догма такова: COX-1 отвечает за базовые уровни простагландинов.

COX-2 производит простагландины путем стимуляции.

Однако, хотя COX-1 и COX-2 находятся в кровеносный сосуд, желудок и почки, уровни простагландинов повышаются ЦОГ-2 в сценариях воспаления и рост.

Синтаза простагландина E

Простагландин E2 (PGE2) – самый распространенный простагландин – образуется в результате действия простагландин E синтазы на простагландин H2 (простагландин H2, PGH2). Идентифицировано несколько простагландин E-синтаз. На сегодняшний день микросомальная простагландин E-синтаза-1 выступает в качестве ключевого фермента в образовании PGE2.

Другие терминальные простагландин-синтазы

Были идентифицированы терминальные простагландинсинтазы, ответственные за образование других простагландинов. Например, кроветворные и липокалин простагландин D-синтазы (hPGDS и lPGDS) несут ответственность за образование PGD2 из PGH2. Аналогичным образом простациклин (PGI2) синтаза (PGIS) превращает PGH2 в PGI2. Тромбоксансинтаза (TxAS) также был идентифицирован. Синтаза простагландина-F (PGFS) катализирует образование 9α , 11β -PGF 2α , β из PGD2 и PGF 2α из PGH2 в присутствии НАДФН. Фермент недавно был кристаллизован в комплексе с PGD2 и биматопрост (синтетический аналог PGF 2α).

3.5.3 Некоторые физиологические функции простагландинов. Применение в фармакологии

Физиологические функции простагландинов

Простагландины синтезируются практически во всех органах и тканях, но не накапливаются в них, а образуются по мере необходимости под действием различных нейрогенных, физических, химических и других стимулов. В этом процессе участвует многокомпонентная система, условно называемая простагландин-синте-тазой, которая катализирует превращение полиненасыщенных эссенциальных жирных кислот в эндоперекиси и последующую изомеризацию эндоперекисей в простагландины.

Эти соединения, по-видимому, вездесущи, их действие сказывается на всех уровнях регуляции физиологических функций. Они способны изменять активность ферментов, влиять на синтез гормонов и корректировать их действие на различные органы и ткани. Дисбаланс в их синтезе приводит к развитию многих заболеваний.

Как правило, в одном типе клеток синтезируется один тип простагландинов, а в органе или ткани проявляется действие пары простагландинов-антагонистов, от соотношения концентраций которых зависит нормальное или патологическое состояние этого органа или ткани. Так, в тканях дыхательных путей образуются простагландины F₂ и E₂ (цифрой обозначается число двойных связей в молекуле простагландина), причем первый из них синтезируется в легочной ткани и способен вызывать сокращение мышцы бронхов, а второй - в бронхах, но оказывает прямо противоположное действие, т.е. расслабляет их. Сейчас уже установлено, что усиление синтеза ПГF₂ и понижение концентрации ПGE₂ приводят к возникновению разных форм бронхиальной астмы, изменение уровня этих простагландинов зафиксировано и у больных пневмонией и бронхитом.

В плазме и сыворотке крови обычно содержатся все природные простагландины и (или) продукты их превращений. Однако все они, за исключением двух (ПGI₂, или простациклина, и TxA₂), попадают в кровь из других органов. В самой же кровеносной системе синтезируются простациклин I₂ и тромбоксан A₂, по своему действию тоже вещества-антагонисты. Синтезируемый в эндотелиальных клетках сосудистых стенок простациклин предотвращает прилипание тромбоцитов к стенкам и образование тромбов, а тромбоксан, синтезируемый тромбоцитами, наоборот, способствует их слипанию, агрегации, т.е. процессам, которые обеспечивают прекращение кровотечений, вызванных повреждением сосудистой стенки. В норме действие простациклина и тромбксана сбалансировано, этот же баланс обеспечивает способность крови сохранять жидкое состояние, поддерживает тонус сосудов и артериальное давление, необходимый кровоток в сердце, мозге, почках, легких.

В препаратах из мозговой ткани обычно обнаруживаются простаноиды всех известных классов. Однако их набор в центральной нервной системе, по-видимому, специфичен для каждого вида животных. Например, в мозге крысы синтезируется в основном простагландин D₂, у человека же его нет

совсем, а в мозге морской свинки он образуется в равных с простагландином F₂ количествах. И все же простагландин D₂ считается свойственным именно нервным тканям. Введенные в мозг подопытных животных простагландины оказывают влияние на скорость сердцебиения, частоту дыхания, температуру тела, на синтез гормонов и многие другие реакции в организме.

В репродуктивных органах образуются в основном те же, что и в тканях дыхательной системы, простагландины F₂ и E₂, причем в половых железах и семенной жидкости их больше, чем в любом другом органе. Пока неясна роль простагландинов, образующихся в семенной жидкости, а влияние ПГF₂ и ПGE₂, вырабатываемых в женских половых органах, на родовую деятельность было, пожалуй, тем фактором, который привлек громадное число исследователей к простагландинам. Приведенные примеры - лишь небольшая часть информации о влиянии простагландинов на физиологические функции живого организма. Многие имеющиеся сейчас сведения противоречивы или недостаточны, но это возбуждает еще больший интерес к простагландинам самых разных исследователей.

Применение в фармакологии

Применение в медицине нашли первые же открытые простагландины E₂ и F₂, даже при их непомерной стоимости. Их стали применять для стимуляции родовой деятельности и прерывания беременности. Всемирная организация здравоохранения создала даже специальную Программу по применению простагландинов для медицинского прерывания беременности, планируя таким образом регулировать рождаемость. Дороговизна существовавших тогда коммерческих простагландинов (их получали биологическим путем) побудила к поискам новых природных источников. Такой источник был найден, им оказался горгониевый коралл *Plexaura homomalla*. Совсем недавно значительные количества простагландинов обнаружены в камбии и почках некоторых древесных пород.

Простагландины получали и получают биологическим и химическим способами, однако их по-прежнему не хватает: вместе с расширением области применения растет и потребность в них. Сейчас простагландины изучаются как новый класс лекарственных препаратов: кроме гинекологии, их уже применяют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм бронхиальной астмы. Применяют их в животноводстве для ускорения селекции сельскохозяйственных животных, для синхронизации половых циклов, для регулирования времени появления приплода. Наиболее яркое применение в медицине находит простагландин E₁. В очень низких терапевтических дозах 2 " 10- 5 г он блокирует агрегацию тромбоцитов. Несанкционированное образование тромбоцитами агрегатов и тромбов – первая стадия всех серьезных сердечно-сосудистых заболеваний: инфарктов, инсультов, тромбоэмболий. Простагландин E₁ во многих странах вошел в широкую медицинскую практику.

Действие простагландинов на гипофиз

Это действие впервые начал изучать Зор и его сотрудники, показавших, что инкубация половинок гипофизов крыс с ПГ-E приводит к увеличению

содержания цАМФ. Максимальный прирост, более чем в 20 раз, наблюдается при дозе 20 мкг/мл, тогда как при минимально эффективная доза ПГ-Е1 равняется 0,1 мкг/мл. ПГ-Г, ПГ-В и ПГ-А не активны. Позднее эти данные были подтверждены другими исследователями, показавшими также, что накопление цАМФ под влиянием простагландинов обусловлено активацией аденилциклазы и сопровождается повышенным освобождением из гипофиза ЛГ, СТГ, ТТГ и АКТГ. 7-окса-13-простиноевая кислота, ингибитор действия простагландинов, подавляет стимулирующее влияние ПГ-Е1 на образование цАМФ и СТГ, а также снижает освобождение ТТГ в ответ на синтетический релизинг-фактор. Активация освобождения гипофизарных гормонов под влиянием простагландинов наблюдается и в условиях «ин виво».

Действие простагландинов на надпочечники

В опытах «ин виво» было установлено, что ПГ-Е при внутривенном введении в дозах 0,125-4,0 мкг на 100 г вызывает увеличение содержания кортикостерона в периферической крови и надпочечниках крыс при одновременном снижении в последних холестерина и аскорбиновой кислоты. ПГ-Г и ПГ-А были неактивны. Отсутствие действия ПГ-Е1 у гипофизэктомированных и у получавших морфий крыс позволяет предполагать, что изменение функциональной активности надпочечников опосредовано через стимуляцию гипофиза и гипоталамуса. Возможность такого действия простагландинов доказана экспериментально. Вместе с тем в опытах «ин виво» была показана возможность и непосредственного действия простагландинов на надпочечники. Так ПГ-Е2 увеличивал эндогенное образование кортикостерона при инкубации декапсулированных суперфузированных половинок надпочечников крыс. Действие ПГ-Е2 на стероидогенез оказалось сходным с действием АКТГ, но было более кратковременным. В надпочечниках, полученных от гипофизэктомированных крыс в отдалённые сроки после операции (ч/з 12 час. и позднее), стимулирующего действия простагландинов не проявлялось. В срезах бычьих надпочечников ПГ-Е1 и ПГ-Е2 на 50-100% увеличивали образование альдостерона, кортикостерона и кортизола. Одновременно наблюдалось повышение содержания цАМФ. ПГ-А и ПГ-Г были неактивны. Пурамицин и отсутствие в среде Ca^{2+} подавляло действие ПГ-Е.

Действие простагландинов на щитовидную железу

В щитовидной железе различных животных и в том числе человека, простагландины имитируют многообразные биологические эффекты ТТГ. Простагландины, особенно ПГ-Е, стимулирует образование коллоида, окисление глюкозы, связывания йода с белком. Также, как и ТТГ, простагландины увеличивают в щитовидной железе содержание цАМФ, активируя аденилциклазу.

Характеризуя действие простагландинов в некоторых неэндокринных органах, прежде всего следует отметить влияние их на сокращение гладкомышечной ткани различных органов: матки, яйцевод, желудочно-кишечного тракта, бронхов, кровеносных сосудов, сердца и др. На гладкой мускулатуре отчетливо проявляется одна из характерных особенностей

простагландинов: зависимость направленности действия от строения и дозы соединения, от состояния ткани, условий постановки опытов. Так ПГ-Е1 и ПГ-Е2 стимулируют сокращение проксимальных участков фаллопиевых труб женщин и расслабляют дистальные. «Ин витро» ПГ-Е и ПГ-В снижают амплитуду и частоту сокращений полосок небеременной матки и усиливают подвижность беременной матки. «Ин vivo» все простагландины, в том числе и ПГ-Е, оказывают только стимулирующее действие. Способность простагландинов влиять на сократительную активность матки легла в основу их использования в акушерстве для стимуляции родовой деятельности и искусственного прерывания беременности.

Так же простагландины применяют для подавления секреции желудочного сока, образованию пепсина и соляной кислоты.

Показано участие простагландинов в воспалительном процессе. В очаге воспаления у животных и человека обнаружено повышенное образование простагландинов, подавляемое индометацином и аспирином.

ПГ-Е и ПГ-А у человека и животных проявляют выраженное антигипертензивное действие. Снижение давления под влиянием простагландинов происходит как в результате их периферического сосудорасширяющего действия, так и вследствие изменения деятельности почек. У лиц с гипертонией обнаружено достоверное уменьшение содержания ПГ-А в плазме крови.

3.6 ПОЛИСАХАРИДЫ

3.6.1 Строение и классификация. Физико-химические свойства. Камеди. Слизи.

Полисахариды – важнейший класс биологических соединений, имеющих практическое применение в различных областях науки и техники. Присутствуют во всех организмах, выполняя функции запасных (крахмал, гликоген), опорных (целлюлоза, хитин), защитных (камеди, слизи) веществ. Участвуют в иммунных реакциях, обеспечивают сцепление клеток в тканях растений и животных. Составляют основную массу органического вещества в биосфере.

Разнообразные по структуре и физико-химическим характеристикам растительные полисахариды обладают обширным набором фармакологических свойств. Они снижают такой важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, как уровень холестерина в сыворотке крови. Показано, что ряд производных биополимеров полисахаридного типа. Проявляют антикоагулянтную активность. Кроме того, некоторые биополимеры можно рассматривать как пребиотики, т. е. пищевые ингредиенты, стимулирующие рост полезной микрофлоры кишечника и ограничивающие размножение патогенных бактерий.

Кроме того, полисахариды являются перспективными веществами для получения новых соединений путем химической модификации, используемых в нефтедобыче, буровых работах, повышении урожайности,

пищевой, косметической промышленности.

Строение и классификация полисахаридов

Полисахариды – высокомолекулярные продукты поликонденсации моносахаридов, связанных друг с другом гликозидными связями и образующих линейные или разветвленные цепи. Наиболее часто встречающимся моносахаридным звеном полисахаридов является D-глюкоза. В качестве компонентов полисахаридов могут быть также D-манноза, D- и L-галактоза, D-ксилоза и L-арабиноза, D-глюкуроновая, D-галактоуроновая и D-маннууроновая кислоты, D-глюкозамин, D-галактозамин, сиаловые и аминокислоты.

Каждый моносахарид, входящий в состав полимерной молекулы, может находиться в пиранозной или фуранозной форме, а также может быть присоединен к любой из свободных гидроксильных групп следующего моносахаридного остатка α - или β -гликозидной связью. Полисахариды различаются не только своим моносахаридным составом, но также молекулярной массой и структурными особенностями. Так, некоторые полисахариды – линейные полимеры, другие – сильно разветвлены. Молекулярная масса полисахаридов относительно высока и может быть измерена существующими методами лишь с известной степенью приближения. Это отличает полисахариды от олигосахаридов, степень полимеризации которых может быть полно определена классическими химическими методами. Иными словами, однотипно построенные молекулы химически однородных полисахаридов чаще всего различаются величиной. Поэтому выделяемые индивидуальные полисахариды, как правило, являются смесями полимергомологов.

Линейные полисахариды имеют один восстанавливающий и один невосстанавливающий конец. Разветвленные полисахариды имеют только один восстанавливающий конец и много невосстанавливающих (их количество равно числу разветвлений +1). К восстанавливающему концу природного полисахарида (гликозидному гидроксилу) могут присоединяться молекулы неуглеводной природы (пептиды, белки и липиды).

Полисахариды могут быть построены как из одного вида моносахаридов (*гомополисахариды*), так и из двух и более (*гетерополисахариды*).

К самым распространенным моносахаридам, входящим в состав полисахаридов, относятся гексозы – глюкоза, галактоза, манноза, а также пентозы – арабиноза и ксилоза. Гидроксильные группы, а также часто входящие в состав моносахаридов амино- и карбоксильные группы могут служить местами прикрепления остатков уксусной, фосфорной и серной кислот.

Полисахариды составляют основную массу органического вещества на Земле и выполняют три важные биологические функции: структурную (опорную, скелетную), резервную и защитную (Таблица 5).

Таблица 5. – Распространение и функции полисахаридов

Объект	Функция		
	структурная	резервная	защитная
Водоросли	Галактаны, агар, целлюлоза, пектиновые вещества	Ламинарин, крахмал, маннан	–
Бактерии и грибы	Хитин, целлюлоза	Крахмал, фруктаны, гликоген	Внеклеточные полисахариды
Высшие растения	Целлюлоза, гемицеллюлозы, пектиновые вещества	Амилоза, амилопектина, фруктаны	Камеди, слизи
Беспозвоночные животные	Целлюлоза, хитин	Гликоген, галактаны	–
Позвоночные животные	Хондроитинсульфаты	Гликоген	Гепарин, гликопротеины

Полисахариды, выполняющие структурную функцию. Их можно разделить на две группы: образующие волокнистые структуры и гелеобразующие. К первой группе относят полисахариды, которые служат армирующим материалом стенок клеток. Общей особенностью этой группы является наличие β -гликозидной связи, которая делает полисахарид устойчивыми к кислотному и ферментативному гидролизу. Примером таких полисахаридов служит *целлюлоза* – полисахарид высших растений.

К гелеобразующим относят полисахариды с разнообразными гликозидными связями. Эта группа полисахаридов обеспечивает эластичность клеточных стенок и межклеточную адгезию в тканях. Представителями этой группы являются *галактаны* красных водорослей, *пектины* и *гемицеллюлоза* высших растений.

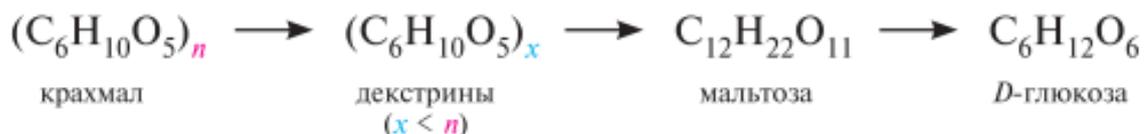
Резервные полисахариды. Они являются для клетки источником энергии и метаболитов. Резервные полисахариды (*крахмал, гликоген, фруктаны, галактоманнаны*) способны быстро гидролизиться, чему способствует наличию более лабильных α -гликозидных связей (крахмал, гликоген) и фуранозных циклов (фруктаны).

Защитные полисахариды. К ним относят камеди высших растений, представляющие собой гетерополисахариды сложного строения, а также полисахариды, образующие защитные капсулы микроорганизмов и водорослей.

Гомополисахариды. По своему функциональному назначению гомополисахариды могут быть разделены на две группы: структурные и резервные полисахариды. Важным структурным гомополисахаридом является целлюлоза, а главными резервными – гликоген и крахмал (у животных и растений соответственно). Строгая классификация по химическому строению или биологической роли вследствие отсутствия для многих полисахаридов исчерпывающих данных невозможна. Поэтому чаще всего полисахариды «именуются» по источникам выделения, несмотря на то что один и тот же полисахарид может быть получен из совершенно разных

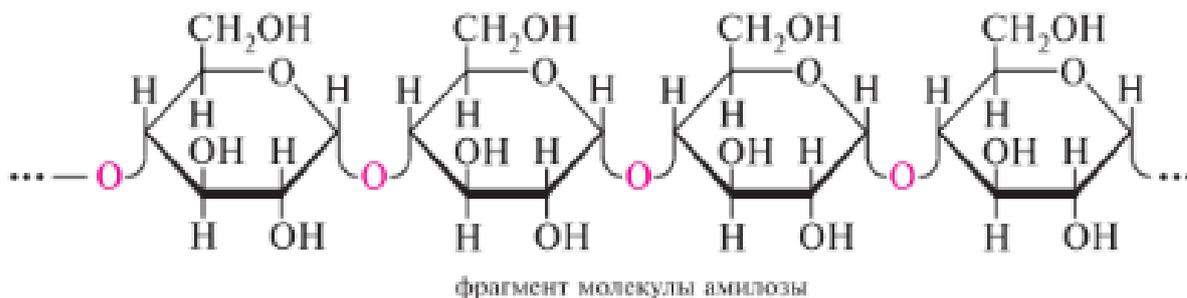
источников.

Крахмал служит основным источником резервной энергии в растениях; встречается главным образом в семенах, клубнях, корнях. крахмал содержит примерно 20% растворимой в воде фракции, называемой амилозой, и около 80% нерастворимой фракции, называемой амилопектином. При постепенном кислотном и ферментативном гидролизе амилоза и амилопектин расщепляются до декстринов (смесь полисахаридов с меньшей молекулярной массой), дальнейший гидролиз которых приводит к мальтозе, а затем к D-глюкозе:



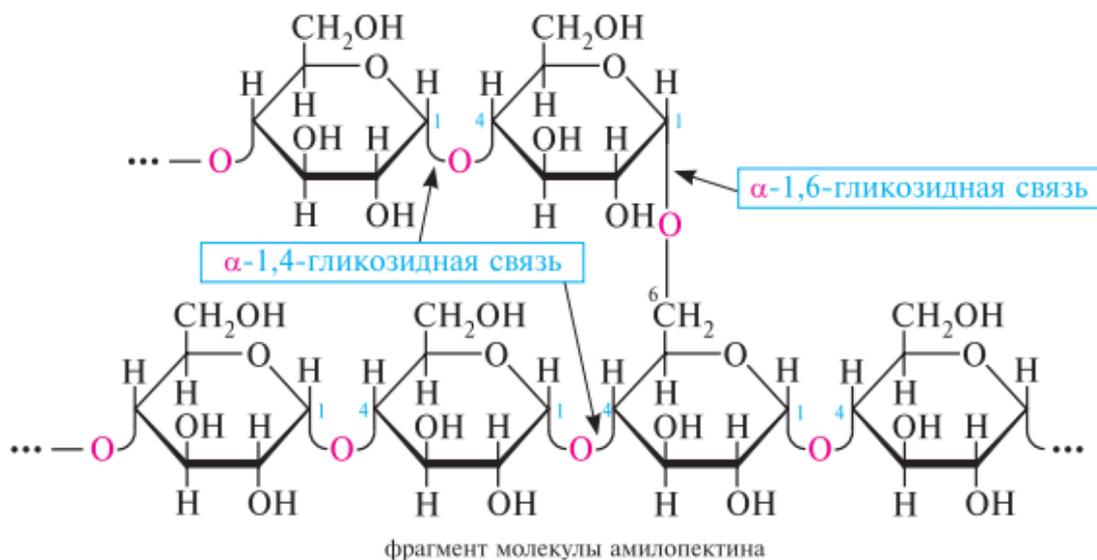
Различие в строении амилозы и амилопектина обусловлено характером гликозидных связей.

Амилоза – линейный полимер, содержащий более 1000 мономерных звеньев, в котором D-глюкопиранозные остатки связаны α -1,4-гликозидной связью:



Молекулярная масса амилозы составляет примерно 150 000-600 000 ее молекулы обладают гибкостью и могут принимать различные пространственные формы. в присутствии комплексообразователей, например, йода, она может существовать в виде спирали, в каждом витке которой содержится шесть остатков глюкозы. размер внутренней полости спирали позволяет разместиться в ней молекуле йода, что приводит к образованию окрашенного в синий цвет комплекса. На этом свойстве основано использование крахмала в фармацевтическом анализе в качестве индикатора.

Амилопектин – полимер разветвленной структуры, который может содержать приблизительно 600-5000 остатков D-глюкозы в молекуле. Все цепи полисахарида – основная и боковые – построены однотипно: остатки глюкозы в них соединены α -1,4-гликозидной связью. боковые ответвления связаны с основной цепью α -1,6-гликозидной связью. Между двумя соседними точками ветвления основная цепь содержит 20-25 моносахаридных остатков:

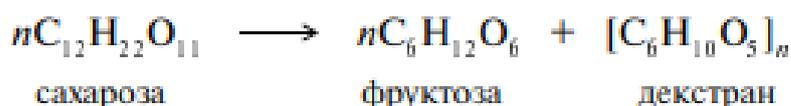


В связи с наличием большого числа ответвлений молекула амилопектина не способна принимать конформацию спирали и связывает йод лишь в незначительном количестве с образованием красного окрашивания.

Крахмал служит основным источником углеводов в пищевом рационе человека. Фермент амилаза, содержащийся в слюне, расщепляет α -гликозидные связи крахмала до декстринов и частично – до мальтозы, дальнейший распад которых до глюкозы происходит в кишечнике. В фармации крахмал используется в производстве таблеток, а также для приготовления присыпок и паст.

Декстраны. Эта группа полисахаридов вырабатывается некоторыми бактериями родов *Leuconostoc* и *Streptococcus* при культивировании на растворах сахарозы. Их сахарозы при этом высвобождается фруктоза, а из остатков α -D-глюкопиранозы синтезируется полисахарид.

Характерной особенностью декстранов является высокое содержание α -1,6-гликозидных связей в основной цепи (50-70% в зависимости от микроорганизма-продуцента) наряду с некоторым количеством α -1,3-связей. Декстраны заметно различаются и по другим признакам строения: известны неразветвленные представители с молекулярной массой до 100 тыс., но большей частью макромолекулы сильно разветвлены и имеют молекулярные массы порядка 10^7 - 10^8 . Разветвления образуются α -1,3-, α -1,4- и α -1,2-гликозидных связей.



Декстраны обладают антигенными свойствами. Продукты частичного кислотного гидролиза декстранов, имеющие молекулярную массу 30-80 тыс. и содержащие не менее 95% α -1,6-гликозидных связей, называются *клиническими декстранами* и используются в качестве заменителей плазмы крови. К ним относится отечественный препарат *полиглюкин*.

Модифицированные декстраны послужили основой для создания нового хроматографического метода разделения – *гель-хроматографии* (гель-фильтрация). Химической поперечной сшивкой декстрановых цепей получают «сетчатые» полимеры, которые при набухании в воде образуют гели с определенным размером пор в гранулах геля.

Целлюлоза. Это – главный «строительный материал» растений; из целлюлозы состоят стенки растительных клеток. Например, волокна хлопчатника, известные всем в виде ваты, на 98 % состоят из целлюлозы.

Целлюлоза не плавится и не переходит в парообразное состояние; при нагревании примерно до 350°C разлагается – обугливается. Она нерастворима в воде и большинстве других неорганических и органических растворителей. Целлюлоза (клетчатка) представляет собой полисахарид, построенный из глюкозных звеньев. Ее строение напоминает строение амилозы, т. е. она тоже имеет линейное строение, но остатки глюкозы связаны между собой β -гликозидными связями, а не α -гликозидными, как в амилозе.

Эти цепи вытянуты и уложены пучками, в которых они удерживаются друг около друга за счет множественных межмолекулярных водородных связей с участием гидроксигрупп. Целлюлоза имеет линейную структуру.

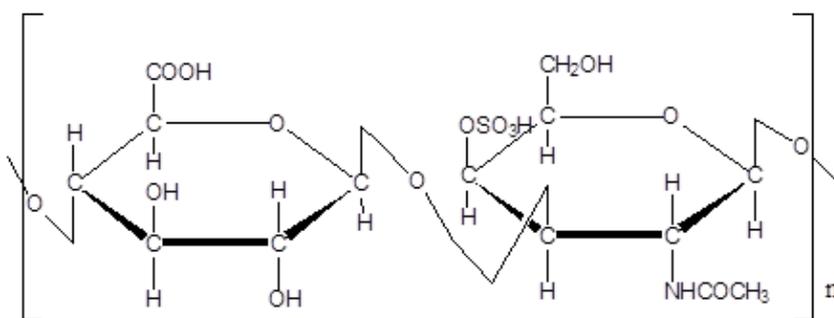
Гликоген (животный крахмал). Если у большинства растений резервным полисахаридом является крахмал, то в животных организмах эту функцию выполняет гликоген. Этот полисахарид снабжает организм глюкозой при повышенных физических нагрузках и в промежутках между приемами пищи. Гликоген построен аналогично амилопектину, но представляет собой еще более разветвленную структуру. Связь глюкопиранозных остатков в основной и боковых цепях α -1,4, а в местах разветвления – α -1,6. Между точками разветвления содержится 10-12, реже – 2-4 моносахаридных остатков. Молекулярная масса гликогена может достигать 100 млн и выше. в отличие от большинства других резервных полисахаридов гликоген хорошо растворим в воде. сильная разветвленность цепей гликогена способствует атаке его ферментами с разных сторон одновременно. Это обстоятельство приводит к чрезвычайно высокой скорости расщепления полисахарида и, следовательно, возможности почти мгновенной мобилизации заключенных в нем энергетических запасов. наиболее богаты гликогеном печень и мышцы.

Инулин – высокомолекулярный углевод, растворимый в воде; из водных растворов осаждается спиртом. Количество остатков фруктозы, связанных в молекуле инулина гликозидными связями между 1-м и 2-м углеродными атомами, предположительно равно 34. Растения, содержащие инулин, используются для получения D-фруктозы. В настоящее время сырье, богатое инулином, широко используется в составе различных пищевых добавок, применяемых при заболевании диабетом.

Инулин относится к фруктозанам. Кроме фруктозанов инулиноподобного типа, у которых фруктофуранозные остатки соединены

гликозидными ($\beta 2 \rightarrow 1$)-связями, выделяют фруктозаны леваноподобного типа, у которых остатки фруктофуранозы соединены гликозидными ($\beta 2 \rightarrow 6$)-связями. Леваны – линейные или имеющие низкую степень ветвления молекулы с более короткой цепью, чем инулин. Фруктозаны леваноподобного типа обнаружены в листьях, стеблях и корнях ряда однодольных растений.

Хитин – высококристаллический полимер, в котором существуют



внутри- и межмолекулярные связи как между гидроксильными группами, так и между гидроксильными и аминоацетильными группами.

Несмотря на близкое химическое строение хитина и целлюлозы, их свойства существенно различаются. В отличие от целлюлозы, хитин слабо набухает в растворах щелочей и не растворяется в растворителях, применяемых для целлюлозы: медно-аммиачном комплексе, железо-винно-натриевом комплексе и т.д.

Гетерополисахариды. К гетерополисахаридам относят: хондроитинсульфаты (кожа, хрящи, сухожилия), гиалуроновую кислоту (стекловидное тело глаза, пуповина, хрящи, суставная жидкость), гепарин (печень). Эти полисахариды обладают общими чертами в строении: их неразветвленные цепи построены из дисахаридных остатков, в состав которых входят уроновая кислота (D-глюкуроновая, D-галактуроновая, L-идуроновая) и N-ацетилгексозамин (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин). Некоторые из них содержат остатки серной кислоты.

Гетерополисахариды соединительной ткани называют иногда *кислыми мукополисахаридами*, поскольку они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

Хондроитинсульфаты. Они состоят из остатков глюкуроновой кислоты и N-ацетил-галактозамина (хондрозамина), соединенных β -гликозидными связями, чередующимися в положении (1 \rightarrow 4) и (1 \rightarrow 3).

Как свидетельствует само их название, хондроитинсульфаты являются эфирами серной кислоты (сульфатами). Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой N-ацетил-D-галактозамина, находящейся либо в 4-м, либо в 6-м положении. Соответственно различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10000– 60000.

Гиалуроновая кислота. Это гетерополисахарид, построенный из дисахаридных остатков, соединенных β (1 \rightarrow 4)-гликозидными связями.

Дисахаридный фрагмент гиалуроновой кислоты состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных β (1 \rightarrow 3)-гликозидной связью.

Хондроитинсульфаты и гиалуроновая кислота содержатся не в свободном, а в связанном виде с белками (гликопротеины). Углеводсодержащие смешанные биополимеры составляют основу клеток и жидкостей животных организмов.

Гепарин. В гепарине в состав повторяющихся дисахаридных единиц входят остатки D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Внутри дисахаридного фрагмента осуществляется α (1→4)-гликозидная связь. Гепарин – белый аморфный порошок, растворимый в воде, устойчивый к нагреванию.

Физико-химические свойства полисахаридов

Физические свойства

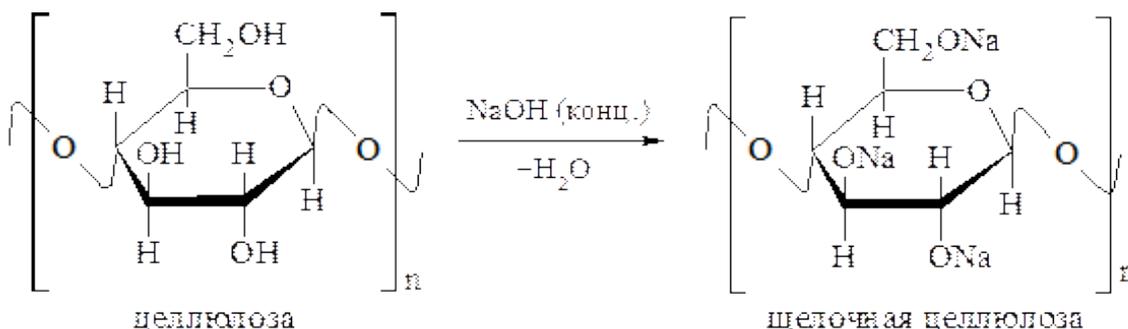
Полисахариды – аморфные вещества, не растворяются в спирте и неполярных растворителях, растворимость в воде варьируется. Некоторые растворяются в воде с образованием коллоидных растворов (амилоза, слизи, пектовые кислоты, арабин), могут образовывать гели (пектины, альгиновые кислоты, агар-агар) или вообще не растворяются в воде (клетчатка, хитин).

Химические свойства

Химические свойства полисахаридов в основном связаны с наличием OH-групп и гликозидных связей. Доля свободных альдегидных групп в макромолекуле сравнительно невелика, поэтому полисахариды восстанавливающих свойств практически не проявляют.

Из химических свойств полисахаридов наибольшее значение имеют реакции гидролиза и образование производных за счёт реакций макромолекул по гидроксильным группам.

Полисахариды устойчивы к гидролизу в щелочной среде, но при действии концентрированных растворов щелочей могут образовывать алкоголяты. Так, например, получают **щелочную целлюлозу**:



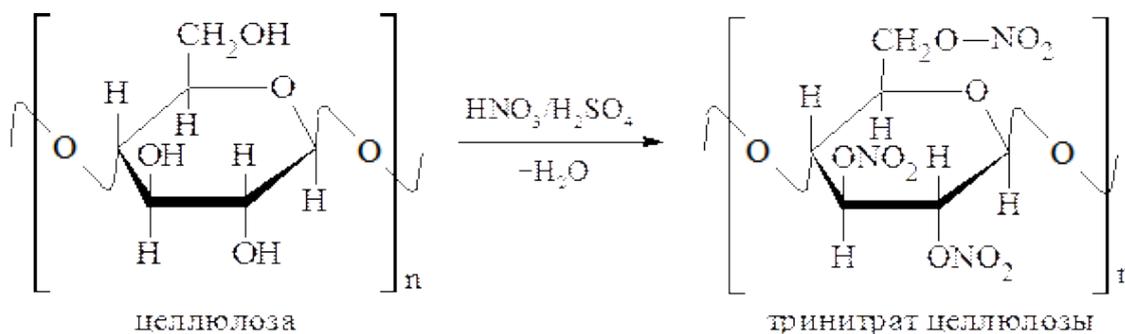
В кислой среде при неполном гидролизе образуются олигосахариды, в том числе и дисахариды. Полный гидролиз полисахаридов ведет к образованию моносахаридов. Способность полисахаридов к гидролизу увеличивается в ряду: целлюлоза < крахмал < гликоген.

Из целлюлозы (отходов деревообрабатывающей промышленности) в результате кислотного гидролиза и последующего сбраживания образующейся глюкозы получают этанол (называемый «гидролизным спиртом»):



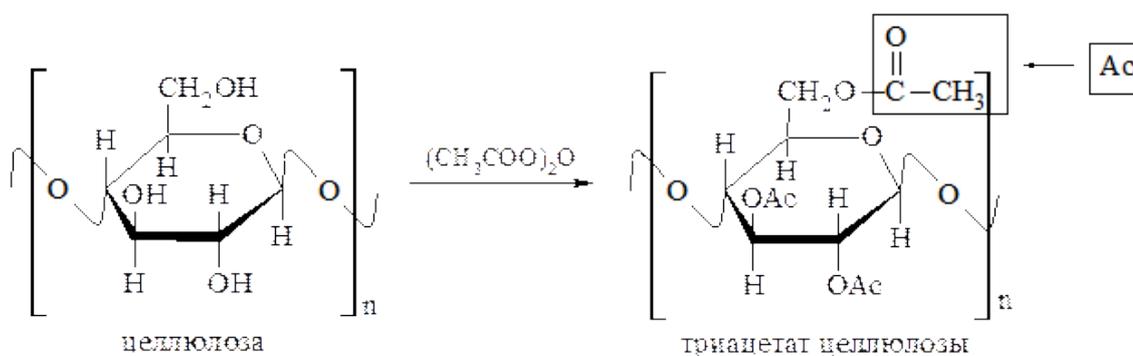
Среди производных полисахаридов наибольшее практическое значение имеют простые и сложные эфиры. Такая химическая модификация полимеров не сопровождается существенным изменением степени полимеризации макромолекул.

Сложные эфиры целлюлозы образуются при действии на целлюлозу минеральных или органических кислот и их ангидридов. Так, при взаимодействии целлюлозы со смесью азотной и серной кислот можно получить нитраты целлюлозы:



В зависимости от числа гидроксильных групп в глюкозном звене, вступивших в реакцию этерификации, образуются различные эфиры: моно-, ди- и тринитрат целлюлозы. Смесь моно- и динитрата целлюлозы называют **колоксилином**, а тринитрат целлюлозы – **пироксилином**. На основе нитратов целлюлозы получают различные взрывчатые вещества, например, порох. Нитраты целлюлозы также служат основой для получения нитролаков и эмалей.

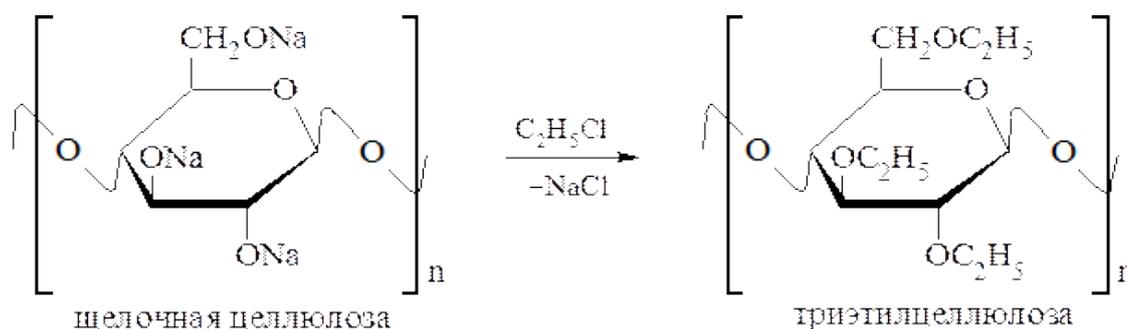
При взаимодействии целлюлозы с уксусной кислотой (в присутствии серной кислоты) или уксусным ангидридом образуется ацетат целлюлозы. Наибольшее промышленное значение получил полный эфир – триацетат целлюлозы – называемый **искусственным шелком**:



Ацетаты целлюлозы применяют также для получения пластмасс, фото- и киноплёнки, специальных лаков.

Из простых эфиров целлюлозы особое значение получили метил-, этил-

и бутилцеллюлоза. Они образуются при действии галоген-алканов на щелочную целлюлозу:



Камеди

Камеди – продукты, выделяющиеся в виде вязких растворов из надрезов и трещин растений. Это коллоидные, полупрозрачные или просвечивающиеся вещества, образующиеся в результате более или менее полного перерождения клеточных стенок, содержимого стенок, а иногда и целых участков тканей. Камеди в химическом отношении представляют собой кальциевые, магниевые и калиевые соли высокомолекулярных кислот, состоящих из остатков гексоз, пентоз и уроновых кислот. В составе камедей гексозы представлены D-галактозой, D-маннозой, L-рамнозой и L-фруктозой, пентозы – D-ксилозой и L-арабинозой, уроновые кислоты – D-глюкуроновой и D-галактуроновой кислотами. Следовательно, по своему составу камеди неоднородны и относятся к группе гетерополисахаридов – гексозанам, пентозанам и полиуронидам.

Камеди – большей частью экссудативные продукты, истечение которых (натёки) образуются или на местах различных случайных «естественных» повреждений (трещины в коре, повреждения насекомыми, животными), или в результате специальных искусственных ранений, наносимых частям растения с целью интенсификации истечений. Первоначально мягкие или вязкие натёки камеди на воздухе постепенно твердеют, превращаясь в аморфные массы разнообразной формы, величины и окраски. Камеди безвкусны, редко сладковатого или горького вкуса. Камеди не имеют точек плавления, кипения, замерзания. Они не растворимы в органических растворителях (отличие от смол и веществ каучуковой природы). Как гидрофильные вещества, камеди растворяются в воде, образуя растворы, занимающие промежуточное положение между истинными и коллоидными растворами. Растворы камедей обладают вязкостью, клейкостью и набухаемостью.

По растворимости в воде делятся на три группы:

1. *Камеди арабиновые* – полностью растворимые в воде с образованием более или менее прозрачных клейких растворов (абрикосовая камедь, аравийская камедь);

2. *Камеди бассориновые* – полурастворимые – частично растворимые в воде, причем остальная их часть набухает, образуя желеподобную массу, переходящую в раствор только при большом разведении (камедь трагаканта);

3. *Камеди цетразиновые* – не растворимые – не растворимые в холодной воде, но частично растворимые при кипячении и набухающие (камеди вишни, сливы).

По химическому признаку камеди разделяют на:

- кислые полисахариды, кислотность которых обусловлена присутствием глюкуроновой и галактуриновой кислот (камеди акаций);
- кислые полисахариды, кислотность которых обусловлена присутствием сульфатных групп (мхи, водоросли);
- нейтральные полисахариды, являющиеся глюкоманнанами или галактоманнанами.

Камеди могут образовывать сложные растительные эксудаты, смешиваясь с дубильными веществами (тано-камеди), смолами (камедесмолы), смолами и эфирными маслами (ароматические камедесмолы).

Наиболее богаты камеденосами семейства *Fabaceae*, *Rosaceae*, *Rutaceae*, *Anacardiaceae* и др. Процесс камедообразования происходит в растениях, произрастающих в различных климатических зонах, но большая часть камеденосов – растения тропиков.

Способность к образованию камедей свойственна многолетним формам растений – деревьям, кустарникам, а также, хотя и в малой степени травянистым многолетникам с деревенеющим корнем и основанием стебля.

Камеди продуцируют различные органы растений, но наибольшее истечение наблюдается из стволов.

Слизи

К этой группе полисахаридов относятся углеводы, образующие густые слизистые растворы. В состав слизей входят пентозаны и гексозаны. От крахмала слизи отличаются отсутствием характерных зерен и реакции с раствором йода, от камедей – осаждаемостью нейтральным раствором ацетата свинца. С камедями их роднит происхождение – слизи образуются в растениях в результате «слизистого» перерождения клеток эпидермиса, отдельных клеток коры и древесной паренхимы, межклеточного вещества и клеточных стенок. Наряду с этим слизи существенно отличаются от камедей тем, что они не являются эксудативными продуктами. В противоположность камедям слизи образуются в растениях в процессе естественного развития без внешнего раздражения. Они выполняют в растении роль резерва углеводов, воды и защитного биополимера.

В химическом отношении слизи трудно отличимы от камедей. Основным отличием является значительное преобладание пентозанов (их количество может достигать до 90%) над гексозанами.

Из физических свойств для слизей характерна их полная растворимость в воде, в то время как некоторым камедям свойственно только набухание (например, трагакант).

В зависимости от локализации в растительном сырье слизи различают:

- межклеточные или мембранные слизи (водоросли, включая морскую капусту);

- интерцеллюлярные слизи: в виде слизистых клеток эпидермиса (льняное семя, блошное семя и др.);
- внутриклеточные слизи (корни и листья алтея, листья мать-и-мачехи, цветки липы и др.);
- слизи, находящиеся в клетках сердцевины, камбия, внутренней коры (трагакант, акация).

Из лекарственного сырья, содержащего слизи, готовят водные слизистые извлечения, которые находят широкое применение в качестве обволакивающих, противовоспалительных и отхаркивающих средств при катарах слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и раздражении верхних дыхательных путей, при рефлексорно возникающем кашле. Широко используют слизи для маскировки и снижения раздражающего действия применяемых раздражающих веществ

В настоящее время интерес к полисахаридам существенно возрос. Если ранее полисахариды, в основном, применялись в качестве вспомогательных веществ в производстве различных лекарственных форм, то в последние годы их в большей степени рассматривают как биологически активные вещества. В технологии лекарственных средств полисахариды природного и синтетического происхождения применяются преимущественно в качестве формообразователей, загустителей и стабилизаторов в мазях и линиментах.

Лекарственные растения и фитоэкстракты, содержащие полисахариды, используются в качестве лекарственных и профилактических средств. Применение целебных трав в традиционной медицине сейчас особенно актуально. У растений есть масса преимуществ по сравнению с химическими медикаментозными препаратами. Основные плюсы их применения - отсутствие побочных эффектов и комплексное воздействие на организм. Проблема здоровья людей считается наиболее актуальной проблемой современной медицины, поэтому фитопрепараты играют весомую роль в охране, а также улучшении и укреплении здоровья миллионов людей.

В настоящее время в медицине широкое применение нашли препараты на основе полисахаридов, полученных из высших (пектины) и низших растений (альгинаты, каррагинаны), вторичного сырья животного происхождения (хитозан), грибов (крестин) и др. Полисахариды оказывают самое разнообразное действие на организм человека. За последние годы во многих лабораториях мира из состава различных растений стали выделять весьма ценные полисахариды, обладающие противоядными, ранозаживляющими, иммуностимулирующими, общеукрепляющими, противомикробными, а также противоопухолевыми свойствами. Ученые разных стран мира неустанно работают в данном направлении, раскрывают глубоко спрятанные тайны растительного мира.

3.6.2 Целлюлоза. Гемицеллюлоза. Инулин. Пектиновые вещества

Полисахариды представляют собой высокомолекулярные углеводы, образованные разнообразными моносахаридами и олигосахаридами в разных

Молекулярная масса целлюлозы может варьироваться в пределах от 400 тысяч до 2 миллионов. Звенья -глюкозы придают цепным молекулам выпрямленную форму с помощью внутри- и межмолекулярных водородных связей. По этой причине соединение обладает волокнистой структурой. Характеристикой целлюлозы, обусловленной наличием прочных межмолекулярных водородных связей, также является плохая растворимость в воде.

Впервые целлюлозу обнаружил и описал французский химик Ансельм Пайен в 1838 году.

Молекулы целлюлозы характеризуются линейной (неразветвленной) структурой, что отличает их от молекул крахмала, в особенности от его разветвленной части – амилопектина. В связи с этим, целлюлоза достаточно легко образует волокна.

Целлюлоза в большой концентрации входит в компонентный состав следующих объектов:

- древесина (40-60%);
- волокна льна (60-85%);
- волокна хлопка (95-98%);
- вата и фильтрованная бумага – до 90%.

Целлюлоза является ключевым компонентом оболочки клеток растительных организмов. Вещество формируется в растениях, как результат процесса фотосинтеза. Древесина содержит около 50% целлюлозы, а волокна хлопка, льна, конопли являются практически чистой целлюлозой.

В промышленности целлюлозу получают в процессе варки щепы на специальном оборудовании, установленном на целлюлозных заводах. Предприятия входят в промышленные комплексы, называемые комбинатами. В зависимости от вида используемых реагентов, различают такие способы варки целлюлозы, как:

- кислые;
- щелочные.

Техническая целлюлоза, которая произведена путем варки, включает в состав разнообразные примеси. К примеру, под данное описание попадают следующие вещества:

- лигнин;
- гемицеллюлозы.

В том случае, когда целлюлозу планируется использовать в процессе химической переработки, в том числе, для производства искусственных волокон, полученный материал подвергают облагораживанию. Целлюлозу обрабатывают с помощью холодного или нагретого раствора щелочи с целью удаления *гемицеллюлоз*.

Гемицеллюлоза

Гемицеллюлозы (ГМЦ) – растительные гомо- и гетерополисахариды с меньшей, чем у целлюлозы, молекулярной массой (10000—40000), состоящие из остатков разных пентоз и гексоз. Основные компоненты гемицеллюлоз – глюканы, ксиланы, маннаны, галактаны, фруктозаны,

арабиногалактаны и т. д. Больше всего в растениях содержится ксиланов. Много ГМЦ в семенах, косточках, соломе, подсолнечной лузге, шелухе семян хлопчатника, кукурузной кочерыжке. В среднем гемицеллюлозами представлено около 25 % (по массе) органического вещества однолетних растений. При гидролизе ГМЦ дают разнообразный набор соединений: D-фруктозу, D-ксилозу, D-галактозу, D-маннозу, L-арабинозу, L-рамнозу, D-глюкозу, D-галактуроновую и 4-O-метил-D-глюкуроновую кислоты, которые присутствуют в виде боковых ответвлений. Моносахариды входят в состав ГМЦ в фуранозной и пиранозной формах, уроновые кислоты в пиранозной форме. Отдельные моносахариды в ГМЦ связаны β -1 \rightarrow 2-, β -1 \rightarrow 3-, β -1 \rightarrow 4 и β -1 \rightarrow 6-связями. Полисахариды ГМЦ – обязательная составная часть клеточных стенок растений, выполняют в основном конструктивные функции, инкрустируя целлюлозу. В ряде случаев наряду с крахмалом полисахариды ГМЦ являются запасными питательными веществами. Также они входят в состав клеточных стенок различных микроорганизмов. В отличие от целлюлозы ГМЦ относятся к легкогидролизуемым полисахаридам. Их извлекают из измельченных обезжиренных и обесмолленных тканей или делигнифицированного сырья водными растворами щелочей, диметилсульфоксидом. Из полученных растворов ГМЦ осаждают спиртом, ацетоном, реактивом Фелинга, солями, отделяют центрифугированием, промывают и лиофильно высушивают.

Гемицеллюлозы – смесь сложных линейных и разветвленных полисахаридов, сопутствующих целлюлозе, пектиновым веществам и другим структурным полисахаридам клеточных стенок растений. Встречаются в значительном количестве (10 – 40%) в одревесневших частях лиственных и хвойных деревьев, а также в других органах высших и низших растений (соломе, шелухе семян, кукурузных кочерыжках и т.п.), водорослях и др. Служат опорным конструкционным материалом и, одновременно, резервным питательным веществом. В состав гемицеллюлоз могут входить представители таких полисахаридов, как арабаны, ксиланы, глюканы, ксилоглюканы, маннаны, арабиногалактаны, глюкоманнаны, галактоглюкоманнаны, некоторые галактаны, полиуроновые кислоты и др. Названия данных полисахаридов происходят от названия аналогов мономерных звеньев основной цепи макромолекулы. Каждый вид растения содержит определенную смесь полисахаридов гемицеллюлоз. Полисахариды гемицеллюлоз отдельных видов растений различаются по составу элементарных звеньев основной и боковых цепей, строением, степенью разветвления и т.п.

Например, гемицеллюлозы древесины покрытосемянных пород прикамбиальной зоны имеют следующий состав: арабаны 4 – 6%, маннаны 1 – 3%, глюканы 12 – 17%, галактаны 12 – 26%, ксиланы 45 – 55%, полиуроновые эфиры 15 – 20%.

Большинство полисахаридов гемицеллюлоз отличается от целлюлозы лучшей растворимостью в растворах щелочей и способностью легко гидролизываться кипящими разбавленными растворами минеральных кислот.

Инулин

Инулин не переваривается пищеварительными ферментами организма человека и относится к группе растворимых пищевых волокон, обладающих пребиотическим эффектом. Он является сложным углеводом. Молекула инулина - это цепочка из 30-35 остатков фруктозы в фуранозной форме (т.е. в виде фуранов, 5-членных гетероциклов с одним атомом кислорода - с формулой C_4H_4O). Гетероциклы – это циклы, в состав которых наряду с углеродом входят и атомы других элементов) (Рисунок 11).

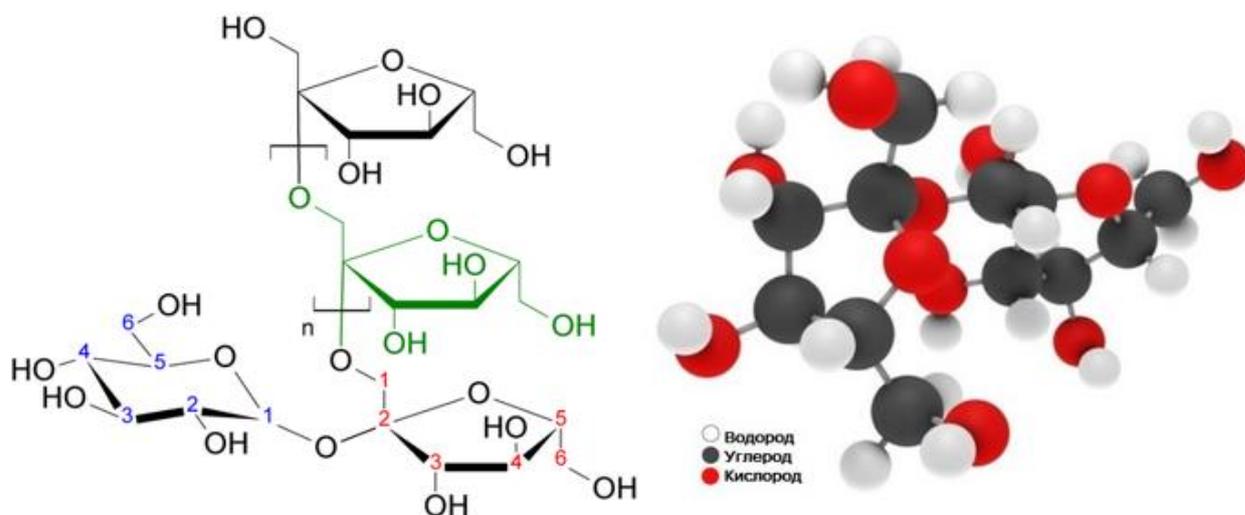


Рисунок 11. – Структура инулина и 3Д-модель молекулы инулина

Инулин – полифруктозан, который может быть получен в виде аморфного порошка и в виде кристаллов, легко растворимый в горячей воде и трудно в холодной. Диетическое его применение связано с его способностью становиться гелеобразным, не подвергаться воздействию пищеварительных ферментов и абсорбировать в себя все вредные вещества.

Природными источниками инулина являются: цикорий (корни – более 30%), лопух большой (сухие корни – 37–45%), топинамбур или земляная груша (корни – 18% и более), одуванчик лекарственный (корень – 40%), девясил высокий (корень – 44%). Но получают диетический инулин в основном из цикория.

Считается, что инулин способствует выведению радионуклидов, тяжёлых металлов, оказывает сахароснижающее, желчегонное, успокаивающее, антиатеросклеротическое, противовоспалительное и иммуностимулирующее действия. Благодаря инулину, диабетикам и людям, имеющим проблемы с желудочно-кишечным трактом рекомендуют употреблять цикорий (в виде общеизвестного напитка).

Было показано, что помимо пребиотического эффекта (стимуляции роста полезных бактерий), инулин повышает всасывание кальция в толстой кишке, то есть снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск развития атеросклероза и, возможно, предотвращая сахарный

диабет II типа, имеются предварительные данные о его антиканцерогенном эффекте.

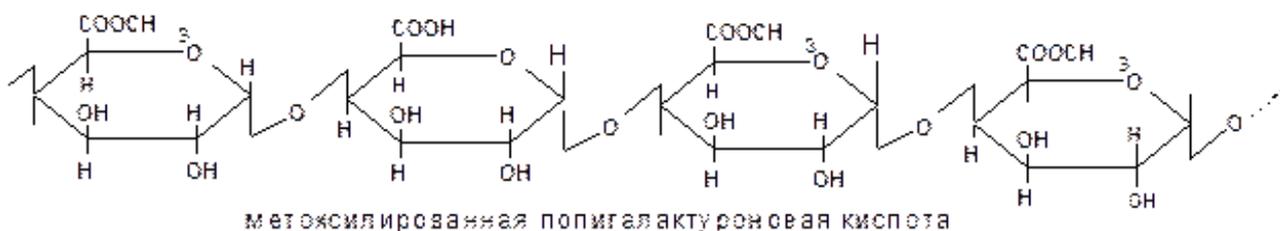
Инулин применяют при профилактике и лечении функциональных запоров. Инулин обеспечивает нормальную микробиоту кишечника веществами, способствующими её размножению и, таким образом, способствует поддержания нормального состава микробиоты. Он обладает легким слабительным эффектом. Инулин применяют в целях профилактики кишечного дисбиоза при различных функциональных расстройствах билиарного тракта.

Инулин повышает всасывания кальция и магния в толстой кишке, снижает уровень триглицеридов в крови, модулирует секрецию инсулина. Пребиотический эффект инулина связан с тем, что β -связь молекул фруктанов не расщепляется α -глюкозидазами (ферментами) тонкой кишки, в результате чего они достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами. В результате метаболизма инулина микрофлорой в толстой кишке образуется эндогенная масляная кислота (бутират), и стимулируется рост бутират-продуцирующих бактерий, в частности, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Бутират – это короткоцепочечная жирная кислота (КЦЖК), которая обладает многими полезными свойствами, в т.ч. противовоспалительным эффектом. Совокупное действие инулина и КЦЖК приводит к нормализации кишечной микрофлоры и состояния слизистой оболочки толстого кишечника.

Пектиновые вещества

Пектиновые вещества – это соединения, состоящие главным образом, из метоксилированной полигалактуроновой кислоты. Остатки галактуроновой кислоты соединены α -1,4 гликозидной связью. Вместе с целлюлозой, гемицеллюлозой и лигнином пектиновые вещества образуют клеточные стенки растений, являясь цементирующим материалом этих стенок, объединяют клетки в единое целое в том или ином органе растений:

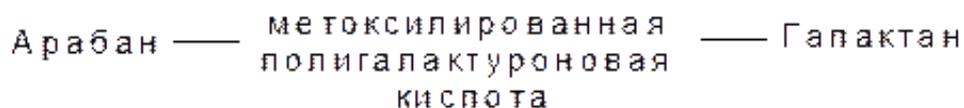


Различают три основные группы пектиновых веществ: протопектины, пектиновая кислота, пектаты, пектин.

Для всех нерастворимых пектиновых веществ существует общее название – **протопектин**. Основным структурным компонентом протопектина служит галактуроновая кислота, из которой состоит главная цепь, в состав боковых цепей входят арабиноза, галактоза и рамноза. Часть кислотных групп галактуроновой кислоты этерифицирована метиловым

спиртом.

В общем виде структуру протопектина можно представить схематически:



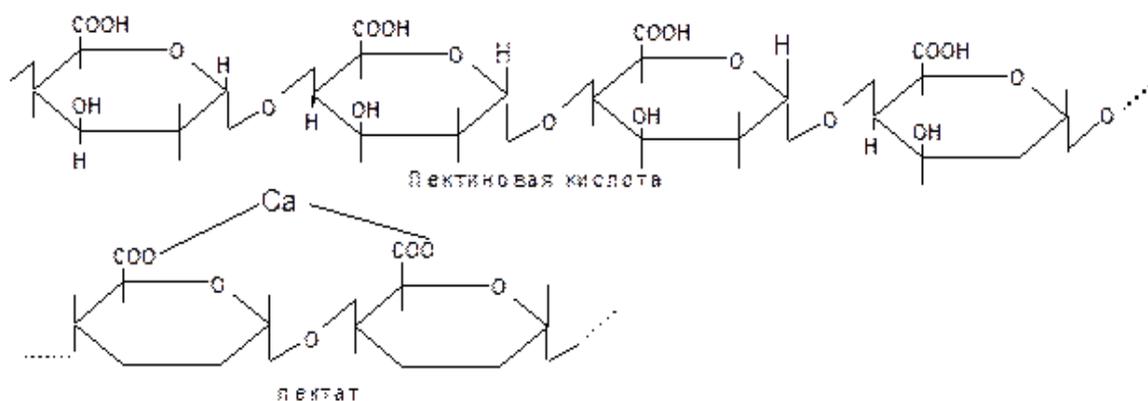
Протопектин легко расщепляется ферментом протопектиназой, переходя в растворимую форму – пектин.

Пектином называют водорастворимое вещество, свободное от целлюлозы и гемицеллюлоз и состоящее из частично или полностью метоксилированных остатков полигалактурононовой кислоты.

Пектин содержит 100-200 остатков D-галактурононовой кислоты. Определить степень метоксилирования затруднительно, так как эфирные связи при экстракции разрываются.

При созревании и хранении плодов происходит переход нерастворимых форм пектина в растворимые. С этим явлением связано размягчение плодов.

Пектиновая кислота – это цепь, состоящая из остатков D-галактурононовой кислоты. Соли пектиновых кислот (чаще всего Ca или Mg) называют **пектатами**. Большинство пектиновых кислот содержит от 5 до 100 этих остатков.



Пектиновые вещества содержатся в большом количестве в ягодах, плодах, клубнях. Важное свойство пектиновых веществ – способность их к желированию, т.е. свойство образовывать прочные студни в присутствии большого количества сахара (65-70%). Частичный гидролиз метиловых эфиров приводит к снижению желирующей способности. Пектиновая кислота не способна образовывать желе в присутствии сахара. Поэтому при промышленном получении пектиновых веществ процесс выделения пектина необходимо вести так, чтобы избежать гидролиза метоксильных групп, вызывающего снижение желирующей способности.

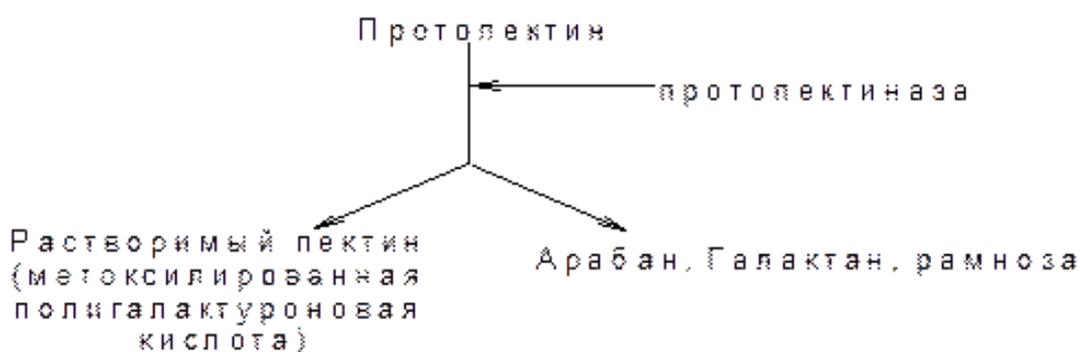
На желирующей способности пектиновых веществ основано использование их в качестве студнеобразующего компонента в кондитерской

промышленности для производства конфитюров, мармелада, пастилы, желе, джемов, а также в консервной промышленности, хлебопечении.

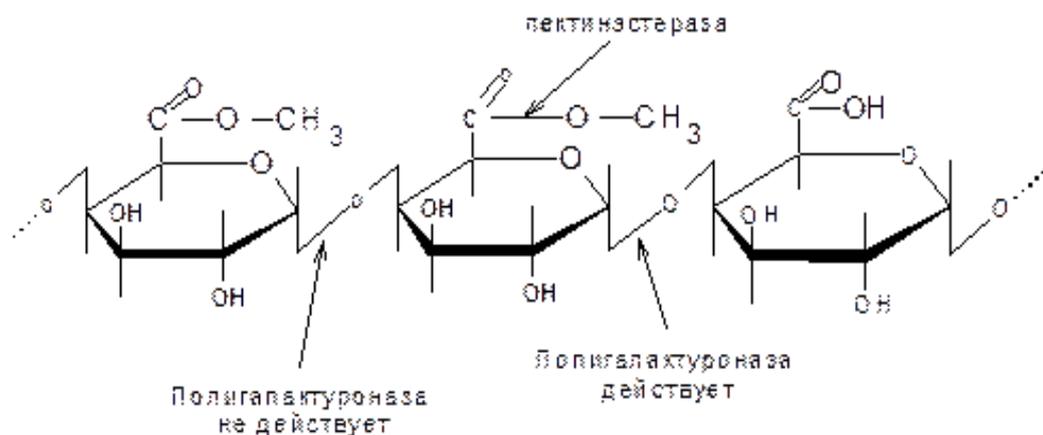
Пектиновые вещества играют в пищевой промышленности и отрицательную роль. В свеклосахарном производстве пектиновая кислота и пектин из свекловичной стружки переходят в диффузионный сок, в котором при его дальнейшей очистке с помощью известкового молока образуются пектаты кальция, в результате чего резко возрастает вязкость очищенного сока, что затрудняет его фильтрацию.

Пектиновые вещества расщепляются под действием ряда ферментов: протопектиназы, пектинэстеразы, полигалактураназы.

Схематически ферментативный гидролиз протопектина можно представить так:



Ферментативный гидролиз пектина может протекать с участием двух ферментов: пектинэстеразы и полигалактураназы.



Метоксилированная полигалактурановая кислота

Пектинэстеразы удаляют метильные группы, гидролизуя сложноэфирные связи, находящиеся рядом со свободными карбоксильными группами, т.е. идет реакция:



Таким образом, пектиновые вещества ответственны за содержание токсичного вещества метанола во фруктовых соках, плодово-ягодных винах

Полигалактураназа катализирует расщепление α-(1-4)-гликозидной

связи, образованной неэтерифицированной галактуроновой кислотой.

Препараты, содержащие ферменты, гидролизующие пектиновые вещества, получают обычно из различных плесневых грибов. Эти препараты применяются в пищевой промышленности для осветления фруктовых соков и повышения их выхода, а также для осветления плодовых и виноградных вин, в которых обычно содержится большое количество растворимого пектина, затрудняющего фильтрацию и являющегося причиной недостаточной прозрачности вин.

3.6.3 Значение полисахаридов в обмене веществ. пути использования и применение в медицинской практике

Значение полисахаридов в обмене веществ

Основным источником запасённой в химических связях энергии у большинства организмов являются углеводы. Расщепление полисахаридов в организме начинается с их ферментативного гидролиза. Например, у растений при прорастании семян запасённый в них крахмал гидролизуется амилазами, у животных поглощённый с пищей крахмал гидролизуется под действием амилаз слюны и поджелудочной железы, образуя мальтозу. Мальтоза далее гидролизуется с образованием глюкозы. В животном организме глюкоза образуется также в результате расщепления гликогена. Глюкоза подвергается дальнейшим превращениям в процессах брожения или гликолиза, в результате которых образуется пировиноградная кислота. Последняя, в зависимости от типа обмена веществ данного организма, сложившегося в процессе исторического развития, может далее подвергаться разнообразным превращениям. При различных видах брожений и при гликолизе в мышцах пировиноградная кислота подвергается анаэробным превращениям. В аэробных условиях - в процессе дыхания - она может подвергаться окислительному декарбоксилированию с образованием уксусной кислоты, а также служить источником образования других органических кислот: щавелево-уксусной, лимонной, цис-аконитовой, изолимонной, щавелево-янтарной, кетоглутаровой, янтарной, фумаровой и яблочной. Их взаимные ферментативные превращения, приводящие к полному окислению пировиноградной кислоты до CO_2 и H_2O , называются трикарбоновых кислот циклом, или циклом Кребса.

Пути использования и применения в медицинской практике

В промышленности *крахмал* получают из картофеля и зерен хлебных злаков. Его используют в производстве патоки, колбасных и кондитерских изделий, спиртов, глицерина, молочной и лимонной кислот, в кулинарии. Из крахмала получают глюкозу, а также глюкозно-фруктозный сироп, содержащий 55% глюкозы и 42% фруктозы. Для его производства крахмал ферментативным гидролизом превращают в глюкозу, а затем часть глюкозы во фруктозу. Глюкозно-фруктозный сироп по сладости не уступает инвертному сахару, отличается меньшей стоимостью по сравнению со свекловичным сахаром. полисахарид крахмал амилоза гликоген

Ферментативное превращение *гликогена* в мышцах мяса после убоя

животного проходит через стадию образования фосфорсодержащих органических соединений и глюкозы, которая превращается в молочную кислоту. Это, наряду с другими ферментативными процессами, имеет большое значение для созревания мяса: мясо приобретает новые физико-химические свойства и становится пригодным для производства качественной продукции.

Целлюлоза усиливает перистальтику кишечника и тем самым способствует прохождению пищевых масс через кишечный тракт. Она обладает свойством выводить из организма холестерин, в результате чего у человека задерживается развитие атеросклероза.

Свойство *пектина* образовывать студни широко распространено в кондитерской промышленности для производства желе, варенья, джема, мармелада, пастилы, зефира, карамельных начинок. В организме человека пектиновые вещества подавляют гнилостные процессы в кишечнике и активность вредных микроорганизмов, связывают токсичные металлы (свинец, ртуть), образуя нерастворимые соединения, которые удаляются из организма. Продукты, богатые пектином, применяют для профилактики профзаболеваний.

В медицине сырье, содержащее *слизи*, используют как противовоспалительное, отхаркивающее (виды алтея, подорожника, мать-и-мачехи), обволакивающее, слабительное (семена льна) средство. Кроме того, слизи обладают радиопротекторным и иммунозащитными свойствами. Широко используются в пищевой и текстильной промышленности, при производстве клеев и красок.

Камеди используют в пищевой, бумажной и др. отраслях промышленности в качестве клеев, стабилизаторов эмульсий и суспензий, в качестве растворов высокой вязкости. Как регуляторы вязкости и модификаторы структуры пищевых продуктов обычно подразделяются на загустители и гелеобразователи, однако четкой границы между ними нет и некоторые камеди используются тем и другим способом. В медицине камеди применяются как слизи, которые уменьшают раздражение, вызываемое некоторыми лекарственными веществами, и понижают всасывание, а также для приготовления пилюль и эмульсий.

3.7 КАРОТИНОИДЫ. КУМАРИНЫ. ХРОМОНЫ

3.7.1 Каротиноиды. Кумарины. Хромоны. Общая характеристика. Распространение в природе

Каротиноиды

Каротиноиды – наиболее многочисленная и широко распространенная группа природных пигментов. Относятся к тетратерпенам. Они имеют в своей структуре изопреновую цепь, состоящую из четырех бутадиеновых остатков, разделенных в середине $\text{CH}=\text{CH}$ – группой, и одного или двух циклогексеновых β -иононовых кольца на концах цепи.

Каротиноиды синтезируются многими пигментными

микроорганизмами из рода *Aleuria*, *Blakeslea*, *Corynebacterium*, *Flexibacter*, *Fusarium*, *Halobacterium*, *Phycomyces*, *Pseudomonas*, *Rhodotorula*, *Sarcina*, *Sporobolomyces*, а также синтезируются высшими растениями, грибами, бактериями, тогда как животные их не образуют. Всего в настоящее время описано около 500 каротиноидов.

Каротиноиды подразделяются на *каротины* – ненасыщенные углеводороды и *ксантофиллы* – кислородсодержащие каротиноиды, имеющие гидрокси-, метокси-, карбокси-, кето- и эпоксигруппы.

α -, β -, γ -каротины широко распространены в растениях, ликопин, зеаксантин, виолаксантин, флавоксантин и др. В значительных количествах каротиноиды накапливаются в корнеплодах моркови, плодах шиповника, рябины обыкновенной, смородины, облепихи, томатов, абрикоса, тыквы, цветах календулы, листьях шпината, салата, крапивы.

Каротиноиды локализируются в виде сложных эфиров и гликозидов в клеточной мембране микроорганизмов, либо в свободном состоянии – в липидных гранулах в цитоплазме. Каротиноид «ретиаль», например, у галофильного вида – *Halobacterium halobium* – соединен с белком через остаток лизина (опсиноподобный белок); он участвует в синтезе АТФ благодаря генерации трансмембранного потенциала. В целом, основная функция каротиноидов – защитная. Их биосинтезу в клетках способствует свет.

Каротиноиды играют существенную роль в процессе фотосинтеза, участвуя в реакциях эпоксидации и образуя многочисленные кислородные производные. Они также участвуют в процессах дыхания и роста растений, переноса активного кислорода, фиксации света, стимулируют окислительно-восстановительные и генеративные процессы. В растениях они находятся в хромо- и хлоропластах в жирорастворимом состоянии или в виде водорастворимых белковых комплексов.

Каротиноиды имеют три максимума поглощения в сине-фиолетовой области спектра.

Они не только функционируют как дополнительные пигменты, но и защищают хлорофилл от избытка света и от окисления кислородом, выделяющегося при фотосинтезе.

Классификация. Известна классификация каротиноидов, основанная на различиях химического строения этих пигментов. Каротиноиды делят, например, на каротины (содержат только углерод и водород) и гидроксикаротиноиды, в молекулу которых входит также кислород. Последние называют иногда общим термином ксантофиллы. Другая химическая классификация делит каротиноиды на ациклические, моноциклические и бициклические, имеется также классификация каротиноидов, в основу которой положены отличия в функциональном значении этих пигментов.

В зависимости от степени поглощения каротиноиды разделяются на 2 группы: каротины и ксантофилы. Все незамещенные каротиноиды – каротины. Они не содержат атомов кислорода, являются чистыми

углеводородами и обычно имеют оранжевый цвет. Наиболее известный представитель этой группы – β -каротин. Каротиноиды, окрашенные в цвета от желтого до красного характеризуются наличием кислородсодержащих функциональных групп и называются ксантофилами.

Из-за многочисленных двойных связей, обычно циклического окончания молекул и наличия ассиметричных атомов углерода каротиноиды имеют разнообразные конфигурации и стереоизомеры с различными химическими и физическими свойствами. Большинство каротиноидов имеют цис- и трансгеометрические изомеры. Атом углерода с 4 различными заместителями обуславливает возможность оптических R- или S-изомеров. Эти различия между молекулами одной и той же формулы оказывают заметное влияние на физические свойства и на эффективность каротиноидов как пигментов.

Одна из характерных особенностей этих соединений - наличие в них значительного числа сопряженных двойных связей, образующих их хромофорные группы, от которых зависит окраска.

Все натуральные каротиноиды могут рассматриваться как производные ликопина β каротиноида, обнаруженного в плодах томатов, а также в некоторых ягодах и фруктах. Эмпирическая формула ликопина $C_{40}H_{56}$.

Распространение в природе. Каротиноиды представляют собой наиболее широко распространенный класс природных пигментов. Они обнаружены повсеместно в растительном царстве, а также обычно встречаются у животных и микроорганизмов.

В цветках и плодах, а также в стареющих осенних листьях гидроксикаротиноиды обычно этерифицированы жирными кислотами.

Хотя в корнях каротиноиды обычно не встречаются, в корнях моркови содержится большое количество Р- и а-каротина, и именно от моркови этот класс пигментов и получил свое название.

Каротиноиды широко распространены в природе, но у грибов они встречаются лишь у некоторых видов. *Blakeslea tri-spora*, например, синтезирует в мицелии р-каротин в таких количествах, что возможно его производство путем ферментации.

Если даже кратковременно экспонировать агаровую пластинку на открытом воздухе, то можно увидеть рост на ней микробных колоний, в том числе многих желтых, оранжевых и красных бактерий и дрожжей. Пигменты, обуславливающие их окраску, во многих случаях являются каротиноидами. И, хотя распространение каротиноидов у бактерий систематически не изучалось, все же можно сделать некоторые обобщения.

Каротиноиды обуславливают окраску наружных покровов у многих животных, принадлежащих ко всем классам, кроме млекопитающих.

У многих птиц зеленая окраска перьев является результатом комбинации основной голубой структурной окраски и фоновой желтой, обусловленной каротиноидами.

Каротиноиды могут окрашивать кожу, например, у золотой рыбки или мышцы, например, у лосося. У рыб чаще других встречаются такие

каротиноиды, как астаксантин и его сложные эфиры. Обусловленная каротиноидами желтая окраска иногда встречается у амфибий и рептилий.

У многих морских беспозвоночных преобладающий каротиноид присутствует не в свободной форме, а в виде стехиометрического комплекса с белком.

Физико-химические свойства. Каротиноиды, природные пигменты от желтого до красно-оранжевого цвета, синтезируемые бактериями, водорослями, грибами, высшими растениями, некоторыми губками, кораллами и др. организмами. Представляют собой полиненасыщенные соединения терпенового ряда, построенные преимущественно по единому структурному принципу: по концам полиеновой цепи, состоящей из 4 изопреноидных остатков, расположены циклогексеновые кольца, или алифатические изопреноидные остатки. В большинстве случаев содержат в молекуле 40 атомов углерода. Все они хорошо растворяются в CHCl_3 , CS_2 и бензоле, хуже - в эфире, гексане, жирах и маслах. Легко присоединяют O_2 воздуха, неустойчивы на свету и при нагревании в присутствии кислот и щелочей. С раствором SbCl_3 в CHCl_3 дают характерное синее окрашивание.

β -Каротин - темно-рубиновые кристаллы; в природе распространен в виде наиб. стабильного транс-изомера по всем двойным связям. В растворах под действием света, при нагревании или добавлении иода частично изомеризуется в цис-изомеры. При воздействии O_2 или нагревании в присутствии воздуха. β -Каротин - каротин постепенно окисляется и обесцвечивается; продуктами окисления являются различные эпоксиды и производные β -иона. Гидрирование в присутствии катализатора приводит к частичному или полному восстановлению двойных связей. β -Каротин - Каротин может быть выделен экстракцией сухой моркови, люцерны, гречихи, пальмового масла и др. растит. материалов. В промышленном масштабе его получают микробиологическим путем с помощью мукорового гриба *Blakeslea trispora*, используя отходы крахмально-паточного производства или мукомольной промети, а также синтетически из производных витамина А по схеме:

α -Каротин – красные кристаллы, содержится в тех же растениях, что и β -каротин, но в значительно меньшем количестве. При нагревании с этилатом Na частично превращается в β -каротин. Оптически активен. Ликопин – кристаллы красно-фиолетового цвет, красящее вещество томатов. Содержится также в плодах многих родов растений. Может быть выделен из томатов или получен синтетическим путем.

В группу гомо-каротиноидов объединены природные пигменты, содержащие в молекуле более 40 атомов С. Выделены каротиноиды с 45, 50 и 56 атомами С. Апо-каротиноиды представлены соединениями с укороченной полиеновой цепью. Нор-каротиноиды включают соединения, в которых сохранена полиеновая цепочка, но отсутствуют один или несколько углеродных фрагментов, содержат 39 или менее атомов С.

Наибольшей А-витаминной активностью обладает β -каротин, активность а-каротина 53%, г-каротина 48%, криптоксантина 40%.

Каротиноиды участвуют в фотосинтезе, транспорте кислорода через клеточные мембраны, защищают зеленые растения от действия света; у животных стимулируют деятельность половых желез, у человека повышают иммунный статус, защищают от фотодерматозов, как предшественники витамина А играют важную роль в механизме зрения; природные антиоксиданты. Каротиноиды используют в качестве промышленных пищевых красителей, компонентов витаминного корма животных, в медицинской практике - для лечения пораженных кожных покровов. При потреблении в пищу больших количества каротиноидов гипервитаминоз не наблюдается.

Природные источники каротиноидов и их использование. Природные источники каротиноидов очень многообразны: травы и зеленые листья, пыльца цветковых растений, лепестки цветов, водоросли, корни, зерна и плоды растений, а также различные микроорганизмы, некоторые виды рыб. Многие из них могут быть использованы, а некоторые уже довольно широко используются, для получения различных пищевых добавок и препаратов с А-витаминной активностью или другими направленностями действия. В странах с тропическим климатом источником получения каротиноидсодержащих продуктов служат красное пальмовое масло и клубни батата. Довольно богаты каротиноидами плоды цитрусовых, абрикосы, хурма.

Из источников, присущих средним широтам можно выделить плоды моркови, тыквы, томатов, сладкого перца, облепихи, шиповника, рябины. При этом ряд каротиноидсодержащих препаратов на основе природного растительного сырья выпускается отечественной фармацевтической промышленностью.

Значительный интерес для создания профилактических и лекарственных средств на основе природного сырья, богатого каротиноидами, представляют плоды шиповника (в частности вида *Rosa canina*). Отечественной фармацевтической промышленностью выпускается масло шиповника (содержит не менее 60 мг% каротиноидов). Однако его источником служат семена, а богатая каротиноидами мякоть плодов используется только для получения сиропа, содержащего комплекс гидрофильных веществ и богатого аскорбиновой кислотой. Липофильные же вещества, к которым относятся и каротиноиды, остаются в неиспользованном отходе. В связи с этим представляется целесообразным комплексный подход к переработке этого сырья.

Ценным каротиноидсодержащим препаратом является масло из плодов облепихи (их содержание составляет не менее 180 мг%). Однако, как и масло из семян шиповника, оно легко подвергается окислению при контакте с кислородом воздуха, а разлитое во флаконы не всегда удобно для дозирования.

Плоды рябины, и прежде всего рябины черноплодной (*Aronia melanocarpa*), как богатый каротиноидами природный сырьевой источник, используются незначительно.

Биологическое значение. Каротиноиды – по своей природе это жиры, похожие друг на друга по своему строению. Все они представляют собой жирорастворимые растительные пигменты (от желтого до красного). Их синтезируют растения, водоросли, фитопланктон, грибы, некоторые бактерии. Каротиноиды не образуются в организме человека и поэтому относятся к абсолютно незаменимым факторам питания и должны регулярно поступать в наш организм с пищей.

Известно более 750 каротиноидов, но в составе продуктов питания можно встретить всего около 20 из них, а в крови человека определяют и того меньше – 14. Среди каротиноидов наиболее известен β -каротин, которого много в моркови. Менее известны такие каротиноиды, как ликопин (содержится в томатах), лютеин и зеаксантин (содержатся в капусте, шпинате, сладком перце, хурме). Все они относятся к витаминоподобным веществам.

В таблице 6 ниже вы видите то количество каротиноидов, которое, как считают диетологи, должно поступать в наш организм каждый день, чтобы обеспечить его устойчивую работу и, стало быть, наше здоровье, а также основные источники их содержания в продуктах.

Таблица 6. – Содержание каротиноидов в продуктах питания

Каротиноиды	Потребность		Источники	мг в 100 г
	адекватная	верхняя		
β -каротин, мг	5	10	Морковь, облепиха	9,0
Ликопин, мг	5	10	Томаты, папайя	0,9-4,2
Лютеин, мг	5	10	Капуста, шпинат	10-15
Зеаксантин, мг	1	3	Перец, кукуруза, хурма	0,3-1,6

Основное природное свойство каротиноидов – антиоксидантная активность, которая увеличивается в ряду: лютеин < β -каротин < зеаксантин < α -токоферол (витамин Е) < ликопин. Следует иметь в виду, что наиболее эффективно каротиноиды работают в синергии с витамином Е.

Вторым важным свойством каротиноидов является их провитаминная активность – способность некоторых из них превращаться в витамин А. Так из 2 мкг β -каротина, входящего в состав БАД образуется 1 мкг витамина А, что эквивалентно 12 мкг. β -каротина пищи.

В свою очередь, дефицит каротиноидов увеличивает риск катаракты, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Ликопин более активно нейтрализует кислородные радикалы, чем β -каротин и витамин Е. С увеличением содержания ликопина снижается риск инфаркта миокарда. Ликопин обладает способностью замедлять развитие опухолей. Потребление помидоров, в которых много ликопина, способствует снижению риска рака желудка, легких и предстательной железы.

Лютеин и *зеаксантин* окрашены в желтый цвет. В растениях они

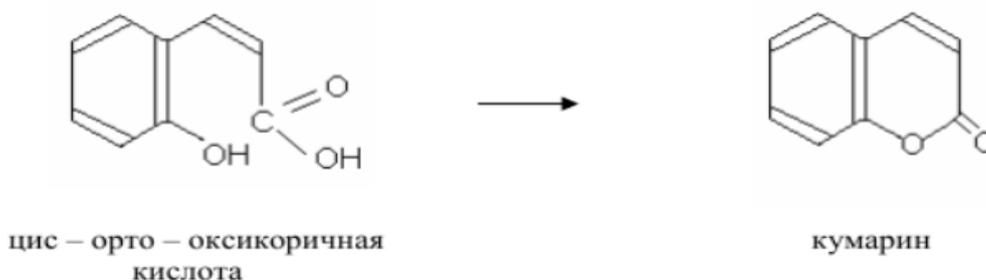
поглощают область солнечного спектра, недоступную хлорофиллу, выполняя фото защитную функцию и нейтрализуя свободные радикалы, образующиеся при фотосинтезе. Зеаксантин может образовываться в организме человека из лютеина, тогда как лютеин является абсолютно незаменимым и попадает к нам только с пищей или БАД.

Накапливаются лютеин и зеаксантин преимущественно в желтом пятне сетчатки глаза (макуле). Их действие связано с защитой сетчатки от наиболее агрессивной голубой – коротковолновой части солнечного света. Поэтому оба каротиноида накапливаются в радужке, хрусталике и в желтом пятне, который работает как желтый светофильтр, предотвращая дистрофию сетчатки. Помимо этого, каротиноиды способствуют повышению остроты зрения. Много лютеина в грудном молоке, что защищает глаза новорожденных от солнечного света.

Помимо антиоксидантного, заслуживает внимание иммуномодулирующее и онкопротективное действие каротиноидов на организм человека. Причем иммуностимулирующим действием обладают все каротиноиды. Стимулируя иммунную активность, каротиноиды усиливают противоопухолевый иммунитет, а также обладают прямой противоопухолевой активностью, тормозят мутагенез и канцерогенез. Поэтому каротиноиды можно использовать для и профилактики онкологии, и для подавления опухолевого роста.

Кумарины

Кумарины – природные соединения, в основе которых лежит бензо - α - пирион, представляющий собой лактон цис - орто - оксикоричной кислоты.



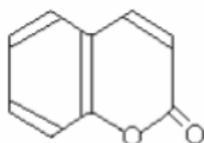
Кумарин – родоначальник соединений этой группы. Впервые это соединение было выделено в 1980 году Фогелем из плодов растения диктерикс семейства бобовые. Позднее кумарины были обнаружены в 50 годах различных семейств. В развитии химии кумаринов большой вклад внес ученый Шпет, из отечественных ученых – Никонов и Кузнецова. В настоящее время известно 1,5 тыс. растений, содержащих кумарины. Для 150 соединений установлена химическая структура и изучена фармакологическая активность. В природе чаще всего встречаются простые производные кумаринов. В растениях чаще всего они находятся в свободном состоянии в виде агликонов, редко бывают гликозидированы. Количественное содержание кумаринов в растениях колеблется от 0,5 до 2%. Кумарины

представляют собой бесцветные или окрашенные в желтый цвет кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях – хлороформе, диэтиловом эфире, этиловом спирте, а также в жирах и жирных маслах. При нагревании до 100° С возгоняются.

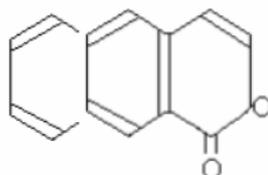
Классификация. Все известные кумарины в зависимости от химической структуры делят на следующие группы.

1. Кумарин и его производные

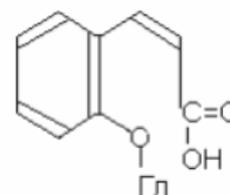
Все эти соединения обнаружены в траве донника лекарственного.



кумарин



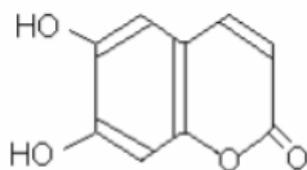
изокумарин



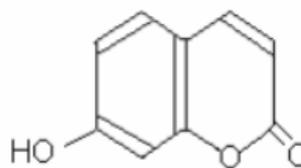
метилотозид

2. Окси-, метокси-, метилendioксикумарины:

а) с гидроксильными или алкоксильными группами в бензольном кольце (умбеллиферон, эскулетин, остхол и др):



эскулетин

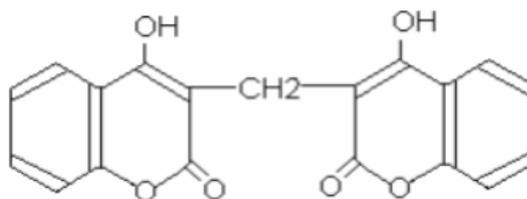


умбеллиферон

Эти соединения широко распространены в растениях семейства зонтичных, рутовых;

б) с гидроксильными или алкоксильными группами в пирановом кольце (феруленол). Феруленол обнаружен в различных видах сем. зонтичных.

3. Дикумарины. Дикумарол или дикумарин (встречается в доннике).



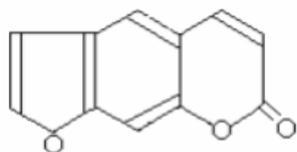
4. Фурукумарины:

а) линейные – производные псоралена – когда к кумариновому ядру

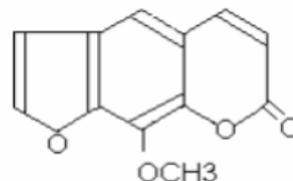
присоединяется фурановое кольцо в положение 6,7.

Псорален выделен из плодов и корней псоралеи костянской и других видов сем. бобовых. Ксантотоксин, бергаптен, изопимпинеллин выделены из плодов амми большой и пастернака посевного сем. зонтичных; пеucedанин - из корней горчичника Мориссона и других видов сем. Зонтичных;

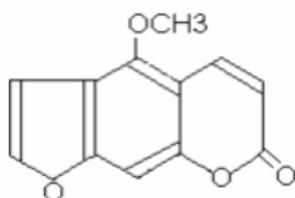
б) ангулярные – когда фурановое ядро сконденсировано с кумарином в 7,8 положении.



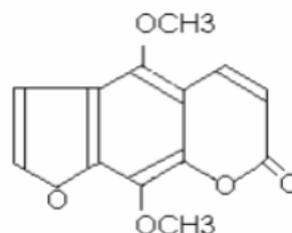
псорален



ксантоксин



бергаптен

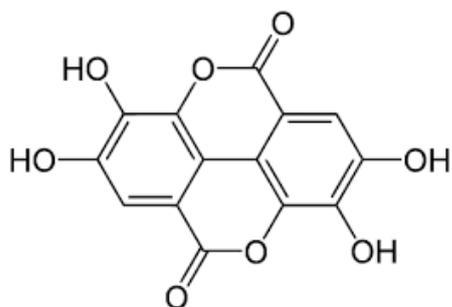


изопимпинеллин

Все эти соединения широко распространены в растениях семейства зонтичных.

5. Пиранокумарины, содержащие ядро пирана, сконденсированное с кумарином в 5,6; 6,7; 7,8-положениях и имеющие заместителей в пирановом, бензольном или пиридиновом кольце (дигидросамидин, виснадин, ксантилентин, птериксин и др.). Дигидросамидин и виснадин выделены из корней и плодов вздутоплодника сибирского семейства зонтичных.

6. 3,4-бензокумарины образуются в результате конденсации в положении 3,4 бензольного кольца и ядра кумарина, например, эллаговая кислота. Эллаговая кислота является структурным элементом гидролизующих дубильных веществ.



Содержится в растениях сем. розоцветных (кровохлебка лекарственная – *Sanguisorba officinalis*; лапчатка прямостоячая – *Potentilla erecta*)

7. Сложные кумариновые соединения – ядро кумарина, сконденсированное с бензофураном в 3,4 положениях:



Кумэстролы выделены из различных видов клевера семейства бобовых.

Распространение в природе. Кумарины широко распространены в растительном мире, чаще встречаются в высших растениях, редко в грибах и лишайниках. Они наиболее типичны для семейств бобовые, сельдерейные, рутовые, камнеломковые. Наиболее часто встречаются кумарины и фуранокумарины. Около 1/3 всех изолированных из растений кумаринов выделено из семейства Сельдерейные и еще 1/3 – из семейств Рутовые и Бобовые, тогда как из остальных семейств – лишь небольшое число кумаринов. Выделенные из ЛРС кумарины являются преимущественно агликонами, реже – гликозидами. Кумарины локализуются в различных органах растений, но чаще всего - в корнях, коре, плодах и реже – в стеблях и листьях. Содержание кумаринов в растениях колеблется от 0,2 до 2–6%. Иногда в одном растении выявляется несколько кумаринов. Часто накапливаются вместе с эфирными маслами в каналцах и вместилищах.

3.7.2 Физико-химические свойства. Применение в фармакологии и биологическое значение

Физико-химические свойства

В индивидуальном состоянии кумарины - кристаллические вещества бесцветные или слегка желтоватые, без запаха (кроме собственно кумарина, имеющего запах свежего сена). Кумарины хорошо растворимы в органических растворителях: хлороформе, этиловом эфире, этиловом спирте, жирах и жирных маслах. В воде кумарины малорастворимы. Гликозиды кумаринов хорошо растворяются в воде и практически не растворяются в органических растворителях. Для всех кумаринов характерна высокая устойчивость лактонного кольца, оно не раскрывается при кипячении в воде, при воздействии карбонатов. Раскрытие его происходит при воздействии водного раствора щелочи при нагревании и как следствие - растворение кумаринов. При нагревании до 100°C кумарины возгоняются в виде игольчатых кристаллов, гликозиды летучестью не обладают.

Кумарины поглощают в УФ части спектра и проявляют характерную для них флуоресценцию. Особенно этим умбеллиферона, проявляя ярко-голубую флуоресценцию. В щелочной среде флуоресценция наиболее интенсивная, при подкислении флуоресценция становится менее интенсивной и характер её меняется.

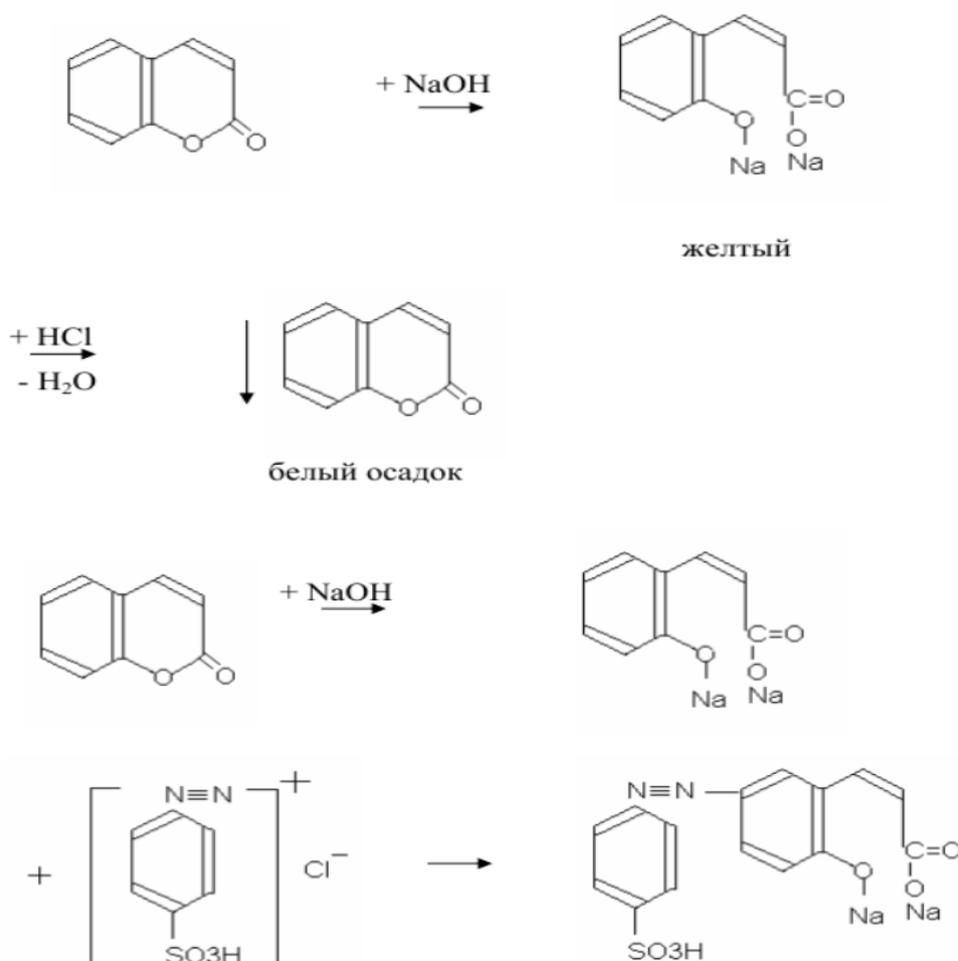
В электронных спектрах поглощения кумаринов в области выше 200 нм имеется две полосы поглощения - соответственно 210 - 270 и 290 - 350 нм. Данный спектр поглощения обусловлен хромофором, включающим в себя

сопряженные между собой α -пироновое и бензольное кольцо.

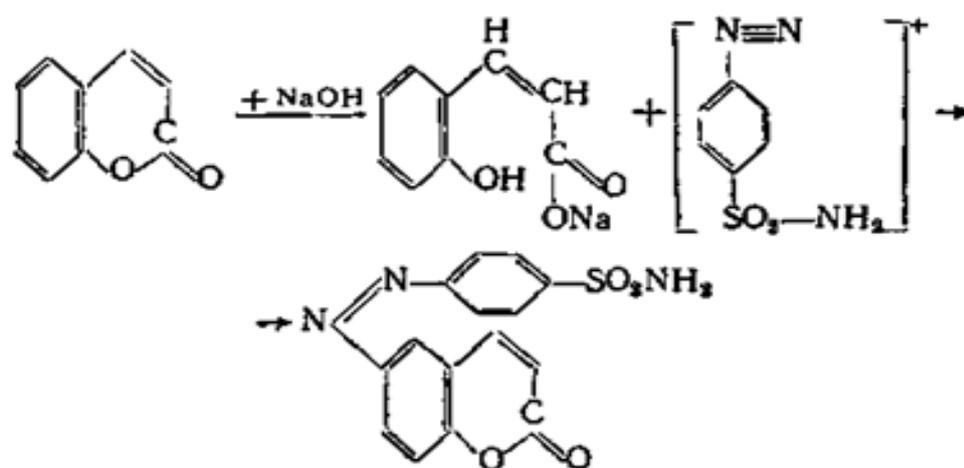
Кумарины имеют характерные спектры поглощения в ИК - области. В кумаринах полосы поглощения карбонильной группы лежат в области 1750 - 1700 см^{-1} , кроме того, кумарины дают сильные полосы поглощения в области 1620 - 1470 см^{-1} , обусловленные ароматическими двойными связями.

Наряду с УФ и ИК-спектроскопией огромное значение за последние годы приобрели ЯМР спектры высокого разрешения.

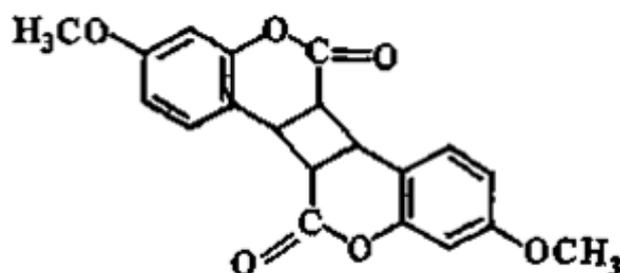
Характерной реакцией для кумаринов является реакция размыкания и замыкания лактонного кольца под действием разбавленной щелочи при нагревании на водяной бане, при этом кумарины медленно гидролизуются с образованием желтых растворов солей кумаровой кислоты. Подкисление та
пр



Второй характерной реакцией является реакция азосочетания в щелочной среде. В результате раствор может приобрести вишневую, оранжевую или фиолетовую окраску:



Некоторые кумарины димеризуются под действием ультрафиолетового света, образуя циклобутановые структуры по следующему типу:



Применение в фармакологии

Многие кумарины обладают спазмолитической активностью; коронарорасширяющее действие оказывают виснадин и дигидросамидин из корней вздутоплодника сибирского.

Некоторые кумарины обладают фотодинамической активностью, т.е. способны повышать чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, и поэтому находят применение в терапии витилиго такие препараты, как аммифурин из плодов амми большой, бероксан из плодов пастернака посевного, псорален из плодов псоралеи костянковой.

Кумарины обладают антикоагулянтными свойствами. Дикумарол был предложен как препарат для профилактики и лечения тромбозов и тромбофлебитов. Он впервые был обнаружен в старом лежалом сене, в котором много было донника, такое сено вызывало кровотечение у порезанных животных. На основе дикумарола получены синтетические препараты, обладающие более высокими антикоагулянтными свойствами.

Некоторым кумаринам свойственна антимикробная активность (остхолжгун-корня); ряд кумаринов обладают эстрогенной активностью, гонадотропным действием (куместролы клевера). Таким образом, кумарины характеризуются разнообразным действием на организм человека, однако широкого использования в медицине они не получили из-за отсутствия оптимальных лекарственных форм, создание которых затруднено плохой растворимостью кумаринов в воде.

Биологическое значение

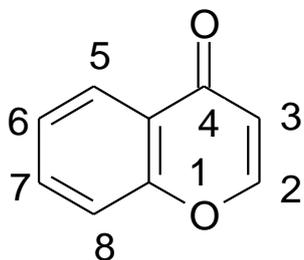
Биологическая роль кумаринов для **растений** пока еще до конца не выяснена. Предполагают, что кумарины:

- являются регуляторами роста (в больших концентрациях угнетают рост растений, в малых - стимулируют рост);
- выступают в роли защитных факторов против заболеваний и вредителей растений;
- предохраняют молодые органы растения от избыточного действия ультрафиолетовых лучей.

Хромоны

Хромоны – это природные фенольные гетероциклические соединения, производные бензо-гамма-пирона.

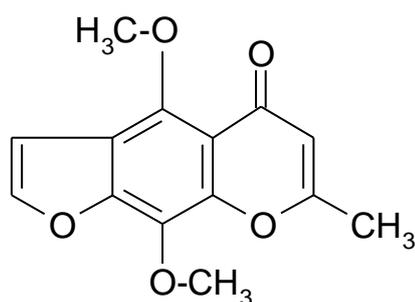
Хромоны можно рассматривать как продукт конденсации гамма-пиринового и бензольного колец. Например, хромон (5,6-бензо- γ -пирон):



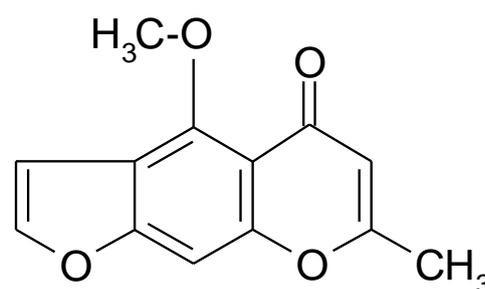
Фенольные соединения, называемые хромонами, по структуре близки как к кумаринам, так и к флавоноидам, но реже встречаются. В настоящее время известно более 50 производных хромона.

Подобно кумаринам хромоны образуют окси-, метокси- и другие окси-производные.

Хромоны, конденсируясь с фурановым кольцом, образуют фуранохромоны. Например, келлин и виснагин:



Келлин



Виснагин

Классификация:

1. Простые хромоны и их производные;
2. Фуранохромоны;
3. Пиранохромоны;
4. Бензохромоны.

Для отличия хромонов от кумаринов проводят реакцию со щелочью хромоны приобретают желтую окраску, кумарины – красную. Флавоноиды от хромонов отличаются образованием окрашенных продуктов

взаимодействия с солями циркония, алюминия хлорида, положительной цианидиновой пробой.

Для выделения хромонов из растительного сырья используют экстракцию хлороформом, ацетоном, метанолом или этанолом. Сумму фуранохромонов виснаги морковевидной извлекают кипящей водой, чему способствуют поверхностно активные сопутствующие вещества.

Для очистки экстрактов широко применяют метод колоночной хроматографии на силикагеле и фракционную кристаллизацию из различных растворителей.

Качественные реакции. Хромоны обнаруживают в растительных экстрактах при помощи микрохимических реакций. С концентрированными кислотами (серной, хлористоводородной) хромоны образуют оксониевые соли, окрашенные в лимонно-желтый цвет. В реакции с концентрированными щелочами хромоны приобретают пурпурно-красное окрашивание.

В природе обычно присутствуют производные оксихромонов и оксифуранохромонов.

1. Если группа 5-ОН не замещена, то для их идентификации может быть использована реакция с 0,1% водным раствором уранилацетата (красное, фиолетовое или оранжевое окрашивание или желтый осадок).

2. В отличие от флавоноидов хромоны не дают окраски со смесью борной и лимонной кислот.

Для идентификации хромонов используют Хроматографический анализ.

Количественное определение. Используют оптические методы в сочетании с хроматографическим разделением.

1. Фотоэлектродетекторный метод.

Используется для определения суммы хромонов в плодах амми зубной.

Получают хлороформное извлечение, удаляют растворитель, сухой остаток хромонов растворяют в серной кислоте и у полученного раствора измеряют оптическую плотность с помощью фотоэлектродетектора.

2. Хроматоспектрофотометрический метод.

Используется для определения келлина в плодах амми зубной.

Метод основан на получении спиртового извлечения, разделении суммы хромонов методом тонкослойной хроматографии и определении оптической плотности элюата келлина с помощью спектрофотометра.

Применение в фармакологии и биологическое значение

Медицинское применение нашли фуранохромоны, выделенные из плодов амми зубной (*Ammi visnaga*). Сырье заготавливают на плантациях во время созревания плодов. Растения скашивают и после подсыхания обмолачивают. Плоды в сырье могут быть как целыми, так и распавшимися на полуплодики (мерикарпии).

Из сырья амми зубной на фармацевтических заводах получают препараты, расширяющие коронарные сосуды сердца и бронхи, а также расслабляющие мышечную ткань органов брюшной полости и мускулатуру

мочеточников: «Келлин» используется как спазмолитическое и седативное средство при стенокардии и бронхиальной астме;

«Ависан» - препарат, содержащий сумму фуранохромонов, пиранокумаринов и флавоноидов амми зубной.

Является эффективным спазмолитическим средством при спазмах мочеточников, почечных коликах и выведению почечных камней.

3.8 ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

3.8.1 Эфирные масла. Жирные масла

Эфирные масла

Эфирные масла – летучая, маслянистая жидкость, представляющая собой смесь душистых органических веществ, преимущественно терпеноидной или ароматической природы.

Некоторые из них имеют лекарственное значение, но большинство используется в парфюмерной и химической промышленности. Эфирные масла имеют различный химический состав, и физиологическое воздействие их на организм человека неодинаково. Например, эфирные масла, содержащиеся в корнях валерианы, действуют успокаивающе, другие масла улучшают работу сердца, усиливают выделение пищеварительных соков.

Биологическая роль эфирных масел в растениях

- Эфирные масла широко распространены в растительном мире и их роль весьма велика.

- Эфирные масла являются активными метаболитами обменных процессов, протекающих в растительном организме.

- Эфирные масла при испарении окутывают растение своеобразной «подушкой», уменьшающей теплопроницаемость воздуха, что способствует предохранению растений от чрезмерного нагревания днем и переохлаждения ночью, а также регуляции транспирации.

- Запахи растения служат для привлечения опылителей – насекомых, что способствует опылению цветков.

- Эфирные масла могут препятствовать заражению патогенными грибами и бактериями, защищать растения от поедания животными

Распространение эфирных масел в растениях и их локализация.

Эфирные масла локализуются во всех частях растений, но количественное распределение их по частям растения обычно неодинаково. Листья, цветки, почки, плоды, корни и корневища являются в большинстве случаев местом наибольшего накопления эфирных масел. Содержание эфирных масел для различных растений может составлять от тысячных долей процента до 5-6%, а для некоторых видов сырья, например, бутонов гвоздичного дерева – около 20%. В живых тканях растений эфирные масла могут быть рассеяны диффузно по всем клеткам ткани в растворенном или эмульгированном состоянии в цитоплазме или клеточном соке, однако чаще всего они накапливаются в особых образованиях, обнаруживаемых под микроскопом.

Различают экзогенные и эндогенные выделительные (секреторные) структуры (образования).

Экзогенные – развиваются в эпидермальной ткани и представляют собой железистые «пятна», железистые волоски и эфирномасличные железки.

Железистые пятна – простейшие выделительные образования. Это мелкокапельные скопления эфирных масел сразу под кутикулой эпидермиса, вызывающие отслаивание (вздутие) кутикулы.

Эфирные масла вырабатываются отдельными группами выделительных клеток – «пятнами», разбросанными в эпидермальной ткани. Такая локализация эфирных масел наблюдается в лепестках розы, ландыша, в некоторых растениях, в эпидермисе кроющих чешуй почек тополя. Железистые волоски состоят их одноклеточной или чаще многоклеточной «ножки» и «головки» шаровидной или овальной формы, которая образована одной или несколькими выделительными клетками. Эфирномасличные железки могут быть различного строения. Все они имеют очень короткую ножку и многоклеточные головки с разным количеством и расположением составляющих их железистых (выделительных) клеток. Например, у видов семейства губоцветных головка чаще всего образована 6-8 клетками, расположенными в виде розетки. По мере образования эфирных масел общая кутикула этих клеток вздувается куполообразно, образуя резервуар с эфирным маслом.

Эндогенные образования развиваются в паренхимных тканях. К ним относятся секреторные клетки, вместилища и эфиромасличные каналцы (ходы).

Секреторные клетки могут встречаться одиночно (клетки - идиобласты) или же образуют в паренхиме слои. Одиночные клетки, например, имеются в корневищах аира, в паренхиме которого в месте соприкосновения нескольких (3-4) клетках располагается одна секреторная клетка. В случае если эфирные масла состоят из веществ, растворенных в клеточном соке или цитоплазме, эфиромасличность клеток может быть обнаружена только в ходе гистохимических реакций с Суданом III.

Вместилища эфирных масел – специальные образования в различных органах растения, в которых накапливаются эфирные масла. Вместилища представляют собой круглые или овальные полости, встречающиеся в мезофилле листа, кожуре плодов цитрусовых, в коре и древесине некоторых растений. Вместилища образуются двояким путем – схизогенным и схизолизигенным. При схизогенном формировании вместилища в межклетники «изливаются» выделения прилегающих продуцирующих клеток, которые тем самым становятся вместилищем и эфирных масел. Межклеточное пространство далее расширяется и увеличивается в объеме за счет «раздвигания» клеток. При схизолизигенном формировании вместилищ начальные этапы его образования сходны с описанным выше, но затем окружающие полость клетки разрушаются, в результате чего вся полость увеличивается в объеме. Функцию секреторных клеток взамен лизированных

(растворенных) приобретают клетки, примыкающие к полости вместилища.

Эфиромасличные каналыца – вместилища, имеющие вытянутую форму. Секреторные образования в некоторой степени могут служить систематическим признаком. У многих хвойных они представлены в виде ходов, расположенных во всех частях растения и выделяющие эфирные масла и смолу.

Получение эфирных масел. Выделяют эфирные масла различными методами:

1. Ферментация заключается в выдерживании исходного сырья от нескольких часов до суток при температуре 50-60°C. Из-за распада гликозидов под действием собственных ферментов растения образуется значительное количество эфирных масел, которые можно извлечь различными методами. Разновидностью ферментации может быть длительное хранение (2-3 года) корней ириса в сухих условиях, после чего в них накапливаются необходимые ароматические компоненты. После проведения ферментации эфирные масла отгоняются как свободная форма. Гидролитические процессы также могут происходить и при паровой отгонке. В некоторых случаях перед паровой дистилляцией сырье выдерживают в солевых растворах с концентрацией 5-20%. При этом происходит высвобождение эфирного масла из клеток растений в результате так называемого осмотического шока, то есть разрушения клеток под действием соли.

2. Перегонка с водяным паром используется чаще всего тогда, когда эфирных масел в растении содержится достаточно много. Кроме того, в некоторых случаях только перегонка с водяным паром позволяет получить эфирные масла определенного качества, например, содержащие азулены (ромашка, тысячелистник). Перегонка с паром осуществляется как путем перегонки смеси сырья и воды (гидродистилляция), так и непосредственным воздействием пара на сырье (паровая дистилляция).

3. Гидродистилляция. Простейший вариант заключается в отгонке воды в присутствии растительного материала. Используется в лабораторных условиях. В зависимости от давления гидродистилляцию проводят при нормальном давлении (наиболее часто) или в вакууме (вакуумная гидродистилляция - отгонка с паром при пониженном давлении). Есть предложения проводить гидродистилляцию при повышенном давлении до нескольких атмосфер, что существенно улучшает соотношение в дистилляте воды и отгоняющегося с ней вещества. Повышенная температура, необходимая для закипания воды, способствует более быстрой отгонке.

4. Паровая дистилляция. Наиболее экономичный и технологически удобный способ отгонки заключается в использовании перегретого пара (пара высокого давления). При этом удается избежать местных перегревов растительного материала, наступающих при гидродистилляции и отогнать труднолетучие, часто весьма ценные компоненты эфирного масла. Образующийся пар увлекает с собой летучие компоненты эфирного масла. Затем, пар охлаждают проточной водой, и жидкая смесь воды и эфирного

масла расслаивается в приемнике. Полученное в процессе дистилляции с паром масло называется дистилляционным.

Некоторые эфирные масла частично растворимы в воде и при дистилляции с паром часть их уносится в растворенном виде с дистилляционными водами. Наибольшей растворимостью обладают масла, содержащие фенолы и терпеновые спирты, меньшей – эфиры и практически нерастворимы терпеновые углеводороды.

5. Деструктивная дистилляция. Иногда для получения эфирного масла различные древесные материалы (береза, можжевельник) подвергают нагреванию в вакууме. При этом компоненты аромата улетучиваются, часть древесины разрушается и образуются ряд фенольных соединений. Такое эфирное масло обладает рядом целебных свойств, оно также применяется в парфюмерии при изготовлении духов для мужчин. Особый, очень важный класс ароматических выделений растений, составляют бальзамы. Бальзамы получают из смолистых выделений на коре некоторых кустарников и деревьев. Эти выделения образуются на месте естественных или искусственных повреждений на поверхности коры. Перегонкой с водяным паром бальзамов получают эфирные масла, которые представляют некоторую ценность для парфюмерии.

6. Получение эфирных масел экстракцией летучими растворителями

Для многих очень важных ароматических растений (роза, жасмин, резеда, нарцисс и жонкилла, фиалка, гелиотроп, левкой, ладан, гиацинт, сирень) перегонка с паром вообще не дает результата или приводит к получению масла совершенно непригодного для использования. В этом случае применяется экстракция летучими органическими растворителями. В качестве растворителя чаще всего используют этиловый спирт и очищенный петролейный эфир.

Процесс экстракции состоит из двух этапов: собственно извлечения компонентов из растительного сырья и удаления растворителя (часто при пониженном давлении). После освобождения от растворителя получается полужидкая или твердая масса темного цвета, которая называется «конкрет». Из конкрета эти эфирные масла чаще всего извлекают этиловым спиртом. Для этого конкрет растворяют в спирте. При этом в раствор переходит 20-60% конкрета. Нерастворившиеся вещества отфильтровывают при сильном охлаждении для отделения от восков, а спиртовой раствор обесцвечивают активированным углем и выпаривают в вакууме. При этом получают абсолютное масло («абсолю»), ценящаяся в парфюмерии.

Для экстракции также применяют сжиженные газы (углекислый газ и фреоны). Они позволяют проводить процесс экстракции и получения конкрета значительно более эффективно, но для этого требуется проводить большую подготовительную работу с сырьем, часто несовместимую с сохранением ее парфюмерного качества.

7. Мацерация и анфлераж.

Мацерация заключается в том, что лепестки цветов в мешочках на некоторое время (до 2-х суток) погружают в нагретый до 50-70° животный

жир или растительное масло, очищенные специальным методом. После многократной (20-25 раз) смены сырья в жире (масле) накапливается достаточное количество ароматических веществ.

Анфлераж заключается в поглощении эфирных масел цветов на специальных рамах, покрытых слоем жира или ткани, пропитанной растительным маслом. Через 72 часа цветы удаляют и заменяют новыми, повторяя процесс до 30 раз. Продукт, полученный в процессе мацерации и анфлеража, называют цветочной помадой (если извлечение проводили жиром) или античным маслом (если извлечение проводили жирным маслом).

8. Получение эфирных масел прессованием

В некоторых случаях (особенно в случае цитрусовых) возможно и экономически выгодно получать масло простым отжимом сырья. Для этого кожура или целые плоды подвергают прессованию, а выделившуюся эмульсию эфирного масла в соке центрифугируют. После прессования в сырье остается до 30% эфирного масла, которое отделяют перегонкой с паром. Полученное дополнительное масло имеет худшее ароматическое качество, но достаточное для применения в качестве дезодоранта.

Физико-химические свойства эфирных масел

Физические свойства. Цвет. Эфирные масла - бесцветные или желтоватые прозрачные жидкости, реже - темно-коричневые (коричное масло), красные (тимиановое масло), зеленые от присутствия хлорофилла (бергамотовое масло) или синие, зеленовато-синие от присутствия азулена (масло ромашки, тысячелистника, полыни горькой и цитварной).

Запах масел характерный, индивидуальный, свойственный растению, ароматный. Вкус пряный, острый, жгучий.

Плотность. Большая часть эфирных масел имеет относительную плотность меньше единицы, некоторые (коричное, гвоздичное) - тяжелее воды.

Растворимость. Эфирные масла почти не растворимы в воде, но при взбалтывании она приобретает их запах и вкус; почти все масла хорошо растворяются в спирте 96% и смешиваются во всех пропорциях с хлороформом, петролейным эфиром. Хорошо растворимы в растительном и животном жире, воске, меде.

Химические свойства. Эфирные масла являются сложными смесями различных органических соединений, среди которых основную группу составляют вещества с изопреновой структурой. Присутствуют монотерпены, сесквитерпены, реже - ароматические и алифатические соединения. Терпеноиды, содержащиеся в эфирных маслах, представлены альдегидами, кетонами, спиртами, фенолами, эфирами, лактонами, кислотами и другими соединениями.

Классификация эфирных масел. Эфирные масла представляют собой многокомпонентную смесь, поэтому классификация их условна.

За основу принимаются главные ценные компоненты эфирного масла, являющиеся носителями запаха данного масла и обладающие биологической активностью. Все эфирные масла и растения, их содержащие, делятся на следующие группы:

1. Монотерпены

- ациклические монотерпены (линалоол, гераниол, цитраль);
- моноциклические монотерпены (ментол, цинеол);
- бициклические монотерпены (камфора, пинен).

2. Сесквитерпены (азулен, сантонин);

- ациклические сесквитерпены (фарнезол);
- моноциклические сесквитерпены (бисаболол);
- бициклические сесквитерпены (хамазулен);
- трициклические сесквитерпены (ледол, матрицин).

3. Ароматические соединения (тимол)

- ароматические монотерпеновые (п-цимол);
- ароматические монотерпеноиды, в том числе фенолы (тимол, карваклол);
- ароматические соединения C_1 - C_6 ряда (ванилин, анисовый альдегид);
- ароматические соединения C_6 - C_2 ряда. (фенилэтиловый спирт (розовое масло);
- ароматические соединения C_6 - C_3 ряда (анетол, эвгенол, коричный спирт);
- ароматические полиины (метилбензилдиил).

4. Алифатические соединения, в том числе полутерпеновой и углеводородной природы. Данные вещества встречаются в качестве сопутствующих компонентов: уксусная, изовалериановая, ангеликовая кислоты, различные альдегиды, углеводороды гептан, пентан и др.

5. Терпены – углеводороды, имеющие общую формулу $(C_5H_8)_n$, а кислородосодержащие их производные называются терпеноидами. Терпены и терпеноиды относятся к различным классам природных соединений, однако в основе структуры всех этих соединений лежит изопрен. В зависимости от числа изопреновых звеньев все терпены и терпеноиды можно разделить на следующие группы:

- C_5H_8 - полутерпены;
- $C_{10}H_{16}$ - монотерпены, составляющие легколетучие фракции эфирных масел;
- $C_{15}H_{24}$ - сесквитерпены, составляющие тяжелолетучие (часто не перегоняются с водяным паром) фракции эфирных масел;
- $C_{30}H_{32}$ - дитерпены, входящие в состав ряда смол;

- $C_{30}H_{48}$ - тритерпены, являющиеся агликонами сапонинов;
- $C_{40}H_{64}$ - тетратерпены, образующие разные пигменты, в том числе каротиноиды;
- $(C_5H_8)_n$ - политерпены. К ним относятся каучук и гуттаперча.

Применение в медицине. Исследовано 170 видов растений из 22 семейств. Установлено, что поиск видов, богатых эфирными маслами, целесообразно вести среди растений семейств *Ericaceae*, *Apiaceae*, *Lamiaceae* и *Asteraceae*, произрастающих в основном в ксерофитных, мезоксерофитных и мезофитных условиях обитания. Для более детального исследования были отобраны виды, проявившие выраженное ранозаживляющее и противовоспалительное действие: *Paeonia anomala*, *Dracoscephalum peregrinum*, *Elscholtzia ciliata*, *Mentha spicata*, *Origanum vulgare*, *Ziziphora clinopodioides*, *Tanacetum vulgare*, *Solidago virgaurea*, *Thymus L.*, *Achillea L.*, *Artemisia L.*

Ароматерапия – это разновидность альтернативной медицины, в которой используется воздействие на организм летучих ароматических веществ, получаемых преимущественно из растений.

Существует 3 механизма воздействия ароматерапии:

1. Фармакологический: эфирные масла взаимодействуют с ферментами, гормонами и вызывают химические соединения;
2. Физиологический: обусловлен стимулирующим или успокаивающим действием на нервную систему, органы или ткани организма);
3. Психологический: вдыхание ароматов эфирных масел вызывает сознательную или бессознательную реакцию организма на запах.

Эфирные масла и эфиромасличное растительное сырье обладают широким спектром биологической активности.

1. Антимикробное действие (листья эвкалипта, почки тополя, гвоздичное масло, масло сосны, корневища аира).
2. Противовоспалительное действие (цветки ромашки аптечной, трава тысячелистника).
3. Отхаркивающее действие (побеги багульника, плоды фенхеля и аниса, корневища девясила, трава чабреца, трава душицы).
4. Спазмолитическое действие (листья мяты перечной, цветки ромашки аптечной, плоды кориандра, плоды укропа огородного).
5. Седативное действие (корневища с корнями валерианы, трава Melissa лекарственной, трава пустырника).
6. Диуретическое действие (почки и листья березы, плоды можжевельника).
7. Регенерирующее действие (ромашка аптечная).

Жирные масла

Жирные масла растений и жиры запасных тканей животных представляют собой наряду с углеводами концентрированный энергетический и строительный резерв жизнедеятельности организма.

В состав жиров входят предельные и непредельные кислоты. Из предельных кислот: пальмитиновая, стеариновая, миристиловая, лауриновая. Жирные масла образуются главным образом в семенах, только оливковое масло получается из мякоти плодов маслины. До 90% видов растений содержат запасные жиры в семенах, но они могут накапливаться и в других органах растений. Основная роль запасных жиров в растении – использование их в качестве резервного материала (во время прорастания семян и развития зародыша); кроме того, они выполняют важную роль защитных веществ, помогающих организмам переносить неблагоприятные условия окружающей среды, в частности низкие температуры. Накапливаясь в семядолях зимующих семян, жиры способствуют сохранению зародыша в условиях мороза. У деревьев умеренного пояса при переходе в состояние покоя запасной крахмал древесины превращается в жир, повышающий морозостойкость ствола.

Свойства жиров. Свойства жиров определяются качественным составом жирных кислот, их количественным соотношением, процентным содержанием свободных, не связанных с глицерином, жирных кислот, соотношением различных триглицеридов и т.п.

Жиры и масла жирны на ощупь, нанесенные на бумагу, оставляют характерное "жирное" пятно, не исчезающее при нагревании, а, наоборот, еще сильнее расплывающееся. При обыкновенной температуре масла не загораются, но нагретые или в виде паров горят ярким пламенем. Чистые триглицериды бесцветны, но природные жиры более или менее окрашены. Масла обычно желтоватые вследствие присутствия каротиноидов, некоторые из них могут быть окрашены хлорофиллом в зеленый цвет, или, что еще реже, в красно-оранжевый или иной цвет в зависимости от вида липохромов. Запах и вкус свежих жиров специфичны. Запах обусловлен присутствием следов эфирных масел (терпены, алифатические углеводороды и др.). В некоторых жирах содержатся обладающие запахом сложные эфиры низкомолекулярных кислот. Специфический запах рыбьих жиров обусловлен сильно ненасыщенными жирными кислотами или, вернее, продуктами их окисления.

В воде жиры и масла нерастворимы, но их можно заэмульгировать в воде с помощью поверхностно-активных веществ. В этаноле растворяются трудно (или не растворяются), за исключением касторового масла. Легко растворимы в диэтиловом эфире, хлороформе, сероуглероде, бензине, петролейном эфире, вазелиновом масле. Жиры и масла смешиваются между

собой в любых соотношениях. Они являются хорошими растворителями эфирных масел, камфоры, смол, серы, фосфора и ряда других веществ.

Температура плавления твердых жиров возрастает с числом углеродных атомов, входящих в их состав жирных кислот. Поскольку жиры представляют сложные смеси разных триглицеридов, точка плавления их обычно не бывает четко выраженной. Сказанное в равной степени относится и к температуре застывания.

Температура кипения жиров не может быть определена, поскольку при нагревании до 250°C разрушаются с образованием из глицерина сильно раздражающего слизистые оболочки глаз альдегида акролеина.

Кипят они в высоком вакууме. Жирные масла, состоящие из простых триглицеридов, оптически неактивны, если они не содержат примеси оптически активных веществ. В случае смешанных триглицеридов некоторые жирные масла могут проявлять оптическую активность.

Показатель преломления тем выше, чем больше содержится в жире триглицеридов ненасыщенных кислот. Например, масло какао имеет показатель преломления 1,457, миндальное - 1,470, льняное - 1,482.

Химические свойства жиров проявляются в их способности к омылению, прогорканию, высыханию и гидрогенизации.

Омыление. Триглицериды жирных кислот способны к превращениям, характерным для сложных эфиров. Под влиянием едких щелочей происходит расщепление эфирных связей, в результате чего образуются свободный глицерин и щелочные соли жирных кислот (мыла).

Реакция омыления широко используется для приготовления бытовых и медицинских мыл, а также для выяснения состава жиров и их доброкачественности. С этой целью определяют число омыления, то есть количество миллиграммов едкого калия (KOH), необходимое для нейтрализации свободных и связанных в виде триглицеридов жирных кислот, содержащихся в 1 г жира.

Прогоркание. Этот сложный химический процесс происходит при хранении жира в неблагоприятных условиях (доступ воздуха и влаги, свет, тепло), в результате чего жиры приобретают горьковатый вкус и неприятный запах. Если жиры в этих условиях подвергаются действию фермента липазы, то происходит их разложение, аналогичное реакции омыления. Этот вид порчи жира легко контролируется по величине кислотного числа (КЧ). Под этой константой понимается количество миллиграммов едкого калия (KOH), которое необходимо для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г жира. Доброкачественные жиры содержат небольшое количество свободных жирных кислот.

Иногда прогоркание жиров зависит от жизнедеятельности

микроорганизмов, вызывающих окисление отщепленных жирных кислот в кетоны или альдегиды. Однако чаще всего прогоркание жиров обуславливается окислением ненасыщенных жирных кислот кислородом воздуха. Последний может присоединяться по месту двойных связей, образуя перекиси.

Кислород может присоединяться также и к углеродному атому, соседнему с двойной связью, образуя гидроперекиси.

Образовавшиеся перекиси и гидроперекиси подвергаются разложению с образованием альдегидов и кетонов. Для характеристики окислительного прогоркания жира используется константа, известная под названием перекисное число, которое выражается количеством иода, пошедшего на разрушение перекисей.

Высыхание. Намазанные тонким слоем жидкие жиры ведут себя на воздухе по-разному: одни остаются без изменения жидкими, другие, окисляясь, постепенно превращаются в прозрачную смолоподобную эластичную пленку - линоксин, нерастворимую в органических растворителях. Масла, не образующие пленку, называются невысыхающими. Главной составной частью в таких маслах являются глицериды олеиновой кислоты (с одной двойной связью). Масла, образующие плотную пленку, называются высыхающими. Главной составной частью в таких маслах являются глицериды линоленовой кислоты (с тремя двойными связями). Масла, образующие мягкие пленки, называются полувсыхающими. Главной составной частью в таких маслах являются глицериды линолевой кислоты (с двумя двойными связями). Способность некоторых масел к высыханию широко используется в народном хозяйстве (лакокрасочная промышленность). Для медицины, наоборот, представляют интерес масла невысыхающие, поскольку они используются для парентерального введения лекарственных средств.

Гидрогенизация. По месту двойных связей, помимо галогенов, легко присоединяется также водород. В результате такого присоединения жирные кислоты из ненасыщенных переходят в насыщенные; жиры при этом приобретают плотную консистенцию. Реакция гидрогенизации широко используется для получения плотных жиров из растительных масел. Среди них имеются пищевые жиры (маргарин, саломас) и жиры, используемые в фармации (основы для мазей и суппозиториев) и косметике. Гидрогенизация масел проводится при высокой температуре в присутствии катализатора (губчатый никель). Регулируя приток водорода, получают жиры с различной температурой плавления и другими свойствами в зависимости от замещения двойных связей. Эта сторона процесса очень существенна для получения фармацевтических основ с заданными свойствами.

Получение жирных масел. Для извлечения растительных масел применяют прессовый и экстракционный способы, а также их комбинации: двойное прессование, прессование с последующей экстракцией.

Прессовый способ используют для предварительного (форпрессование) и окончательного съёма масла.

Однако технология прессования не обеспечивает полного извлечения масла. Оставшееся после прессования масло извлекают экстракцией.

Для получения масла с хорошим товарным видом, удаления опасных веществ, увеличения срока годности, масла подвергают очистке с помощью целого комплекса методов – рафинации.

Классификации жирных масел

По происхождению: 1. масла из семян; 2. из мякоти плодов.

По консистенции:

1. твёрдые (пальмовое, масло какао, кокосовое, пальмоядровое); 2. жидкие (подсолнечное, соевое, рапсовое, льняное).

По способности образовывать плёнки при высыхании:

1. высыхающие – окисляются на воздухе и образуют гладкие, прозрачные (льняное, конопляное, тунговое);

2. полувысыхающие – медленно образующие мягкие, липкие плёнки (подсолнечное, кукурузное, соевое, маковое);

3. невысыхающие – не образуют плёнок и не загустевают при нагревании (оливковое, рапсовое, арахисовое, , пальмовое, , масло какао).

По содержанию определённых жирных кислот:

1. лауриновая группа, масла которой содержат лауриновую и другие низкомолекулярные кислоты (кокосовое и пальмоядровое масла);

2. эруковая группа – масла, содержащие эруковую, нервоновую, эйкозеновую кислоты (рапсовое высокоэруковое, горчичное, сурепное);

3. пальмитиновая группа – масла этой группы характеризуются высоким содержанием пальмитиновой кислоты (пальмовое, хлопковое);

4. олеиновая группа включает масла с наибольшим содержанием олеиновой кислоты (оливковое, высокоолеиновое подсолнечное, овсяное, арахисовое, абрикосовое, сафлоровое, рисовое, фисташковое, авокадо);

5. олеиново-линолевая группа – масла этой группы содержат олеиновую и линолевую кислоты в сопоставимых количествах (кунжутное, вишневое);

6. линолевая группа – в составе масел этой группы преобладает линолевая кислота (подсолнечное, кукурузное, кедровое, масло зародышей пшеницы, масло виноградных косточек);

7. альфа-линоленовая группа включает масла с повышенным содержанием б-линоленовой кислоты (льняное, рыжиковое, горчичное, сурепное, пшеничное, соевое);

8. гамма-линоленовая группа – масла огуречника, семян черной смородины.

По степени очистки:

1. Сырые;
2. Нерафинированные;
3. Рафинированные.

Действие жирных масел на организм человека и применение их в медицинской практике

Полиненасыщенные жирные кислоты не синтезируются организмом и должны поступать с пищей. Они очень важны для организма, т.к. регулируют обмен холестерина, способствуют выведению его излишка из организма и препятствуя отложению его на стенках артерий, повышают эластичность стенок кровеносных сосудов, сопротивляемость организма к инфекциям, к радиационному воздействию. Регулярное употребление полиненасыщенных жирных кислот является самым действенным способом профилактики этих болезней.

Содержание полиненасыщенных жирных кислот в маслах неодинаково. Больше всего их в подсолнечном, кукурузном, соевом, хлопковом маслах: 50-80%; в оливковом масле, курином жире, свином сале: 15-22%; в бараньем, говяжьем жире, сливочном масле: 5-6%. В медицинской практике жирные масла используют в мазях в качестве смягчительного средства для кожи, они служат растворителями для камфары, а так же используются для получения масляных экстрактов из ЛРС (белены, зверобоя, череды, софоры японской и др.). Некоторые масла оказывают сильное физиологическое действие на организм. К ним относится, например, касторовое масло, слабительное действие и неприятный вкус которого всем известны. Сильнейший слабительный эффект оказывает кртоновое масло. Широко применяется в медицине масло облепихи в качестве эпителизирующего и болеутоляющего средства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, трофических язвах, аллергических заболеваниях кожи, при ожогах, пролежнях, а также для ликвидации отрицательных последствий лучевой терапии.

Ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая, линоленовая, пальмитиновая и др.) предупреждают развитие атеросклероза. В значительном количестве они содержатся в семенах растений (какая, миндаль, подсолнечник, лен и др.), мякоти плодов (маслины, облепиха).

В организме человека с нормальной упитанностью количество жира составляет 17% от веса тела, при этом около 75% – запасные жиры. Они являются самым емким источником энергии: организм получает при переработке 1г жира 9 ккл. Жиры не только предохраняют внутренние органы от переохлаждения, т.к. плохо проводят тепло, но и от механических повреждений и травм.

Установлено, что растительные масла и масляные экстракты, полученные из одного и того же вида лекарственного растительного сырья, отличаются друг от друга по содержанию биологически активных веществ, что связано с технологией производства. В растительных маслах облепихи и шиповника цветное число и содержание суммы каротиноидов на порядок выше по сравнению с таковым в масляных экстрактах. Установлено, что хроматографические профили масел и масляных экстрактов, полученных из лекарственного растительного сырья одного вида, отличаются друг от друга. Следовательно, фармакологическая активность таких препаратов будет различаться.

3.8.2 Органические кислоты. Лигнаны. Терпеноиды. Стероиды. Фитонциды. Феромоны

Органические кислоты

Органические кислоты - соединения алифатического или ароматического ряда, характеризующиеся наличием в молекуле одной или нескольких карбоксильных групп.

Алифатические кислоты:

летучие (муравьиная, уксусная, масляная и др.);

нелетучие (гликолевая, яблочная, лимонная, щавелевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, винная, фумаровая, изовалериановая и др.)

Ароматические кислоты: бензойная, салициловая, галлоновая, коричная, кофейная, кумаровая, хлорогеновая и др.)

По количеству карбоксильных групп эти кислоты делят на моно-, ди- и трикарбоновые.

Монокарбоновые кислоты. В этой группе кислоты: глюконовая, глиоксилевая, пировиноградная, молочная.

Глюконовая кислота: образуется при окислении глюкозы. В растениях она встречается в малых количествах, участвует в пентозофосфатном цикле, где из нее образуются пентозы.

Глиоксилевая кислота также находится в растениях в небольших количествах, но участвует в важных метаболических процессах: в фотодыхании, в глиоксилатном цикле. Из глиоксилевой кислоты при переаминировании образуется глицин.

Пировиноградная кислота найдена во многих растениях, но она не накапливается, а играет большую роль во многих процессах обмена.

Молочная кислота обнаружена во многих растениях, но в заметных количествах содержится в листьях малины. Часто накапливается в растениях в анаэробных условиях.

Дикарбоновые кислоты. К дикарбоновым органическим кислотам относят щавелевую, малоновую, янтарную, фумаровую, щавелевоуксусную, яблочную, винную.

Малоновая кислота найдена в листьях злаков, бобовых, в плодах лимона, в цветках георгин. Связанная с СоА малоновая кислота участвует в синтезе жирных кислот.

Фумаровая кислота в заметных количествах найдена в немногих растениях (мак, хохлатка), а также в лишайниках и грибах. Присоединяя аммиак, фумаровая кислота образует аспарагиновую кислоту.

Винная кислота встречается обычно у растений южных широт. Ее много в плодах винограда. У других растений ее очень мало или совсем нет. При изготовлении и выдержке виноградных вин образуются отходы в виде осадка. Это винный камень, который представляет собой монокалиевую соль винной кислоты – кремортартрат. Винная кислота и винный камень применяются при изготовлении фруктовых вод, химических разрыхлителей теста, протравы тканей и красок, в медицине.

Трикарбоновые кислоты. К ним относят лимонную, изолимонную и цис- аконитовую кислоты. Они взаимопревращаются в ЦТК и в гликоксилатном цикле.

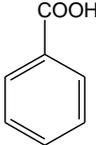
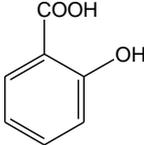
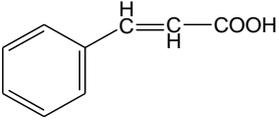
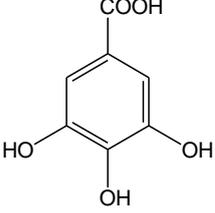
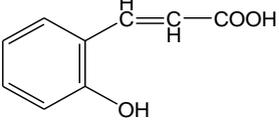
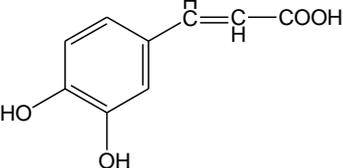
Лимонная кислота распространена в растениях. В плодах смородины, малины, земляники лимонная кислота преобладает над яблочной. Особенно много лимонной кислоты в плодах цитрусовых (до 9%), в листьях махорки (до 7-8%). В промышленных масштабах лимонную кислоту получают из культуральной жидкости плесневого гриба *Aspergillus niger*. Лимонная кислота применяется в пищевой промышленности, а ее натриевая соль – в качестве консерванта крови.

Изолимонная кислота в значительных количествах содержится у некоторых растений. У суккулентов ее содержание может достигать до 18%, а в плодах ежевики она составляет 2/3 всех органических кислот.

Структурные формулы некоторых органических кислот приведены в таблице 7.

Таблица 7. – Названия и структурные формулы органических кислот

Название	Структурная формула
Яблочная кислота	$\text{COOH-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$
Винная кислота	$\text{COOH-CHOH-CHOH-COOH}$
Лимонная кислота	$\begin{array}{c} \text{COOH-CH}_2\text{-COH-CH}_2\text{-COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
Щавелевая кислота	COOH-COOH

Изовалериановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Бензойная кислота	
Салициловая кислота	
Коричная кислота	
Галловая кислота	
о - кумаровая кислота	
Кофейная кислота	

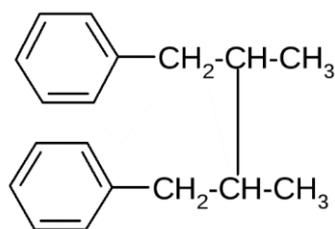
Лигнаны

Лигнаны - это природные фенольные вещества, состоящие из двух фенилпропановых фрагментов (С6-С3), соединенных между собой β-углеродами боковых цепей.

Термин "лигнаны" впервые был введен Хеуорсом в 1936 году.

Впервые эти соединения были получены из древесины (лат. lignum - древесина, дерево), на основании чего они и получили своё название.

Общую структуру димера можно представить следующей схемой:



В настоящее время известно более 200 представителей этой группы.

Разнообразие лигнанов обусловлено:

- 1) расположением фенильных ядер;
- 2) степенью их насыщенности;
- 3) наличием различных заместителей в бензольных кольцах;
- 4) характером связи между ними;
- 5) степенью насыщенности боковых цепей;
- 6) степенью окисления β -углеродных атомов.

Наиболее часто в составе ароматических колец имеются гидроксильные, метоксильные и метилendigидроксильные группы. При окислении углеродных атомов боковых цепей часто образуются оксидные или лактонные циклы.

Строение и классификация

Классификация лигнанов

Лигнаны в зависимости от расположения ароматических ядер делятся на 3 группы: собственно лигнаны, неолигнагы и лигноиды.

Классификация лигнанов основана на строении углеродного скелета. В настоящее время практическое применение имеют следующие группы лигнанов:

1. Производные дибензилбутана:

К этой группе относятся лигнаны, содержащиеся в смоле, получаемой из древесины гваякового дерева (*Guajacum officinale*), например, гваяретовая кислота и также в плодах кубебы (*Piper cubeba*), например, кубебин.

2. Производные дибензоциклооктадиена:

Содержатся в плодах и семенах лимонника китайского - *Schisandra chinensis*, например, схизандрин.

3. Производные дибензилбутиролактона:

Производные 2,6-дифенилтетрагидрофуорофурана:

Содержатся в корневищах и корнях элеутерококка колючего - *Eleutherococcus senticosus* (сирингарезинол и его гликозид - элеутерозид E) и семенах кунжута - *Sesamum indicum* (сезамин).

4. Производные 1-фенилтетрагидронафталин-2,3-бутиролактона:

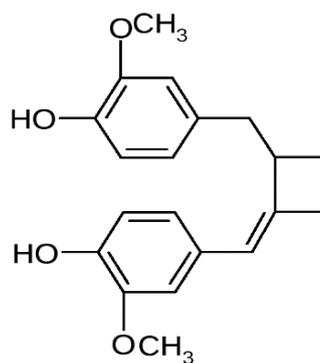
Содержатся в смоле и подземных органах подофилла щитовидного - *Podophyllum peltatum*.

Особую группу соединений составляют флаволигнаны, имеющие более сложную структуру (C₆-C₃-C₆-C₃-C₆) и сочетающие в себе свойства флавоноидов и лигнанов, например силибин, силидианин и силихристин, содержащиеся в плодах расторопши пятнистой - *Silybum marianum*.

Собственно лигнаны

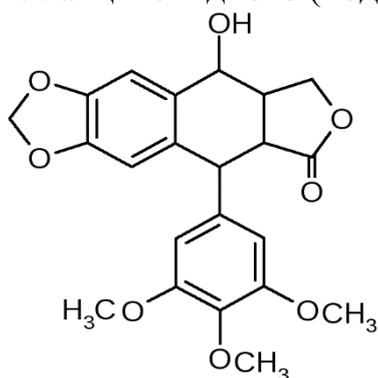
Известно пять типов структур этой группы:

1. Диарилбутановый тип - лигнаны гваяковой смолы, получаемой из древесины гваякового дерева (*Guajacum officinale*), например, гваяретовая кислота:



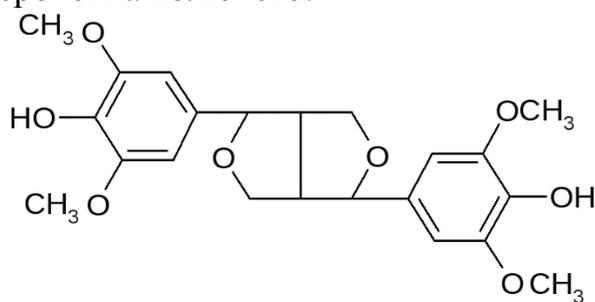
Гваяретовая кислота

2. Тетрагидронафталиновый тип - лигнаны смолы и подземных органов подофилла щитовидного (подофиллотоксин и пельтатины):



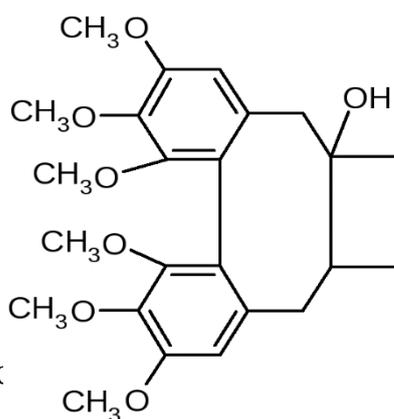
Подофиллотоксин

3. Сезаминовый(диоксациклооктановый) тип - лигнан сезамин из семян кунжута (*Sesamum indicum*) и сирингарезинол из корневищ и корней элеутерококка колючего:

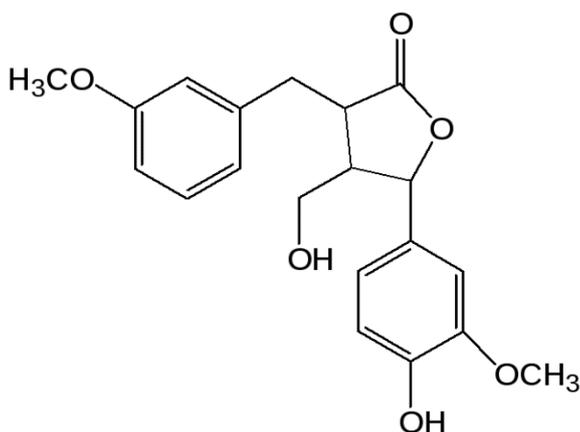


Сирингарезинол

4. Диариллоктановый тип - схизандрин и схизандрол из плодов и семян лимонника китайского:

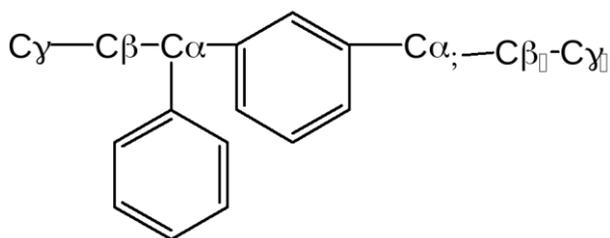


5. Диарилтетрогидр



Неолигнаны

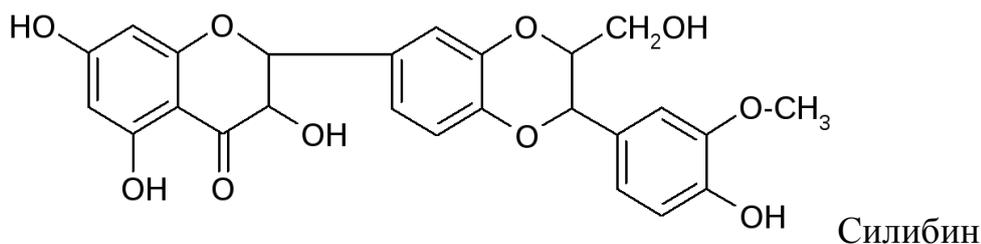
Неолигнаны состоят из двух арилпропановых фрагментов (С6–С3), соединенных между собой α – углеродными атомами боковых цепей. В положении Сβ – С γ часто бывает двойная связь.



Лигноиды

Лигноиды - соединения, в которых фрагмент фенилпропана (С6–С3) связан с другими группами фенольных соединений:

Флаволигнаны (силибин, силикрестин и др.), ксантолигнаны (килькорин) и кумаринолигнаны (дафнетицин).



Физико-химические свойства. Лигнаны – это твердые кристаллические вещества, бесцветные или слегка окрашенные. Большинство лигнанов – оптически активные вещества.

Многие вращают плоскость поляризации влево.

Растворимы в бензоле, хлороформе, диэтиловом эфире, низших спиртах, в жирных и эфирных маслах, смолах; нерастворимы в воде. Не перегоняются с водяным паром. Лигнаны гликозиды растворимы в водных растворах низших спиртов.

Из ЛРС экстрагируют диэтиловым эфиром, хлороформом или другими растворителями. Разделение проводят с помощью колоночной

хроматографии на оксиде алюминия, силикогеле.

Подобно финолоспиртам избирательно поглощают свет при длине волны 275-280, 220-230 нм. В УФ-свете флуоресцируют голубым или жёлтым цветом в зависимости от строения.

Лигноиды проявляют свойства тех соединений, которые входят в их состав.

Распространение в растительном мире. *Лигнаны* широко распространены в растительном мире. В растениях встречаются как в виде агликонов, так и в виде гликозидов. Особенно часто встречаются в семействах:

Сосновые (Pinaceae), Барбарисовые (Berberidaceae), Астровые (Asteraceae), Аралиевые (Araliaceae), Рутовые (Rutaceae), Кунжутные (Pedaliaceae) и др.

В растениях лигнаны находятся в растворенном виде в жирном и эфирном маслах, смолах; накапливаются во всех органах, но больше - в семенах, корнях и одревесневших стеблях.

Карбоновые кислоты очень часто встречается в природе. Они содержится в фруктах и растениях. Они присутствуют в хвое, поте, моче и соке крапивы. Вы знаете, оказывается, что основная масса кислот образуют сложные эфиры, которые обладают запахами.

Так запах молочной кислоты, которая содержится в поте человека, привлекает комаров, они ее чувствуют на довольно-таки значительном расстоянии. Поэтому, сколько бы вы не пытались отогнать назойливого комара, он все равно хорошо чувствует свою жертву. Кроме человеческого пота, молочная кислота содержится в соленых огурцах и квашеной капусте.

А самки обезьян, чтобы привлечь к себе самца, выделяет уксусную и пропионовую кислоту. Чувствительный собачий нос способен услышать запах масляной кислоты, которая имеет концентрацию 10–18 г/см³.

Многие виды растений способны выделять выделяют уксусную и масляную кислоту. А некоторые сорные растения этим пользуются и выделяя вещества, устраняют своих конкурентов, подавляя их рост, а иногда и вызывая их гибель.

Многие насекомые используют кислоту, таким образом, общаясь друг с другом. Муравьи выделяют ее в момент опасности, оповещая своих сородичей о нападении хищников. Пользу в муравьиной кислоте находят и другие животные. Так, например, с ее помощью медведи избавляются от паразитов. Они ложиться на муравейник, а те защищаясь, впрыскивают муравьиную кислоту и сами того не ведая, являются для медведя спасителями.

Применение лигнанов

Лигнаны - фармакологически активные вещества. Они обладают:

- противоопухолевой активностью (подофиллотоксин из подофилла щитовидного). Подофиллин применяется при папилломатозе мочевого пузыря и папилломах гортани;
- противомикробным (арктиин из лопуха обыкновенного);

- стимулирующим и адаптогенным (схизандрин из лимонника китайского и сириנגарезинол из элеутерококка колючего) действием и применяются в виде настойки лимонника и жидкого экстракта элеутерококка;

- антигеморрагическими (сезамин) свойствами;
- флаволигнаны расторопши пятнистой оказывают гепатозащитное действие. С этой целью применяются препараты: Силибор, Легалон, Карсил.

Применение органических кислот

Кислоты широко используют в пищевой промышленности. Так, лимонную, винно-каменную, яблочную, молочную и уксусную кислоты в небольших количествах применяют в кондитерской, безалкогольной, ликероводочной и консервной промышленности для улучшения вкуса продуктов. Уксусную, сорбиновую, молочную и бензойную кислоты добавляют к некоторым продуктам в качестве консерванта.

В продовольственных товарах наряду с нелетучими могут находиться и летучие кислоты – уксусная, муравьиная, масляная и др. По количеству летучих кислот можно судить о качестве вина, пива, плодово-ягодных и овощных соков и др.

Муравьиная кислота содержится в небольших количествах в пчелином меде, малине, черешне, хвойных иглах. Эта кислота обладает сильными антисептическими свойствами и используется в некоторых зарубежных странах для консервирования фруктовых соков и пюре, мяса и других продуктов в количестве 0,15—0,25% их массы.

Уксусную кислоту широко используют в пищевой промышленности, на предприятиях общественного питания и в быту. Слабый раствор уксусной кислоты, называемый уксусом (6- и 9%-й), применяется в качестве добавки к приправам в кулинарии, а также для приготовления маринадов, майонезов, пресервов и других продуктов. Эта кислота образуется также в продовольственных товарах при уксуснокислом брожении. Поэтому в небольших количествах ее обнаруживают в виноградных винах, пиве, квасе и в продуктах квашения.

Яблочная кислота присутствует в растениях, особенно в плодах; не содержат ее только цитрусовые плоды и клюква. Эту кислоту используют при производстве безалкогольных напитков и кондитерских изделий.

Винная кислота обладает незначительным раздражающим действием, поэтому как ее, так и кислые соли используют в кондитерской и безалкогольной промышленности. В основном винная кислота и ее соли содержатся в винограде в количестве 0,3—1,7%.

Молочная кислота присутствует во многих продовольственных товарах. В некоторых продуктах (квашеные плоды и овощи, кисломолочные продукты) молочная кислота накапливается в процессе брожения, а при производстве кондитерских изделий и безалкогольных напитков ее добавляют специально.

Важную роль молочная кислота играет при созревании мяса после убоя

животных, в этот период количество ее резко увеличивается, что приводит к улучшению консистенции и аромата мяса.

Щавелевая кислота встречается в щавеле, ревене, шпинате и других растениях. В растительных продуктах щавелевая кислота находится обычно в виде средних и кислых солей кальция и калия.

Лимонная кислота содержится во многих растениях, особенно в плодах. В цитрусовых имеется только лимонная кислота, например, в лимонах ее до 8%. Ее широко применяют в кондитерской, ликеро-водочной промышленности, производстве безалкогольных напитков, а также используют в медицинской практике.

Бензойная кислота встречается в бруснике и клюкве в свободном и связанном состоянии. В бруснике количество свободной бензойной кислоты составляет 0,05-0,15%, а в клюкве – 0,01—0,4%. Бензойная кислота обладает антисептическими свойствами, поэтому брусника и клюква хорошо сохраняются в свежем виде.

В небольших количествах бензойную кислоту применяют для консервирования фруктовых пюре, соков, фруктовых кондитерских изделий, кетовой икры, кильки и других продуктов. Часто при консервировании бензойную кислоту заменяют ее натриевой солью.

Сорбиновую (гексадиеновую) кислоту используют в качестве консерванта при производстве продовольственных товаров. Она подавляет деятельность плесеней и дрожжей. Наиболее ярко выражается антимикробное действие сорбиновой кислоты при рН около 4,5. Ее применяют для консервирования соков, плодово-ягодных пюре. Лучше сохраняются сыры и творог при обработке сорбиновой кислотой заверточных материалов. Для консервирования продуктов сорбиновую кислоту применяют в количестве 0,01-0,02%. Она не изменяет вкусовые свойства продуктов, не оказывает вредного влияния на организм человека и быстро усваивается. Много сорбиновой кислоты в рябине.

Фосфорную (ортофосфорную) кислоту применяют в безалкогольной промышленности, для получения пекарских порошков и др. В слабых концентрациях она не раздражает слизистые оболочки. Пищевая фосфорная кислота должна быть химически чистой, без примесей фосфорной кислоты, солей тяжелых металлов.

Различные кислоты обладают неодинаковым вкусом. Лимонная и адипиновая кислоты имеют чисто кислый, приятный, без привкуса, невяжущий вкус; винная – кислый, вяжущий; молочная – чисто кислый, невяжущий, но на вкус этой кислоты влияют примеси и особенно ангидриды; яблочная – кислый, мягкий, с очень слабым посторонним привкусом; уксусная – резкий кислый.

Кислоты находятся во многих пищевых продуктах. Они придают вкус продуктам, способствуют сохранности некоторых из них. Органические кислоты чаще встречаются в растительных продуктах. К ним относят яблочную, лимонную, винную, щавелевую, в продуктах животного происхождения – молочную. Молочная кислота накапливается также при

квашении овощей, в квашеной капусте, встречается в хлебных изделиях, в квасе.

Уксусная кислота в небольших количествах находится в плодах, соках, пиве. Она используется как консервант при мариновании плодов, овощей, рыбы и др. Кислотность продуктов может резко возрастать при неправильном хранении. Например, в винах может накапливаться уксусная кислота в результате уксуснокислого брожения (прокисание вин).

Бензойная кислота находится в свободном и в связанном состоянии в клюкве, бруснике. Эти ягоды хорошо сохраняются, так как бензойная кислота обладает антисептическими свойствами.

Салициловая кислота содержится в некоторых плодах и ягодах (в малине), обладает антисептическим действием.

Сорбиновая кислота находится в рябине, обладает сильным антисептическим свойством.

Кислотность продуктов при хранении может увеличиваться и при этом ухудшается качество. Кислотность пищевых продуктов является важным показателем их качества. Количественное содержание кислот и кислых солей в пищевых продуктах определяют титрованием. Титруемую кислотность выражают в градусах Тернера (молоко и молочнокислые продукты), числом кислотности (растительные масла, животные жиры), в процентах преобладающей кислоты (в маринадах – в % уксусной кислоты).

Терпеноиды и терпены

Терпены и терпеноиды – большая группа природных соединений, преимущественно растительного происхождения. *Терпены* – это углеводороды, *терпеноиды* – их кислородсодержащие производные, чаще спирты, альдегиды и кетоны.

Классифицируют терпены и терпеноиды по составу (по числу изопреновых звеньев) на монотерпены, сесквитерпены, ди-, сестер-, три-, тетра- и политерпены (Таблица 8).

Таблица 8. - Классификация терпенов по составу

Состав (C ₅) _n	Число изопреновых звеньев n	Класс терпена или терпеноида
C ₁₀	n = 2	монотерпены
C ₁₅	n = 3	сесквитерпены
C ₂₀	n = 4	дитерпены
C ₂₅	n = 5	сестертерпены
C ₃₀	n = 6	три-терпены
C ₄₀	n = 8	тетратерпены
	n > 8	политерпены

По строению углеродного скелета различают ациклические и циклические терпены.

Номенклатура, главным образом, тривиальная. Систематические названия терпеноидов и терпенов образуют на основе тривиальных названий родоначальных структур насыщенных терпеновых углеводородов.

Монотерпеноиды

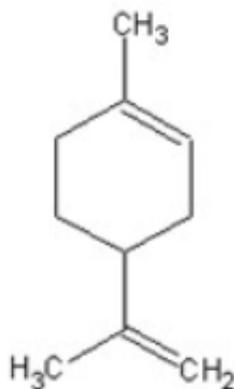


Е-диастереомер, гераниаль Z-диастереомер, нераль

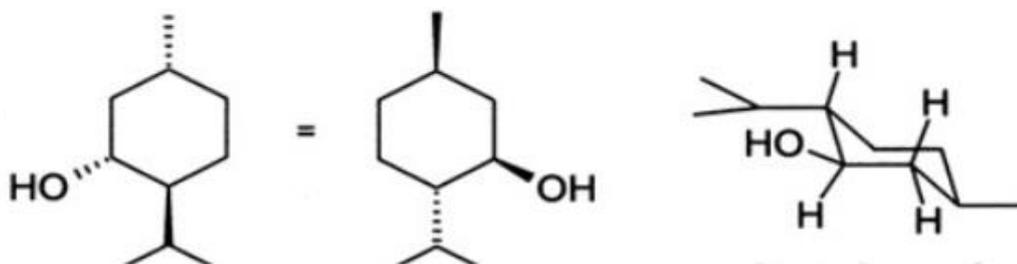
Молекулы монотерпеноидов содержат два изопреновых звена.

Цитраль является одним из представителей ациклических монотерпеноидов. Его E-изомер называется гераниалем, Z-изомер - нералем

Лимонен – один из наиболее часто встречающихся монотерпеноидов – содержится в лимонном и апельсиновых маслах, в также в маслах укропа, тмина, бергамота. Лимонен является диеновым углеводородом с изолированными двойными связями, поэтому для него характерны многие реакции алкенов.

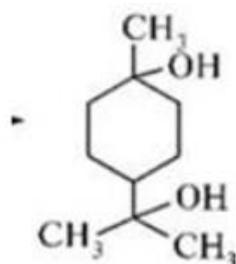


Ментол среди спиртов ряда ментана имеет наибольшее значение. Важнейшим природным источником ментола является эфирное масло мяты перечной. Ментол следует рассматривать как вторичный спирт ряда циклогексана.

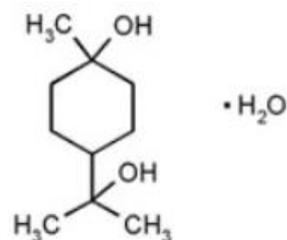


Ментол используется в пищевой и парфюмерной промышленности. Медицинское применение ментола весьма разнообразно: он входит в состав мазей, средств для ингаляций.

Терпин существует в виде двух диастереомеров – цис- и транс-форм. Моногидрат цис – 1,8- терпина называется терпингидратом и применяется в медицине в качестве отхаркивающего средства.

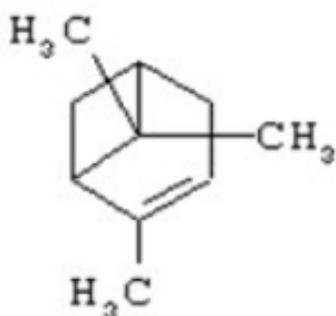


цис – 1,8- терпина



терпингидрат

α-пинен известен как один из самых распространенных в природе терпеноидов. Пипен входит в состав различных эфирных масел, является главным компонентом скипидаров хвойных растений.

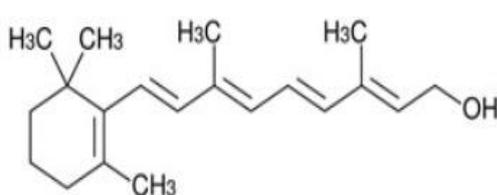


В основе пипена лежит бициклический насыщенный углеводород пинан.

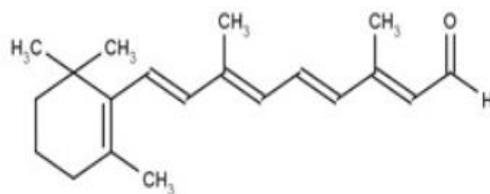
Пинен, будучи наиболее доступным, используется в качестве исходного соединения для получения других терпеноидов, например терпингидрата и камфоры.

Пинен

Молекулы **дитерпеноидов** содержат четыре изопреновых звена, молекулы тетратерпеноидов(каротиноидов) – восемь. *Ретинол* (витамин А) и *ретиаль* образуются из каротиноидов. Оба соединения принимают участие в зрительном цикле.

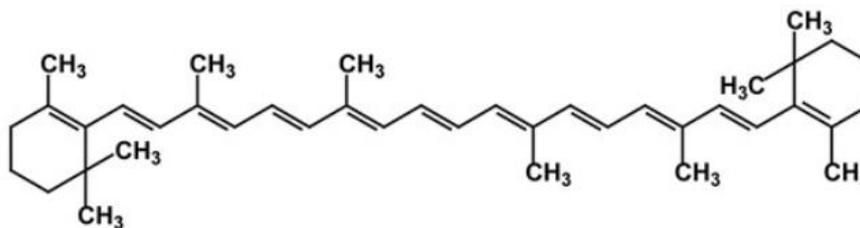


ретинол



ретиаль

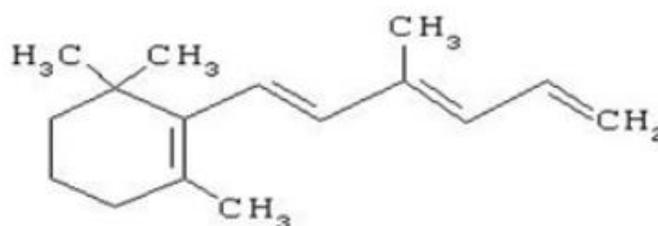
β - каротин является наиболее значимым и распространенным каротиноидом. Он содержится в листьях растений, где совместно с хлорофиллом участвует в фотосинтезе, в большом количестве содержится в моркови, люцерне, гречихе и многих других растениях.



β - каротин

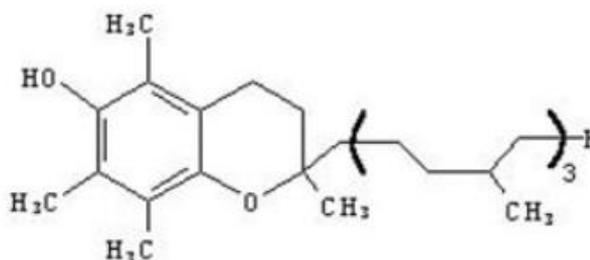
К терпенам относятся также:

витамин А:



Витамин А

витамин Е:



альфа-Токоферол (витамин Е)

Все монотерпены в той или иной степени обладают антисептическим, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Отдельные представители могут иметь седативный, аналептический, отхаркивающий, мочегонный эффект. Это обуславливает их применение в клинической практике по самым разнообразным показаниям.

К общеизвестным и давно применяемым препаратам на основе терпенов относятся: валидол (действующее вещество – ментол), камфора

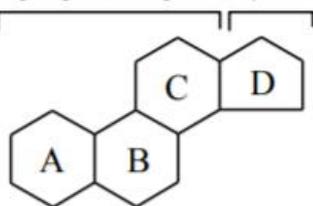
(действующее вещество – камфен), скипидар (смесь терпеновых углеводов, в которой доминируют α - и β -пинены).

Кроме того, терпеноидами и их производными являются: ретинол (витамин А), холекальциферол и альфакальцидол (витамин D и его активные метаболиты), токоферол (витамин Е).

Стероиды

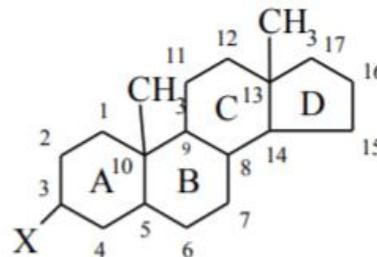
Стероиды – большая группа циклических веществ, в основе которых лежит скелет стерана (гонана, циклопентанпергидрофенантрена).

Пергидрофенантрен Циклопентан



Стеран (гонан)

(циклопентанпергидрофенантрен)



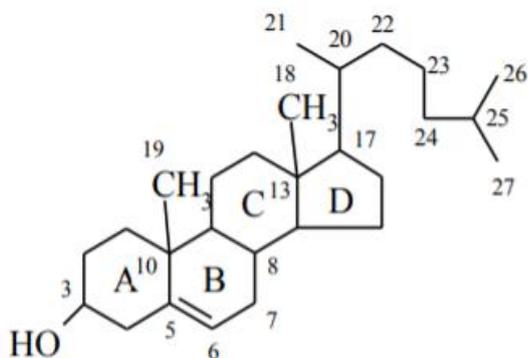
Общий скелет стероидов
(X-OH; -OR¹; O=)

В животный организм стероиды поступают с пищей и могут синтезироваться в клетках из простого универсального метаболита – ацетилкоэнзима А, становясь затем предшественниками в синтезе других важных соединений.

Стероиды делятся на следующие группы:

- стерины
- желчные кислоты
- кортикостероиды
- женские половые гормоны
- мужские половые гормоны
- агликоны сердечных гликозидов

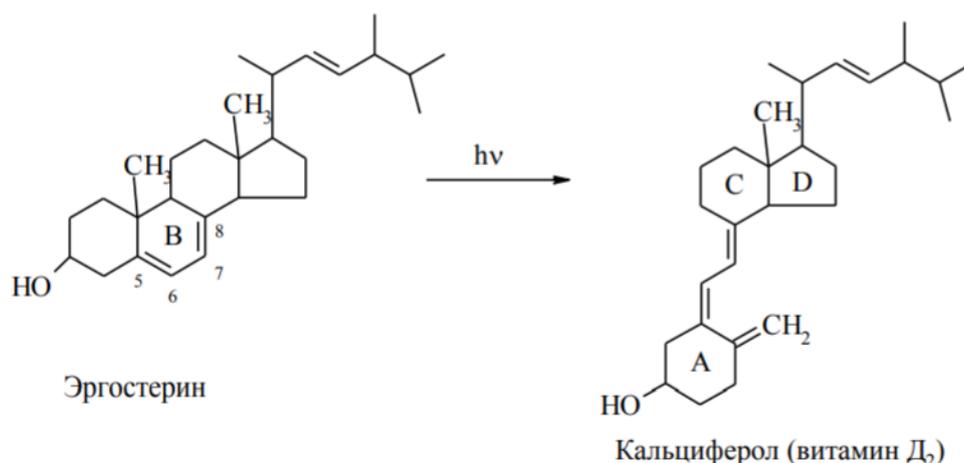
Производные стероидов - *стерины*, у которых в положении С3 обязательно находится гидроксильная группа, а у С17 алифатический радикал, включающий 8 атомов углерода.



Холестерин

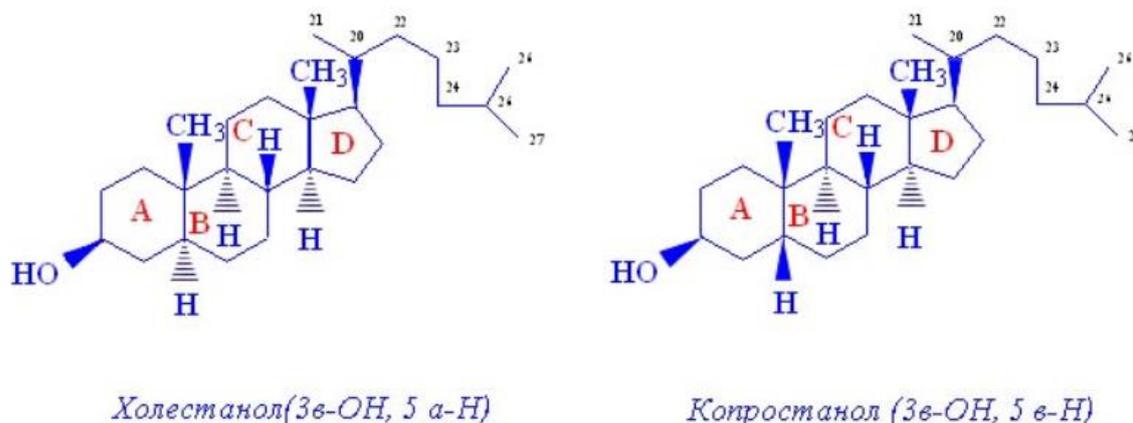
Наиболее распространенный представитель - *холестерин* (холестерол – вторичный циклический спирт).

Очищенный холестерин – белое кристаллическое вещество, оптически активное. В организме находится как в свободном состоянии, так в виде сложного эфира. Нарушение обмена холестерина приводит к отложению его на стенках артерий и, как следствие, уменьшению



эластичности сосудов (атеросклерозу). Может накапливаться в виде желчных камней. При облучении УФ-светом некоторых стероидов, например, встречающегося в бактериях эргостерина (эргостерола), происходит размыкание кольца В и образование антирахитического витамина группы Д. Он содержится в яичном желтке, молоке, сливочном масле, рыбьем жире.

Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между С-5 и С-6. Восстановление этой двойной связи приводит к двум стереоизомерам – холестеранолу и копростанолу:



Холестерин обеспечивает стабильность клеточных мембран. Он необходим для выработки витамина D, выработки надпочечниками различных стероидных гормонов, включая кортизол, альдостерон, женских половых гормонов эстрогенов и прогестерона, мужского полового гормона тестостерона.

Нарушение обмена холестерина приводит к его отложению на стенках артерий и, как следствие – к уменьшению эластичности сосудов (атеросклерозу). Кроме того, холестерин накапливается в виде желчных камней.

Фитонциды

Фитонциды – летучие вещества, вырабатываемые растениями, которые обладают биологической активностью и могут убивать или подавлять рост и развитие болезнетворных микроорганизмов.

Классификация фитонцидов:

- бактерицидные;
- фунгицидные;
- протистоцидные.

Фитонциды выделяют все части растения: цветы, листья и корни. Таким образом, вокруг растения создается особая химическая среда, которая влияет на развитие других растений – задерживает или стимулирует их рост.

Действие фитонцидов. Нативные фитонциды играют важную роль в иммунитете растений и во взаимоотношениях организмов в биогеоценозах. Выделение ряда фитонцидов усиливается при повреждении растений. Летучие фитонциды (ЛАВ) способны оказывать своё действие на расстоянии, например, фитонциды листьев дуба, эвкалипта, сосны и многих др. Сила и спектр антимикробного действия фитонцидов весьма разнообразны. Фитонциды чеснока, лука, хрена, красного перца убивают многие виды простейших, бактерий и низших грибов в первые минуты и даже секунды. Летучие фитонциды уничтожают простейших (инфузорий), многих насекомых за короткое время (часы или минуты). Фитонциды пихты убивают коклюшную палочку (возбудителя дизентерии и брюшного тифа); сосновые фитонциды губительны для палочки Коха (возбудителя туберкулёза) и для кишечной палочки; берёза и тополь поражают микроб золотистого стафилококка. Фитонциды же багульника и ясенца довольно ядовиты и для человека – с этими растениями следует быть осторожным.

Защитная роль фитонцидов проявляется не только в уничтожении микроорганизмов, но и в подавлении их размножения, в отрицательном хемотаксисе подвижных форм микроорганизмов, в стимулировании жизнедеятельности микроорганизмов, являющихся антагонистами патогенных форм для данного растения, в отпугивании насекомых и т. п. Гектар соснового бора выделяет в атмосферу около 5 килограммов летучих фитонцидов в сутки, можжевелового леса – около 30 килограмм в сутки, снижая количество микрофлоры в воздухе. Поэтому в хвойных лесах (особенно в молодом сосновом бору) воздух практически стерилен, что представляет интерес для гигиенистов, специалистов по озеленению и др.

Помимо воздействия на микроорганизмы, фитонциды одних растений способны воздействовать на другие растения. Так, на пример, многие исследования, в том числе опыт закоренелых огородников и садоводов, показали, что разные растения неодинаково способны сосуществовать рядом друг с другом. Так, например, действуют отрицательно друг на друга: виноград и капуста; бобовые и лук, шпинат, чеснок; горох и помидоры; капуста и картофель; пастернак, хрен, сельдерей и капуста; картофель и дыни; горох и гладиолусы. Поэтому фитонциды и другие летучие

соединения, вырабатываемые растениями, могут угнетать рост и развитие друг друга, а часто, напротив, помогать в этом. На таких сочетаниях основано успешное плодоводство и овощеводство.

Феромоны

Феромоны – биологически активные вещества, которые выделяются из организма в окружающую среду и влияют на поведение, физиологическое состояние или развитие особей того же вида. Феромоны используются для узнавания особей своего вида, привлечения брачных партнеров, в качестве сигналов об опасности или меток, указывающих границы индивидуальной территории, дорогу к дому и т. д.

По своему воздействию феромоны делятся на два основных типа:

- релизеры – тип феромонов, побуждающих особь к каким-либо немедленным действиям и используются для привлечения брачных партнёров, сигналов об опасности и побуждения других немедленных действий;
- праймеры используются для формирования некоторого определённого поведения и влияния на развитие особей: например, специальный феромон, выделяемый пчелой-маткой. Это вещество подавляет половое развитие других пчёл-самок, таким образом превращая их в рабочих пчёл.

История открытия феромонов. В XIX веке французский натуралист Жан-Анри Фабр обнаружил, что самка мотылька *Saturnia pavonia* может привлечь десятки самцов мотыльков в комнату, где она находится. Фабр предположил, что самка посылает самцам какие-то химические сигналы, которые человек не может уловить, однако проверить его предположение в те времена никто так и не смог. Лишь в конце 50-х годов XX века группе немецких ученых под руководством Адольфа Бутенандта удалось экстрагировать секрет желез самок бабочек шелкопряда (*Bombyx mori*), разобрать его на составные компоненты методом хроматографии и показать, что лишь на одно из полученных веществ самец реагирует так же, как на присутствие самки (трепетанием крыльев). Чтобы получить 6 граммов этого вещества, потребовалось 500 тысяч бабочек.

В 1959 году энтомологи Питер Карлсон и Мартин Лушер предложили называть феромонами (от греческого *phero* - несу и *hormao* - возбуждаю) вещества, которые животное какого-либо вида выделяет в окружающую среду и которые вызывают определенные поведенческие или нейроэндокринные реакции у другого животного того же вида. Термин прижился и стал весьма распространенным не только в научной, но и в популярной прессе.

Ученым требовалось выявить "поведенческие особенности», которые являются действительно специфическими и не оставляют сомнений. Синджер и Фотеос Макридз из Вустерского «Фонда экспериментальной биологии», действительно нашли метод испытания, который работал с хомяками, но эксперимент будет трудно повторить с более крупными млекопитающими.

Эксперимент проводился следующим образом: сначала исследователи сделали анестезию самцу золотистого хомяка и поместили его в клетку. Туда же они поместили другого самца хомяка, не производя никаких действий над ним. Второй хомяк или игнорировал неподвижного незнакомца или хватал его за уши и таскал по клетке.

Затем исследователи повторили процедуру с обездвиженным самцом хомяка, которого они протерли вагинальным секретом самки хомяка. На этот раз реакция второго хомяка была совершенно другая: вместо того, чтобы игнорировать анестезированного самца, хомяк пытался спариться с ним.

В конечном счете, Синджер выделил белок, который вызывал это изменение в поведении хомяков. "Aphrodisin", как исследователи называли его. Считается, что он является белком-носителем для меньшей молекулы, которая прочно прикреплена к нему и является реальным феромоном. Вещество, видимо, действует посредством вомероназального органа, так как хомяки самцы не реагировали на него, если их вомероназальные органы были удалены.

В настоящее время количество изученных феромонов достигает нескольких тысяч.

Механизм действия феромонов. Обычные пахучие вещества регистрируются рецепторами обонятельного эпителия носовой полости. Обонятельный рецептор представляет собой нервную клетку, один конец которой (дендрит) выходит в носовую полость, а другой (аксон) следует напрямиком в мозг. Так что обонятельный нерв – это не что иное, как сплетенные вместе нервные волокна, идущие от отдельных рецепторов. Информация, полученная от торчащих наружу нервных окончаний, попадает в кору головного мозга, а также в часть мозга, которая заведует неосознанными реакциями, инстинктами - лимбическую систему. Лишь те импульсы, которые дошли до коры, воспринимаются как запахи, а все происходящее в лимбической системе остается - сокрытым.

Способностью взаимодействовать с лимбической системой обладают практически все запахи – информация от рецепторов каждый раз идет как в кору, так и в различные отделы лимбической системы. Феромоны реагируют с рецепторами и посылают в мозг сигналы, которые легко считываются подкоркой.

У рептилий и большинства млекопитающих в носовой полости есть еще одна вспомогательная полость - вомероназальный орган, или ВНО. Нервы, идущие от ВНО, несут импульсы во вспомогательную обонятельную луковицу, от которой импульсы следуют в подкорковые области мозга, в том числе в гипоталамус. У некоторых животных вход в полость ВНО располагается близко к границе ротовой и носовой полостей. Поэтому туда могут поступать как вещества, переносимые воздухом (обнюхивание), так и те, что поступают через рот.

Присоединение пахучих молекул к хеморецептивным белкам запускает каскад биохимических реакций, приводящих к возникновению потенциалов действия рецепторных клеток. После присоединения пахучих молекул к

рецепторам происходит активация G-белков, а затем аденилатциклазы, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, который активирует протеинкиназу. Ее фосфорилирующее действие на белки мембранных каналов для катионов приводит к открытию каналов, току катионов в клетку и деполяризации мембраны, являющейся рецепторным потенциалом первичного сенсорного нейрона. При деполяризации мембраны до критического уровня в сенсорном нейроне возникают потенциалы действия, служащие для передачи информации на следующий иерархический уровень обонятельной системы.

Еще одна разновидность G-белка в мембране хеморецепторных клеток связана с другим вторичным посредником - фосфолипазой. При ее активации образуется инозитол-3-фосфат, способствующий выходу из внутриклеточного депо ионов кальция, и диацилглицерат, активирующий протеинкиназу. Протеинкиназа фосфорилирует белки катионных каналов, определяя тем самым деполяризацию мембраны, а высокая концентрация ионов кальция повышает выделение химического медиатора сенсорным нейроном первого порядка.

Все первичные обонятельные нейроны имеют широкий спектр чувствительности и реагируют на многие пахучие вещества, в то же время разные рецепторные клетки отличаются индивидуальной чувствительностью к различным веществам (обонятельный профиль сенсорного нейрона). Каждый запах возбуждает одновременно большое количество рецепторов, индивидуальные особенности которых в совокупности создают неповторимую комбинацию, характерную именно для этого запаха. На этом, например, основана способность человека к различению сложных запахов, принадлежащих, например, двум разновидностям духов.

Применение феромонов. Феромоны нашли своё использование в сельском хозяйстве. В сочетании с ловушками разных типов, феромоны, приманивающие насекомых, позволяют уничтожать значительные количества вредителей. Также, распыление феромонов над охраняемыми сельскохозяйственными угодьями позволяет обмануть самцов вредителей и таким образом снизить популяцию вредных насекомых – ввиду того, что самцы, привлечённые более сильным синтетическим запахом, не смогут найти самку для спаривания. Многие феромоны насекомых ученые научились синтезировать искусственно.

Чаще всего при применении феромонов используются специальные, так называемые феромонные ловушки. При применении феромонных ловушек должны соблюдаться такие условия:

- состав синтезированного феромонного препарата должен соответствовать природному как по соотношению компонентов, так и по дозировке (большая дозировка препарата отпугивает насекомых);
- смесь феромонов должна помещаться в специальную препаративную форму – пористый субстрат (диспенсер), который помещается на стенки ловушки и из которого идет испарение, имитирующее испарение феромона из феромонной железы насекомого;

- конструкция ловушки должна учитывать природу и поведение насекомого;

- при разработке конструкции ловушек должна быть предусмотрена возможность накопления целевого объекта в ловушке и его изъятия, периодическая замена диспенсеров, наличие приспособлений для прикрепления или развешивания ловушек в лесу или в помещениях, где они применяются.

Применение феромонов для мониторинга распространения и плотности вредителей гораздо более эффективно, чем традиционные методы надзора. Для этого достаточно развешивание 1-2 ловушек на нескольких десятках (а иногда и сотен) га, что делает феромоны просто незаменимыми при организации надзора за опасными вредителями на огромной территории лесов.

РАЗДЕЛ 4 ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАВ

4.1 ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАВ

4.1.1 Сырье для получения БАВ. Методы получения БАВ. Количественное и качественное определение БАВ.

Сырье для получения БАВ

Растения являются продуцентами многих БАВ – соединений, способных оказывать влияние на биологические процессы в организме, к таким соединениям принадлежат *сердечные гликозиды, сапонины, стерины, каротиноиды, полифенолы, алкалоиды, витамины, хиноны, а также вещества, обладающие специфическим ароматом, вкусом и окраской.*

Биологически активные вещества принадлежат к продуктам вторичного обмена, которые называют вторичными метаболитами или вторичными продуктами биосинтеза. В настоящее время известно более 100000 вторичных метаболитов, продуцируемых растениями. Многие из них являются практически, экономически важными продуктами и используются в фармакологической, косметической, пищевой промышленности.

Из биологически активных веществ, входящих в состав живых организмов и участвующих в метаболических процессах, только концентрации углерода и кислорода регулируются в масштабе всей биосферы в целом. Эти биогены, называемые биологически глобально накапливаемыми, усваиваются живыми организмами из газовой части окружающей среды биосферы - атмосферы. Все остальные биогенные вещества усваиваются организмами из почвы или из водных растворов. Ввиду ограниченности возможностей горизонтального перемещения концентрации этих биогенов стабилизируются лишь в пределах отдельных локальных экосистем. Поэтому их называют *биологически локально накапливаемыми.*

Известно также сырье для получения биологически активного вещества, содержащее биологические объекты морского происхождения или их выделенные части с биологически активными компонентами преимущественно в виде коллалитина. Известен способ получения биологически активного вещества, включающий выделение препарата с биологической активностью из различных живых объектов или их элементов в присутствии активизирующих и стабилизирующих процесс добавок, отделение биологически активных компонентов от неиспользуемых, очистку и сушку отделенных компонентов до получения их концентрата. Известен также способ получения биологически активного вещества, включающий выделение препарата с коллагенолитической активностью из биологических объектов и/или их элементов в присутствии вспомогательных добавок, отделение биологически активных компонентов от неиспользуемых, очистку и сушку отделенных компонентов до получения их концентрата.

Недостатком известных биологически активных веществ, сырья и способов для их получения является неоптимальный их состав и не

использование всех возможностей при их изготовлении для наиболее полноценного применения веществ на практике.

Методы получения БАВ

Традиционные методы и их недостатки

Традиционные методы экстракции представляют собой большую группу методов выделения биологически активных веществ из растительного или животного сырья, известную с давних времен и приведшую впоследствии к созданию новых, передовых методов, использующих принципиально иные подходы. К традиционным методам экстракции относятся прессование (горячее и холодное), водно-паровая экстракция, экстракция различными растворителями. Среди современных методов можно отметить сверхкритическую, ультразвуковую и другие виды экстракции.

Несмотря на разнообразие, все способы экстрагирования можно разделить на статические и динамические. В статических способах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. Динамические методы предполагают постоянную смену либо экстрагента, либо экстрагента и сырья.

Известными и широко применяемыми статическими способами являются *мацерация и ремацерация*. Эти способы используются для приготовления экстрактов и настоек. На производстве густых и сухих экстрактов чаще применяются ремацерационные методы.

В настоящее время мацерация не отвечает требованиям интенсификации производства и используется только в редких случаях. Достоинством способа является простота метода и оборудования. К недостаткам можно отнести неполноту экстракции действующих веществ, большую продолжительность процесса, завышенное содержание балластных веществ в извлечениях (ВМС, пектины, слизи, белки и др.), трудоемкость (двойное прессование, промывка шрота).

Современные методы и их применение

В настоящее время прослеживается тенденция к изысканию и внедрению новых форм мацерации с максимальной динамизацией всех видов диффузии.

Примерами таких модификаций мацерации являются: вихревая экстракция (турбоэкстракция), акустическая экстракция, электроимпульсный и другие методы импульсной обработки сырья; центробежная экстракция, дробная мацерация и др. Турбоэкстракция часто осуществляется с использованием роторнопульсационной аппаратуры, где колебания (вибрация) частицы сырья наиболее выражены.

Метод вихревой экстракции (турбоэкстракции)

Метод вихревой экстракции (турбоэкстракции) позволил сократить до 5 мин. стадии экстрагирования действующих веществ корней горечавки, аира болотного, листьев красавки, коры хинного дерева.

Методом экстракции растительного сырья в турбулентном потоке экстрагента с одновременным измельчением сырья можно получить извлечения из свежих растений. К кинематическим способам – колебания

частицы в движущейся жидкости относится способ интенсификации процесса экстракции путем размола сырья в среде экстрагента с помощью шаровых мельниц. При применении этого способа время выделения основных биологически активных веществ из такого сырья, как трава мяты, пустырника, ландыша, корневища с корнями валерианы и др., сокращается до 1–3 ч по сравнению с 8–48 ч при существующих методах. Одним из недостатков способа получения извлечений с помощью шаровой мельницы является то, что при достаточно продолжительном ведении процесса (в 2–3 раза превышающем оптимальное) происходит адсорбция основных действующих веществ большой поверхностью измельченностью сырья.

Пульсационный метод

Для интенсификации процессов гомогенизации и перемешивания, растворения труднорастворимых веществ, ускорения стадии экстрагирования биологически активных соединений успешно применяются пульсационные методы обработки растительного сырья. Частота пульсаций в современных пульсационных пневматических установках лежит в пределах 20-300 колебаний в минуту. Интенсификация процесса при пульсации потока жидкости, протекающей через слой сырья, объясняется турбулизацией пограничного слоя, уменьшением его толщины, разрушением застойных зон в точке соприкосновения частиц.

Весьма перспективным в технологическом отношении оказался метод ускорения стадии экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного сырья с помощью электроимпульсных разрядов. Можно успешно интенсифицировать процесс экстрагирования, не нарушая целостности молекулы. Жидкости, обработанные электроимпульсным ударом, продолжительное время не поддаются микробиологической порче.

Высокочастотный и сверхвысокочастотный метод

Другими современными методами повышения эффективности экстракции биологически активных веществ из растительного сырья являются высокочастотная и сверхвысокочастотная обработка. Такая обработка сырья позволяет комплексно интенсифицировать технологические процессы путем улучшения качества готовой продукции, увеличения ее выхода, значительного сокращения производственных площадей, соблюдения необходимых санитарно-гигиенических условий обработки лекарственного сырья. Однако ВЧ и СВЧ нагрев должны быть включены в технологический процесс именно там, где возможен наибольший эффект: на стадии экстрагирования или упаривания жидкостей, получения густых и сухих экстрактов при сушке различного фармацевтического сырья (порошков, гранулятов, сыпучего растительного материала, различных полуфабрикатов, готовой продукции и т. д.), когда процессы в сравнении с традиционными могут быть ускорены в несколько раз. При электромагнитной обработке происходит одновременный нагрев всей массы обрабатываемого материала как в макро-, так и микрообъемах. Как правило, готовность ВЧ и СВЧ аппаратуры к работе достигается в течение 30-50 с, что

в условиях производства экономически выгодно благодаря сокращению энергозатрат.

Другим важным преимуществом высокочастотной обработки является то, что в отличие от традиционного теплообмена здесь нет необходимости создавать, например, при сушке лекарственного сырья, большие градиенты температур, влажности, давления. Кроме того, этот способ повышения экстракции способствует стерилизации получаемых извлечений. Следует отметить некоторые недостатки, присущие электромагнитному полю.

Эффективная глубина проникновения электромагнитных волн в обрабатываемый материал составляет 45–50 мм. При дальнейшем повышении толщины высушиваемого образца эффективность обработки снижается, что проявляется в увеличении длительности сушки.

Электрический метод

К электрическим способам обработки растительного сырья относят электроплазмолиз и электродиализ. Электроплазмолиз чаще всего используется для получения соков из растительного сырья при прессовом способе извлечения. Растительные ткани, особенно живые, ввиду наличия в них ионов, коллоидно-белковых веществ, способных электрически заряжаться, весьма быстро реагируют на внешнее воздействие, в том числе и на электрический ток. При обработке сырья электрическим током процесс разрушения протоплазмы происходит практически мгновенно. Ток в отличие от температурного плазмолиза не вызывает разрушения клеточных стенок, в результате чего в полученных извлечениях весьма мало пектина.

Электродиализ основан на диффузии электролитов через полупроницаемую пористую перегородку под действием электрического тока. В процессе электродиализа достигается изменение солевого состава основных частей жидкостей, содержащих биологически активные вещества.

При электродиализе не происходит изменения агрегатного состояния и фазового превращения системы, а вещества, входящие в обрабатываемые жидкости, остаются в нативном состоянии. Недостатком является длительность процесса.

Ультразвуковой метод

Широкое применение в фармации нашел ультразвук, используемый при растворении, получении эмульсий, суспензий, изготовлении микрогранул, стерилизации и фонофорезе, производстве ампул, т. е. там, где ультразвук непосредственно контактирует через жидкую фазу с молекулой вещества. Однако, при УЗ-воздействии, которые способны не только изменить конформационную структуру озвучиваемой молекулы, ее пространственную ориентацию и свойства, но и деформировать, рвать молекулярную цепочку на отдельные фрагменты. В этом отношении звукохимические эффекты, связанные с превращением энергии упругих колебаний ультразвука, являются одним из видов механохимических реакций.

Любой технологический процесс находит широкое применение в фармации, если он не нарушает химической устойчивости лекарственных веществ. С этой точки зрения ультразвуковые волны весьма специфичны.

Одни препараты под их действием теряют свои свойства, другие остаются нейтральными, третьи, наоборот, становятся терапевтически более активными. Таким образом, в растворе могут наблюдаться явления химической деполимеризации, образование новых макрорадикалов, гомогенизация обрывков и т. д.

Метод экстракции сжиженными газами

С увеличением времени озвучивания и интенсивности степень деструкции веществ увеличивается. Процесс разложения может быть приостановлен или замедлен в случае добавления стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов. В литературе часто встречаются публикации, посвященные экстракции сжиженными газами.

Обработка лекарственного и эфиромасличного растительного сырья сжиженными газами с целью извлечения отдельных компонентов в неизменном (нативном) виде относится к высокоэффективным технологическим процессам, обеспечивающим снижение трудовых затрат, улучшающим качество продукции и способствующим комплексному использованию сырьевых ресурсов и материалов. В фармации этот способ используют при получении высококачественных ароматизаторов, отдушек, биологически активных веществ, оригинальных лекарственных препаратов, различных продуктов и полуфабрикатов, предназначенных для дальнейшей переработки. Экстракционный процесс сжиженными газами проводится под большим статическим давлением, что в технологическом отношении весьма важно, так как при снятии давления уже в условиях нормальной температуры экстрагент быстро улетучивается из извлеченного и отработанного сырья. В результате остается сумма экстрагированных веществ, не нуждающихся в какой-либо дополнительной обработке.

Каждый из сжиженных газов характеризуется индивидуальными физикотермодинамическими свойствами, в том числе гидрофильными и олеофильными. Это создает возможность подобрать ряд сжиженных газов и вести экстракцию отдельных химических соединений из сырья растворителями, обладающими различной полярностью. Такое свойство сжиженных газов позволяет вводить в технологический процесс фазу селективной экстракции растворителем, способным формировать заданное количество экстракта, извлекать по мере надобности индивидуальные химические вещества, комплексы, классы соединений, не затрагивая оставшуюся в шроте сумму экстрактивных веществ.

Для извлечения биологически активных и других веществ наиболее часто применяют сжиженный углекислый газ. В химическом отношении сжиженный углекислый газ – прочное и инертное вещество, проявляющее химическую индифферентность по отношению к перерабатываемому сырью, извлекаемым веществам и конструкционным материалам аппаратуры. Кроме

того, он пожаро и взрывобезопасен. К сожалению, не все сжиженные газы обладают этими свойствами.

Количественный выход действующих веществ при извлечении сжиженными газами может достигать 88–98 %, что, как правило, выше, чем у других способов экстрагирования – мацерации, перколяции, отгонки паром и т. д. Сравнивая экстракты, полученные с помощью CO_2 , с экстрактами, полученными паровой отгонкой, можно отметить следующее. Как правило, экстракты, полученные экстрагированием CO_2 , имеют окраску более темных тонов с тенденцией к коричневому, меньшую плотность и показатель преломления, большее кислотное число, особенно экстракты из листьев, стеблей, корней и корневищ растений, что, по-видимому, связано с энзиматическими процессами, протекающими в сырье при нарушении процесса сушки или длительном хранении. В жиросодержащих фракциях экстрактов, полученных экстрагированием CO_2 , преобладают сложные эфиры и эфиры неглицеридного характера, поэтому отмечаются высокие значения эфирного числа экстрактов.

Процесс извлечения различных веществ из лекарственного сырья (в случае использования сжиженных газов) на основных технологических стадиях (экстракции и дистилляции) ведется при относительно низкой температуре. Это исключает окислительные процессы во время извлечения биологически активных веществ. Тем не менее, полученные экстракты за редким исключением все же не могут заменить уже существующие экстракты (густые или жидкие), широко используемые в практике химикофармацевтического и аптечного производства для изготовления стандартных лекарственных форм.

В извлечениях, полученных сжиженным газом, отсутствуют отдельные экстрактивные вещества и компоненты, придающие определенные вкусовые, органолептические, фармакологические свойства – качества, отличающие один лекарственный препарат от другого. Будучи разведенными спиртом или водно-спиртовыми растворами, такие экстракты нередко приобретают специфический запах и вкус. Это объясняется тем, что каждый из сжиженных газов в отдельности обладает характерной особенностью.

Как известно, после экстрагирования, например, углекислотой, в шроте сохраняются почти все водорастворимые вещества. Основная масса экстрактов из лекарственного сырья, полученных с помощью сжиженных газов, оказывает губительное влияние на жизнедеятельность микроорганизмов. Выявленные антибактериальные свойства экстрактов, полученных экстракцией сжиженным CO_2 , открывают новые возможности их использования как природных консервантов, особенно для жидких лекарственных форм, предназначенных для длительного хранения. Подбирая композиции экстрактов, можно на длительное время блокировать развитие микрофлоры в жидкостях. Получение экстрактов с помощью сжиженных газов выгодно экономически, так как этот способ дает возможность производить достаточно концентрированные препараты с относительно небольшой стоимостью.

Количественное и качественное определение БАВ

Качественный определение. Для установления подлинности лекарственного растительного сырья используют простейшие качественные реакции и хроматографические пробы на действующие и сопутствующие вещества, основанные на их свойствах.

По технике выполнения и характеру получаемых результатов химические реакции делят на несколько групп:

- качественные реакции;
- микрохимические реакции;
- гистохимические реакции;
- микросублимация.

Качественные реакции.

I. Качественные реакции выполняют на сухом сырье с такими видами сырья: коры дуба, калины, крушины, корневища бадана, корневища и корни девясила, корни одуванчика, алтея, женьшеня, барбариса, цветки липы, семена льна, склероции спорыньи (всего по существующей НД - для 12 видов сырья).

II. В основном качественные реакции проводят с извлечением из лекарственного растительного сырья. Исходя из свойств биологически активных веществ, их извлекают из сырья водой, спиртом различной концентрации или органическим растворителем, реже с добавлением щелочи или кислоты.

Водное извлечение готовят из сырья, содержащего гликозиды: полисахариды, сапонины, фенологликозиды, антрагликозиды, дубильные вещества. Подкисленной водой извлекают из сырья алкалоиды в виде солей.

Большую группу биологически активных веществ извлекают этиловым и метиловым спиртом различной концентрации (сердечные гликозиды, кумарины, лигнаны, флавоноиды).

Если реакция достаточно специфична и чувствительна, то ее проводят с неочищенным извлечением из сырья.

Часто проведению реакции мешают сопутствующие вещества (белки, амины, стерин, хлорофилл), в этом случае используют очищенное извлечение (например, из сырья, содержащего сердечные гликозиды, кумарины, алкалоиды, фенологликозиды, лигнаны).

Очищают извлечение осаждением сопутствующих веществ раствором ацетата свинца и сульфата натрия или используют прием смены растворителей, либо метод распределительной хроматографии.

Микрохимические реакции. Микрохимические реакции проводят обычно одновременно с микроскопическим анализом, наблюдая результаты под микроскопом:

- 1) на эфирное и жирное масло с раствором Судан III;
- 2) на одревесневшие лигнифицированные элементы с раствором флорог-люцина и 25% раствором серной кислоты или конц. хлористоводородной кислоты. На кору дуба (порошок) проводят реакцию с

железоаммонийными квасцами, результат реакции изучают под микроскопом.

Гистохимические реакции. Гистохимические реакции – это такие реакции, с помощью которых можно выявить те или иные соединения непосредственно в клетках или структурах, где они локализируются.

По ГФ-Х1 гистохимические реакции проводят на слизь с раствором туши в корнях алтея и семенах льна.

Микросублимация. Микросублимация – непосредственное выделение из сухого растительного материала веществ, которые легко возгоняются при нагревании. Полученный сублимат исследуют под микроскопом, затем проводят микрохимическую реакцию с соответствующим реактивом (ГФ-Х1 – кора крушины).

Хроматографический анализ. Для разделения многокомпонентных смесей, какими являются извлечения из сырья, для очистки и идентификации соединений используют хроматографию.

По механизму, лежащему в основе разделения, различают адсорбционную, распределительную, ионообменную и газожидкостную хроматографию. Чаще используют распределительную восходящую хроматографию на бумаге и в тонком слое сорбента – силикагель, окись алюминия, различные полимеры (неподвижная фаза). В качестве подвижной фазы используют систему растворителей. Для эффективного разделения имеет значение подбор компонентов подвижной фазы.

Руководствуются элюотропным рядом растворителей по Шталю (гексан, гептан, циклогексан, четыреххлористый углерод, бензол, хлороформ, эфир, этилацетат, пиридин, ацетон, этанол, метанол, вода). Растворители расположены в порядке возрастания полярности.

При хроматографировании анализируемые вещества образуют на бумаге или пластинке зоны или пятна, которые обнаруживают по их свечению в ультрафиолетовом свете. В зависимости от химической природы вещества будет наблюдаться характерная флюоресценция. Достоверность идентификации сырья методом хроматографии повышается, если полученную хроматограмму проявить хромогенными реактивами. Используют реактивы для качественных реакций, которые дают специфические, устойчивые окраски.

Методом хроматографии на бумаге подтверждают подлинность сырья, содержащего флавоноиды (трава череды, листья вахты трехлистной, корни стальника), алкалоиды, антраценпроизводные, кумарины.

В тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол» идентифицируют сапонины (корни аралии и женьшеня), флавоноиды (трава хвоща полевого, цветки и плоды боярышника), фенологликозиды (корневища и корни родиолы розовой), витамины (листья крапивы, кора калины), лигнаны, иридоиды.

Широко используют все методы хроматографии в научно - исследовательских целях для выделения и анализа всех биологически активных веществ лекарственных растений.

Количественное определение. Методики определения количественного содержания действующих веществ описаны в соответствующей частной нормативной документации. Выбор метода зависит от физических и химических свойств БАВ. Используют гравиметрические (весовые), титриметрические (объемные) и физико-химические (инструментальные) методы анализа.

Гравиметрические (весовые) методы основаны на избирательной различной растворимости биологически активных веществ в воде и неполярных органических растворителях. Применяют для сырья, содержащего гликозиды, например, полисахариды (хорошо растворимы в воде и нерастворимы в крепких спиртах – осаждаются 95% этанолом), сапонины (растворимы в метиловом спирте и не растворимы в диэтиловом эфире и ацетоне); лигнаны, дубильные вещества (осаждение желатином, солями тяжелых металлов или адсорбция кожным порошком); алкалоиды, выделяемые в виде солей или в виде оснований.

Методы просты в исполнении, но длительны, т. к. выделившийся осадок отделяют фильтрованием или центрифугированием, высушивают и доводят до постоянной массы. Кроме того, метод дает завышенные результаты, потому что, вместе с БАВ осаждаются и сопутствующие вещества. Но для некоторых видов сырья, например, содержащего полисахариды, этот метод наиболее специфичен.

Титриметрические (объемные) методы основаны на химических свойствах биологически активных веществ:

1. На их способности легко окисляться:

- перманганатом калия (дубильные вещества);
- раствором йода (простые фенольные соединения - арбутин);
- 2,6-дихлорфенолиндофеолятом натрия (аскорбиновая кислота).

2. На основных свойствах основаны титриметрические методы определения алкалоидов. Алкалоиды ведут себя как основания и могут быть определены путем:

- прямого титрования (например, сырье анабазиса, софоры толстоплодной, чилибухи);

- обратного титрования (сырье белены, дурмана, красавки, трава термопсиса, корневища с корнями чемерицы) растворами кислот.

Слабые основания определяют методом кислотно-основного титрования и в неводных средах, где титрантом служит хлорная кислота. Точку эквивалентности устанавливают по индикатору или потенциометрически (ГФ-Х1 – трава чистотела – метод неводного потенциометрического титрования).

Титриметрические методы экономичны, быстры в исполнении, но недостаточно точны и дают завышенные результаты. С их помощью можно определить только сумму биологически активных веществ.

Физико-химические методы. Наиболее точны и высокочувствительны фотометрические методы (фотоколориметрия и спектрофотометрия), основанные на измерении количества света, поглощенного веществом,

суммой веществ или комплексом вещества в видимой, ультрафиолетовой и инфракрасной области спектра. Используют фотометрические методы для определения почти всех групп биологически активных веществ (сердечные гликозиды, экидистероны, сапонины, кумарины, хромоны, лигнаны, флавоноиды, антраценпроизводные, дубильные вещества, алкалоиды, каротиноиды).

Фотоэлектроколориметрические методы основаны на измерении степени поглощения немонахроматического (полихроматического) света на довольно широком участке спектра окрашенных растворов с помощью фотоэлектроколориметра. Для получения окрашенных соединений используют реактивы, дающие яркие, устойчивые окраски; на флавоноиды, кумарины, фенологликозиды проводят реакцию образования азокрасителя с диазотированными сульфаниламидами.

Для анализа алкалоидов используют частные цветные реакции, основанные на окислении, конденсации и дегидратации алкалоидов концентрированными кислотами (коробочки мака, трава мачка желтого). Антраценпроизводные дают вишнево-красное окрашивание со щелочами (кора крушины, корни ревеня, корневища и корни марены красильной).

Спектрофотометрические методы основаны на способности веществ и их окрашенных продуктов реакции избирательно поглощать монохроматический свет в определенной области спектра. Такими свойствами обладают флавоноиды, кумарины, антраценпроизводные, сапонины, индивидуальные алкалоиды, экидистероны. Измерение проводят с помощью спектрофотометра. Для большинства видов сырья, содержащих флавоноиды, измеряют:

- собственное поглощение суммы флавоноидов (цветки бессмертника, цветки пижмы);

- поглощение окрашенного комплекса с алюминия хлоридом (трава горца перечного, горца птичьего, зверобоя, листья сумаха, скумпии).

Для сырья, содержащего антраценпроизводные, используют реакцию со щелочью (листья сенны). Для сырья, содержащего фенологликозиды, используют реакцию диазо-тирования (корневища и корни родиолы розовой).

Наиболее точными являются хроматоспектрофотометрические методы, основанные на разделении веществ при помощи хроматографии с последующим их определением спектрофотометрически. Можно определять количественное содержание как суммы, так и индивидуальных веществ. Применяют для определения индивидуальных алкалоидов (цитизин в траве термопсиса очередноцветкового, берберин в корнях барбариса), флавоноидов (плоды и цветки боярышника, трава сушеницы), кумаринов (плоды амми большой), ксантонов (трава золототысячника), ланатозидов в сырье наперстянки шерстистой.

Реже для анализа лекарственного растительного сырья применяется флюорометрия, полярография, денситометрия, амперометрия, кондуктометрия.

4.1.2 Лекарственные средства на основе биологически активных соединений. Биологически активные добавки к пище (БАДы)

Жизнедеятельность организма обеспечивается двумя процессами - ассимиляцией и диссимиляцией, в основе которых лежит обмен веществ между внутренней и внешней средой. Для нормального течения обменных процессов необходимо поддерживать постоянство химического состава и физико-химических свойств внутренней среды организма. Оно зависит от определенных факторов, среди которых важное место занимают биологически активные вещества, поступающие с пищей (витамины, ферменты, минеральные соли, микроэлементы и др.) и осуществляющие гармоническую взаимосвязь и взаимозависимость всех физиологических и биохимических процессов в организме.

Переваривание и усвоение пищевых продуктов происходит при участии ферментов. Синтез и распад белков, нуклеиновых кислот, липидов, гормонов и других веществ в тканях организма представляет собой также совокупность ферментативных реакций. Впрочем, и любое функциональное проявление живого организма тоже непосредственно связаны с действием соответствующих ферментных систем. Их значение для человеческого организма не ограничивается рамками нормальной физиологии. В основе многих заболеваний человека лежат нарушения ферментативных процессов.

Витамины могут быть отнесены к группе биологически активных соединений, оказывающих свое действие на обмен веществ в ничтожных концентрациях. Они повышают устойчивость организма к различным экстремальным факторам и инфекционным заболеваниям, способствуют обезвреживанию и выведению токсических веществ и т.д.

Гормоны – это продукты внутренней секреции, которые вырабатываются специальными железами или отдельными клетками, выделяются в кровь и разносятся по всему организму вызывая определенный биологический эффект.

Нормализуя, регулируя все жизненные функции, биологически активные вещества оказывают также эффективное лечебное действие.

Биологически активные вещества (БАВ) - химические вещества, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определённым группам живых организмов или к отдельным группам их клеток. В настоящий момент сложилось мнение, что биологически активные вещества очень важны, но выполняют лишь частные, вспомогательные функции. Это ошибочное мнение обязано своим появлением тому, что в специальной и научно-популярной литературе функции каждого БАВ рассматривались в отдельности друг от друга. Этому содействовал и преимущественный акцент на специфических функциях микронутриентов.

Лекарственные средства на основе биологически активных соединений

Биологически активные вещества (БАВ), которые содержатся в растениях, обуславливают терапевтическую эффективность лекарственных

препаратов, созданных из веществ растительного происхождения. Основные биологически активные вещества лекарственных растений – это алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, органические кислоты, антибиотики, кумарины, пектиновые вещества, флавоноиды и дубильные вещества.

Алкалоиды – сложные органические азотсодержащие соединения, преимущественно растительного происхождения. Основания алкалоидов, как правило, нерастворимы в воде, с кислотами же образуют хорошо растворимые в воде соли. Из водных растворов алкалоиды осаждаются дубильными веществами, солями тяжелых металлов, йодом, некоторыми другими химическими соединениями, и поэтому несовместимы с ними в лекарствах.

В различных видах растений количество алкалоидов неодинаково и колеблется в зависимости от времени года и места произрастания. На вкус алкалоиды горькие, некоторые из них ядовиты. Богаты алкалоидами растения семейства пасленовых и маковых.

Алкалоиды обладают очень высокой физиологической активностью, и поэтому в малых дозах являются сильнодействующими лекарствами различного действия. Источники биологически активных веществ содержат, как правило, не один, а несколько алкалоидов, часто различного действия, но в количественном отношении преобладает один из них, что обуславливает преимущественный характер эффективности применения лекарственного растения и суммарных препаратов из него.

Гликозиды – органические соединения из растений, обладающие разнообразным действием. Их молекулы состоят из двух частей: не сахаристой – генина (агликона) и сахаристой – гликона. Под влиянием ферментов или при кипячении с разбавленными кислотами гликозиды расщепляются. Гликозиды – обычно бесцветные кристаллические вещества горького вкуса, растворимые в воде и разбавленном этиловом спирте. Различают сердечные, горькие, потогонные гликозиды, сапонины, антрагликозиды, фенологликозиды и др.

Дубильные вещества (таниды) – это высокомолекулярные полифенолы, получившие свое название благодаря способности вызывать дубление шкур животных вследствие химического взаимодействия фенольных групп растительного полимера с молекулами коллагена. Они обладают выраженными противовоспалительными свойствами, которые основаны на образовании защитной пленки белка полифенола. Применяются в комплексном лечении инфекционных заболеваний, токсикоинфекциях, бытовых и производственных интоксикациях. Таниды растворимы в воде и спирте, они осаждают слизи, белки, клеевые вещества, алкалоиды, отчего несовместимы с ними в лекарствах. С белками они образуют нерастворимые в воде альбумины, на чем основано их применение в медицине (бактерицидное, противовоспалительное действие). Источником природных дубильных веществ являются древесина дуба, каштана, корневища лапчатки, плоды черники, черемухи и др.

Кумарины – природные соединения, в основе химического строения

которых лежит кумарин или изокумарин. Сюда также относят фурукумарины и пиранокумарины. Кумарины характерны в основном для растений семейства зонтичных, рутовых и бобовых, в которых они находятся преимущественно в свободном виде и очень редко в форме гликозидов. Выделены и изучены они в последние десятилетия, причем к настоящему времени известно около 1000 природных кумариновых производных. Большинство это кристаллические вещества, реже жидкости. Они нерастворимы в воде, растворяются только в органических растворителях, лишены запаха. Сам же кумарин обладает приятным запахом сена.

В зависимости от химического строения кумарины обладают различной физиологической активностью: одни проявляют спазмолитическое действие, другие – противовоспалительное, капилляроукрепляющее, успокаивающее, мочегонное, противоглистное, обезболивающее, противомикробное и иные действия. Некоторые из них стимулируют функции центральной нервной системы, понижают уровень холестерина в крови, препятствуют образованию тромбов в кровеносных сосудах и способствуют их растворению.

Органические кислоты – являются промежуточными продуктами окисления и гидролиза углеводов, жиров и полипептидов. Они содержатся в свободном состоянии или в виде солей, эфиров. Наиболее широко распространены яблочная, лимонная, щавелевая и др. Они нередко обладают антисептическими (ромашка, ива, таволга), противовоспалительными (подорожник, мать-и-мачеха) свойствами.

Пектиновые вещества – это углеводные полимеры, состоящие из остатков урановых кислот и моносахаридов. С органическими кислотами и сахарами они образуют студневидную массу (желируют). Это свойство широко используется в кондитерской промышленности при производстве мармелада, зефира и пастилы. Пектины практически не перевариваются в пищеварительном тракте, образуют нерастворимые комплексы и выводятся из организма. Эта способность пектинов объясняет и их радиозащитные свойства, что важно для больных, проживающих в зонах с повышенным радиационным фоном. При продолжительном употреблении пектинов происходит интенсивное выведение радионуклидов и тяжелых металлов из организма. Кроме того, пектиновые вещества угнетают гнилостную микрофлору кишечника, тормозят всасывание холестерина и способствуют выведению его из организма. Пектинами богаты плоды клюквы, черной смородины, яблоки и др.

Флавоноиды – фенольные химические соединения, чаще желтого цвета, с выраженными Р-витаминными свойствами. Благодаря их влиянию уменьшается проницаемость и повышается прочность стенок капилляров. Фармакологические свойства флавоноидов, влияющие на сосуды, осуществляются с участием аскорбиновой кислоты. Капилляроукрепляющее действие свойственно различным группам фенольных соединений, но более выражено у катехинов, лейкоантоцианов и антоцианов.

Флавоноиды широко распространены в растительном мире. Особенно

богаты ими листья гречихи, цветочные бутоны софоры японской, листья и плоды черной смородины, аронии (черноплодной рябины), черной бузины, рябины обыкновенной, трава зверобоя, плоды облепихи, семена конского каштана, листья крапивы, трава фиалки трехцветной и др.

Эфирные масла – летучие ароматные жидкости сложного органического состава. Они синтезируются в растениях и представляют собой терпеноиды. Приятный запах ландыша, жасмина, розы, сирени, мяты, укропа и других растений связан с наличием эфирных масел. Эфирные масла по внешним свойствам похожи на жирные кислоты, хотя по химическому составу ничего общего с ними не имеют. Содержание эфирных масел у разных видов растений неодинаково. Масла плохо растворяются в воде, но значительно лучше в эфире, хлороформе и этиловом спирте. Эфирные масла нестойки и очень чувствительны к повышению температуры. Поэтому особое внимание следует уделять сбору, сушке и хранению эфиромасличных растений. Некоторые эфирные масла обладают противомикробными (мята, шалфей, береза, полынь, можжевельник), транквилизирующими, седативными (мята, лаванда, укроп, фенхель, кориандр) свойствами.

Биологически активные добавки к пище

Биологически активные добавки к пище (БАД) - вещества природного происхождения, которые нормализуют баланс питательных веществ, способствуют поддержанию здоровья (профилактика заболеваний) и ускоряют процесс выздоровления. В известной степени появление таких добавок явилось результатом, с одной стороны, эволюции взглядов общества на здоровье человека, а с другой стороны - накопления знаний и технологий, необходимых для глубокого, всестороннего изучения всех возможностей природных источников, выделения и усовершенствования многих средств природного происхождения.

Многие БАДы содержат вещества адаптогенного и тонизирующего действия, которые стимулируют защитные силы организма, повышают общую устойчивость и жизненный тонус, физическую и умственную работоспособность, уменьшают отрицательное воздействие окружающей среды и стрессы. Такими свойствами обладают вытяжки из различных растений (аралия, левзея, лимонник, заманиха, элеутерококк, женьшень и др.), органов животных, эликсиры и бальзамы из лекарственных трав, цветочная пыльца, прополис, маточное молочко, мумие. В пищевых добавках вышеперечисленные компоненты содержатся, как правило, в комплексе с витаминами, минералами, пищевыми волокнами (клетчаткой) и другими веществами. Состав и соотношение этих компонентов значительно варьируют в зависимости от целей применения.

Широкое использование в составе многих БАДов находят морские водоросли – спирулина, ламинария, фукус, аскофиллум, хлорелла. Эти продукты служат прекрасным источником растительного легко усвояемого белка. Кроме того, они богаты витаминами, аминокислотами, микроэлементами, ненасыщенными жирными кислотами. Водоросли ускоряют выведение радионуклидов, солей тяжелых металлов, токсических

веществ из организма, очищая его и задерживая процессы старения, стимулируют иммунитет. Они применяются и для профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, астмы и аллергических реакций, способствуют нормализации функции щитовидной железы (т.к. богаты йодом), устранению воспалительных процессов в ЖКТ.

Большую роль в позитивном действии БАДов играют пищевые волокна, входящие в состав растительной пищи. Основными видами пищевых волокон являются целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, лигнин. Они не усваиваются организмом, но придают ощущение сытости, поэтому их часто включают в состав диет, направленных на уменьшение массы тела. В рационе человека должно присутствовать не менее 30–50 г пищевых волокон в сутки. Современная технология обработки сырья при изготовлении многих продуктов ведет к разрушению пищевых волокон, и с пищей их поступает недостаточно. А они необходимы не только для того, чтобы чувствовать себя сытым. Пищевые волокна способствуют понижению уровня холестерина и стабилизации содержания глюкозы в крови, нормализуют работу ЖКТ, являются прекрасным сорбентом для шлаков, солей тяжелых металлов и других чужеродных веществ. Их применяют для профилактики рака прямой кишки, сахарного диабета, запора, геморроя, ожирения. Важнейшими натуральными источниками пищевых волокон являются отруби (пшеничные, рисовые, овсяные), верхняя часть оболочки овощей и фруктов. В БАДах часто применяют МКЦ, полученную путем тщательной переработки хлопковой целлюлозы. Ряд БАДов содержит комплексы МКЦ с адаптогенами или источниками витаминов (например, плоды шиповника). МКЦ широко используется также и в фармацевтической промышленности в качестве наполнителя, не оказывающего терапевтического эффекта для таблеток.

В состав БАДов, применяемых для очищения организма от шлаков и чужеродных веществ, наряду с различными видами пищевых волокон, включают цеолиты – минералы, обогащенные микроэлементами. Цеолиты – хорошие сорбенты и выводят из организма низкомолекулярные вредные соединения при отравлениях (метан, сероводород, аммиак, токсины и др.), а также избыток ионов металлов. С другой стороны, из цеолитов выделяются микроэлементы, в которых организм испытывает недостаток.

Эффективным БАДом являются пивные дрожжи, содержащие комплекс витаминов (особенно группы В), микроэлементов, низкомолекулярных биологически активных веществ, в теле человека легко усвояемых белков. Они нормализуют пищеварение и обмен веществ, активируют иммунную систему, способствуют поддержанию высокой физической и умственной работоспособности, выведению из организма тяжелых металлов, радионуклидов, вредных химических соединений. Применяют их и при витаминной недостаточности, белковом голодании, пониженной сопротивляемости инфекциям, малокровии, после перенесенных операций и заболеваний, для профилактики опухолей в экологически неблагоприятных районах.

Пивные дрожжи служат хорошим источником лецитина, строительного

материала для клеточных мембран, в теле человека всех мышечных и нервных клеток. Источником лецитина являются также соя, яичные желтки, зерновые, бобовые культуры, рыба, пшеничные зародыши.

Большую группу БАДов составляют лечебно-профилактические чаи. По эффекту многие лечебно-профилактические чаи приближаются к лекарственным препаратам, изготавливаемым из растительного сырья. Китайская и тибетская народная медицина подарили нам много рецептов лечебно-профилактических чаев. В их состав входят лекарственные растения (экстракты, семена, цветки, плоды, листья, корни, кора), морепродукты и даже такие экзотические компоненты как желчь змей, жемчуг и так далее. Виды, число и соотношение компонентов лечебно-профилактических чаев определяются их назначением. Различают лечебно-профилактические чаи для нормализации пищеварения и обмена веществ, очищения организма от шлаков и чужеродных веществ, профилактики различных заболеваний, понижения массы тела, общеукрепляющие и тонизирующие.

4.1.3 Применение БАДов при тяжелых физических нагрузках, в спортивной медицине. Представление о гомеопатических препаратах

Спортивное питание и биологически активные добавки широко распространены как в популяции в целом, так и в спорте, включая массовый спорт и спорт высших достижений. БАД может обеспечить спортсмена дополнительной энергией и необходимыми питательными веществами. Но зачастую те же самые БАД могут навредить ему, особенно в тех случаях, когда становятся причиной нарушения антидопинговых правил, когда страдает не только здоровье спортсмена, эффективность подготовки, но и его репутация.

Влияние БАД на различные стороны подготовки и здоровье спортсмена зависит не только от их состава, но также от индивидуальных генетических особенностей каждого спортсмена, его микробиома (суммы геномов микробиоты) и диетических привычек. Индивидуальные особенности питания способны влиять на экспрессию генов и на микробиоту (совокупность микроорганизмов отдельных органов и систем человека), что, в свою очередь, может влиять на ответ организма на принимаемые БАД. В то время как вариации генома между отдельными людьми составляют менее 0,01%, вариации микробиоты являются гораздо более значимыми - 80-90%. Последние данные свидетельствуют о том, что оба эти фактора могут влиять на подготовку спортсмена.

Основные причины применения БАД спортсменами:

1. Для предупреждения или устранения дефицита питательных веществ;
2. БАД и спортивное питание, используемые для получения энергии и питательных веществ в наиболее удобной форме;
3. БАД, влияющие на эффективность выступления;
4. БАД, косвенно влияющие на повышение эффективности выступления.

Влияние спортивной специализации на применение БАД.

Циклические виды спорта требуют преимущественного проявления выносливости. Главной функциональной системой являются кардиореспираторная (сердечно-сосудистая и дыхательная системы), обеспечивающей - нервно-мышечный аппарат. Из фармакологических средств, в первую очередь, необходимы источники энергии: макроэргические фосфаты, гликоген и глюкоза, метаболиты цикла Кребса, а также средства пластического действия, витаминно-минеральные комплексы.

Сложнокоординационные виды спорта основаны на тончайших элементах движения, что требует значительной выдержки и внимания, а также на сочетании динамичного режима работы одних мышц со статическими усилиями других (гимнастика спортивная и художественная, прыжки в воду, синхронное плавание, фигурное катание). Большое значение имеет повышение психической устойчивости с помощью растительных препаратов успокаивающего действия (валериана, боярышник без спиртовых компонентов, Пикамилон), использование ноотропных препаратов, витаминных комплексов, продуктов, содержащих большое количество энергетических субстратов (печень, яичный желток, морепродукты, продукты пчеловодства, сливочное и растительные масла и т.д.).

Игровые виды спорта, или спортивные игры (бадминтон, футбол, гандбол) характеризуются большой физической и нервно-психологической нагрузкой, наличием сложнокоординационных движений, элементов единоборства на фоне интенсивного игрового мышления при значительной нагрузке на верхние и нижние конечности, а также постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха. Главной функциональной системой является кардиореспираторная, обеспечивающими - нервно-мышечный аппарат, зрительный анализатор, а также оперативное игровое мышление. Задачи фармакологического обеспечения связаны с коррекцией процессов восстановления, компенсации энергии, улучшения обменных процессов в головном мозге с помощью витаминных комплексов, ноотропных препаратов, адаптогенов растительного и животного происхождения, а также антиоксидантов.

Технические виды спорта (авто- и мотогонки, парусный спорт, бобслей). Данные виды не отличаются физическими сверхнагрузками, однако нервное напряжение находится на грани возможностей, поэтому в первую очередь здесь необходимо повышение психической устойчивости и прием ноотропов.

Для ускорения восстановления после напряженной тренировочной и соревновательной деятельности принимают: ZMA, Секретог-1, Энергомакс Рейши-Витаминный/Микроэлементы, Энергомакс Рейши Омега-3, Энергомакс Карнимин.

Негативные эффекты

Причины негативных эффектов при приеме БАД могут быть различными, включая недостаточную безопасность и фальсифицированный состав, а также неправильное применение их спортсменами. К последнему

можно отнести беспорядочный прием и дублирование БАД без внимания к общей дозе ингредиентов или возможному взаимодействию составных частей разных добавок. Даже наиболее распространенные БАД могут иметь негативные эффекты, особенно когда используются бессистемно. Например, применение добавок, содержащих железо, спортсменами, у которых нет его дефицита, может привести к рвоте, диарее, абдоминальным болям, развитию гемахроматоза и патологии печени. Бикарбонаты способны стать причиной желудочно-кишечных нарушений, если их принимать в больших количествах, иногда даже в дозах, повышающих эффективность подготовки. Это иногда может навредить, а не помочь спортсмену, а также нивелировать эффект от употребления других субстанций, принимаемых одновременно.

Некоторые компоненты БАД способны вызывать нарушения здоровья, но их трудно бывает сопоставить с приемом добавок, и прием прекращается только после повторных нарушений или появлении похожих проблем у других потребителей. Например, целый ряд продуктов, содержавших гидроцитриновую кислоту, были изъяты из продажи, но только после того, как их применение было сопоставлено со случаями токсического поражения печени, сердечно-сосудистыми проблемами и судорогами.

Самой большой проблемой для спортсменов, подлежащих тестированию в соответствии с требованиями антидопинговых организаций, является опасность присутствия в БАД запрещенных субстанций, что может привести к нарушению антидопинговых правил. Спортсмены, которые используют, намереваются использовать или хранят БАД, содержащие субстанции из запрещенного списка, рискуют подвергнуться длительной дисквалификации. Это же касается тренеров, врачей, менеджеров, если они рекомендуют или назначают эти БАД спортсменам.

Причины, по которым спортсмен может принять запрещенную субстанцию вместе с БАД, различны. В ряде случаев он не удосуживается прочитать этикетку на добавке, чтобы выявить запрещенную субстанцию. Многие спортсмены полагают, что БАД являются «натуральными» продуктами и жестко контролируются, поэтому безопасны. Другие сталкиваются с большим количеством химических наименований запрещенных субстанций в запрещенном списке и не в состоянии выявить их на этикетке.

Независимо от того, принял ли спортсмен БАД, содержащий запрещенную субстанцию, преднамеренно или случайно, правило строгой ответственности означает, что в любом случае будет зарегистрировано нарушение антидопинговых правил, что влечет за собой возврат завоеванных медалей, премиальных, отмену установленных рекордов, а также постоянное или временное отстранение от тренировок и соревнований.

Тем не менее, нужно иметь в виду, что самые обычные БАД, содержащие витамин С, мультивитамины и минералы, могут также включать в себя запрещенные субстанции. Перечень запрещенных веществ, которые могут быть обнаружены в качестве незадекларированных на этикетке, включает субстанции из различных разделов Запрещенного списка, в том

числе стимуляторы, анаболические агенты, селективные модуляторы андрогенных рецепторов, диуретики, бета-2-агонисты и средства, подавляющие аппетит.

Представление о гомеопатических препаратах

Гомеопатический препарат, по сути, нельзя отнести к лекарствам в общепринятом понимании, поскольку у него отсутствует конкретное выраженное воздействие. Так, гомеопатические лекарства не являются антисептиками, анальгетиками, бактериостатиками и т. д., однако воздействуют они при этом на весь организм в целом, а не на какой-то конкретный орган или систему органов.

Сырье для изготовления гомеопатических препаратов может быть только натурального происхождения – растительного, животного или минерального, что в корне отличает эту группу препаратов от лекарств традиционной медицины. На сегодня существует несколько тысяч наименований гомеопатических препаратов, и подавляющая их часть производится на ботаническом сырье – цветках, корнях, плодах и листьях самых разных растений. Некоторые лекарства в гомеопатии производят из животных ядов – например, змеиного, пчелиного, паучьего и т. Д.

Главным плюсом таких препаратов сторонники гомеопатии называют их полную безопасность для организма и отсутствие каких-либо побочных эффектов.

Самая распространенная форма выпуска гомеопатических препаратов – это небольшие гранулы, шарики из лактозы, пропитанной самим лечебным веществом. Важное правило при приеме таких лекарств – их не следует брать руками из упаковки, можно только ложкой, чтобы не нарушить чистоту лекарства. Поскольку дозировка лечящего компонента в гомеопатическом препарате очень маленькая, правило сохранения чистоты гранул – одно из основных.

Нельзя принимать лекарство во время еды: либо за полчаса до принятия пищи, либо спустя час после трапезы. Если просто проглотить или разжевать гомеопатическую гранулу, ее эффективность может быть полностью нейтрализована в пищеварительном тракте. Именно поэтому препарат следует именно рассасывать.

Если назначены два гомеопатических препарата, ни в коем случае нельзя производить их прием одновременно – следует делать перерывы между приемами одного и второго продолжительностью не менее часа.

В последние десятилетия наибольшее внимание в фармацевтической промышленности уделяется разработке лекарственных средств на основе биологически активных веществ, которые участвуют в процессах жизнедеятельности человека.

Методы извлечения БАВ из растительного сырья являются основным вопросом при разработке и изготовлении БАД к пище на основе растительного сырья. От реализации отработанной технологии зависит количество извлекаемых из сырья БАВ и их состав, себестоимость полученной субстанции и соответственно изготовленного на ее основе

препарата.

Наиболее широко распространённым в настоящее время современным методом анализа растительного сырья относятся хроматографические методы и методы фотометрического анализа. Важнейшей особенностью этих методов является объективность оценки количественного содержания фармакологически активных веществ, что, в свою очередь, определяет качество растительного сырья

Известно, что БАДы (биологически активные добавки) помогают организму провести самонастройку и устранить нарушения, приводящие к развитию того или иного заболевания. БАДы не работают вместо регуляторных систем организма, а устраняют дефицит или избыток каких-либо соединений в организме человека.

Существенно расширить арсенал средств и возможностей лечения БАВами может введение в терапию различных натуротерапевтических методов, в частности гомеопатического метода лечения. При этом наибольшего эффекта от гомеопатических средств, можно добиться активно включая их в комплекс обычных терапевтических мероприятий, а не противопоставляя их друг другу, как это происходит довольно часто.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ

1. Витамины.
2. Ферменты.
3. Полисахариды.
4. Различные биологически активные соединения.
5. Практическое использование БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Коваленко, Л. &. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. &. Коваленко. – 5-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 232 с.
2. Промышленное производство биологически активных веществ : учебное пособие / А. Ю. Просеков, О. В. Кригер, Л. С. Дышлюк, Л. К. Асякина. – Кемерово : КемГУ, 2020. – 82 с.
3. Сальников, Д. С. Химия биологически активных веществ : учебное пособие / Д. С. Сальников, Е. В. Кудрик, С. В. Макаров. – Иваново : ИГХТУ, 2019. – 92 с.
4. Чиркин, А.А. Биохимия / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 431 с.

Дополнительная литература

5. Сушкова, В.И. Безотходная конверсия растительного сырья в биологически активные вещества : производственно-практическое издание / В.И. Сушкова, Г.И. Воробьева, [б. м.], 2008. – 216 с.
6. Коваленко, Л.В. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л.В. Коваленко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 229 с.
7. Коваленко Л.В. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. В. Коваленко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2016. – 229 с.
8. Тутельян, В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Катехины: пищевые добавки, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков / В.А. Тутельян, Н.В. Лашнева // ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ. – 2009. – Том Т.78, № 4. – С. 4–20.

ВОПРОСОВ К ЗАЧЕТУ

1. История развития представлений о биологически активных веществах.
2. Определение важнейших понятий и терминов: биологически активные вещества (БАВ), лекарственные средства, гормоны, гормоноподобные вещества и нейромедиаторы, витамины и др. Представления о галеновых, негаленовых и новогаленовых препаратах.
3. Классификация БАВ по видам биологической активности.
4. Классификация БАВ по химическому строению. Фармакологическая классификация.
5. Витамины и авитамины. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах.
6. История открытия витаминов. Классификация витаминов.
7. Жирорастворимые витамины. Витамин D. Витамины А, Е. Витамин К, F. Витамин С.
8. Водорастворимые витамины. Роль витаминов в обмене веществ.
9. Биокаталитическая функция витаминов.
10. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Аминокислоты – предшественники биогенных аминов: гистидин, тирозин, триптофан, глутаминовая кислота.
11. Пептиды. Роль пептидов в процессах жизнедеятельности. Глутатион.
12. Пептиды, обладающие гормональной активностью (вазопрессин, окситоцин, кортикотропин, глюкагон, кальцитонин, меланоцитостимулирующий гормон, рилизинг-факторы гипоталамуса и др).
13. Нейропептиды (адренкортикотропин, липотропин, меланоцитостимулирующий гормон и др.).
14. Пептидные антибиотики (циклоспорин А, актиномицины).
15. Опиоидные пептиды (морфин, кодеин и др.). Аспартам.
16. Ферменты. История открытия. Свойства ферментов.
17. Классификация ферментов и характеристика некоторых групп.
18. Применение ферментов в медицине, растениеводстве.
19. Гормоны. Общая характеристика. Классификация гормонов по химической природе.
20. Гормоны гипофиза, эпифиза, слюнных желез, щитовидной железы, паращитовидных желез, иммунной системы, поджелудочной железы, надпочечников, половых желез, плаценты, желудочно-кишечного тракта.
21. Молекулярные механизмы действия гормонов.
22. Свойства гормонов. Использование гормонов в медицине.
23. Классификация фенольных соединений. Фенологликозиды и простые фенолы.
22. Флавоноиды. Определение и классификация. Физико-химические свойства.

23. Флавоноиды Распространение в природе.
24. Медико-биологическое значение флавоноидов.
25. Механизмы антиоксидантной и антирадикальной активности фенольных соединений.
26. Алкалоиды. Классификация алкалоидов. Распространение в растительном мире.
27. Физико-химические свойства алкалоидов.
28. Применение алкалоидов в медицине.
29. Гликозиды. Строение и классификация.
30. Физико-химические свойства гликозидов.
31. Кардиотинические гликозиды. Использование в медицине.
32. Биогенные амины. Общая характеристика.
33. Индоламины. Общая характеристика.
34. Синтез биогенных аминов. 4 типа декарбоксилирования аминокислот – предшественников биогенных аминов.
35. Пути метаболизма и биологическое действие идоламинов.
36. Индоламины: триптофан, серотонин, мелатонин.
37. Индоламины как лекарственные средства.
38. Катехоламины: адреналин, норадреналин.
39. Биологическая роль простагландинов.
40. Определение и классификация простагландинов.
41. Биосинтез простагландинов, ферменты синтеза. Секреция из клетки.
42. Влияние простагландинов на метаболизм.
43. Некоторые физиологические функции простагландинов. Применение в фармакологии.
44. Простагландины как провоспалительные агенты. Ингибиторы простагландинов. Физиологические функции простагландинов.
45. Полисахариды. Строение и классификация.
46. Физико-химические свойства полисахаридов. Камеди. Слизи.
47. Целлюлоза. Гемицеллюлоза. Инулин. Пектиновые вещества. Применение в медицине.
48. Значение полисахаридов в обмене веществ.
49. Пути использования и применение полисахаридов в медицинской практике.
50. Каротиноиды. Общая характеристика. Распространение в природе.
51. Биологическая роль каротиноидов.
52. Физико-химические свойства каротиноидов. Применение в фармакологии и биологическое значение.
53. Кумарины. Общая характеристика. Распространение в природе.
54. Физико-химические свойства. Применение в фармакологии и биологическое значение кумаринов.
55. Эфирные масла. Жирные масла. Органические кислоты.
56. Лигнаны. Распространение в природе. Применение в медицине.
57. Терпеноиды. Стероиды. Распространение в природе. Применение в

медицине.

58. Фитонциды. Феромоны. Физико-химические свойства. Распространение в природе. Применение в медицине.

59. Сырье для получения БАВ. Лекарственные средства на основе биологически активных соединений.

60. Биологически активные добавки к пище (БАДы).

Учреждение образования "Полесский государственный университет"

(название учреждения высшего образования)

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
УО "Полесский государственный
университет"

_____ О.А. Золотарева

(дата утверждения)

Регистрационный № УД-_____/уч.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

(название учебной дисциплины)

**Учебная программа
по учебной дисциплине для специальности:**

1-31 01 02

(код специальности)

Биохимия

(наименование специальности)

2022 г.

Учебная программа составлена на основе образовательного стандарта

(название образовательного стандарта,

ОСВО 1-31 01 02- 2018, учебного плана № 131-21/уч. от 01.06.2021

(образовательных стандартов), типовой учебной программы, дата утверждения, регистрационный номер

СОСТАВИТЕЛИ:

И.А. Ильючик, старший преподаватель кафедры биохимии и биоинформатики

(И.О. Фамилия, должность, ученая степень, ученое звание)

учреждения образования "Полесский государственный университет"

Д.Э. Подольский, ассистент кафедры биохимии и биоинформатики

учреждения образования "Полесский государственный университет"

(И.О. Фамилия, должность, ученая степень, ученое звание)

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

О.Н. Жук, доцент кафедры биотехнологии УО "ПолесГУ", кандидат биологических наук

Д.В. Куземкин, доцент кафедры нефтегазопереработки и нефтехимии УО "БГТУ", кандидат технических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой биохимии и биоинформатики

(название кафедры - разработчика учебной программы)

(протокол № _____ от _____ 2022 г. _____);

Научно-методическим советом Учреждения образования "Полесский государственный университет"

(название учреждения высшего образования)

(протокол № _____ от _____ 2022 г. _____).

Зав. кафедрой биохимии и биоинформатики

к. с-х.н., доцент _____

Н.А. Глинская

СОГЛАСОВАНО:

Заведующий библиотекой _____

С.В. Буйницкая

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

1 Цели и задачи учебной дисциплины

Целью учебной дисциплины является формирование у студентов системы представлений о многообразии биологически активных соединений и их роли в метаболизме растений, животных и человека.

Задачи учебной дисциплины:

- 1) сформировать представления об основных классах биологически активных соединений;
- 2) определить роль основных представителей каждого класса биологически активных соединений в эффективном функционировании живого организма, а также адаптации организма к эндогенным и экзогенным факторам;
- 3) расширить кругозор будущих специалистов в предметной области биохимии;
- 4) развивать эвристическое мышление у студентов на основе понимания биологической активности для поиска путей практического использования полученных знаний.

2 Место дисциплины в системе подготовки специалиста

Учебная дисциплина "Биологически активные вещества" относится к циклу специальных дисциплин (компонент учреждения высшего образования) учебных планов специальности 1-31 01 02 Биохимия и входит в учебный модуль "Биологически активные вещества".

Курс предполагает взаимосвязь с учебными дисциплинами "Биохимия", "Физиология человека и животных", "Молекулярная биология", "Бифизика", "Ксенобиология", "Физиология растений".

3 Требования к уровню освоения учебной дисциплины

Освоение учебной дисциплины "Биологически активные вещества" наряду с другими учебными дисциплинами учебного модуля "Биологически активные вещества" должна обеспечить формирование специальной компетенции СК-3: знать основные классы биологически активных соединений и их биологическое действие, в т.ч. биохимию основных классов фармакологически активных веществ лекарственных растений, методы их выделения, очистки, качественного и количественного анализа, возможности использования в биологии, медицине и фармакологии.

Для приобретения профессиональных компетенций в результате изучения дисциплины студент должен:

знать:

- основные классы биологически активных соединений;
- общую характеристику каждого класса соединений;
- свойства биологически активных соединений, их биологическое действие;
- использование биологически активных соединений в биологии,

медицине и фармакологии.

уметь:

– использовать полученные знания в научной и производственной деятельности;

– применять полученные знания при изучении таких общих биологических дисциплин как биохимия, физиология человека и животных, биофизика, а также при прохождении учебных практик.

владеть:

– методами выделения, очистки, качественного и количественного анализа биологически активных веществ из различных природных источников;

– основными приемами обработки и анализа экспериментальных данных;

– навыками командной и индивидуальной работы при решении творческих задач

3 Объем дисциплины и виды учебной работы

Изучение курса предусматривает чтение лекций, проведение практических занятий и сдачу зачёта.

В соответствии с учебными планами по дисциплине ”Биологически активные вещества“ предусмотрено всего: **108 часов**, из них – **46 часов** аудиторных (**10 УСП**), в том числе лекционных – **36 ч (26 л + 10 УСП)**, практических занятий – **10 ч**.

Для проведения лекций, практических занятий, а также управляемой самостоятельной работы студентов используются ресурсы библиотеки, дистанционного обучения (MOODLE, TIMES и др. современные информационно-коммуникативные ресурсы).

Форма получения высшего образования на первой ступени – **дневная**.

Трудоемкость учебной дисциплины составляет 3 зачетные единицы.

Формы текущей аттестации по дисциплине: устный и письменный опрос, тестирование, написание и защита рефератов, зачет.

К зачету допускаются студенты, успешно выполнившие программу по дисциплине.

Контроль усвоения знаний: оценка учебных достижений студентов осуществляется по 10-балльной шкале, утвержденной Министерством образования Республики Беларусь, в соответствии с критериями оценки результатов учебной деятельности обучающихся в учреждениях высшего образования (Письмо Министерства образования Республики Беларусь от 28.05.2013 г. № 09-10/53-ПО).

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Раздел 1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗДЕЛА

Тема 1 Введение

История развития представлений о биологически активных веществах. Определение важнейших понятий и терминов: биологически активные вещества (БАВ), лекарственные средства, гормоны, гормоноподобные вещества и нейромедиаторы, витамины и др.

Тема 2 Классификации биологически активных соединений

Классификация биологически активных веществ по биологической активности, по химическому строению и по сферам их применения.

РАЗДЕЛ 2 ВЕЩЕСТВА ПЕРВИЧНОГО СИНТЕЗА

Тема 1 Витамины

Витамины и авитаминозы. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах. История открытия витаминов. Классификация витаминов. Жирорастворимые витамины. Витамин D. Витамины A. Витамин E, K, F. Водорастворимые витамины. Витамины группы B. Витамин C. Биокаталитическая функция витаминов. Роль витаминов в обмене веществ.

Тема 2 Биологически активные аминокислоты

Биологическая активность аминокислот. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Аминокислоты – предшественники биогенных аминов: гистидин, тирозин, триптофан, глутаминовая кислота. Аминокислоты с разветвленной боковой цепью: валин, лейцин, изолейцин, аргинин, орнитин, аспартат, S-аденозилметионин.

Тема 3 Биологически активные пептиды, белки

Пептиды. Роль пептидов в процессах жизнедеятельности. Глутатион. Пептиды, обладающие гормональной активностью (вазопрессин, окситоцин, кортикотропин, глюкагон, кальцитонин, меланоцитостимулирующий гормон, рилизинг-факторы гипоталамуса и др.). Нейропептиды (адренкортикотропин, липотропин, меланоцитостимулирующий гормон и др.). Пептидные антибиотики (циклоспорин A, актиномицины). Опиоидные пептиды (морфин, кодеин и др.). Аспартам.

Биологически активные белки. Прионы.

Тема 4 Гормоны

Общая характеристика гормонов. Классификации гормонов по типу механизмов действия, по химической структуре и по источникам в организме. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы. Гормоны эпифиза.

Гормоны щитовидных и парашитовидных, поджелудочной желёз. Гормоны надпочечников и половые гормоны, гормоны плаценты. Гормоны слюнных желез и желудочно-кишечного тракта. Гормоны иммунной системы.

Молекулярные механизмы действия гормонов. Свойства гормонов. Применение гормонов в медицине.

Тема 5 Ферменты

Химическая структура и роль пептидов в организме. Функциональная классификация биологически активных пептидов. Пептидные антибиотики. Нейропептиды, их роль в нервной регуляции функций человека. Опиоидные пептиды. Пептиды как антиоксиданты, их роль в регуляции окислительно-восстановительных процессах. Антимикробные пептиды. Циклические пептиды как ионофоры, их функции в организме. Пептиды, обладающие вкусом: аспартам, тауматин, монелин и их роль в пищевой биотехнологии.

Ферменты. История открытия. Свойства ферментов. Классификация ферментов по видам биологической активности. Характеристика некоторых групп ферментов. Применение ферментов в медицине. Использование ферментов в пищевой промышленности. Ферменты как компоненты моющих средств.

РАЗДЕЛ 3 ВЕЩЕСТВА ВТОРИЧНОГО СИНТЕЗА

Тема 1 Фенольные соединения

Классификация фенольных соединений. Ксантоны. Фенологликозиды и простые фенолы. Лигнаны. Фармакологические свойства и применение в медицине.

Флавоноиды. Определение и классификация. Физико-химические свойства. Распространение в природе. Медико-биологическое значение флавоноидов.

Механизмы антиоксидантной и антирадикальной активности фенольных соединений.

Тема 2 Алкалоиды

Алкалоиды. Классификация алкалоидов. Распространение в растительном мире. Физико-химические свойства алкалоидов. Применение алкалоидов в медицине.

Тема 3 Гликозиды. Терпены

Гликозиды. Строение и классификация. Физико-химические свойства. Кардиотинические гликозиды. Использование гликозидов в медицине.

Терпены. Химическая классификация терпенов. Распространение терпенов в природе и их биологическая роль.

Тема 4 Биогенные амины. Индоламины

Биогенные амины. Общая характеристика. Биологическая роль

биогенных аминов. Синтез биогенных аминов.

Пути метаболизма и биологическое действие индоламинов. Индоламины триптофан, серотонин, мелатонин. Индоламины как лекарственные средства. Катехоламины: дофамин, адреналин, норадреналин.

Тема 5 Простагландины

История открытия простагландинов. Определение и классификация простагландинов. Биосинтез простагландинов, ферменты синтеза. Секреция из клетки. Некоторые физиологические функции простагландинов. Применение в фармакологии.

Тема 6 Полисахариды

Строение и классификация. Физико-химические свойства. Камеди. Слизи.

Целлюлоза. Гемицеллюлоза. Инулин. Пектиновые вещества. Значение полисахаридов в обмене веществ. Пути использования и применение в медицинской практике.

Тема 7 Каротиноиды. Кумарины. Хромоны

Каротиноиды. Кумарины. Хромоны. Общая характеристика. Распространение в природе. Физико-химические свойства. Применение в фармакологии и биологическое значение.

Тема 8 Другие биологически активные соединения

Эфирные масла. Жирные масла. Органические кислоты. Лигнаны. Терпеноиды. Стероиды. Фитонциды. Феромоны. Физико-химические свойства. Распространение в природе. Применение в медицине.

РАЗДЕЛ 4 ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАВ

Тема 1 Выделение и очистка биологически активных веществ

Сырьё для получения биологически активных веществ. Методы получения биологически активных веществ разного химического происхождения. Количественные и качественные методы определения биологически активных веществ.

Тема 2 Активность биологически активных веществ

Лекарственные средства на основе биологически активных соединений. Биологически активные добавки к пище (БАДы) и контроль над ними. Понятие о гомеопатии и гомеопатических препаратах.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ
дневная форма получения высшего образования

№ раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов				Количество часов УСР	Оборудование для учебного процесса	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия			
I.	Теоретические основы раздела	4	0					
1.	Введение*	2					Фронтальный опрос	
2.	Классификация биологически активных соединений*	2					Фронтальный опрос	
II.	Вещества первичного синтеза	6			6 ЛК			
1.	Витамины*		2		2 ЛК		Экспрес-опрос. Защита реферата	
2.	Биологически активные аминокислоты*	2					Фронтальный опрос	
3.	Биологически активные пептиды, белки*	2					Фронтальный опрос	
4.	Гормоны*	2			2 ЛК		Экспрес-опрос. Защита реферата	
5.	Ферменты*		2		2 ЛК		Устный опрос. Выполнение теста	
III.	Вещества вторичного синтеза	12			4 ЛК			
1.	Фенольные соединения*	2	-				Фронтальный опрос	
2.	Алкалоиды*	2	-				Фронтальный опрос	

3.	Гликозиды. Терпены*	2						Фронтальный опрос
4.	Биогенные амины. Индоламины*	2						Фронтальный опрос
5.	Простагландины*	2						Фронтальный опрос
6.	Полисахариды*		2			2 ЛК		Экспрес-опрос. Защита реферата
7.	Каротиноиды. Хромоны* Кумарины.	2						Фронтальный опрос
8.	Другие биологически активные соединения*		2			2 ЛК		Устный опрос. Выполнение теста
IV.	Практическое использование БАВ	4						
1.	Выделение и очистка биологически активных веществ*	2						Фронтальный опрос
2.	Активность биологически активных веществ*	2	2					Устный опрос. Выполнение теста
ИТОГО		26	10			10 ЛК		Зачёт

*– Возможен перевод занятий на платформы СДО "Moodle" и "Microsoft Teams" в рамках программы "Цифровой университет"

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1 Перечень основной и дополнительной литературы:

Основная литература

9. Коваленко, Л. &. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. &. Коваленко. – 5-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 232 с.

10. Промышленное производство биологически активных веществ : учебное пособие / А. Ю. Просеков, О. В. Кригер, Л. С. Дышлюк, Л. К. Асякина. – Кемерово : КемГУ, 2020. – 82 с.

11. Сальников, Д. С. Химия биологически активных веществ : учебное пособие / Д. С. Сальников, Е. В. Кудрик, С. В. Макаров. – Иваново : ИГХТУ, 2019. – 92 с.

12. Чиркин, А.А. Биохимия / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 431 с.

Дополнительная литература

13. Сушкова, В.И. Безотходная конверсия растительного сырья в биологически активные вещества : производственно-практическое издание / В.И. Сушкова, Г.И. Воробьева, [б. м.], 2008. – 216 с.

14. Коваленко, Л.В. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л.В. Коваленко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 229 с.

15. Коваленко Л.В. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. В. Коваленко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2016. – 229 с.

16. Тутельян, В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Катехины: пищевые добавки, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков / В.А. Тутельян, Н.В. Лашнева // ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ. – 2009. – Том Т.78, № 4. – С. 4–20.

2 Перечень средств диагностики результатов учебной деятельности:

Оценка и диагностика достижений студентов выполняется поэтапно, включая текущий контроль в письменной (контрольная работа, выполнение тестов) и устной (устный и фронтальный опрос, защита рефератов) формах, промежуточный контроль в форме опроса на лабораторных занятиях, а также другими формами контроля по конкретным темам учебной дисциплины. Оценка учебных достижений студента производится по десятибалльной шкале.

Для оценки учебных достижений студентов используется следующий диагностический инструментарий:

- защита подготовленного студентом реферата;
- устный опрос;
- фронтальный опрос;
- экспрес-опрос;
- выполнение тестовых заданий;
- сдача зачёта по дисциплине.

В соответствии с Положением "О рейтинговой системе оценки знаний в Учреждении образования "Полесский государственный университет" от 23.01.2017 г. успеваемость обучающихся по дисциплине "Биологически активные вещества" оценивается в ходе текущего (модульного) контроля и текущей аттестации. Текущий (модульный) контроль знаний предназначен для регулярной и систематической проверки знаний студентов во время занятий и по итогам самостоятельной работы студентов. Он осуществляется в течение семестра после изучения соответствующих тем. Текущий (модульный) контроль осуществляется в виде письменных или тестовых контрольных работ. Текущая аттестация представляет собой зачет (в соответствии с учебным планом и учебно-методической картой) в сессионный период по дисциплине.

3 Технологии и методы обучения

Среди эффективных педагогических методик и технологий, которые способствуют вовлечению студентов в обучение и самостоятельного выполнения разнообразных задач, следует выделить:

- технологии проблемно-модульного обучения;
- технологии частично-поисковой деятельности;
- коммуникативные технологии (дискуссии и др.);
- информационно-коммуникационные технологии (презентации, мультимедиа и др.);
- игровые технологии.

Для управления учебным процессом и организации контрольно-оценочной деятельности рекомендуется использовать рейтинговые, системы оценки учебной деятельности студентов, управляемую самостоятельную работу, учебно-методические комплексы.

В целях формирования профессиональных компетенций выпускника вуза в практику проведения лекционных и лабораторных занятий целесообразно внедрять методики активного обучения (семинар, дискуссия, диспут и др.) и нетрадиционные формы организации учебных занятий (деловые игры, круглые столы и др.).

4 Примерный перечень заданий управляемой самостоятельной работы *Управляемая самостоятельная работа студента по дисциплине направлена на углубленное самостоятельное теоретическое изучение тем.*

Тема	Задание по управляемой	Форма контроля
------	------------------------	----------------

	самостоятельной работе	
Раздел 2 Вещества первичного синтеза		
Витамины	Интерактивная лекция в СДО Moodle	Эксперес-опрос
Гормоны	Интерактивная лекция в СДО Moodle	Экспресс-опрос
Ферменты	Интерактивная лекция в СДО Moodle	Выполнение теста
Раздел 3 Вещества вторичного синтеза		
Полисахариды	Интерактивная лекция в СДО Moodle	Эксперес-опрос
Другие биологически активные соединения	Интерактивная лекция в СДО Moodle	Выполнение теста

Задания по управляемой самостоятельной работе

Тема	Задание по управляемой самостоятельной работе
УСР №1 Витамины. (2 часа ЛК)	Самостоятельно изучить вопросы и подготовиться к опросу: 1. Витамины и авитамины. 2. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах. 3. История открытия витаминов. 4. Классификация витаминов. 5. Роль витаминов в обмене веществ.
УСР №2 Гормоны (2 часа ЛК)	Самостоятельно изучить вопросы и подготовиться к опросу: 1. Общая характеристика гормонов. 2. Классификация гормонов по химической природе 3. Молекулярные механизмы действия гормонов 4. Использование гормонов в медицине.
УСР №3 Ферменты (2 часа ЛК)	Самостоятельно изучить вопросы и подготовиться к опросу: 1. История открытия ферментов. 2. Свойства ферментов. 3. Классификация ферментов по видам биологической активности. 4. Применение ферментов.
УСР №4 Полисахариды (2 часа ЛК)	Самостоятельно изучить вопросы и подготовиться к опросу: 1. Строение и классификация полисахаридов. 2. Физико-химические свойства полисахаридов. 3. Значение полисахаридов в обмене веществ. 4. Пути использования и применение в медицинской практике.
УСР №5 Другие биологически активные соединения (2 часа ЛК)	Самостоятельно изучить вопросы и подготовиться к опросу: 1. Физико-химические свойства биологически активных соединений (Эфирные масла. Жирные масла. Органические кислоты. Лигнаны. Терпеноиды. Стероиды. Фитонциды. Феромоны). 2. Распространение в природе. 3. Применение в медицине.

Управляемая самостоятельная работа студента по дисциплине "Биологически активные вещества" направлена на углубленное самостоятельное изучение тем лекций и использования полученных знаний при выполнении практических заданий.

2 Примерная тематика практических занятий

1. Витамины.
2. Ферменты.
3. Полисахариды.
4. Различные биологически активные соединения.
5. Практическое использование БАВ.

5 Примерная тематика лабораторных занятий (по данной дисциплине не предусмотрено)

6 Примерный перечень рефератов

1. Биологически активные белки – прионы, механизм действия и вызываемые ими заболевания.
2. Природные биологически активные амины и их роль.
3. История открытия и биологическая роль простагландинов.
4. Фитогормоны как вещества, регулирующие ростовые процессы в растениях.
5. Антиоксидантные свойства природных биологически активных пептидов.
6. Нейропептиды и спектр их действия.
7. Флавоноиды и их роль в противоопухолевой терапии.
8. Классификация и открытие витаминов.
9. Механизмы действия гормонов и гормоноподобных веществ.
10. Оценка биологической активности органических веществ.
11. Применение ферментов.

7 Примерный перечень вопросов к зачету

1. История развития представлений о биологически активных веществах.
2. Определение важнейших понятий и терминов: биологически активные вещества (БАВ), лекарственные средства, гормоны, гормоноподобные вещества и нейромедиаторы, витамины и др. Представления о галеновых, негаленовых и новогаленовых препаратах.
3. Классификация БАВ по видам биологической активности.
4. Классификация БАВ по химическому строению. Фармакологическая классификация.
5. Витамины и авитаминозы. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах.
6. История открытия витаминов. Классификация витаминов.
7. Жирорастворимые витамины. Витамин D. Витамины A, E. Витамин K, F. Витамин C.
8. Водорастворимые витамины. Роль витаминов в обмене веществ.
9. Биокаталитическая функция витаминов.
10. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Аминокислоты – предшественники биогенных аминов: гистидин, тирозин, триптофан,

глутаминовая кислота.

11. Пептиды. Роль пептидов в процессах жизнедеятельности. Глутатион.

12. Пептиды, обладающие гормональной активностью (вазопрессин, окситоцин, кортикотропин, глюкагон, кальцитонин, меланоцитостимулирующий гормон, рилизинг-факторы гипоталамуса и др).

13. Нейропептиды (адренкортикотропин, липотропин, меланоцитостимулирующий гормон и др.).

14. Пептидные антибиотики (циклоспорин А, актиномицины).

15. Опиоидные пептиды (морфин, кодеин и др.). Аспартам.

16. Ферменты. История открытия. Свойства ферментов.

17. Классификация ферментов и характеристика некоторых групп.

18. Применение ферментов в медицине, растениеводстве.

19. Гормоны. Общая характеристика. Классификация гормонов по химической природе.

20. Гормоны гипофиза, эпифиза, слюнных желез, щитовидной железы, паращитовидных желез, иммунной системы, поджелудочной железы, надпочечников, половых желез, плаценты, желудочно-кишечного тракта.

21. Молекулярные механизмы действия гормонов.

22. Свойства гормонов. Использование гормонов в медицине.

23. Классификация фенольных соединений. Фенологликозиды и простые фенолы.

22. Флавоноиды. Определение и классификация. Физико-химические свойства.

23. Флавоноиды Распространение в природе.

24. Медико-биологическое значение флавоноидов.

25. Механизмы антиоксидантной и антирадикальной активности фенольных соединений.

26. Алкалоиды. Классификация алкалоидов. Распространение в растительном мире.

27. Физико-химические свойства алкалоидов.

28. Применение алкалоидов в медицине.

29. Гликозиды. Строение и классификация.

30. Физико-химические свойства гликозидов.

31. Кардиотинические гликозиды. Использование в медицине.

32. Биогенные амины. Общая характеристика.

33. Индоламины. Общая характеристика.

34. Синтез биогенных аминов. 4 типа декарбоксилирования аминокислот – предшественников биогенных аминов.

35. Пути метаболизма и биологическое действие индоламинов.

36. Индоламины: триптофан, серотонин, мелатонин.

37. Индоламины как лекарственные средства.

38. Катехоламины: адреналин, норадреналин.

39. Биологическая роль простагландинов.

40. Определение и классификация простагландинов.

41. Биосинтез простагландинов, ферменты синтеза. Секреция из клетки.
42. Влияние простагландинов на метаболизм.
43. Некоторые физиологические функции простагландинов. Применение в фармакологии.
44. Простагландины как провоспалительные агенты. Ингибиторы простагландинов. Физиологические функции простагландинов.
45. Полисахариды. Строение и классификация.
46. Физико-химические свойства полисахаридов. Камеди. Слизи.
47. Целлюлоза. Гемицеллюлоза. Инулин. Пектиновые вещества. Применение в медицине.
48. Значение полисахаридов в обмене веществ.
49. Пути использования и применение полисахаридов в медицинской практике.
50. Каротиноиды. Общая характеристика. Распространение в природе.
51. Биологическая роль каротиноидов.
52. Физико-химические свойства каротиноидов. Применение в фармакологии и биологическое значение.
53. Кумарины. Общая характеристика. Распространение в природе.
54. Физико-химические свойства. Применение в фармакологии и биологическое значение кумаринов.
55. Эфирные масла. Жирные масла. Органические кислоты.
56. Лигнаны. Распространение в природе. Применение в медицине.
57. Терпеноиды. Стероиды. Распространение в природе. Применение в медицине.
58. Фитонциды. Феромоны. Физико-химические свойства. Распространение в природе. Применение в медицине.
59. Сырье для получения БАВ. Лекарственные средства на основе биологически активных соединений.
60. Биологически активные добавки к пище (БАДы).

8 Курсовое проектирование *(по данной дисциплине не предусмотрено)*

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Физиология человека и животных	Кафедра Биотехнологии	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)
Молекулярная биология	Кафедра Биохимии и биоинформатики	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)
Биохимия	Кафедра Биохимии и биоинформатики	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)
Ксенобиология	Кафедра Биохимии и биоинформатики	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)
Физиология растений	Кафедра Биотехнологии	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)
Бифизика	Кафедра информационных технологий и интеллектуальных систем	согласовано	Рекомендовать к утверждению учебную программу (протокол № от)

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ
на _____ / _____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
биохимии и биоинформатики (протокол № _____ от _____ 20_____.)
(название кафедры)

Заведующий кафедрой
 биохимии и
 биоинформатики
 к. с-х.н., доцент
(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

Н.А. Глинская
(И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ
 Декан факультета
 к.б.н., доцент
(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

В.Т. Чецевик
(И.О.Фамилия)