

*В.О. Янченко*

*О.С. Смольський*

*Н.С. Ясна*

# БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ



**Національний університет «Чернігівський колегіум»  
імені Т.Г.Шевченка**

**В.О. Янченко, О.С. Смольський, Н.С. Ясна**

# **БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ**

**Навчальний посібник  
для студентів закладів вищої освіти**

**Чернігів - 2023**

УДК 577.1(075)

Я66

*Рекомендовано вченою радою Національного університету  
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка,  
протокол № 11 від 25 травня 2023 р.*

**Рецензенти:**

**Лукаш О.В.** – професор кафедри екології та охорони природи Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г Шевченка, доктор біологічних наук;

**Москаленко О. В.** – доцент кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, кандидат хімічних наук

**Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С.**

Я66 Біологічно активні речовини. Навчальний посібник / В.О. Янченко, О.С. Смольський, Н.С. Ясна. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.

*У посібнику висвітлено основні аспекти хімії біологічно активних речовин. Розглянуто підходи щодо створення нових органічних біологічно активних сполук, взаємозв'язки між будовою та біологічною активністю певної речовини та напрямки біотрансформації їх в організмі. Описано різні групи біологічно активних речовин та розглянуто окремі біологічно активні речовини згідно хімічної класифікації.*

Для студентів, магістрантів, аспірантів та викладачів хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителів хімії і біології закладів середньої освіти.

© В.О. Янченко, 2023

© О.С. Смольський, 2023

© Н.С. Ясна, 2023

# Передмова

*Незламному народу  
нескореної країни*

Немає в природі повністю індиферентних речовин. Ми живемо не в вакуумі і незалежно від того, хочемо ми цього чи ні, наш організм постійно знаходиться під впливом біологічно активних речовин. Кожна речовина, внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей має певну специфічну активність і може викликати біохімічні, фізіологічні, генетичні та інші зміни, що відбуваються у живих клітинах та організмі.

Майже весь час, за період існування людства, людина стикалася з природними біологічно активними речовинами (БАР), які утворюються в процесі життєдіяльності живих організмів. Вони можуть синтезуватись у процесі обміну речовин і виділятись в оточуюче середовище (екзогенні) чи накопичуватись всередині організму (ендогенні). Бурхливий розвиток хімічної науки за останнє сторіччя призвів до створення мільйонів нових синтетичних речовин з потенційною біологічною активністю.

Однак слід відмітити, що увага, яка приділяється хімії біологічно активних сполук у навчальних посібниках та підручниках з органічної і біологічної хімії та хімії природних сполук, не адекватна значенню цих сполук для розвитку науки та практики.

Цей посібник є втіленням багаторічного досвіду викладання хімічних дисциплін, зокрема хімії біологічно активних речовин, викладачами кафедри хімії, технологій і фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка.

У першій частині посібника наведено сучасні підходи до створення біологічно активних сполук. Висвітлено взаємозв'язок між будовою сполуки та її біологічною активністю. Охарактеризовано напрямки біотрансформації ксенобіотиків в організмі.



У другій частині описано роль біологічно активних речовин у сприйнятті людиною навколишнього середовища: розкрито роль нейромедіаторів, описано хімічну природу смаку та запаху, показано роль біологічно активних речовин в генезисі деяких поведінкових реакцій та почуттів.

Третя частина посібника присвячена наркотичним речовинам, пестицидам та хімічній зброї.

В четвертій частині описано ряд біологічно активних речовин різних класів органічних сполук.

Кожна глава в кінці містить питання для самостійної роботи.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу студентів при вивченні курсу “Хімія біологічно активних речовин”.

На думку авторів, матеріал зазначеного посібника може бути корисним також магістрантам, аспірантам та викладачам хімічних, фармацевтичних та біологічних спеціальностей закладів вищої освіти та вчителям хімії і біології закладів середньої освіти.

*Автори безмежно вдячні ЗСУ та ТрО, оскільки завдяки їх мужності даний посібник побачить світ. Окрема подяка всім близьким, рідним та колегам за неоціненну підтримку в скрутний час. Саме завдяки Вам вдалося втілити наш проєкт на папері.*

**Частина 1**

# **ОСНОВИ ХІМІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

## **Глава 1**

# **ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ОРГАНІЧНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

Поняття «біологічна активність» відображає взаємодію речовини з організмом, що приводить до відповіді організму на цю дію, наприклад заспокійливий ефект (від феназепаму), зниження температури тіла (від аспірину), наркотична ейфорія (від кокаїну), знищення бур'янів (гербіцидами), тощо.

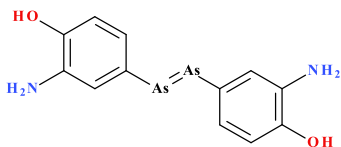
Ідея про взаємозв'язок між структурою сполуки та її біологічною активністю була вперше висловлена вченими ще в середині 19 ст. Однак, до цього часу вдалося встановити лише окремі певні закономірності.

На сучасному етапі питання врахування всіх факторів, які впливають на біологічну активність є нерозв'язаним, оскільки поки що неможливо визначити всю кількість та різноманітність факторів та врахувати інтенсивність і направленість їх впливу. У той же час, існують різні підходи, що дозволяють побудувати модельні схеми спрямованого пошуку біологічно активних речовин та на цій базі здійснювати пошук нових ефективних лікарських засобів.

Слід наголосити, що пошук тільки високої активності є недостатнім для досягнення цієї мети, оскільки не менш важливими проблемами є низька токсичність досліджуваних речовин, оптимальні фармакокінетичні параметри, особливості їхньої біотрансформації під дією ферментативних систем організму та можливі побічні ефекти. Простими словами, найважливішим завданням хіміка-синтетика є пошук методів синтезу таких молекулярних структур, які були б здатні до взаємодії з певними ділянками біологічної системи, які відповідають за бажані фізіологічні ефекти.

## 1.1. Основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин

Інтенсивний розвиток органічної хімії призводить до щорічного поповнення арсеналу синтетичних сполук в обсязі близько 500 тисяч нових речовин. На початок третього тисячоліття вченими отримано понад 18 млн. індивідуальних речовин, з яких близько 80 % сполуки Карбону в комбінації з такими елементами, як Гідроген, Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор та галогени. Ряд нових речовин проходять первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку лікарської речовини називають скринінгом (відсіювання). Його принцип був вперше розроблений при пошуку протисифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку.



*Арсфенамін, також відомий як сальварсан або сполука 606, є препаратом, який був представлений на початку 1910-х років як перший ефективний засіб від сифілісу та африканського трипаносомозу. Ця миш'яково-органічна сполука була першим сучасним протимікробним засобом.*

Скринінг проводять у біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тваринах (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах. Із сотень або тисяч речовин відбираються кілька найбільш активних, які направляються на більш поглиблені випробування. Сполуки, висока активність яких підтверджується, на наступному етапі, всебічно вивчають для визначення токсичності та побічних ефектів. Якщо вище перераховані показники відсутності або незначності, сполуки допускаються на клінічні випробування на людях. Позитивне завершення останнього етапу дозволяє починати виробляти новий препарат у промислових масштабах і застосовувати у лікувальній практиці.

### ***1.1.1. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу***

Вважається за необхідне, щоб усі нові синтезовані речовини пройшли первинне випробування. Проте, враховуючи що до теперішнього часу синтезовано вже більше 25 мільйонів речовин, а видів біологічної активності та відомих хвороб налічується декілька тисяч, всесторонній скринінг кожної речовини поки що є неможливий як фізично, так, і тим більше, економічно. Таким чином, визначити експериментальним шляхом яку біологічну активність буде виявляти нова синтезована речовина в максимальній мірі є малоймовірно. Однак визначення потенціалу їхньої біоактивності на сучасному етапі можливо шляхом машинного (розрахункового) аналізу. Такий підхід заснований на кластерному аналізі великого масиву вже відомих лікарських речовин, згрупованих за їх структурою або за видами біоактивності.

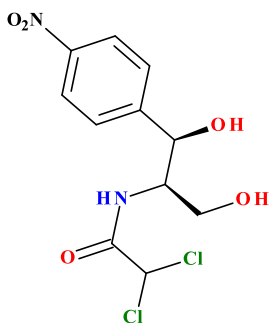
Іншим типом машинного аналізу може бути комп'ютерне моделювання механізму взаємодії лікарської речовини з біорецептором або імітування інших емпіричних зв'язків досліджуваної речовини з біомішенями. Такий підхід дозволяє не тільки зекономити ресурси при виявленні активності, а й при синтезі рядів нових речовин. Досліднику необов'язково мати речовину в руках, а достатньо лише ввести до певного програмного забезпечення відомості про його структуру та орієнтацію радикалів в просторі. По закінченню віртуального аналізу дослідник отримує рекомендації щодо доцільності або недоцільності випробувань даної речовини на той чи інший вид активності. Отже, віртуальний скринінг як «сито» дозволяє економити час, матеріали та сили при пошуку лікарських речовин.

Віртуальний скринінг базується на аналізі баз даних вже відомих препаратів і видів активності і може бути лише допоміжним механізмом в пошуку нових високоефективних препаратів, оскільки виявлення принципово нових видів активності або нових видів фармакофорних угруповань ґрунтується на лабораторному експерименті та частково на інтуїції дослідника.

### ***1.1.2. Копіювання відомих фізіологічно активних речовин***

В якості прикладу такого широкого використання прийому копіювання відомої фізіологічно активної сполуки можна навести розробку повного хімічного синтезу антибіотика левоміцетину

(хлорамфеніколу), який був виділений з культури *Streptomyces venezuelae*. Сучасний промисловий метод його синтезу налічує 10 стадій на основі стирену.

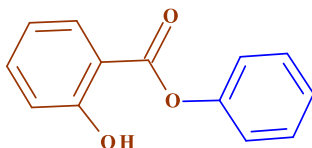


**Хлорамфенікол** — природний антибіотик з групи амфеніколів широкого спектра дії. Препарат проявляє бактеріостатичну дію, порушуючи синтез білків у бактеріальних клітинах. Через високу частоту побічних ефектів і розвитку стійкості мікроорганізмів застосування препарату обмежене, його використовують для лікування тяжких інфекцій, при яких менш токсичні антибіотики неефективні.

### 1.1.3. Принцип хімічної модифікації структури відомих синтетичних та природних лікарських речовин

Цей прийом є інтуїтивним, і дозволяє виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, вважати що біоактивність вже відомої речовини буде аналогічна і для нової подібної сполуки. Зокрема очікують, що біоактивність останньої виявиться значно більшою.

Перші спроби модифікації відомих лікарських препаратів було здійснено вже наприкінці 19 століття, що привело до створення препарату салол (фенілсаліцилат), у молекулі якого Гідроген в складі карбоксильної групи саліцилової кислоти було замінено на фенільний радикал.

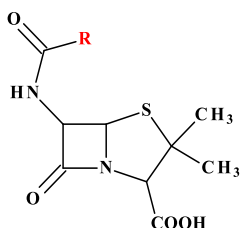


**Фенілсаліцилат** або салол (мусолім) — кристалічна речовина, похідне саліцилової кислоти.

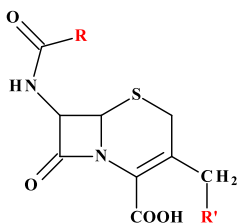
Використовується в медицині та ветеринарії при лікуванні деяких кишкових захворювань, а також при суглобовому ревматизмі.

Також, типовим прикладом може бути модифікація структури пеніцилінів і цефалоспоринів шляхом варіації радикалів (R, R'), що в

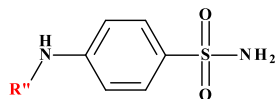
результаті дозволило синтезувати ряди нових препаратів з високою антибіотичною активністю.



Загальна будова  
пеніцилінів



Загальна будова  
цефалоспоринів



Загальна будова  
сульфаніламідів

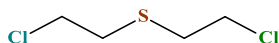
Хімічна модифікація сульфаніламідів, які крім основної антибактеріальної дії мали також побічний сечогінний ефект, привела до створення нового класу сульфаніламідних діуретиків.

Даний прийом успішно широко використовується і в наш час при синтезі великих рядів похідних майже всіх класів лікарських речовин.

#### 1.1.4. Принцип введення фармакофорної групи відомої лікарської речовини у молекулу нової речовини

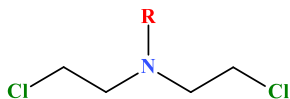
**Фармакофорним** називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, що забезпечує проявлення її фармакологічної активності.

Модифікуючи структуру бойової отруйної речовини **иприту**, було синтезовано його нітрогеновмісний аналог, який і став родоначальною структурою для цілої родини протиракових препаратів шляхом введення до складу різних речовини N,N-дихлородіетиламінового або азиридинового фрагментів.

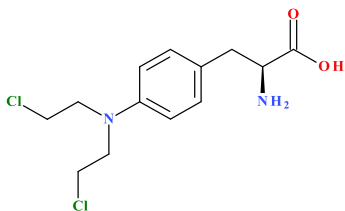


**Иприт** - бойова отруйна речовина шкірно-наривної дії.

**Нітрогеновмісні аналоги иприту** за загальноотруйною та шкірно-наривною дією аналогічні иприту. Однак згодом деякі з них знайшли зовсім інші



застосування як протипухлинні цитостатичні препарати.



**Мелфалан** — синтетичний лікарський засіб, який за своєю хімічною структурою є похідним азоіприту. Механізм дії препарату полягає у дії його активних метаболітів на пухлинні клітини, внаслідок чого відбувається зшивка ДНК клітин пухлини, що призводить до зупинки мітозу пухлинних клітин та гальмування росту пухлин.

### 1.1.5. Принцип молекулярного моделювання

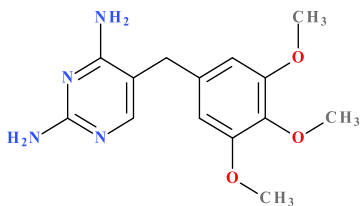
Використання рентгеноструктурного аналізу дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральных центрів, виміряти відстані між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у разі цвіттер-іонних структур. Отримані таким чином дані дозволяють уже цілеспрямовано здійснювати синтез бажаних біологічно активних молекул із запрограмованими на молекулярному рівні параметрами. Таким чином було успішно синтезовано ряд високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну та природного нейромедіатора – γ-аміномасляної кислоти.

### 1.1.6. Створення комбінованих препаратів

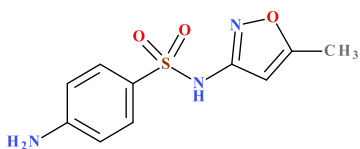
**Синергія** — це сумарний ефект, який полягає у тому, що при взаємодії двох або більше факторів їхня дія суттєво переважає ефект кожного окремого компонента у вигляді простої їхньої суми. Наприклад, бісептол є комбінацію триметоприму і сульфаметоксазолу, і характеризується синергізмом (посиленням дії) при їх поєднанні.

**Триметоприм** є синтетичним антибіотиком, похідним діаміно-піримідину, який застосовується перорально та парентерально і інгібує



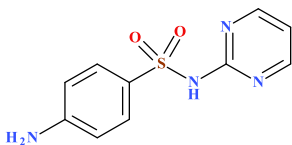


метаболізм бактерій та найпростіших, порушуючи синтез фолієвої кислоти шляхом блокування ферменту дифолатредуктази.

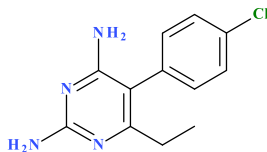


**Сульфаметоксазол** — синтетичний препарат з групи сульфаніламідних препаратів середньої тривалості дії. Препарат має бактеріостатичну дію, яка полягає у порушенні синтезу мікроорганізмами фолієвої кислоти та блокуванні засвоєння пара-амінобензойної кислоти.

Це дозволяє використовувати лікарські речовини в нижчих дозах, і як результат, знизити їх токсичність. Одночасне використання зазначених лікарських речовин забезпечує високу бактерицидну активність щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів та застосовується для лікування бактеріальної дизентерії, бронхітів, інфекційних захворювань сечових шляхів.



Сульфазин



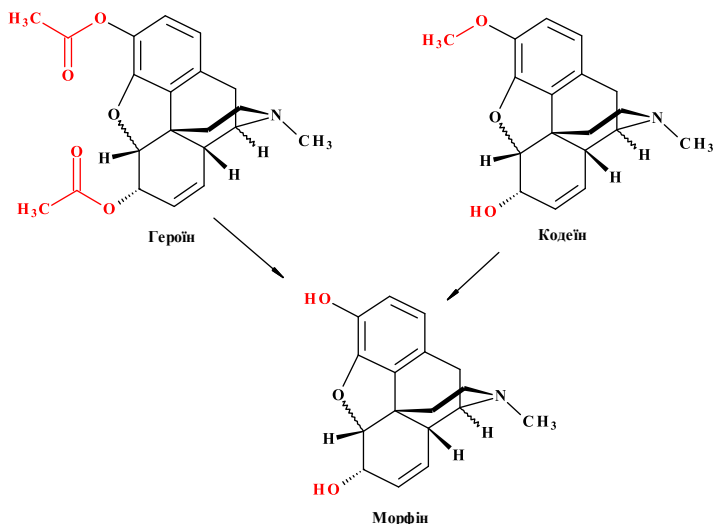
Піриметамін

Іншим прикладом є комбінація препаратів сульфазину та піриметаміну (хлоридину).

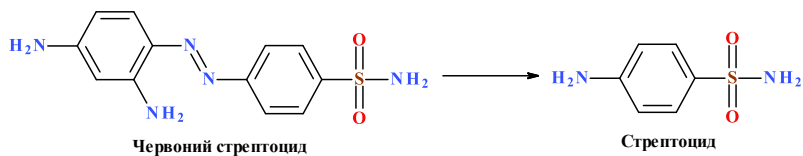
Сульфазин, як і інші сульфаніаміди, блокує включення пара-амінобензойної кислоти в молекулу дигідрофолієвої кислоти, а хлоридин інгібує вже наступний етап – відновлення її до тетрагідрофолієвої кислоти, яка необхідна для біосинтезу піримідинових та пуринових основ.

### 1.1.7. Пошук антиметаболітів (антагоністів природних метаболітів) на основі дослідження метаболізму ліків

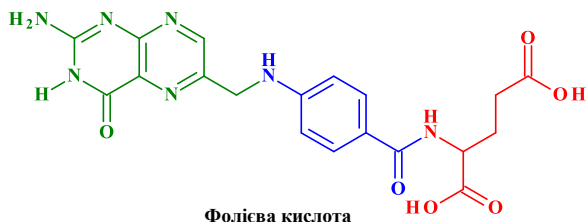
Потрапляючи до організму велика кількість речовин під дією ферментативних систем клітин піддаються метафолічній модифікації. Деякі лікарські препарати метаболізуються з утворенням більш активних речовин. Так, наприклад, анальгетик кодеїн та напівсинтетичний наркотик героїн метаболізуються в морфін, який є природним алкалоїдом опію.



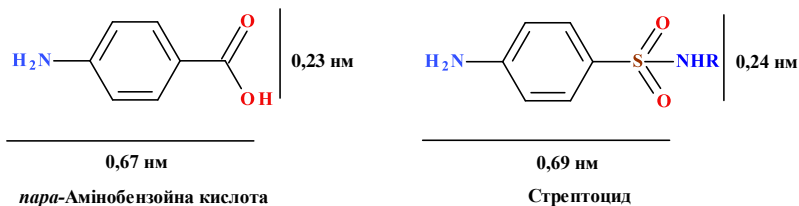
Метаболітичне перетворення червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептокока, призводить до утворення активної лікарської речовини – сульфаніаміду, а саме стрептоциду.



Подальші дослідження виявили, що сульфаніламід є структурними геометричними аналогами *para*-амінобензойної кислоти, і як наслідок, порушують синтез фолієвої кислоти (складається з птеридинового фрагменту та залишків *para*-амінобензойної та глутамінової кислоти).



Фермент, який відповідає за синтез останньої, використовує в процесі біосинтезу не саму *para*-амінобензойну кислоту, а її імітатор - сульфаніламід.



Таким чином відбувається абортация біосинтезу фолієвої кислоти, і як наслідок, зупинка синтезу пуринових основ і нуклеїнових кислот. В цілому відбувається припинення росту колоній бактеріальних клітин.

### 1.1.8. Синтез комбінаторних бібліотек

Цей принцип, як поєднання хімії та біології, виник і став швидко розвиватися в 90-х роках ХХ ст., як частина загальної стратегії пошуку нових біологічно активних речовин.

Стратегія комбінаторної хімії заснована на розробці кількох прогресивних хімічних та біологічних методів паралельного синтезу та

випробування великої кількості нових синтезованих сполук. Було створено техніку мініатюрних синтезів та, відповідно, біовипробувань. Це дозволило за допомогою рідкофазних та твердофазних методів синтезувати від кількох сотень до тисяч нових (споріднених) сполук на день (у кількості 5 – 1000 мг) і швидко їх тестувати.

## 1.2. Загальний алгоритм пошуку нового лікарського препарату

До лікарських речовин висувають численні жорсткі вимоги. Насамперед, лікарська речовина повинна характеризуватись високою активністю, вибірковістю та тривалістю лікувальної дії. Вона має бути нетоксична і не повинна викликати небажаних побічних ефектів. Крім того, лікарська речовина повинна мати високу чистоту і високу стійкість до дії зовнішніх факторів під час зберігання. Собівартість виробництва також не повинна бути занадто високою, оскільки це напряму зв'язано з вартістю кінцевого продукту.

Шлях біологічно активної речовини від задуму хіміка-синтетика до випуску готової лікарської форми є достатньо складним, трудомісткий та тривалим. Сумарні витрати при цьому можуть досягати від десятків мільйонів до мільярда доларів.

Схема розробки нового препарату включає наступні стадії:

На *першій стадії* проводиться віртуальний імперичний або машинний відбір хімічних структур та вибір базових потенційно активних структур. На цій стадії розглядається питання що синтезувати, навіщо і як.

*Друга стадія* полягає у лабораторній розробці шляхів та методів синтезу цільового продукту та близьких структурних аналогів. Здійснюється відбір по стійкості, простоті синтезу, виходу, розчинності та техніко-економічним показниках.

На *третьому етапі* здійснюється біотестування, на якому відсівається основна маса неактивних та малоактивних синтезованих сполук, і відбираються сполуки-лідери, що мають високу фізіологічну активність і не виявляють при цьому токсичність та інші побічні ефекти.

*Четверта стадія* – клінічні випробування на людях, під час яких підтверджується висока лікувальна ефективність досліджуваних

речовин та з'ясовується наявність чи відсутність небажаних побічних ефектів під час лікування хворих. Третій і четвертий етапи найбільш тривалі. У них беруть участь фармакологи, біологи, токсикологи та медики.

У разі позитивних клінічних випробувань лікарська речовина отримує офіційний статус і передається на розробку технології її промислового синтезу – *п'яту стадію*, яка є найдорожчою, трудомісткою та енергоємною. Здійсненням цієї стадії займаються технологи, інженери, хіміки, економісти.

З заводського виробництва лікарська речовина надходить у продаж (*шоста стадія*).

Вивчення токсичних властивостей потенційної лікарської речовини приділяють нині найсерйознішу увагу. Це значною мірою подовжує терміни від створення препарату в лабораторії до його масового виробництва та початку застосування (до 7 – 10 років).

В даний час кожна потенційна лікарська речовина проходить три стадії вивчення: *фармацевтичну, фармакокінетичну та фармакодинамічну*.

На першій стадії встановлюють наявність корисної дії лікарської речовини, після чого вона піддається доклінічному вивченню інших показників.

Спочатку визначається  $LD_{50}$  - *гостра токсичність*, тобто. смертельна доза для 50 % піддослідних тварин ( $LD_{50}$  виражається в мг/кг живої ваги). Потім з'ясовується токсичність за умов тривалого (кілька місяців) введення лікарської речовини в терапевтичних дозах (які зазвичай у 20 і більше разів нижчі за  $LD_{50}$ ). Весь цей час спостерігають можливі побічні ефекти та патологічні зміни всіх систем організму.

Після гострої токсичності потрібно визначення *хронічної токсичності* лікарського препарату. Це дослідження проводять при щоденному введенні препарату протягом певного часу у трьох дозах:

- 1) *близька до терапевтичної;*
- 2) *передбачуваної терапевтичної;*
- 3) *максимальної терапевтичної.*

Протягом експерименту знімають такі показники:

- *обсяг споживання тваринами корму та води;*
- *динаміку зміни маси тіла,*

- зміна загального стану та поведінки;
- гематологічні та біохімічні показники та інші параметри.

Після завершення експерименту з визначення гострої та хронічної токсичності проводять патоморфологічні та гістологічні дослідження внутрішніх органів, мозку, кісток, очей піддослідних тварин.

На заключному етапі досліджень встановлюють специфічну токсичність речовини, яка випробується:

- його алергізуюча, імунотоксична дія;
- канцерогенність, мутагенність, ембріотоксичність;
- гонадотоксичність і т.д.

Після закінчення перевірки всіх видів токсичності складається протокол, який включає параметри експерименту та висновок про токсичність випробуваного речовини. Тільки після цього етапу лікарський засіб може бути допущений до клінічного випробування.

**Клінічні дослідження** включають систематичне вивчення досліджуваного препарату на людях з метою перевірки його лікувальної дії або виявлення небажаних побічних реакцій, а також вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення з організму.

На *першому етапі* клінічних випробувань лікарського засобу відбирається 30 – 50 добровольців. Наступний етап - розширені випробування проводяться уже на базі декількох клінік з залученням кількох тисяч хворих. При цьому у хворих досліджуються кров, сеча та ін. На підставі результатів клінічних випробувань вирішується доля нових лікарських засобів.

На *другій стадії* вивчається фармакокінетика лікарської речовини (поведінка в організмі: шляхи його введення та всмоктування, розподіл у біорідинах, проникнення через захисні бар'єри, доступ до органу-мішені, шляхи та швидкість біотрансформації, шляхи виведення з організму).

На *третьій* – фармакодинамічній стадії вивчається проблематика розпізнання лікарської речовини (або його метаболітів) мішенями та їх подальшої взаємодії. Мішенями можуть бути органи, тканини, клітини, клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти, регуляторні молекули (гормони, вітаміни, нейромедіатори тощо), а також біорецептори.

Розглядаються питання структурної та стереоспецифічної комплементарності взаємодіючих структур. Взаємодія між лікарською речовиною та рецептором або акцептором, що призводить до активації (стимулювання) або дезактивації (інгібуванню) біомішені і супроводжується відповіддю організму.

### **Питання для самостійної роботи з теми:**

#### **«Підходи до створення органічних біологічно активних сполук»**

1. Охарактеризуйте основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин.
2. Як здійснюється принцип машинного (розрахункового) скринінгу?
3. Яким чином використовується прийом копіювання відомих фізіологічно активних речовин?
4. Як застосовується принцип хімічної модифікації структури відомих синтетичних та природних лікарських речовин?
5. Охарактеризуйте принцип введення фармакофорної групи відомої лікарської речовини у молекулу нової речовини.
6. Розкрийте суть принципу молекулярного моделювання.
7. Які переваги створення комбінованих препаратів?
8. Яке значення має пошук антиметаболітів (антагоністів природних метаболітів) на основі дослідження метаболізму ліків?
9. Охарактеризуйте загальний алгоритм пошуку нового лікарського препарату.
10. Опишіть стадії розробки нового препарату.
11. Як здійснюється вивчення токсичності нових потенційних лікарських засобів?
12. Для чого визначають гостру токсичність?
13. Для чого визначають хронічну токсичність?
14. Як здійснюється визначення гострої токсичності?
15. Як здійснюються клінічні дослідження нових потенційних лікарських засобів?





## **Глава 2**

### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК В СИСТЕМІ**

#### **«БУДОВА – БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ»**

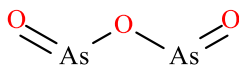
Немає сумніву, що саме будова молекули безпосередньо впливає на проявлення тієї або іншої біологічної активності. Модифікуючи структуру базових молекул шляхом заміни радикалів, зміни їх положення в молекулі та за рахунок введення додаткових функціональних груп, можна як збільшити, так і зменшити інтенсивність проявлення певних видів біологічної активності, так і кардинально її поміняти. Слід також враховувати і стереохімічні фактори, оскільки просторова будова молекули безпосередньо впливає на прояв бажаної активності, що зв'язано з можливістю взаємодії біоактивної молекули з мішенню.

#### **2.1. Вплив замісників та функціональних груп на прояв біологічної активності**

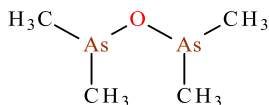
На даний момент відомо велику кількість біологічно активних сполук, в тому числі і лікарських препаратів, які можуть бути використані для лікування багатьох видів захворювань та для корегування різних патологічних станів, але в ряді випадків вони можуть мати натомість високу токсичність та певні небажані побічні ефекти, тому пошук нових біологічно активних сполук з нижчим проявом цих факторів є актуальним завданням сьогодення. Одним із напрямків вирішення цього питання є заміна та введення в структуру молекули певних замісників та функціональних груп.

### 2.1.1. Вплив алкільних груп

Було встановлено, що в ряді випадків сполуки з високою токсичністю можуть значно її знизити при введенні алкільних груп. Наприклад, якщо замінити атом Гідрогену на алкільний радикал в синільній кислоті, то утворені нітрили RCN, та їх ізомери – ізонітрили RNC, стають високотоксичними в організмі лише в результаті відщеплення HCN (Шмідеберг, 1886). Хоча дане твердження не слід розглядати як постулат, оскільки воно по суті виключає будь-яку своєрідність фармакологічної дії нітрилів. Окис какодилу (Шмідеберг її розглядає як  $As_2O_3$ , де два атоми Оксигену заміщені на чотири метильні групи) не виявляє дії, характерної для  $As_2O_3$ , до тих пір, поки сполука не метаболізується в організмі.



*Арсен(III) оксид* знайшов застосування з найдавніших часів у китайській медицині, а також (від XIX століття) в гомеопатії. У конвенційній медицині його іноді використовують для лікування злоякісних пухлин, таких як лейкомія. Також виявлено що він успішно лікує автоімунні захворювання.



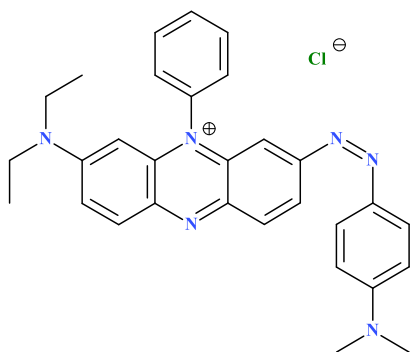
*Окис какодилу* є вихідною речовиною для отримання какодилівих сполук. Це рідина з огидним запахом, що кипить при 150 °С. Його отримують при перегонці калій ацетату з білим миш'яком.

Серед різних ефектів, що заслуговують спеціальної уваги, слід відмітити судовні властивості амоніаку, які слабшають при введенні метильних груп (триметиламін позбавлений судовної дії). У випадку аніліну заміщення атома Гідрогену аміногрупи веде, як і в амоніаку, до послаблення судовної дії; водночас заміщення Гідрогену на метильну групу в ароматичному ядрі, навпаки, посилює судовну активність.

У багатьох випадках заміщення Гідрогену в гідроксильній групі на метильну групу знижує фізіологічну активність. Наприклад, пірокатехін активніший гваяколу, а *o*-метоксибензойна та анісова кислоти менш активні, ніж саліцилова кислота. З іншого боку, у деяких випадках при *мета*-метилуванні гідроксильної групи токсичність

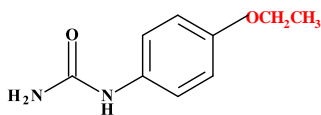
сполук зростає. Так, наприклад, диметилловий етер резорцину має значно вищу токсичність, ніж сам резорцин.

При гістологічних дослідженнях часто застосовують специфічні барвники. Відомо, що певні барвники, що містять діетиламіногрупу -  $N(C_2H_5)_2$ , здатні фарбувати нервові волокна, тоді як барвники, що містять диметиламіногрупу -  $N(CH_3)_2$ , цієї здатності не мають (Ерліх і Міхаеліс).

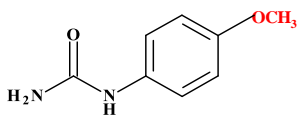


**Янус зелений** (2-діетиламіно-3,6-диметил-9-фенілфеназоній-7-азо-4'-диметиланілін хлорид) - барвник, що відноситься до діазотованих сафранінів. Темно-зелений порошок, що дає синій водний розчин. Застосовується в мікроскопії для прижиттєвого фарбування, в аналітичній хімії як реактив на Станум і як окисно-відновний індикатор.

Іншим прикладом відмінності впливу на проявлення активності між метильною та етильною групами є властивості *para*-етоксифенілсечовини. Ця сполука у 200 разів солодша за цукор, у той час як у відповідного метильного похідного смак відсутній взагалі.



*para*-Етоксифенілсечовина



*para*-Метоксифенілсечовина

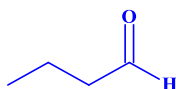
Введення до сполук фенільного радикалу часто веде до значних змін їх фізіологічної активності, проте цей ефект у різних випадках дуже неоднаковий і не підпорядковується будь-яким загальним правилам.

### 2.1.2. Вплив гідроксильних груп

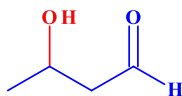
Введення гідроксильних груп в аліфатичні сполуки зазвичай призводить до послаблення біологічної активності, причому ступінь

цього ослаблення пропорційний числу введених груп. Так, наприклад, зі спиртів, які характеризуються наркотичними та токсичними властивостями, при цьому утворюються неактивні сполуки – гліцерин, маніт тощо.

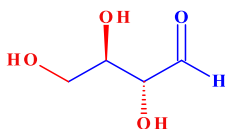
З дуже активних альдегідів - менш активні альдоли, наприклад, сполука  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHO}$ , а при введенні більшої кількості гідроксильних груп утворюються повністю неактивні альдози - зокрема, глюкоза  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CHO}$ .



**Бутаналь** при кімнатній температурі є легкозаймистою рідиною з різким їдким запахом, подразнює очі, шкіру та органи дихальної системи. Його ГДК(максимально-разова) у повітрі робочої зони  $5 \text{ мг/м}^3$ .



**3-Гідроксибутаналь** класифікується як гостротоксичний. При попаданні на шкіру існує небезпека для життя. Також викликає сильне подразнення слизових оболонок очей. Раніше застосовувався в медицині як снодійний та заспокійливий засіб.

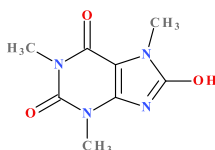


**Еритроза** є важливим проміжним компонентом вуглеводного обміну. Утворюється в пентозофосфатному циклі. У рослинах та багатьох мікроорганізмах еритроза разом з фосфоенолпіруватом бере участь у синтезі ароматичних амінокислот (тирозину, фенілаланіну) та триптофану. Необхідна для синтезу піридоксину (вітамін В6). Відновленням еритрози синтезують еритрит.

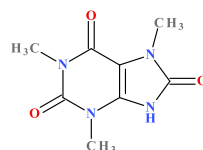
Подібні ефекти спостерігаються в багатьох інших сполуках: так, кофеїн втрачає свою біологічну дію під час переходу в оксикофеїн.



Кофеїн



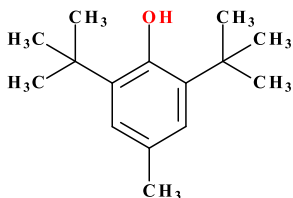
Оксикофеїн



Виняток становить етиленгліколь, будучи більш токсичним, ніж алкоголь або гліцерин, але це пов'язано з його частковим перетворенням в організмі на щавлеву кислоту.

Введення ОН-груп у ароматичні сполуки зазвичай веде до підвищення фізіологічної активності та токсичності. Так, при введенні гідроксильної групи в молекулу бензену значно зростає його токсичність, і одночасно з'являються притаманні фенолу сильні антисептичні властивості. Введення ОН-групи у структуру більш інертної ароматичної речовини – бензойної кислоти – також супроводжується підвищенням її біологічної активності: *o*-оксисензойна (саліцилова) кислота має виражені лікувальні властивості, наприклад, при ревматизмі.

В останні роки великий інтерес викликали різні стерично утруднені феноли, піридини та інші подібні до них ароматичні спирти, що використовуються в медичній практиці як антиоксиданти.



**Тимол** - застосовується як антиоксидант у виробництві харчових продуктів (E321), мастил, каучуків, пластмас та ін. Є вихідною речовиною для синтезу похідних просторово утруднених фенолів. Завдяки можливості нейтралізувати вільні радикали і переривати ланцюгові реакції за участю вільних радикалів, широко застосовувався як зовнішній протиопіковий і протизапальний засіб. Успішно застосовувався для лікування деяких видів раку, променевих та трофічних уражень шкіри та слизових оболонок.

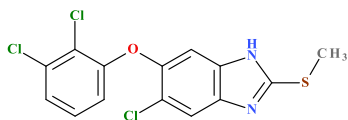
### 2.1.3. Вплив галогенів

Найчастіший ефект введення атомів Хлору в молекулу аліфатичних сполук – посилення їх наркотичної дії та пригнічення роботи серцево-судинної системи. Прикладом залежності наркотичних властивостей та токсичності хлоровмісних сполук від числа атомів Хлору в молекулі можуть служити хлоропохідні гліцеролу. Сам гліцерол інертний, але його хлоргідрини мають наркотичну і судинорозширюючу

дію. Ці ефекти найбільш сильно виражені у 1,2,3-трихлоропропану і слабкіше всього виявляються у монохлоргідрину  $\text{CH}_2\text{ClCHONCH}_2\text{OH}$ .

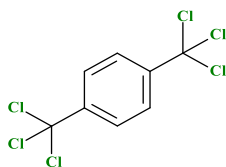
Цей же факт спостерігається в ряді хлорозаміщених метану (хлорометан  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , дихлорометан  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , хлороформ  $\text{CHCl}_3$  та тетрахлорометан  $\text{CCl}_4$ ), в яких разом із збільшенням числа атомів Хлору зростають їх наркотична активність та токсичність. Тетрахлоретан та багато більш високохлорованих похідних пропану та бутану сильно токсичні і викликають ураження печінки.

Введення атома Хлору в органічну молекулу різко підвищує її антисептичні властивості, за допомогою виділення під час метаболізму активного хлору. На цьому заснована і антипаразитарна та антигельмінтна дія препаратів.

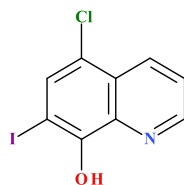


**Триклабендазол** – протигельмінтний лікарський препарат для лікування фасціолізу. Включений до списку найважливіших лікарських засобів, що складається Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

**Хлоксил** застосовують для лікування гельмінтозів печінки: опісторхозу, клонорхозу, фасціольозу. При застосуванні хлоксилу можливі біль в області печінки та збільшення її розмірів, зміна серцевого ритму, болі в ділянці серця, підвищена еозинофілія, протеїнурія.



Введення галогенів в бензольне кільце призводить до підвищення загальної токсичності сполуки. Для бромо- та хлоропохідних як аліфатичного, так і ароматичного рядів є велика схожість у властивостях.



**Кліотріол** - протигрибковий та протипротозойний препарат. У великих дозах нейротоксичний. Пригнічує ферменти, пов'язані з реплікацією ДНК. Виявлено, що препарат має активність як щодо вірусних, так і протозойних інфекцій.

Органічні йодовмісні сполуки відрізняються від сполук, що містять у своїй молекулі інші галогени, більш високою антисептичною

активністю та менш вираженими наркотичними властивостями (порівняємо хлороформ, бромформ та йодоформ).

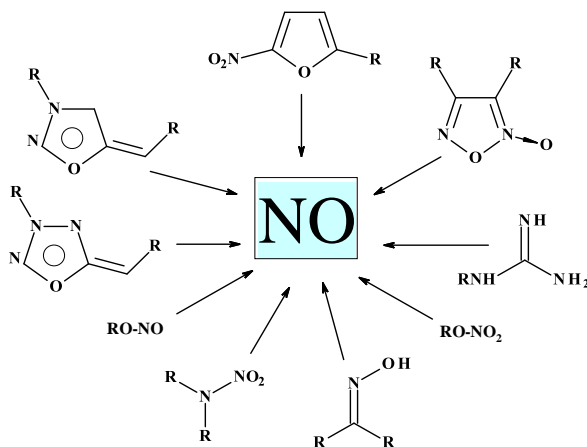
#### 2.1.4. Вплив нітро- та нітрозогруп

Введення в молекулу нітро- ( $\text{NO}_2$ ) або нітрозогруп ( $\text{NO}$ ) призводить, загалом до помітного підвищення токсичності незалежно від того, де заміщено атом Гідрогену, (на атомі Карбону чи Оксигену).

За останні 30 років у біохімії виявлено, що нітроген(II) оксид ( $\text{NO}$ ) є одним з універсальних та необхідних регуляторів функцій метаболізму, а також унікальною сигнальною молекулою, за допомогою якої клітини можуть обмінюватися інформацією. Він бере участь у регуляції тонуусу кровоносних судин, інгібує агрегацію тромбоцитів та їх адгезію на стінках судин, регулює діяльність органів дихання, шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи.

В 1992 році в журналі **Science**  $\text{NO}$  був названий молекулою року, а 1998 року троє американських фармакологів F. Murad, L.J. Ignarro та R. Furchgott були удостоєні Нобелівської премії у галузі медицини за з'ясування ролі  $\text{NO}$  у функціонуванні кровоносної системи.

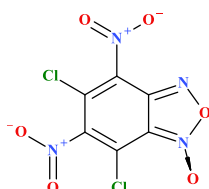
На сьогоднішній день у медицині використовується ціла низка лікарських засобів, активність яких обґрунтовано пов'язують із їхньою здатністю генерувати  $\text{NO}$ .



Аліфатичні нітрити викликають розширення судин, і тому вони застосовуються для зниження кров'яного тиску. Цей ефект

послаблюється разом із зменшенням довжини карбонового ланцюга від амільнітриду до метилнітриду. Вторинні та третинні нітриди діють сильніше, ніж первинні, ймовірно, внаслідок того, що вони легше піддаються гідролізу з утворенням спирту та нітратної кислоти. Аналогічну дію проявляють також естери нітратної кислоти: нітрогліцерин, нітросорбіт, ериніт та еририттетранітрат.

Одним з нових та найцікавіших класів гетероциклічних сполук, є нітрозаміщені бензофуросани, які виявляють широкий спектр біологічної активності, будучи донорами NO, і розглядаються як проліки.



5,7-Дихлоро-4,6-динітро-  
бензофуросан

Вивільнення нітроген(II) оксиду в цих сполуках може відбуватися як за рахунок прихованих нітрозогруп п'ятичленного фуросанового циклу, так і завдяки нітрогруп бензольного кільця.

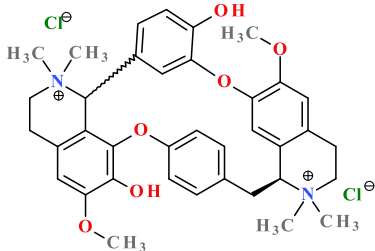
Введення нітрогрупи в ароматичні сполуки зазвичай підвищує їх токсичність: наприклад, нітробензол, нітронафтол і нітротіофен токсичніший, ніж вихідні сполуки.

### **2.1.5. Вплив основних нітрогеновмісних груп**

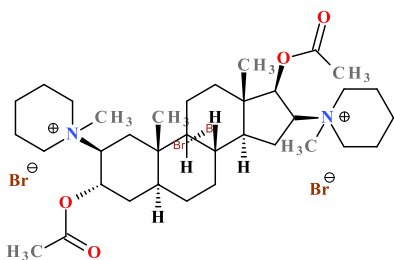
Приєднання другої аміногрупи до бензольного кільця веде до зростання токсичності. Речовини, що містять у своїй молекулі третинний атом Нітрогену, часто є малотоксичними або позбавленими будь-якої токсичності. У багатьох випадках при перетворенні третинного атома Нітрогену на вторинний часто утворюються високоактивні сполуки.

При перетворенні сполук з третинним атомом Нітрогену на четвертинні амонієві солі у них з'являються курареподібні властивості:

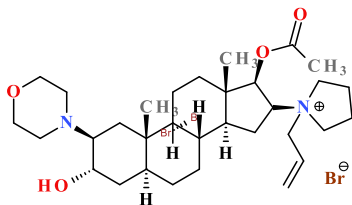




**Тубокурарин дихлорид** - алкалоїд рослинного походження, що має міорелаксантну фізіологічну дію і застосовується в медицині як м'язовий релаксант у вигляді препарату тубокурарин хлориду (*Tubocurarinum chloridum*). Є однією з діючих речовин отрути кураре.



**Панкуроній бромід** – міорелаксант конкурентного типу дії. Блокує проведення нервових імпульсів між закінченнями рухових нервів та поперечно-смугастими м'язами. Разом з тіопенталом натрію та хлоридом калію є одним із складових компонентів смертельної ін'єкції.



**Рокуроній бромід** є міорелаксантом, що використовується в сучасній анестезії для полегшення інтубації трахеї за рахунок розслаблення скелетних м'язів, що найчастіше потрібно для хірургії або штучної їх вентиляції. В штатах Вірджинія, Огайо та Флорида застосовується як компонент смертельної ін'єкції.

### 2.1.6. Вплив кислотних груп

Введення в молекулу кислотних груп (карбоксильної та сульфогрупи) викликає значне ослаблення або повне зникнення певних видів біологічної активності. Фенол  $C_6H_5OH$  достатньо отруйний, але фенілсульфатна кислота  $C_6H_5OSO_2OH$  майже втрачає токсичність. Морфін при перетворенні в морфінсульфатну кислоту зовсім позбавляється наркотичної активності.

Анілін, який має більшу токсичність ніж бензен, втрачає токсичність при приєднанні до нього карбоксильної групи (*para*-

амінобензойна кислота). Приєднання карбоксильної групи до молекули бензену також знижує токсичність.

## 2.2. Вплив просторової будови на проявлення біологічної активності

Більшості біологічно активних речовин властива стереоспецифічність дії. Стереоспецифічність є фундаментальною властивістю складних структур, що становлять основу живої матерії, та протікаючих в ній хімічних процесів.

Еволюційні процеси, поява та розвиток високоорганізованих живих організмів безпосередньо зв'язані з появою стереоізомерів серед органічних сполук.

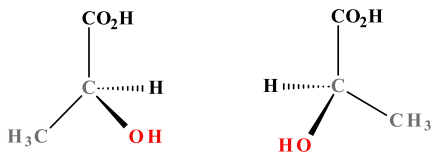
В процесі еволюції виникли оптично активні сполуки, з яких будувалися складніші біомолекули – полісахариди, пептиди та білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди і т.д. Для побудови складних молекул природа використовувала якийсь один із двох або кількох стереоізомерів. Наприклад, практично всі білки побудовані з амінокислот *L*-ряду; у складі вуглеводовмісних біомолекул містяться залишки тільки *D*-глюкози, а не її енантіомера *L*-глюкози.

В результаті виник складний асиметричний світ живої природи, де носіями хіральності є ферменти, клітинні рецептори, антитіла та антигени, клітинні мембрани, низькомолекулярні біорегулятори та надмолекулярні структури.

Асиметричні речовини зустрічаються у вигляді пар оптичних антиподів – ізомерів, фізичні та хімічні властивості яких в звичайних умовах однакові, за винятком одного – знака обертання площини поляризації. (Якщо один з оптичних антиподів має, наприклад, питоме обертання  $+20^\circ$ , то інший – питоме обертання  $-20^\circ$ ).

Оптична ізомерія з'являється тоді, коли в молекулі присутній асиметричний атом Карбону (або інший хіральний елемент). Можливі два тетраедричних розташування замісників навколо асиметричного атома.

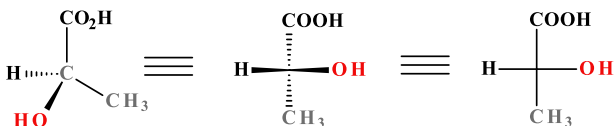
Обидві просторові форми не можна поєднати обертанням, оскільки одна з них є дзеркальним зображенням іншої.



Наприклад, молочна кислота (2-гідроксипропанова кислота) існує у вигляді двох антиподів (*L*-(+)-молочна кислота і *D*-(-)-молочна (м'ясо-молочна) кислота), а також рацемічну суміш – (*D*, *L*)-молочна кислота бродіння.

Для виникнення оптичної активності досить найменшої відмінності в будові радикалів при асиметричному атомі.

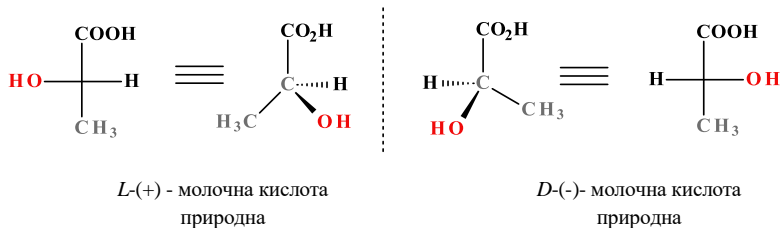
Для умовного зображення асиметричного атома на площині користуються проєкційними формулами Е. Фішера. Їх отримують, проєктуючи на площину атоми, з якими зв'язаний асиметричний атом Карбону.



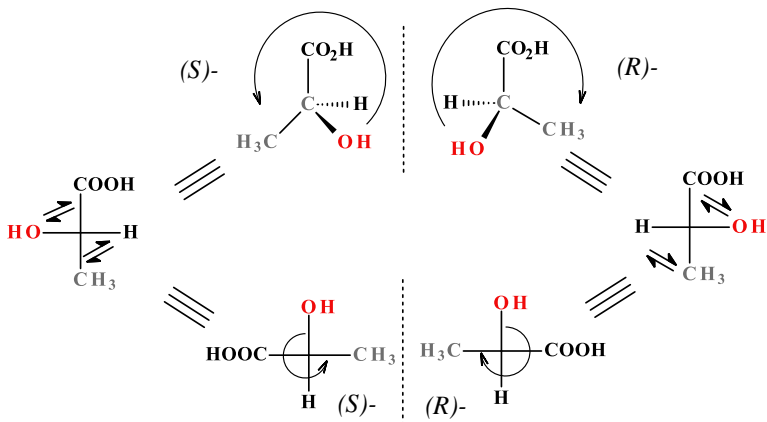
Перехід від тетраедричної структури до проєкції Фішера на прикладі *D*-(-)-молочної кислоти.

Для визначення *R*- або *S*-конфігурації оптичного антипода необхідно розташувати тетраедр замісників навколо асиметричного атома Карбону таким чином, щоб менший замісник (зазвичай це Гідроген) мав напрямок "від спостерігача". Тоді якщо рух при переході по колу трьох інших замісників від старшого до середнього по старшинству і потім до найменшого відбувається за годинниковою стрілкою - це *R*-ізомер, якщо проти годинникової стрілки - це *S*-ізомер.

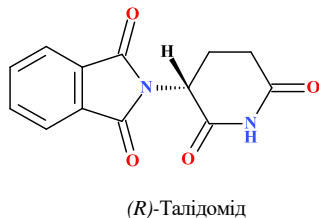
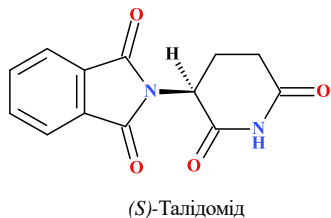
Для визначення старшинства замісників у асиметричного атома використовуються правила підрахунку атомних номерів.



Для визначення *R, S*-конфігурації в проєкційній формулі необхідно шляхом парного числа перестановок (що не змінюють стереохімічного сенсу формули) розташувати замісники так, щоб найменший з них (зазвичай Гідроген) виявився внизу проєкційної формули. Тоді старшинство інших трьох замісників, розміщених за годинниковою стрілкою, відповідає позначенню *R*, проти годинникової стрілки - позначенню *S*.

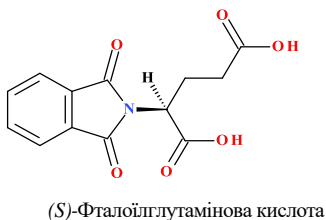
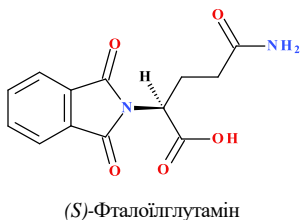


Стосовно оптичної чистоти для лікарських засобів питання постало на тлі історії талідоміду, який 1950-60-х роках мав широке застосування в Європі як седативний і снодійний засіб. У 1961 р. в Німеччині талідомід за обсягами продажу зайняв друге місце, поступаючись лише аспірину. Виробник вказував відсутність побічних ефектів препарату при прийомі саме вагітними жінками.



В структурі талідаміду присутній 1 асиметричний центр і препарат випускався у вигляді рацемату. Як результат, протягом 1956-62 р. в ряді європейських країн, особливо на території Англії та Німеччини було відмічено аномальне підвищення (понад 8000 випадків) вродженої потворності немовлят (мутація кінцівок – тюленьчі ласти), матері яких приймали талідомід. Згодом було встановлено, що за тератогенні властивості відповідальний (S)-енантіомер. Але, як було показано значно пізніше, ситуацію не змінило б і застосування індивідуального (R)-ізомера, оскільки останній повільно рацемізується в організмі.

Пізніше було встановлено, що в процесі метаболізму (S)-талідомід перетворюється в фталоїльні похідні глютаміну та глютамінової кислоти, які і проявляють тератогенну та ембріотоксичну дію. Однак аналогічні метаболіти (R)-талідоміду такої дії не проявляли.



**Талідомід** становить найбільшу небезпеку на ранніх стадіях вагітності (від 20 до 36 днів після зачаття). Імовірність появи дитини з фізичними вадами з'являється після прийому всього однієї таблетки талідоміду в цей проміжок часу. Найбільш поширеними проявами є дефекти або відсутність верхніх або нижніх кінцівок, відсутність вušних раковин, дефекти очей і мимічної мускулатури, порушення формування внутрішніх органів, порушення розумовому розвитку, епілепсія, аутизм.

Близько 40 % новонароджених, які зазнали впливу талідоміду на стадії розвитку плода, померли до народження.

Чому ж така різниця в біологічній активності різних стереомерів? Хіральні молекули можуть контактувати з активним центром ферменту, рецептором або іншою мішенню двома способами. У першому варіанті, коли з активним центром тетраедрична молекула субстрату зв'язується трьома точками, як наслідок стає можливе протікання ферментативної реакції або передачі сигналу від рецептора. В іншому випадку, після переорієнтації тетраедра іншого ізомера можливий контакт лише двома точками, що не призводить до протікання ферментативної реакції чи передачі сигналу від рецептора.

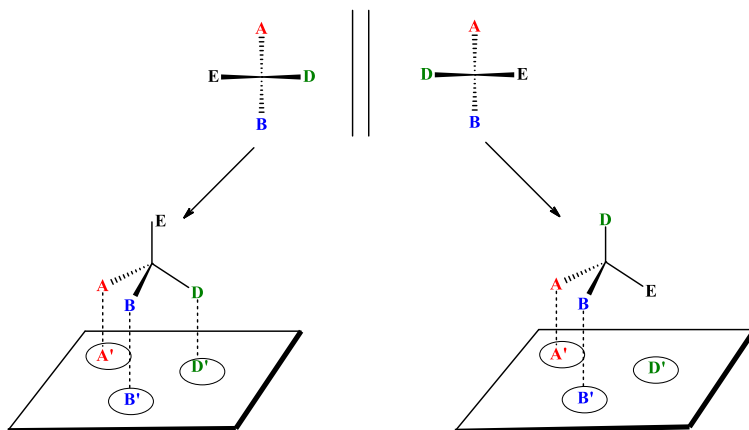
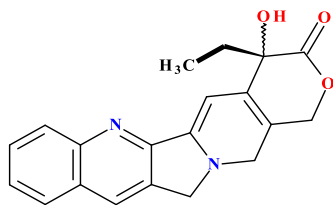


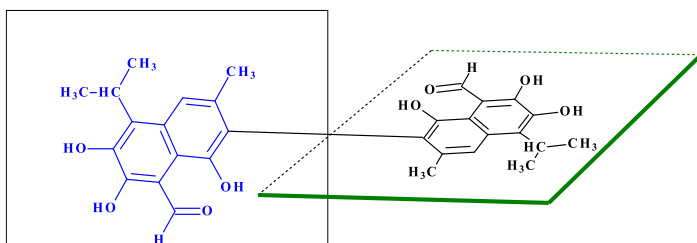
Схема можливої взаємодії хіральної молекули з трьохточковою мішенню.

Алкалоїд **камптотецин**, що міститься в невеликих кількостях (0,005 %) в корі та деревині стебел тибетської рослини *Camptotheca acuminata*, має у своїй структурі один асиметричний атом Карбону та існує у вигляді пари енантіомерів. Виявлено, що (*S*)-камптотецин у низьких дозах пригнічує розвиток новоутворень, активний проти деяких видів меланоми, карциноми та лейкемії.



(S)-Камптотецин

Досліджено, що механізм дії заснований на інгібуванні синтезу ДНК, а також рибосомальної та інформаційної РНК, без пригнічення синтезу мітохондріальної РНК. Рацемічна суміш вдвічі менш активна, ніж *S*-ізомер. Дослідження виявило, що похідні камптотецину, у яких відсутня гідроксильна група або здійснено заміщення останньої на хлор є також неактивними.

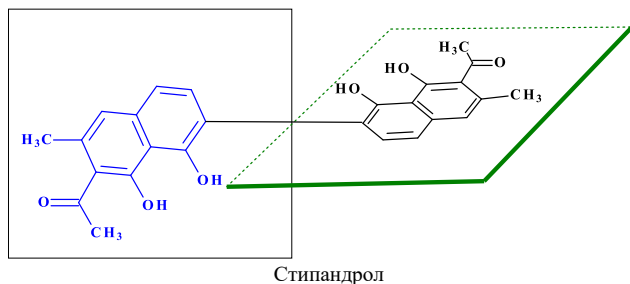


Госсіпол

**Госсіпол** – жовтий пігмент, що міститься в насінні бавовнику (*Gossypium arboreum*, родина *Malvaceae*), а також з інших рослин цієї родини - давно відомий за рахунок своїх антиоксидантних властивостей, завдяки чому застосовувався як стабілізатор вінілових мономерів. У молекулі госсіполу обмежено вільне обертання навколо зв'язку, що з'єднує нафталінові кільця, внаслідок чого він може існувати у вигляді індивідуальних енантіомерів (атропоізомерів). Дієдральний кут між площинами ароматичних нафталінових кілець складає 70°. Відомо що госсіпол пригнічує сперматогенез. Встановлено, що активний тільки лівообертаючий ізомер, рацемат виявляє лише 50% активності, а (+)-ізомер неактивний.

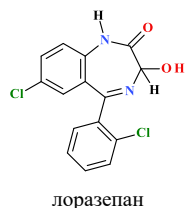
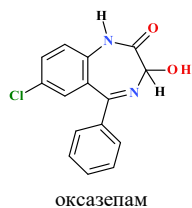
На території західної Австралії росте «сліпуча трава» (*Stypanandra unbricata*, родина *Liliaceae*), У тварин, які випадково вживають цю

рослину при випасі, розвивається слабкість, параліч задніх кінцівок, що врешті-решт може привести до летального випадку. Отруєння супроводжується сліпотою, викликану дегенерацією сітківки і атрофією зорового нерва. Причиною всього цього є бінафтильне похідне **стипандрол**, в молекулі якого лише два замісники в положеннях 1 і 1', внаслідок чого, на відміну від госсіполу, вільне обертання не обмежене, і тому стипандрол існує у вигляді рацемату і оптичної активності не проявляє.



У багатьох випадках фармакологічна активність одного із стереоізомерів набагато більше, ніж іншого. Наприклад, із двох енантіомерів гормону адреналіну лівообертальний *R*-ізомер у 15 разів активніший за свій оптичний антипод.

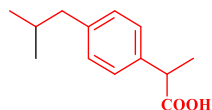
У випадку транквілізаторів оксазепаму та лоразепаму відмічається конфігураційна нестійкість, у водних розчинах вони швидко рацемізуються, що вказує про відсутність стереоспецифічності.



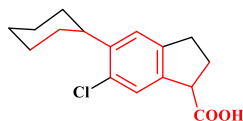
Похідні 2-фенілпропанової кислоти широко представлені як нестероїдні протизапальні засоби (прикладом є ібупрофен), у яких  $\alpha$ -атом Карбону у цих сполук є асиметричним. Зазвичай в досліджах *in vitro* *S*-ізомери поведуть себе як сильні інгібітори синтезу простагландинів, що й обумовлює їх протизапальну активність. *R*-ізомери активності не



проявляють. Але вже при дослідженнях *in vivo* ситуація кардинально змінюється, *R*-ізомери також починають виявляти протизапальну активність.



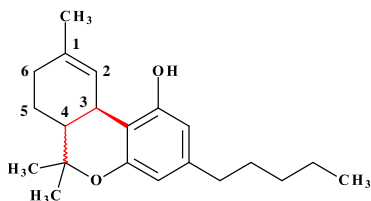
Ібупрофен



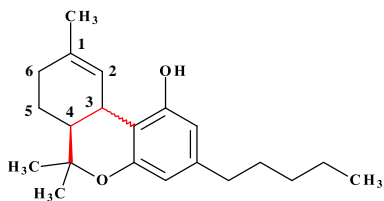
Кліданак

Це обумовлено зміною конфігурації асиметричного атома Карбону. Прикладом може бути кліданак. Після перорального введення препарату морським свинкам (*R*)-кліданаку через три години у плазмі крові виявляється 90 % *S*-ізомеру, у випадку використання рацемічного препарату це відбувається за годину. Слід зазначити, що цей препарат виводиться з організму переважно у незміненому вигляді (відмічається тільки зміна конфігурації асиметричного атома Карбону).

В складі індійської коноплі (*Cannabis indica*), присутній (*3R,4R*)- $\Delta^1$ -тетрагідроканабінол, який є в 13-20 разів сильніший канабіноміметик, ніж синтетичний правообертаючий *3S,4S*-ізомер.

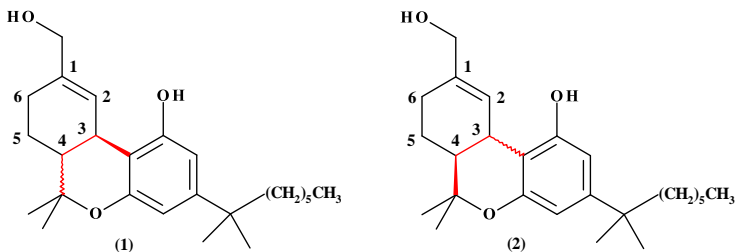


(*3R,4R*)- $\Delta^1$ -тетрагідроканабінол

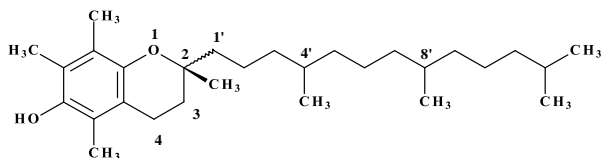


(*3S,4S*)- $\Delta^1$ -тетрагідроканабінол

Крім того, встановлено, що тетрагідроканабіноли з *транс*-розташуванням замісників у положеннях 3 та 4 більш активні, ніж *цис*-ізомери. Деякі інші синтетичні аналоги каннабіноїдів, навпаки, виявилися активнішими, ніж природні речовини. Так, лівообертаючий ізомер сполуки (1) має у 87 разів сильнішу канабіноміметичну активність, ніж природний  $\Delta^1$ -тетрагідроканабінол, і він же 1000-4500 разів активніший, ніж його правообертаючий ізомер (2):



*α*-Токоферол (вітамін Е) має у своїй структурі три центри хіральності, тобто, може бути у вигляді 8 стереоізомерів, які виявляють різну вітамінну активність.

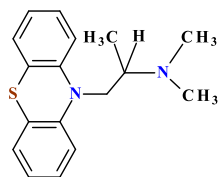


Якщо активність *2R,4'R,8'R*-ізомеру умовно прийняти за 100%, тоді активність інших семи ізомерів складе:

<i>2R,4'R,8'S</i> -	90 %	<i>2S,4'R,8'S</i> -	37 %
<i>2R,4'S,8'S</i> -	73 %	<i>2S,4'S,8'R</i> -	31 %
<i>2S,4'S,8'S</i> -	60 %	<i>2S,4'S,8'R</i> -	21 %
<i>2R,4'S,8'R</i> -	57 %		

Природні токофероли, що відрізняються будовою замісників у кільцях, мають *R*-конфігурацію всіх центрів хіральності:

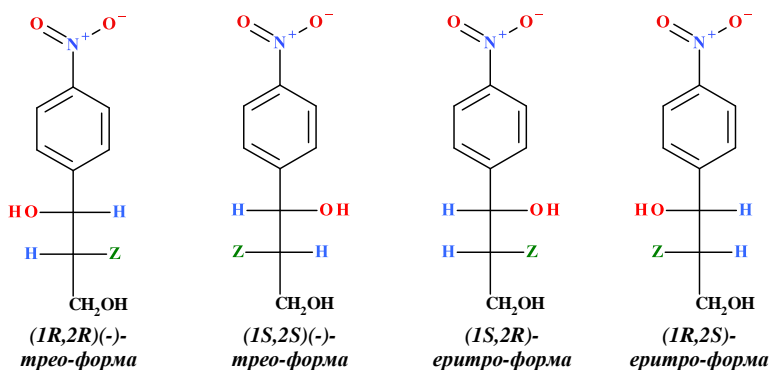
Іноді рацемат перевищує за дією обидва енантіомери. Так, антигістамінний препарат ізотипендил - у рацемічній формі перевищує по дії правообертаючий ізомер в 1,4 рази, а лівообертаючий- у 2,5 рази.



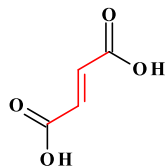
Ізотипендил

Часто лікарські речовини, виділені з природних об'єктів як правило, являють собою індивідуальні стереоізомери. Синтетичні

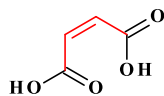
лікарські засоби використовують у вигляді рацемічних сумішей або у вигляді індивідуальних стереоізомерів; останнє призводить до значного подорожчання ліків через необхідності розділення рацемічних сумішей на індивідуальні оптично активні форми. Прикладом може бути **хлорамфенікол**. З чотирьох його стереоізомерів активність антибіотика проявляє лише лівообертаючий *трео*-ізомер,  $(1R,2R)(-)$ -дихлороацетамідо-1-(4-нітрофеніл)пропан-1,3-діол. Як внутрішній лікарський засіб антибіотик застосовують у вигляді індивідуального стереоізомеру левоміцетину [ $(1R,2R)(-)$ -ізомеру], оскільки він володіє досить сильною токсичною дією, тому з огляду на високі терапевтичні дози антибіотика, внутрішньо його застосовують у вигляді індивідуальної форми. Для зовнішнього застосування цілком підходить більш дешевий **синтоміцин** (рацемічна суміш ліво- і правообертаючих *трео*-ізомерів).



Проявлення біологічної активності також залежить від геометричної ізомерії. Так наприклад в складі живих клітин присутня фумарова кислота, яка є *транс*-ізомером бут-2-ендіової кислоти. В той же час малеїнова кислота (*цис*-ізомер) в організмах не зустрічається.



Фумарова кислота

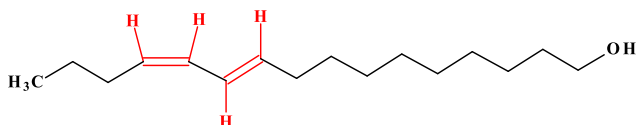


Малеїнова кислота

Різну біологічну активність  $\pi$ -діастереомерів можна проілюструвати на прикладі феромонів.

Феромони - леткі сполуки, за допомогою яких комахи передають одне одному різноманітну інформацію. Серед них є сполуки або навіть їх групи, що регулюють поведінку комах у сім'ях, або приваблюють самців до самок.

Тутовий шовкопряд (*Bombyx mori*) виділяє статевий феромон бомбікол – (10*E*,12*Z*)-гексадека-10,12-дієн-1-ол:

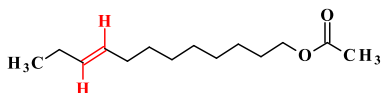


Бомбікол

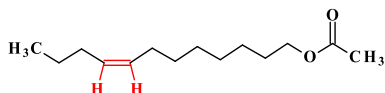
При його дослідженні було виділено 12 мг зі спеціальних залоз 500 тис. самок тутового шовкопряда. З чотирьох можливих діастереомерів бомбіколу найбільшу активність має природний 10*E*,12*Z*-ізомер. Для того щоб отримати реакцію у відповідь 50 % самців необхідна мінімальна (порогова) концентрація феромону у повітрі 10-12 мкг/см<sup>3</sup> (це складає 2500 молекул на 1 см<sup>3</sup>). Активність решти трьох ізомерів значно нижче:

Стереоізомер	Порогова концентрація, мг/мл
10 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>	10 <sup>-12</sup>
10 <i>Z</i> ,12 <i>E</i>	10 <sup>-3</sup>
10 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>	1
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>	10

Іншим прикладом може бути феромон метелика *Rhyacionia buoliana* – (*E*)-додец-9-енілацетат. Присутність домішки в кількості 1,1 % *Z*-ізомеру робить феромон неактивним. А от феромон фруктової молі *Grapholitha molesta* (*Z*)-додец-8-енілацетат активується присутністю домішок *E*-ізомеру.

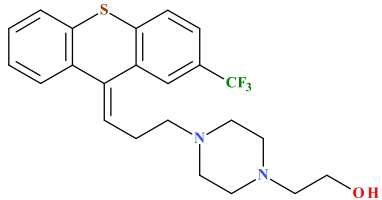


(*E*)-Додец-9-енілацетат



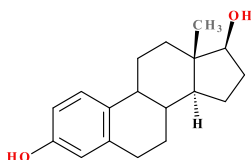
(*Z*)-Додец-8-енілацетат

$\pi$ -Діастереомери іноді використовують у вигляді сумішей. Чистий *Z*-ізомер нейролептика флюпентиксолу застосовується під торговим назвою - «флюанксол депо», а суміш *Z*- і *E*-ізомерів називається «флуксанол»,

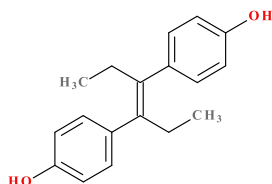


Флюпентиксол

*транс*-Діетилстильбестрол – є яскравим прикладом моделювання біологічно активних речовин з урахуванням стереохімічної будови. Розташування ароматичних кілець в *транс*-положенні відносно подвійного зв'язку забезпечує прояв естрогенної активності. В цьому випадку подібність всього лише деяких геометричних параметрів молекул є причиною однакової активності.

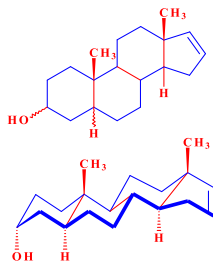


Естрадіол

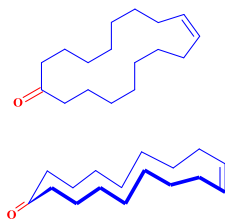


*транс*-Діетилстильбестрол

У *цис*-ізомеру ароматичні кільця не розташовуються в одній площині, тому його естрогенна активність становить 7 % активності *транс*-ізомеру. Однак у діетилстильбестролу та деяких похідних стильбену виявлено канцерогенну активність. Синтетичні аналоги естрогенів знайшли застосування у тваринництві для прискорення росту худоби та птахів, але в даний час їх використання для цього заборонено.



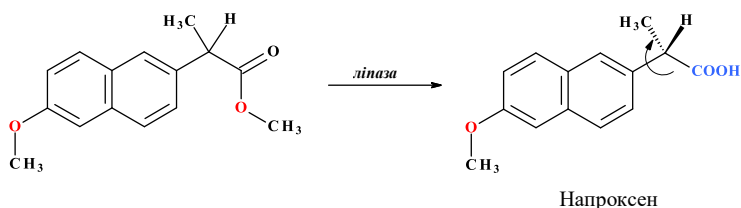
Андростеніол



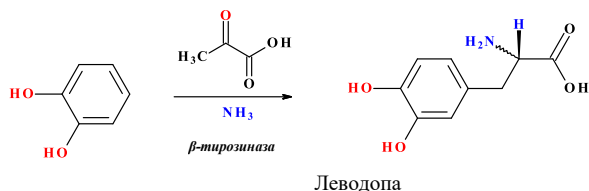
Цибетон

Велике значення також при проявленні біологічної активності має конформаційна будова речовини. Наприклад, макроциклічний кетон цибетон і стероїд андростенон мають однаковий запах. Це обумовлюється тим, що молекула конформаційно рухомого цибетону приймає таку конформацію, яка схожа формою на конформацію молекули андростенону, що, мабуть, і забезпечує схожість запахів.

Іноді для синтезу чистих стереоізомерів хімічних сполук використовують стереоспецифічність ферментативних реакцій на окремих стадіях повного хімічного синтезу, часто для поділу рацематів. Наприклад, на останній стадії синтезу нестероїдного протизапального засобу **напроксен** проводять ферментативний гідроліз його рацемічного метилового естеру ліпазою дріжджового гриба *Candida cylindracea*. В результаті *S*-ізомер гідролізується, тоді як *R*-форма залишається нерозщепленою:



Відомий антипаркінсонічний засіб леводопа ((*S*)-2-аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропанова кислота) може бути отриманий з пірокатехіну, пірвіноградної кислоти та амоніаку, при використанні тирозинази з ентеробактерії *Erwinia herbicola*:



Аналогічно з фенолу, пірвіноградної кислоти та амоніаку отримують *L*-тирозин.

Таким чином, зв'язок між біологічною активністю та просторовою будовою органічних молекул складний і багатогранний. Наведені дані висвітлюють лише найважливіші його аспекти.

**Питання для самостійної роботи з теми:**

**«Взаємозв'язок в системі «будова – біологічна активність»**

1. Охарактеризуйте в цілому вплив замісників та функціональних груп на проявлення біологічної активності.
2. Опишіть вплив алкільних груп на прояв біологічної активності.
3. Висвітліть вплив гідроксильних груп на прояв біологічної активності.
4. Опишіть вплив галогенів на прояв біологічної активності.
5. Як впливають нітро- та аміногрупи на прояв біологічної активності?
6. Як проявляється вплив основних нітрогеновмісних груп?
7. Яка роль кислотних груп на прояв біологічної активності?
8. Охарактеризуйте вплив просторової будови на прояв біологічної активності.

## Глава 3

# НАПРЯМКИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

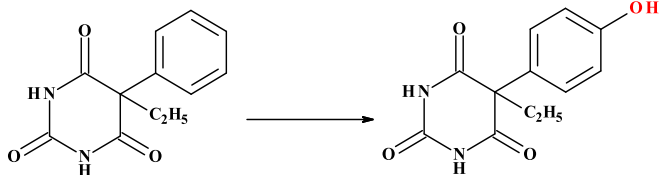
### 3.1. Основні реакції метаболічних перетворень речовин

Ксенобіотики, потрапляючи в організм піддаються різним перетворенням, що позначається на їхній біологічній дії. Сутність метаболізму ксенобіотиків полягає в перетворенні їх у найбільш прийнятну для виведення з організму форму. Метаболічні перетворення призводять до введення в їхню молекулу нових полярних функціональних груп ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{COOH}$  та ін.), які можуть по різному впливати на їх біологічну дію і токсичність (послаблювати або посилювати), а також спричиняти дезактивацію або активацію метаболітів. Далі при взаємодії ксенобіотиків і їхніх метаболітів з ендогенними молекулами нормального обміну організму (УДФГК, ФАФС, ацетил-КоА, амінокислотами тощо) відбувається блокування функціональних груп з утворенням більш полярних і водорозчинних молекул та їхня дезактивація. Окремі сполуки в організмі не зазнають метаболізму і виділяються з нього в незмінному вигляді.

Іноді в результаті метаболізму ксенобіотиків відбувається активація, інактивація, посилення активності, посилення токсичності або зміна спрямованості дії.

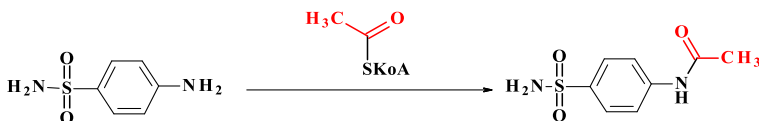
Наприклад у процесі метаболізму деяких лікарських речовин відмічаються *інактивація* (дезактивація), тобто втрата лікарської або біологічної активності і токсичності. Прикладом інактивації може бути метаболічне перетворення фенобарбіталу:





Фенобарбітал

Інактивація антимікробних сульфаніламідів відбувається шляхом приєднання ендogenous субстрату ацетил-КоА.



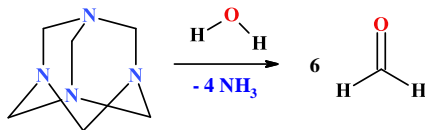
Стрептоцид

**Активация**, тобто виявлення активності. Деякі лікарські засоби самі по собі не виявляють фармакологічної дії, і тільки в організмі в процесі метаболізму набувають її. Наприклад, протималарійний засіб бігумаль стає активним після метаболічного перетворення – циклізації з утворенням 1,3,5-триазинної системи:



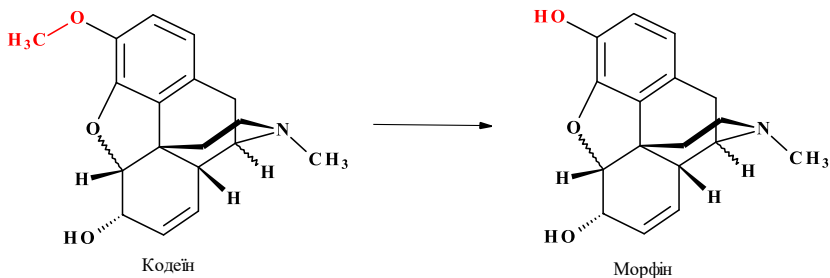
Бігумаль

Уротропін, який у кислому середовищі в сечовивідних шляхах перетворюється на формальдегід, який має бактерицидну дію, знайшов застосування в урологічній практиці.

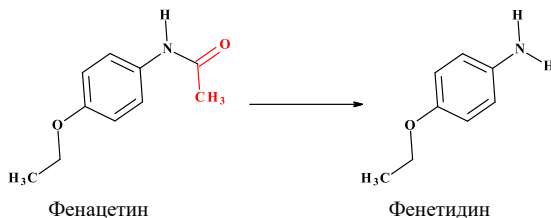


Уротропін

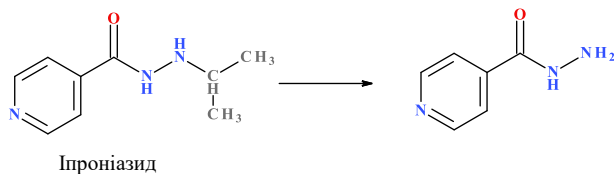
**Посилення активності.** Наприклад, кодеїн, деметилуючись, тобто втрачаючи  $\text{CH}_3$  групу, перетворюється на морфін, який проявляє сильнішу дію (наркотичний анальгетик).



**Посилення токсичності** (токсифікація). Фенацетин може піддаватись в організмі деацетилюванню і перетворюватись у парафенетидин, який викликає гіпоксію за рахунок утворення метгемоглобіну.



**Зміна спрямованості дії.** Наприклад, стимулятор центральної нервової системи іпроніазид (N-ізопропілгідрозид ізонікотинової кислоти), після N-дезалкілювання, перетворюється на ізоніазид – препарат протитуберкульозної дії.



Ксенобіотики можуть проходити під час свого метаболізму дві фази: модифікації (несинтетична) і кон'югації (синтетична). Фаза

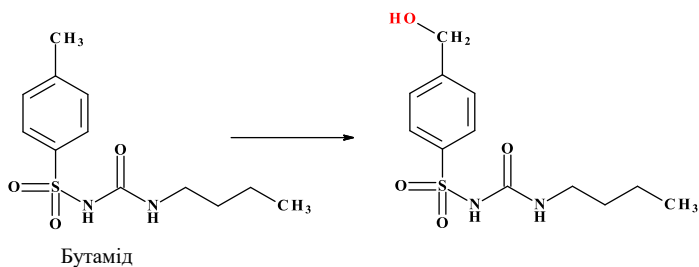
модифікації – це процес метаболічних перетворень лікарських речовин відповідними ферментами (оксидоредуктазами, гідролазами, ізомеразами, ліазами). Такі перетворення ведуть до зміни структури речовин шляхом окислення, відновлення, дезалкілування, дезамінування, циклізації, дециклізації (розривом кільця), гідролізу та інших реакцій, які можуть модифікувати структуру. В результаті зникають одні функціональні групи і з'являються інші ( $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$  і т.д.). В результаті модифіковані молекули стають більш полярними і можуть виводитись в такому вигляді через нирки з організму або далі з'єднуючись з іншими сполуками (кон'югація) також виводяться. На другій фазі здійснюється приєднання до молекул і їхніх метаболітів різних сполук, які містяться в організмі (глюкуронової, оцтової, сульфатної кислот, амінокислот, пептидів тощо), а також внаслідок реакцій детоксикації, що відбуваються за участю сульфгідрильних груп. Як наслідок ліпофільні, важкорозчинні у воді молекули стають, більш водорозчинними, тобто полярними, що полегшує подальше виведення їх з організму нирками. Деякі речовини метаболізуються тільки в одну фазу, інші – у дві.

## 3.2. Фаза модифікації

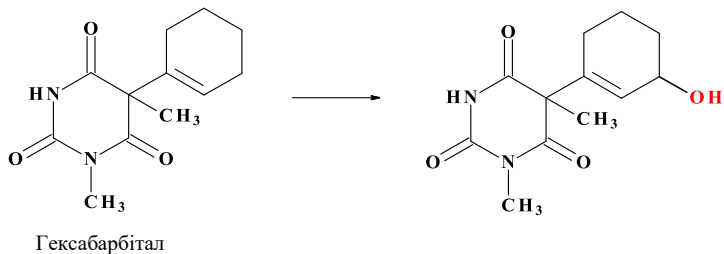
Достатньо часто мікросомальні ферменти здійснюють реакції окиснення. Більшість з них можуть бути зведені до загального механізму гідроксилування, тобто появи гідроксильної групи в речовині, що окислюється. Шляхом гідроксилування протікають реакції окиснення речовин аліфатичного, аліциклічного, ароматичного і гетероциклічного ряду: O-, S-, N-дезалкілування, дезамінування, сульфоокислення тощо.

### 3.2.1. С-гідроксилування – поява OH-групи біля атома Карбону

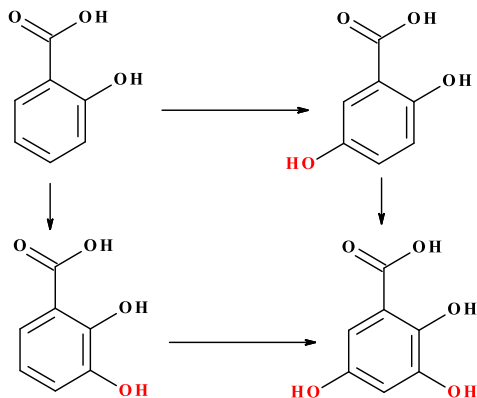
Прикладом гідроксилування аліфатичних радикалів є метаболічне перетворення бутаміду, який застосовується при лікуванні цукрового діабету:



Прикладом гідроксилювання аліциклічних сполук є утворення 3-гідроксигексабарбіталу з снодійного гексабарбіталу:

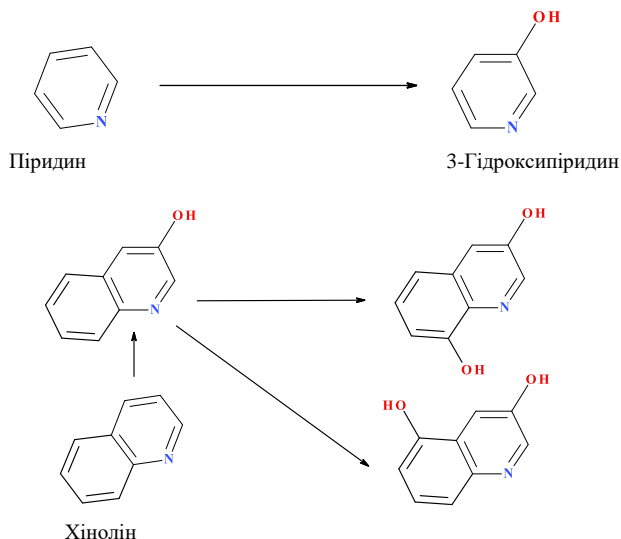


Гідроксилювання ароматичного ядра розглянемо на прикладі саліцилової кислоти:



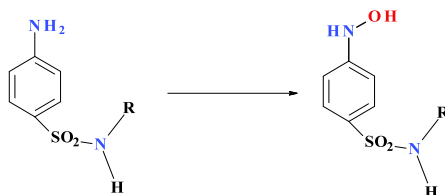
У випадку нітрогеновмісних гетероциклів, таких, як піридин, гідроксилювання проходить по третьому положенні, а якщо система

конденсована з бензольним кільцем, то гідроксилювання проходить, окрім того, і в *орто*- і в *пара*-положеннях відносно атома Нітрогену, тобто в положеннях 3-, 6-, 8-.



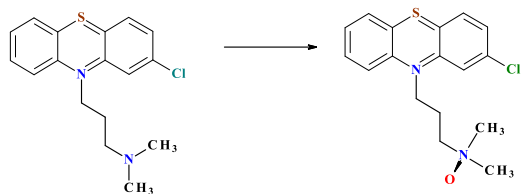
### 3.2.2. *N*-гідроксилювання - приєднання гідроксильної групи до атома Нітрогену

Ароматичні аміни зазнають гідроксилювання по аміногрупі, утворюючи похідні гідроксиаміну. Прикладом може бути *N*-гідроксилювання сульфамідних препаратів:



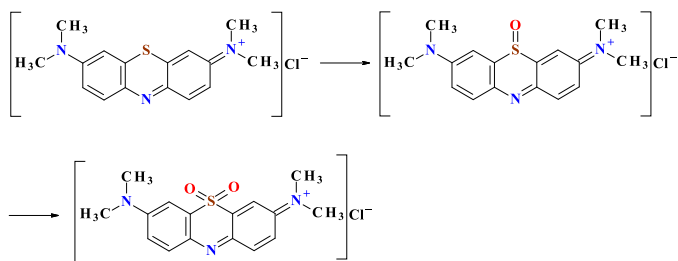
### 3.2.3. *N*-окиснення

Мікросомальні ферменти печінки окиснюють третинні аміни до відповідних *N*-оксидів. Прикладом може бути модифікація молекули нейролептика аміназину:



### 3.2.4. S-окиснення

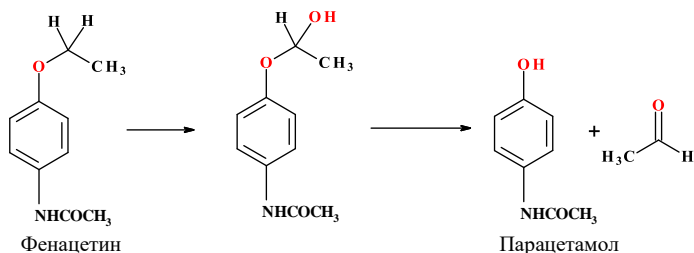
Гетероциклічний атом Сульфуру може окиснюватись до сульфоксиду і сульфодіоксиду. Наприклад окиснення метиленового синього:



### 3.2.5. O-дезалкілювання

Дезалкілювання – це напрямок метаболічного перетворення речовини шляхом втрати метильної, етильної чи інших груп.

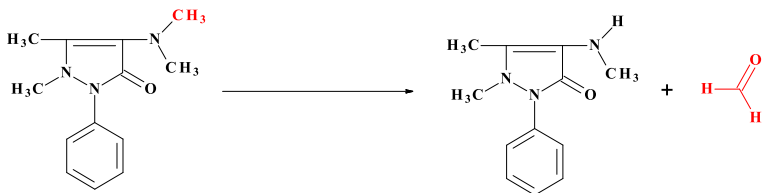
Наприклад метаболізм фенацетину в парацетамол:



### 3.2.6. N-дезалкілювання

Вторинні та третинні аміни зазнають дезалкілювання, утворюючи первинні аміни.

Прикладом може бути дезалкілювання анальгетика амідопірину:



Амідопірин

### 3.2.7. S-дезалкілювання

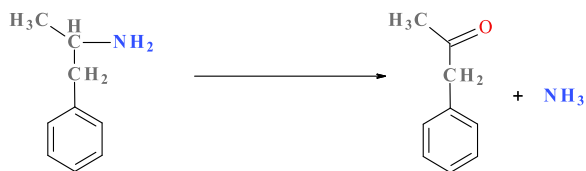
Тіоетери зазнають дезалкілювання, утворюючи тіоли.

Видалення метильних груп у тіоефірів призводить до утворення відповідного тіолу і формальдегіду.



### 3.2.8. Окислювальне дезамінування

Дезамінування характеризується відщепленням аміногруп від молекул фармакологічних препаратів. Мікросомальні амінооксидази (моно- і діамінооксидази) у присутності НАДФ·Н і кисню дезамінують чужорідні аміни.

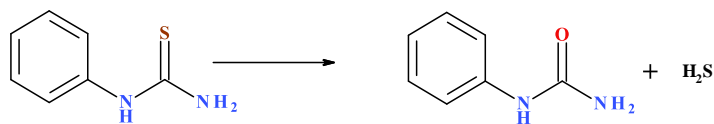


Амфетамін

Фенілацетон

### 3.2.9. Десульфування

Ряд речовин, які містять атом Сульфуру, метаболізуються до відповідних оксигенвмісних аналогів шляхом заміщення атома Сульфуру на Оксиген (S-окиснення).



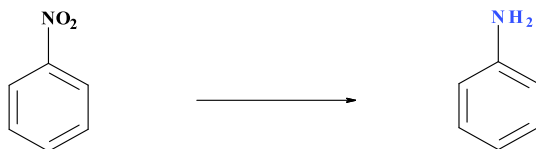
Фенілтіосечовина

Фенілсечовина

### 3.2.10. Відновлення нітросполук

Крім процесів окиснення ряд нітрогенвмісних сполук можуть відновлюватись.

Нітрогрупи ксенобіотиків відновлюються до аміногруп за дії фермента нітроредуктази. Потрапляючи до організму, нітробензен, наприклад, метаболізується до аніліну:



Нітробензен

Анілін

Мікросомальні ферменти печінки беруть участь також у реакціях гідролізу лікарських речовин (естерів та амідів).

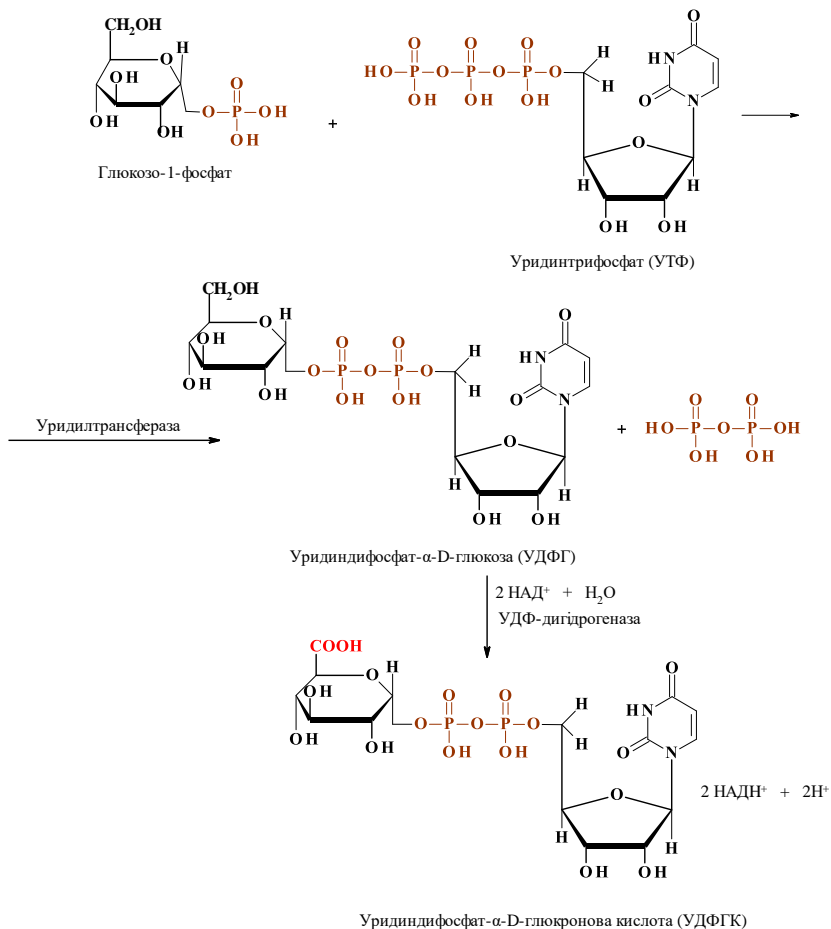
## 3.3. Фаза кон'югації

Синтетична фаза метаболізму – процес кон'югації – відбувається шляхом приєднання до функціональної групи (гідроксильної, аміної, карбоксильної та ін.) ксенобіотику або його метаболітів різних сполук нормального обміну речовин організму: глюкуронової кислоти, сульфату, амінокислот, пептидів, ацетильних та інших груп. Як результат цього їхні молекули стають більш полярними, менш ліпідорозчинними і тому швидше виводяться з організму.

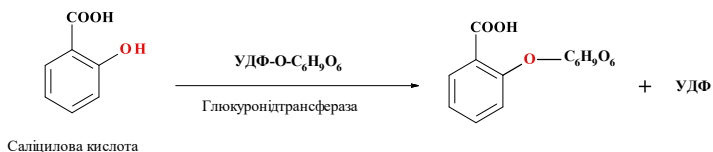
### 3.3.1. Глюкуронідна кон'югація

Кон'югація з глюкуроною кислотою є найважливішим механізмом кон'югації в людини і включає два основні етапи: біосинтез УДФГК і перенос залишку глюкуронової кислоти на речовину, яка інактивується.

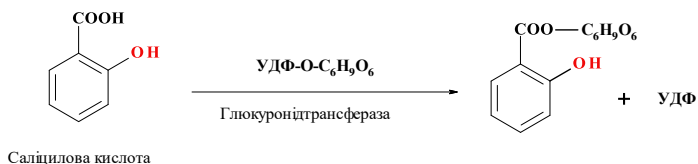




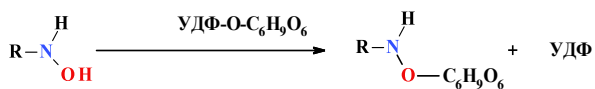
О-глюкуроніди утворюються на основі фенолів, спиртів, карбонових кислот (як базових груп ксантобіотика, так і утворених в результаті гідроксилювання на стадії модифікації). Наприклад, етерний тип:



Естерний тип:



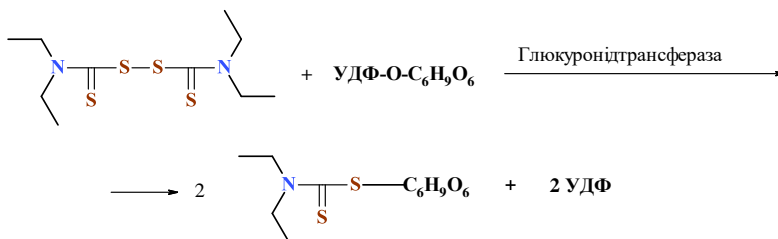
Гідроксиламіновий тип:



Утворення S-глюкуронідів.

S-глюкуроніди утворюються на основі тіофенолів, тіоспиртів та сполук з дисульфідним мостиком.

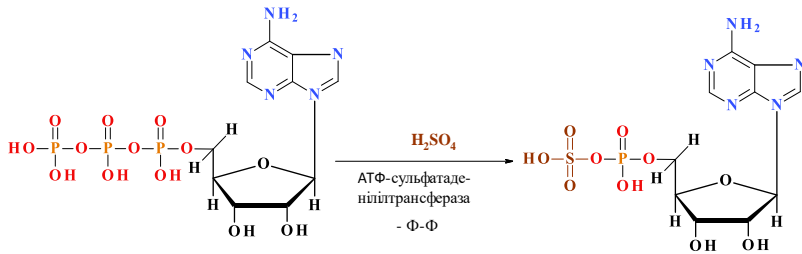
Наприклад, антабус (тетурам) – засіб для лікування алкоголізму:



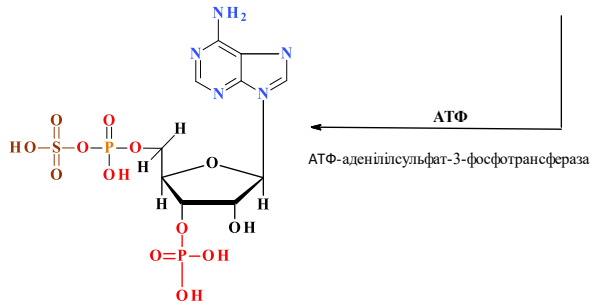
Глюкуроніди утворюються переважно в печінці і меншою мірою в нирках, шлунково-кишковому тракті та шкірі.

### 3.3.2. Сульфатна кон'югація

АТФ взаємодіє з сульфатною кислотою в присутності АТФ-сульфатаденілілтрансферази і утворює аденозин-5-фосфат, який після взаємодії з наступною молекулою АТФ в присутності ферменту АТФ-аденілілсульфат-3-фосфотрансферази утворює 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС):

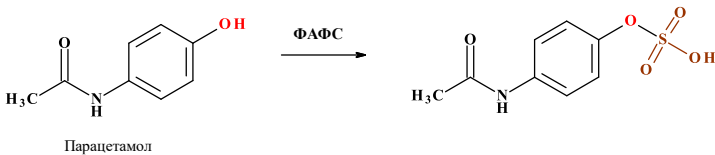


Аденозин-5-фосфосульфат



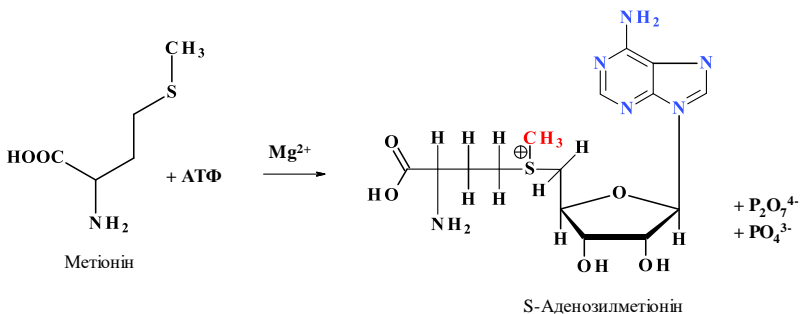
3-Фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС)

За допомогою 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфату (ФАФС) утворюються складні ефіри сульфатної кислоти. Процес включає два основні етапи: утворення ФАФС і безпосередньо кон'югата, наприклад, з парацетамолом:

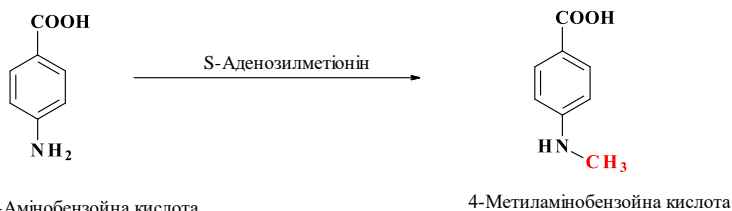


### 3.3.3. Метильна кон'югація

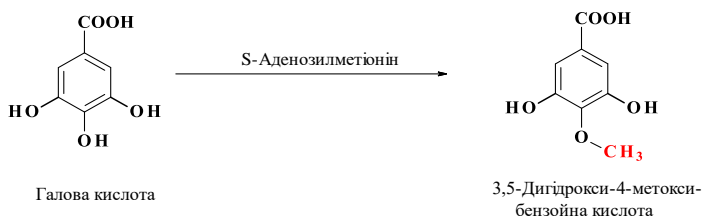
За допомогою S-аденозилметіоніну здійснюється O-, N- і S метилювання.



N-метилювання.

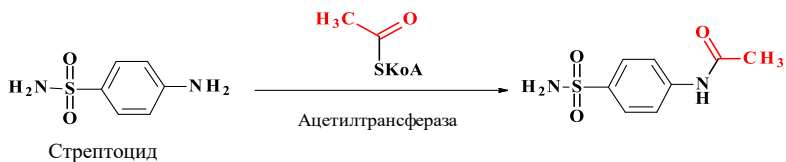


O-метилювання.



### 3.3.4. Ацильна кон'югація

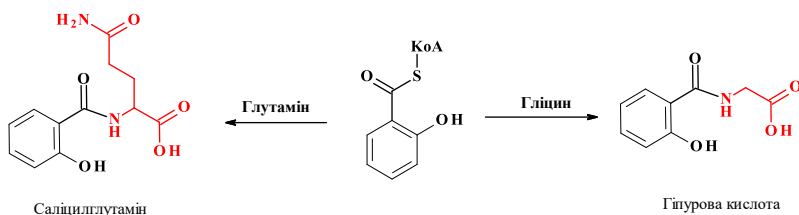
Процес ацетилювання протікає в основному за участю ферментів, які розташовані в мітохондріальній фракції клітин печінки та нирок. Окрім того, ацетилювання може здійснюватися в клітинах селезінки та легень, а також у слизовій оболонці шлунка та тонкого кишечника. Це основний шлях метаболізму ароматичних амінів та сульфамідів. Ацетилювання відбувається за участю ацетил-КоА, який утворюється унаслідок обміну вуглеводів, ліпідів і білків із пірвіноградної кислоти.



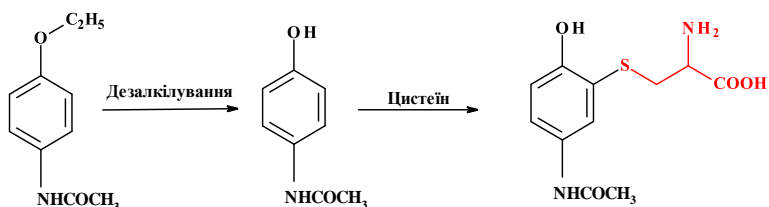
### 3.3.5. Пептидна кон'югація

Пептидна кон'югація – це кон'югація ксенобіотиків та їхніх метаболітів з амінокислотами (гліцином, цистеїном, глутаміновою кислотою), а також з трипептидом глутатіоном. Вона характерна для ароматичних і гетероциклічних кислот.

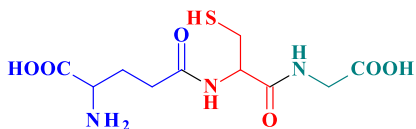
*Гліцинова та глутамінова кон'югація з саліциловою кислотою*



*Цистеїнова кон'югація* супроводжується приєднанням до ксенобіотика молекули цистеїну за участі сульфгідрильної групи:



*Глутатіонова кон'югація.* Глутатіон – трипептид, до складу якого входить три амінокислоти: глутамінова кислота, цистеїн і гліцин.



З фенацетином глутатіон взаємодіє аналогічно цистеїну.

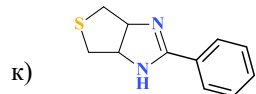
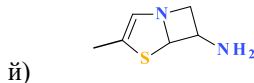
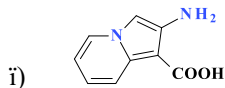
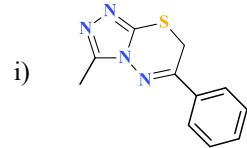
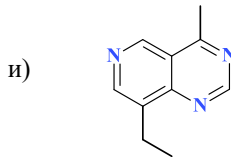
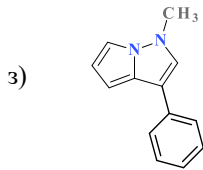
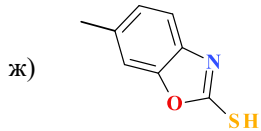
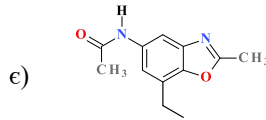
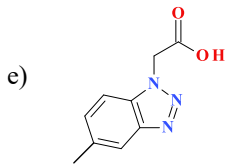
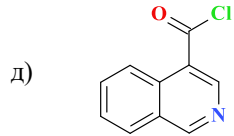
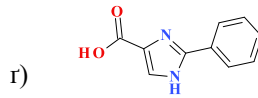
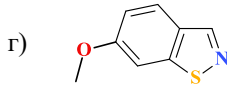
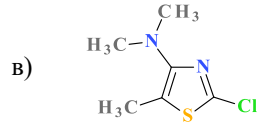
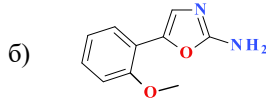
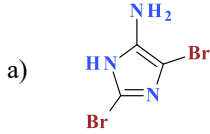
### 3.3.6. Подвійна кон'югація

Подвійна кон'югація відбувається з глюкоуроною кислотою, гліцином і сульфатом по двох функціональних групах ксенобіотика або його метаболітів. Окрім наведених кон'югаційних механізмів, мабуть, існують й інші, однак вони мало вивчені. Вивчаючи біотрансформацію лікарських речовин, потрібно мати на увазі, що, як правило, речовини метаболізуються різними шляхами, утворюючи безліч метаболітів.

#### **Питання для самостійної роботи з теми: «Напрямки біотрансформації ксенобіотиків»**

1. Охарактеризуйте основні реакції метаболічних перетворень речовин.
2. Поясніть процес активації лікарського засобу.
3. Опишіть процес посилення активності лікарського засобу.
4. Охарактеризуйте процес дезактивації лікарського засобу.
5. Опишіть процес посилення токсичності лікарського засобу.
6. Як змінюється зміна спрямованості дії при метаболізмі лікарського засобу?
7. Наведіть приклади С-гідроксилювання аліфатичних радикалів лікарського засобу.
8. Опишіть С-гідроксилювання ароматичного радикалів лікарського засобу.
9. Охарактеризуйте С-гідроксилювання гетероциклічного ядра лікарського засобу.
10. Наведіть приклади процесу N-гідроксилювання лікарського засобу.
11. Наведіть приклади N-окиснення лікарського засобу.
12. Охарактеризуйте процес S-окиснення лікарського засобу.
13. Як здійснюється O-дезалкілування?
14. Як здійснюється N-дезалкілування?

15. Охарактеризуйте процес S-алкілювання лікарського засобу.  
 16. Яким чином відбувається окиснювальне дезамінування?  
 17. Наведіть приклади десульфування ксенобіотиків.  
 18. Для наведених сполук напишіть ймовірні напрямки метаболічних перетворень:



19. Розкрийте суть фази кон'югації.  
 20. Опишіть процес глюкуронової кон'югації.  
 21. Охарактеризуйте процес сульфатної кон'югації.

22. Опишіть процес метильної кон'югації.
23. Поясніть процес ацильної кон'югації.
24. Яка роль пептидної кон'югації.
25. Опишіть роль глутатіону в процесах детоксикації.



**Частина 2**

**БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ  
РЕЧОВИНИ В СИСТЕМІ  
ВЗАЄМОДІЇ ОРГАНІЗМУ З  
СЕРЕДОВИЩЕМ**

## **Глава 1**

# **НЕЙРОМЕДІАТОРИ**

Наприкінці ХХ століття завдяки досягненням науки у вивченні хімічної будови та молекулярних механізмів функціонування живих організмів стало очевидним, що практично всі функції окремих клітин, тканин та органів можна описати мовою хімії, оскільки в їх основі закладені хімічні або фізико-хімічні явища та механізми. В результаті, значення хімії серед наук, що вивчають життя, виявилось винятково велике.

Питання, що лежить в основі поведінки людини, не нове і вже тисячі років постає перед вченими та філософами. Нейробіологи кажуть, що все починається у нашій голові. Саме головний мозок створює картинку, яку ми бачимо, смак, який відчуваємо, наше сприйняття себе у просторі, тактильні відчуття та, нарешті, емоції та почуття.

### **1.1. Поняття про нейромедіатори**

Нервовий імпульс проходить через відростки нейронів як електричний розряд, однак однієї електрики в ряді випадків виявляється недостатньо. Між контактуючими нейронами існують спеціалізовані структури – синапси, через які відбувається передача імпульсу з одного нейрона на інший. У закінченні відростка у одного із контактуючих нейронів виділяються певні хімічні речовини (медіатори). Інший контактуючий нейрон збуджується при дії цієї речовини. Вони дуже специфічні – їх досить багато і кожен відповідає за свій певний набір

функцій. Вони ж передають нервові імпульси від нейронів до м'язової тканини. Саме ці речовини називають нейромедіаторами.

Нейромедіатори (нейротрансмітери, посередники) – це біологічно активні хімічні речовини, за допомогою яких здійснюється передача електричного імпульсу від нервової клітини через синаптичний простір між нейронами, а також від нейронів до м'язової тканини. Нервовий імпульс викликає звільнення в синаптичну щілину медіатора. Молекули медіаторів реагують зі специфічними рецепторними білками клітинної мембрани, ініціюючи ланцюг біохімічних реакцій, що викликають зміну трансмембранного струму іонів, що призводить до деполаризації мембрани та виникнення потенціалу дії.

Більшість нейромедіаторів синтезуються у нейронах.

Нейромедіатори характеризуються:

- здатністю накопичуватися в пресинаптичній структурі в достатній концентрації;
- здатністю звільнитися під час передачі імпульсу;
- здатністю викликати після зв'язування з постсинаптичною мембраною зміну швидкості метаболічних процесів;
- системою для інактивації або транспортною системою для видалення із синапсу, що мають до них високу спорідненість.

## 1.2. Класифікація нейромедіаторів

Існує кілька типів класифікації нейромедіаторів: хімічна, нейрохімічна та функціональна (залежно від їх функцій в організмі). Ми використовуватимемо хімічну класифікацію нейромедіаторів.

За хімічною природою всі нейромедіатори поділяються на:

- оксиди;
- біогенні аміни;
- амінокислоти;
- пептиди та білки;
- інші представники.

### **1.2.1. Оксиди**

**Нітроген(II) оксид** має широкий спектр біологічної дії, яку умовно можна розділити на регуляторну, захисну та шкідливу. NO діє як посередник у передачі клітинних сигналів усередині клітини та між клітинами. Він, відповідає за розслаблення гладких м'язів судин та їх розширення, запобігає агрегації тромбоцитів, бере участь у різних процесах нервової, репродуктивної та імунної систем. NO також володіє цитотоксичними та цитостатичними властивостями. Клітини-кілери імунної системи використовують його для знищення бактерій та клітин злоякісних пухлин. Такі захворювання як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, первинна легенева гіпертензія, бронхіальна астма, невротична депресія, епілепсія, нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона), цукровий діабет, імпотенція та інші мають в ланках патогенезу часткове порушення біосинтезу та метаболізму NO.

Характерною особливістю NO є здатність швидко (менш ніж за 5 секунд) дифундувати через мембрану клітини в клітинний простір і легко (без участі рецепторів) проникати у клітини-мішені. Усередині клітини він активує одні та інгібує інші ферменти, беручи участь у регуляції клітинних функцій та фактично діючи як локальна сигнальна молекула. NO відіграє ключову роль у придушенні активності бактеріальних та пухлинних клітин шляхом або блокування деяких їх залізовмісних ферментів, або шляхом пошкодження їх клітинних структур оксидом азоту або вільними радикалами, що утворюються з оксиду азоту. NO, надмірно накопичуючись у клітині, може діяти двоюко: з одного боку викликати ушкодження ДНК і з іншого – даючи протизапальний ефект.

Він здатний ініціювати утворення кровоносних судин. У разі інфаркту міокарда індукує новий судинний ріст, але при ракових захворюваннях той самий процес викликає розвиток пухлин, сприяючи зростанню ракових клітин.

Пошкодження ДНК під дією NO є однією з причин розвитку апоптозу клітин.

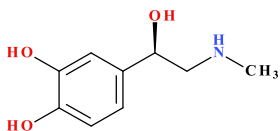
Ендотелій (внутрішня оболонка) кровоносних судин використовує оксид азоту, щоб сигналізувати навколишнім гладким м'язам про розслаблення, що призводить до розширення судин і

збільшення кровотоку. Силденафіл (Віагра) використовує шлях оксиду азоту.

Цікаво, що при носовому диханні в організмі виділяється оксид азоту, а при ротовому – ні.

### 1.2.2. Біогенні аміни

**Адреналін** відносять до збуджуючих нейромедіаторів. Його дія на організм пов'язано з підвищенням проникності клітинних мембран для глюкози, посиленням розпаду вуглеводів (глікогену) та жирів, звуження судин органів черевної порожнини, шкіри та слизових оболонок; в меншій мірі звужує судини скелетної мускулатури. Артеріальний тиск під дією адреналіну підвищується.



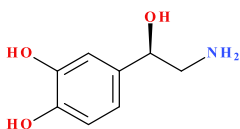
Адреналін

Фармакологічні дії адреналіну ґрунтуються на його фізіологічних властивостях ( $\alpha,\beta$ -адреноміметик). У медичній практиці використовуються дві солі адреналіну: гідрохлорид та гідротартрат. Адреналін застосовується в основному як судинозвужувальний, гіпертензивний, бронхолітичний, гіперглікемічний та протиалергічний засіб. Також призначається для покращення серцевої провідності при гострих станах (зупинка серця).

При швидкості введення 0,04-0,1 мкг/кг/хв адреналін викликає посилення та частішання серцевих скорочень, підвищує ударний об'єм кровотоку та хвилинний об'єм кровотоку, зменшує загальний периферичний судинний опір. У дозі вище 0,2 мкг/кг/хв адреналін звужує судини, підвищує артеріальний тиск. Пресорний ефект може спричинити короткочасну рефлекторну брадикардію. Розслаблює гладкі м'язи бронхів. Дози вище 0,3 мкг/кг/хв зменшують нирковий кровотік, кровопостачання внутрішніх органів, тонус та моторику шлунково-кишкового тракту.

Здатність звужувати судини слизових оболонок та шкіри, уповільнювати кровотік використовується у місцевій анестезії для зниження швидкості всмоктування анестетиків, що збільшує тривалість їх дії та знижує системні токсичні ефекти.

**Норадреналін** вважається одним із найважливіших «медіаторів неспання». Чинить сильну судинозвужувальну дію, його викид у кров відіграє ключову роль у регуляції швидкості та об'єму кровотоку.

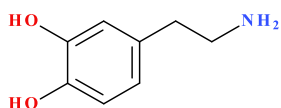


Норадреналін

Фармакологічна дія норадреналіну визначається з переважним впливом на  $\alpha$ -адренорецептори. Відрізняється від адреналіну сильнішою судинозвужувальною та пресорною дією, меншим стимулюючим впливом на скорочення серця, слабким бронхолітичним ефектом, слабким впливом на обмін речовин (відсутність вираженого гіперглікемічного ефекту). Застосовують норадреналін для підвищення артеріального тиску при гострому його зниженні внаслідок хірургічних втручань, травм, отруєнь, що супроводжуються пригніченням судинно-рухових центрів.

Якщо від адреналіну обличчя людини блідне, то від норадреналіну червоніє.

**Дофамін** викликає підвищення серцевого викиду, викликає судинозвужувальну дію, покращує кровотік, стимулює метаболізм глікогену та пригнічує утилізацію глюкози тканинами. Дофамін викликає підвищення концентрації глюкози у крові. Він бере участь у регуляції утворення гормону росту, у гальмуванні секреції пролактину.



Дофамін

Дофамін викликає підвищення опору периферичних судин, підвищує систолічний артеріальний тиск у результаті стимуляції  $\alpha$ -адренорецепторів. Також дофамін збільшує силу серцевих скорочень через стимуляцію  $\beta$ -адренорецепторів. Збільшується серцевий викид. Частота серцевих скорочень зростає, але не так сильно, як під впливом адреналіну.

Потреба міокарда у кисні під впливом дофаміну підвищується, проте внаслідок збільшення коронарного кровотоку забезпечується підвищена його доставка.

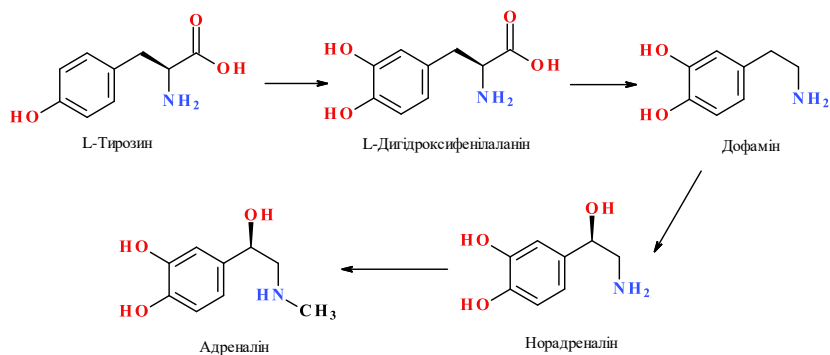
Дофамін пригнічує також синтез альдостерону в корі надниркових залоз, знижує секрецію реніну нирками, підвищує секрецію простагландинів тканиною нирок.

Він гальмує перистальтику шлунка та кишечника, викликає розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та посилює шлунково-стравохідний та дуоденогастральний рефлюкс. У ЦНС дофамін стимулює хеморецептори тригерної зони та блювотного центру і цим бере участь у здійсненні акту блювання.

Через гематоенцефалічний бар'єр дофамін мало проникає, і підвищення рівня дофаміну в плазмі крові мало впливає на функції ЦНС, за винятком дії на ділянки, що знаходяться поза гематоенцефалічним бар'єром, такі як тригерна зона.

Підвищення рівня дофаміну в плазмі відбувається при шоці, травмах, опіках, крововтраті, стресових станах, при різних больових синдромах, тривозі, страху. Дофамін грає роль адаптації організму до стресових ситуацій, травм, крововтрати та інших. Рівень дофаміну в крові підвищується при погіршенні кровопостачання нирок або підвищеному вмісті іонів натрію, а також ангіотензину або альдостерону в плазмі крові. Очевидно, це відбувається внаслідок підвищення синтезу дофаміну з ДОФА в тканини нирок при їхній ішемії або при дії ангіотензину та альдостерону.

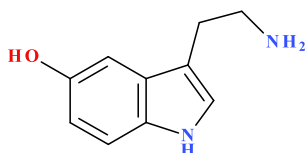
Попередником всіх біогенних амінів є L-тирозин.



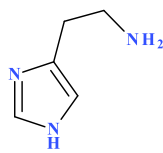
**Серотонін** відіграє важливу роль у механізмах гіпоталамічного регулювання гормональної функції гіпофізу. Є одним із важливих медіаторів алергії та запалення. Суттєво впливає на процеси збудження та гальмування у системі статевих органів. Він викликає більш доброзичливу схильність до інших людей, дозволяє вірити словам

конкретної людини. Гормон бере участь відразу ж після пологів у формуванні відносин мати-дитина.

Серотонін утворюється з амінокислоти триптофану шляхом її послідовного гідроксилювання та наступного декарбокслеювання.



Серотонін



Гістамін

**Гістамін** – це медіатор, який бере участь у регуляції життєво важливих функцій організму, які грають провідну роль у патогенезі низки хворобливих станів.

У звичайних умовах гістамін перебуває в організмі переважно у зв'язаному, неактивному стані. При різних патологічних процесах (анафілактичний шок, опіки, обмороження, сінна лихоманка, кропив'янка та алергічні захворювання), а також при надходженні в організм деяких хімічних речовин кількість вільного гістаміну збільшується.

Гістамін викликає спазм гладких м'язів (включаючи м'язи бронхів), розширення прекапілярних артеріол та зниження артеріального тиску; застій крові в капілярах та збільшення проникності їх стінок; викликає набряк оточуючих тканин та згущення крові.

Гістамін може подразнювати нервові закінчення викликаючи зуд. Крім цього він викликає посилення секреції шлункового соку.

У гіпоталамусі гістамін працює як нейромедіатор.

### ***1.2.3. Амінокислоти***

**Гама-аміноасляна кислота (ГАМК)** – це найважливіший гальмівний нейромедіатор центральної нервової системи людини та ссавців. ГАМК міститься в ЦНС та приймає участь у нейромедіаторних та метаболічних процесах у мозку. При викиді ГАМК у синаптичну щілину відбувається зниження збудливості ділянки нервового волокна або мембрани нейрона, що веде до пригнічення нервового імпульсу.

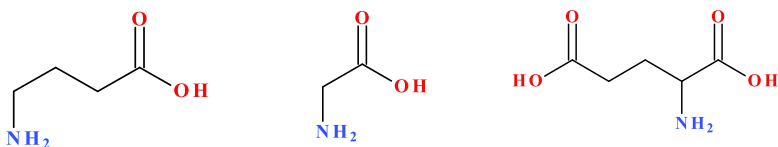
Встановлено, що ГАМК є основним нейромедіатором у процесах центрального гальмування. Під впливом ГАМК також активуються



енергетичні процеси мозку, підвищується дихальна активність тканин, покращується утилізація мозком глюкози, покращується кровопостачання.

П'яний ефект алкоголю на організм людини також пов'язаний з ГАМК. Навіть низькі дози алкоголю запускають активність інгібіторних ГАМК-систем головного мозку. Саме цей процес і призводить до ефекту, що супроводжується розслабленням м'язів, сомноленцією та ейфорією (відчуттям сп'яніння).

Генетичні варіації рецепторів ГАМК можуть впливати на схильність до алкоголізму.



Гамма-аміномасляна кислота

Гліцин

Глутамінова кислота

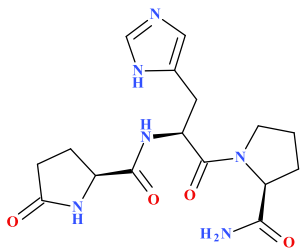
**Гліцин** – це нейромедіатор, що виявляє подвійну дію. Гліцинові рецептори є у багатьох ділянках головного та спинного мозку. Зв'язуючись з рецепторами, гліцин викликає «гальмуючий» вплив на нейрони, зменшує виділення з нейронів «збудливих» амінокислот, таких як глутамінова кислота, і підвищує виділення ГАМК. У спинному мозку гліцин призводить до гальмування мотонейронів, що дозволяє використовувати гліцин у неврологічній практиці для усунення підвищеного м'язового тону.

**Глутамінова кислота** – це найпоширеніший збуджуючий нейромедіатор у нервовій системі хребетних. Найчастіше зустрічається в міжнейронних синапсах кори великих півкуль та стовбура головного мозку. Цей медіатор залучається до таких когнітивних функцій, як навчання та пам'ять. Також глутамат відіграє важливу роль у процесі розвитку головного мозку. Механізм вивільнення нейромедіатора аналогічний описаним вище.

#### 1.2.4. Пептиди та білки

**Тироліберин (TRH)** бере участь у регуляції деяких психічних функцій. Він використовується клінічно шляхом внутрішньовенної ін'єкції (торгова марка *Relefact TRH*) для перевірки реакції передньої

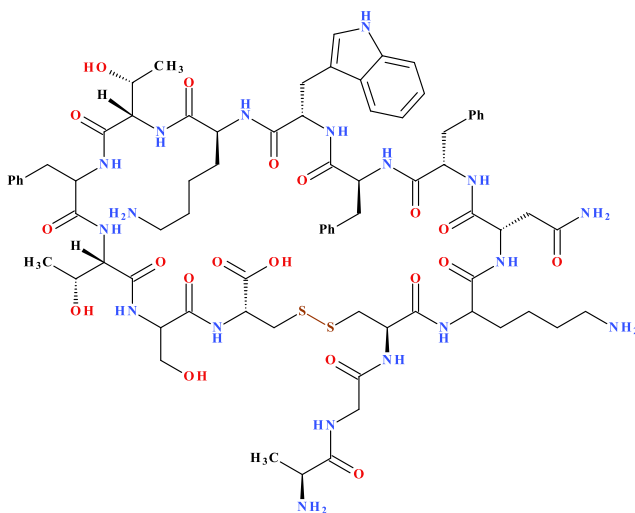
частини гіпофізу; ця процедура відома як тест TRH (діагностичний тест на захворювання щитовидної залози).



Тироліберин (TRH)

Тироліберин має антидепресивні та антисуїцидальні властивості, і в 2012 році армія США надавала грант на дослідження та розробку назального спрею TRH для запобігання самогубствам серед військових. Антидепресивні властивості TRH присутні, коли TRH вводять інтратекально.

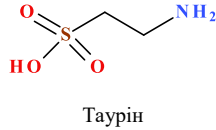
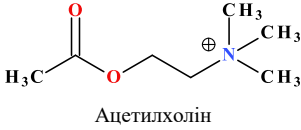
**Соматостатин** окрім функції нейромедіатора пригнічує секреції різних гормонально активних пептидів і серотоніну, що продукуються в шлунку, кишечнику, печінці та підшлунковій залозі. Зокрема, він знижує секрецію інсуліну.



Соматостатин

### 1.2.5. Інші представники

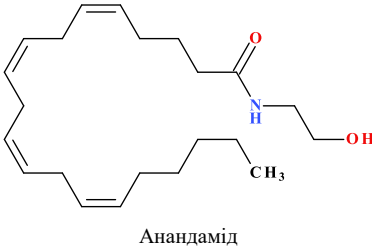
Ацетилхолін – це один із перших виявлених медіаторів. Його особливістю як медіатора є швидке руйнування. Нейромедіатор, що здійснює нервово-м'язову передачу, а також основний нейромедіатор у парасимпатичній нервовій системі.



**Таурин** - це амінокислота, деякі відносять її до вітамінів, у великій кількості міститься у м'язовій тканині.

У мозку таурин відіграє роль амінокислоти, що гальмує синаптичну передачу, має протисудомну активність, виявляє також кардіотропну дію. Таурин сприяє поліпшенню енергетичних процесів, стимулює репаративні процеси при дистрофічних захворюваннях та процесах, що супроводжуються значним порушенням метаболізму тканин ока.

Більшість ссавців здатні до біосинтезу таурину, однак у кішок низька активність ферментативної системи, що декарбоксилює цистеїн-сульфінову кислоту і для них таурин є незамінною амінокислотою, дефіцит якої призводить до дегенерації сітківки та кардіоміопатії.



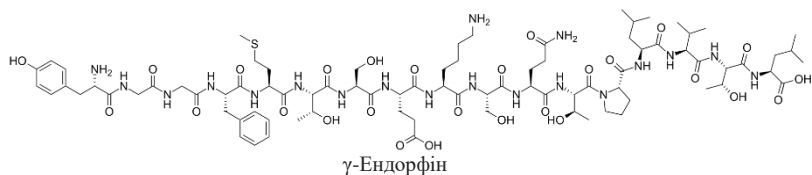
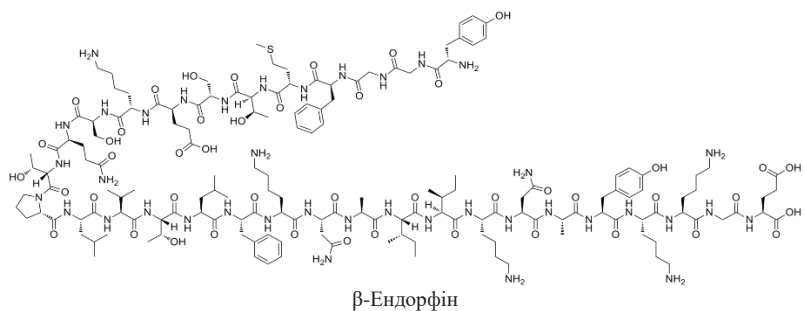
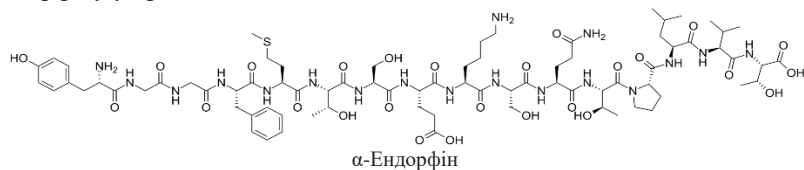
**Анандамід** є нейротрансмітером і нейрорегулятором, який відіграє роль у механізмах походження болю, депресії, апетиту, пам'яті, репродуктивної функції. Ефекти анандамиду при введенні в організм ззовні схожі з дією екзогенних канабіноїдів, проте

менш тривалі, що, мабуть, пов'язано з його гідролізом. Анандамід може зменшувати вивільнення пролактину і гормону росту у тварин.

**Ендоканабіноїди** в ролі міжклітинних сигналізаторів схожі на відомі трансмітери-моноаміни, такі як ацетилхолін і дофамін. Ендоканабіноїди є ліпофільними молекулами, які не розчиняються у воді. Вони не зберігаються у міхурці, а існують як невід'ємний компонент мембранного бішару, який входить до складу клітини. Імовірно, вони синтезуються «на вимогу», і не зберігаються задля її подальшого використання.

**Ендорфіни** - це група поліпептидних хімічних сполук, за способом дії подібних опіатам (морфіноподібним сполукам), які

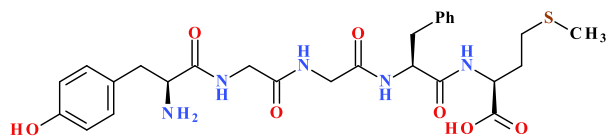
природним шляхом виробляються в нейронах головного мозку і мають здатність зменшувати біль, аналогічно опіатам, та впливати на емоційний стан. Ендорфін приводить людину в стан ейфорії, її іноді називають «природним наркотиком», «гормоном щастя» чи «гормоном радості». Кохання, творчість, слава, влада – будь-яке переживання, пов'язане з цими та багатьма іншими категоріями існування, підвищує рівень ендорфіну у крові.



Синтез ендорфінів збільшується у відповідь на стрес, як захисна реакція, з метою забезпечення фізіологічного виходу зі стресу. Також збільшення біосинтезу ендорфінів призводить до зниження болючих відчуттів.

Популярне уявлення, що ендорфіни є «гормонами щастя» або «гормонами радості», не має під собою жодних підстав, оскільки їх виділення є наслідком, а не причиною радості, проте підвищення їх рівня супроводжується поліпшенням психофізіологічного статусу,

покращенням настрою, зниженням стомлюваності, підвищенням опірності зовнішнім та внутрішнім стрес-факторам.



Енкефалін

**Енкефаліни** – це різновид нейропептидів, а саме, опіоїдні пептиди, що мають морфіноподібну дію. Поряд з ендорфінами беруть участь у регуляції поведінки та больових відчуттів, впливаючи на опіоїдні рецептори.

### Питання для самостійної роботи з теми:

#### «Нейромедіатори»

1. Дайте визначення поняття «нейромедіатори»
2. Охарактеризуйте роль нейромедіаторів в організмі.
3. Наведіть основні характеристики нейромедіаторів.
4. Наведіть класифікацію нейромедіаторів.
5. Охарактеризуйте функції нітроген(II) оксиду як нейромедіатора.
6. Охарактеризуйте функції адреналіну як нейромедіатора.
7. Опишіть функції норадреналіну як нейромедіатора.
8. Розкрийте роль дофаміну як нейромедіатора.
9. Яким чином здійснюється біосинтез біогенних амінів?
10. Охарактеризуйте функції серотоніну як нейромедіатора.
11. Опишіть функції гістаміну як нейромедіатора.
12. Розкрийте роль  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) як нейромедіатора.
13. Охарактеризуйте функції гліцину та глутамінової кислоти як нейромедіаторів.
14. Опишіть функції пептидних нейромедіаторів.

15. Розкрийте роль тауріну та анандаміду як нейромедіаторів.
16. Охарактеризуйте ендоканабіноїди, ендорфіни та енкефаліни як нейромедіатори.

## Глава 2

### ХІМІЧНА ПРИРОДА СМАКУ

#### 2.1. Особливості сприйняття смаку

Смак – це один із видів хеморецепції; відчуття, що виникає при дії речовин на рецептори смаку (розташовані у смакових цибулинах язика, а також задньої стінки глотки, м'якого піднебіння, мигдаликів, надгортанника).

Смак часто залежить від запаху. Це особливо помітно, коли людина має сильний нежить. За винятком нюху сама смачна їжа і найкращі напої втрачають для людини всю свою красу. Виявлено, що людина із зав'язаними очима та затиснутим носом важко відрізняє картоплю від цибулі, червоне вино від кави тощо.

Смак однієї й тієї ж речовини не є постійною величиною і може дуже відрізнятись у різних людей. Так, описаний випадок, коли один піддослідний вловив гіркоту фенілтіосечевини при її концентрації в розчині всього лише 0,01 мг/л, у той час як інші не виявили це і при концентрації 2,5 г/л, тобто у 250 тисяч разів більше.

Смак конкретної речовини може сильно змінюватись залежно від обставин. Ще в минулому столітті ботаніки описали африканський чагарник, червоні плоди якого місцеві жителі називали «чудодійними». У людини, що пожувала ці плоди, змінюються смакові відчуття – в оцту з'являється приємний винний смак, а лимонний сік перетворюється на солодкий напій.

Язик дорослої людини містить близько 9000 смакових бруньок різної форми. У маленьких дітей більше смакових бруньок, тому вони так загострено сприймають смаки і настільки розбірливі у їжі. Те, що в дитинстві здавалося гірким і неприємним, легко ковтається з віком.

У людей похилого віку багато смакових бруньок відмирають, тому їжа їм часто здається прісною.

Існує ефект звикання до смаку – згодом гострота відчуття знижується. Причому звикання до солодкого та солоного розвивається швидше, ніж до гіркого та кислого.

Смакові пристрасті сильно залежать від сімейних традицій харчування, звичаїв країни, де виросла людина. В Африці та Азії коники, мурахи та інші комахи – смачна та поживна їжа, а у європейця вона викликає блювотний рефлекс.

Необхідними умовами прояву речовиною будь-якого смаку є: досить хороша розчинність у воді та наявність певного просторового розташування у молекулі атомів, що мають виражені донорно-акцепторні властивості.

## 2.2. Солодкий смак

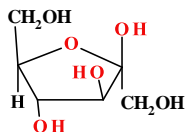
Відповідальні за солодкий смак фрагменти молекул називають *глюкофорами*. Передбачається, що структура глюкофору відповідає структурі білка-рецептора клітини-посередника. Коли «солодка» молекула взаємодіє (здебільшого, за рахунок водневих зв'язків) з відповідними радикалами білка, відбувається зміна його надмолекулярної структури. Сигнал, який виникає у результаті цього, передається з клітини-посередника на нейрон і далі до головного мозку.

«Солодкий смак» у молекули спостерігається тільки в тому випадку, якщо відстань між атомами, що вступають у донорно-акцепторну взаємодію з відповідними радикалами рецептора, становить  $3 - 10^{-8}$  см. У цій моделі як протоноакцепторні атоми можуть виступати Оксиген і Нітроген. Такий «ключ» у структурі глюкофору добре підходить до «замку» відповідного рецептора. Решта частина молекули, яка представлена вуглеводневим угрупованням, повинна бути не надто

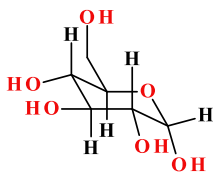


об'ємною, щоб не створювати стеричних перешкод для доступу глюкофору до рецепторної поверхні білка.

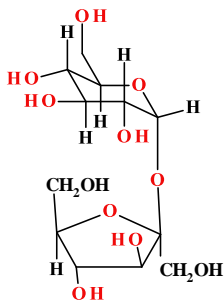
Якнайкраще задовольняє ці вимоги циклічна форма молекули фруктози, смак якої відчувається як найбільш солодкий із вуглеводів. Сахароза в 1,5 рази солодша за глюкозу, що, ймовірно, пов'язано з наявністю в її молекулі двох глюкофорів, орієнтація яких дозволяє взаємодію одночасно з двома рецепторами.



$\beta$ -Фруктоза

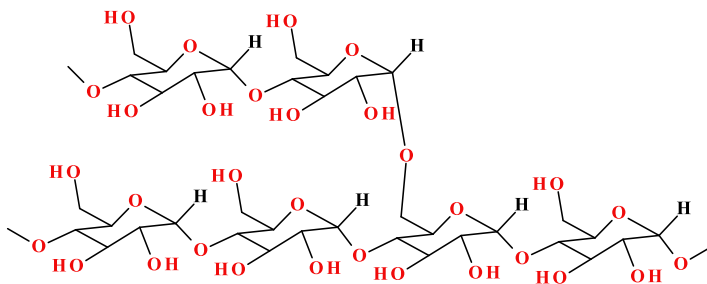


$\alpha$ -Глюкоза



Сахароза

Крохмаль, хоч і містить безліч глюкофорів, не дає солодкого смаку, оскільки великі розміри його полімерного ланцюга не дозволяють окремим залишкам глюкози наблизитися до рецепторів і сформувати потрібну структуру.



Крохмаль

Солодкий смак також викликають молекули багатоатомних спиртів (етиленгліколь, гліцерол), ряду  $\alpha$ -амінокислот. Але у амінокислот, у молекулах яких аміногрупа віддалена від  $\alpha$ -карбоксильної групи ( $\gamma$ -амінокислоти), солодкий смак, як правило, відсутній. Смак може

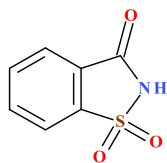
залежати також від стереохімії амінокислот. Так, всі D-амінокислоти - "солодкі", а відповідні L-амінокислоти можуть викликати солодкий чи гіркий смак або бути несмачним. Розчини деяких солей (солі берилію, плумбумтетраацетат) також мають солодкий смак. Аналогічний ефект дає дуже розбавлений розчин NaCl.

Першим серед сполук, здатних виступати у ролі замітника цукрів, був сахарин (1879). Він використовується як підсолоджувач у кондитерських виробках, дешевих напоїв на основі ароматизаторів.

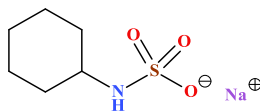
Сахарин являє собою імід-о-сульфобензойної кислоти, який в 400-500 разів солодший за сахарозу, але має неприємний металевий присмак. Сахарин не включається в метаболічні процеси і виводиться з організму із сечею в незмінному вигляді. У середині ХХ століття він використовувався у вигляді натрієвої солі, добре розчинної у воді. Якщо у молекулі сахарину провести метилювання NH-групи, то солодкий смак втрачається, з чого випливає, що атом Гідрогену, що входить до складу цієї групи бере участь у донорно-акцепторній взаємодії з рецептором.

Сахарин широко застосовувався як замітник цукру у роки Другої Світової війни. Але з 1969 року його використання у продуктах харчування було заборонено. З 1991 року сахарин почали використовувати у продуктах харчування, але на упаковках мало стояти попередження про ризик для здоров'я. Після 2000 року попередження з упаковок зникли – сахарин був повністю реабілітований ВООЗ та комітетом харчових продуктів Євросоюзу.

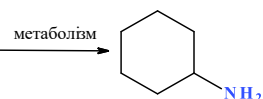
Сахарин має властивості антибіотиків, тому його використовують у протизапальних та антибактеріальних засобах як підсолоджувач. Ця ж властивість використовується в харчовій промисловості: сахарин додають як стабілізатор у молочні продукти (наприклад, у йогурти), консервовані овочі та фрукти. Але це може спровокувати у людини дисбактеріоз.



Сахарин

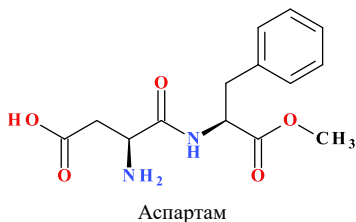


Циклакат



Циклогексиламін

Іншим представником штучних замінників цукрів є цикламат, який у 30 разів солодший за сахарозу. Він розчиняється в рідинах, і завдяки своїй стійкості до високих і низьких температур має тривалий термін зберігання. Однак у процесі метаболізму він перетворюється на циклогексиламін, який має канцерогенні властивості, у зв'язку з чим у багатьох країнах його застосування заборонено.



Великі переваги є у пептидних сполук, що виявляють солодкий смак, одним з них є аспартам, що є похідним двох природних амінокислот: аспарагінової кислоти і фенілаланіну. Він у 100–200 разів солодший за сахарозу і є джерелом необхідних для організму амінокислот. Однак, як і всі пептиди, він чутливий до нагрівання під дією якої повільно розкладається. Тому підсолоджені аспартамом безалкогольні напої мають обмежений термін придатності.

### 2.3. Кислий смак

Кислий смак обумовлений присутністю іонів Гідрогену, що утворюються при дисоціації різних кислот (наприклад, оцтової, вугільної або фосфорної), що додаються до напоїв типу «коли» для поліпшення смакових якостей. Припускають, що смакові рецептори, розташовані на бічній частині язика, містять велику кількість іонізованих карбоксильних груп (-COO<sup>-</sup>). У кислому середовищі кислотно-основна рівновага зміщується у бік утворення протонованої форми білка (-COOH). В результаті змінюються сумарний заряд на поверхні білка та його надмолекулярна структура. Зміна форми білкових молекул ініціює відповідний сигнал, що надходить через нейронні ланцюги до мозку.

Не всі кислоти мають кислий смак: наприклад, пікринова кислота має гіркий смак. У розчинах не всі кислоти однаково дисоціюють

Якби тільки іони водню відповідали за кислий смак, то тоді за показником рН можна було б передбачити інтенсивність кислого смаку, але за однакової величини рН слабкі органічні кислоти (наприклад, оцтова) мають кисліший смак, ніж сильні кислоти, наприклад, соляна.

Саме оцтова кислота прийнята за зразок кислого смаку. Встановлено, що він починає відчуватися вже при 0,001 % оцтової кислоти у їжі.

## 2.4. Солоний смак

Стандартний носій солоного смаку – натрію хлорид, особливо іон  $\text{Na}^+$ . Він детектується рецепторами іонних каналів язика, змінюючи потенціал дії.

Кухонна сіль є основним компонентом в складі солей, розчинених у воді морів та океанів. З 3,5 % мінеральних солей, що містяться в морській воді, 3 % – це  $\text{NaCl}$ . Солоний і кислий смак при одночасній дії сильно інтерферують, ускладнюючи наше розуміння - який із факторів сильніший.

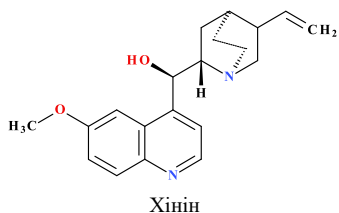
Для кухонної солі прийнята солоність, що дорівнює одиниці, це сама солена речовина. Для виникнення солоного смаку достатньо 0,25 % хлориду натрію у їжі. Кухонна сіль покращує смак їжі, регулює вміст води в тканинах організму, бере участь в утворенні соляної кислоти шлункового соку. Прийом надлишкової кількості солі призводить до підвищення кров'яного тиску і, як наслідок, – до різноманітних хвороб серця та нирок, раку шлунка та остеопорозу. Кухонна сіль може стати причиною захворювань очей і набряку повік, може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску та розвитку катаракти.

## 2.5. Гіркий смак

Гіркий смак обумовлений присутністю азотовмісних органічних речовин – алкалоїдів. Історично гіркий смак асоціювався з неприємним відчуттям, і, можливо, з небезпекою деяких рослин здоров'ю. Справді, більшість рослинних алкалоїдів одночасно токсичні та гіркі, і еволюційна біологія має підстави для такого висновку. Тому наші смакові рецептори дуже чутливі до гіркого.

Для прояву речовиною гіркого смаку необхідні такі умови: розчинність у воді, наявність у молекулі кількох аміно- або нітрогруп, орієнтованих у визначеному порядку. У молекулах таких речовин відповідальна за гіркий смак ланка повинна мати структуру, що нагадує

таку у глюкофору, але відрізняється від останньої тим, що відстань між атомами, що вступають у донорно-акцепторну взаємодію з рецептором, удвічі менша, ніж у глюкофори.



Еталон гіркоти - хінін, при розведенні однієї частини на 100 000 частин води ще відчутний на смак, тоді як солодкі, кислі та солоні речовини при незмірно більшій концентрації робляться непомітними. У дуже малих концентраціях гіркий смак може бути

приємним; так, у деякі напої додають хінін (зазвичай у вигляді солі). Виявити хінін у тоніку можна не тільки за смаком, але і за яскравому світло-блакитному світінню напою під променями ультрафіолетової лампи.

Повна відсутність гіркого смаку в їжі небажана. Гіркота викликає надходження травних соків до травної системи зі шлунка, печінки, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, що, у свою чергу, підвищує апетит, стимулює травлення та засвоєння їжі.

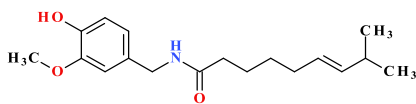
Є докази, що вплив гіркого смаку, активізуючи всі фізіологічні механізми, має виражений антидепресантний психологічний ефект, м'яко позитивно впливаючи на загальний настрій.

## 2.6. Інші смаки

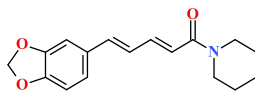
Пекучий гострий, пряний та холодний смак є варіантами хімічного моделювання болю. Багато спецій стимулюють у роті закінчення больових нейронів, які за системою сигналів передаються через тонкі («швидкий біль») і товсті («повільний біль») нервові волокна, що доставляють інформацію в головний мозок. У відповідь на такі сигнали клітини мозку синтезують нейромедіатори – анальгетики пептидної природи: ендорфіни та енкефаліни. В основі механізмів дії таких речовин лежить той самий принцип «ключ–замок».

Пекучий смак не належить до основних смаків, так як до теперішнього часу не виявлено відповідні смакові рецептори. Він зв'язаний із речовинами, що стимулюють «теплові» рецептори (піперин, капсаїцин), які збуджують гілки трійчастого нерва, і роблять свій внесок

у «чисто смакове» відчуття. Приємне відчуття, що відчувається після прийому приправленої пекучими спеціями їжі, приписується здатності цих сполук стимулювати утворення в клітинах мозку ендорфінів.



Капсаїцин



Піперин

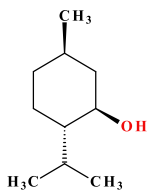
Капсаїцин добре допомагає при лікуванні гіпертонії та інших серцево-судинних захворювань. У багатьох американських клініках пацієнтам із серцевими захворюваннями за п'ять днів до операції починають давати капсаїцин у великих дозах, щоб запобігти утворенню тромбів.

Капсаїцин здатний позбавити навіть такої хвороби, як мігрень.

Гострий перець, прийнятий із їжею, посилює шлункову секрецію, покращує травлення та допомагає повністю засвоювати поживні речовини. Тривалий час вважалося, що гостра їжа шкідлива для шлунка і може спровокувати виразку. Проте останні дослідження спростували цю думку. За допомогою мініатюрної камери вчені визначили, що їжа з великою кількістю пекучого перцю впливає на стінки шлунка так само, як дієтична. Таким чином, люди з здоровим шлунком можуть не обмежувати себе у гострих стравах.

Найбільш пекучий смак має капсаїцин (від латинського назви стручкового перцю *Capsicum*). Більше всього його у однорічному перці *Capsicum annuum* – близько 0,03 %. Людина може переносити смак цієї сполуки протягом 2 хвилин, якщо її концентрація не більше 0,004 мг/л.

Відчуття холоду в роті, що викликається такими сполуками, як ментол, обумовлено тим, що молекули цих речовин є «ключем» до тих самих білкових рецепторів, які за рахунок зміни своєї конформації реагують на зниження температури. Взаємодіючи з молекулами ментолу, такі рецептори активізуються при вищій температурі, ініціюючи сигнал у відповідним нейронам мозку. В результаті в присутності ментолу теплі предмети, що у порожнині рота, ЦНС організму людини сприймає як холодні.



Ментол

Металевий присмак зазвичай відчувається у їжі, що стикалася з окисленими металами (ложки, виделки, банки). Особливо сильний присмак спостерігається при контакті з мідними сплавами, тому столові предмети покривають тонким шаром срібла. Це відчуття може бути ознакою деяких захворювань, отруєнь металами (ливарна лихоманка) чи пестицидами; дії деяких лікарських засобів.

Жирний смак людина, безперечно, сприймає, але це відчуття не так чітко виражено.

Останні дослідження японських вчених показали наявність спеціального рецептора смаку «уамі» відповідального за смак м'ясної їжі. Він складається з двох білкових молекул, одна з яких реагує на гірке та солодке. Людський рецептор смаку «уамі» найбільш чутливий до глутамінової кислоти, натрієва сіль якої застосовується як приправа. Оптимальність смаку «уамі» залежить від концентрації солі, при цьому мало солена їжа може бути смачною, якщо в ній відповідна кількість «уамі».

Літнім людям «уамі» може допомогти боротися з віковою втратою смаку.

Багато продуктів, які можна вживати щодня, містять «уамі». Глутамат, що утворюється природним шляхом, виявлений у м'ясі та овочах.

Перша для людини їжа з «уамі» – це грудне молоко, у якому приблизно стільки ж «уамі», скільки міститься в бульйонах.

Розлади смаку виникають з різних причин: вагітність, цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту або ротової порожнини, анемія, гіпотиреоз та ін.

Вирізняють *агевзію* – втрату одного з основних смакових відчуттів, *гіпогевзію* – ослаблення одного з відчуттів, *парагевзію*, коли замість солодкого відчувається солоне, та *фантагевзію*, коли відчуття того або іншого смаку спостерігається без явних фізичних причин, наприклад, при неврозах.

Багато ліків здатні змінити відчуття смаку, особливо часто спостерігається "металевий присмак".

**Питання для самостійної роботи з теми:  
«Хімічна природа смаку»**

1. З чим пов'язано виникнення відчуття смаку?
2. Чим обумовлена поява солодкого смаку?
3. Що таке глюкофори?
4. Яка залежність між будовою речовини та появою солодкого смаку?
5. Охарактеризуйте штучні замінники цукру.
6. Чим обумовлена поява кислого смаку?
7. Чим обумовлена поява солоного смаку?
8. Як проявляється відчуття гіркого смаку?
9. Яка роль «теплових» рецепторів у відчутті смаку?
10. Яка роль рецепторів холоду у смакових відчуттях?
11. Чим обумовлено проявлення металевого та жирного смаків?
12. Охарактеризуйте роль глютамінової кислоти в смакових відчуттях.



## Глава 3

### ХІМІЧНА ПРИРОДА ЗАПАХУ

Смак та запах – це взаємозв'язана відповідь організму на молекулярні подразники. Запах – це специфічне відчуття присутності в повітрі летких пахучих речовин, які впливають на хімічні рецептори, розташовані в носовій порожнині тварин і людини.

У світі зустрічається безліч запахів, і кожен з них має свою унікальну дію: одні заспокоюють, викликають сонливість, інші, навпаки, збуджують і бадьорять.

Ми на власному досвіді знаємо як запах квітів чи свіжої трави може покращити самопочуття та підняти настрій, чи як неприємні запахи гнилі та нечистот, пригнічують загальний стан організму.

Саме запах є визначальною умовою смакових якостей їжі.

#### 3.1. Особливості сприйняття запаху

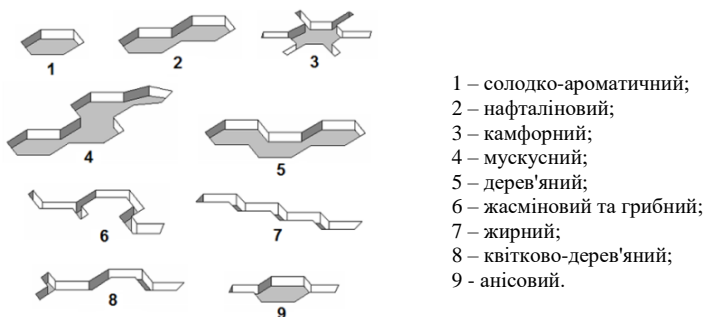
Будь-яка речовина має той чи інший запах тільки в тому випадку, якщо вона здатна збуджувати нюхові нервові закінчення у носі. Запах дуже специфічний, а органи нюху людини набагато чутливіші, ніж смакові органи: їхня робота забезпечується 50 млн (у собак – понад 200 млн) білкових рецепторів, розташованих на площі  $\sim 5$  см<sup>2</sup> епітелію носа.

Відчуття запаху – це приклад хеморецепції. Процеси, що відбуваються при хеморецепції, тісно пов'язані з лімбічною системою – центром управління емоціями (цим пояснюється потужний, часто підсвідомий вплив запахів на стан людини). Молекули, що мають запах

називають **осмофорами**: вони повинні мати строго певну структуру, бути леткими та розчинними у водному розчині білків, вуглеводів та електролітів, що покривають нервові закінчення у носі. Осмофор повинен взаємодіяти з білковою молекулою, що знаходиться в нюхових нервових закінченнях, змінювати її конформацію і таким чином стимулювати подачу сигналу від нервової клітини до мозку. Цілком імовірно, що механізм взаємодії осмофору з нервовим білком заснований на моделі «ключ-замок», яка також визначає смакові відчуття, тобто до цього білка може приєднатися лише молекула певної форми, причому ця форма в деяких відношеннях повинна відповідати формі рецептора білка. Молекули речовин, що мають запах одного типу, повинні мати схожу просторову будову.

Відомо 30 різних типів **аносмії** - часткової втрати нюху. Звідси випливає, що в нюховому епітелії існує не менше 30 різних рецепторів.

На даний час приблизно з'ясовано форми низки рецепторів.



Структура активних фрагментів деяких нюхових рецепторів

Для ініціювання відповідного сигналу достатньо, щоб форми рецептора відповідала лише частина молекули осмофору; більше того, якщо молекула осмофору досить гнучка, вона може взаємодіяти з кількома рецепторами, спричиняючи відчуття змішаного запаху. Поки активний центр рецептора зайнятий молекулою осмофору, інші молекули, що неспроможні утворити з цим рецептором відповідний комплекс, і носова порожнина перестає відчувати запах.

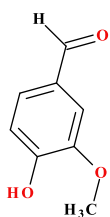
Описати словами той чи інший запах видається досить складним завданням. В основному класифікація постає як засіб для опису явних,

легко відтворюваних запахів, властивих сталонним зразкам, що застосовуються для порівняння.

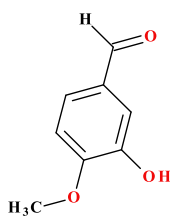
Структуру сполук, що мають запах, встановити досить легко. Набагато важче визначити, як ці сполуки взаємодіють із нюховими рецепторами. Безсумнівно, велику роль грає летючість пахучої сполуки, завдяки якій вона досягає нюхових центрів. Про те, наскільки високочутливим може бути нюх, говорить той факт, що людина здатна виявити особливо сильно пахучі речовини за їх вмістом у кількості одна частина на 1012 частин повітря. Навіть незначне число пахучих молекул, що досягли рецепторного центру нюху, адсорбується на поверхні рецептора.

З понад двох мільйонів органічних речовин 400000 мають більше або менш різкий запах; більшість пахучих речовин мають свій характерний запах. Складаючись, запахи можуть посилювати один одного, послаблювати або давати в результаті новий запах, часом ні на що не схожий, зовсім несподіваний. Наприклад, запах ванілі в морозиві зникає за кілька хвилин, але якщо додати до нього невелику кількість кумарину, то аромат ванілі відчуватиметься дуже довго. Знищують один одного запахи кедрового дерева та каучуку, йоду та камфори.

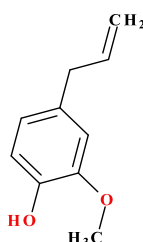
Більшість пахучих молекул має складну форму з різноманітними «виступами», які можуть взаємодіяти не з однотипними, а з різними за формою заглибленнями на поверхні нюхової клітини. В результаті виникає не простий, первинний, а змішаний запах, наприклад, запах різних фруктів.



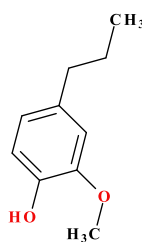
Ванілін



Ізованілін



Евгенол



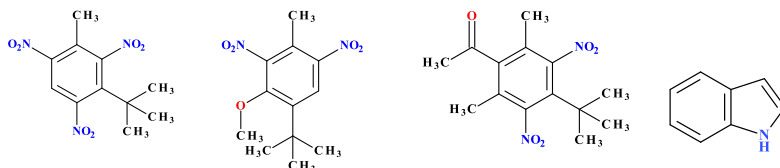
Дигідроєвгенол

Хімічна гіпотеза запаху не може пояснити, чому хімічно дуже близькі речовини мають різний запах. Наприклад, у ваніліну, який застосовується як ароматизатор у харчовій, парфумерній та фармацевтичній промисловості, зміна порядку розташування бічних груп

дуже сильно змінює запах (ізованілін при нагріванні пахне подібно до фенолу). Інший приклад: формули двох споріднених речовин – евгенол і дигідроевгенол. Евгенол є складовою гвоздикового масла і сильно пахне гвоздикою, а дигідроевгенол майже немає запаху. Ймовірно, прямого зв'язку між хімічним складом і пахучими властивостями речовин немає.

### 3.2. Зв'язок між запахом речовини та її будовою

Під запашними речовинами зазвичай розуміють ароматні органічні речовини. Коли маються на увазі взагалі пахкі речовини, їх називають пахучими, оскільки з хімічної точки зору різниці немає. Але якщо в науці вивчають взагалі всі пахнучі речовини, то промисловість (насамперед, парфумерну) цікавлять переважно запашні речовини. Але тут важко провести чітку межу. Наприклад, мускус – основа основ парфумерії – сам собою пахне різко, навіть неприємно, але, доданий у незначних кількостях у духи, посилює та покращує їхній запах. Індол має фекальний запах, а в у духах – таких асоціацій не викликає.



Толуольний мускус

Амбровий мускус

Кетонний мускус

Індол

У місті Марракеш (Марокко) знаходиться мінарет – вежа висотою близько 70 м, побудована за наказом султана на знак перемоги над іспанцями. Мінарет відомий тим, що його стіни пахнуть мускусом. Виявляється, при будівництві мінарета в 1195 в цемент, що скріплює каміння, підмішали близько тисячі мішків мускусу. І запах не зник навіть через 800 років.

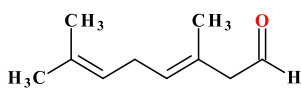
Накопичено багато емпіричних даних, що зв'язують запах із будовою молекул. Встановлено, що наявність осмофорних груп у складі молекули запашної речовини є причиною виникнення запаху. Основою груп-осмофор часто бувають атоми Оксигену, Сульфуру, Нітрогену, Фосфору, Арсену, Селену.

Однак лише функціональні групи не визначають запах молекули. Оцтова кислота, наприклад, має різкий запах, тоді як масляна кислота має

запах прогорклого жиру. Валеріанова та капронова кислоти пахнуть як піт.

На перший погляд може здатися, що чим більше в молекулі функціональних груп, тим краще чи дужче вона пахне. Але часто буває навпаки. Накопичення в одній молекулі кількох однакових функціональних груп (або різних у разі сполук аліфатичного ряду) призводить зазвичай до ослаблення запаху або навіть до повного його зникнення (наприклад, при переході від одноатомних спиртів до багатоатомних). Запах альдегідів ізомерної будови зазвичай буває сильнішим і приємнішим, ніж у ізомерів нормальної будови. Зростання числа однакових груп «вбиває» запах у запашних речовинах усіх класів.

Запашні речовини відрізняються не тільки запахом, всі вони мають також і фізіологічну дію: деякі через органи нюху на центральну нервову систему, інші - при введенні всередину. Наприклад,



Цитраль

цитраль – це безбарвна або світло-жовта в'язка рідина з сильним запахом лимона, що вживається в парфумерії, є також судинорозширювальним засобом

і використовується при гіпертонії та глаукомі.

































































































































Багато запашних речовин мають і антисептичну дію: гілка черемхи, поміщена під ковпак із болотною водою, через 30 хвилин знищує всі мікроорганізми.

Естери зазвичай володіють фруктовим або фруктово-квітковим запахом, це робить їх незамінними у харчовій промисловості. Вони надають багатьом кондитерським виробам та безалкогольним напоям запах фруктів. Немає практично жодної парфумерної композиції, куди б вони не входили.

Великий експериментальний матеріал про зв'язок між запахом сполук та будовою їх молекул (тип, число та становище функціональних груп, величина, розгалуженість, просторова структура, наявність кратних зв'язків та ін.) поки що недостатній для того, щоб на підставі цих даних можна було передбачити запах речовини.

Значний вплив на запах має величина молекули. Зазвичай сусідні члени гомологічного ряду мають подібний запах, причому сила його поступово змінюється під час переходу від одного члена ряду до іншого. Досягши певної величини молекули запах зникає. Так, сполуки

аліфатичного ряду, що мають понад 17–18 атомів Карбону, зазвичай позбавлені запаху. Запах залежить також від кількості атомів Карбоку в циклі. Наприклад, макроциклічні кетони  $C_{5-6}$  мають запах гіркого мигдалю чи ментолу,  $C_{6-9}$  дають перехідний запах,  $C_{9-12}$  – запах камфори чи м'яти,  $C_{13}$  – запах смоли чи кедр,  $C_{14-16}$  – запах мускусу чи персика,  $C_{17-18}$  – запах цибулі, а сполуки, що містять  $C_{18}$  і більше атомів вуглецю або не мають запаху взагалі, або пахнуть дуже слабо. Метан не має запаху, н-пентан має характерний запах рідини для заправки запальничок, а алкани типу октану та нонану – запах бензину.

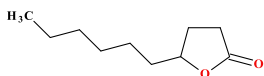
	метил	етил	пропил	бутил	пентил	гексил	бензил	гептил	октил	ноніл	децил
метаноат	ETHEREAL			ETHEREAL			"GREEN"				?
etanoат								JASMINE			
пропаноат											?
2-метилпропаноат		ETHEREAL									?
бутаноат											?
пентаноат				ETHEREAL						?	?
гексаноат											
бензоат	YLANG YLANG		NUTS	BALSAMIC						?	
гептаноат						?					?
саліцилат			MINT	WINTERGREEN	BERONG			DIFFERENT PEOPLE PERCEIVE DIFFERENT AROMAS!	?		?
октаноат								JASMINE			
фенілацетат	STRONG							JASMINE	nonel		?
нонаноат											?
цінамоат											?
деканоат			OIL				?	?	?	?	?

Естери та їх запахи

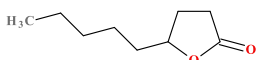
Сила аромату також залежить від ступеню розгалуження ланцюга атомів карбону. Наприклад, міристиновий альдегід пахне дуже слабо, а його ізомер – сильно та приємно.

Подібність структур сполук не завжди зумовлює схожість їхніх запахів. Наприклад, етери  $\beta$ -нафтолу з приємним і сильним запахом широко використовують у парфумерії, а етери  $\alpha$ -нафтолу зовсім не пахнуть. Цей ефект спостерігається і в полізаміщених бензенах.

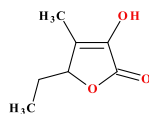
Цікаві зміни запаху в залежності від характеру заміщення спостерігаються для  $\gamma$ -лактонів: 5-н-пентилпохідне має запах кокосового горіха а подібна за структурою сполука поширює аромат м'ясного бульйону.



Запах персика

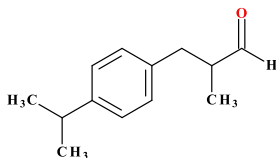


Запах кокосового горіха

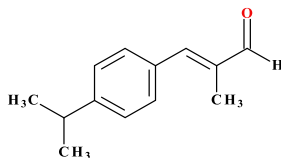


Запах м'ясного бульйону

Наявність кратних зв'язків – одна із ознак того, що речовина має запах.



Цикламаль



Форцикламен

Відомі і зворотні випадки. Цикламен-альдегід (цикламаль) – речовина з найніжнішим квітковим запахом – одна з найцінніших речовин, містить насичений бічний ланцюжок, а форцикламен, що має подвійний зв'язок у цьому ланцюжку, має слабкий неприємний запах.

Часто неприємний запах речовини обумовлений потрійним зв'язком. Однак і тут є виняток. Фоліон (метилоктан-3-іноат) - необхідна складова багатьох парфумерних композицій - речовина, в якій запах свіжої зелені чудово уживається з потрійним зв'язком.

З іншого боку, речовини, що відрізняються за хімічною будовою, можуть мати схожий запах. Наприклад, «розовподібний» запах характерний для розатону  $C_6H_5CH(CCl_3)OCOSCH_3$ , 3-метил-1-фенілпентан-3-олу  $C_6H_5CH_2CH_2C(CH_3)(C_2H_5)OH$ , гераніолу та його цис-ізомеру – неролу, розеноксиду.

На запах впливає і рівень розведення речовини. Так, деякі пахучі речовини у чистому вигляді мають неприємний запах (наприклад, цибет,

індол). Змішування різних запашних речовин у певному співвідношенні може призводити до появи нового запаху, так і до його зникнення.

Для створення парфумерної промисловості недостатньо лише натуральних запашних речовин: через їхній малий вміст у природі, високу вартість видобутку та інших факторів. Тому перед хіміками стоїть завдання: створити необхідну кількість запашних речовин.

### **Питання для самостійної роботи з теми:**

#### **«Хімічна природа запаху»**

1. З чим пов'язано виникнення відчуття запаху?
2. Що таке осмофори?
3. Охарактеризуйте поняття аносмії.
4. Яка залежність між будовою речовини та появою запаху?
5. Чи є взаємозв'язок між відчуттям смаку та запаху?



## Глава 4

# ХІМІЧНА ПРИРОДА ДЕЯКИХ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ТА ПОЧУТТІВ

Запах і смак часто можуть впливати на наші рішення (наприклад, вживати чи використовувати для приготування їжі продукти харчування, що залежалися в холодильнику і мають вже специфічний запах), настрої (запахи весни, соснового лісу або запах кави), уподобання (аромати парфумів можуть приваблювати людину, запах поту чи несвіжого одягу зводить нанівець всю чарівність співрозмовника, запах «пластмаси» у виробів в магазині впливає на вибір товару) і навіть самопочуття (головний біль від запахів квітів). Крім цього існує велика кількість речовин, які керують поведінкою тварин і людини. Феромони – речовини, що управляють поведінкою практично всіх відомих тварин, включаючи ссавців, комах, риб та земноводних. На сучасному етапі широко розвивається вивчення впливу феромонів на поведінкові реакції в тваринному світі. Це змінило наразі ставлення до нюхового аналізатора людини, що дало вагомі підстави стверджувати, що роль нюху в нашому житті до сьогодні була незаслужено занижена. Відповідно, довелося переглянути і ставлення до людських феромонів.

### 4.1. Поняття про феромони

У XIX столітті французький натураліст Жан-Анрі Фабр виявив, що самка метелика *Saturnia pavonia* може приманювати десятки самців метеликів у кімнату, де вона знаходиться. Фабр припустив, що самка

посилає самцям якісь хімічні сигнали, які людина не може відчутти, хоча перевірити його припущення на той час ніхто так і не зміг.

Лише наприкінці 50-х років ХХ століття групі німецьких учених під керівництвом Адольфа Бутенандта вдалося екстрагувати секрет залоз самок метеликів шовкопряда *Bombyx mori*, і показати, що лише на одну з отриманих речовин sameць реагує так само, як на присутність самки (тремтінням крил). Щоб отримати 6 г цієї речовини, знадобилося 500 000 метеликів.

У 1959 році ентомологи Пітер Карлсон і Мартін Лушер запропонували називати феромонами (від грец. *phero* - несу; і *hormao* – збуджую) речовини, які тварини виділяють в навколишнє середовище та викликають певні поведінкові або нейроендокринні реакції у іншої тварини того ж виду. Термін прижився і став дуже поширеним не тільки в науковій, але й у популярній та художній літературі та пресі.

Первинно феромонами вважалися видоспецифічні речовини. Зараз спостерігається тенденція до розширення погляду на природу феромонів, і до їх нерідко зараховують будь-які речовини, задіяні в «хімічному» спілкуванні тварин.

Відомо, що феромони продукуються, як правило, спеціалізованими залозами. Біологічна дія їх здійснюється зазвичай через хеморецептори, зокрема, у багатьох тварин за допомогою органів нюху. Особливу групу феромонів становлять продукти зовнішньої секреції, які безпосередньо регулюють процеси метаболізму та розвитку в інших особин, діючи подібно до гормонів (наприклад, деякі компоненти «маточної речовини» домашньої бджоли, що виробляється маткою, гальмує розвиток яєчників у робочих бджіл).

Феромони належать до різних класів хімічних сполук. Їхня будова (вона відома не для всіх феромонів, існування яких у принципі доведено) дуже різноманітна. Причому феромони можуть бути представлені окремими хімічними сполуками, але найчастіше біологічна дія проявляється при сукупності кількох компонентів.

Як правило, для біологічної дії феромону характерна видова специфічність. Окремі види тварин використовують як феромони різні хімічні речовини або суміші з різним поєднанням (як якісним, так і кількісним) компонентів. Проте для видів, розділених територіально, або з різними добовими, сезонними тощо. періодами активності, феромонами

можуть бути одні й ті ж самі речовини. В основному, феромони здійснюють хімічну комунікацію між особинами одного виду. У деяких випадках вони несуть додаткову функцію міжвидової комунікації. Так, паразитів можуть приманювати феромони господаря.

## 4.2. Класифікація та характеристика деяких феромонів

Імовірно, існує більша кількість груп феромонів, які наразі вивчені. Зараз класифікація феромонів має такий вигляд:

*епагони* - статеві атрактанти;

*одміхніони* – мітки шляху, що вказують дорогу до будинку або до знайденої їжі, мітки на межах індивідуальної території;

*торібони* - феромони страху і тривоги;

*гонофіони* - феромони, що індукують зміну статі;

*гамофіони* – феромони статевого дозрівання;

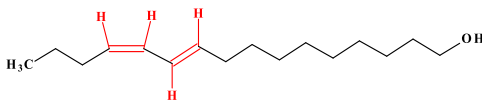
*етофіони* – феромони поведінки;

*ліхневомони* - феромони, які маскують тварину під інший вид.

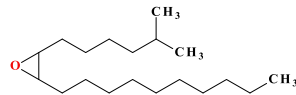
Наразі вже відкрито велику кількість феромонів комах, рептилій, риб та ссавців (у тому числі приматів). Найбільш повно вивчені феромони комах.

Статеві феромони забезпечують пошук і «розпізнавання» особин різної статі та стимулюють статеву поведінку. Статеві феромони самців деяких метеликів (афродизіаки) чинять на самку «збудливу» дію, готуючи її до спарювання. У 1959 році А. Бутенандт встановив хімічну будову статевого атрактанта самки тутового шовкопряда. Цей феромон, названий **бомбіколом**, викликає у самців поведінкову реакцію при концентрації у повітрі близько  $10^{-19}$  г/см<sup>3</sup>.

Такий же ефективний статевий феромон непарного шовкопряда – **диспарлюр**.

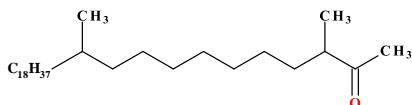


Бомбікол

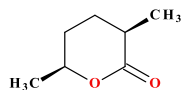


Диспарлюр

Хімічна будова статевих феромонів встановлено для багатьох видів комах, переважно лускокрилих. Відомі феромони самок нічних метеликів відносяться головним чином до ненасичених аліфатичних естерів або спиртів.

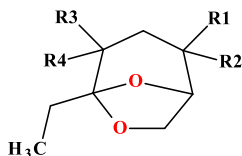


3,11-Диметилноакозан-2-он



3,6-Диметилтетрагідропіран-2-он

**3,11-Диметилноакозан-2-он** є статевим атрактантом прусака рудого (*Blattella germanica*) а **3,6-диметилтетрагідропіран-2-он** – бджоли-тесляра звичайної (*Xylocopa valga*).



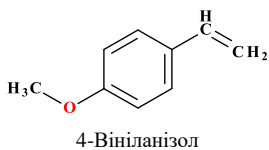
Мультистріатин

	R1	R2	R3	R4
$\alpha$	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
$\beta$	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
$\gamma$	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
$\delta$	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>

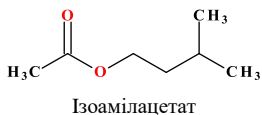
**Мультистріатин** — феромон в'язового короїда. Це сполука, яку виділяє незаймана самка жука, коли знайшла гарне джерело їжі, наприклад в'яз. Феромони приваблюють самців жуків, які є носіями грибка, що викликає голландську хворобу в'яза. Тому мультистріатин можна використовувати для уловлювання жуків і запобігання поширенню хвороби.

Статеві феромони знайшли застосування для моніторингу та боротьби зі шкідниками. Для моніторингу використовуються феромонні пастки, щоб відловити зразок комах-шкідників та визначити чи потрібні заходи контролю. Це може відбуватися або шляхом виділення достатньої кількості феромону, щоб самці не могли знайти самок, ефективно заглушаючи їхні сигнали, або шляхом масового відлову та видалення самців шкідників безпосередньо. Наприклад, дослідження боротьби з ялиноювою міллю (*Zeiraphera canadensis*) було зосереджено на

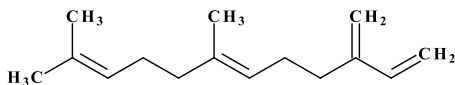
використанні феромону ***E*-тетрадец-9-енілацетату**, який ялинова міль виділяє під час спарювання.



Для ряду комах (багато видів клопів, мухи, таргани, деякі жуки) характерно скупчення великої кількості особин на обмеженій площі, що забезпечується так званими агрегаційними феромонами, які найбільш вивчені у шкідників лісу - жуків-короїдів (*Ipidae*). 4-Вініланізол, який міститься в ряді харчових продуктів і напоїв, є агрегаційним феромоном, який використовує сарана (*Locusta migratoria*).



Феромон «тривоги» викликає реакцію втечі, затаювання або, навпаки – агресивну реакцію та колективний напад на ворога. Зазвичай це відносно прості і летючі у порівнянні із статевими феромонами речовини (у домашньої бджоли одним із компонентів феромону тривоги служить **ізоамілацетат**). Деякі мурахи використовують 4-метилгексан-3-он також як феромон тривоги, а персикова попелиця (*Muzus persicae*) – фарнезен.

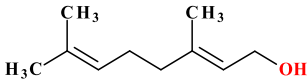


Фарнезен

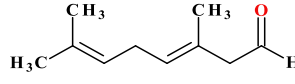
Соціальні комахи зазвичай використовують слідові феромони. Наприклад, мурахи позначають свої шляхи феромонами, що складаються з летючих вуглеводнів. Деякі мурахи помічають слід феромонами, коли повертаються до гнізда з їжею. Цей слід приваблює інших мурах і служить орієнтиром. Поки джерело їжі залишається доступним, мурахи постійно відновлюють феромонний слід, оскільки він швидко випаровується. Коли запаси їжі починають скорочуватися, прокладання слідів припиняється.

Феромон Насонова (або Насанова) виділяється робочими бджолами (*Apis mellifera*), щоб орієнтувати бджіл, які повертаються, назад у колонію. Для поширення цього запаху бджоли піднімають свої черевця, в яких містяться Насонові залози, і енергійно розмахують крилами.

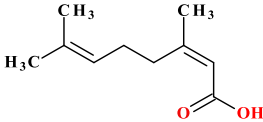
Феромон включає ряд різних терпеноїдів, включаючи гераніол, цитраль, неролову та геранієву кислоту. Бджоли використовують їх, щоб знайти шлях та вхід до своєї колонії або вулика.



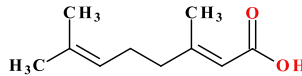
Гераніол



Цитраль



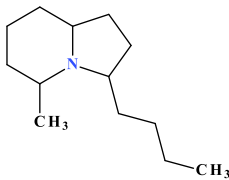
Неролова кислота



Геранієва кислота

Також, ним вони помічають квіти, щоб інші бджоли знали, які квіти містять нектар. Коли бджоляр дістає рамки з вулика, він порушує баланс запахів у вулику. Може знадобитися до 48 годин, щоб колонія відновила свій унікальний ароматний баланс запаху.

Синтетично отриманий феромон Насонова можна використовувати для приваблювання рою медоносних бджіл до незайнятого вулика або ящика для уловлювання роїв.



Мономорин

Фараонові мурахи (*Monomorium pharaonis*) позначають стежки, які більше не ведуть до їжі, за допомогою репелентного феромону **мономорину**, який викликає у мурах поведінку уникання. Армійська мураха (*Eciton burchellii*) є прикладом використання феромонів для позначення та підтримки шляхів пошуку їжі.

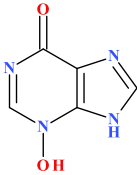
Невадський терміт (*Zootermopsis nevadensis*) використовує в якості слідового феромону каприлову кислоту, джмелі (*Bombus*) – 2,3-дигідрофарнезол а мурашки-листорізи (*Atta*) – метиловий естер піролкарбонової кислоти.

Коли такі види ос, як *Polybia sericea*, знаходять нові гнізда, вони використовують феромони, щоб привести решту колонії до нового місця гніздування.

Стадні гусениці, такі як лісова наметова гусениця, прокладають феромонні сліди, які використовуються для групового руху.

**Некромони**, що виділяються мертвим організмом, складаються переважно з олеїнової та лінолевої кислот, і дозволяють ракоподібним визначати наявність мертвих тварин свого виду.

**Феромони хребтних тварин** вивчені меншою мірою. У риб, хвостатих земноводних і плазунів встановлено існування статевих феромонів. У багатьох видів риб у шкірі міститься феромон тривоги («речовина переляку»), що вивільняється при пошкодженні шкіри і викликає реакцію переляку в інших особин. Такий же механізм виділення феромону тривоги виявлено у пуголовків жаб. Для птахів феромони невідомі. У випадку ссавців суворе визначення поняття феромону важко дати через особливості складності їхньої поведінки та недостатнього знання механізмів хімічної комунікації.

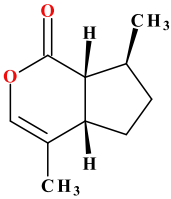


3-Гідроксигіпоксантин

Накопичено значну кількість фактів, що встановлюють вплив різних пахучих виділень ссавців на статеву, материнську, територіальну, агресивну поведінку, на фізіологічний та емоційний стан. У статевій поведінці ссавців ці виділення можуть не лише забезпечувати просту функцію приваблювання, а й контролювати складніші процеси, пов'язані з розмноженням. Так, у деяких гризунів певні компоненти запаху самців і самок впливають протягом оваріального циклу, затримуючи чи прискорюючи еструс. У мишей відомий ефект блокування вагітності під впливом запаху "чужого" самця.

Широко поширені у ссавців так звані «пахучі» мітки. Припускають, що ці мітки служать знаками, що вказують на територіальні претензії, а також можуть нести індивідуальну інформацію про тварину, яка залишила мітку.

Непеталактони — це група кількох стереоізомерних іридоїдів. Непеталактони присутні у котячій м'яті (*Nepeta cataria*) і багатьох інших рослинах, що належать до роду *Nepeta*, які вони захищають від травоядних комах, функціонуючи як репеленти комах. Вони також виробляються багатьма попелицями, у яких вони є статевими феромонами. Непеталактони є атрактантами для кішок і викликають поведінкові реакції, які викликає котяча м'ята у домашніх кішок. Подібні поведінкові ефекти проявляються і у багатьох інших котячих, особливо у левів і ягуарів.



Непеталактон

У січні 2021 року в журналі *Science Advances* опубліковано дослідження «Характерна реакція домашніх кішок на рослинні іридоїди дозволяє їм отримати хімічний захист від комарів». Котячі реагують на рослини, що містять непеталактони, облизуючи їх, а потім своє хутро. Непеталактони та непеталактоли відлякують деяких хвороботворних комах, наприклад тигрового комара (*Aedes albopictus*).

Кішки зазвичай полюють на інших тварин, переслідуючи їх. Це вимагає нерухомості або повільних рухів, що дозволяє кохам легше вкусити. Це змусило в еволюційному плані вибрати поведінку, яка забезпечує нанесення природного засобу від комах на хутро.

Феромони, наприклад, використовуються для виявлення тічки у свиноматок. Феромони хряка розпилюють у хліві, і ті свиноматки, які проявляють сексуальне збудження, наразі є доступні для розведення.

Сприйняття хімічних сигналів, таких як феромони, є найдавнішим способом спілкування через органи чуття. Воно служить виживанню, генеруючи відповідні поведінкові реакції на сигнали загрози, статі та статусу домінування серед представників того самого виду.

Висунуто припущення, що в процесі еволюції одноклітинних прокариотів до багатоклітинних еукаріотів первинна феромонна передача сигналів між індивідами могла еволюціонувати до ендокринної сигналізації в окремих організмах.

Миші можуть відрізнити близьких родичів від більш віддалених особин на основі запаху, що дозволяє їм уникати спаровування з близькими родичами та мінімізує шкідливий інбридинг. Крім мишей, два види джмелів, зокрема *Bombus bifarius* і *Bombus frigidus*, використовують феромони як засіб розпізнавання родичів, щоб уникнути інбридингу.

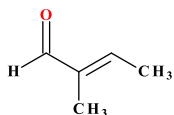
Інша група феромонів ссавців, яку також досліджували досить докладно – феромони материнської любові.

Найцікавіші експерименти було проведено на кролицях. Взаємини кролиці з її дитинчатами складають всього 5-7 хвилин на добу, які вона витрачає на годування новонароджених, а на весь час доби кидає їх на волю долі. Щоб вижити, новонародженим доводиться бути



кмітливими – потрібно одразу зрозуміти, де знаходиться джерело їжі, і встигнути, перш ніж сильніші брати та сестри займуть усі місця. У цей період кролятам допомагають феромони.

Дослідники, які вирішили розібратися в поведінці кроленят, проаналізували молоко кролиці за допомогою газової хроматографії. Далі цільне молоко та його інгредієнти були запропоновані новонародженим кролятам для обнюхування. Відчувши запах молока,



2-Метилбут-2-еналь (2MB2)

кролята повертали голови і робили спроби схопити зразок ротом. І таку саму реакцію викликав також один із низькомолекулярних компонентів молока – **2-метилбут-2-еналь (2MB2)**. Ця речовина і стала кандидатом на роль феромона.

Щоб довести, що 2MB2 збуджує інстинктивні реакції (пошук соска і ссання), кроленят відібрали у матері відразу після народження, до того, як вона встигла облизати їх та запропонувати їм молоко. Таким чином, дослідники виключили можливість запам'ятовування новонароджених запаху сосків. І навіть у цьому випадку кролята автоматично повертали голови і хапали скляну паличку, змащену або молоком, або 2MB2.

Швидше за все, аналогічні феромони містить і жіноче молоко - експерименти показують, що новонароджені реагують на запах молока і навіть здатні розпізнати запах материнських грудей. Вважається, що запах, який йде від сосків, заспокоює малюка, створює у його відчуття безпеки, стимулює прихильність.

Не виключено, що навколососкова область, де розташовуються одночасно сальні та апокринові залози, виділяє і інші феромони, у тому числі й ті, що керують сексуальною поведінкою. Можливо, саме цим пояснюється дивний, з першого погляду, потяг чоловіків до жіночих грудей.

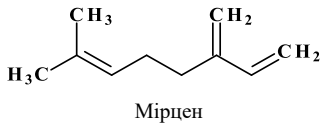
Феромони також існують у рослинному світі. Деякі рослини виділяють тривожні феромони, коли, наприклад, на луках відбувається випас скоту. Це з часом призводить до вироблення таніну в сусідніх рослинах, що робить ці рослини менш апетитними для травоядних тварин і обумовлює постійну міграцію череди чи отари по луках.

### 4.3. Аломони

Аломон (від давньогрецького ἄλλος «інший» і феромон) — це речовини, що виробляється та виділяється особами одного виду, а впливають на поведінку представників іншого виду на користь першого. Виробництво аломонів є поширеною формою захисту від хижаків, зокрема видів рослин від травоядних комах. Окрім захисту, аломони також використовуються організмами, щоб вполювати здобич або перешкодити конкурентам.

Оскільки еволюційні процеси неспинні, багато комах розробили механізми адаптації.

Одним із методів адаптації до аломонів є розвиток позитивної реакції на них; тоді аломон стає кайромоном. Інші комахи змінюють аломони для утворення власних феромонів або інших гормонів, а треті – використовують їх у своїх власних захисних стратегіях, наприклад, відрігуючи їх під час нападу комахоїдних комах.



Прикладом цього є сосна жовта (*Pinus ponderosa*), яка виробляє терпен **мірцен**, коли її пошкоджує сосновий жук (*Dendroctonus brevicomis*). Замість того, щоб відлякувати комах, він діє синергетично з агрегаційними феромонами, які, у свою чергу, діють, щоб заманити більше жуків на дерево.

Хижі жуки знаходять короїдів (*Scolytinae*) за допомогою феромонів, які виробляють короїди. У цьому випадку вироблена хімічна речовина є одночасно феромоном (спілкування між короїдами) і кайромоном. Це було виявлено випадково, коли хижих жуків та інших ворогів привабляли пастки для комах з феромонами короїда. Німецьку осу (*Vespula germanica*), приваблює феромон, який виробляють самці середземноморської плодової мушки (*Ceratitis capitata*). Феромон тривоги мурашки (*Iridomyrmex purpureus*) приваблює хижих павуків.

Миші інстинктивно бояться запаху своїх природних хижаків, включаючи кішок і шурів. Це відбувається навіть у лабораторних мишей, які були ізольовані від хижаків протягом сотень поколінь.

Кайромони були ретельно вивчені, і деякі з них успішно використовуються для боротьби зі шкідниками. Наприклад їх

застосовують для захисту цитрусових та інших фруктових садів від карибської плодової мушки (*Anastrepha suspensa*) у Флориді.

До аломонів відносяться і сполуки, що використовуються в міжвидовій комунікації.

#### 4.4. Феромони людини

Феромони виробляються у невеликих дозах майже всіма особами тваринного світу, у тому числі, звісно, і людиною.

Феромони людини (сексуальні атрактанти) – це пахучі леткі сполуки, що мають відносно невелику молекулярну масу. Сексуальні атрактанти виробляються спеціальними залозами, розташованими у зовнішньому епітелії. Вони сприймаються за допомогою нюхових рецепторів, які передають «хвилюючий» сигнал у великі півкулі головного мозку людини. Ці сигнали налаштовують людину, що сприймає феромони, на сексуальний контакт.

Таким чином, феромони надсилають підсвідомі сигнали сексуального аромату протилежній статі, а ці сигнали, у свою чергу, сприяють сексуальному бажанню, розпалюють романтичні почуття і збільшують привабливість. Сигнали феромонів розпізнаються спеціальним органом у носі, який називається **вомероназальним органом** (VNO).

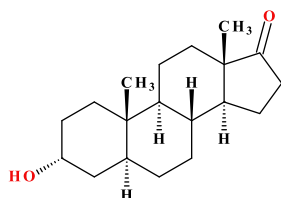
VNO – це окремий рецепторний орган, і його не слід плутати з органами нюху. VNO пов'язаний безпосередньо зі структурами мозку, що регулюють вироблення сексуальних гормонів і контролюють сексуальну поведінку. Рецептори цього органу передають у мозок інформацію про наявність у повітрі крайньої малої дози феромонів. Цей орган специфічно налаштований на феромони і здатний реагувати при концентрації 30 пг/л цих речовин.

Статеві феромони (афродизіаки) необхідні для пошуку, розпізнавання та привабливання особин протилежної статі, стимуляції статевої поведінки. Запаху ці феромони практично не мають, але, діючи у дуже малих кількостях на рецептори вомероназального органу, вони вирішують, хто нам милий, а хто, зовсім і ні.

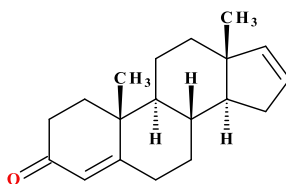
Пахові стероїди виробляються яєчками, яєчниками, апокринними та наднирковими залозами. Ці хімічні речовини не є

біологічно активними до статевого дозрівання. Зміна активності під час статевого дозрівання свідчить про те, що люди можуть спілкуватися за допомогою запахів. Кілька пахвових стероїдів були описані як можливі людські феромони.

**Андростерон** – це чоловічий феромон, який створює відчуття сили чоловіка, захищеності, безпеки, надійності. Андростерон також володіє властивістю посилювати дію інших сексуальних феромонів.



Андростерон



Андростадієнон

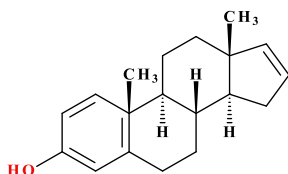
**Андростадієнон** відомий, як феромон, що дає специфічний характерний ефект на мозкову діяльність жінки, впливаючи на увагу та соціальну область пізнання. Цей феромон може підняти настрій жінки, навіть полегшити ПМС. Він викликає у жінок бажання близькості та комфорту, збільшує бажання піклуватися, бути чуттєвою і ніжною. Однак при його використанні треба бути обережним, так як андростадієнон при контакті зі шкірою через деякий час перетворюється на андростенон.

На думку деяких вчених, жіночий феромон досі не знайдений. Хоча такої точки зору дотримуються не всі. Деякі вважають за жіночий феромон копулін, який є сумішшю вагінальних кислот. Вони, у свою чергу, виділяються в особливо великій кількості під час овуляції. Також є розбіжність щодо твердження доктора Алекса Комфорттога, що блондинки і руді мають більшу привабливість через більше виділення жіночого феромону.

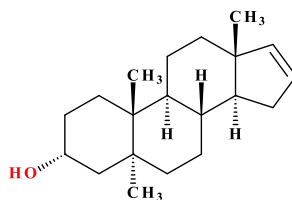
**Копулін** - це певна суміш коротколанцюгових розгалужених C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> карбонових кислот, які містяться у вагінальному секреті жінок. Він виділяється у піхву в оптимальних співвідношеннях протягом овуляції з метою привабливання чоловіка до сексуального контакту. Цей феромон підвищує рівень тестостерону у чоловіків до 150 % за присутності жінки. Саме цим можна пояснити масові факти крадіжки жіночої білизни

російськими солдатами на початку повномасштабного вторгнення ЗС РФ в лютому-березні 2022 року в Україну.

**Естратетраєнол** (естра-1,3,5,(10),16-тетраєн-3-ол) – аналог андростадієнону, тільки по відношенню до чоловіка (жіночий феромон). Однак це дуже слабкий феромон і його дія на чоловіків дуже слабка. Він стимулює вомероназальний орган, що піднімає чоловікові настрій, дає відчуття радості.



Естратетраєнол



Андростенол

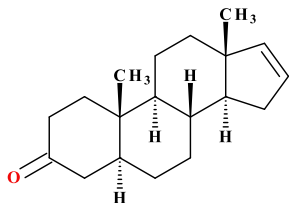
**Андростенол** присутній як у чоловіків та і жінок. Андростенол викликає романтичні почуття, дружню прихильність до власника запаху, роблячи його більш доступним у плані спілкування та розташування до себе оточуючих. Він створює ауру юності та здоров'я, що розцінюється оточуючими як здатність до відтворення потомства, що є додатковим фактором до приваблювання сексуальних партнерів.

У дослідженні Кірка-Сміта 1978 року людям у хірургічних масках, оброблених або необроблених андростенолом, показували фотографії людей, тварин і будівель і просили оцінити їх привабливість. Люди з масками, обробленими андростенолом, оцінили свої фотографії як «тепліші» та «більш дружні». Найвідоміше тематичне дослідження включає синхронізацію менструальних циклів у жінок на основі несвідомих запахів (ефект Мак-Клінтока). Група жінок була піддана впливу запаху поту від інших жінок. Залежно від часу, коли збирали піт (до, під час або після овуляції), існував зв'язок із прискоренням або уповільненням менструального циклу жінки-реципієнта.

У дослідженні 1971 року запропоновано два типи феромонів: «Один, що виробляється до овуляції і скорочує оваріальний цикл; а другий, що виробляється безпосередньо під час овуляції, подовжує

цикл». Однак останні дослідження та огляди поставили під сумнів достовірність цих результатів.

**Андростенон** - це феромон сексуального приваблення, що передає агресивну сексуальність. Цей феромон створює агресивну сек-



Андростенон

суальну домінанту володаря запаху. У жінок він міститься в мізерно малих кількостях у порівнянні з чоловіком. Чоловік, носій андростенону, буде завжди в центрі уваги, його поведінку оточуючі жінки сприйматимуть як лідерську. В очах оточуючих носій андростенону – агресивний чоловік, з яскраво вираженою сек-

суальністю, що притягує багатьох на інстинктивному рівні.

У 1983 році було показано, що учасники дослідження під впливом андростенону зазнали змін у провідності шкіри. Також було встановлено, що андростенон сприймається, як більш приємний для жінок під час овуляції.

У 1994 році фахівцями секретної лабораторії в Дейтоні, штат Огайо, було запропоновано створення бомби, начиненої потужним афродизіаком, яка повинна викликати сильне сексуальне збудження у солдатів противника, і викликати гомосексуальну поведінку. Вітік інформації у 2004 році спричинив скандал у зв'язку з можливим порушенням Сполученими Штатами міжнародних конвенцій про нерозповсюдження хімічної зброї. А в жовтні 2007 року за розробку «гей-бомби» ВПС США отримали «Шнобелівську премію світу», яка вручається за найсумнівніші досягнення в науці та техніці, але ніхто із запрошених на вручення премії не з'явився.

## 4.5. Чим змащена стріла Амура?

Кохання завжди здавалось якимсь, як доволі простим, з одного боку, емоційним станом, так і досить таємничим і складним з іншого. Наразі на сучасному етапі розвитку природничих наук вже немає сумнівів про базові основи цього стану. На думку дослідників, кохання – це не що інше, як хімічний процес, керований багатьма гормонами.

Закоханість – це своєрідна природна пастка, з якою людина не може ніяк боротись, першочергово направлена на вибір партнера для продовження роду, що є базовим для виживання популяції та виду вцілому.

Згідно з науковим дослідженням Артура Аруна, розуму людини в середньому потрібно від 1,5 до 4 хвилин, щоб визначити, відчуваємо ми закоханість до людини, чи ні.

Вченими було виділено кілька основних рис, які ми мимоволі оцінюємо, щоб підсвідомо визначити чи підходить дана особа в якості партнера:

- ✓ **мова тіла** має вплив на вибір в середньому 55 % (мозок підсвідомо відстежує рухи тіла ймовірного потенційного партнера та визначає наскільки він йому підходить, а також шукає зворотні сигнали, що вказують на зацікавленість з його (її) боку;
- ✓ **голос і його тон** ймовірного потенційного партнера мають вплив на 38 %;
- ✓ **реакція на висловлювання** потенційного об'єкта «обожнювання» та на підбір слів складає лише 7 %.

Відсотки впливу чинників чітко корелюють з еволюцією цього емоційного стану від перших савців до людини.

Яким же чином розвивається цей непереборний природний процес?

Поки немає ніяких достовірних даних чому саме дана особа була вибрана як потенційний партнер, але достатньо проведено досліджень, які описують сам хімізм ініціації і розвитку цього емоційного стану.

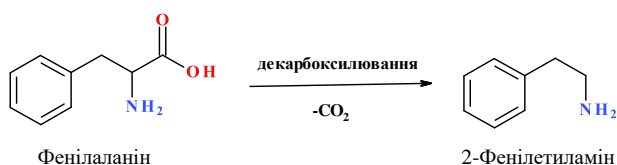
#### **4.5.1. Фенілетиламін**

Як тільки людину «чіпляє» щось у представника протилежної статі, в роботу включається гіпофіз і починає викидати у кров гормон «закоханості» або «щастя» **2-фенілетиламін (ФЕА)**. Він є природним наркотиком, споріднений з групою амфетаміну. Саме він і змушує шалено битися серце при зустрічі з особою, яка візуально сподобалася. ФЕА (по суті можна чітко сказати яка первинна формула кохання) викликає спітніння долонь, енергетичний та емоційний підйом і збудження. Але найголовніше – виділення ФЕА паралізує здатність до

критичного мислення, тому в момент візуального контакту з об'єктом «обожнювання» весь світ споглядається через «рожеві окуляри».

Однак після розставання вміст ФЕА в крові різко падає (речовина в організмі легко руйнується ферментом моноаміноксидазою А (МАО-А)) і починається «натуральна ломка», як у наркозалежної людини.

У ссавців фенілетиламін виробляється з амінокислоти *L*-фенілаланіну шляхом ферментативного декарбоксілювання за дії декарбоксіли ароматичних *L*-амінокислот.



Окрім присутності у ссавців, фенілетиламін міститься в багатьох інших організмах і продуктах харчування, таких як шоколад, особливо після мікробної ферментації.

У 80-х роках, нейробіолог із Нью-Йоркського державного інституту психіатрії Майкл Лейбовіц, автор популярної книги «Хімія кохання», зауважив, що «шоколад містить велику кількість ФЕА» (100 г шоколаду приблизно 600 мг гормону). Це і спричинило шалену популярність фенілетиламіну. Пізніше це привело до крилатої фрази «шоколадна теорія кохання». Однак фенілетиламін настільки швидко руйнується в організмі, що, навіть з огляду на великий його вміст, шоколад не може викликати ейфорію, оскільки ФЕА навіть не встигає досягти мозку.

При пероральному прийомі значна його кількість метаболізується в тонкому кишечнику моноаміноксидазою В (МАО-В), а потім альдегіддегідрогеназою (ALDH), яка перетворює його на фенілоцтову кислоту. Тобто, щоб значні концентрації фенілетиламіну досягли мозку, дозування має бути значно вищим, ніж для інших методів введення.



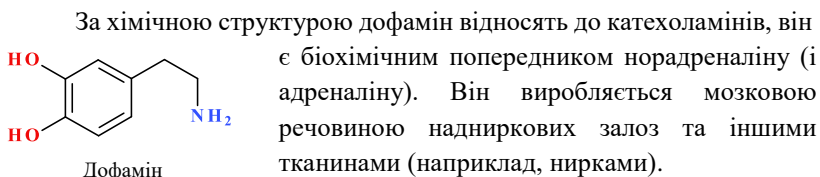
Проте деякі психологи на перше побачення рекомендують брати із собою шоколадні цукерки, а у ресторанах за столиком на двох починати вечерю з шоколадного десерту.

Дослідження, проведені на людях, які виконували фізичні вправи, показують, що 2-фенілетиламін, який вивільняється під час тренування, може викликати феномен «ейфорії бігуна», що проявляється покращенням настрою та підвищенням витривалості та стійкості до болю.

Багато похідних 2-фенілетиламіну зустрічаються в природі у вигляді гормонів, нейромедіаторів і алкалоїдів. Деякі похідні виконують фундаментальні функції в нервовій системі, такі як дофамін, адреналін або норадреналін. Рослинні алкалоїди включають психоделічний мескалін і стимулятори ефедрин і катин. На основі 2-фенілетиламіну отримано багато синтетичних психоактивних речовин. Найбільш відомі амфетамін, МДМА (екстазі) і метамфетамін. В даний час відомо кілька сотень синтетичних похідних 2-фенілетиламіну з психоактивними ефектами.

#### 4.5.2. Дофамін

Коли закохана людина розуміє, що їй відповідають взаємністю, в кров надходить один із найсильніших гормонів – дофамін (допамін), що викликає «любовний екстаз», який відчувається в запалі романтичної закоханості.



Дофамін

Дофамін викликає почуття щастя й ейфорії, заряджає людину силою, енергією, збуджує та штовхає на ризиковані вчинки. Цей гормон за своєю дією можна порівняти з наркотиками, який обов'язково викликають залежність. Організм починає потребувати все нові та нові дози дофаміну, а якщо на почуття не відповідають взаємністю, то розвивається відчуття, яке можна порівняти з наркотичною ломкою. Саме тому нерозділене кохання – це одне найсильніших потрясінь для організму, оскільки в цей період людина здатний впасти в сильну

депресію і навіть наважитися на суїцид. Щоб заповнити нестачу дофаміну, людина шукає нового партнера, і все повторюється спочатку. Часто в стані пригнічення людина починає вживати речовини, що викликають залежність (алкоголь, нікотин чи кокаїн) тим самим тимчасово збільшуючи концентрацію дофаміну в мозку.

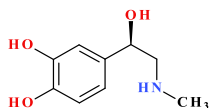
Також нестача дофаміну призводить до сповільненості та загальмованості когнітивних процесів в мозку людини, скутості рухів, утруднення ходи, обмеженості рухової активності.

Підвищення концентрації дофаміну спостерігається також під час споживання приємної на смак їжі чи роботи за хорошу винагороду.

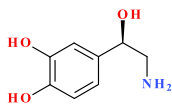
Інша назва дофаміну – гормон цілеспрямованості та концентрації, "Мисливський гормон". Він дозволяє концентруватися не тільки на об'єкті пристрасті, а й пристрасті до пізнання, змушуючи досягати своєї мети.

#### 4.5.3. Адреналін, норадреналін, кортизол

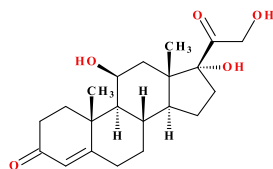
Коли настає час «серйозних» стосунків, після гіпофізу у справу вступають надниркові залози. Вони виробляють гормони страху та пристрасті: адреналін, норадреналін та кортизол. Цей «мікс» гормонів викликає бурю емоцій – від переляку до бажання «згорнути гори» для коханої особи.



Адреналін



Норадреналін



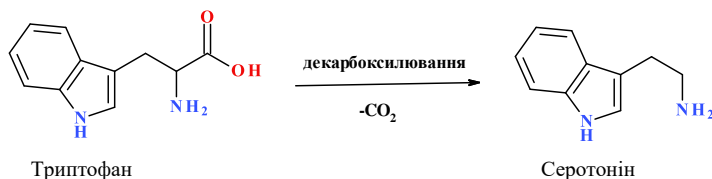
Кортизол

Адреналін, як і фенілетиламін, відповідальний за частий пульс та мокрі долоні, проте він надає гостроти відчуттям і дарує натхнення. А кортизол підвищує рівень глюкози у крові, надаючи організму шалений заряд енергії та пристрасті.

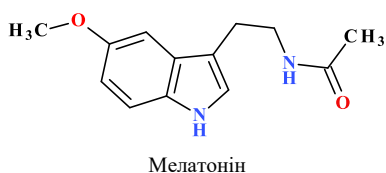
#### 4.5.4. Серотонін

Туга та сумніви, які супроводжують закоханих, обумовлені виробленням гормону **серотоніну**.

Стан людини в цей період схожий на стан хворих на синдром нав'язливих станів (маній). Крім того, серотонін безпосередньо регулює роботу системи травлення та сон людини. Тому закохані та захоплені роботою вчені не хочуть ні спати, ні їсти. З цієї причини любов часто асоціюється з стражданням.



Серотонін утворюється з триптофану (незамінної амінокислоти) шляхом його ферментативного декарбоксілювання. Для нормального вироблення даного гормону раціон повинен містити м'ясо, особливо індички та кролика, червону та чорну ікру, сир, горіхи, боби, шоколад. Але для вироблення серотоніну, крім триптофану організму необхідна також глюкоза. Вона стимулює підвищений вміст інсуліну у крові, який дає команду депонування амінокислот і відкриває шлях через гематоенцефалічний бар'єр в мозок, де відбувається біосинтез серотоніну. В результаті серотонін викликає почуття ситості, а при депресивних станах організм намагається покращити настрій через надмірне вживання вуглеводів та продуктів, багатих на триптофан.



Антиподом серотоніну є **мелатонін**, який синтезується із серотоніну в епіфізі. Чим вище освітленість, тим менше вироблення мелатоніну (у той час як під впливом сонячного світла

вдень в епіфізі виробляється серотонін). Оскільки мелатонін виробляється лише із серотоніну, при депресії виникає безсоння: щоб заснути, нам потрібен мелатонін, але без серотоніну одержати його неможливо.

#### 4.5.5. Ендорфіни та енкефаліни

Ендорфіни виробляються в гіпофізі та вивільняються при фізичному контакті з об'єктом кохання, приносячи закоханим відчуття благополуччя та захищеності. За хімічною природою ендорфіни являють

собою пептиди (див. Глава 1. Нейромедіатори), а за механізмом дії на нейрони і нервову систему ці гормони схожі на морфін. Вони розслаблюють, заспокоюють, піднімають настрій, дають відчуття добробуту, безпеки та умиротворення. Ендорфіни викликають аналгезію, ейфорію (тому їх називають "гормонами радості" або "природними наркотиками"), впливають на пам'ять і здатність навчатися. Серед ендорфінів найбільш активним є  $\beta$ -ендорфін, який складається з 31 амінокислотного залишку.

Ендорфіни були відкриті випадково при вивченні механізмів дії знеболення китайської системи акупунктури (голковколювання). Виявлено, що при введенні налоксону, ефект знеболення акупунктури зникає через декілька секунд після його введення. Була висунута гіпотеза, що під дією акупунктури в організмі людини виробляються речовини, що за хімічною природою близькі до морфіну. Гіпотетичні анальгетики отримали умовну назву «ендорфіни» і згодом в 1975 році вони були знайдені.

Зазвичай ендорфіни виділяються в організмі у значних кількостях в стресових ситуаціях, при тривалих навантаженнях або травмах (щоб зменшити больові відчуття).

Вироблення ендорфінів можна підвищити за допомогою деяких продуктів харчування: картоплі, бананів, рису, морозива, риби, мигдалю, морських водоростей. Особливим продуктом є також шоколад.

Енкефаліни (див. Глава 1. Нейромедіатори) синтезуються в гіпоталамусі. Деякі дослідники відносять енкефаліни до ендорфінів, інші виділяють в окрему групу нейротрансмітерів. Існує думка що енкефаліни є побічний продукт не повністю використаних ендорфінів.

Енкефаліни мають дуже схожу з ендорфінами дію, однак їх знеболююча дія слабше і коротша. Ще вагомою відмінністю ендорфінів від енкефалінів є те, що ендорфіни впливають селективно, а енкефаліни – більш загально на рецептори центральної нервової системи. Завдяки схожості з наркотичними речовинами, на кшталт морфіну, енкефаліни, як і ендорфіни впливаючи на опіатні рецептори, викликають ейфорію – «форму хворобливо-підвищеного настрою». Ейфорія включає не тільки емоційні зміни, але і низку психічних і соматичних відчуттів .

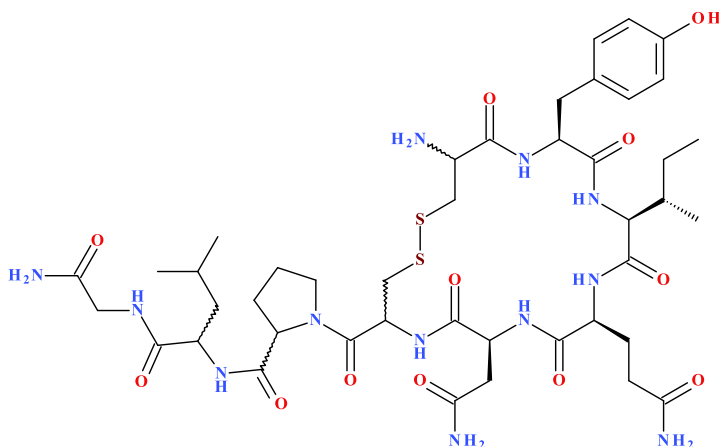
#### 4.5.6. Окситоцин та вазопресин

Окситоцин та вазопресин – це гормони ніжності та прихильності.

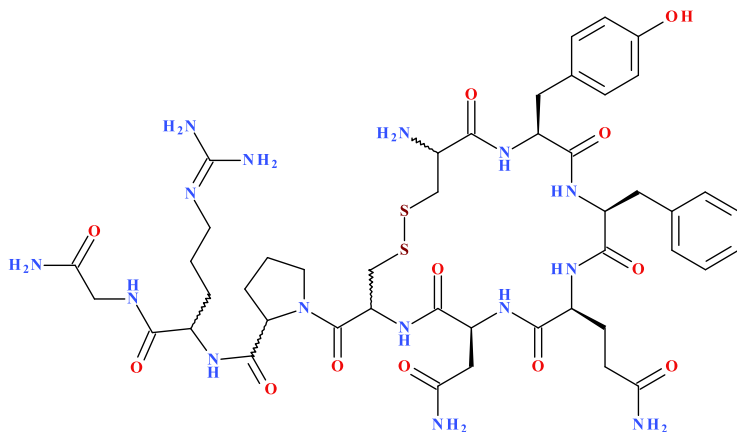
Окситоцин – це пептидний гормон, який забезпечує управління гіпофізом – центральною ендокринною залозою. Вазопресин (антидіуретичний гормон) – це пептидний гормон передньої частки гіпоталамуса, який накопичується в задній частці гіпофізу (нейрогіпофізі) і звідти секретується безпосередньо в кров.

Окситоцин та вазопресин починають вироблятися у щасливих закоханих, коли їхні стосунки переходять у фазу взаємного кохання та впевненості один в одному. Вони скорочують вироблення гормонів першої фази відносин. В результаті палка пристрасть згасає у міру того, як росте ніжність та прихильність. Саме завдяки окситоцину та вазопресину «виліковується дофамінова залежність».

Встановлено, що додатковий прийом окситоцину скорочує кількість скандалів у сім'ях. Однак його синтез в організмі поступово скорочується (від трьох до п'яти років), що часто призводить до кризи відносин і, нажаль, в ряді випадків до руйнування шлюбу.



Окситоцин



Вазопресин

За статистикою досліджень, найчастіше сім'ї розпадаються, не досягнувши до четвертої річниці. Подружжю іноді слід відпочити один від одного, що пояснює «лікувальний ефект» тривалих подорожей. Новим стимулом, що може змусити ендокринну систему виробляти нові порції окситоцину, є народження дитини. З появою дитини біохімічне підживлення організму батьків окситоцином та вазопресином посилюється і продовжується ще на період близько трьох років. Новий критичний рубіж у такій сім'ї настає приблизно на сьомий рік від початку спільного життя (наступний термін за частотою розлучень). Народження другої дитини в цей період знижує ризик розвитку критичного стану.

В лабораторних дослідженнях було показано, що рівень окситоцину в плазмі крові підвищується під час сексуальної стимуляції та оргазму. Принаймні два дослідження виявили підвищення рівня окситоцину в плазмі під час оргазму як у чоловіків, так і у жінок. Автори одного з цих досліджень припустили, що вплив окситоцину на скоротливість м'язів може сприяти транспорту сперматозоїдів і яйцеклітин. При дослідженні рівня окситоцину в сироватці крові у жінок до та після сексуальної стимуляції висунуто припущення, що він відіграє важливу роль у сексуальному збудженні. Інше дослідження показало, що збільшення окситоцину під час сексуального збудження може бути у

відповідь на стимуляцію сосків, геніталій та статевих шляхів, що підтверджено у досліджах і на інших ссавцях.

Мерфі та ін. (1987), у досліджах на чоловіках, виявили, що рівень окситоцину в плазмі крові залишається незмінним під час сексуального збудження, але його рівень різко зростає після еякуляції, повертаючись до вихідного рівня протягом 30 хвилин. Навпаки, вазопресин підвищувався під час збудження, але повертався до вихідного рівня під час еякуляції.

Жінки, яким вводять окситоцин, загалом швидше реагують на соціально значимі подразники, ніж чоловіки, які отримували окситоцин.

Також було показано, що тестостерон безпосередньо пригнічує окситоцин у мишей. Передбачається, що це має еволюційне значення. З пригніченням окситоцину такі дії, як полювання та напад на загарбників, будуть менш складними для розуму, оскільки окситоцин тісно пов'язаний із емпатією.

### **Питання для самостійної роботи з теми: «Хімічна природа деяких поведінкових реакцій та почуттів»**

1. Охарактеризуйте поняття феромони.
2. Наведіть класифікацію феромонів.
3. Охарактеризуйте статеві феромони.
4. Опишіть феромони шляху.
5. Охарактеризуйте феромони страху та тривоги.
6. Опишіть групу маскусних феромонів.
7. Яка роль феромонів статевого дозрівання?
8. Охарактеризуйте феромони «материнської любові».
9. Опишіть феромони людини та їх роль.
10. Яка роль біогенних амінів в еволюції прагнення людини до продовження роду?
11. Охарактеризуйте роль фенілетиламіну в появі почуття закоханості людини.

12. Опишіть роль дофаміну в розвитку почуття закоханості людини.
13. Опишіть роль адреналіну, норадреналіну, кортизолу та серотоніну
14. Яка роль ендорфінів та енкефалінів в розвитку почуття закоханості людини?
15. Опишіть роль окситоцину та вазопресину в збереженні тривалих стосунків.



**Частина 3**

**НАРКОТИЧНІ РЕЧОВИНИ,  
ПЕСТИЦИДИ  
ТА ХІМІЧНА ЗБРОЯ**

## Глава 1

# ПРОБЛЕМАТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН

### 1.1. Історичний екскурс

З речовинами, які тепер називають наркотиками, людина познайомилася дуже давно. Шумери знали про присипляючу дію молочного соку маку. Стародавні єгиптяни готували з маку снодійне зілля, надрізаючи головки маку, що ще не дозріли. Отриманий опіум вживали, бажаючи заснути чи приглушити біль.

Бедуїни, вирушаючи в далекі походи, запасалися висушеними квітами та листям коноплі (марихуана) та смолою коноплі (гашиш). Траву та смолу курили, бажаючи зняти психічне навантаження, викликане одноманітним пейзажем пустелі.

Мексиканські індіанці перед початком ритуальних танців доводили себе до екстазу додаванням у їжу грибів (*Psilocyde mexicana*), що містять псилоцибін.

Шахтарі Болівії отримували частину зарплатні листям рослини, що містить кокаїн (*Erythroylon coca*), які вони курили чи жували, що допомагало відновити сили після виснажливої роботи під землею.

Вважається, що термін "наркотик" був придуманий грецьким лікарем Галеном для позначення агентів, які викликають оніміння або параліч. Він походить від грецького слова *ναρκωσις* (наркоз), термін, який Гіппократ використовував для позначення процесу оніміння або стану оніміння. Гален до наркотиків відніс корінь мандрагори, насіння і маковий сік (опіум) як головні приклади. Спочатку цей термін

застосовували до будь-якої речовини, яка полегшувала біль, притупляла почуття або викликала сон.

Більшість наркотичних речовин є алкалоїдами. Назва «алкалоїд» походить від латинського «alkali», тобто, луг і грецького «eidos» - вигляд. Алкалоїди – нітрогеновмісні органічні основи природного походження.

Першою наркотичною речовиною, виділеною у чистому вигляді, був морфін. В 1803 р. його виділив з опію фармацевт Наполеонівської армії Фрідріх Вільгельм Адам Сертнорнер і назвав його на честь грецького бога сну Морфея. Будову морфіну встановив Р. Робінсон у 1925 році, а повний його синтез був здійснений у 1951-1956 р.р.

Три події, що відбулися в 19 столітті: виділення морфіну, винахід шприца для ін'єкцій та синтез героїну у 1898 році німецькими хіміками, стали основою широкого поширення та застосування опіатів для анальгезії. Проте, застосування опіатів датується періодом Шумерської цивілізації та описано в арабській літературі ще в 10 столітті.

У 1821 р. у чаї було знайдено теїн, а в каві – кофеїн, які виявилися ідентичними. В 1832 в опії виявили кодеїн. Починаючи з 1860 р., виділено багато різних алкалоїдів. Серед них і такі наркотики, як кокаїн, виділений з листя коки, та ефедрин - з ефедри.

При спробі синтезувати знеболюючий препарат без психічної побічної дії були синтезовані такі небезпечні наркотичні речовини, як героїн та ЛСД (діетиламід лізергінової кислоти). В секретних лабораторіях наркомафії постійно ведуться роботи по синтезу нових і нових наркотиків, здатних викликати звикання після однієї дози.

Досить складною є чітка правова класифікація фармакологічних препаратів, які віднесені до стимуляторів. Частина з них віднесена до наркотичних, а частина до психотропних засобів. Ці препарати знаходяться під міжнародним контролем.

Ряд речовин, переважно стимулятори, не віднесені до вищевказаних груп, стали предметом зловживання спортсменами з метою підвищення спортивних результатів. Такі препарати стали називати допінгами.

## 1.2. Що таке наркоманія та наркотики?

Наркотиком в широкому розумінні є субстанція природних чи штучних речовин, які здатні викликати фізичну залежність, внаслідок заміщення однієї з речовин-учасників природного метаболізму, і — психічну.

Наркотики впливають на нервові центри головного мозку, і можуть створювати підняття настрою, ейфорію чи надмірну сонливість, мають болезаспокійливу або збуджуючу дію, незвичайну веселість — ейфорію, а іноді й порушення свідомості. У патологічних випадках цей стан може бути цілком нереалістичним, викликати манію величі та невразливості.

Наркоманія – не хвороба у звичному значенні цього слова. Але це й незвичайна вада з-поміж тих, що притаманні здоровим людям. Це тотальне порушення особистості, що супроводжується ускладненнями з боку фізичного здоров'я (у більшості випадків). Відбувається поступове знищення найкращих моральних якостей людини, порушення психіки, втрата друзів, потім сім'ї, залучення до злочинного середовища, руйнування свого організму.

Ще одна особливість наркоманії полягає в тому, що цей патологічний стан є незворотним, і ті негативні зміни, які сталися в душі людини внаслідок зловживання наркотиків, залишаються з нею назавжди.

У понятті "наркотик" досі існує якась плутанина. Медичний сенс його (засіб для наркозу) не збігається із загальноновживаним (засіб для отримання задоволення). Тому приналежність субстанції до наркотиків визначається національними юридичними документами і нічим іншим. Законодавством усіх країн визнаються наркотиками героїн, ЛСД, препарати конопель, метадон та інші у зв'язку зі своєю значною суспільною небезпекою та шкодою, що завдається здоров'ю індивідуума (визначення Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я).

До наркотиків речовини відносять зазвичай за такими критеріями:

- ✓ здатність викликати ейфорію (піднятий настрій) або, принаймні, приємні суб'єктивні переживання;

- ✓ здатність викликати залежність (психічну та/або фізичну) – тобто бажання знову і знову використовувати наркотик;
- ✓ суттєва шкода, що приноситься психічному та/або фізичному здоров'ю людини що регулярно вживає їх;
- ✓ можливість поширення цих речовин серед населення;
- ✓ вживання зазначеної речовини не повинно бути традиційним у цьому культурному середовищі (інакше насамперед необхідно було б віднести до наркотиків тютюн та алкоголь).

### 1.3. Класифікації наркотичних речовин

У залежності *від джерела надходження* у незаконний обіг наркотики поділяють на групи:

- ✓ наркотичні лікарські препарати, що застосовуються в медицині;
- ✓ наркотичні речовини, що виготовляють кустарним способом (переважно з рослинної сировини, а також з деяких не наркотичних лікарських засобів)
- ✓ наркотичні препарати, що застосовуються в зарубіжних державах, потрапляють в нашу країну контрабандним шляхом.

В залежності *від вихідних матеріалів* і способу виготовлення класифікувати всі наркотики можна на два типи:

- ✓ кустарно виготовлені наркотичні засоби (з маку, коноплі та інші);
- ✓ наркотичні лікарські засоби промислового виготовлення.

*За походженням* наркотичні засоби поділяються на:

- ✓ природні – наркотичні засоби рослинного походження: марихуана, гашиш, макова солома, опій та ін.;
- ✓ напівсинтетичні – це наркотики, що синтезуються з рослинної сировини: героїн, ЛСД, тощо;
- ✓ синтетичні – це наркотики синтезовані з певних хімічних речовин у лабораторіях: метадон, амфетамін, барбітурати, фенциклідин, промедол, фенамін, МДА, МДМА, фентаніл, 3-метилфентаніл.

**За швидкістю виникнення залежності:**

- ✓ засоби – зловживання якими швидко викликає фізичну або психологічну залежність. Наприклад, при вживанні опіатів стійка психологічна залежність виникає за 2–4 рази;
- ✓ засоби зловживання якими повільно викликає залежність.

**За психофармакологічною дією:**

- ✓ седативні (опіати, барбітурати, транквілізатори, кодеїн);
- ✓ психостимулюючі препарати (ефедрин, амфетаміни (фенамін), кокаїн);
- ✓ психоделічні, тобто ті, які змінюють свідомість (галюциногени) (ЛСД, препарати коноплі, фенциклідин, псилоцибіни – гриби);
- ✓ ЛНДР – летючі наркотичнодіючі речовини (розчинники – бензин, ацетон, фарби).

Комісія ООН запропонувала незаконні наркотики розділяти на наступні три категорії:

- ✓ заборонені (незаконні) наркотики, які виробляються або виробляються з натуральних рослинних продуктів;
- ✓ синтетично вироблені заборонені (незаконні) наркотики;
- ✓ фармацевтичні наркотики, які стають незаконними в результаті їх витоку із сфери законного використання чи застосування.

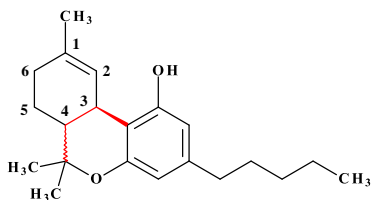
Класифікація наркотичних речовин ВООЗ:

- ✓ опіати (опіодиди);
- ✓ депресанти (седативні снодійні, транквілізатори);
- ✓ стимулятори (кокаїн, амфетамін, кофеїн, кат (поширена в Азії рослина, що містить ефедриноподібну речовину) ;
- ✓ галюциногени
- ✓ інші речовини (канабіс, інгальянти, фенциклідин, кава і бетель (*Piper betle*) (рослини поширені в Океанії)).

## 1.4. Характеристики наркотичних речовин

### 1.4.1. Канабіноїди

Основною діючою речовиною конопель є алкалоїд канабінол. Усього ж у коноплях міститься понад 113 сполук – канабіноїдів, подібних до канабінолу.



(3*R*,4*R*)(-)- $\Delta^1$ -тетрагідроканабінол

**Канабінол**, 1-гідрокси-6,6,9-триметил-3-пентилбензопіран або тетрагідроканабінол (англійська аббревіатура - ТНС), був відкритий у 1945 р. австрійським хіміком, фармакологом та фізіологом Леві Отто (удостоєний Нобелівської премії у 1936 р.). Саме він у дозах

$10^{-2} - 10^{-3}$  мг/кг викликає галюцинації, зниження кров'яного тиску та зниження больової чутливості у людини та тварин.

В кустарних умовах з квіток конопель готують смолоподібну сушену речовину гашиш (містить 8-12 % каннабінолу). На Сході гашиш (у перекладі з арабської – трава) називають "Бант". На пострадянському просторі у гашишу інші назви: «анаша», «план», «чорнушка» та "дурь". Із сушених верхівок конопель – квіти, верхнє листя та плоди (округлі горішки діаметром 1,5 – 2 мм) - отримують коричневу масу, схожу на мелену суху траву чи спеції. Це – марихуана. Вона містить 1 – 5 % каннабінолу, тому її наркотична дія набагато слабша, ніж дія гашишу. У лексиконі наркоманів марихуана – це «трава», «хмаринка», «конюшина», «Мері Джейн».

Психотропний ефект марихуани досягається завдяки дії (3*R*,4*R*)(-)- $\Delta^1$ -тетрагідроканабінолу, здатного вибірково зв'язуватися в головному мозку з каннабіноїдними рецепторами.

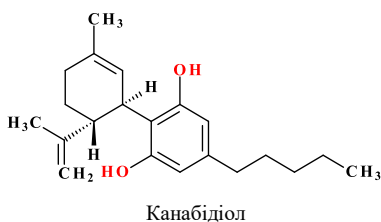
Нині канабіноїдами прийнято називати також синтетичні речовини. Ті, що мають споріднену з рослинними канабіноїдами структуру і мають аналогічну фармакологічну дію, називають класичними канабіноїдами. Також до канабіноїдів відносять синтетичні речовини, що мають відмінну структуру (аміноалкіліндоли, ейкозаноїди, 1,5-діарилпіразоли, хіноліни, арилсульфонаміди та ін), але володіють

тими ж фармакологічними властивостями - такі речовини називають некласичними канабіноїдами.

Зараз у світі, і в Україні не в останню чергу ведуться дебати про легалізацію медичного канабісу. В цілому це питання використання конопель та канабіноїдів для лікування хвороби або купірування її симптомів. Зараз препарати медичного канабісу використовуються при нудоті після хіміотерапії, для поліпшення апетиту у хворих на СНІД, а також проти хронічного болю та м'язових спазмів. Коли звичайні методи лікування неефективні, канабіноїди також рекомендуються при лікуванні анорексії, артриту, глаукоми. Є науково підтвержені дані про протипухлинну дію.

Медичний канабіс доступний пацієнтам за рецептом лікаря (Канада, деякі штати США, Уругвай, Ізраїль, Нідерланди та в деяких інших) для лікування строго встановленого законом переліку захворювань. Перша в Європі клініка, яка надає всім охочим можливість проходження терапії медичною марихуаною за наявності відповідних показань та під повним наглядом ліцензованого лікаря, була відкрита у Празі.

Медичний канабіс курять, у тому числі за допомогою вапоризаторів, вживють у вигляді екстрактів або оральних спреїв (набіксимолс). Доступні синтетичні канабіноїди, дронабінол та набілон. Рекреаційне використання марихуани наразі заборонено у більшості країн світу.



**Канабідіол** (КБД, CBD) є головним фітоканабіноїдом і його частка в рослинному екстракті може досягати до 40 %. Він не має жодних психоактивних властивостей, якими володіє тетрагідроканабінол (THC).

Потенційне використання CBD в медицині досі є питанням широких досліджень.

Деякі попередні дослідження показують потенціал CBD до зменшення запалення під час інфекції COVID-19. Передбачається, що CBD також може знизити тривожність та допомогти у лікуванні посттравматичного стресу у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

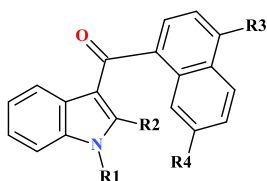


Дослідження, опубліковане в січні 2022 року в журналі *Science*, показало суттєвий ефект канабідіолу також у профілактиці COVID-19.

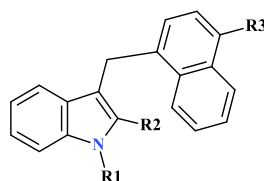
Одне дослідження на тваринах показало, що одночасне застосування CBD разом із THC посилило ефекти останнього. Одне з можливих механізмів впливу — конкурування за THC-рецептори.

Синтетичні каннабіноїди є також агоністами каннабіноїдних рецепторів. Значна кількість їх віднесена до заборонених у різних країнах, зокрема у 2008-2014 роках 142 речовини були зареєстровані в списках Європейського центру моніторингу наркотиків та наркоманії (EMCDDA). Крім покарань за незаконний обіг, суб'єкти ризикують зіткнутися з різноманітними непередбачуваними побічними ефектами, у тому числі: порушення серцевого ритму, параноя, сильні тривожні стани, нудота, блювота, сплутаність свідомості, порушення координації. Є повідомлення про звикання, симптоми відміни та постійної тяги. Багато смертей серед молоді пов'язують із вживанням синтетичних каннабіноїдів, зокрема у США відмічено трьохкратне зростання кількості загиблих в 2015 році, порівняно з 2014.

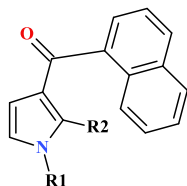
Некласичні каннабіноїди на сучасному етапі можна розділити на 6 груп: нафтоліндоли, нафтилметиліндоли, нафтоїлпіроли, нафтилметилідени, ацетиліндоли та циклогексилфеноли.



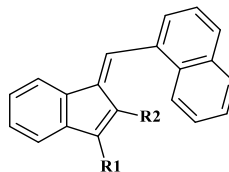
Нафтоїліндоли



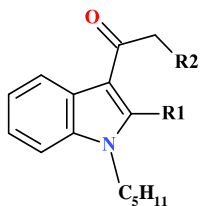
Нафтилметиліндоли



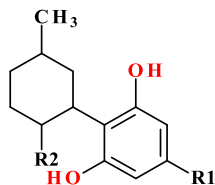
Нафтоїлпіроли



Нафтилметилідени



Ацетиліндоли



Циклогексилфеноли

Поки що синтетичні канабіноїди корисні в експериментах для визначення зв'язку між структурою та активністю канабіноїдних сполук шляхом модифікацій молекул канабіноїдів.

**Спайс** є загальною назвою різних трав'яних сумішей для куріння, в склад яких входять синтетичні канабіноїди. Їх виготовляють простим нанесенням синтетичних канабіноїдів на будь-яку суху траву, наприклад оприскуванням або замочуванням і пропонуються до продажу як «дизайнерські наркотики». Продукти можуть мати різні варіанти комбінування канабіноїдів. Відомо брендові назви: Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, AM-HI-CO, Dream, Zoom, Ex-ses, Yucatán Fire і ін.

Перші пакетики з написом Spice, схожі на розфасовку чаю, у 2002 році випустила на ринок ірландська фірма Psyche Deli. Суміші склалися з екзотичних рослин, які дають невеликий галюциногенний ефект (траву шавлії провісників і малої гавайської троянди) і не включали жодних заборонених речовин. А вже в 2008 році в складі цих сумішей були виявлені синтетичні канабіноїди.

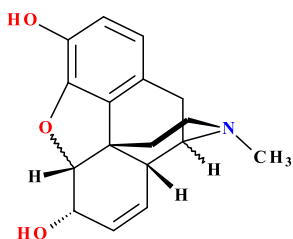
Немає жодних стандартів виготовлення, упаковки та продажу подібних засобів, часто під однією назвою можуть поширюватися абсолютно різні речовини або підроблені суміші. Кількість діючих та сторонніх речовин, наприклад інших препаратів або токсичних компонентів, також сильно варіюється.

В даний час спайси з синтетичними канабіноїдами заборонені в багатьох країнах світу.

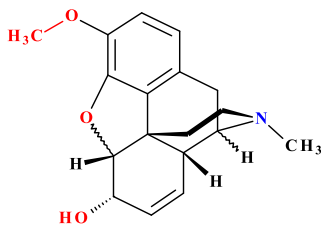
Зокрема, в Україні у 2011 р. до переліку психоактивних речовин було включено «курільні суміші» – «мікси» або «спайс» – які раніше вільно розповсюджувались завдяки торгівій мережі, бо не були внесені до переліку наркотичних речовин.

### 1.4.2. *Oniatu*

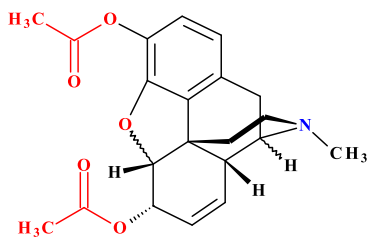
Наркотичні речовини, що виділяються з маку, а також їх похідні відносяться до групи найбільш небезпечних наркотиків, які зазвичай називають опіатними (від грецької слова " опіон" - "маковий сік"). У маковій соломці містяться морфін та кодеїн; героїн отримують лише синтетичним шляхом з морфіну. Найбільш поширені препарати групи опію: морфін, кодеїн, героїн, етилморфін, промедол, фентаніл, просидол, омнопон, діонін, фенадон, метадон, пентазоцин.



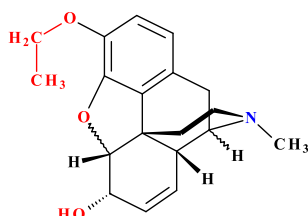
Морфін



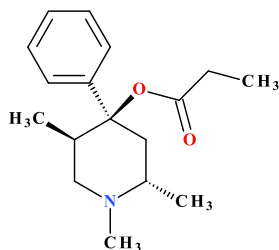
Кодеїн



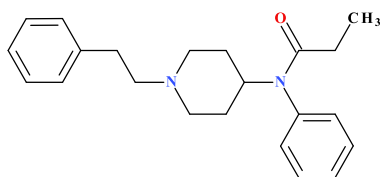
Героїн



Етилморфін



Промедол



Фентаніл

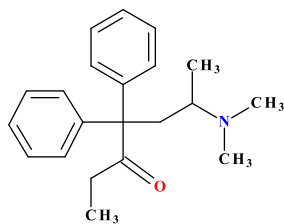
Опіатні наркотики (кустарного виготовлення та синтетичні) займають друге місце після похідних конопель за поширеністю на

пострадянському просторі. Можуть зустрічатися у необробленому вигляді:

1. "Макова соломка" - дрібно розмелені сухі частини рослин.
2. "Ханка" - застиглий темно-коричневий сік макових коробочок (він же опій сирець), сформований у коржі діаметром 1-1,5 см.
3. "Бинти" або "марля" - просочена опієм - сирцем бавовняна тканина.
4. "Героїн" та "метадон" - виготовлені у підпільних лабораторіях наркотики. Білий, сіруватий або коричневий порошок у вигляді найдрібніших кристаликів, на дотик нагадує питну соду. Зазвичай гіркий, якщо розведений цукровою пудрою - із солодким присмаком.

Всі необроблені опіатні наркотики з рослинної сировини мають легкий в'язучий ефект при попаданні на язик. Містять алкалоїди опіатного ряду - морфін, кодеїн та інші.

Кодеїн також є опіатним наркотиком, зазвичай він зустрічається у вигляді таблеток від кашлю та головної болі.



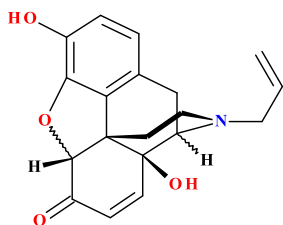
Метадон

**Метадон** – синтетичний наркотик опіатної групи, може використовуватися у вигляді розчину для ін'єкцій (10 мг/мл) та у вигляді пігулок. Період напіввиведення 35 годин, у певних випадках може подовжуватись до 72 годин. Виводиться із сечею, де за допомогою експрес-тестів може визначатись упродовж кількох діб.

З клінічного погляду залежність від метадону мало відрізняється від героїнової або опійної залежності.

Тривалий період напіввиведення і сильний наркотичний ефект є частою причиною передозування. Розвивається загальмованість, сонливість, зниження частоти дихання, аж до повної зупинки дихання. Однак, якщо людину розбудити, вона може бути в свідомості. Зіниці, класично для опіоїдів, вузькі – розміром з «макове зернятко» – менше 2,5 мм у діаметрі при звичайному освітленні та 2 мм при прямому світлі. На світло не реагують взагалі або дуже погано. Сечовиділення ускладнене. У важких випадках настає кома, зниження тиску, некардіогенний набряк легень, зупинка серця. Дуже

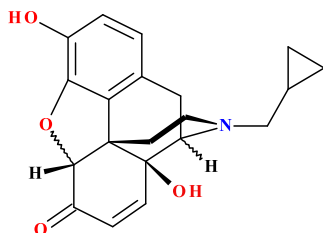
часто при перебуванні без свідомості можливе попадання блювотних мас у дихальні шляхи з наступною смертю або, якщо людина виживає, розвивається пневмонія.



Налоксон

Налоксон діє приблизно від півгодини до години. Короткочасність дії обмежує можливість його застосування для лікування наркотичної залежності, на відміну від налтрексону.

Налоксон включено до Орієнтовного переліку основних лікарських засобів ВООЗ, та до українського Національного переліку основних лікарських засобів.



Налтрексон

При передозуваннях опіатами застосовують **наллоксон** у вигляді гідрогенхлориду. Він є антагоністом опіатних рецепторів і позбавлений морфіноподібних активностей. При внутрішньовенному введенні починає діяти через дві хвилини, а при внутрішньом'язовому – через п'ять хвилин. Його також можна розпилювати у ніс.

**Налтрексон** є конкурентний антагоніст опіатних рецепторів. Застосовується при адиктивних розладах. Внаслідок блокади опіатних рецепторів усувається алкогольна залежність. Не спричиняє звикання та лікарської залежності. Встановлено, що 50 мг налтрексону протягом 24 годин блокують фармакологічний

ефект 25 мг героїну, введеного внутрішньовенно. При подвоєнні дози налтрексону блокуючий ефект подовжується до 48 годин.

В даний час набуло поширення просте вдихання порошку героїну через ніс. Таке зловживання однозначно також не пройде безслідно і принесе в результаті незліченні нещастя, але принаймні в такий спосіб не передаються СНІД, сифіліс та гепатит.

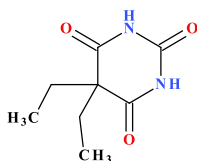
### 1.4.3. Снодійно-седативні засоби

Не всі снодійні препарати є наркотиками у юридичному сенсі цього слова, але всі снодійні ліки здатні викликати залежність і можуть виявляти властивості наркотиків.

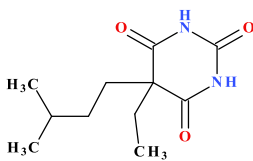
Їх класифікують на:

- ✓ барбітурати – похідні барбітурової кислоти (барбітал, барбітал натрію, етамінал натрію, циклобарбітал, люмінал, гексобарбітал, амобарбітал, тощо);
- ✓ транквілізатори (психотропні речовини, що зменшують почуття напруги, тривоги, страху) – феназепам, хлордіазепоксид, діазепам, а також транквілізатори інших хімічних груп – триоксазин, мепробамат та ін;
- ✓ снодійні бензодеазепінового ряду – нітразепам,

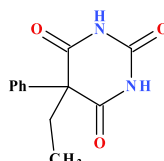
Найбільш небезпечними є похідні барбітурової кислоти (барбітурати) типу амобарбіталу, фенобарбіталу тощо.



Барбітал

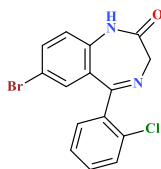


Амобарбітал

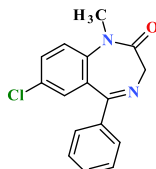


Фенобарбітал

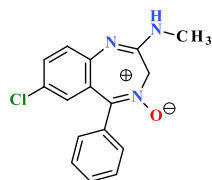
Але й інші транквілізатори та снодійні, навіть ті, що продаються в аптеках (феназепам, нітразепам, діазепам, хлордіазепоксид), при тривалому вживанні або перевищенні рекомендованих доз можуть породити проблеми – психічну та фізичну залежність.



Феназепам



Діазепам



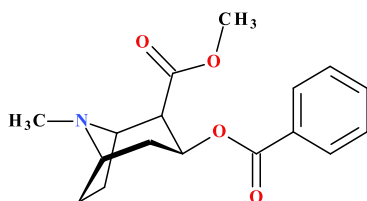
Хлордіазепоксид

В даний час таблетовані препарати приймають переважно всередину. Слава Богу, внутрішньовенне введення потовчених пігулок втрачає популярність серед наркоманів.

#### 1.4.4. Психостимулятори

Психостимулятори – досить різномісна група речовин, що має одну об'єднуючу ознаку: внаслідок їх вживання прискорюється темп мислення (при цьому судження стають легковажними, поверхневими, менш обдуманими). Частина препаратів цієї групи має також здатність спотворювати сприйняття навколишнього світу, тому близько межує із галюциногенами. Існують психостимулятори рослинного походження (кока, ефедр, кола), однак у нас вони зустрічаються переважно у вигляді хімічних субстанцій (порошків) або таблеток.

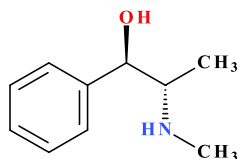
До найбільш відомих препаратів цієї групи відносять кокаїн, ефедрин, амфетамін (бензедрін, фенамін), кофеїн (у разі цифіризму та кофеїзму, екстазі (МДМА – метилендіоксиметиламфетамін), первітин (метедрін), ефедрон, прелюдин (грацидин) та ін.:



Кокаїн

ефект.

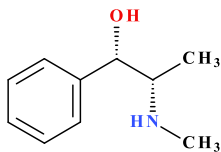
Кокаїн - білий кристалічний порошок, на вигляд схожий на питну соду. Зазвичай розведений цукровою пудрою чи тальком. Потрапивши на язик, викликає відчуття оніміння (як новокаїн). Кокаїн зазвичай вдихають («нюхають»), іноді вводять внутрішньовенно, попередньо розвівши водою. Деякі похідні кокаїну нагрівають на фользі і вдихають дим, що утворився. Час дії 25 – 40 хвилин. Збудження з часом змінюється занепадом сил, апатією, пригніченим станом. "Крек"- по суті куряння кокаїну (дуже небезпечний наркотик).



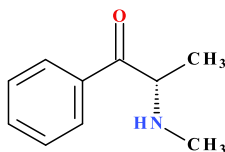
Ефедрин

**Кокаїн** - це алкалоїд, що міститься у листі тропічних рослин роду *Erythroxylum*. За фармакологічною дією на організм кокаїн може бути віднесений до групи стимуляторів, які одночасно надають ейфоричну дію, а кожна наступна доза прийнятого порошку посилює цей

**Ефедрин** є психоактивним отруйним алкалоїдом, що знаходиться (на рівні з псевдоефедрином) у різних видах ефедри (*Ephedra*) Раніше використовувався як ліки, зараз заборонений в концентрації більш 10 % у багатьох країнах.

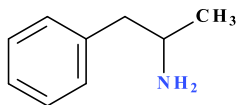


Псевдоефедрин



Ефедрон

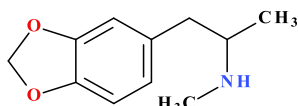
**Псевдоефедрин** та **ефедрон** – похідні ефедрину. У чистому вигляді у нас не трапляються. Зазвичай виготовляються самими наркоманами безпосередньо перед вживанням з вище описаного ефедринуокисненням. Має жаргонні назви: «білий», «білий розчин», «мулька».



Фенамін

**Фенамін** або **амфетамін** зустрічається як у вигляді пігулок, так і порошку, іноді може бути розфасований в капсули. Вживають його і внутрішньо, і внутрішньовенно.

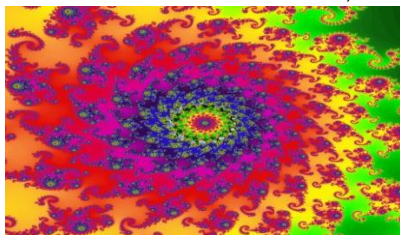
Амфетамін та схожі на нього речовини можуть входити до складу «чудодійних препаратів на травах для схуднення».



МДМА

«**Екстазі**» – група похідних амфетаміну (метилendioксиметамфетамін МДМА, метоксиметилendioксиметамфетамін ММДА та інші), для яких з рекламними цілями вигадано це ім'я. Зустрічаються у вигляді різнокольорових пігулок різноманітної форми. Вживають їх лише всередину.

#### 1.4.2. Галюциногени



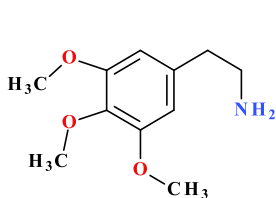
«Психоделічний» візерунок. Подібні візерунки можна спостерігати, наприклад, під впливом диметилтриптаніну

Галюциногени – хімічні речовини природного та штучного походження, що викликають стани зміненої свідомості – галюцинації (акустичні та світлові ефекти, абстрактні образи, бачення складних геометричних форм, втрата почуття реальності та

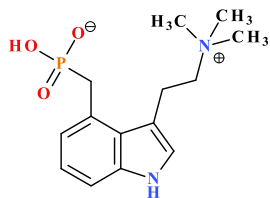


здібності орієнтуватися у просторі, порушення мислення та звичних відчуттів). Особливо характерні стани «розчинення у просторі». У наркоманів більшість галюциногенів мають загальну назву «кислота» (англійською "acid"). До галюциногенів відносять понад 100 натуральних та синтезованих наркотичних засобів.

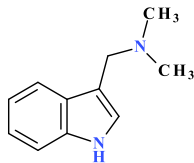
Натуральні психоделіки містяться у багатьох рослинах. Найвідоміші з них - алкалоїд **мескалін**, що отримується з мексиканських кактусів роду *Lophophora*; **псилоцибін** – алкалоїд деяких грибів роду *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Stropharia*, *Gymnopilus*; алкалоїд **гармін**, що міститься у сирійській руті, насіння якої стародавні греки застосовували для сп'яніння; алкалоїд **атропін**, що міститься в рослинах сімейства пасльонових.



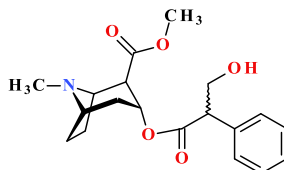
Мескалін



Псилоцибін



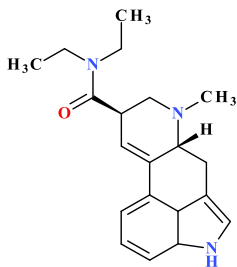
Гармін



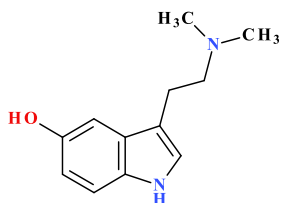
Атропін

Народи російської Півночі (чукчі, евенки та ін) використовують як галюциноген відварені гриби мухомору.

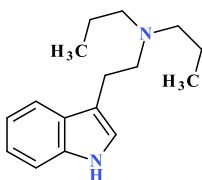
З синтетичних галюциногенів найбільше поширення набули ЛСД – (галюциногенна активність якого в сотні разів перевищує дію відповідних препаратів рослинного походження), **бутофенін**, **ДПТ-дипропілтриптамін**, а також **фенциклідин (РСР)**.



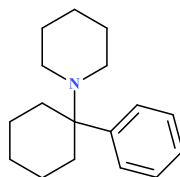
ЛСД



Бутофенін



ДПТ



Фенциклідин

ЛСД (діетиламід лізергінової кислоти) - "еталонний" галюциноген. ЛСД зустрічається у вигляді прозорого розчину, порошку та у вигляді різнокольорових марок, що нагадують поштові (їх основа пропитують розчином наркотику). ЛСД зазвичай приймають внутрішньо.

#### 1.4.5. Інгаланти

Інгаланти – це леткі наркотично діючі речовини, що містяться в засобах технічної та побутової хімії і використовуються для сп'яніння.

ЛНДР (летючі наркотично діючі речовини) описувати не треба. Це клей «Момент», рідини для заправки запальничок та зняття лаку, гас, газолін, різні види клею, розчинники фарб, лаки, фарби, емалі, засоби для виведення плям, очищувачі, поліролі тощо. До складу перелічених інгалантив входять, як правило, наступні хімічні речовини: бензин, ацетон, бензен, ксилени, кетони, етери та естери, різні спирти, ароматичні та аліфатичні вуглеводні, галогензаміщені вуглеводні.

#### *1.4.6. Допінг*

Термін «допінг» вживається у спорті до будь-яких речовин природного чи синтетичного походження, які застосовуються спортсменами для штучного, примусового підвищення працездатності у період навчально-тренувального процесу та змагальної діяльності. Такі речовини можуть різко на короткий час піднімати активність нервової та ендокринної систем і збільшувати м'язову силу.

Багато лікарських засобів мають статус заборонених для спортсменів. ВАДА (Всесвітнє антидопінгове агентство) щороку видає список заборонених препаратів для спортсменів.

Речовини, що підвищують працездатність людини, застосовувалися ще з часів ранніх цивілізацій. Є свідчення, що у III ст. до н.е. у Греції олімпійці використовували речовини, що покращували їх результати. Учасники давньогрецьких Олімпійських ігор вважали, що насіння кунжуту підвищує витривалість у бігу, а борцю перед сутичкою необхідно з'їсти десять фунтів ягнятини, запивши вином із стрихніном. Крім цього є повідомлення про використання деяких лікарських рослин та сім'яників тварин. У Вавилоні, Стародавньому Єгипті, Римській імперії для підвищення боєздатності воїнів також застосовували допінг.

Саме слово «допінг», що спочатку використовувалося для позначення напою, який південно-африканські племена приймали під час релігійних ритуалів, у спорті стало застосовуватися з 1885 року.

Вперше термін «допінг» застосували по відношенню до спортсменів, які приймали стимулятори на змаганні з плавання в Амстердамі. За іншими даними, згідно з якими, словом «допінг» вже у першій половині XIX ст. називали наркотичні речовини, які давали коням, що брали участь у кінних змаганнях в Англії. У 1886 році на змаганнях з велосипедного спорту (гонка маршрутом Париж – Бордо) було офіційно зафіксовано першу смерть, яка настала через застосування англійцем Лінтоном допінгу.

В 1928 році Міжнародна федерація легкої атлетики вперше заборонила використання стимуляторів, але за відсутності системи контролю над застосуванням допінгу це серйозного результату не давало.

Згідно визначення медичної комісії Міжнародного Олімпійського комітету (МОК), допінгом вважається введення в організм спортсменів будь-яким шляхом препаратів, що штучно підвищують

працездатність та спортивний результат. Отже, допінгом може вважатися препарат лише в тому випадку, якщо він сам, або продукти його метаболізму, можуть бути визначені в біологічних рідинах організму з високим ступенем точності та достовірності.

Універсального допінгу не існує, оскільки в різних видах спорту необхідно підвищувати параметри різних органів і систем організму. Тому список відомих речовин, які вважаються допінгом достатньо великий.

Існуючий список заборонених препаратів щорічно переглядається медичною комісією МОК та доповнюється новими засобами. Міжнародні спортивні федерації мають власні додаткові списки допінгових засобів. Наразі заборонений список ВАДА включає 11 груп препаратів та перелік заборонених маніпуляцій та методів. В даний момент до допінгових засобів відносять препарати наступних 5 груп:

- ✓ Стимулятори (стимулятори центральної нервової системи, симпатоміметики, анальгетики);
- ✓ Наркотики (наркотичні анальгетики);
- ✓ Анаболічні стероїди та інші гормональні анаболізуючі засоби;
- ✓ Бета-блокатори;
- ✓ Діуретики.

3 точки зору досягнення ефекту спортивні допінги можна умовно розділити на дві основні групи:

1. Препарати, які застосовуються безпосередньо в період змагань для короточасної стимуляції працездатності, психічного та фізичного тону спортсмена.

2. Препарати, які застосовуються протягом тривалого часу в ході тренувального процесу нарощування м'язової маси та забезпечення адаптації спортсмена до максимальних фізичних навантажень.

У першу групу входять різноманітні засоби, що стимулюють центральну нервову систему:

- ✓ Психостимулюючі засоби (або психомоторні стимулятори): фенамін, центедрин (мериділ), кофеїн, сіднокраб, сіднофен; близькі до них симпатоміметики: ефедрин та його похідні, ізадрин та інші;
- ✓ Аналептики: коразол, кардіамін, бемеград;

- ✓ Препарати, що збудливо діють переважно на спинний мозок: стрихнін.

До цієї ж групи належать деякі наркотичні анальгетики зі стимулюючою або седативною (заспокійливою) дією: кокаїн, морфін та його похідні, включаючи промедол, омнопон, кодеїн, діонін, а також фентаніл, естоцин, пентазоцин (фортрал), тилідин, дипідолор та інші.

У другу групу допінгових засобів входять анаболічні засоби (АС) та інші гормональні анаболізуючі засоби.

Крім цього, існують специфічні види допінгів та інших заборонених фармакологічних засобів:

1. Засоби, що покращують координацію рухів та нормалізують серцебиття та тиск: бета-блокатори, алкоголь;
2. Засоби, що сприяють зменшенню ваги, прискоренню виведення з організму продуктів розпаду анаболічних стероїдів та інших допінгів – різні діуретики (сечогінні засоби);
3. Засоби, що мають здатність маскувати сліди анаболічних стероїдів під час спеціальних досліджень на допінг.

До допінгових методів належать:

1. Кров'яний допінг – використання продуктів, які розширюють можливість надходження кисню, тобто, еритропоетин, модифікований гемоглобін, продукти заміників гемоглобіну, продукти гемоглобіну в мікрокапсулах, перфлюоросполуки та ефапроксирал.

2. Генний метод – нетерапевтичне використання генів, генних елементів або клітин, які можуть покращити спортивний результат.

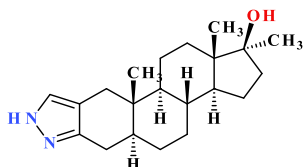
Виявлення допінгу загрожує спортсмену суворими покараннями. При першому виявленні заборонених засобів (за винятком симпатоміметичних препаратів, таких як ефедрин та його похідні) він дискваліфікується на 2 роки, при повторному – довічно. У разі прийому симпатоміметиків вперше – дискваліфікація на 6 місяців, вдруге на 2 роки, в третій – довічно. При цьому покарання зазнає також тренер і лікар, який спостерігав за спортсменом.

Застосування як допінг будь-яких засобів, офіційно віднесених до наркотичних, тягне за собою відповідні адміністративні та кримінальні покарання.

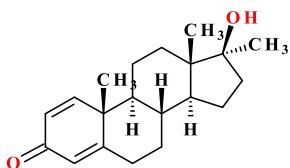
Існують сотні прикладів застосування допінгу в спорті. В деяких випадках застосування допінгу набуло системного загальнодержавного

впровадження. Із-за тотального застосування допінгу спортсменами під час московських літніх Олімпійських ігор їх взагалі іноді називають «Олімпіадою хіміків».

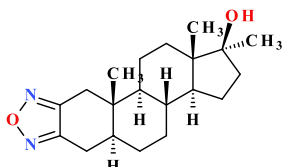
Відомим випадком використання допінгу на змаганнях стала перемога канадця Бена Джонсона на дистанції 100 м на літніх Олімпій-



Станозолол



Метандієнон



Фуразабол

ських іграх 1988 року. Тест показав у його сечі **станозолол**. Пізніше він зізнався, що використовував його, а також діанабол (метандієнон або метан на жаргоні), тестостерон, фуразабол і людський гормон росту. Джонсона позбавили золотої медалі та світового рекорду. Карл Льюїс був визнаний новим рекордсменом, але тест дав позитивний результат на псевдоєфедрин, єфедрин і фенілпропаноламін. Льюїс стверджував що випадково вжив заборонені речовини. Після того, як добавки, які він приймав, були проаналізовані, прийняли його заяву про ненавмисне вживання, оскільки дієтична добавка, яку він вживав, містила «Ma huang», китайську назву єфедри.

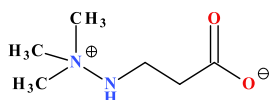
Росія має найбільше спортсменів, яких спіймали на допінгу на Олімпійських іграх, понад 200. Систематичний допінг у російському спорті призвів до втрати 47 олімпійських медалей і десятків світових чемпіонатів. Це понад 30 % від загальної кількості в світі.

Після XXII зимових Олімпійських ігор почали з'являтися повідомлення про те, що російська олімпійська збірна брала участь у державній допінг-програмі, яка забезпечувала своїх спортсменів препаратами для підвищення ефективності. Ці звинувачення вперше з'явилися в документальному фільмі у грудні 2014 року. Пізніше *The New York Times* у травні 2016 року опублікувала звинувачення доктора Григорія Родченкова, колишнього директора антидопінгової служби Росії. Родченков стверджував про змову корумпованих антидопінгових

чиновників, агентів розвідки ФСБ і російських спортсменів, які використовували заборонені речовини. Родченков заявив, що ФСБ підробила понад 100 зразків сечі, і що принаймні п'ятнадцять російських медалей, завойованих у Сочі, були результатом допінгу. В результаті комісія МОК дискваліфікувала 43 російських спортсменів, а також позбавила тринадцяти медалей.

Нажаль і серед українських спортсменів відомо ряд випадків вживання допінгу. Наприклад, Ольга Коробка, яка народилась в Бобровиці на Чернігівщині, на літніх Олімпійських іграх 2008 року виграла срібну медаль у категорії +75 кг із загальною сумою 277 кг. Пізніше отримала срібну медаль у суперваговій категорії Чемпіонату Європи 2010 року. У лютому 2012 року її дискваліфікували на чотири роки за допінг до листопада 2015 року, оскільки вона не пройшла перевірку на допінг після Чемпіонату світу з важкої атлетики 2011 року, де виграла три бронзові медалі. У 2016 році її позбавили олімпійської медалі 2008 року після того, як повторна перевірка її допінг-проби дала позитивний результат на стероїди.

Останній час найбільш часто згадуваних заборонених препаратів у спорті є **мельдоній**. Це структурний аналог  $\gamma$ -бутиробе-



Мельдоній

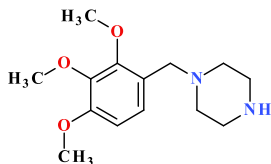
таїну і є метаболічним засобом. За заявами виробника, він нормалізує енергетичний метаболізм клітин, які зазнали гіпоксії чи ішемії, підтримує енергетичний метаболізм серця та інших органів.

З 1 січня 2016 року мельдоній заборонений для використання спортсменами під час змагань згідно з рішенням Всесвітнього антидопінгового агентства. За перші кілька місяців після цього від змагань усунули близько ста спортсменів, в пробах яких виявили препарат. Спортсмени представляли переважно країни колишнього Радянського Союзу, і найбільше серед них було росіян.

Мельдоній використовувався також радянськими військовими під час Афганської війни.

**Триметазидин** антиангінальний препарат, який здатний впливати на енергетичний обмін. Він був заборонений з 1 січня 2014 року WADA як потенційний допінг лише на підставі підозр без жодних досліджень чи наукового обґрунтування. Але це відповідає стандартній

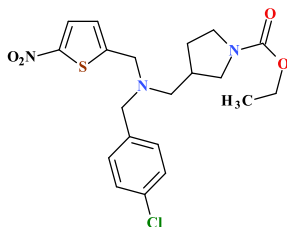
процедурі WADA з моніторингу речовин, коли сумніви є достатньою підставою для заборони. Триметазидин став широко відомий під час допінгового скандалу навколо російської фігуристки Каміли Валієвої на XXIV зимових Олімпійських іграх в Пекіні.



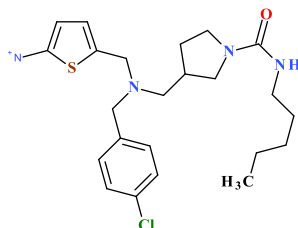
Триметазидин

Недобросесність деяких спортсменів, їх тренерів і окремих профільних (а іноді і державних) федерацій спорту спонукає їх шукати нові, ще не віднесені до списку допінку речовини серед експериментальних препаратів, використання яких ще не фіксувалось.

Крім цього на такі речовини не розроблені методики їх ідентифікації.



Stenabolic (SR9009)



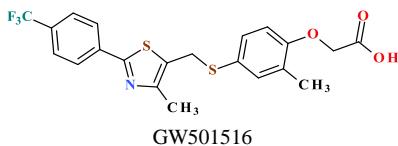
SR9011

**Stenabolic**, більш відомий також як **SR9009**, є дослідницьким препаратом, який був розроблений професором Томасом Беррісом з Науково-дослідного інституту Скріппса підвищує у мишей фізичну здатність за рахунок збільшення кількості мітохондрій у скелетних м'язах. Через повідомлення про зловживання SR9009 у спільноті бодібілдингу, його було внесено до списку заборонених препаратів Всесвітнього антидопінгового агентства. SR9009 і споріднений препарат **SR9011** описані як «Гормональні та метаболічні модулятори».

**GW501516** проходив клінічні випробування як можливий лікарський засіб для лікування ожиріння, діабету, серцево-судинних та деяких інших захворювань. Також було виявлено що GW501516 діє на метаболічні шляхи та збільшує витривалість при виконанні довготривалих вправ. Однак при випробуваннях на щурах було виявлено



високу канцерогенність, і компанія **GlaxoSmithKline** припинила його розробку.



Лабораторія Рональда М. Еванса придбавши зразок GW501516 виявила, що сполука у високих дозах різко підвищила фізичну продуктивність мишей. Робота

була опублікована в 2007 році в *Cell* і була широко висвітлена в популярній пресі, включаючи *The New York Times* і *The Wall Street Journal*.

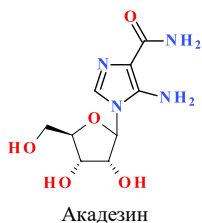
Після літньої пекінської олімпіади WADA розробило тест на GW501516 та інші споріднені сполуки і додало їх до списку заборонених у 2009 році.

Вже в той час GW501516 став рекламуватись на веб-сайтах бодібілдингу та легкої атлетики і до 2011 року вже був доступний на чорному ринку з середньою ціною 1000 доларів США за 10 г.

У 2013 році WADA безпрецедентно попередила потенційних користувачів сполуки про можливі ризики для здоров'я, заявивши, що «клінічного схвалення не було і не буде надано для цієї речовини»;

На зважаючи на високі ризики для здоров'я деякі спортсмени продовжують періодично вживати GW501516, що підтверджується позитивними тестами. Навіть у липні 2022 року срібний призер Олімпійських ігор 2012 року на дистанції 800 метрів Ніджел Еймос дав позитивний тест на GW501516 і був тимчасово відсторонений за кілька днів до Чемпіонату світу з легкої атлетики 2022 року.

**Акадезин**, який використовується для лікування лейкозу, введений мишам, значно покращив їх продуктивність у вправах на вит-



Акадезин

ривалість. Цей результат привернув увагу до сполуки як можливого засобу для підвищення витривалості. Всесвітнє антидопінгове агентство додало акадезин до списку заборонених сполук з 2009 року. Британський медичний журнал повідомив у 2009 році, що WADA знайшло докази того, що акадезин використовувався велосипедистами в 2009 році на Тур де Франс.

Ймовірно арсенал експериментальних препаратів з невивченими наслідками, які застосовують як допінг, значно ширший, але поки не розроблені методи їх ідентифікації.

### **Питання для самостійної роботи з теми:**

#### **«Проблематика та класифікація наркотичних речовин»**

1. Охарактеризуйте поняття наркоманія та наркотики?
2. За якими критеріями можна віднести речовину до наркотичної?
3. Наведіть класифікацію наркотичних речовин за джерелом походження.
4. Наведіть класифікацію наркотичних речовин за швидкістю виникнення залежності.
5. Наведіть класифікацію наркотичних речовин за психофармакологічною дією.
6. Наведіть класифікацію наркотичних речовин ВООЗ.
7. Охарактеризуйте групу канабіноїдів.
8. Опишіть опіїдні наркотичні речовини.
9. Охарактеризуйте наркотичні снодійно-седативні засоби.
10. Опишіть психостимулятори та галюциногени.
11. Наведіть основні групи допінгових речовин.

## Глава 2

# ПЕСТИЦИДИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА ДІЯ

### 2.1. Поняття про пестициди

Умовно потреба в пестицидах виникла на зорі зародження цивілізації, а саме разом з появою сільського господарства. Приручення диких тварин, вирощування корисних рослин, будівництва постійного житла призвело до «появи» різноманітних організмів, що стали конкурувати з людьми за їжу та життєвий простір (шкідники). Комахи та гризуни знищували урожай, бур'яни також впливали на урожайність, «домашні жителі» - мухи, таргани, комари, міль, кліщі, мурахи, та інша живність створювали дискомфорт, псували одяг та переносили хвороби. В сучасному світі вважається, що бур'яни, комахи, грибкові та вірусні захворювання знищують біля половини світового врожаю.

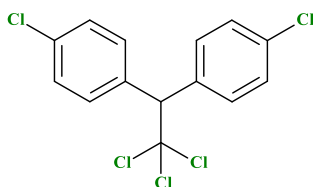
Давньогрецький поет Гомер згадує обкурювання сіркою, що відганяє шкідливих комах. Сульфур діоксид  $SO_2$ , що утворюється при її горінні, мабуть, і був одним з перших пестицидів (від лат. *pestis* - "зараза" і *caedo* - "вбиваю"), тобто речовин, що знищують шкідників. Поради щодо використання різних речовин для боротьби зі шкідниками та хворобами рослин приводили у своїх працях давньогрецький філософ Демокрит та Пліній Старший.

У 19 столітті стали застосовувати сполуки миш'яку і меркурію, щоправда, вкрай обмежено, оскільки ці речовини небезпечні як для шкідників, так і для людини.

У 20 столітті з'явилися перші синтетичні пестициди, і зараз у світі постійно використовуються близько 1000 різних засобів боротьби зі шкідниками.

Сьогодні відомо близько 70 000 різних видів тільки комах, які завдають шкоди людині, свійським тваринам, рослинам і матеріалам. Саме заходи хімічного впливу є найефективнішими у боротьбі зі шкідниками. В 2002 році у середньому у світі на 1 га оброблюваної землі вносилося 450 г пестицидів. Світові витрати на їхнє виробництво перевищували 14 млрд доларів (ця цифра вже близька до витрат на виробництво добрив).

Історія широкого застосування синтетичних органічних пестицидів розпочалася 1939 року, коли швейцарський хімік Пауль Герман Мюллер (1899-1965) відкрив інсектицидні властивості ДДТ (1948 року удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини) – дихлородифенілтрихлорометилметан (1,1,1-трихлоро-2,2-ди(4-хлорофеніл)етан за ІЮПАК), який є високотоксичним проти всіх видів комах і порівняно малотоксичний для людини та інших теплокровних:



ДДТ

ДДТ синтезують конденсацією хлоробензену з хлоралем в присутності концентрованої сульфатної кислоти. ДДТ урятував мільйони людських життів: за його допомогою знищували комах – переносників небезпечних хвороб (чума, малярія, тиф тощо).

Проте слід зазначити, що нині у більшості країн (як і в Україні) застосування хлороорганічних пестицидів заборонено або сильно обмежено, так як з розвитком синтетичної хімії було отримано більше ефективні та менш токсичні препарати.

В даному розділі заборонені хлороорганічні пестициди не будуть розглядатись.

Арсенал пестицидів постійно оновлюється, насамперед через прагнення синтезувати якнайбезпечніших для людини та навколишнього середовища препаратів. Проте існують і інші причини. Після кількох обробок пестицидом він втрачає свою ефективність, і відбувається «вибух» чисельності шкідників. У кімнатних мух, наприклад, стійкість

до ДДТ виникла вже на другий рік після початку його застосування. Причина в тому, що зазвичай виживають несприйнятливі до пестициду шкідники, які дають таке ж стійке потомство. Так, за останні 40 років з'явилися популяції повністю стійких до нього комах.

Синтез та виробництво пестицидів сьогодні - це величезна наукова і дослідницька діяльність. Щороку у світі з'являється близько 50 нових пестицидів. З 10000 нових речовин, що випробовуються, в середньому тільки одна виявляється придатною до практичного використання, а високоселективними є лише одна з 70000 досліджуваних речовин. Проте вже на перший рік застосування пестициду економічний ефект перевищує витрати в середньому у 6 разів.

Незважаючи на заходи захисту, втрати від шкідників сільськогосподарських культур у світі і сьогодні сягають близько 20 % від загального врожаю.

## 2.2. Класифікації пестицидів

Під терміном пестициди зазвичай розуміють хімічні засоби боротьби з мікроорганізмами, рослинами та тваринами, шкідливими або небажаними з погляду економіки чи охорони здоров'я.

Засоби боротьби зі шкідниками діляться на основні класи:

**інсектициди** застосовуються для боротьби з комахами (від лат. *insectum* - комаха);

**акарициди** – для боротьби з кліщами (від грец. *akari* - кліщ);

**гербіциди** – для боротьби з вищими рослинами (від лат. *herba* – «трава»);

**фунгіциди** – для боротьби з грибами (від лат. *fungus* – «гриби»);

**бактерициди** – для боротьби з бактеріями;

**молюскоциди** – для боротьби з равликами та слимаками;

**нематоциди** – для боротьби з нематодами;

**зооциди** – для боротьби зі шкідниками серед хребетних, тощо.

До групи пестицидів включають також **дефоліанти** (викликають старіння листя - штучний листопад) та **десиканти** (викликають зневоднення тканин рослин, прискорюють їх дозрівання), що полегшують механізоване збирання врожаю деяких культур, **регулятори**

**росту рослин** (ауксини, гібереліни, ретарданти), **добавки до фарб** проти обростання морських суден.

До пестицидів також відносяться: **протруйники насіння**, **репеленти** – засоби, відлякують шкідливих комах, кліщів, ссавців та птахів, **атрактанти** – речовини приваблюють членистоногих для того, щоб їх потім знищити, **хемостерилізатори** – препарати, які не вбивають комах, гризунів, кліщів, але викликають їх безпліддя. Є пестициди комплексного впливу. Наприклад, протруйники насіння містять одночасно фунгіцид, бактерицид, інсектицид.

Використання таких пестицидів дозволяє скоротити витрати на обробку. У деяких випадках пестициди поєднують у групи залежно від фази розвитку шкідливого організму, проти якого вони використовуються. Наприклад, **овіциди** – отрути, що вбивають яйця комах і кліщів, **ларвіциди** – знищують личинки.

Пестициди відносяться до різних класів органічних та неорганічних сполук. Більшість з них є синтетичними органічними. Серед них важливе місце належить хлорорганічним та фосфорорганічним пестицидам, похідним карбамінової кислоти, пестицидам рослинного походження, триазинів, похідних сечовини. З неорганічних речовин важливі сполуки купруму, сульфуру та ін.

Пестициди повинні задовольняти такі вимоги:

1. При високій токсичності для конкретних шкідників пестицид повинен бути малотоксичним ( $LD_{50} > 1000$  мг/кг) для людини, домашніх тварин, а також корисних рослин, комах та мікроорганізмів.

2. Стійкість препарату в природних умовах не повинна бути високою (до бмісяців). В ідеалі на час збирання врожаю препарат повинен розкладатися під впливом природних впливів.

3. Особливу увагу слід приділяти можливому впливу пестицидів на генетичний апарат людини, тварин, корисних комах та рослин та їх потенційній канцерогенності.

За способом проникнення в організм шкідників пестициди розрізняють на:

**кишкові** - пестициди проникають через ротові органи та кишечник;

**контактні** - при контакті отрут з поверхнею тіла шкідників, тобто через шкірні покриви;

**фумігантні** - що потрапляють в організм у пароподібному або газоподібному стан через дихальні шляхи;

**системні** - легко проникають у тканини рослин або тварин і вражають шкідників, які харчуються соком рослин чи кров'ю тварин.

Залежно від швидкості розкладання у ґрунті пестициди поділяють на шість груп;

з періодом розпаду:

**понад 18 міс.** (хлорорганічні препарати, сполуки селену);

**близько 18 міс.** (тріазинові гербіциди, піклорам, діурон та деякі ін.);

**близько 12 міс.** (похідні галоїдбензойних кислот та деякі амідні кислот);

**до 6 міс.** (нітрили кислот, похідні арилксіоцтових кислот, трєфлан та його аналоги, нітрофєноли та ін);

**до 3 міс.** (похідні арилкарбамінових, алкілкарбамінових кислот, деякі похідні сечовини та гетероциклічні сполуки);

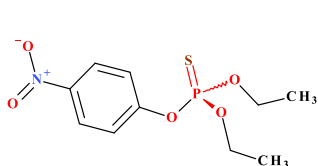
**менше 3 міс.** (Органічні сполуки фосфору та ін.).

За токсичністю для людини та теплокровних тварин пестициди поділяють на 4 групи: **сильнодіючі, високотоксичні, середньотоксичні** та **малотоксичні**. ЛД<sub>50</sub> для пестицидів цих груп дорівнює відповідно до 50, 50-200, 200-1000 і понад 1000 мг/кг. Такий поділ має умовний характер, оскільки токсичність пестицидів для людини та тварин залежить не тільки від абсолютного значення смертельних доз препаратів, а також від інших його властивостей: можливості віддалених наслідків пестицидів при систематичному впливі на організм; здатності його накопичуватися в організмі та навколишньому середовищі; стійкості у зовнішньому середовищі; бластомогенних властивостей (здатність викликати пухлини), мутагенних (що впливають на спадковість), ембріотоксичних (що впливають на розвиток плода), тератогенних (що викликають потворності), алергенних (що зумовлюють алергії та підвищену чутливість організму до пестицидів тощо).

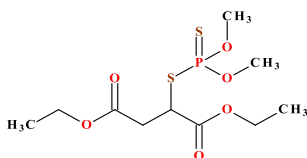
## 2.3. Загальна характеристика сучасних пестицидів

На зміну хлорорганічним пестицидам прийшли інші – органічні сполуки фосфору (ФОС): похідні фосфатної, тіо- та дитіофосфатної, фосфонової кислоти. Усі сполуки цього класу є фосфорилуючими агентами що фосфорилують ферменти шкідника (ацетилхолінестеразу), порушуючи його життєві функції. Їх загальний недолік – токсичність для теплокровних, хоча для окремих представників вона не дуже висока. Заміна у складі залишку фосфатної кислоти атомів Оксигену на Сульфур, як правило, збільшує інсектицидну активність, не збільшуючи токсичності.

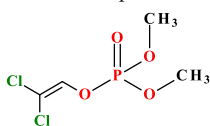
Усі численні похідні цього класу досить швидко дезактивуються в природі внаслідок процесів гідролізу та окиснення. Процеси метаболізму йдуть досить швидко. Нижче наведено деякі широко застосовувані фосфорорганічні інсектициди.



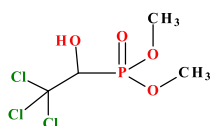
Метафос



Карбофос



Дихлофос

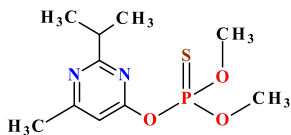


Хлорофос

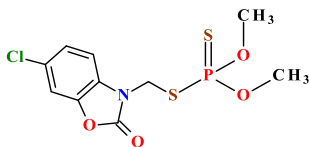
Метафос ( $LD_{50} = 200$  мг/кг) є контактним інсектицидом та акарицидом з досить високою токсичністю, карбофос ( $LD_{50} = 1200$  мг/кг) знищує шкідників фруктових дерев та овочевих культур, а також комарів. Дихлофос ( $LD_{50} = 65$  мг/кг) – засіб проти домашніх комах. Хлорофос ( $LD_{50} = 650$  мг/кг) є контактним інсектицидом середньої токсичності. Ці та подібні до них препарати високотоксичні не тільки для комах, але й для теплокровних тварин та людини.

Крім алкільних та арильних залишків до складу фосфоровмісних пестицидів входять і гетероциклічні фрагменти.





Діазинон



Фозалон

Загалом, арсенал вживаних та вже заборонених до використання в світі фосфоровмісних пестицидів перевищує 66 одиниць. «Близькі родичі» популярних інсектицидів хлорофосу, метафосу, карбофосу і дихлофосу, що буде описано в наступні главі, до недавнього часу перебували на озброєнні армій різних країн світу як хімічна зброя (зарін, заман, табун, V-гази).

Давно відомо, що деякі рослини, наприклад, окремі види ромашки, отруйні для комах і водночас нешкідливі для людини. Їх широко використовували як природні пестициди. Так, на основі сполук, **піретринів** - групи природних інсектицидів, що містяться в квітках багаторічних трав родини *Asteraceae* з родів *Pyrethrum*, *Chrysanthemum* і *Tanacetum*, (найбільший вміст піретринів виявлено у квітках *Pyrethrum cinerariifolium*, що культивувався у Кенії, Руанді, Танзанії та Екваторі), з'явився цілий клас їх синтетичних аналогів (інсектицидів) – піретроїдів. Вони ефективні в дуже невеликій кількості і досить швидко розкладаються в природних умовах.

Загальна формула	Піретрин	R1	R2
	Піретрин I	-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
	Цинарін I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	Жасмолін I	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	Піретрин II	-COOCH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>
	Цинарін II	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	Жасмолін II	-COOCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Піретрини є єдиною групою інсектицидів, у якій не помічено жодної резистентності, незважаючи на фактичне застосування їх із 1830 року. Крім того, піретрини практично не токсичні для теплокровних тварин. На жаль, вони мало стійкі під час зберігання.

Хімія піретринів була детально досліджена видатним хіміками–органіками 20 століття, німцем Германом Штаудінгером (1881-1965),

лауреатом Нобелівської премії (1953) з хімії, та швейцарцем Леопольдом Ружичка (1887-1976) - також лауреатом Нобелівської премії з хімії (1939).

З 80-х років 20 століття почався випуск і синтетичних піретроїдів. Найбільш стійкими при зберіганні та до дії сонячного випромінювання, що мають до того ж високу (близьку до природної) активність, виявилися інсектициди для боротьби з шкідливими членистоногими.

В даний час вони широко використовуються для обробки садів. Ними просочують вовняні вироби для захисту від молі. Вони набагато менш токсичні порівняно з фосфорорганічними сполуками. Серйозним недоліком піретроїдів залишається їх досить висока вартість.



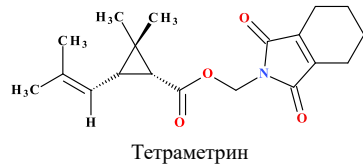
**Пермітрин** застосовується як інсектицидний, акарицидний засіб. Дія обумовлена порушенням іонної проникності натрієвих каналів та гальмуванням процесів поляризації (реполяризації) мембрани нервових клітин вошей, бліх, кліщів та інших ектопаразитів типу членистоногих, що призводить до паралізуючого ефекту.

Використовується також як лікарський засіб при демодекозі, корості та педикулезі.

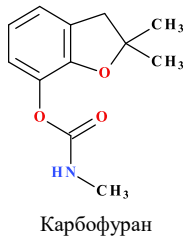
**Дельтаметрин** (ЛД<sub>50</sub> - 24-52 мг/кг) має подразнюючу і шкірно-резорбтивну дію. Токсичний для багатьох корисних комах, у тому числі і бджіл. Високотоксичний для риб. В даний час дельтаметрин вважається застарілим інсектицидом, оскільки багато комах, зокрема комарі і клопи стали нечутливими до нього. Так, виявлено, що близько 88 % постільних клопів у США мають гени, що блокують дію дельтаметрину. У побуті застосовується у вигляді «олівця» проти тарганів.

**Фенвалерат** є сумішшю чотирьох оптичних ізомерів, які мають різну інсектицидну активність. Конфігурація (SS), відома як **есфенвалерат** є найбільш активним ізомером. Фенвалерат містить приблизно 23 % цього ізомеру.

Фенвалерат застосовується проти широкого спектру шкідників, включаючи деякі з найбільш руйнівних, таких як *Helicoverpa assulta*. Фенвалерат найбільш токсичний для бджіл та риб. Найчастіше використовується для боротьби з комахами у кормах та бавовняних продуктах, а також для боротьби з мухами та кліщами у сараях та стайнях. Фенвалерат не впливає на рослини, але діє протягом тривалого часу.



**Тетраметрин** є інсектицидом і акарицидом і використовується для боротьби з блохами, кліщами та вошами. Собаки і кішки зазвичай толерантні до тетраметрину, так як токсичність цієї сполуки щодо паразитів приблизно в 1000 разів вище, ніж у відношенні ссавців. Тетраметрин є надзвичайно токсичним для водних організмів.

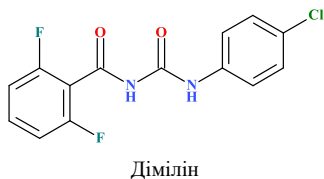
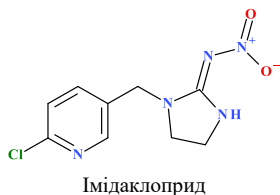


Широко використовуються також похідні карбамінової кислоти та сечовини – наприклад, карбофуран. **Карбофуран** (синоніми: адифур, брифур, дайфуран, куратер, фурадан) є пестицидом, що належить до групи карбаматів, похідних карбамінової кислоти.

Завдяки його високій ефективності обробка насіння, зокрема цукрового буряка, цим препаратом здобула надзвичайну популярність.

Жоден із хімічних препаратів не мав і не має досі такої популярності як на ринку України, так і багатьох інших країн. Він показує високу біологічну ефективність: у середньому близько 70-80 % проти комплексу наземних і 80-90 % проти ґрунтових шкідників.

Сюди також можна віднести такі нові інсектициди, як системний інсектицид імідаклоприд та інсектицид гормональної дії дімілін:



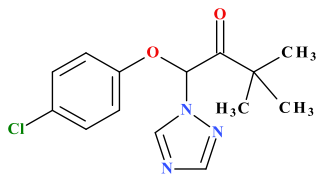
Як і інші неонікотиноїди, **імідаклоприд** зв'язується з постсинаптичними нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами центральної нервової системи комах, внаслідок чого у них розвиваються паралічі та конвульсії, що в результаті призводять їх до загибелі.

**Імідаклоприд** має яскраво виражену системну дію: він проникає в судинну систему рослини, і рослина стає токсичною для комах. Тому він використовується насамперед для боротьби сільськогосподарськими смокчучими та гризучими комахами-шкідниками (попелиці, цикадки, трипси, білокрилки, колорадський жук, хлібний жук, тощо). Ефект настає через 3-5 днів після обробки, термін захисної дії - до 14 днів під час обприскування, і до 28 днів при поливі.

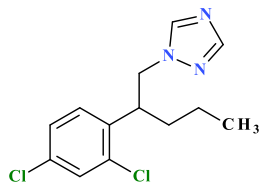
**Дімілін** (Дифлубензурон) - інсектицид із класу інгібіторів синтезу хітину. Має яскраво виражені ларвіцидні властивості, на дорослих комах практично не діє.

Дифлубензурон блокує утворення хітину, тому діє лише на личинок. На дорослих комах не діє чи діє слабо. У момент линьки личинки не можуть звільнитися від старої кутикули, тому що не повністю сформована нова і не витримує внутрішнього тиску, стара розривається, при цьому личинка гине. Результат обробки проявляється через кілька днів, а іноді через 2-3 тижні після обробки, тому шкідники встигають завдати певних збитків. Через особливості механізму дії дифлубензурон ефективний проти популяцій комах, стійких до інших класів інсектицидів: фосфорорганічних сполук, піретроїдів, неонікотиноїдів тощо. Дифлубензурон довго зберігається на листі, практично не змивається дощем, тому довго зберігає захисні властивості (3-4 тижні). Ефективний проти листогризучих комах, але неефективний проти сисних, оскільки не проникає у тканини листа.

З фунгіцидів системної дії відзначимо похідні триазолу.



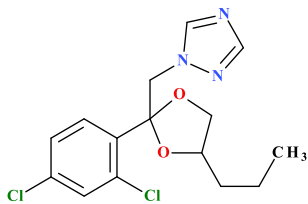
Триадимефон



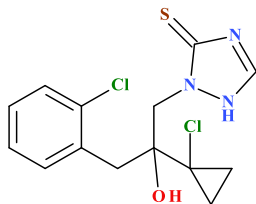
Пенконазол

**Триадимефон** (байлетон) - фунгіцид, що застосовується в сільському господарстві для боротьби з різними грибовими захворюваннями. Застосовують його для обробки насіння ячменю, кукурудзи, бавовни, вівса, жита, сорго та пшениці. Нехарчове використання включає обробку саджанців сосни, ялинок, газонів, декоративних рослин та у ландшафтному дизайні.

**Пенконазол** застосовується як системний азольний фунгіцид із захисною та лікувальною дією проти борошнистої роси на виноградниках, гарбузах, зерняткових, декоративних рослинах та овочах.



Пропіконазол

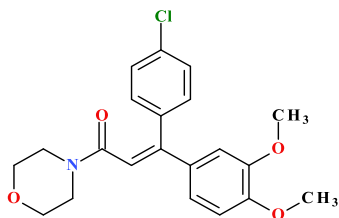


Протіконазол

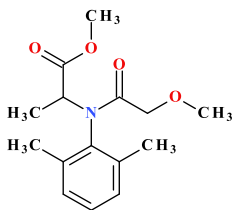
**Пропіконазол** являє собою триазольний фунгіцид що інгібує деметилювання, через його зв'язування з ферментом 14 $\alpha$ -деметилази та інгібування деметилювання попередника ергостеролу. Без цієї стадії деметилювання ергостероли не включаються в клітинні мембрани грибів, і ріст клітин зупиняється.

**Протіконазол** (Proline) здатний інгібувати CYP51A1. Цей фермент необхідний для біосинтезу ергостеролу, ключового компонента клітинної мембрани грибів.

Важливе значення мають також похідні морфоліну та диметиланліну:



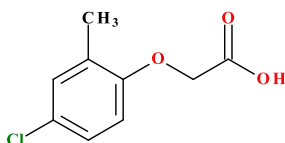
Діметоморф (акробат)



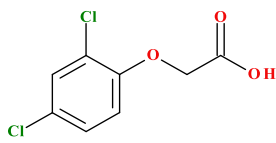
Металаксил (в складі радомілу)

У боротьбі з резистентними штамми грибів використовують суміші перерахованих вище речовин з контактними фунгіцидами, такими як полікарбацин та купруму хлороксиду.

З гербіцидів, які досі не втратили свого значення, виділимо похідні хлорофеноксикислот: 2М-4Х, 2,4-Д та їх суміші:



2М-4Х



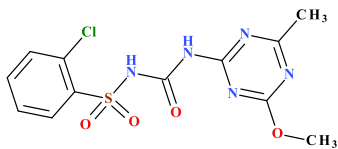
2,4-Д

Ці гербіциди містять домішки надзвичайно токсичних діоксинів, тому в ряді країн їх провадження заборонено. Також необхідно відзначити важкі наслідки від застосування цих препаратів як дефоліантів американськими військовими під час війни у В'єтнамі. Їх розпорозували з літаків над джунглями щоб рослини скинули листя, для виявлення в'єтнамських партизанів.

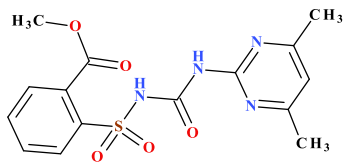
Особливо відзначимо велику нову групу гербіцидів, відому під загальною назвою сульфонілсечовини. Представники цієї групи характеризуються низькими нормами витрати (10 - 50 г/га).

Незначні зміни у структурі молекул цих сполук призводять до зміни спектра дії.

В даний час деякі сульфонілсечовини отримали достатньо широке застосування:

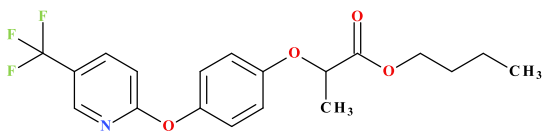


Хлоросульфурон



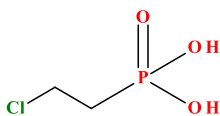
Сульфометурон метил

З відносно нової групи гербіцидів можна відзначити похідні феноксипропанової кислоти, до яких належить відомий препарат для боротьби з бур'янами в посівах цукрових буряків **фузилад-форте**.



Фузилад-форте

З регуляторів росту рослин слід зазначити 2-хлоретилфосфонову кислоту (етефон):



Етефон

Проте, швидкий розвиток досліджень у галузі стимуляторів росту рослин почалося з відкриття стимулюючої дії **гетероауксину** – натрієвої солі 3-індолілоцтової кислоти. Три класи органічних сполук: **індолілкарбонові кислоти, кініни та гібереліни** є найбільш перспективними в цьому відношенні.

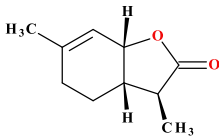
Для того, щоб привабити «шкідливих» комах та тварин до їхніх місць масового знищення, використовують феромони. До феромонам відносяться статеві атрактанти, речовини тривоги, збору та інші.

Люди обмінюються інформацією використовуючи мову. Тварини теж багато можуть передати одне одному за допомогою звуків. Проте це єдиний спосіб спілкування. Собаки, кішки та інші тварини спілкуються за допомогою «міток», які вони залишають на рослинах та різних інших предметах. Тому собака на прогулянці обнюхує кожне дерево – вона отримує повідомлення від інших собак та залишає свої.

Найбільше значення феромони грають у житті комах. У них існує розвинене «хімічне мовлення». Відомі феромони різної дії. Це, наприклад, статеві атрактанти - речовини, що приваблюють самців до

самки. Мураха, потрапив у біду, випускає феромон тривоги. Мурахи, що опинилися поблизу, відразу прямують до нього на допомогу, причому самі випускають такі ж феромони. І вже весь мурашник приходить у бойову готовність. Дорогу до джерела їжі комахи мітять феромонами сліду; є речовини, які допомагають їм збиратися в великі зграї, та багато інших.

Комахи виявляють надзвичайну чутливість до феромонів. Наприклад, самець метелика тутового шовкопряда вловлює статевий феромон при його концентрації  $10^{-12}$  мг/л. А рекордсменами серед комах є таргани - вони здатні відчувати статевий гормон у концентрації  $10^{-14}$  мг/л.



Винний лактон

Цікаво порівняти гостроту нюху комах та людини. Вивчений у 1996 року, так званий винний лактон (додає особливий «кокосовий» аромат вину) людина може відчутти також при концентрації  $10^{-14}$  мг/л.

Необхідно знати, що всі біологічно активні речовини призначені для знищення «шкідливої живності», майже ніколи не застосовуються у чистому вигляді: на їх основі готують порошки, концентрати емульсій, дисти, розчинні гранули, мікрокапсули, аерозольні препарати. До складу цих препаратів входять також тверді або рідкі розріджувачі, ПАР та іноді спеціальні добавки (прилипатели, антиокислювачі, антивипарники, загусники). Кожна фірма випускає препарати під своєю торговою маркою, що породжує безліч синонімів їх найменувань. У ряді препаратів містяться 2-3 активні речовини, що підвищує ефективність та розширює спектр впливу пестицидів.

Механізм дії різних класів пестицидів дуже різний та вивчений ще недостатньо. Наприклад, органічні сполуки фосфору та естери алкілкарбамінових кислот інгібують фермент холінестеразу членистоногих, похідні тіосечовини блокують окисно-відновні процеси у організмі комах.

Залежно від властивостей пестициду та його призначення для обробки одного гектара потрібно 0.2-40 кг (частіше 0.5-2 кг) пестициду в перерахунку на активну речовину. Щоб рівномірно розподілити таку невелику кількість пестициду по оброблюваній площі, їх застосовують у відповідності до препаративної форми і вносять різними способами



(обприскування, розпилювання, фумігація, отруєні приманки, протруювання).

Оброблення сільськогосподарських культур пестицидами проводять за допомогою наземних машин та авіації. При завищених, порівняно з офіційно рекомендованими, дозах або концентраціях пестициду, невідповідних способах та термінах їх застосування, без врахування погодних умов, пестициди викликають опік рослин, зниження життєздатності пилку, загибель маточок і значно знижують урожай. Рослини можуть забруднюватися пестицидами, набувати неприємного запаху і смаку, а також накопичувати його на поверхні у вигляді отруйних залишків, небезпечних для людини та тварин. При систематичному застосуванні пестицидів нерідко виникає набута стійкість.

**Питання для самостійної роботи з теми:  
«Пестициди та їх біологічна дія»**

1. Охарактеризуйте поняття пестициди.
2. Наведіть класифікацію пестицидів.
3. Наведіть вимоги, які повинні задовольняти пестициди.
4. Наведіть класифікацію пестицидів за швидкістю розкладання.
5. Наведіть класифікацію пестицидів за токсичністю.
6. Охарактеризуйте групу фосфоровмістні пестициди.
7. Опишіть перитроїдні інсектициди.
8. Охарактеризуйте сучасні фунгіциди, гербіциди та інсектициди.

## **Глава 3**

# **БОЙОВІ ОТРУЙНІ РЕЧОВИНИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА ДІЯ**

### **3.1. Історія розвитку хімічної зброї**

Застосування хімічної зброї, можливо було ще до виникнення класичних цивілізацій. Це могло бути, наприклад, ще за часів неоліту застосовування стріл, змочених зміїною отрутою. В Стародавньому Єгипті вже велись дослідження рослинних, тваринних і мінеральних отрут. Є згадки про отруєння криниць під час ведення бойових дій. Також єгиптянами вперше було виявлено смертельну дію парів синильної кислоти.

На межі II тисячоліття до н. е. на території сучасної Індії у воєнних діях між місцевими стародавніми державами використовували дими заколисуючої дії. За давньокитайськими історичними джерелами близько 1000 року до н. е. було відомо вже кілька сотень способів виготовлення отруйних і подразнюючих димів, а також є повідомлення про винайдення «смердючих» бомб.

На зорі зародження європейської цивілізації в давньогрецьких містах-державках також застосовувалися отруйні речовини. В описі епізоду Пелопонеської війни (431—404 р. до н. е.), під час облоги афінського міста Платеї, війська Спарти розклали багаття під міськими мурами і досипали в багаття сірку, згорання якої вело до утворення отруйного подразнюючого диму з домішками SO<sub>2</sub>. Зараз це вважається першим прототипом хімічної зброї на теренах Західної цивілізації.

Вже на початку нашої ери війська Стародавнього Риму застосовувалися токсичні дими, які за описом того часу нагадують дію фосгену.

Відомо, що в 13 столітті н.е. монгольські війська використовували газові бомби на основі сірки, селітри, нафти, смоли і деревного вугілля. Часто до них додавали залишки отруйних рослин роду *Aconitum*. В той же час в Китаї вже застосовували арсеновмісні дими.

В епоху Відродження Леонардо да Вінчі пропонував додавати до гарматних ядер суміші з подрібненої крейди, сульфїду арсену і солей купруму.

Часте застосування в середньовічних війнах отруйних речовин при облозі міст привели до того, що 27 серпня 1675 року Священна Римська імперія і Франція підписали Страсбурзьку угоду про незастосування «підступних» зброя — першу в історії домовленість про заборону токсичних речовин.

Під час Кримської війни (1853 - 1856 рік) барон Лайон Плейфейр пропонував використовувати артилерійські снаряди з ціанідом какодилу  $(\text{CN})_2\text{AsCN}$ , але командування розцінило такий метод як неприйнятний.

Вперше масово отруйні речовини застосувала Німеччина у Першу світову війну (1914-1918 р.). У районі бойових дій на річці Іпр четверта німецька армія нанесла превентивний контрудар на Іпрський виступ (квітень 1915 р.), попередивши наступ англо-французьких військ, і зайняла більшу частину території виступу. В перший день боїв (22 квітня 1915 р.) німці вперше в історії війн застосували хімічну зброю (задушливий газ - **хлор** у балонах) і завдали супротивнику важкі втрати. Слід зазначити, що 12 липня 1917 року німці вперше застосували біля Іпра гірчичний газ, який отримав назву **іприту**.

Є також ряд фактів застосування німцями хімічної зброї і на східному фронті театру воєнних дій Першої світової. Так російська пропаганда часів імперії, а потім СРСР і РФ розповсюджувала історію про героїв оборони фортеці Осовец. «Атака мерців» — поширена публіцистична назва контратаки 13-ї роти 226-го Землянського полку 24 липня (6 серпня) 1915 року під час німецької газової атаки. Однак в німецьких архівах відсутня інформація про даний інцидент, що наводить на думку про подібність створення міфу як і про «28 панфіловців».

Хімічну зброю використовують і зараз в локальних військових конфліктах. Режим Саддама Хусейна здійснював хімічні бомбардування курдських населених пунктів іракською авіацією, які проводилися кілька

разів. Особливого розголосу набула газова атака в Халабджі в березні 1988 року, проте перші випадки використання хімічної зброї проти цивільного курдського населення мали місце роком раніше, в квітні 1987 року.

Серед останніх є хімічна атака на Хан-Шейхун — військовий авіаудар сирійської урядової авіації по місту Хан-Шейхун в провінції Ідліб, який відбувся 4 квітня 2017 року. Під час нападу було використано отруйну речовину нервово-паралітичної дії, зарин. Таким чином, інцидент став 175 відомою атакою із застосуванням хімічної зброї за весь час громадянської війни в Сирії.

Є випадки використання хімічної зброї і терористичними угрупованнями. Заринова атака в токійському метро – терористичний акт із застосуванням зарину, що стався 20 березня 1995 року на станціях Касумігасекі і Нагатате. За різними даними, загинуло від 10 до 12 осіб (за іншими даними, 13 та 27 відповідно), понад 5000 (за іншими даними, понад 6300 осіб) отримали отруєння різного ступеня тяжкості. Організатором атаки стала неорелігійна секта «Аум Сінрікьо».

16 січня 2015 року під час бойових дій на Донбасі незаконні збройні формування застосували сльозогінний газ проти захисників Донецького аеропорту.

## 3.2. Підходи до класифікації хімічної зброї

*Хімічна зброя — вид зброї масового ураження, дія якої заснована на токсичних властивостях хімічних речовин.* Компонентами хімічної зброї є бойові отруйні речовини, носії хімікатів (найчастіше — хімічні снаряди, міни, бомби гранати і т.д.), а також відповідні прилади і пристрої керування, які використовуються для доставки хімічної зброї до цілі.

Оснoву вражаючої дії хімічної зброї складають отруйні речовини. Отруйні речовини (ОР) є хімічними сполуками, які при застосуванні можуть завдавати ураження незахищеній живій силі або зменшувати її боєздатність.

*За своїми вражаючими властивостями ОР відрізняються від інших бойових засобів:*

- ✓ вони здатні проникати разом з повітрям у різні споруди, в танки та іншу бойову техніку і завдавати враження тим, хто перебуває в них;
- ✓ можуть зберігати свою вражаючу дію в повітрі, на місцевості та в різних об'єктах протягом деякого, іноді досить тривалого часу;
- ✓ поширюючись у великих обсягах повітря та на великих площах, вони завдають враження всім людям, що у сфері їх дії без засобів захисту;
- ✓ пари ОР здатні поширюватися у напрямку вітру на значні відстані від районів безпосереднього застосування хімічної зброї.

*Хімічні боеприпаси розрізняють за такими параметрами:*

- ✓ стійкості застосовуваної ОР;
- ✓ характеру впливу ОР на організм людини;
- ✓ засобами та способами застосування;
- ✓ тактичному призначенню;
- ✓ швидкості наступаючого впливу.

*Специфічні особливості ОР:*

- ✓ біохімічний характер уражаючої дії на живий організм;
- ✓ здатність вибірково уражати живу силу без знищення матеріальних засобів;
- ✓ об'ємність уражаючої дії, здатність заражати територію і повітряний простір у районі її застосування;
- ✓ проникаюча дія – здатність газів, парів, аерозолів проникати з потоком повітря в негерметичні споруди;
- ✓ тривалість збереження уражаючої дії на зараженій території;
- ✓ різноманітність клініки та динаміки розвитку отруєння, що ускладнює діагностику уражень;
- ✓ здатність проникати в організм різними шляхами;
- ✓ труднощі своєчасного виявлення факту застосування ОР;
- ✓ необхідність застосування спеціальних засобів захисту;
- ✓ сильна морально-психологічна дія на особовий склад військ і мирне населення.

Варто нагадати, що у 1965 р. ООН прийняла резолюцію № 2603 про заборону хімічної війни, а в січні 1993 р. ООН прийнята **Конвенція про заборону розроблення, виробництва, накопичення і застосування хімічної зброї та її знищення**.

### **3.2.1. Стійкість ОР**

Залежно від того, на протязі якого часу після застосування отруйні речовини можуть зберігати свою вражаючу дію, вони умовно поділяються на стійкі та нестійкі.

Стійкість отруйних речовин залежить від їх фізичних та хімічних властивостей, способів застосування, метеорологічних умов та характеру місцевості, якою застосовані отруйні речовини.

**Стійкі ОР** зберігають свою вражаючу дію від кількох годин до кілька днів і навіть тижнів. Вони випаровуються дуже повільно і мало змінюються під дією повітря чи вологи.

**Нестійкі ОР** зберігають вражаючу дію на відкритій місцевості на протязі декількох хвилин, а в місцях застою (ліси, лощини, інженерні споруди) - від кількох десятків хвилин і більше.

### **3.2.2. Характеристика впливу ОР на організм людини**

Токсикологічна класифікація (за токсичною дією) групує ОР за характером їх дії на організм і симптомів уражень. У відповідності з цим ОР розподіляються на такі групи:

- ✓ **ОР нервово-паралітичної дії:** зарин, зоман, V-гази (VX-гази). Ці речовини викликають розлад функцій нервової системи, органів дихання, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту. Виникають м'язові судоми та паралічі. В основі механізму токсичної дії лежить виразна здатність отрут пригнічувати активність холінерастери і вплив на холінергічні структури.
- ✓ **ОР шкірноаривної дії:** іприт, азотистий іприт, люїзит. Характерним для цих речовин є здатність уражати шкіру з утворенням пухирів та виразок, але всі вони є універсальними клітинними отрутами і, у відповідності з цим, уражають також органи зору, дихання та всі внутрішні органи. Вони пригнічують функції кісткового

мозку, порушують біохімічні процеси зв'язуючись із сульфгідрильними та іншими активними групами білків.

- ✓ **ОР загальноотруйної дії:** синільна кислота, хлорціан, чадний газ. Ці речовини викликають загальне отруєння організму внаслідок пригнічення тканинного дихання завдяки втручанню в окисно-відновлювальні процеси в тканинах з порушенням активації кисню цитохромоксидазою.
- ✓ **ОР задушливої дії:** фосген, дифосген, хлор. Також вони уражають легені, що призводить до порушення, або зупинки дихання внаслідок розвитку токсичного набряку легень. Мають слабку подразнюючу дію на очі та слизові оболонки.
- ✓ **ОР подразнюючої дії (стерніти):** хлорацетофенон, Сі-Ес (CS), Сі-Ар (CR), адамсит. Ці сполуки подразнюють слизові оболонки очей і верхніх дихальних шляхів, викликають сильну сльозотечу та різь в очах і носі, нестримне чхання, біль у грудях.
- ✓ **Психотоміметичні (психохімічні) ОР:** Бі-Зет (BZ), діетиламідлізергінової кислоти (ДЛК (LSD-50)) та ін. Ці речовини викликають розлад діяльності нервової системи з появою симптомів психічних розладів.

Тактична класифікація розподіляє ОР за їх бойовим призначенням. Виділяють 2 групи:

- ✓ **Смертельнодіючі ОР,** призначені для знищення живої сили. В цю групу входять головним чином ОР нервово-паралітичної, шкірно-наривної, загальноотруйної та задушливої дії: зарин, зоман, V-гази, бінарні ОР, іприт, люїзит, синільна кислота, хлорціан, фосген.
- ✓ **Несмертельної дії.** В цю групу входять подразнюючі ОР та психотоміметики. Подразнюючі ОР призначені для ослаблення боєздатності військ і їх знесилення. Вони також використовуються у поліцейських та навчальних цілях. У цю групу входять лакриматори і стерніти: CS, CR, адамсит, хлорацетофенон. Психотоміметичні ОР тимчасово виводять із ладу особовий склад, тобто

призначені для дезорганізації військ. У цю групу входять ВЗ, ДЛК.

Основними шляхами надходження отруйних речовин в організм є органи дихання, шлунково-кишковий тракт, шкіра і слизові оболонки. Посилюється їх уражуюча дія при потраплянні в рану і на опікову поверхню. Тканини, через які відбувається всмоктування отруту, можуть слугувати первинними бар'єрами на шляху проникнення ОР в організм, так і місцем первинної взаємодії отруту із біохімічною системою тканин. Клінічна картина уражень залежить від форми застосування, дози (концентрації) ОР, шляхів надходження в організм, своєчасності застосування засобів захисту і надання медичної допомоги.

### **3.2.3. Засоби та способи застосування**

За поглядами військових фахівців армії отруйні речовини можуть застосовуватися для вирішення наступних завдань:

- ✓ ураження живої сили з метою повного її знищення, що досягається застосуванням головним чином ОР нервово-паралітичної дії;
- ✓ придушення живої сили з метою змусити її на протязі певного часу вживати заходів захисту та таким чином завадити їх маневру, знизити швидкість та влучність вогню; це завдання виконується застосуванням ОБ шкірно-наривного та нервово-паралітичної дії;
- ✓ скокування (виснаження) супротивника з метою погіршення його бойової дії на тривалий час та викликати втрати в особовому складі; вирішується це завдання застосуванням стійких ОР;
- ✓ зараження місцевості з метою змусити противника залишити займані позиції.

Для вирішення зазначених завдань в армії можна використовувати:

- ракети;
- авіація;
- артилерія;
- хімічні фугаси.



Враження живої сили відбувається шляхом масованих атак хімічними боєприпасами, особливо за допомогою багатоствольних реактивних установок.

#### **3.2.4. Знищення хімічної зброї**

Знищення хімічних озброєнь: технічний підхід до питань охорони здоров'я, безпеки робіт та захисту навколишнього середовища. Основною технологією знищення хімічної зброї залишається спалювання. При цьому утворюється велика кількість відходів: 4 тони на 1 тону ОР.

Основний діючий метод знищення хімічної зброї у всіх що мають його країнах - метод спалювання, що відповідає всім сучасним екологічним вимогам, відпрацьований та вдосконалений протягом попередніх 35 років його експлуатації. Метод цей пристосований для знищення хімічної зброї у найрізноманітніших формах - як витягнутого з контейнерів боєприпасів ОР, і нерозряжених боєприпасів, у тому числі з невидаленим підризником, а також забруднених пакувальних матеріалів.

Великі установки цього типу створювалися як об'єкти першої черги роботи з хімічною зброєю, що потребує негайного знищення. На цих об'єктах знищується 45 % усіх запасів хімічної, що підлягає ліквідації, зброї.

### **3.3. Характеристика основних отруйних речовин**

#### **3.3.1. Характеристика ОР нервово-паралітичної дії.**

Першими розглянемо ОР нервово-паралітичної дії. Вони належать до класу фосфоровмісних органічних речовин (органофосфати), які специфічно порушують нормальне функціонування нервової системи з появою судом, що переходять у параліч. Порушення викликається блокуванням ферменту ацетилхолінестерази, який зазвичай зменшує активність нейромедіатора ацетилхоліну.

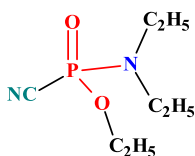
Загалом їх можна класифікувати на 3 групи: серія G, серія V, та новачок.

*Серія G* була названа так, оскільки вперше її синтезували науковці Німеччини (англ. Germany). Всі сполуки в цьому класі були

відкриті і синтезовані під час або одразу після Другої світової війни, на чолі з доктором Герхардом Шрадером.

Ця серія є першою і найстарішою у сім'ї нервово-паралітичних ОР. Першою ОР нервово-паралітичної дії був синтезований GA (табун) в 1936 році. GB (зарин) у 1939, а потім GD (зоман) в 1944 році і, нарешті, складніший GF (циклозарин) у 1949 році.

Розглянемо ці сполуки в історичній послідовності.



Табун

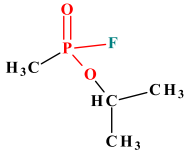
**Табун** — це фосфорорганічна речовина, що належить до ряду отруйних речовин нервово-паралітичної дії. За своїм складом табун є диетиламідом етилового естеру ціанофосфатної кислоти. Має також позначення GA, Трилон 83, Трилон-100, D-7, Gelan.

Табун включений до *Списку 1* заборонених речовин, розробленого Організацією із заборони хімічної зброї, тому його виробництво й обіг можливі лише у незначних кількостях — для мирних чи наукових цілей та за суворої звітності.

Отруєння табуном настає одразу, без прихованого періоду. Потрапляє до організму при вдиханні пари або внаслідок резорбції крізь шкіру. До симптомів, якими супроводжується отруєння належать: підвищена рухливість, звуження зіниць і бронхів, підвищене слино- і потовідділення, блювання.

При дії табуноу концентрацією 0,005—0,01 мг/л протягом 2 хвилин настає легке отруєння, котре обмежується звуженням зіниць і бронхів, а дихання порушується на 24 години. Тривала дія призводить до порушення дихання й серцевої діяльності, появи шокowego стану, симптоми описуються як близькі до паралічу. У такому стані смерть можлива за 20 хвилин, при незначних отруєннях — через 24 години. Важкі отруєння табуном 0,05—0,2 мг/л за того ж часу експозиції супроводжуються повторюваними судомами. Отруєння при більших концентраціях зазвичай є летальними.

**Зарин** —ізопропіловий естер метилфлуорофосфонової кислоти. За звичайних умов є безбарвною рідиною без смаку і запаху, надзвичайно токсичною. У військових цілях застосовують як бойову отруйну речовину нервово-паралітичної дії.



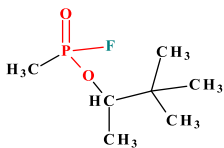
Зарин

Альтернативні позначення: GB (США), EA 1208; в Німеччині: T-144, Trilon (трилон) 144, T-46, Trilon 46; TL-1618 (UCTL); T-2106 (Велика Британія); MFI; IMPF; Sarin II. В СРСР та РФ має позначення Р-35.

Зарин є у 4—5 разів отруйнішим за табун. Отруєння спричиняється вдиханням пари,

проникненням крізь шкіру (особливо через поранення). Зарин легко проникає крізь слизову оболонку очей та дихальних шляхів. Легко поглинається предметами довкілля, цеглою, тканиною і в подальшому може викликати отруєння. За сприятливих погодних умов зарин може перебувати у місцевості у вигляді рідини до 5 діб, його пара є ефективною протягом 20 годин. У зимовий час стійкість зарину зменшується до двох діб.

За концентрації 0,0002—0,002 мг/л та при його дії протягом 2 хвилин настає легке отруєння, яке, тим не менш, веде до втрати працездатності на 4—5 діб і супроводжується звуженням зіниць, пітливістю, утрудненим диханням, збільшенням слиновиділення. Дія зарину такої ж концентрації протягом 15 хвилин може стати летальною. Важкі отруєння трапляються за концентрації 0,005—0,01 мг/л і дії протягом 5 хвилин, вони викликають міоз, судоми м'язів, запаморочення голови, підвищене слиновиділення, що також можуть призвести до смерті. При дії протягом 2—5 хвилин зарину із концентрацією 0,02—0,05 мг/л людина помирає від зупинки серця вже за 15—20 хвилин.



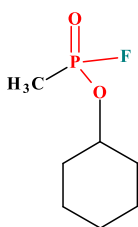
Зоман

**Зоман** був синтезований наприкінці 1944 року німецьким хіміком Ріхардом Куном. Однак, до завершення Другої світової війни його повномасштабне виробництво так і не було поставлене. Має міжнародне позначення GD (США), трилон (Німеччина). У США та країнах НАТО боєприпаси із зоманом кодуються трьома зеленими кільцями і написом GD GAS.

Зоман – безбарвна і майже без запаху рідина. Належить до класу нервовопаралітичних ОР. За багатьма властивостями дуже схожа на зарин. Стійкість зоману трохи вище, ніж у зарину; на організм людини він діє приблизно у 10 разів сильніше.

Дія зоману концентрацією  $2 \cdot 10^{-5}$  мг/л протягом 15 хвилин спричиняє отруєння. Симптомами ураження є судоми м'язів, параліч, міоз, сильна пітливість, підвищене слиновиділення. Такі симптоми з'являються при дії концентрації  $10^{-4}$  протягом 1—2 хвилин. Абсолютно смертельною є концентрація вище  $2 \cdot 10^{-2}$  мг/л після 5 хвилин.

Зоман здатний проникати до організму крізь шкіру. Небезпечними є концентрації 10—20 мг/кг маси тіла. Дози 0,02—0,04 мг/кг перорально смертельні.

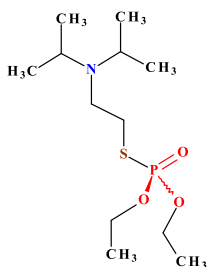


Циклозарин

**Циклозарин** — безбарвна рідина з солодкуватим затхлим запахом, що нагадує персики або шелак.

Смертельна концентрація циклозарину в повітрі складає 0,05 мг/л/хв. Для людини напівлетальні доза (ЛД<sub>50</sub>) становить 1,2 мг (для людини вагою 70 кг в той час як напівлетальні доза зарину становить 5 мг з чого можна зробити висновок, що циклозарин в 4 рази більш токсичніший зарину. Також, циклозарин випаровується в 69 раз повільніше, ніж зарин.

**V-серія** є другою групою нервово-паралітичних ОР що містить п'ять представників: VE, VG, VM, VR та VX. V-серія ОР приблизно в 10 разів більш токсична, ніж зарин (GB).

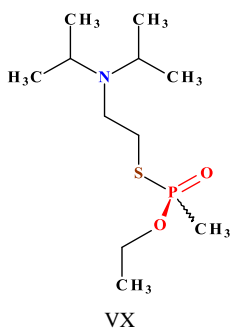


Амітон (VG)

**Амітон** (тетрам, інферно, метрамак, VG) є бойовою отруйною речовиною нервово-паралітичної дії. Має смертельну дозу майже в 10 разів більшу за смертельну дозу VX: ЛД<sub>50</sub> на мишах становить 0,235 мг/кг (підшкірно) і 0,5 мг/кг (внутрішньочервено), тобто за токсичністю подібний зарину. В 1952 році дослідники Шведського національного дослідницького інституту оборони та хіміки дослідницької лабораторії захисту полів компанії Imperial Chemical Industries, паралельно виявили високу ефективність речовин класу складних органіфосфатів як пестицидів.

У 1954 році одна з речовин цього класу ІСІ випустила на ринок під торговою назвою «Amiton», але через високу токсичність пестицид був відразу відкликаний. Токсичність Амітону не залишилася

непоміченою військовими, і зразки речовин були відправлені до військового дослідницького парку Портон-Даун. Після завершення дослідження ряд речовин цього класу склали нову групу нервово-паралітичних отруйних речовин - **V-агенти**, а Амітон отримав позначення **VG**.



**VX** є однією з найтоксичніших ОР, що застосовують у хімічній зброї (в 300 разів більш токсичним ніж фосген (COCl<sub>2</sub>)). Створений в 1955 році у Великій Британії, не має кольору і запаху, і може вироблятися в формі рідини, аерозолу або крему. При отруєнні смерть настає приблизно за 15 хвилин. Знаходиться на озброєнні США та Росії. Маркування боєприпасів в армії США – три зелені кільця та надпис VX-GAS.

Динаміка симптомів ураження VX має наступну картину: 1-2 хвилини — звуження зіниць; 2-4 хвилини — пітливість, слиновиділення; 5-10 хвилин — судоми, параліч і, спазми; 10—15 хвилин — смерть.

При дії через шкіру симптоми проявляються через деякий час (від декількох хвилин до декількох годин). При цьому з'являється м'язові скорочення в місці потрапляння ОР, потім судоми, м'язова слабкість і параліч.

Для людини ЛД<sub>50</sub> на шкірно складає 100 мкг/кг, перорально – 70 мкг/кг. Міоз настає при концентрації 0,0001 мг/л через 1 хвилину.

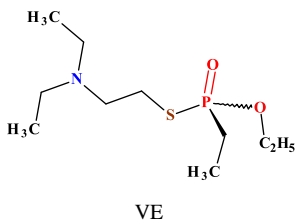
Має дуже високу шкірно-резорбтивну токсичність. Найчутливішими є шкіра обличчя і шиї. Якщо VX потрапить на губи або пошкоджену шкіру дія проявляється дуже швидко. Першою ознакою при отруєнні через шкіру може бути не міоз, а дрібні скорочення м'язів у місці контакту з VX.

Токсична дія VX через шкіру може бути посилена речовинами, які здатні транспортувати отруту в організм, хоча самі абсолютно не токсичні. Найефективніші серед них диметилсульфоксид та N, N-диметиламід пальмітинової кислоти.

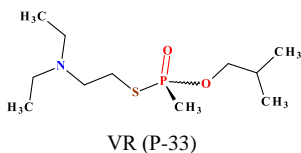
Відомі факти застосування VX для усунення політичних опонентів. Так, в лютому 2017 року Кім Чон Нам, зведений брат північнокорейського лідера Кім Чен Ина, був смертельно отруєний VX у

міжнародному аеропорту «Куала-Лумпур» у столиці Малайзії. Отруєння відбулось в результаті контакту з кинutoю в обличчя хусткою з VX. Кім Чон Нам помер дорогою до лікарні.

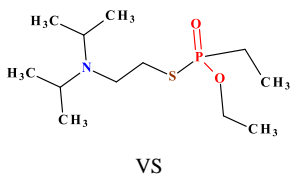
«Вбивство овець в долині Черепа» – таємнича смерть тварин у 1968 році, у ході його загинуло до 6400 овець, пов'язують з хімічними та біологічними програмами Армії США на випробувальному полігоні в штаті Юта. Звіт, вперше оприлюднений у 1998 році, став «першим документальним визнанням», що саме нервовий агент VX став причиною загибелі овець в Долині Черепа.



**VE** (копалілпірофосфат) - подібний до дії та смертності з VX, але на відміну від нього, VE ніколи не вироблявся в промислових масштабах, а розглядався лише як перспективний агент.



**VR (P-33)** — радянський аналог VX, який відрізняється від нього за складом та властивостями, створений у 1963 році під кодом P-33. Сумарне напрацювання складо 15557 тонн. Бойового застосування VR офіційно не було. Запаси, напрацьовані в СРСР і як спадок в наслідку залишилися в Росії, відповідно до міжнародних угод, за офіційними даними були знищені.



**VS** відносять до V-агентів другого покоління. Ця речовина подібна до дії і смертності з VX, але на відміну від нього, VS ніколи не вироблявся в промислових масштабах, а розглядався лише як перспективний агент.

**«Новачок»** (рос. Новичок) — родина фосфорорганічних отруйних речовин нервово-паралітичної дії. Розроблялись у СРСР з середини 1960-х до початку 1990-х у рамках програми «Фоліант» на базі Державного НДІ органічної хімії та технологій (Москва) та філії інституту у Вольську (Саратовська область). Перший представник цієї родини був синтезований Петром Кірпічовим 1972 року.

«Новачок» належить до четвертого (за іншими даними третього) покоління бойових отруйних речовин, створених в СРСР. У відкритих джерелах про них інформація майже відсутня. Відомо, що виготовлено декількох тисяч тон ОР для випробувань, однак інформація про їхнє накопичення та бойове застосування відсутня.

Сімейство ОР «новачок» складається з понад ста схожих сполук. Найперспективнішою, з точки зору військового застосування, став варіант А-232 (Новичок-5).

Інформація про отруйну дію на людину сполук «новичок» у відкритих джерелах відсутня, проте наявна інформація дозволяє стверджувати, що «новичок» у 5—10 разів отруйніший за агент VX.

18 березня 2018 року міністр закордонних справ Великобританії Борис Джонсон звинуватив РФ в тому, що протягом попередніх 10 років Росія не лише досліджувала можливість використання отруйних речовин нервово-паралітичної дії для вбивств, а й виробляла та накопичувала «новачок».

Раніше, 4 серпня 1995 року в Москві був убитий російський підприємець Іван Ківеліді. Отрута була нанесена на слухавку його телефону. Також загинула його секретарка та паталогоанатом, що проводив розтин тіла. За офіційними даними слідство відстежило джерело походження отрути: ним виявилася лабораторія в закритому місті Шихани. Співробітник лабораторії, який і синтезував отруту, був засуджений до одного року умовно.

Існує ряд підстав щодо застосування агентами РФ саме ОР «новачок» для усунення живих цілей. 28 квітня 2015 року був отруєний болгарський бізнесмен, виробник зброї Емільян Гебрев, який мав відношення до поставок озброєння уряду України під час гострої фази російсько-української війни на Донбасі. Два дні потому симптоми сильного отруєння з'явилися в менеджера компаній Валентина Тахчієва. Деяко легші симптоми отруєння з'явилися в його сина, Кристо Гебрева, 4 травня 2015 року.

Резонансним стало отруєння Сергія Скрипаля — спроба вбивства колишнього співробітника російської військової розвідки, та його доньки, Юлії Скрипаль 4 березня 2018 року в Солсбері, Велика Британія. З великою ймовірністю здійснена російськими спецслужбами

із застосуванням ОР «Новачок». Про це 12 березня 2018 року прем'єр-міністр Британії Тереза Мей заявила у виступі перед парламентом.

20 серпня 2020 року був отруєний російський політик Олексій Навальний, якому стало зле під час перельоту із Томська до Москви. Згодом Навальний впав у кому, а 24 серпня був транспартований у берлінську клініку «Шаріте» на лікування. За даними німецької влади, Навальний був отруєний «Новачком». Пізніше лікарями клініки опубліковано в рецензованому журналі *The Lancet* наукову статтю-звіт «*Novichok nerve agent poisoning*» з описом перебігу хвороби та курсу лікування. 15 жовтня 2020 року ЄС наклав санкції на шістьох російських високопосадовців та науково-дослідний інститут через використання отруйної речовини сімейства «Новичок» при отруєнні Олексія Навального. Однак росіяни продовжують заявляти, що всі дослідження та виробництво всіх видів хімічної зброї було припинене після ратифікації Конвенції в 1997 році.

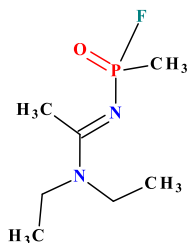
Є підстави вважати що жертвами «новачка» є значно більша когорта людей, які загинули при загадкових обставинах. Ймовірно до них відноситься журналіст Тимур Куашев, (26 років), тіло якого було знайдене біля Нальчика 31 липня 2014 року. Офіційна причина смерті — серцева недостатність. Загадковою є смерть активіста Нікіти Ісаєва, який помер 16 листопада 2019 року в потязі Тамбов-Москва. Офіційна причина смерті — серцевий напад. Руслан Магомедрагімов, активіст лезгінського руху «Садвал», тіло якого знайдене в Каспійську 24 березня 2015 року офіційно помер від удушення, але жодних ознак фізичного насильства знайдено не було.

Розслідування активістів групи *Bellingcat*, видань *The Insider* та *Der Spiegel*, та журналістів-розслідувачів *RFE/RL* здобуло докази того, що Російська Федерація таємно продовжує дослідження та виробляє бойові отруйні речовини сімейства «Новичок». Було встановлено, що військові науковці, які працювали над цією програмою в Міністерстві оборони СРСР та РФ були розподілені серед декількох дослідницьких установ, які й надалі проводили дослідження. Ці дослідження було замасковано за дослідженнями антидотів до фосфороорганічних отруйних речовин.

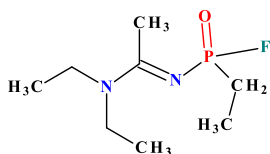
Не має точних даних, яка справжня структура сполук класу «Новачок», тому ми наводимо сполуки як ті, що описані Вілом



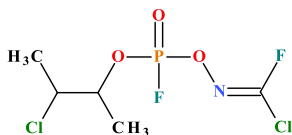
Мірзаяновим, так і альтернативні структури, запропоновані західними експертами.



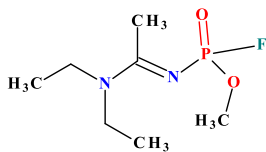
A-230 (за Мірзаяновим)



A-234 (за Мірзаяновим)



A-234 (за Хенігом)

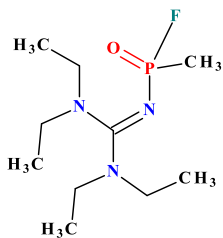


A-234 (за Мірзаяновим)

**A-230**, можливо, є найбільш сильнодіючим нервово-паралітичним агентом, для якого були опубліковані конкретні дані про токсичність, при цьому смертельна доза для людини оцінюється менш ніж 0,1 мг. Однак було пораховано, що він менш підходить для створення зброї, ніж інші агенти, через проблеми з рідким агентом, що виявляє низьку летучість і кристалізується при низьких температурах, а також нестабільний в присутності води.

**A-234** також є нервово-паралітичним агентом, відносно якого немає певних даних щодо токсичності, але за оцінками, середня смертельна концентрація A-234 становить 7 мг/м<sup>3</sup>. Це дорівнює середній смертельній дозі 0,2 мг при вдиханні. У березні 2018 року посол Росії у Великобританії Олександр Яковенко заявив, що британська влада повідомила про те, що A-234 був ідентифікований як агент, використаний при отруєнні Сергія та Юлії Скрипалів. A-234 має надзвичайно високу стійкість у навколишньому середовищі.

**A-232** є дещо менш потужним як нервово-паралітичний агент порівняно з A-230 і A-234, які мають подібну дію до старого нервово-паралітичного агента VR. Однак він виявився найбільш універсальним агентом, оскільки є хімічно стабільним і залишається летючою рідиною в широкому діапазоні температур, завдяки чому його можна використовувати в стандартних

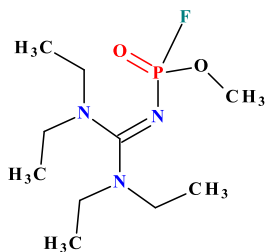


A-242 (за Мірзаяновим)

хімічних боеприпасах, не розробляючи спеціальних механізмів доставки.

**A-242** – один з п'яти «Новачків», які імовірно розроблялися в СРСР і Росії. При цьому в більш ранній роботі Мірзаянова (1995) та в інших роботах до 2008, ця речовина якщо і згадується в числі отруйних речовин «Новичок», то під іншою

назвою: наприклад, у цих публікаціях фігурує «Новичок-5», який іноді ототожнюють з A-242. Інші автори ототожнюють із «Новичком»-5 іншу речовину (A-232). Мірзаянов називає речовину A-242 «надвисокотоксичною». Хоча, згідно з розрахунковими даними у відкритій літературі, ця оцінка сильно завищена, все ж таки токсичність A-242 вище, ніж у інших «Новичків», і наближається судячи з тих же оцінок, до токсичності радянського аналога нервово-паралітичної речовини VR ( $LD_{50} = 0,34$  мг/кг).



A-262 (за Мірзаяновим)

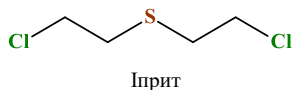
**A-262** за Мірзаяновим є дуже токсичною ОР, але не наводить жодних цифр для порівняння її з іншими агентами. Повідомляється, що це тверда речовина, а не летюча рідина, і для того, щоб успішно використовувати її як зброю, її потрібно подрібнити на дрібний порошок, який можна було б розсіювати у вигляді пилу.

A-262 конкретно не вказано в Додатку з хімічних речовин до Конвенції про хімічну зброю і виходить за рамки загальних визначень, що охоплюють інші отруйні речовини «Новичок», навіть незважаючи на те, що він має хімічну структуру, аналогічну структурі обох A-232 та A-242.

### 3.3.2. Характеристика ОР шкірноаривної дії

ОР шкірноаривної дії викликають сильний біль і подразнення шкіри, очей і слизових оболонок, внаслідок чого на тілі постраждалих залишаються болючі рідкі пухирі. Хоча цей термін часто використовується у зв'язку з великомасштабними опіками, викликаними

хімічними розливами або бойовими отруйними речовинами, деякі речовини, що зустрічаються в природі, такі як кантаридин, також є агентами, що викликають утворення пухирів (наривів). Фуранокумарин, інша речовина, що зустрічається в природі, побічно викликає везикулоподібні ефекти, наприклад, за рахунок значного підвищення фоточутливості шкіри. Везиканти мають медичне застосування, наприклад для видалення бородавок, але можуть бути смертельними.



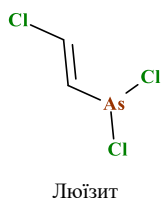
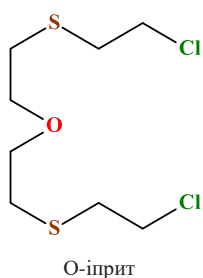
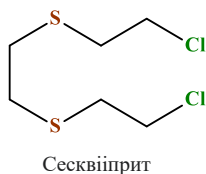
Боєприпаси з іпритом

легені, при попаданні з їжею та водою всередину вражає органи травлення. Дія іприту проявляється не відразу, а згодом (характеризується періодом прихованої дії).

При попаданні на шкіру краплі іприту швидко всмоктуються в неї, не викликаючи больових відчуттів. Через 4 - 8 годин на шкірі з'являється почервоніння і відчувається свербіж. До кінця першої і початку другої доби утворюються дрібні міхурці, але потім вони зливаються в одиночні великі міхури, заповнені янтарно-жовтою рідиною, яка з часом стає каламутною. Виникнення пухирів супроводжується нездужанням та підвищенням температури. Через 2 - 3 дні міхурці прориваються і оголюють під собою виразки, що не гояться протягом тривалого часу. Якщо у виразку потрапляє інфекція, виникає нагноєння і терміни загоєння збільшуються до 5 - 6 місяців. Органи зору уражаються пароподібним іпритом навіть у мізерно малих концентраціях його в повітрі та часі дії 10 хвилин. Період прихованої дії при цьому триває від 2 до 6 годин; потім з'являються ознаки ураження: відчуття піску в очах, світлобоязнь, слезотеча. Захворювання може продовжуватися 10 - 15 днів, після чого настає одужання. Ураження

**Іприт** – темно-бура масляниста рідина з характерним запахом, що нагадує запах часнику або гірчиці. Належить до класу шкірно-наривних ОР. Іприт повільно випаровується із заражених ділянок; стійкість його становить: влітку – від 7 до 14 днів, взимку – місяць і більше. Іприт має багатосторонній вплив на організм: у крапельно-рідкому та пароподібному станах він вражає шкіру та очі, у пароподібному – дихальні шляхи та

органів травлення викликається прийому їжі та води, заражених іпритом. У тяжких випадках отруєння після періоду прихованої дії (30 – 60 хвилин) з'являються ознаки ураження: біль під ложечкою, нудота, блювання; потім настають загальна слабкість, біль голови, ослаблення рефлексів; виділення з рота та носа набувають смердючий запах. Надалі процес прогресує: спостерігаються паралічі, з'являється різка слабкість та виснаження. При несприятливому перебігу смерть настає на 3 - 12 добу внаслідок повного занепаду сил та виснаження. Дія іприту концентрація 0,03 мг/л протягом 2—5 хвилин є летальною. Концентрація 0,01 мг/л є небезпечною протягом 15 хвилин і веде до сильних ушкоджень очей, шкіри.



**Сесквііприт** у кілька разів токсичніший за іприт, але оскільки є твердою речовиною, його використовували як додатковий компонент бойових сумішей. Його змішували з фосгеном для надання йому задушливих властивостей. Його також додавали в іприт, щоб викликати тривале систематичне ураження.

**О-іприт** —розроблений як загусник іприту для застосування в аерозолях у теплому кліматі. Є маслянистою рідиною, практично нерозчинний у воді, добре розчиняється в бензені та ацетоні. Суміш 60 % іприту та 40 % О-іприту має нижчу температуру замерзання (близько  $-25^{\circ}\text{C}$ ), ніж чистий іприт ( $14^{\circ}\text{C}$ ). О-іприт в 3-3,5 рази більш отруйний і більш стійкий ніж іприт.

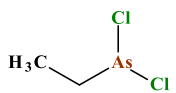
**Люїзит** має загально-отруйну та шкірно-наривну дію при будь-яких формах його впливу на організм людини. Люїзиту притаманна подразнююча дія на слизові оболонки та органи дихання та відсутність прихованої дії. Ознаки ураження проявляються через 3-5 хв після потрапляння його на шкіру чи в організм.

Важке отруєння супроводжується спазмами в грудях, задишкою, нудотою, головним болем, втратою голосу, блюванням, загальною слабкістю. Потрапляння люїзиту в очі призводить до втрати зору вже

через 7—10 днів. Люїзит — єдина бойова хімічна речовина, яка використовується для переробки. З нього виробляють миш'як — дуже цінна сировинна для виробництва напівпровідників

Утворення пухирців на уражених ділянках шкіри цими спорідненими речовинами відбувається без прихованого періоду. При вдиханні спричиняють бронхопневмонію та набряк легень.

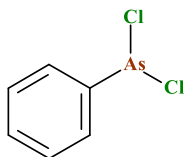
Ураження **етилдихлороарсин** відбувається при концентрації у повітрі більше 0,05 мг/л (при 15-хвилинній дії), концентрація вище 0,2 мг/л може бути смертельною. Порогова концентрація, при якій має місце подразнення шкіри, становить 0,1—0,5 мг/см<sup>2</sup>, а утворення пухирців — 2 мг/см<sup>2</sup>.



Етилдихлороарсин



Метилдихлороарсин



Фенілдихлороарсин

Ураження **метилдихлороарсином** відбувається при концентрації у повітрі більше 0,1 мг/л (при 15-хвилинній дії), концентрація вище 0,3 мг/л може бути смертельною. Порогова концентрація, при якій має місце подразнення шкіри, становить 0,1—0,5 мг/см<sup>2</sup>, а утворення пухирців — 3—5 мг/см<sup>2</sup>.

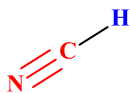
Напівлетальна концентрація **фенілдихлороарсину** знаходиться на рівні 2,6 мг-хв/м<sup>3</sup>. Ураження очей при його присутності у повітрі відбувається миттєво, а результат впливу на шкіру проявляється із затримкою у 30—60 хвилин. При цьому його ефект на органи зору на 30 % слабший за ефект від іприту, а на шкіру — на 10 %.

Окремою групою є нітрогеновмісні аналоги іприту загальної формули **RN-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)<sub>2</sub>**, де **R** = або **Cl-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**, або **C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-**, або **CH<sub>3</sub>**, які розроблялись для військового застосування як потенційна хімічна зброя. За загальноотруйною та сильною шкірно-наривною дією ці сполуки аналогічні іприту. Однак через деякий час деякі з них знайшли застосування як протипухлинні цитостатичні препарати.

За механізмом дії це препарати, які алкілюють ДНК злоякісних клітин в області 7-го атома Нітрогену гуаніну, що призводить до «зшивок» у дволанцюговій молекулі ДНК і до інгібування біосинтезу

нової ДНК, і як наслідок пригнічення процесів мітозу. Далі в таких клітинах запускається механізм апоптозу (програмованої клітинної смерті).

### 3.3.3. Характеристика ОР загальноотруйної дії



Синильна кислота

**Синильна кислота** – безбарвна рідина зі своєрідним запахом, що нагадує запах гірко мигдалю; у малих концентраціях запах важко помітний. Синильна кислота легко випаровується і

діє лише у пароподібному стані. Характерними ознаками ураження синильною кислотою є: металевий присмак у роті, подразнення слизових оболонок горла, запаморочення, слабкість, нудота. Потім з'являється болісна задишка, сповільнюється пульс, отруєний втрачає свідомість, настають різкі судоми. Судоми спостерігаються порівняно недовго; на зміну їм приходить повне розслаблення м'язів із втратою чутливості, падінням температури, пригніченням дихання з наступною його зупинкою. Серцева діяльність після зупинки дихання продовжується ще протягом 3 - 7 хвилин.

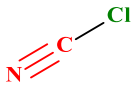
Синильна кислота блокує клітинну цитохромоксидазу, внаслідок чого виникає виражена тканинна гіпоксія.

Напівлетальні концентрації для мишей складають: перорально (ЛД<sub>50</sub>) – 3,7 мг/кг; внутрішньовенно (ЛД<sub>50</sub>) – 1 мг/кг.

Для людини, мінімальна опублікована летальна доза перорально < 1 мг/кг.

Вперше синильну кислоту було використано французькою армією 1 липня 1916 року у річці Соммі. Проте через відсутність кумулятивних властивостей і низької стійкості в навколишньому середовищі подальше використання її припинилося.

Синильна кислота була основною складовою препарату «Циклон Б», який у Європі під час Другої світової війни використовувався як інсектицид, а також використовувався нацистами для вбивства в'язнів у концентраційних таборах. У деяких штатах США синильна кислота використовувалася в газових камерах при виконанні вироків смертної кари; востаннє це було в Арізоні в 1999 році.



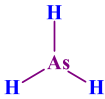
Хлорціан

**Хлорціан** має схожий із синильною кислотою характером токсичної дії та рівнем летальної дози, дуже погано сорбується вугільною шихтою протигазу.

При гідролізі в організмі утворює ціанід-іони, але на відміну від синильної кислоти чинить подразнюючу дію, обумовлену впливом хлорціану на функціональні нуклеофільні групи рецепторів слизових оболонок.

Хлорціан не має кумулятивних властивостей і його вплив проявляється негайно. Вже при концентрації 0,002 мг/л починає відчуватися подразнююча дію, а при 0,06 мг/л розвивається рясна сльозотеча та спазм повік. Концентрація 0,4 мг/л може стати вже летальною.

Вперше був застосований військами Антанти в липні 1916 року в ході Першої світової війни.



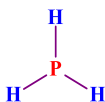
Арсин

**Арсин** має сильну токсичну дію. В залежності від концентрації арсину та часу його дії, симптоми отруєння проявляються із затримкою у 2—15 годин, а при високих концентраціях — вже через 30 хв.

При концентрації у повітрі нижче 0,01 мг/л арсин є нетоксичним навіть при тривалій дії. Небезпечними є концентрації понад 0,1 мг/л: дія таких концентрацій протягом 5—10 хвилин призводить до сильного отруєння, а при дії протягом 1 години — до смерті. Смертельними є також дози: 0,6 мг/л протягом 15 хв., 1,3 мг/л протягом 5 хв. та 2—5 мг/л через кілька вдихів.

Ознакою отруєння арсином є забарвлення сечі ураженого: спочатку у колір крові — через руйнування еритроцитів, а згодом — у темно-коричневий через розпад гематину. Причиною гемолізу є блокування арсином каталази еритроцитів, що відповідає за розкладання пероксиду водню. Накопичення останнього призводить до руйнування еритроцитів та закупорювання ниркових каналів.

**Фосфін** відноситься до надзвичайно небезпечних речовин. Вражає насамперед нервову систему, порушує обмін речовин; також діє на кровоносні судини, органи дихання, печінку, нирки.

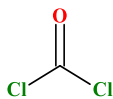


Фосфін

Запах фосфіну відчувається при концентрації 2-4 мг/м<sup>3</sup>, тривале вдихання при концентрації 10 мг/м<sup>3</sup> може призвести до летального отруєння. При гострому отруєнні спочатку потерпілий відчуває біль у ділянці діафрагми, відчуття холоду, згодом може розвинутихся бронхіт. При середньотяжкому отруєнні характерні почуття страху, озноб, блювота, здавлювання у грудях, ядуха, біль за грудиною. У важких випадках проявляються неврологічні симптоми — оглушення, неправильна хода, посмикування в кінцівках. Смерть від паралічу дихання чи серцевого м'яза може наступити за кілька днів, а за високих концентраціях — миттєво.

Отруйна дія **чадного газу** обумовлюється тим, що він утворює з гемоглобіном стійку сполуку — карбоксигемоглобін, внаслідок чого втрачається здатність переносити кисень до тканин організму. Концентрація CO в повітрі 1 мг/м<sup>3</sup> є небезпечною для життя людини.

### 3.3.4. Характеристика ОР задушливої дії



Фосген

**Фосген** дуже отруйний, але при вдиханні парів. Перші ознаки отруєння виникають після прихованого періоду від 4 до 8 годин; спостерігалися навіть періоди до 15 годин.

За різними даними, вдихання фосгену в концентрації 0,004 мг/л протягом 60-90 хвилин не призводить до отруєння.

Концентрації 0,022 мг/л є смертельними вже через 30 хвилин впливу. Концентрація 1 мг/л при експозиції 5 хвилин у 50—75 % випадків отруєння веде до смерті; менші концентрації (0,5-0,8 мг/л) призводять до важких отруень. Концентрація 5 мг/л смертельна вже через 2-3 секунди.

Запах фосгену відчутний при концентрації 0,004 мг/л, проте надалі нюх притуплюється і перестають відчуватися навіть більш високі концентрації.

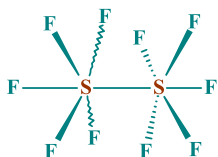
Фосген був вперше застосований як хімічна зброя французами у 1915 році під час Першої світової війни.

Під час Другої китайсько-японської війни фосген лише зрідка використовувався японською імператорською армією проти китайців.

Дифосген є отрутою задушливої дії для людини та інших тварин з уповільненим часом наступу смерті. Симптоми отруєння



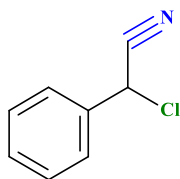
фосгеном та дифосгеном: болісний кашель, виділення мокротиння з домішкою крові, посиніння шкіри (ціаноз), набряк легень. Отруєння може протікати непомітно для людини, оскільки перші симптоми отруєння з'являються через кілька годин (5-12 годин з моменту початку вдихання малих концентрацій фосгену або дифосгену). Виявити фосген або дифосген у повітрі можна за характерним «тухлим» запахом, схожим на запах прілого сіна. Тютюновий дим в атмосфері навіть з малою домішкою фосгену або дифосгену змінює свій запах і для курця стає неприємним, що може бути простим методом визначення фосгену та дифосгену у повітрі. Отруєння дифосгеном може статися при аваріях на підприємствах із виробництва різних пластмас.



Дисульфур декафторид

**Дисульфур декафторид** має токсичність вчетверо вищу, ніж у фосгену. Це безбарвна рідина із запахом паленого сірника, що нагадує сірчистий газ. Вважався потенційною бойовою отруйною речовиною під час Другої світової війни, тому що не викликав сльозотечі або подразнення шкіри.

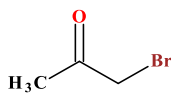
### 3.3.5. Характеристика ОР подразнюючої дії



Каміт

**Каміт** (бромобензилціанід) – бойова отруйна речовина, що відноситься до групи лакрیمаторів, яка застосовувалася військами Антанти у Першій світовій війні.

Мінімальна концентрація у повітрі дорівнює 0,00015 мг/л, непереносима (протягом 2 хвилин) – 0,004 мг/л.

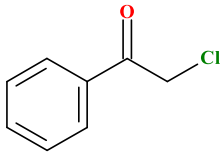


Бромацетон

**Бромацетон** – бойова отруйна речовина, що відноситься до групи лакрیمаторів, яка була вперше застосована німцями в липні 1915 року в ході Першої світової війни.

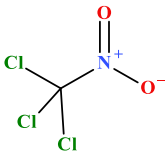
Бромацетон природним чином також присутній (менше 1 %) в ефірній олії морських водоростей (*Asparagopsis taxiformis*).

Через свою токсичність він більше не використовується як засіб боротьби з заворушеннями. Використовується в синтезі деяких лікарських засобів, наприклад, амфетамінів.



Хлорацетофенон

**Хлорацетофенон** (CN, Літин, Орліт, Речовина № 34, Р-14) - бойова отруйна речовина з групи лакріматорів. Поліцейський засіб для розгону демонстрантів, захоплення злочинців та засіб самооборони. В даний час через високу токсичність поступово витісняється безпечнішими іритантами - CS, CR, OC, PAVA.



Хлорпікрин

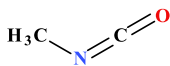
**Хлорпікрин** подразнює шкіру та слизові оболонки. Він викликає сльозотечу, бронхіт та набряк легенів. В ураженого починаються найсильніші неконтрольовані конвульсії м'язів діафрагми. Рідкий хлорпікрин спричиняє важкі ураження шкіри.

Концентрація 0,002 мг/л за 3-30 с викликає сльозотечу та змикання повік, концентрація 0,05 мг/л - непереносима. Більш високі концентрації ведуть до болі у ділянці шлунка, блювоти та втрати свідомості. Концентрація близько 0,2 мг/л протягом декількох секунд або хвилин призводить до повної втрати боєздатності. Небезпека хлорпікрину виявляється в тому, що до певної межі концентрації він сприймається на запах просто як помірно пахнуча гірчицею речовина.

Враження органів дихання відбувається при концентрації вище 0,1 мг/л. Смертельну концентрація – 2 мг/л при експозиції 10 хв. За такої концентрації смерть настає протягом декількох хвилин.

Хлорпікрин обмежено застосовувався у Першій світовій війні як бойова отруйна речовина. Під час придушення антибільшовицького повстання у Тамбовській губернії зафіксовано три випадки застосування снарядів з хлорпікрином.

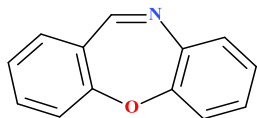
Застосовувався Радянською Армією в Афганістані проти моджахедів.



Метилізоціанат

**Метилізоціанат** (MIC) є проміжною хімічною речовиною у виробництві карбаматних пестицидів. Як високотоксична і подразнююча речовина, є надзвичайно небезпечною для здоров'я людини. Має ембріотоксичну дію.

У ніч 3 грудня 1984 року в Бхопалі (Індія) на заводі Union Carbide (штат Мадхья-Прадеш) стався катастрофічний витік близько 42 т метилізоціанату, що спричинило смерть принаймні 18 тисяч людей, з яких 3 тисячі загинули безпосередньо в день аварії, а 15 тисяч - у наступні роки.



Дибензоксазепін

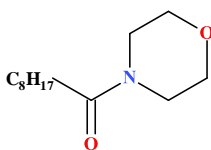
**Дибензоксазепін** (CR, Алгоген) за дією схожий з CS, але в 2 рази сильніше його. При контакті зі шкірою 2 мг сухого дибензоксазепіну протягом 10 хвилин (швидкість впливу залежить від вологості шкіри) виникає почервоніння, 5 мг викликають печіння і еритему, а 20 мг — нестерпний біль. Невелика кількість дибензоксазепіну, що осіла на шкірі може бути активована при контакті з водою, підсилюючи біль.

Смертельна доза CR при вдиханні становить (ЛД<sub>50</sub>) 350 мг·хв/л.

Широко застосовується у світі з 70-х років ХХ ст.

В Україні дибензоксазепін виробляється «Лабораторією прикладної хімії» під назвою «Алгоген» для спорядження аерозольних балонів типу «Кобра» і перебуває на озброєнні спецпідрозділів МВС.

24 серпня 2011 року, під час святкування Дня незалежності України, цю речовину було застосовано спецпідрозділами МВС проти демонстрантів. Також було зафіксовано масове використання газу під час демонстрацій проти законопроекту про мову у Києві 3-4 липня 2012 року.



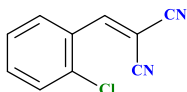
Морфолід пеларгонової кислоти

Морфолід пеларгонової кислоти (МПК) у вигляді аерозолю має сильну подразнюючу дію на очі та органи дихання. Подразнення верхніх дихальних шляхів більш виражене, ніж сльозогінна дія. Симптомами є відчуття печіння порожнини носа та носоглотки, виділення з носа, сильні позиви на кашель, часто – нудота, та сильна сльозотеча і слинотеча, пітливість. У високих концентраціях викликає болючі відчуття на шкірі.

ЛД<sub>50</sub> = 21 мг/кг (кролики, внутрішньовенно), 58 мг·хв/л (щури), ЕД<sub>50</sub> = 0,039 мг/хв/л.

За подразнюючим ефектом МПК приблизно у 5 разів сильніше хлорацетофенону.

Є дані що морфолід пеларгонової кислоти має репелентні властивості щодо *Aedes aegypti* (вид комарів, що є фактором перенесення вірусів-збудників жовтої гарячки, гарячки денге, багатьох інфекційних тропічних хвороб і вірусу Зіка).



Хлоробензальмалондинітрил

### Хлоробензальмалондинітрил (CS)

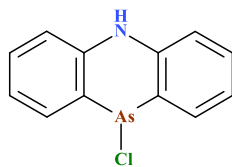
викликає печіння і сльозотечу настільки, що суб'єкт не може тримати очі відкритими, а також пекуче подразнення слизових оболонок носа, рота і горла, що призводить до сильного кашлю, виділень з носа, дезорієнтації та утруднення дихання, що частково виводить суб'єкта з ладу.

Газ CS зазвичай вважається не смертельним.

Вперше він був синтезований двома американцями, Беном Корсоном і Роджером Стоутоном у коледжі Міддлбері в 1928 році, а назва хімічної речовини походить від перших літер прізвищ учених.

CS-газ був розроблений і таємно випробуваний в Портон-Даун у Вілтширі, Великобританія, в 1950-х і 1960-х роках. Спочатку CS використовували на тваринах, а потім на добровольцях британської армії.

Має широке застосування у світі для боротьби з масовими заворушеннями.



Адамсид

**Адамсид (DM)** відноситься до групи бойових отруйних речовин, відомих як блювотні чи чхальні гази.

Адамсид зазвичай розпорошується у вигляді аерозолю і вражає верхні дихальні шляхи.

Застосовувався як засіб для придушення заворушень. Ефекти аналогічні

ефектам, які викликаються типовими засобами боротьби з масовими заворушеннями (наприклад, CS), але вони проявляються повільніше, і довше за тривалістю, часто 12 і більше годин. Після латентного періоду в 5-10 хвилин розвивається подразнення очей, легень і слизових оболонок, що супроводжується головним болем, нудотою та сильним блюванням.

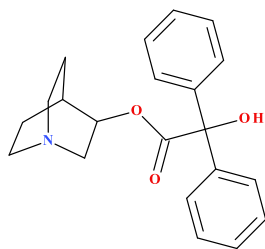
У Сполучених Штатах адамсид був використаний проти демонстрації у Вашингтоні у 1932 році, що, як повідомляється,

призвело до загибелі та серйозних травм кількох дітей, які супроводжували своїх батьків на протестах. Також є дані про використаний під час війни у В'єтнамі.

В 2003 році Північна Корея виробляла адамсит на своєму хімічному комплексі Аодзі-рі для накопичення запасів.

DM імовірно використовувався венесуельською владою під час венесуельських протестів 2014–2017 років.

### 3.3.6. Характеристика психотоміметичних ОР



Хінукліділ-3-бензилат (BZ)

Хінукліділ-3-бензилат (BZ) - є психотропною бойовою отруйною речовиною. Діє близько 70-80 годин при прийомі перорально 1 мг.

Гострий психоз, який викликає BZ, має симптоматику, аналогічну іншим холінолітичним речовинам центральної дії (втрата орієнтації, загрозливі галюцинації, амнестичні явища тощо).

При окисненні BZ можна синтезувати N-оксид, який має холінергічну дію, але не має психотропних властивостей.

Застосування хімічних засобів боротьби з заворушеннями та «як засіб ведення війни» заборонено Конвенцією про хімічну зброю (стаття 1, пункт 5) та Женевським протоколом 1925 року. 27 вересня 2017 року РФ офіційно повністю знищила всю свою хімічну зброю. Однак відомі випадки застосування російськими окупантами гранат сльозогінної дії К-51 під час боїв за термінали Донецького аеропорту в 2015 році. Гранати К-51 також були застосовані 24 вересня 2022 року на херсонському напрямку.

The Guardian зазначила, що офіційний Лондон висуває припущення, що РФ може підступно сфабрикувати привід для застосування хімічної зброї у війні з Україною, оскільки план окупувати країну за кілька днів повністю провалився.

**Питання для самостійної роботи з теми:**

**«Бойові отруйні речовини, та їх біологічна дія»**

1. Охарактеризуйте поняття хімічна зброя.
2. Наведіть класифікацію хімічної зброї.
3. Опишіть особливості вражаючої дії хімічної зброї.
4. Охарактеризуйте специфічні особливості отруйних речовин.
5. Дайте характеристику отруйним речовинам нервово-паралітичної дії.
6. Опишіть дію отруйних речовин шкірноаривної дії.
7. Охарактеризуйте групу ОР загальноотруйної дії.
8. Наведіть приклади ОР задушливої дії.
9. Охарактеризуйте групу ОР подразнюючої дії.
10. Опишіть психотоміметичні ОР.

Частина 4

**Біологічно активні  
речовини різних класів  
органічних сполук**

## Глава 1

# БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ АЛІФАТИЧНОГО ТА АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

## 1.1. Біологічно активні похідні вуглеводнів

### *1.1.1. Біологічно активні речовини алканів*

Ациклічні алкани зустрічаються у природі достатньо рідко. Деякі метаногенні археї, зокрема у кишечнику корів, відповідальні за частину метану який потрапляє в атмосферу Землі. Деякі види бактерій можуть метаболізувати алкани, зазвичай вони віддають перевагу вуглеводням, які містять в своєму складі парну кількість атомів Карбону, оскільки це пов'язано з включення в механізми метаболічних перетворень жирних кислот та синтезу ацетил-КоА. Велика рогата худоба та інших травоядні тварини можуть виділяти метан від 100 до 180 літрів на день. Процеси метаноутворення також відбуваються і в кишківнику термітів. Археї, які живуть в кишківнику людини також причетні до утворення найпростіших алканів у кишківнику людини. Отже, метаногенні археї знаходяться в кінці циклу колообігу Карбону, коли Карбон вивільняється назад в атмосферу після того, як був зафіксований у результаті фотосинтезу. Ймовірно, аналогічно формувалися і наші нинішні родовища природного газу.

Алкани також грають певну роль, хоч і незначну, у біології трьох еукаріотичних груп організмів: грибів, рослин та тварин. Деякі спеціалізовані дріжджі, наприклад *Candida tropicalis*, *Pichia sp.*, *Rhodotorula sp.*, можуть використовувати алкани як джерело Карбону або енергії. Гриб *Amorphotheca resinae* може метаболізувати лінійні алкани з довгим ланцюгом і часто є причиною ряду проблем і авіакатастроф в тропічних країнах, оскільки використовуючи авіаційне паливо як



джерело живлення, гриб росте в середині паливного баку і в любий момент може потрапити в паливну систему і перекрити подачу пального до двигуна.

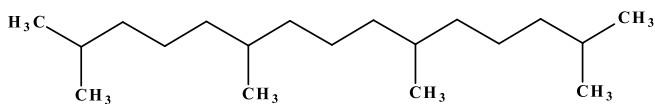
У рослин лінійні довголанцюгові алкани виявлені в рослинній кутикулі та епікутикулярному воску багатьох видів. Вони захищають рослину від перегрівання, втрати вологи, запобігають вимиванню важливих мінералів і виконують захисну функцію по відношенню до бактерій, грибків та шкідливих комах. Карбонові ланцюги алканів, які зустрічаються у рослинах зазвичай непарні, довжиною від 27 до 33 атомів Карбону і утворюються в рослинах шляхом декарбоксілювання жирних кислот з парною кількістю атомів Карбону.

Більш леткі алкани з коротким ланцюгом також виробляються тканинами рослин. Сосна Джеффри (*Pinus jeffreyi*) відома тим, що в її смолі утворюється виключно високий рівень н-гептану, тому її дистилят був позначений як нульова точка для октанового числа.

Давно відомо, що квіткові аромати містять в своєму складі леткі алкани, а н-нонан є важливим компонентом аромату деяких троянд. Ряд рослин виділяють в атмосферу такі алкани, як етан, пентан і гексан.

Харчові рослинні олії також містять в своєму складі невеликі фракції біогенних алканів з широким спектром карбонових чисел, в основному від 8 до 35, зазвичай з піком в діапазоні від 20 до 30, з концентраціями до десятків міліграмів на кілограм олії.

Алкани містяться також і в продуктах тваринного походження, хоча вони менш важливі, ніж ненасичені вуглеводні. Одним з прикладів є жир печінки акули, яка містить приблизно 14 % пристану (2,6,10,14-тетраметилпентадекан,  $C_{19}H_{40}$ ).



#### Пристан

В лабораторних умовах виявлено що пристан викликає автоімунні захворювання у гризунів. Також використовується в дослідженнях для розуміння патогенезу ревматоїдного артриту та вовчаку.

Крім цього пристан застосовується як мастило, трансформаторне масло, імунологічний ад'ювант, антикорозійний агент, біологічний

маркер, індуктор плазмоцитоми та у виробництві моноклональних антитіл. Біосинтетично пристан отримують з фітолу і використовують як біомаркер у дослідженнях нафти.

У деяких видів жуків, наприклад *Xylotrechus colonus*, зустрічаються пентакозан ( $C_{25}H_{52}$ ), 3-метилпентакозан ( $C_{26}H_{54}$ ) і 9-метилпентакозан ( $C_{26}H_{54}$ ), які виконують роль феромонів, які передаються при контакті з тілом. У мухи цеце (*Glossina morsitans*) феромон складається з чотирьох алканів: 2-метилгептадекан ( $C_{18}H_{38}$ ), 17,21-диметилгептатриаконтан ( $C_{39}H_{80}$ ), 15,19-диметилгептатриаконтан, 15,19,23-триметилгептатриаконтан ( $C_{40}H_{82}$ ) і діє як запах на великих відстанях. Медоносні бджоли також виробляють і виділяють два алкани – трикозан і пентакозан.

Відомо екологічний зв'язок між піщаною бджолою (*Andrena nigroaenea*) і ранньою орхідеєю-павуком (*Ophrys sphegodes*), запилення якої залежить від першої. Піщані бджоли використовують феромони, щоб визначити собі пару. Самки виділяють суміш трикозану ( $C_{23}H_{48}$ ), пентакозану ( $C_{25}H_{52}$ ) та гептакозану ( $C_{27}H_{56}$ ) у співвідношенні 3:3:1, що і приваблює самців. Орхідея користується цим і частини її квітки не тільки нагадують зовнішній вигляд піщаних бджіл, але також виробляють велику кількість трьох алканів у тому ж співвідношенні, що самки піщаних бджіл. В результаті численні самці летять до своєї уявної партнерки і в результаті переносять пилок.

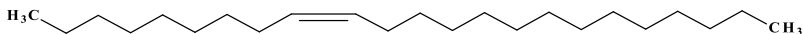
Окремо слід виділити **озокерит**, як суміш вищих алканів. Це природна суміш твердих вуглеводнів парафінового ряду з рідкими нафтовими маслами і смолистими речовинами. Дуже велику роль у ньому відіграють церезини (алкани від  $C_{37}H_{76}$  до  $C_{53}H_{108}$ ).

В кінці 18 — на початку 19 століть озокерит використовувався місцевим населенням для освітлення приміщень. Центром видобутку на території України став район міста Борислава.

Зараз озокерит використовується в радіо- та електротехніці як електроізоляційний матеріал, в хімічній промисловості при виробництві лаків, в медицині для виготовлення вазеліну, мазей, кремів та ін., а також для теплоікування (озокеритолікування).

### 1.1.2. Біологічно активні похідні алкенів

У природі ациклічні алкени зустрічаються дуже рідко. Найпростіший представник цього класу органічних сполук – етен ( $C_2H_4$ ) – є гормоном для рослин і у незначній кількості в них біосинтезується.

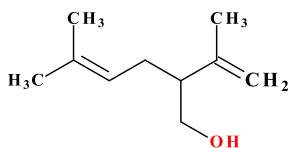


Мускалур

Один з небагатьох природних алкенів - **мускалур** (*цис*-трикоз-9-ен) є статевим атрактантом самки домашньої мухи (*Musca domestica*).

Нижчі алкени у високих концентраціях мають наркотичний ефект. Вищі алкени можуть викликати судоми та подразнення слизових оболонок дихальних шляхів. Етен – викликає наркоз, має подразнюючу і мутагенну дію. Пропен – викликає наркоз (сильніше, ніж етилен), має загальнотоксичну та мутагенну дію. Бут-2-ен – викликає наркоз і має подразнюючу дію.

Відомо велика кількість аліфатичних сполук різних класів, які містять в своєму складі енову чп полієнову системи. До таких сполук відносяться і терпеноїди.

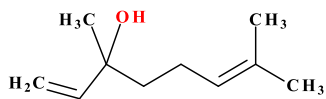


Лавандулол

**Лавандулол** - це монотерпеновий спирт, що міститься в різних ефірних оліях, таких як масло лаванди. (*R*) -енантіомер є натуральним і має аромат, що описується як «слабкий квітковий, трав'яний запах із злегка лимонним, свіжим цитрусово-фруктовим відтінком». (*S*)-енантіомер має

лише слабкий запах. Лавандулол та його складні ефіри використовуються у парфумерній промисловості. Деякі похідні ідентифіковані як феромони комах.

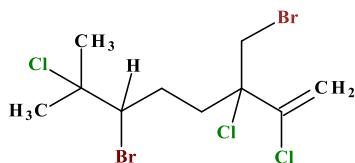
(*S*)-ліналоол зустрічається, наприклад, як основний компонент ефірних масел коріандру (*Coriandrum sativum*), цимбопогону (*Symbopogon martini var. martini*) і солодкого апельсина (*Citrus sinensis*). (*R*)-ліналоол присутній, серед іншого, в лаванді (*Lavandula officinalis*), лаврі благородному (*Laurus nobilis*) і базиліці солодкому (*Ocimum basilicum*). (*S*)-(+)-ліналоол сприймається як солодкий, квітковий (поріг запаху 7,4 частин на мільярд), а (*R*)-форма як більш дерев'яний і лавандовий (поріг запаху 0,8 частин на мільярд). Ліналоол



Ліналоол

використовується як ароматизатор у 60-80 % парфумованих засобів гігієни та засобів для чищення, включаючи мило, миючі засоби, шампуні та лосьйони. Має протимікробні та протигрибкові властивості.

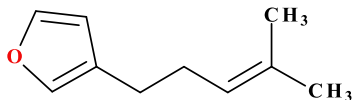
Крім того, ліналоол використовується як інсектицид проти бліх, плодових мух і тарганів.



Галомон

Його потенційне використання як протипухлинного агента.

**Галомон** є полігалогенованим монотерпеном, вперше виділеним з морських червоних водоростей *Portieria hornemannii*. Галомон привернув дослідницький інтерес через його селективну цитотоксичність, що передбачає

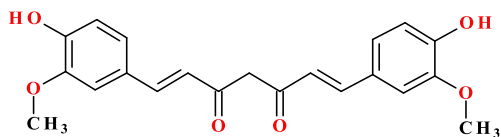


Перілен

**Перілен** є природним монотерпеном, що містить в своєму складі фуранове кільце. Є компонентом ефірної олії, отриманого шляхом екстракції листя *Perilla frutescens*.

Виявлено, що перілен викликає чіткі електрофізіологічні реакції в усиках яблуневого довгоносика. Було висловлено припущення, що перілен є одним з декількох терпенових вуглеводнів в еманційному букеті бутонів яблуні, який може використовуватися дорослими довгоносиками в якості хімічних сигналів для пошуку господаря.

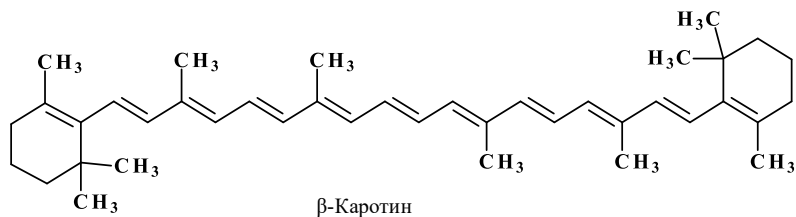
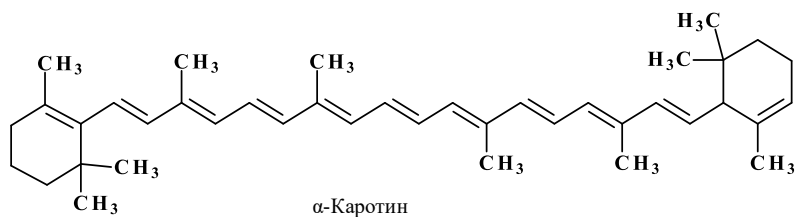
Полієнові системи часто обумовлюють забарвлення речовин, і продуктів, до яких вони входять. Наприклад, жовтий колір куркуми забезпечує куркумін, а колір моркви і томатів – каротини і лікопен відповідно.



Куркумін

**Куркумін** – основний куркуміноїд, що входить до складу кореня куркуми. Використовується як харчовий барвник, Куркумін міститься у складі БАД та продається як БАД у чистому вигляді. В альтернативній медицині він пропонується як ліки від багатьох хвороб, але реального клінічного ефекту не має - ця речовина практично не засвоюється в ШКТ.

**Каротин** (від лат. *carota* "морква") - жовто-жовтогарячий пігмент, ненасичений вуглеводень з групи каротиноїдів. Міститься у листі всіх рослин, а також у корені моркви, плодах шипшини та ін. Є провітаміном вітаміну А. Зареєстрований як харчова добавка E160a. Складається із двох ізомерів –  $\alpha$ -каротину та  $\beta$ -каротину.

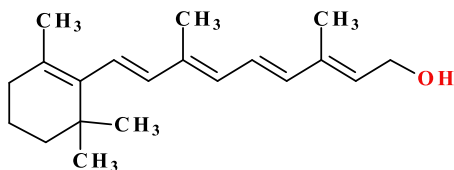


$\beta$ -Каротин є попередником вітаміну А і є сильним антиоксидантом. Також ця речовина має імуностимулюючу та адаптогенну дію

Незважаючи на те, що каротин може бути отриманий за допомогою хімічного синтезу, його добувають з природної сировини. Саме він забезпечує колір фанти. Як джерела каротину використовують рослини (наприклад, гарбуз, морква), бактерії (деякі штами стафілококів), водорості та гриби з високим вмістом цільової речовини.

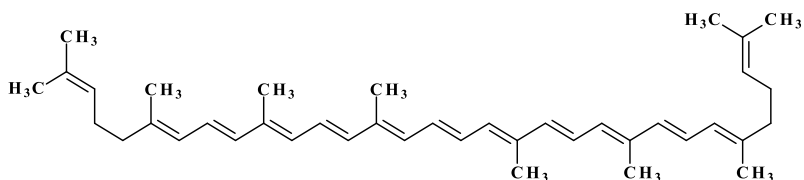
Природними джерелами каротину є гарбуз, морква, зелена цибуля, шавель, шпинат, латук, салат, салат романо, капуста кейл,

помідори, червоний перець, брокколи, грейпфрути, сливи, персики, дині, абрикоси, хурма, агрус, чорниця, чорна смородина.



Ретинол

**Ретинол (вітамін А)** - жиророзчинний вітамін, антиоксидант. У чистому вигляді нестабільний, зустрічається як у рослинних продуктах, так і в тваринних джерелах, тому виробляється і використовується у вигляді ретинолу ацетату і ретинолу пальмітату. Необхідний для нормального функціонування зору, шкіри, волосся та росту кісток, нормальної роботи імунної системи тощо. Вважається, що у високих дозах має тератогенну дію.

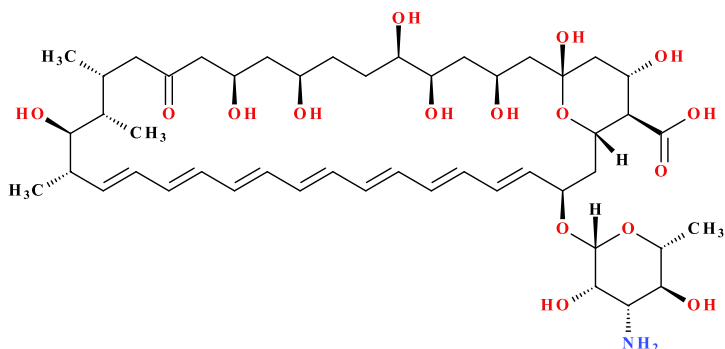


Лікопен

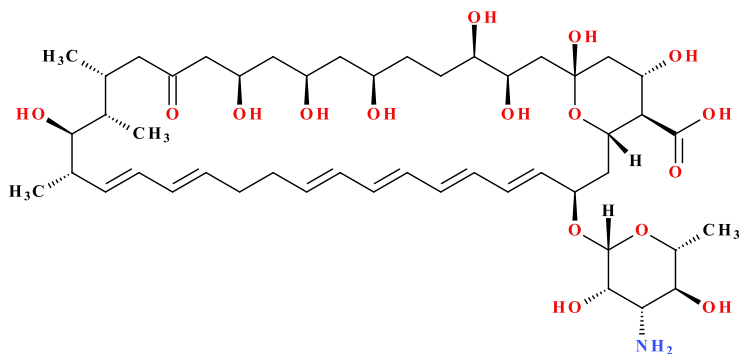
Лікопен — пігмент з групи каротиноїдів, антиоксидант. Встановлено, що для людей з високим показником лікопену в крові ризик захворювань на деякі види раку та серцево-судинні захворювання знижується. Найкраще лікопен засвоюється з термічно оброблених продуктів: томатний сік, соуси та кетчуп є кориснішими, ніж салат із помідорів. Схожими властивостями наділені: рожевий грейпфрут, кавун, гострий червоний перець, папая.

Полієнові антибіотики, є класом протимікробних полієнових сполук, націлених на знищення грибків. Ці полієнові антимікотики зазвичай отримують з деяких видів бактерій *Streptomyces*. Раніше вважалося, що полієни зв'язуються з ергостеролом у клітинній мембрані грибів і, таким чином, послаблюють її та викликають витік іонів  $K^+$  та  $Na^+$ , що може сприяти загибелі грибкових клітин. Однак більш докладні

дослідження властивостей полієнів поставили під сумнів цю модель, припускаючи, що натомість полієни екстрагують ергостерол безпосередньо з клітинної мембрани, тим самим порушуючи багато клітинних функцій, що виконуються ергостеролами. Прикладами полієнових антимікотиків є амфотерицин В, ністатин і натаміцин. Вони є представниками макролідів.



Амфотерицин В

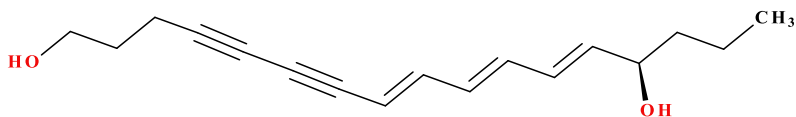


Ністатин

### 1.1.3. Біологічно активні похідні алкінів

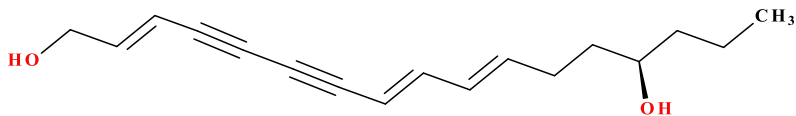
За останні два століття було виявлено та описано понад тисячу похідних ацетилену, що зустрічаються в природі. Поліїни, були виділені з різних видів рослин, вищих грибів, бактерій, морських губок і коралів.. Діїни і тріїни, типу  $RC\equiv C-C\equiv CR'$  і  $RC\equiv C-C\equiv C-C\equiv CR'$  відповідно,

зустрічаються у деяких рослинах (*Ichthyothere*, *Chrysanthemum*, *Cicuta*, *Oenanthe* та інші представники родин *Asteraceae* та *Apiaceae*). Деякими прикладами є цикутоксин, енантотоксин та фалькаринол (каротатоксин).



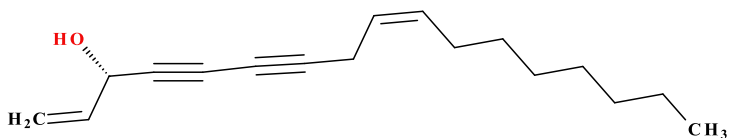
цикутоксин

**Цикутоксин** виробляється декількома рослинами сімейства *Apiaceae*, включаючи боліголов водяний (види *Cicuta*) і лободу водяну (*Oenanthe crocata*). Викликає смерть від паралічу дихання внаслідок ураження центральної нервової системи. Це потужний неконкурентний антагоніст рецептора  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). При отруєнні цикутоксин швидко викликає симптоми нудоти, блювоти та болю у животі, зазвичай протягом 60 хвилин після прийому внутрішньо. Це може призвести до тремору, судом та смерті (ЛД<sub>50</sub> ~9 мг/кг для мишей).



Енантотоксин

**Енантотоксин** також виділено з боліголов водяного (*Oenanthe crocata*) та інших рослин роду *Oenanthe*. Він структурно тісно пов'язаний з токсинами цикутоксином і каротатоксину. Концентрація енантотоксину в рослинах залежить від сезонних змін та географічного положення, найбільша його концентрація припадає на кінець зими та ранню весну. Хоча енантотоксин надзвичайно небезпечний і токсичний (ЛД<sub>50</sub> = 0,58 мг/кг для мишей), було проведено безліч тематичних досліджень, що документують загальні симптоми, включаючи судоми, нудоту, діарею, тахікардію, порушення дихання та серцеву аритмію.

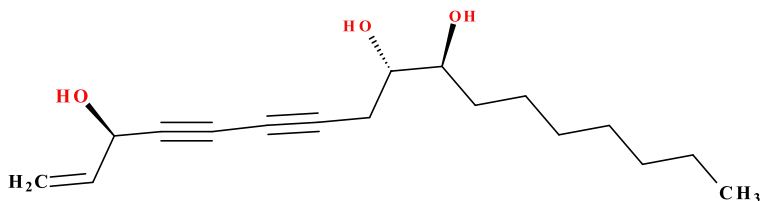




### Фалькаринол

**Фалькаринол** (також відомий як каротоксин або панаксинол) є природним пестицидом, що міститься в моркві (*Daucus carota*), червоному женьшені (*Panax ginseng*) і плющі (*Hedera hibernica*). У моркві він зустрічається у концентрації приблизно 2 мг/кг. Як токсин він захищає коріння від грибкових захворювань. Йому також приписують можливість запобігання раку товстої кишки.

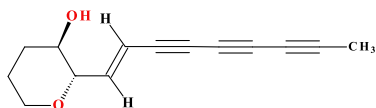
Фалкаринол може викликати алергічні реакції та контактний дерматит. Було показано, що він діє як ковалентний зворотний агоніст каннабіноїдних рецепторів типу 1 і блокує ефект анандаміду в кератиноцитах, що призводить до проалергічних ефектів у шкірі людини. Нормальне споживання моркви не викликає токсичної дії у людини.



Панакситриол

Панакситриол також є поліїновим спиртом, який було виявлено в складі женьшеню.

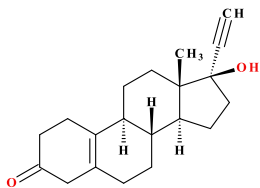
**Іхтіотерол** міститься в листі і квітках декількох рослин у Південній та Центральній Америці. Ці рослинні джерела та їх екстракти відомі своєю токсичною дією на рибу і вже давно використовуються різними місцевими племенами в нижньому басейні Амазонки для риболовлі.



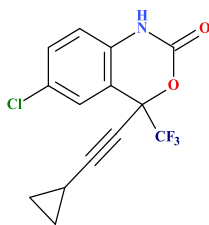
Іхтіотерол

Назва роду *Ichthyothere*, представники якого містять помітну кількість токсину іхтіотеролу у своєму листі, дослівно перекладається як риб'яча отрута. Він настільки

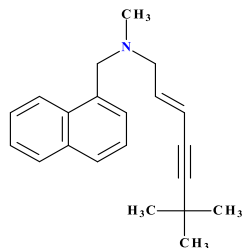
токсичний, що риба вистрибуватиме з води, якщо використовувати як приманку листя *Ichthyothere terminalis*. Ця хімічна речовина також міститься в листі та квітках *Dahlia coccinea*.



Норетінодрел



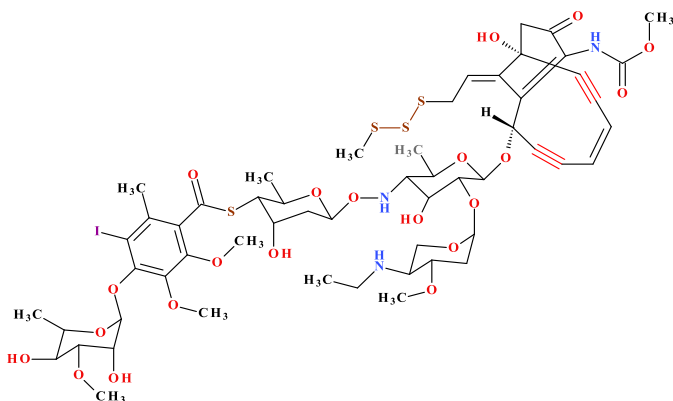
Ефавіренз



Тербінафін

Алкіновий фрагмент зустрічаються в деяких фармацевтичних препаратах, включаючи протизаплідний **норетінодрел**, антиретровірусний **ефавіренз** і протигрибковий **тербінафін**.

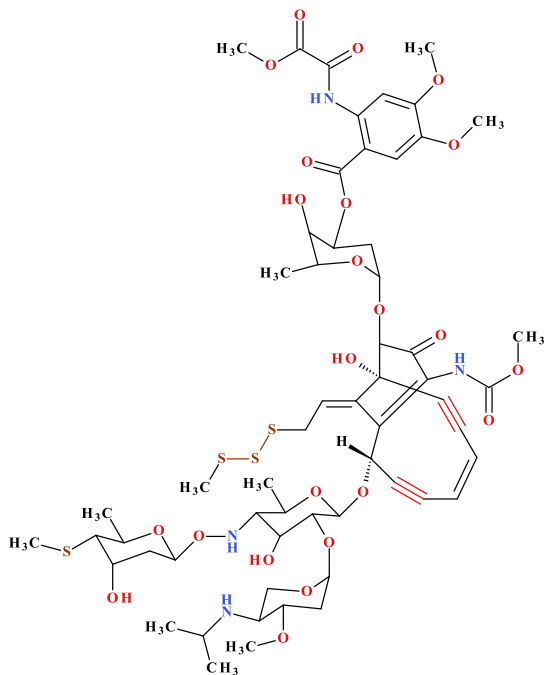
Молекули, які називають ендїїнами, мають кільце, що містить алкеновий фрагмент («єн») між двома алкіновими групами («дїїн»).



Калїхеаміцин

Вони є хромопротеїновими ендїїновими протипухлинними антибіотиками бактеріального походження. Наприклад **каліхеаміцин**, є одним із найагресивніших відомих протипухлинних препаратів настільки, що ендїїнову субодиночку іноді називають «бооголовкою».

**Еспераміцин А1** є найбільш добре вивченою сполукою цього класу. Кисень і активні поглиначі радикалів не мають значного впливу на розрив ланцюга ДНК еспераміцином, але розщеплення ДНК їм значно прискорюється в присутності тіолових сполук.



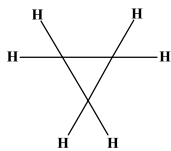
Еспераміцин А1

Енендіїни піддаються перегрупуванню за допомогою циклізації Бергмана з утворенням високореакційноздатних проміжних радикалів, які атакують ДНК усередині пухлини. Переважні місця розривання еспераміцином ДНК знаходяться на залишках тимідину, в той час як каліхеаміцин прододить розрив ДНК на залишках цитидину.

## 1.2. Біологічно активні сполуки - похідні аліциклічних речовин

### 1.2.1. Похідні циклопропану

Карбоциклічні фрагменти молекул достатньо часто зустрічаються в складі біологічно активних сполук як природного, так і синтетичного походження. Розглянемо деякі із них.

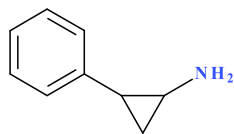


Циклопропан

**Циклопропан** є відносно сильнодіючим, не подразнюючим та приємно пахнучим анестезуючим агентом з мінімальною альвеолярною концентрацією 17,5 % та коефіцієнтом розподілу кров/газ 0,55. Однак після завершення тривалої анестезії у пацієнтів може раптово знизитися артеріальний тиск, що може

привести до серцевої аритмії: реакція, відома як циклопропановий шок. З цієї причини, а також через його високу вартість і вибухонебезпечність останнім часом він використовувався тільки для індукції анестезії і не є доступний для клінічного застосування з середини 1980-х років.

Багато біомолекул і фармацевтичних препаратів мають циклопропанове кільце. Відомим прикладом є аміноциклопропанкарбонова кислота, яка є попередником етилену, рослинного гормону. Піретроїди є основою багатьох інсектицидів. Відомо кілька циклопропанових жирних кислот.



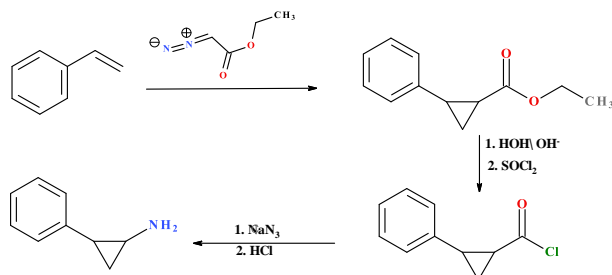
Транілципромін

**Транілципромін** є інгібітором моноаміноксидази. Більш конкретно, транілципромін діє як неселективний та незворотний інгібітор ферменту моноаміно-оксидази (MAO). Він використовується як антидепресант і анксиолітик при клінічному лікуванні афективних і тривожних розладів відповідно.

Він також може діяти як інгібітор зворотного захоплення норадреналіну у вищих терапевтичних дозах. Порівняно з амфетаміном транілципромін виявляє низьку активність як агента, що вивільняє дофамін, з ще більш слабкою ефективністю щодо вивільнення норадреналіну та серотоніну. Транілципромін досягає максимальної концентрації в крові ( $t_{max}$ ) протягом 1-2 годин. Хоча його період напіввиведення становить близько

2 годин, його фармакодинамічні ефекти тривають від кількох днів до тижнів через незворотне інгібування MAO.

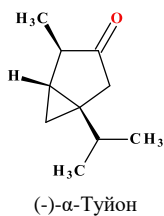
Синтез транліципроміну здійснюється за наступною схемою:



На першій стадії в результаті взаємодії стирену з етиловим естером азоцтової кислоти утворюється етил 2-фенілциклопропенкарбоксилат, який після гідролізу та наступної взаємодії з тіоніл хлоридом приводить до утворення 2-фенілциклопропенкарбоніл хлориду. Останній вводять в реакцію з натрій азидом і перегруповують в умовах реакції Курціуса до 2-фенілциклопропіламіну (транліципроміну).

**Туйон** є кетоном і монотерпеном, який зустрічається переважно у двох епімерних формах: (-)- $\alpha$ -туйон та (+)- $\beta$ -туйон.

Він найбільш відомий як складова алкогольного напою абсент.

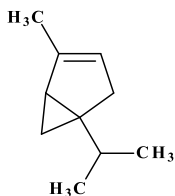


Грунтуючись на дослідженнях, у яких розглядалася лише молекулярна форма, протягом багатьох років вважалося, що туйон діє на канабіноїдні рецептори. Проте з того часу це виявилось хибним судженням. Туйон є конкурентним антагоністом рецепторів ГАМК А. Інгібуючи активацію рецепторів ГАМК, нейрони можуть легше активуватися, що може викликати м'язові спазми і судоми.

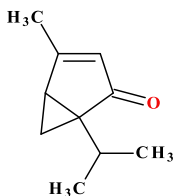
Середня летальна доза (LD<sub>50</sub>  $\alpha$ -туйону, більш активного з двох ізомерів, для мишей становить близько 45 мг/кг. У мишей, які зазнали впливу вищої дози, виникають судоми, які призводять до смерті протягом 1 хвилини. Туйон є токсичним для клітин мозку, нирок та печінки при використанні в надто високій дозі.

Рослини, що містять туйон, такі як туя західна (*Thuja occidentalis*), використовуються у фітотерапії, в основному через їх стимулюючу дію на імунну систему. Побічні ефекти ефірної олії цієї

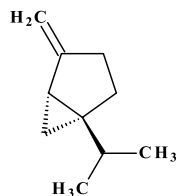
рослини включають тривогу, безсоння та судоми, що підтверджує вплив туйону на центральну нервову систему.



Туйєн



Умбелулон

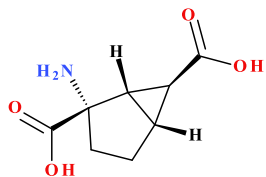


Сабієн

**Туйєн** міститься в ефірних оліях різних рослин і надає гостроті смаку деяких трав, таких як чабер садовий (*Satureja hortensis*).

**Умбелулон** міститься в листках дерева *Umbellularia californica*, іноді відомого як «дерево головного болю».

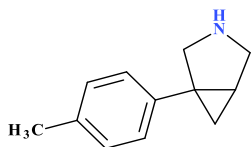
**Сабієн** виділяють з ефірних масел різних рослин, у тому числі майорану, кам'яного дуба (*Quercus ilex*) і ялини звичайної (*Picea abies*). Сабієн є однією з хімічних сполук, що надають гостроті чорному перцю, і є основним компонентом олії з насіння моркви. Він також зустрічається в олії чайного дерева в низькій концентрації та також присутній в ефірному маслі, отриманому з мускатного горіха (*Myristica*), і лавра благородного (*Laurus nobilis*).



Еглумегад

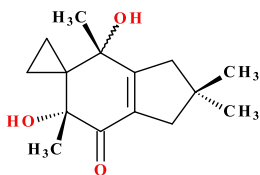
**Еглумегад** - це дослідний препарат, розроблений *Eli Lilly and Company*, який вивчається на предмет його потенціалу в лікуванні тривоги та наркоманії. В експериментах на мишах було виявлено, що еглумегад так само ефективний, як і діазепам для лікування симптомів тривоги

в декількох стандартних тестах, але не викликає будь-яких негативних побічних ефектів діазепаму, таких як седативний ефект і погіршення пам'яті. Випробування на людях підтвердили, що він має анксиолітичну дію без седативного ефекту. Також було виявлено, що еглумегад ефективний у полегшенні симптомів відміни при хронічному вживанні як нікотину, так і морфіну у тварин, а також пригнічує розвиток толерантності до морфіну, що дає надію на те, що цей препарат може бути корисним для лікування наркоманії у людей.

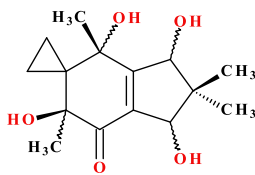


Біцифадін

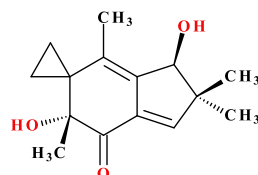
**Біцифадін** - це серотонін-норпінефрин-допаміновий інгібітор зворотного захоплення, Біцифадін має неопіодний механізм лікування болю, який повинен мати менший потенціал зловживання, ніж опіодні препарати, і меншу схильність викликати виразку шлунка.



Ілудин А

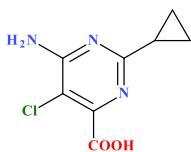


Ілудин В



Ілудин М

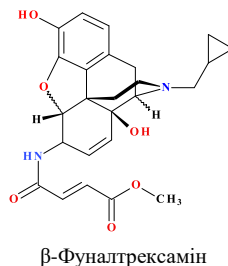
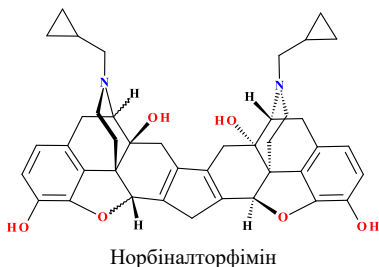
**Ілудини** відносяться сесквітерпенів і є протипухлинними антибіотиками, що продукуються деякими грибами. У своїй ізольованій формі ілудини виявляють вибіркочну токсичність щодо клітин мієлоцитарного лейкозу та інших карцином. Активні метаболіти ілудинів ушкоджують ДНК за ще не визначеним механізмом. Показано що пошкодження ДНК, викликані ілудинами, ігноруються системами репарації, якщо тільки пошкодження не виникають у комплексах із зупиненою реплікацією або транскрипцією.



Аміноциклопірахлор

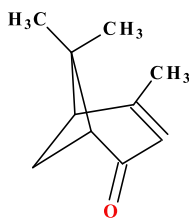
Аміноциклопірахлор є селективним низькотоксичним гербіцидом до- та післясходової дії. Використовується для боротьби з широколистяними бур'янами, деревними рослинами, ліанами та травами на ділянках не харчового призначення, таких як землі загального користування, національні резервати дикої природи, рекреаційні території, газони, поля для гольфу та дернові господарства.

**Норбіналторфімін** є один з небагатьох доступних антагоністів опіодів, що володіє високою селективністю щодо κ-опіодних рецепторів і блокує цей рецептор, не впливаючи на μ- або δ-опіодні рецептори, хоча він має меншу селективність *in vivo*, ніж коли використовується в ізольованих тканинах.

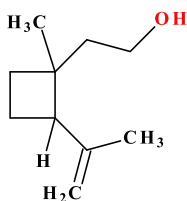


**$\beta$ -Фуналтрексамін** є незворотним (ковалентно зв'язуючий) опіоїдним антагоністом, який був використаний для створення першої кристалічної структури  $\mu$ -опіоїдного рецептора. Хімічно це похідне налтрексону з метилфумарамідною групою у 6-му положенні системи.

### 1.2.2. Похідні циклобутану



Вербенон



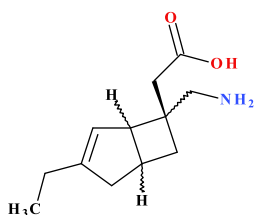
Грандизол

**Вербенон** - природний терпеноїд, що міститься в різних рослинах. Хімічна речовина має приємний характерний запах. Крім того, що він та його аналоги є феромонами комах. Вербенон відіграє важливу роль у боротьбі з жуками-короїдами, такими як жук гірської сосни та жук-короїд південної сосни. Через приємний аромат, вербенон (або ефірні олії з високим вмістом вербенону) використовують в парфумерії, ароматерапії, трав'яному чаї, спеціях і лікувальних травах. L-Ізомер знайшов використання як засіб від кашлю під назвою лівовербенон.

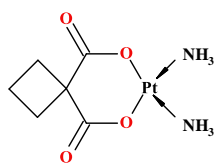
**Грандизол** – монотерпен, що містить циклобутанове кільце, спиртову групу, алкенову групу та два хіральні центри. Він є феромоном, насамперед як сексуальний атрактант бавовняного довгоносика (*Anthonomus grandis*). Бавовняний довгоносик є сільськогосподарським шкідником, який може завдати значної економічної шкоди. Грандизол є основним компонентом суміші, відомої



як гранлюр, яка використовується для захисту посівів бавовни від довгоносика.



Мирогабалін



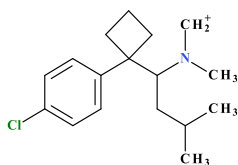
Карбоплатин

**Мирогабалін** (торгова марка **Tarlige**) є габепентиноїдом. Він зв'язується з  $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціалзалежних кальціє-вих каналів, але зі значно більшою активністю, ніж прегабалін. Препарат був схвалений для лікування невропатичного болю та постгерпетичної невралгії в Японії у січні 2019 року.

**Карбоплатин** є хіміотерапевтичним препаратом, що використовується для лікування раку яєчників, легень, раку голови та шиї, раку головного мозку та нейробластоми. Загальні побічні ефекти включають низький рівень клітин крові, нудоту та проблеми з електролітами. Інші сер-

йозні побічні ефекти включають алергічні реакції та підвищений ризик розвитку іншого раку в майбутньому.

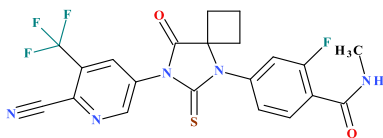
Карбоплатин був запатентований у 1972 р. та схвалений для медичного застосування у 1989 р. Він включений до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.



Сибутрамін

**Сибутрамін**, який раніше продавався, зокрема, під торговою маркою **Meridia**, є засобом для придушення апетиту, виробництво якого було припинено наразі в багатьох країнах. До 2010 року він широко продавався і призначався як доповнення до лікування ожиріння поряд з дієтою та фізичними вправами, але розвиток серцево-судинних захворювань та підвищення

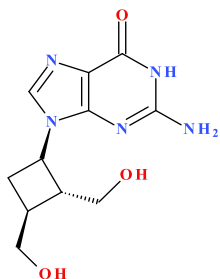
частоти інсультів вплинули на відмову від препарату в декількох країнах і регіонах, включаючи Австралію, Канаду, Китай, Європейський Союз, Гонконг, Індію, Мексику, Нову Зеландію, Філіппіни, Таїланд, Великобританію та Сполучені Штати. Проте препарат залишається доступним ще у деяких країнах.



Апалутамід

**Апалутамід**, що продається під торговою маркою **Erleada**, є нестероїдним антиандрогенним препаратом, який використовується при лікуванні раку передміхурової залози. Він показаний

для використання у поєднанні з кастрацією при лікуванні неметастатичного резистентного до кастрації раку простати (NM-CRPC). Препарат має високий потенціал лікарської взаємодії. Апалутамід був вперше описаний у 2007 році та схвалений для лікування раку передміхурової залози у лютому 2018 року. [Це був перший препарат, схвалений спеціально для лікування раку простати (NM-CRPC).

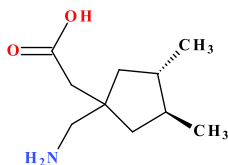


Лобукавір

**Лобукавір** (раніше відомий як BMS-180194, Cyslobut-G) — це противірусний препарат, який проявляє широку дію проти вірусів герпесу, гепатиту В, ВІЛ/СНІДу та цитомегаловірусу. Спочатку він продемонстрував позитивні результати в клінічних випробуваннях на людях проти гепатиту В з мінімальними побічними ефектами, але його подальшу розробку було припинено після виявлення підвищеного

ризику раку, виявленому при тривалому використанні на мишах. Хоча цей канцерогенний ризик присутній в інших противірусних препаратах, таких як зидовудин і ганцикловір, які були схвалені для клінічного застосування, розробка була зупинена виробником **Bristol-Myers Squibb**.

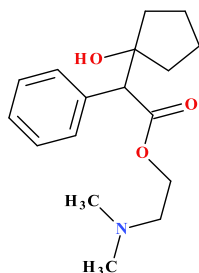
### 1.2.3. Похідні циклопентану



Атагабалін

Серед похідних циклопентану виділимо **атагабалін** (розроблений компанією **Pfizer**) і пов'язаний з габапентином, який аналогічним чином зв'язується з  $\alpha_2\delta$  кальцієвими каналами. Він розроблявся як засіб від безсоння, але дослідження було

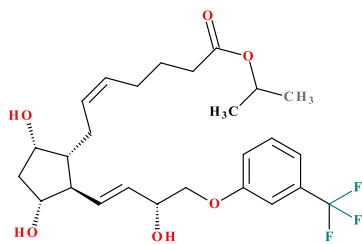
припинено через незадовільні результати випробувань.



Циклопентолат

**Циклопентолат** є мускариновим антагоністом. Він зазвичай використовується як очні краплі під час педіатричних оглядів очей, щоб розширити око і запобігти аккомодатії. Він входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Після інстиляції циклопентолату розширення зіниці (мідріаз) зазвичай триває до 24 годин, тоді як параліч цилиарного м'яза (циклоплегія) зазвичай триває 6-24 години. Протягом цього часу пацієнти можуть бути більш чутливими до світла, ніж

зазвичай, і можуть помітити розмиті близькі об'єкти. Циклопентолат часто вибирають як більш м'який, менш тривалий, альтернативний атропіну, іншого циклоплегічного агента, який діє набагато довше.

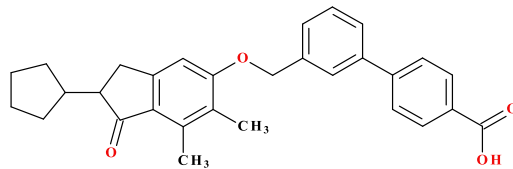


Травопрост

**Травопрост** використовуються для лікування високого очного тиску, включаючи глаукому. Зокрема, він використовується при відкритокутовій глаукомі, коли інших засобів недостатньо. Ефекти зазвичай виявляються на протязі двох годин.

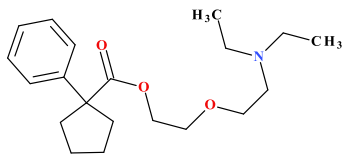
Травопрост був схвалений для медичного застосування у Сполучених Штатах та Європейському Союзі у 2001 році. Він доступний як непатентований препарат у Сполученому Королівстві. У 2017 році зайняв 212-е місце серед найчастіше призначених ліків у Сполучених Штатах з більш ніж двома мільйонами рецептів.

**Біфенілданон** у дослідженнях на тваринах показав антипсихотичний та анксиолітичний ефект і блокував ефекти, викликані галюциногенним препаратом DOB. Тому біфенілданон та інші селективні модулятори mGluR2 були запропоновані як новий клас препаратів для лікування шизофренії, які можуть мати кращі властивості, ніж традиційні антипсихотичні препарати.



Біфенілінданон

**Пентоксиверин** або карбетапентан є протикашльовим засобом зазвичай при застуді. Він продається без рецепта у Сполучених Штатах як **Solutuss** або у поєднанні з іншими ліками, особливо протинабряковими засобами. Одним з таких продуктів є **Certuss**, комбінація гвайфенезину та пентоксиверину.

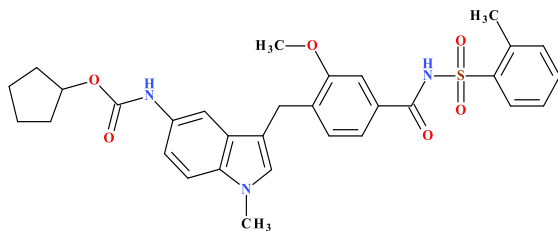


Пентоксиверин

Пентоксиверин пригнічує кашльовий рефлекс у центральній нервовій системі, але точний механізм дії невідомий. Препарат діє як антагоніст мускаринових рецепторів M1 і як агоніст  $\sigma$ 1-рецепторів з  $IC_{50}$  9 нМ. Його антихолінергічні властивості

теоретично можуть впливати на розслаблення легеневих бронхіол та зменшувати вироблення мокротиння.

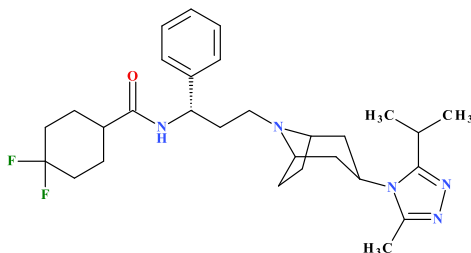
**Зафірлукаст** (торгова марка *Accolate*) є пероральним антагоністом лейкотрієнових рецепторів (LTRA), що використовується для хронічного лікування астми. Хоча зафірлукаст зазвичай добре переноситься, часто виникають біль голови та розлад шлунка. Зафірлукаст, як і інші LTRA, пригнічує імунну систему. Впливаючи на запальні клітини в легенях, зафірлукаст знижує вироблення медіаторів запалення, що беруть участь у патогенезі астми. Зафірлукаст був першим антагоністом цистеїллейкотрієнових рецепторів, схваленим у США. В даний час він схвалений у багатьох інших країнах під іншими товарними знаками.



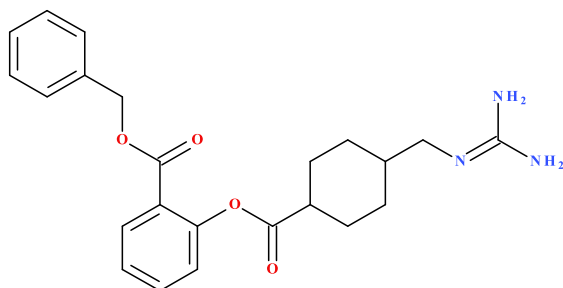
Зафірлукаст

#### 1.2.4. Похідні циклогексану

**Маравірок**, що продається під торговими марками **Selzentry** (США) і **Celsentri** (ЄС), є антиретровірусним препаратом класу антагоністів рецептора CCR5, що використовується для лікування ВІЛ - інфекції. За даними дослідження фази I/II, він також знижував реакцію "трансплантат проти господаря" у пацієнтів, які отримували аlogenну трансплантацію кісткового мозку після лейкемії.



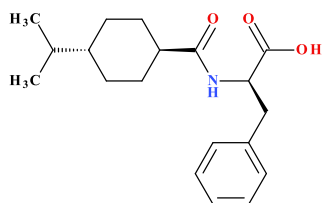
Маравірок



Бенексат

**Бенексат** є противиразковим засобом. Механізм дії бенексату включає стимулювання синтезу простагландинів, секрецію білка та стимуляцію кровотоку в шлунково-кишковому тракті. Станом на початок 2022 року є дозволеним для використання в Японії.

**Натеглілід** (торгова назва **Starlix**) — препарат для лікування цукрового діабету 2 типу, який був розроблений японською компанією **Ajinomoto** і продається швейцарською фармацевтичною компанією **Novartis**.



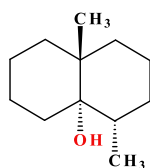
Натеглілід

Натеглілід знижує рівень глюкози в крові, стимулюючи вивільнення інсуліну з підшлункової залози. Це досягається шляхом закриття АТФ-залежних калієвих каналів у мембрані β-клітин, що деполяризує β-клітини і спричиняє відкриття вольтажзалежних кальцієвих каналів, що викликає

секрецію інсуліну.

### 1.2.5. Похідні декаліну

Біциклічні системи типу декаліну найчастіше зустрічаються у складі природних об'єктів.



Геосмін

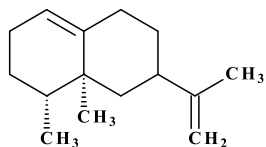
**Геосмін** має виразний земляний або затхлий запах, який легко вловлюється більшістю людей. Поріг виявлення запаху геосміну для людини дуже низький і становить від 0,006 до 0,01 мг на літр води. Геосмін також відповідає за земляний смак червоних буряків і сприяє сильному запаху, який виникає у повітрі, коли йде дощ після посушливої погоди або коли ґрунт порушений.

Геосмін продукується різними ціанобактеріями і нитчастими бактеріями класу *Actinomyces*.

Суспільства, чий запаси води залежать від поверхневих вод, можуть періодично стикатися з неприємною на смак водою, коли різке

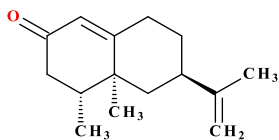
скорочення популяції цих бактерій призводить до звільнення великої кількості геосміну у місцеві водосховища.

Дана сполука представляє також проблему для морської риби, що вирощується в замкнених системах аквакультури, таких як атлантичний лосось. Присутність геосміну у морській воді значно нижча, ніж у прісній воді, тому багато людей вважають прісноводну рибу гіршою на смак у порівнянні з морською рибою. Перед виловом риби, вирощеної в аквакультурі, її поміщають в додаткову систему «доведення» або «очищення», де її не годують протягом декількох днів для видалення неприсмних присмаків (виведення з організму і геосміну в тому числі).



Валенцен

Валенцен – це сесквітерпен, який є ароматичним компонентом citrusових фруктів і ароматизаторів, отриманих з citrusових. Його промислово отримують з апельсинів у Валенсії. Він є попередником нооткатону, який є основним чинником виникнення аромату і смаку грейпфрута, і часто використовується в інсектицидах, засобах особистої гігієни та косметичці.



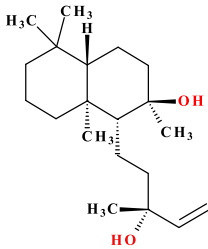
Нооткатон

Нооткатон – це сесквітерпеноїд і кетон, який є найважливішим ароматом грейпфрута. Зазвичай нооткатон отримують з грейпфрута шляхом хімічного або біохімічного окислення валенцену.

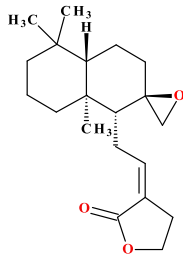
**Склареол** міститься в *Salvia sclarea*, звідки і походить його назва. Це тверда речовина бурштинового кольору із солодким бальзамічним ароматом. Склареол здатний вбивати лейкемічні клітини людини та клітини раку товстої кишки шляхом апоптозу.

**Галанолактон** вперше виділений з імбиру. Він присутній в ацетонових екстрактах імбиру і, мабуть, є антагоністом 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів.

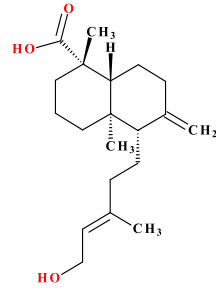
**Ізокупресова кислота** є присутньою в хвої різних хвойних дерев. Викликає аборт у великої рогатої худоби.



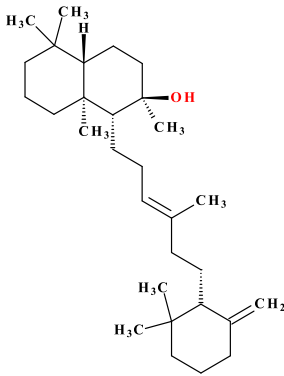
Склареол



Галанолактон



Ізокупресо́ва кислота



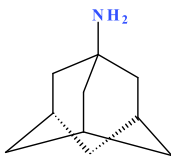
Амбреїн

**Амбреїн** – це тритерпеновий спирт, який є основою складовою амбри, секрету травної системи кашалота. Вважається що він є активним компонентом амбри і відповідає за ефект афродизіаку. Хоча сам по собі амбреїн не має запаху, він служить біологічним попередником для ряду ароматичних похідних, таких як амброксан, і, як вважають, володіє фіксуєчими властивостями для інших ароматизаторів. Було показано, що амбре-

їн діє як знеболуючий засіб та посилює сексуальну поведінку у щурів. Крім передбачуваних ефектів афродизіаку, амбреїн зменшує спонтанні скорочення гладких м'язів у щурів, морських свинок і кроликів.

### 1.2.6. Похідні адамантану

Адамантановий фрагмент також зустрічається в ряді біологічно активних сполук.



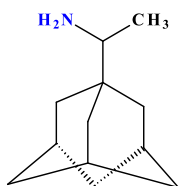
Амантадин

**Амантадин** вперше був використаний для лікування грипу А. Після первинного повідомлення про антивірусні властивості в 1963 році амантадин отримав схвалення для профілактики проти вірусу грипу А в 1976 році. В даний час амантадин більше не рекомендується для лікування грипу А через високий рівень резис-



тентності до амантадину серед циркулюючих вірусів грипу А. У 2017 році препарат з пролонгованим вивільненням був схвалений для лікування леводопа-індукованої дискінезії. Використання препарату приводить до зменшення втоми при розсіяному склерозі та прискорення швидкості функціонального відновлення та пробудження після черепно-мозкової травми.

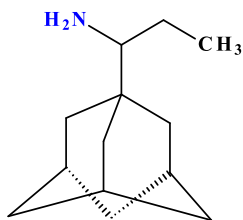
**Ремантадин** є противірусним препаратом для перорального застосування, який використовується для лікування і, в окремих випадках, для запобігання інфекції, викликаній вірусом грипу А. При



Ремантадин

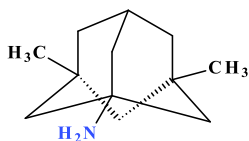
прийомі на протязі одного-двох днів після появи симптомів ремантадин може скоротити тривалість і пом'якшити тяжкість грипу. Встановлено, що ремантадин ефективніший, ніж амантадин, оскільки при його використанні у пацієнта виявляється менше симптомів. Ремантадин був схвалений Управління з санітарного нагляду за

якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) у 1994 р. Протестовані зразки сезонного грипу H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> і пандемічного грипу 2009 показали стійкість до ремантадину, і його більше не рекомендується призначати для лікування грипу.



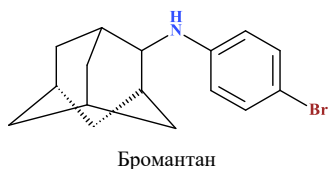
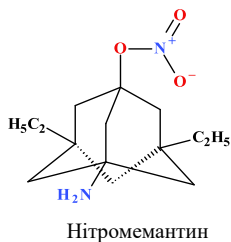
Адапромін

**Адапромін** – противірусний препарат групи адамантану, що застосовують для лікування та профілактика грипу. Він є алкільним аналогом римантадину і подібний до римантадину за своєю противірусною активністю, але має ширший спектр дії, ефективний проти вірусів грипу як типу А, так і типу В.

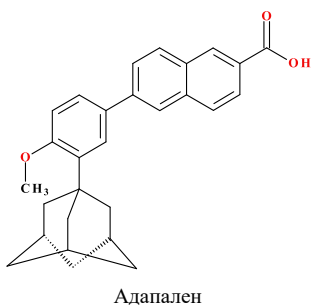


Мемантин

**Мемантин** використовується для уповільнення прогресування хвороби Альцгеймера. Мемантин був схвалений для медичного застосування у Сполучених Штатах у 2003 році. Він доступний у вигляді непатентованих ліків. У 2019 році зайняв 169-е місце серед найчастіше призначених



дофамінергічної і, можливо, серотонінергічної систем нейротрансмітерів, точний механізм його дії невідомий, і він відрізняється за своїми властивостями від типових психостимуляторів, таких як амфетамін. Через свої унікальні властивості бромантан іноді описують як адаптоген та актопротектор.



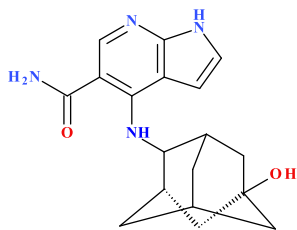
викликає менше подразнення. Завдяки своєму впливу на проліферацію та диференціювання кератиноцитів адапален перевершує третиноїн у лікуванні комедональних вугрів і часто використовується як препарат першої лінії.

ліків у Сполучених Штатах: було виписано понад 3 мільйони рецептів.

**Нітрогемантин** – похідне мемантину, розроблене в 2006 році для лікування хвороби Альцгеймера. Було показано, що він знижує ексайтотоксичність, опосередковану надмірною активацією глутаматергічної системи шляхом блокування рецепторів NMDA.

**Бромантан** є атипичним психостимулюючим та ансіолітичним препаратом сімейства адамантанів, який використовується для лікування неврастенії. Хоча було встановлено, що ефекти бромантану залежать від

**Адапален** є місцевим ретиноїдом третього покоління, який в основному використовується для лікування акне легкого та середнього ступеня тяжкості, а також використовується не за прямим призначенням для лікування фолікулярного кератозу, а також інших шкірних захворювань. Дослідження показали, що адапален так само ефективний, як і інші ретиноїди, але



Пефіцитиніб

**Пефіцитиніб** (торгова назва **Smygraf**) - фармацевтичний препарат, що використовується для лікування ревматоїдного артриту. Він належить до класу препаратів відомих як інгібітори Янус-кінази (інгібітори JAK). Пефіцитиніб був схвалений для використання в Японії у 2019 році.

### 1.3. Біологічно активні речовини функціональних похідних вуглеводнів

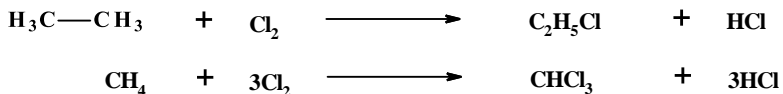
#### 1.3.1. Галогенопохідні аліфатичних вуглеводнів

Вуглеводні, в молекулах яких один або кілька атомів Гідрогену заміщені галогеном, також знаходять застосування у медицині. У молекулах таких сполук може бути присутній будь-який з чотирьох галогенів: флюор, хлор, бром та йод. Іноді вони присутні одночасно, але кожен із них надає свій особливий вплив на хімічні, фізичні та фармакологічні властивості сполук.

Фізіологічна дія галогенопохідних вуглеводнів обумовлена тим, що, розчиняючись у жирах, вони викликають фізичні та колоїдні зміни в ліпідах нервової тканини і тим самим викликають анестезуючу дію. Сила ж їхньої наркотичної дії та токсичність залежать від ступеня галогенування вуглеводню.

Такі алкілгалогеніди, як етилхлорид, хлороформ (трихлорометан) та фторотан (1,1,1-трифлюоро-2хлоро-брометан), знайшли застосування для інгаляційного наркозу (загальні анестетики). Встановлено, що зі збільшенням кількості атомів галогенів, а також при переході від йодидів до бромідів і далі до хлоридів зазвичай наркотичні властивості алкілгалогенідів посилюються.

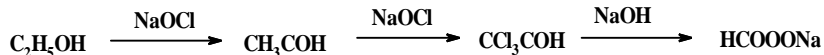
Етилхлорид та хлороформ отримують в промисловості високотемпературним (400°C) хлоруванням етану та метану:



Метилхлорид так само, як і етилхлорид, використовуються у медичній практиці для місцевої анестезії. Ці речовини, будучи нанесеними на шкіру і швидко випаровуючись сильно охолоджують травмовану поверхню, роблячи її нечутливою до болю (забиті місця, розтягнення, вивихи та переломи).

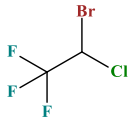
Метилхлорид для медичних цілей також можна отримувати з барди бурякової патоки, яка містить значну кількість бетаїну гліцину. Барду розкладають шляхом сухої перегонки при температурі 300°C і утворений при цьому триметиламін переводять, нагріваючи його з соляною кислотою, в й метилхлорид і амоній хлорид.

Хлороформ (вперше застосований для наркозу у 1846 році) синтезують також дією гіпохлоритів на етанол, етаналь або пропанон (у присутності гіпойодиту утворюється іодоформ, який використовується в медицині тільки як антисептик):

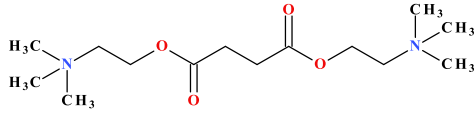


У 1950-х було відкрито нову групу рідких засобів для інгаляційного наркозу - це легко випарні фторовані вуглеводні (фторотан, метоксифлуран, ізофлуран та енфлуран). Синтезовані вони були для технічних цілей (пошук нових фреонів), але при їх вивченні випадково виявилось їхню сильну загальнонаркотичну дію. Виявилось, що, будучи невибухонебезпечними (на відміну від діетилового ефіру), ці речовини дають велику глибину викликаного наркозу, кращу керованість при операціях із застосуванням рентгено- та електроапаратури, а головне менші побічні ефекти. Вони швидко увійшли до медичної практики і досі ряд із них мають широке застосування.

Найкращим засобом для інгаляційного наркозу в даний час є фторотан. Ця сполука є сильним наркотичним засобом, швидко (через 1-2 хв.) викликає наркоз. Для посилення релаксації м'язів використовують спільне введення міорелаксантів, наприклад, дитиліну.

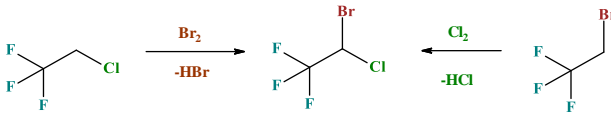


Фторотан



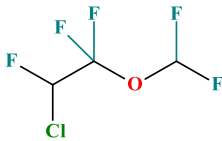
Дитилін

Промислове виробництво фторотану засноване на радикальному (за високої температури) бромованні або хлоруванні відповідних фреонів:

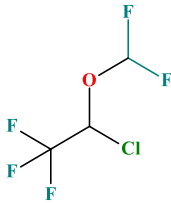


В даний час не викликає сумнівів, що однією з найважливіших властивостей препаратів, що використовуються для інгаляційного наркозу є ліпофільність, визначається як відношення концентрації речовини в жировій фазі (октанол) до концентрації у водній фазі (при розподілі сполуки між цими фазами).

Найбільш прийнятним на сьогоднішній день є висновок, що загальні анестетики легко сорбуються чутливими областями і, тим самим, запобігають відкриттю іонних каналів, підвищують поріг збудливості та блокують поширення нервового імпульсу, не викликаючи деполаризації нервового волокна.



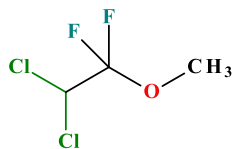
Енфлуран



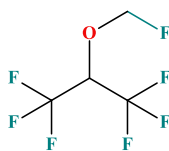
Ізофлуран

**Енфлуран** використовують в суміші з киснем або в поєднанні з закисом азоту для загального знеболювання при короточасних хірургічних втручаннях, в акушерстві - при кесаревому розтині.

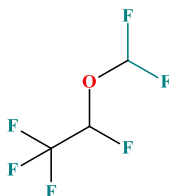
**Ізофлуран** – засіб для інгаляційного наркозу. Застосовується разом із киснем, інколи з киснем і закисом азоту. В даний час поступово заміщується севофлураном та десфлураном, а також іншими засобами для неінгаляційного наркозу. Наркотизуючий ефект розвивається швидко (хірургічна стадія наркозу настає через 7-10 хв), вихід із наркозу також нетривалий.



Метоксифлуран



Севофлуран



Десфлуран

**Метоксифлуран** використовувався для інгаляційного наркозу, але у зв'язку з ймовірністю нефротоксичності та гепатотоксичності, а також із повільним розвитком наркотичного ефекту не застосовується як засіб для загального наркозу, а застосовується переважно як знеболювальний засіб.

**Севофлуран** — один з найпопулярніших інгаляційних анестетиків, в тому числі в педіатричній практиці. Його дія розвивається швидко, він не подразнює дихальні шляхи, а також не має запаху, тому підходить для ввідного наркозу.

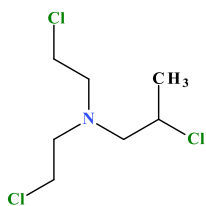
**Десфлуран** має найшвидший початок і закінчення дії легких анестетиків, що використовуються для загальної анестезії через низьку розчинність у крові. Відомо, що десфлуран діє як позитивний алостеричний модулятор рецепторів ГАМК і гліцину, а також як негативний алостеричний модулятор нікотинічних рецепторів ацетилхоліну впливаючи на інші ліганд-керовані іонні канали.

Як зовнішній антисептичний засіб у медицині застосовується йодоформ – **СНІ<sub>3</sub>** (трийодометан). Його дія обумовлена тим, що йод (на відміну від інших галогенів) в молекулі не міцно зв'язаний з атомом Карбону і легко відщеплюється, що і викликає антисептичний ефект.

Похідні біс-β-хлоретиламіну раніше вже згадували як азотисті аналоги іприту. Серед них були знайдені перші цитостатичні протипухлинні хімотерапевтичні лікарські препарати. За механізмом дії це алкілюючі препарати, які алкілюють ДНК злоякісних клітин в області 7-го атома Нітрогену гуанінових нуклеотидних основ, що призводить до утворення ДНК-адуктів і «сшивок» (міжланцюжкових та внутрішньоланцюжкових гуанін-гуанінових крос-лінків) у дволанцюжковій молекулі ДНК і до неможливості трансляції, транскрипції та реплікації, і як наслідок пригнічення мітозу. У свою

чергу, клітина, яка не здатна ні поділитися, ні відреставрувати ушкоджену ДНК, запускає механізм апоптозу (програмованої клітинної смерті). На макрорівні це призводить до некрозу злоякісної пухлини та ремісії онкологічного захворювання.

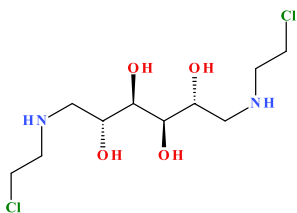
**Новембіхін** є цитостатичним алкілюючим препаратом. Легко вступає в реакцію з нуклеопротейдами клітинних ядер, завдяки чому порушується процес росту та розмноження клітин. Більш чутливі до цитостатичного впливу новембіхіну клітини кровотворної системи,



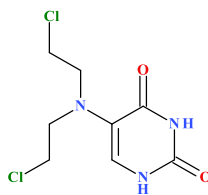
Новембіхін

деяких пухлин епітелію рогівки і кишок. Новембіхін взаємодіє з білками, у тому числі з білками ферментів, що в свою чергу призводить до порушення енергетичного балансу клітини. Сполука є високотоксичною, має різко виражену подразнюючу та некротизуючу дію. Лікування може супроводжуватись рядом побічних ефектів, серед яких: некроз тканин в місці введення, флебіт і тромбофлебіт. Крім того, у осіб, що піддавалися раніше рентгенотерапії, нудота, блювота, головний біль, різке пригнічення кровотворної системи (зменшення кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів).

Серед втрачених актуальність похідних біс-β-хлоретиламіну відмітимо дегранол, який є похідним маніту та урамустин – похідне урацилу:

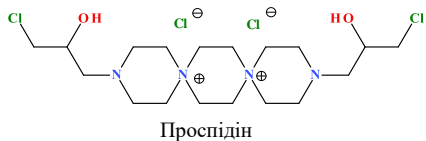
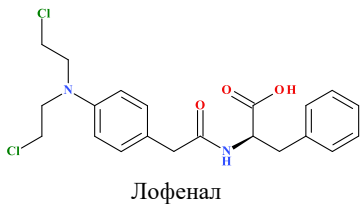


Дегранол

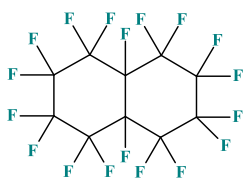


Урамустин

Сучасна медицина застосовує лофенал для лікування нерезектабельного раку яєчників, хронічного лімфолейкозу, лімфогранулематозу, лімфосаркоми, ретикулосаркоми, а проспідин для лікування раку гортані, меланоми шкіри, шкірних ретикульозів, лімфосаркоми, саркоми Капоші, ретинобластоми.



Окремою групою є перфлюороалкани. Деякі із них характеризуються здатністю розчиняти кисень.



Перфлуордекалін

З усіх перфлуорвуглеводнів **перфлуордекалін**, ймовірно, викликав найбільший інтерес, оскільки 100 мл перфлуордекаліну при 25 °С можуть розчинити 49 мл кисню. Перфлуордекалін був інгредієнтом Fluosol – штучної крові, розробленої у 1980-х роках *Green Cross Corporation*.

Наразі його вивчають для використання при рідинному диханні. Перфлуордекалін можна наносити місцево, щоб забезпечити додатковим киснем у певному місці та прискорити загоєння ран. Органи та тканини можуть довше зберігатися в оксигенованому перфлуордекаліні перед трансплантацією.

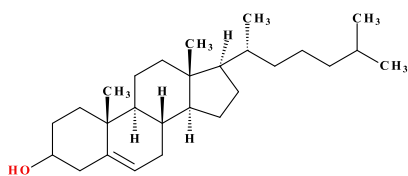
### 1.3.2. Спирти та їх похідні

Спирти - це похідні вуглеводнів, у молекулах яких один або кілька атомів Гідрогену замінені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп у молекулі спирту, молекулярної маси, характеру атома Карбону, до якого приєднується гідроксильна група, характеру вуглеводню, що лежить в основі молекули спирту, спирти мають деякі відмінності у фізичних та хімічних властивостях.

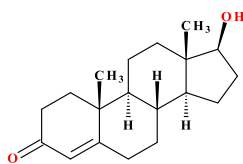
З аліфатичних спиртів у медицині використовується етанол, як антисептик та подразнюючий засіб при обтираннях та компресах. Його також широко застосовують для приготування екстрактів та лікарських форм. У промисловості етанол отримують парофазною (прямий метод) або рідкофазною (через проміжний етилсульфат) гідратацією етилену.



Крім того, його виробляють із сахаридів ферментативним шляхом. Так, з крохмалю під дією амілази в солоді (подрібнений пророслий ячмінь) на першій стадії утворюється дисахарид мальтоза, яка потім у присутності дріжджевої мальтази перетворюється на глюкозу. Подальше бродіння глюкози приводить до утворенням етанолу. Отриману в останньому випадку "брагу", що містить від 14 до 18 % спирту, ректифікують та очищують на активованому вугіллі.

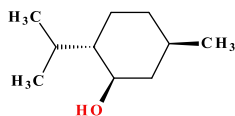


Холестерол

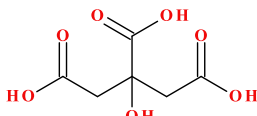


Тестостерон

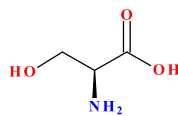
Із низькомолекулярних одноатомних спиртів в природі у вільному стані трапляються в незначних кількостях метанол і етанол. Високомолекулярний аліфатичний одноатомний спирт холестерол є важливим складовим клітинних мембран. Також одноатомними спиртами є такі відомі природні речовини як ментол, цитратна кислота, гормон тестостерон, амінокислоти серин, треонін.



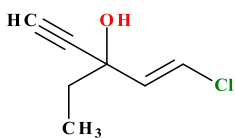
Ментол



Цитратна кислота



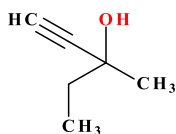
Серин



Етхлорвінол

Серед синтетичних низькомолекулярних спиртів виділимо **етхлорвінол**, який тривалий час був седативним та снодійним препаратом (розроблений *Pfizer* у 1950-х роках). У Сполучених Штатах він продавався під торговою маркою *Placidyl*. *Abbott* припинила його виробництво в 1999 році через те, що його замінили на бензодіазепіни.

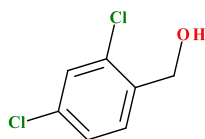
Етхлорвініл синтезували реакцією етинілювання 1-хлор-1-пентен-3-ону літій ацетилідом у рідкому амоніаку.



Метилпентінол

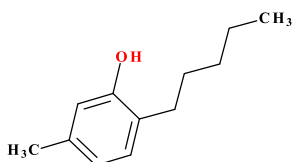
Метилпентінол є третинним гексаноном зі снодійною, седативною та протисудомною дією. Він був відкритий Байєром в 1913 і незабаром після цього став використовуватися для лікування безсоння, але його використання було швидко припинено у зв'язку з появою нових препаратів з набагато більш сприятливими профілями безпеки. Препарат знову продавався у Сполучених Штатах, Європі та інших країнах з 1956 року до 1960-х років як швидкодіючий заспокійливий засіб. На той момент був швидко витіснений бензодіазепінами та більше ніде не продається.

Метилпентінол отримують реакцією бутан-2-ону (МЕК) з натрій ацетилідом.



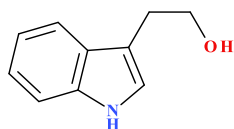
2,4-Дихлоробензиловий спирт

**2,4-Дихлоробензиловий спирт** є м'яким антисептиком, здатним вбивати бактерії та віруси, пов'язані з інфекціями порожнини рота та горла. Це звичайний інгредієнт льодяників від горла, таких як Стрепсілс. Було виявлено, що льодяники від горла, що містять дихлоробензиловий спирт (1,2 мг) та амілметакрезол (0,6 мг), деактивують респіраторно-синцитіальний вірус та SARS-CoV, але не аденовірус або риновірус. Зубна паста, що містить 10 % натрій бензоату та 0,3 % дихлоробензинового спирту, зберігає



Амілметакрезол

протимікробну активність протягом 5-10 хвилин після чищення зубів.



Триптофол

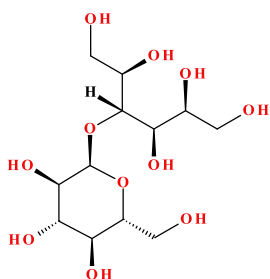
**Триптофол** є гетероциклічним спиртом, що викликає сон. Вперше був описаний Феліксом Ерліхом у 1912 році. Триптофол можна знайти у хвої *Pinus sylvestris* або насінні. Він виробляється трипаносомним паразитом (*Trypanosoma brucei*) при сонній хворобі (африканський трипаносомоз). Триптофол міститься у вині і пиві як вторинний продукт ферментації *Saccharomyces cerevisiae*. Це також

аутоантибіотик, що продукується грибом *Candida albicans*. Його також можна виділити з морської губки *Ircinia spiculosa*.

Триптофол та його похідні 5-гідрокситриптофол та 5-метокситриптофол викликають стан, схожий на сон, який триває менше години при дозі 250 мг/кг. Він може бути функціональним аналогом серотоніну або мелатоніну, сполук, що беруть участь у регуляції сну. Встановлено що триптофол виявляє генотоксичність *in vitro*.

**Бутан-1,4-діол** використовується як рекреаційний наркотик, відомий як "One Comma Four", "Liquid Fantasy", "One Four Bee" або "One Four BDO". Він діє аналогічно дії  $\gamma$ -гідроксибутирату (ГОМК), який є продуктом метаболізму бутан-1,4-діолу.

До природних багатоатомних спиртів належать усі вуглеводи, зокрема глюкоза, фруктоза, сахароза, а також їх похідні включаючи нуклеотиди. Окислення багатоатомних спиртів (зокрема гліколіз) є основним джерелом енергії для клітини. Крім того в природі дуже поширені похідні спиртів, насамперед етери та естери, зокрема майже всі ліпіди є естерами гліцеролу. Природні похідні спиртів в окремих випадках застосовуються як промислові сировинні джерела їх добування, наприклад метанол – з лігніну деревини, високомолекулярні спирти – з восків, тощо.

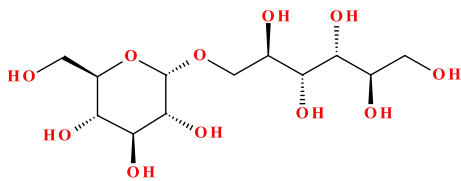


Мальтитол

**Мальтитол** (4-О- $\alpha$ -D-глюкопіранозил-D-сорбіт) є поліолом, що використовується як заміник цукру. Він має 75-90 % солодкого смаку сахарози та майже ідентичні властивості. Використовується для заміни цукру, оскільки вдвічі менш калорійний, не сприяє руйнуванню зубів і має менший вплив на рівень глюкози в крові. Як і інші поліспирти (за винятком, можливо, еритриту), мальтитол викликає

діарею при щоденному споживанні більше 90 г. Дози близькі до 40 г можуть викликати легкі шлункові та кишкові шуми і метеоризм.

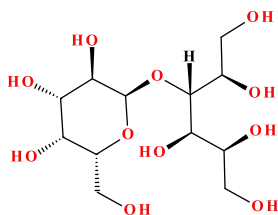
Ізомальт практично не впливає на рівень цукру в крові і не стимулює вироблення інсуліну. Також не сприяє руйнуванню зубів і вважається безпечним для зубів. Його енергетична цінність становить



Ізомальт

2 ккал/г, що вдвічі менше, ніж у глюкози. Ізомальт може привести до розладу шлунка при вживанні у великій кількості (більше 20-30 г на день). Ізомальт може вик-

ликати розлад шлунково-кишкового тракту, оскільки він не повністю всмоктується в тонкому кишечнику, а коли поліоли потрапляють у товстий кишечник, вони можуть викликати осмотично індуквану діарею та стимулювати кишкову флору, викликаючи метеоризм. Як і у випадку з харчовими волокнами, регулярне вживання ізомальту може призвести до десенсибілізації, знижуючи ризик розладу кишечника.

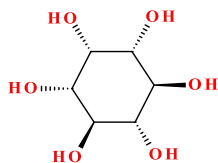


Лактитол

**Лактитол** (Е 966, лактит) –виробляється шляхом каталітичної гідрогенізації лактози. Має смак схожий на цукор. Солодкість його становить 0,3-0,4 від солодкості цукру. Енергетична цінність лактитолу становить 2-2,4 ккал/г (як і ізомальту). У порівнянні з ксилітом та

сорбітом лактитол має низький прохолоджувальний ефект.

**Інозитол** (інозит, мезо-інозит) – циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексол – шестиатомний спирт циклогексану. Його в свій час назвали водорозчинним вітаміном В8. Але з часом було показано, що приблизно 75 % добової потреби його виробляється самим організмом, тому інозит відносять до вітаміноподібних речовин. Норма споживання складає 500 мг на добу. Інозит особливо добре засвоюється в поєднанні з вітаміном Е.



Інозитол

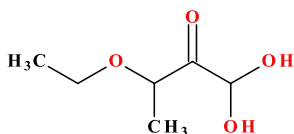
Інозитол досліджували при лікуванні біполярних розладів, однак, незважаючи на його зв'язування із серотоніновими, дофаміновими та глутаматними рецепторами, було проведено дуже мало випробувань, і аналітичні дані не показали значної ефективної переваги його над плацебо. Великі дози інозитолу вивчалися для лікування депресії, але недостатньо.

Інозитол вважається безпечним та ефективним засобом для лікування синдрому полікістозних яєчників.

Для загальної анестезії вже понад 160 років використовується діетиловий етер, який на той час створив революцію у хірургічній практиці. Тривале вдихання парів етеру викликає втрату свідомості, що використав 30 вересня 1846 року для видалення зуба американський лікар Вільям Т. Мортон за пропозицією іншого лікаря та вченого Чарлза Т. Джексона (вперше ж діетиловий етер застосував Кроуфорд В. Лонг, доктор з Джорджії у 1842 році, але цей експеримент не було опубліковано до 1949 року).

Діетиловий етер отримують нагріванням етанолу в присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти (саме тому його часто називали сірчанним ефіром).

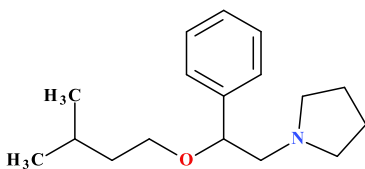
Існує сотні біологічно активних сполук, які містять етерну групу. Нами буде розглянуто тільки деякі представники.



Кетоксал

робить його корисним для визначення структури нуклеїнових кислот.

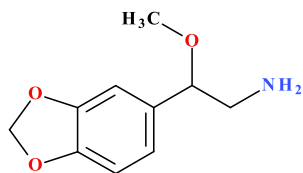
**Кетоксал** (3-етокси-1,1-дигідрокси-бутан-2-он) має противірусні та протиаплазмозні властивості. Він також утворює стабільний ковалентний аддукт з гуаніном, що



Аміксетрін

ний засіб, але його остаточні властивості та фармакологія не доведені. Препарат був вперше синтезований у 1969 році та представлений у Франції у 1972 році.

**Аміксетрін** (торгова марка Somagest) - препарат, який раніше продавався у Франції. Згідно з джерелами, це протизапальний, антидепресивний, спазмолітичний антихолінергічний, антигістамінний та антисеротонінергічний

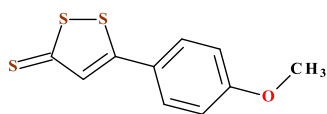


3,4-Метилендіокси-β-метоксифенетиламін

**3,4-Метилендіокси-β-метоксифенетиламін**, є β-метоксианалогом метилендіоксифенетиламіну (МДФЕА). Через його схожість з норадреналіном його ефекти можуть мати суто адренергічний характер. Він був уперше синтезований Олександром Шульгіним. Шульгін повідомляє, що

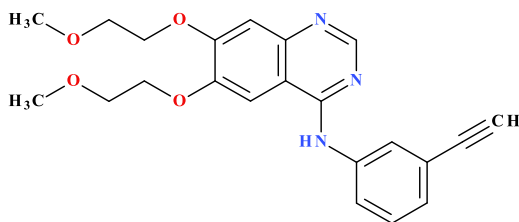
він викликає легке тепло, мідріаз, анорексію, легку нудоту і холод у ногах без будь-яких психоделічних, ентактогенних або ейфоричних ефектів.

**Анетол тритіон** застосовують для усунення сухості у роті. Відновлює нормальне слиновиділення, якщо простого прийому рідини недостатньо через захворювання або побічну дію іншого препарату. Через його антиоксидантні властивості ведуться дослідження щодо лікування раку легень у курців з використанням тритіону анетолу.



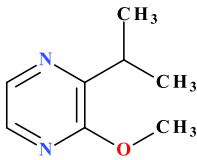
Анетол тритіон

**Ерлотиніб**, що продається під торговою маркою Tarceva, використовуються для лікування недрібноклітинного раку легень та раку підшлункової залози. Це інгібітор рецепторної тирозинкінази, який діє на рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Використання під час вагітності може завдати шкоди дитині.



Ерлотиніб

Ерлотиніб був схвалений для медичного застосування у Сполучених Штатах у 2004 році та включений до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.

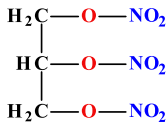


3-Ізопропіл-2-метоксипіразин

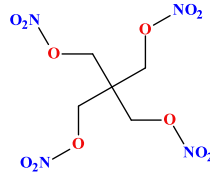
**3-Ізопропіл-2-метоксипіразин** використовуються комахами (*Harmonia axyridis*) в якості феромона. Поріг виявлення дуже низький, близько 1 нг/л. Дві сполуки метоксипіразину, 3-ізобутил-2-метоксипіразин і 3-ізопропіл-2-метокси-піразин є важливими детермінантами зеленого аромату у винах Совіньйон Блан.

Каберне Совіньйон також має високий рівень метоксипіразинів.

Естери нітритної та нітратної кислот з одно- та поліатомними спиртами широко відомі як чудові швидкодіючі спазмолітики. (коронаророзширювальні засоби).



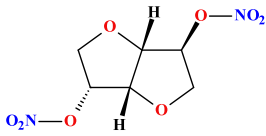
Нітрогліцерин



Ериніт

Полінітрати гліцерину (**нітрогліцерин**) та тетрагідроксиметилметану (**ериніт**) отримують етерифікацією поліолів сумішшю нітратної та сульфатної кислот при охолодженні.

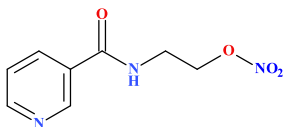
Крім наведених естерів нітратної кислоти на основі поліолів в світі знайшли застосування більш складні естери.



Ізосорбїду динітрат

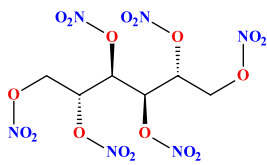
**Ізосорбїду динітрат** використовуються при серцевій недостатності, спазмах стравоходу, а також для лікування та запобігання болю в грудях через недостатній приплив крові до серця. Початок дії ізосорбїду динітрату стано-

вить тридцять хвилин, а початок дії перорального пролонгованого вивільнення – 12-24 години.



Нікорандил

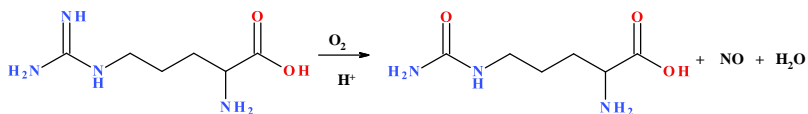
**Нікорандил** – судинорозширювальний засіб, що використовується для лікування стенокардії. Він був запатентований у 1976 р. та схвалений для медичного застосування у 1983 р.



Маніт гексанітрат

**Маніт гексанітрат** є дуже потужною вибуховою речовиною. Він більш стабільний, ніж нітрогліцерин, і використовується в детонаторах. Також знайшов застосування в медицині як судинорозширювальний засіб.

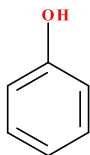
Нещодавно було встановлено, що нітро-естери є лише проліками, які легко перетворюються в організмі на нітрат-аніони, які відновлюються потім гемоглобіном крові та ферумвмісними ферментами до нітроген(II) оксиду (NO). Останній проявляє лікувальну дію, розслаблюючи гладкі м'язи судин, знижуючи кров'яний тиск та знімаючи ішемічні болі серця. За останні 10 років склалося уявлення, що NO є ендогенною молекулою з функціями сигналу міжклітинної взаємодії. Ця сигнальна молекула утворюється в організмі ендогенно з аргініну під дією ферменту NO-синтетази:



Нітроген(II) оксид виконує в організмі роль нейромедіатора, розвиває імунні реакції та бере участь у системі довготривалої пам'яті. В даний час ведуться інтенсивні роботи з синтезу та пошуку нових лікарських речовин, що генерують NO в організмі.

### 1.3.3. Феноли

Гідроксильна група на ароматичному ядрі дуже широко зустрічається у складі ароматичних біологічно активних сполук. Феноли є достатньо токсичними речовинами, але в невеликих дозах можуть мати і терапевтичні ефекти. Сам фенол та його пари роз'їдають очі, шкіру та вражають дихальні шляхи. Це обумовлено ефектом дегенерації білка. Тривалий контакт шкіри з фенолом може викликати дерматит або навіть опіки другого та третього ступеня. Вдихання парів фенолу може викликати набряк легенів. Речовина може шкідливо впливати на центральну нервову систему і серце, призводячи до аритмії, судом і коми. Немає жодних дока-



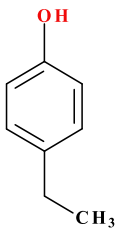
Фенол



зів того, що фенол викликає рак у людей.

Резорбтивне отруєння великою кількістю фенолу може виникнути навіть на невеликій ділянці шкіри, швидко призводячи до паралічу центральної нервової системи та різкого падіння температури тіла. LD<sub>50</sub> пероральної токсичності становить менше 500 мг/кг для собак, кроликів або мишей; Мінімальна смертельна доза для людини була вказана як 140 мг/кг.

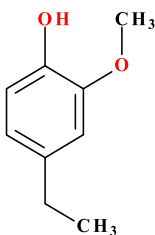
Фенол також є репродуктивним токсином, що викликає підвищений ризик викидня і низьку вагу при народженні, що вказує на затримку внутрішньоутробного розвитку плода.



4-Етилфенол

фландрійський червоний ель), але у вині може призвести до його псування.

Крім дріжжів, 4-етилфенол є компонентом бобрового струменя, що використовується в парфумерії.



4-Етилгваякол

**4-Етилфенол** у вині та пиві утворюється при зараженні дріжжами *Brettanomyces* (т.зв. «британський грибок»). Якщо концентрація сполуки перевищує сенсорний поріг (140 мкг/л), вона надає вину присмаку, що описується як відчуття «скотного двору», «лікарський» присмак або запах «пластиря». У деяких видах бельгійського пива високий рівень 4-етилфенолу вважається бажаним

(головним чином це традиційні бельгійські елі *Ламбік* та *Хейзе*, а також фландрійський коричневий ель та

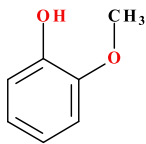
фландрійський червоний ель), але у вині може призвести до його

псування.

Крім дріжжів, 4-етилфенол є компонентом бобрового струменя, що використовується в парфумерії.

**4-Етилгваякол** утворюється у вині та пиві поряд з 4-етилфенолом. При концентрації 4-етилгваяколу, що перевищує сенсорний поріг (>600 мкг/л), він надає вину запаху «бекону», «гвоздики» або «димку». Ці характеристики можуть бути привабливими для вина, однак через одночасну присутність 4-етилфенолу, присмак і аромат якого набагато агресивніший, сама наявність 4-етилгваяколу часто означає псування вина.

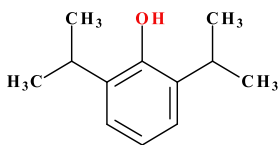
Співвідношення між рівнями 4-етилфенолу і 4-етилгваяколу істотно змінює органолептичні властивості вина.



Гваякол

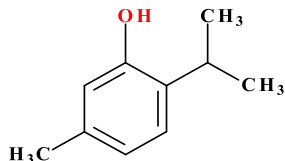
**Гваякол** міститься в ефірних оліях з насіння селери, листі тютюну, апельсина та лимонної цедри. Гуаякол присутній у деревному димі, що утворюється в результаті піролізу лігніну. Ця сполука сприяє смаку багатьох речовин, таких як віскі і смажена кави.

**Пропофол** – короткодійний, призначений для внутрішньо-венного введення снодійний засіб. Його застосовують для індукції або підтримки наркозу, як седативний засіб при штучній вентиляції легень у дорослих пацієнтів і для процедурної седації. Також пропофол часто використовують у ветеринарії. Пропофол дозволений до використання у більш ніж 50 країнах.



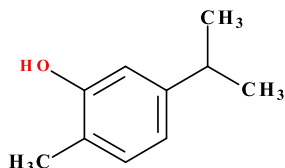
Пропофол

Механізм дії точно невідомий. Припускають, що пропофол потенціює гамма-аміномасляну кислоту в ГАМКА-рецепторах, тим самим полегшуючи проведення інгібуючого імпульсу і уповільнюючи час закриття каналу.



Тимол

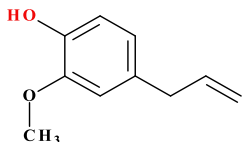
**Тимол** застосовують у виробництві ментолу та деяких індикаторів. У медицині - як протиглистовий засіб при лікуванні анкілостомідозу, трихоцефальозу та деяких інших гельмінтозів; як антисептичний засіб для дезінфекції порожнини рота, зівя, носоглотки; у стоматологічній практиці – для знеболювання дентину; у фармацевтичній промисловості - як консервант. У бджільництві тимол застосовують як засіб проти варроатозу та акарапідозу бджіл.



Карвакрол

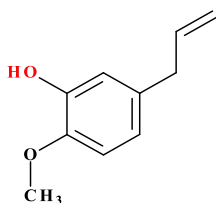
**Карвакрол** є ізомером тимолу і міститься в ефірній олії *Origanum vulgare* (орегано), олії чебрецю, перцевої трави, і дикого бергамоту. Масло *Origanum majorana* (майоран) багате карвакролом на 50 %. Карвакрол також міститься в текілі.

*In vitro* карвакрол має антимікробну активність щодо 25 різних фітопатогенних бактерій і штамів, включаючи: *Cladosporium herbarum*, *Penicillium glabrum*, *Fusarium verticillioides*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Phytophthora capsici*, та *Pseudomonas syringae*.



Евгенол

Евгенол і тимол мають загальноанестезуючі властивості. Як і багато інших анестетиків, ці 2-алкіл(окси)феноли діють як позитивні алостеричні модулятори рецептора ГАМК-А. Хоча евгенол і тимол дуже токсичні і недостатньо ефективні для клінічного застосування, ці результати призвели до розробки 2-заміщених фенольних анестетиків, включаючи пропофол.



Ізоевгенол

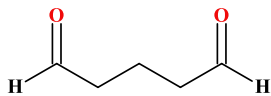
**Евгенол** є заміщеним алілбенzenом, який міститься в деяких ефірних маслах, особливо з гвоздики, мускатного горіха, кориці, базилику та лаврового листа. Евгенол має приємний пряний запах гвоздики.

**Ізоевгенол** міститься в ефірних оліях рослин, таких як іланг-іланг (*Canganga odorata*), і є компонентом деревного та рідкого диму. Він може бути синтезований з евгенолу і використовувався у виробництві ваніліну. Ізоевгенол є одним з декількох фенольних сполук, відповідальних за протицвільну дію диму

на м'ясо та сири. Ізоевгенол широко використовується для складання парфумерних композицій, як віддушки для мила та косметичних виробів, ароматизації харчових продуктів.

#### 1.3.4. Карбонільні сполуки

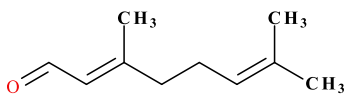
Найпростіший альдегід – **метаналь** – використовується зовнішньо як антисептик у вигляді слабких водних розчинів для дезінфекції рук, шкіри та інструментів. В промисловості його одержують окисленням метанолу (350°C, каталізатори – оксиди Fe/Mo), або метану (600°C, каталізатор – NO<sub>2</sub>).



Глутаровий альдегід

**Глутаровий альдегід** є дезінфікуючим засобом, ліками та консервантом. Як дезінфікуючий засіб він використовується для стерилізації хірургічних інструментів та приміщень у лікарнях.

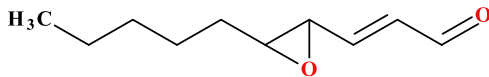
Як ліки він використовується для лікування бородавок на ступнях. Розчин глутарового альдегіду з концентрацією від 0,1 % до 1,0 % можна використовувати як біоцид для дезінфекції і як консервант для тривалого зберігання. Він вбиває не тільки ендоспори, але й багато мікроорганізмів та вірусів. Як біоцид глутаровий альдегід входить до складу рідини для «гідророзриву пласта», оскільки бактеріальний ріст погіршує видобуток нафти та газу. Включений до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.



Цитраль

**Цитраль** має сильний запах лимона (цитрусових) і використовується в парфумерії як ароматична сполука. Він також проявляє феромональну дію

щодо кліщів та комах. У звіті за 1997 рік цитраль згадується як цитотоксичний стосовно клітин мишачого лейкозу. Має «сильні» протимікробні властивості.



*транс-4,5-епокси-(Е)-2-деценаль*

Ненесичений **транс-4,5-епокси-(Е)-2-деценаль** виявлений у крові ссавців. Він надає крові характерного металевого запаху і використовується хижакими для пошуку здобичі по запаху крові. Люди можуть відчувати його запах при концентрації 1,5 пг/л у повітрі, при 15 нг/л у воді та 1,3 мкг/л у маслі. Був дозволений як харчовий ароматизатор в ЄС до 11 липня 2017 року. Заборонений на підставі можливої генотоксичності, що спостерігається в тестах на щурах.

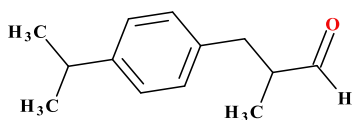
**Метіональ** є продуктом розпаду метіоніну. Надає особливого смаку закускам на основі картоплі, а саме картопляним чіпсам. Сліди

сполуки також можна знайти у продуктах на основі чорного та зеленого чаю.



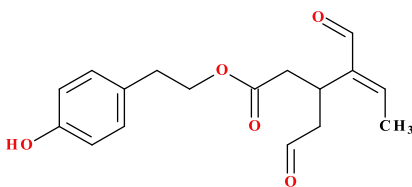
Метіональ

Біосинтез метіоналю здійснюється окиснювальним дезамінуванням метіоніну до  $\alpha$ -кето- $\gamma$ -метилтіомасляної кислоти за допомогою аміотрансферази. На останній стадії утворена кетометилтіомасляна кислота декорбаксилюється за дії декарбоксилази і перетворюється на метіональ.



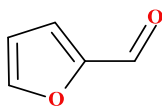
Цикламеновий альдегід

**Цикламеновий альдегід** як ароматизатор використовується в милі, миючих засобах, лосьйонах та парфумерії з 1920-х років. У 1965 році Асоціація виробників ароматизаторів та екстрактів (FEMA) надала йому статус загальновизнаного безпечного продукту. Цикламеновий альдегід не зустрічається в природі. Його синтезують перехресною альдольною конденсацією кумінового альдегіду та пропіонового альдегіду з подальшим гідратуванням.



Олеоканталь

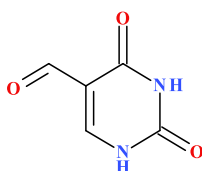
**Олеоканталь** міститься в оливковій олії першого віджиму. Очевидно, він відповідає за відчуття печіння в задній частині горла при вживанні такого масла. Було виявлено, що олеоканталь має протизапальні та антиоксидантні властивості *in vitro*. Подібно до класичних нестероїдних протизапальних препаратів, він є неселективним інгібітором циклооксигенази (ЦОГ). 50 г (більше трьох з половиною столових ложок) оливкової олії першого холодного віджиму на день містять кількість олеоканталю аналогічну 1/10 дози ібупрофену для дорослих. Таким чином, ймовірно, що тривале споживання невеликих кількостей оливкової олії може впливати на низький рівень серцево-судинних захворювань та хвороби Альцгеймера і асоціюється з середземноморською дієтою.



Фурфурол

**Фурфурол** є продуктом каремелізації пентоз. Він міститься в багатьох продуктах харчування: кава (55–255 мг/кг) та цілнозерновому хлібі (26 мг/кг). Фурфурол є канцерогенним для лабораторних тварин та мутагенним для одноклітинних організмів, але дані відносно людей відсутні.

Середня смертельна доза становить 650-900 мг/кг (перорально, собаки), що узгоджується з його поширеністю у харчових продуктах.

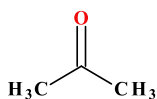


5-Формілурацил

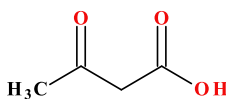
**5-Формілурацил** є гетероциклічною органічною основою. Він утворюється в результаті окиснення метильної групи тиміну. Був виявлений в бактеріофагах, прокаріотах, а також у клітинах ссавців. Будучи мутагенним, він представляє особливий інтерес у галузі епігенетики. Бере участь у розвитку карциногенезу.

Серед біологічно активних сполук дуже багато є речовин, які містять в своєму складі кетогрупу разом з іншими функціональними групами. Винятком є ацетон та ще декілька кетонів.

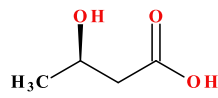
**Ацетон** застосовують у виробництві лаків, вибухових речовин, лікарських засобів. Він є вихідною сировиною в численних хімічних синтезах. В лабораторній практиці його застосовують як полярний апротонний розчинник, для приготування охолоджувальних сумішей разом із сухим льодом і амоніаком.



Ацетон



Ацетооцтова кислота

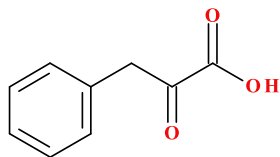


(R)-β-Гідроксимаєляна кислота

В організмі людини ацетон є одним із компонентів так званих *ацетонових(кетонних) тіл*, яких в крові здорової людини міститься вкрай мало, однак при патологічних станах (тривале голодування, важке фізичне навантаження, важка форма цукрового діабету) їх концентрація може значно підвищуватися і досягати 20 ммоль/л (кетонемія).

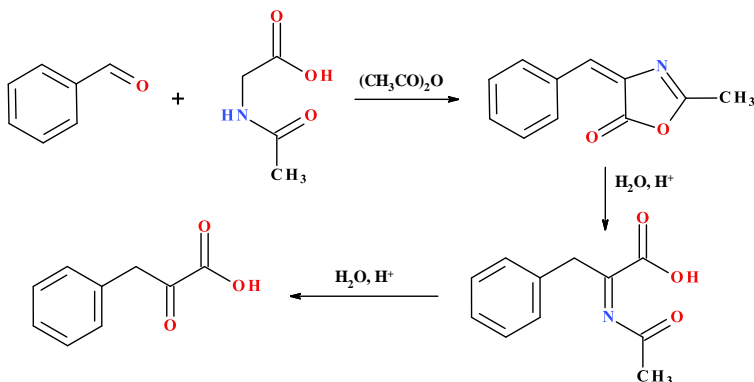
Ацетонові тіла (ацетон, ацетооцтова і (*R*)- $\beta$ -гідроксимаєляна кислота) виявляються в загальному аналізі сечі при порушенні обміну вуглеводів і жирів. Вміст у сечі ацетонових тіл називається кетонурією.

В Україні ацетон, відповідно до Постанови Кабінету Міністрів від 5 грудня 2012 р. №1129 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів», є прекурсором, стосовно якого встановлюються заходи контролю.



Фенілпіровиноградна кислота

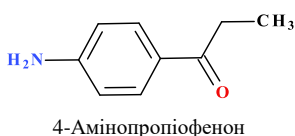
**Фенілпіровиноградна кислота** в організмі людини і тварин знаходиться у рівновазі з феніلالаніном. У нормі надлишок феніلالаніну перетворюється переважно на тирозин, а при вродженій відсутності (або зниженні активності) ферменту феніلالанінгідроксилази (феніلالанін-4-монооксигеназа, КФ 1.14.16.1), гідроксильованою феніلالанін в тирозин, основним шляхом метаболізму феніلالаніну стає трансамінування з утворенням фенілпірувату. Це веде до порушення процесів мієлінізації нервових волокон і розвитку фенілкетонурії. Фенілпіруват *de novo* синтезують також мікроорганізми, гриби та рослини.



Лабораторний синтез фенілпіровиноградної кислоти заснований на гідролізі ацетиламінокоричної кислоти, одержуваної, у свою чергу, гідролізом азлактону, що утворюється в реакції Ерленмейєра з ацетилгліцину і бензальдегіду.

Фенілпірвиноградну кислоту отримують також із бензилхлориду. Метод заснований на взаємодії бензилхлориду з малоновим естером або карбон(II) оксидом і водою в присутності каталізатора.

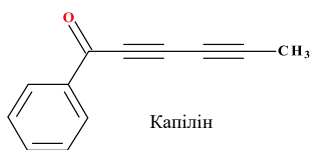
Фенілпірвиноградна кислота з ферум(III) хлоридом у водному розчині утворює комплекс зафарбований у синьо-зелений колір. Ця реакція використовується для визначення фенілпірвиноградної кислоти в сечі при фенілкетонурії (проба Феллінга).



**4-Амінопропіофенон** (пара-амінопропіофенон або PAPP) незважаючи на свою подібність до 4-амінобензойної кислоти дуже токсичний і може призвести до травм або смерті при фізичному контакті

або вдиханні парів. Токсичність PAPP обумовлена його дією на гемоглобін аналогічно отруєнню нітратами, що призводить до швидкого перетворення останнього на метгемоглобін. Оскільки метгемоглобін не здатний транспортувати кисень, як гемоглобін, підвищений рівень його у крові (метгемоглобінемія) призводить до гіпоксії, коми та смерті через пригнічення клітинного дихання.

У 1990-х роках вчені з тодішнього Вікторіанського інституту зоотехніки (Австралія) першими продемонстрували, що PAPP може бути використаний як швидкодіючий та гуманний засіб боротьби з дикими кішками та екзотичними рудими лисицями.



**Капілін** міститься в ефірному маслі ряду видів *Artemisia*, включаючи *Artemisia monosperma* та *Artemisia dracuncululus* (естрагон). Має сильну протигрибкову і цитотоксичну активність і може викликати апоптоз деяких пухлинних клітин людини.



**Діацетил** міститься в вершковому маслі, деяких ефірних оліях, обсмаженій каві, цикорії, продуктах гідролізу деревини, піролізу тютюну. Діацетил бере участь у створенні аромату вин: деяким винам надає приємного запаху лісового горіха або злегка прогорклого масла. Порогова концентрація 0,7-0,8 мг/дм<sup>3</sup>.



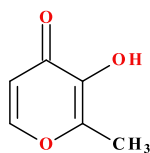
У деяких видах пива (English Pale ales), наявність діацетилу є прийнятно або бажано в низьких або іноді середніх концентраціях. Діацетил – найважливіший чинник для утворення букету молодого пива. За вищого від порогового значення він надає пиву нечистого смаку – від солодкуватого до неприємного, а в надмірних кількостях має аромат прогірклого масла

Синтетичний діацетил використовується для створення деяких ароматизаторів для харчової промисловості для формування запаху олії у виробництві маргарину та інших жирових харчових продуктів. Він добре маскує синтетичні добавки.

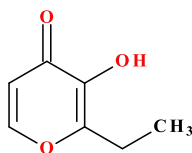
Молочна кислота та діацетил володіють високою антибактеріальною активністю щодо сторонньої мікрофлори - інгібують розвиток гнилістних бактерій, ріст *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*.

Окремою групою карбонільних сполук гетероциклічної будови є продукти реакції Маяра (мальтол, етилмальтол, ізомальтол, 2-ацетил-1-піролін та 6-ацетил-2,3,4,5-тетрагідропіридин).

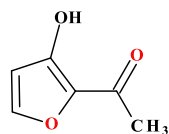
**Мальтол** використовується в основному як підсилювач смаку. Він міститься в корі модрина, в хвої та в смаженому солоді (від чого і отримав свою назву). Оскільки він має запах солодкої вати та карамелі, мальтол використовується для надання солодкого аромату. Мальтол забезпечує запах свіжоспеченого хліба і використовується як підсилювач смаку у хлібі та тортах.



Мальтол



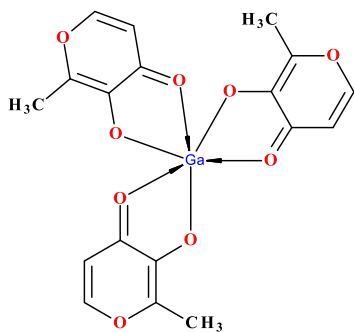
Етилмальтол



Ізомальтол

Етилмальтол також є поширеним ароматизатором у деяких кондитерських виробках, запах якого можна описати як карамелізований цукор або як карамелізовані фрукти. Етилмальтол, як і мальтол, утворює забарвлені в червоний колір координаційні комплекси з іонами феруму.

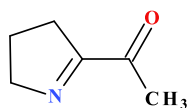
Ізомальтол утворюється шляхом ферментативного розщеплення крохмалю. Він також є смаковий компонентом хлібної скоринки, що утворюється в результаті карамелізації вуглеводів.



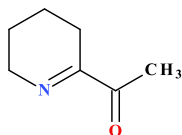
Мальтолат галію

**Мальтолат галію** – це координаційний комплекс, що складається з тривалентного катіону галію, координованого з трьома мальтолатними лігандами. Він є потенційним терапевтичним агентом для лікування раку, інфекційних захворювань та запальних захворювань. Мальтолат галію продемонстрував ефективність проти двох типів індукованого запального артриту

у щурів. Він також був запропонований для лікування первинного раку печінки. Мальтолат галію був досліджений як засіб для лікування пневмонії лошат *Rhodococcus equi*, поширеної та часто смертельної хвороби новонароджених коней. *R. equi* може також інфікувати людей, хворих на СНІД, або людей з ослабленим імунітетом.



2-Ацетил-1-піролін  
(2AP)

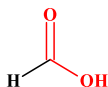


6-Ацетил-2,3,4,5-тетрагідропіридин

**2-Ацетил-1-піролін** (2AP) є ароматичною сполукою яка надає смак свіжоспеченому хлібу, рису басматі, пряному пандану (*Pandanus amaryllifolius*) і хлібним квітам (*Vallaris glabra*). Запах схожий на «гарячий попкорн з маслом» і вважається, що ця речовина надає специфічного запаху сечі бінтуронга (*Arctictis binturong*). Сеча тигра (індійського чи амурського) та індійського леопарда також мають сильний аромат за рахунок 2AP. 2-Ацетил-1-піролін та його структурний гомолог, **6-ацетил-2,3,4,5-тетрагідропіридин** зі схожим запахом, мають поріг запаху нижче 0,06 нг/л.

### 1.3.5. Карбонові кислоти

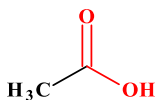
Карбонові кислоти є вихідними сполуками для синтезу ряду проміжних продуктів органічного синтезу, зокрема кетенів, галогенангідридів, вінілових естерів, галогенокислот. Солі карбонових кислот наразі застосовуються як мила, емульгатори, мастила; солі важких металів є інсектицидами та фунгіцидами, катализаторами в органічному синтезі. Естери карбонових кислот знайшли застосування як харчові добавки, розчинники; пластифікатори, компоненти лаків і алкідних смол. Серед сполук, що містять карбоксильну групу та їх похідних, відомо багато лікарських препаратів та інших біологічно активних сполук. Наразі в даному підрозділі буде висвітлено інформацію про деякі із них.



Мурашина кислота

**Мурашина (метанова) кислота** має низьку токсичність, тому її використовують як харчову добавку ( $LD_{50}$  1,8 г/кг випробувано перорально на мишах). Вона легко метаболізується і виводиться організмом. Тим не менш, має специфічну токсичну дію. Мурашина кислота та формальдегід, що утворюються як метаболіти

метанолу, відповідають за пошкодження зорового нерва, спричиняючи сліпоту, що спостерігається при отруєнні метанолом. Деякі експерименти на бактеріальних штаммах показали, що вона є мутагеном. Хронічний вплив на людину може призвести до пошкодження нирок. Іншим можливим ефектом хронічного впливу є розвиток шкірної алергії, що проявляється при повторному впливі хімічної речовини.



Оцтова кислота

**Оцтова (етанова) кислота** знайшла застосування у харчовій і хімічній промисловості. В домашньому господарстві використовується як смакова і консервуюча речовина. Концентрована оцтова кислота роз'їдає шкіру, але опіки або пухирі можуть з'явитися лише через кілька годин після контакту з нею. Тривале вдихання (вісім годин)

парів оцтової кислоти в 10 ppm може викликати лише подразнення очей, носа та горла; при 100 ppm може виникнути помітне подразнення легень або можливе пошкодження легень, очей і шкіри. Концентрація парів 1000 ppm викликає помітне подразнення очей, носа та верхніх

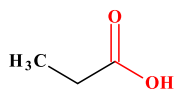
дихальних шляхів і не допускаються (спрогнозовано на основі лабораторних досліджень на тваринах).

«Міжзоряна» оцтова кислота була відкрита в 1996 році групою під керівництвом Девіда Мерінгера в радіообсерваторії Оуенс-Веллі. Вперше її було виявлено в молекулярній хмарі Стрільця B2 North (також відомому як джерело Sgr B2 Large Molecule Heimat). Оцтова кислота є першою молекулою, відкритою в міжзоряному середовищі за допомогою виключно радіоінтерферометрів.

З 1800-х років ін'єкції оцтової кислоти в пухлину використовувались для лікування раку. В наш час оцтова кислота використовується для скринінгу раку шийки матки в багатьох країнах, що розвиваються. Кислоту наносять на шийку матки, і якщо приблизно через хвилину з'являється біла ділянка, тест є позитивним.

Оцтова кислота є ефективним антисептиком у вигляді 1 % розчину з широким спектром дії проти стрептококів, стафілококів, синьогнійних бактерій, ентерококів та ін. Її можна використовувати для лікування шкірних інфекцій, викликаних штамми *Pseudomonas*, стійкими до типових антибіотиків. Крім цього оцтова кислота включена до Списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я як засіб для лікування зовнішнього отиту.

Оцтова кислота має 349 ккал (1460 кДж) на 100 г. Оцет, як харчова добавка, у нас зазвичай містить 6 або 9 % оцтової кислоти за масою. Законодавчі обмеження щодо вмісту оцтової кислоти залежать від юрисдикції. Оцет використовують безпосередньо як приправу, а також при маринуванні овочів та інших продуктів. Столовий оцет має тенденцію бути більш розбавленим, тоді як для промислового маринування харчових продуктів використовуються більш концентровані розчини.



Пропіонова кислота

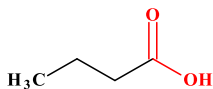
**Пропіонова (пропанова) кислота** служить субстратом для глюконеогенезу в печінці шляхом перетворення в сукциніл-КоА. Крім того, введення екзогенної пропіонової кислоти призводить до більшого ендогенного синтезу глюкози, ймовірно через збільшення

концентрації норадреналіну та глюкагону , що свідчить про те, що хронічне вживання пропанової кислоти може мати несприятливі метаболічні наслідки.

При пропіонової ацидемії, рідкісному спадковому генетичному розладі, пропіонат діє як метаболічний токсин у клітинах печінки, накопичуючись у мітохондріях у вигляді пропіоніл-КоА та його похідного, метилцитрату, двох інгібіторів циклу трикарбонових кислот. Пропіонова ацидемія може змінювати експресію нейронального та гліального генів, впливаючи на ацетилювання гістонів.

Шкіра людини є господарем кількох видів пропіонокислих бактерій. Найпомітнішою з них є *Cutibacterium acnes* (раніше відома як *Propionibacterium acnes*), яка живе в основному в сальних залозах шкіри і є однією з основних причин акне (утворення вугрів).

Дослідження на мишах показало, що пропіонова кислота забезпечує певний захист від сальмонели та може заспокоїти імунні клітини, які підвищують артеріальний тиск, тим самим захищаючи організм від шкідливого впливу високого кров'яного тиску.



Масляна кислота

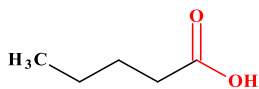
**Масляна (бутанова) кислота** міститься в тваринному жирі та рослинних оліях, коров'ячому та грудному молоці, вершковому маслі, сирі пармезан, входить до композиції запаху тіла, блювоти та є продуктом анаеробного бродіння (в тому числі в товстій кишці). Вона має смак, схожий на масло, і неприємний запах. У харчовій промисловості використовується як ароматизатор. Тригліцериди масляної кислоти становлять 3-4 % вершкового масла. Коли масло прогоркає, масляна кислота вивільняється з гліцериду шляхом гідролізу.

Масляна кислота присутня у вигляді октилового естеру в пастернаку (*Pastinca sativa*) і в насінні дерева гінґко (*Gingo biloba*).

При потрапленні кальцію або натрію бутирату в кишечник масляна кислота вивільняється і потрапляє у внутрішньоклітинний простір кишкових клітин – ентероцитів, де відбувається процес її окиснення. Вуглекислий газ, що виділяється, зменшує рН в шлунково-кишковому тракті, що за рахунок створення кислого середовища забезпечує несприятливі умови для існування та розвитку умовно-патогенної мікрофлори. При переміщенні до нижньої частини травного

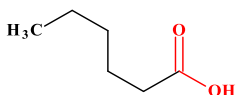
тракту бутират обмежує колонізацію кишечника такими бактеріями як *E.coli*, *Salmonella spp*, *Clostridium perfringens spp*. та іншими.

Масляна кислота є критичним медіатором запальної реакції товстої кишки. Зокрема, вона пригнічує клітини пухлин товстої кишки та стимулює проліферацію здорових епітеліальних клітин товстого кішківника.



Валеріанова кислота

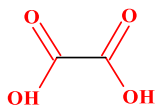
**Валеріанова (пентанова) кислота** міститься в деяких харчових продуктах, як природний компонент, але також використовується і як харчова добавка. Вона використовується для синтезу похідних, зокрема її летких естерів, які, на відміну від вихідної кислоти, мають приємні запахи та фруктовий смак і, отже, знаходять застосування в парфумерії, косметології та харчовій промисловості. Типовими такими прикладами є метилвалерат, етилвалерат і пентилвалерат.



Капронова кислота

**Капронова (гексанова) кислота** в природі міститься в різних тваринних жирах і оліях, і є однією з хімічних речовин, які надають при гнитті оболонки насіння гінкго, характерного неприємного запаху. Вона також є одним із компонентів запахів ванілі та сиру. Основне використання капронової кислоти полягає у виробництві її естерів для використання в якості штучних ароматизаторів. Солі та ефіри капронової кислоти відомі як капронати або гексаноати. Кілька прогестинових препаратів є естерами капронової кислоти, наприклад гідроксипрогестерону капронат та гестонорону капронат.

Дві інші кислоти, названі також на честь кіз (каприлова ( $C_8$ ) і капрінова кислота ( $C_{10}$ )) разом з капроновою кислотою складають 15 % від залишків жирних кислот в козячому молоці. Капронова, каприлова (октанова) та капрінова (деканова) кислоти присутні «в чистому вигляді» у: вершковому маслі, молоці, вершках, полуниці, хлібі, пиві, горіхах, тощо. Також їх використовують для синтезу естерів.



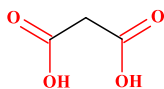
Щавлева кислота

**Щавлева (етандіова) кислота** є найпростішою дикарбоновою кислотою. Назва кислоти походить від того, що перші дослідники виділили її з рослин роду *Oxalis*, широко відомих як мокриці. Вона природним чином міститься в багатьох продуктах харчування, але надмірне вживання щавлевої кислоти або тривалий контакт зі шкірою може бути небезпечним.

Щавлева кислота відіграє ключову роль у взаємодії між патогенними грибами та рослинами. Невеликі кількості її підвищують стійкість рослин до грибків, але більші кількості спричиняють запрограмовану загибель клітин рослини.

Оксалат-аніон є конкурентним інгібітором ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ), який каталізує перетворення пірувату в молочну кислоту. Оскільки ракові клітини переважно використовують анаеробний метаболізм, то було досліджено, що інгібування ЛДГ пригнічує утворення та ріст пухлин.

Щавлева кислота використовується іноді бджолярами як мітицид проти паразитичного кліща варроа.



Малонова кислота

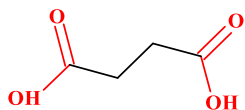
**Малонова (пропандіова) кислота** є природним компонентом багатьох харчових продуктів, присутня у організмах ссавців, включаючи людей і є класичним прикладом конкурентного інгібітора ферменту сукцинатдегідрогенази у дихальному ланцюзі транспорту електронів. Вона зв'язується з активним центром ферменту, конкуруючи зі звичайним субстратним сукцинатом, але не має групи  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , необхідної для дегідрування. Пригнічення цього ферменту послаблює клітинне дихання.

Малонова кислота часто використовується як будівельний блок для синтезу великої кількості цінних сполук, наприклад  $\gamma$ -ноналактону (міститься у віскі та бурбоні, ягодах чорної смородини, дині, папайї, свіжій ожини, ананасі та використовується в якості ароматизатора в харчових продуктах для надання кокосового смаку; є потенційною приманкою для багатьох видів комах-шкідників), коричної кислоти (є смаковими компонентами ефірної олії кориці) та вальпроату

(використовується в основному для лікування епілепсії та біполярних розладів).

Малонову кислоту використовують для зшивання ланок кукурудзяного та картопляного крохмалів для отримання термопласту, здатного до біодеструкції.

Компанія *Eastman Kodak* та інші використовують малонову кислоту та її похідні як хірургічний клей.



Бурштинова кислота

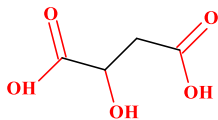
Бурштинова кислота отримала назву від латинського *succinum*, що означає бурштин. У живих організмах бурштинова кислота у вигляді сукцинат-аніону, виконує кілька біологічних ролей: метаболічний проміжний продукт, який перетворюється на фумарат, і як сигнальна молекула, що відображає метаболічний стан клітини.

Бурштинова кислота використовується переважно як регулятор кислотності у харчовій промисловості та виробництві напоїв. У фармацевтичних препаратах також використовується для контролю кислотності або як протіон. Прикладом препаратів, що містять сукцинат-аніон можна навести метопрололу сукцинат (застосовується для лікування серцево-судинних хвороб, зокрема артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності), суматриптану сукцинат (використовуються для лікування мігрені та кластерних головних болів) або соліфенацину сукцинат (використовуються для лікування гіперактивності сечового міхура).

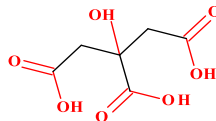
Сукцинат є одним із трьох онкометаболітів, накопичення яких спричиняє метаболічну та неметаболічну дисрегуляцію, пов'язану з пухлинотенезом.

**Яблучна (2-гідроксибутандіова) кислота** існує у вигляді L- та D-стереоізомерів, а також у рацемічній (оптично неактивній) формі. У природі міститься у складі барбарису, винограду, яблук, малини, горобини, стебла ревеня, листя махорки. У медицині зустрічається у складі послаблюючих засобів та препаратів від хрипоті. Яблучна кислота сприяє засвоєнню заліза та включення до складу гемоглобіну.





Яблучна кислота



Лимонна кислота

**Лимонна або цитринова (2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова) кислота** є проміжною ланкою в циклі трикарбонних кислот, який відбувається при метаболізмі у всіх аеробних організмів. Вона була відкрита і виділена із соку недостиглих плодів лимону у 1784 році Карлом Шеєле.

Щороку виробляється більше двох мільйонів тон лимонної кислоти. Більше 50 % цього обсягу виробляється в Китаї. Більше 50 % використовується як регулятор кислотності в напоях, близько 20 % в інших харчових продуктах, 20 % для миючих засобів і 10 % для косметології, фармацевтики та хімічної промисловості.

Лимонна кислота використовується як підкислювач в кремах і гелях та є активним інгредієнтом хімічних пілінгів шкіри. Вона також використовується як один з активних інгредієнтів у виробництві серветок для обличчя з противірусними властивостями.

**Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)** — це жирні кислоти, які містять більше ніж один подвійний зв'язок у своєму скелеті. Цей клас включає багато важливих сполук, таких як незамінні жирні кислоти та ті, які надають оліфам їх характерні властивості.

За хімічною структурою поліненасичені жирні кислоти можна розділити на різні групи:

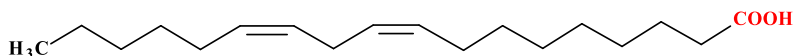
- полієни з метиленовими вставками;
- кон'юговані жирні кислоти;
- інші ПНЖК.

Залежно від довжини ланцюга їх іноді поділяють на дві групи:

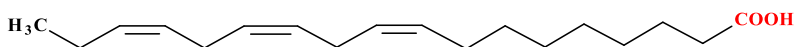
- коротколанцюгові поліненасичені жирні кислоти з 18 атомами Карбону;
- довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти з 20 або більше атомами Карбону.

**Вітамін F** є сумішшю трьох ненасичених аліфатичних монокарбонових кислот, у яких усі подвійні зв'язки мають *цис*-конфігурацію:

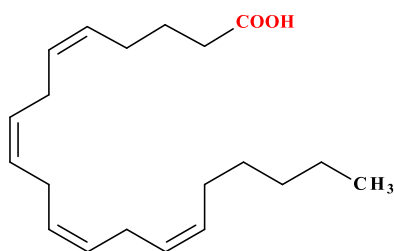
**Лінолева та ліноленова кислоти** мають по 18 атомів Карбону. Вони зустрічаються як у рослинах, так і у тваринних жирах.



Лінолева кислота



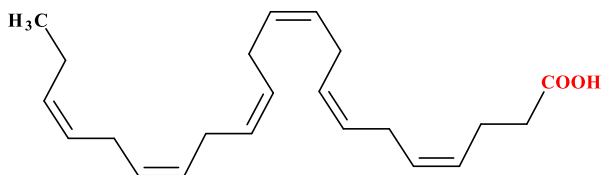
Ліноленова кислота



Арахідонова кислота

Перша з них (октадека-9,12-дієнова кислота) містить два неспряжені подвійні зв'язки, а друга (октадека-9,12,15-трієнова кислота) – три. Третім компонентом вітаміну F є арахідонова кислота, яка входить до складу лише тваринних жирів. Вона містить

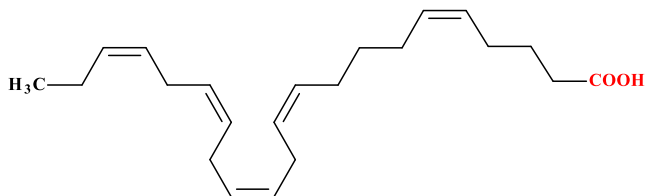
20 атомів Карбону і чотири подвійні неспряжені зв'язки в положеннях 5, 8, 11 і 14 (ейкозатетраєнова кислота).



Докозагексаєнова кислота

**Докозагексаєнова кислота** – це омега-3 жирна кислота, яка є основним структурним компонентом людського мозку, кори головного мозку, шкіри та сітківки ока. Вона може бути синтезована з  $\alpha$ -ліноленовою кислотою або безпосередньо отримана з материнського молока (грудного молока), жирної риби, риб'ячого жиру або олії водоростей.

Дослідження потенційної ролі або користі докозагексаєнової кислоти при різних патологіях тривають, наразі приділяють значну увагу при вивченні хвороби Альцгеймера та серцево-судинних захворювань.



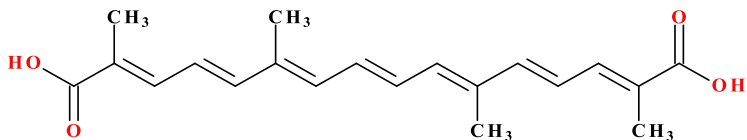
Ейкозапентаєнова кислота

**Ейкозапентаєнова (тимонодова) кислота** – це поліненасичена жирна кислота, яка діє як попередник простагландину-3 (який пригнічує агрегацію тромбоцитів), тромбоксану-3 та ейкозаноїдів лейкотрієну-5. Хоча дослідження добавок риб'ячого жиру, які містять як докозагексаєнову кислоту так і ейкозапентаєнову кислоту, не підтвердили твердженнь про запобігання серцевих нападів або інсультів, нещодавнє багаторічне дослідження Vascepa (етил ейкозапентаєноат), рецептурного препарату, що містить лише ейкозапентаєнову кислоту, показало зменшення серцевих нападів, інсультів та смертність від серцево-судинних захворювань на 25 % порівняно з плацебо у пацієнтів із статинорезистентною гіпертригліцеридемією.

Ейкозапентаєнова кислота потрапляє в раціон людини при споживанні жирної риби, наприклад, печінки тріски, оселедця, скумбрії, лосося, сардин, різних видів їстівних водоростей або прийому риб'ячого жиру чи олії водоростей. Вона також міститься в грудному молоці людини.

Омега-3 жирні кислоти, зокрема ЕПК, були вивчені на предмет їх впливу на розлад аутистичного спектру. Припускається, що оскільки рівень омега-3 жирних кислот у дітей з аутизмом може бути низьким, добавки можуть призвести до покращення симптомів. У той час як деякі неконтрольовані дослідження повідомляли про покращення, добре контрольовані дослідження не показали статистично значущого покращення симптомів у результаті прийому високих доз омега-3 кислот.

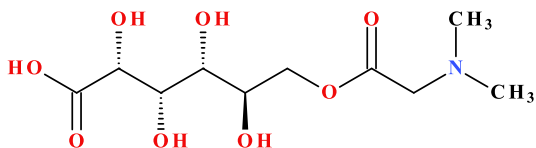
Крім того, дослідження показали, що омега-3 жирні кислоти можуть бути корисними для лікування депресії.



Кроцетин

Кроцетин є апокаротиноїдною дикарбоновою кислотою, яка міститься у квітах крокусу разом з його глікозидом, кроцином і плодами гарденії жасміноподібної (*Gardenia jasminoides*).

У 2009 році на 14 особах досліджено, що пероральний прийом кроцетину може зменшити наслідки фізичної втоми у здорових чоловіків. У 2010 році досліджено вплив кроцетину на сон. Клінічне випробування включало подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження за участю 21 чоловіка з легкими скаргами на сон. Встановлено, що кроцетин може сприяти покращенню якості сну. Виявлено, що у високих концентраціях він має захисну дію проти пошкодження сітківки *in vitro* та *in vivo*.

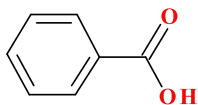


Пангамова кислота

**Вітамін B15** (кальцію пангамат) на сьогоднішній день є одним з найпопулярніших препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Його дія на організм людини ще недостатньо вивчена. Маючи досить просту будову, він має унікальні властивості. Цей вітамін використовується у клініці у вигляді кальцієвої солі для комплексної терапії та профілактики атеросклерозу, гепатиту, гепатозу, цирозу печінки, психічних захворювань, алкогольної інтоксикації та ін.

Його одержують окисненням D-глюкози манган(IV) діоксидом до D-глюконової кислоти, якій потім естерифікують первинну OH-групу N,N-диметилгліцином; естер, що утворився, переводять в кальцієву сіль дією кальцію гідроксиду.

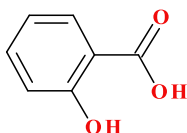
**Бензойна кислота** є найпростішою ароматичною карбоною кислотою. Її назва походить від камеди бензоїну, яка довгий час була її єдиним джерелом. Бензойна кислота в природі зустрічається в багатьох



Бензойна кислота

рослинах і служить проміжним продуктом у біосинтезі багатьох вторинних метаболітів. Солі бензойної кислоти використовують як харчові консерванти. Бензойна кислота входить до складу мазі Уїтфілда, яка використовується для лікування грибкових захворювань шкіри, таких як лишай, стригучий лишай і мікоз стопи. На початку 20 століття бензойна кислота використовувалася як відхаркувальний, безпечний і антисептичний засіб. Бензойна кислота пригнічує ріст цвільових грибів, дріжджів і деяких бактерій. Типові концентрації бензойної кислоти як консерванту становлять від 0,05 до 0,1 %. Харчові продукти, у яких можна використовувати бензоїну кислоту, і максимальні рівні її застосування регулюються місцевим законодавством.

Ймовірно бензойна кислота та її солі можуть реагувати з аскорбіною кислотою (вітаміном С) у деяких безалкогольних напоях, утворюючи невелику кількість канцерогенного бензену.



Саліцилова кислота

Назва **саліцилової кислоти** походить від латинського *salix*, що означає верба. Саліцилова кислота зустрічається в рослинах у вигляді вільної саліцилової кислоти та її естерів і фенольних глікозидів. До напоїв та продуктів з високим вмістом саліцилатів відноситься пиво, кава, чай, численні фрукти та овочі, солодка картопля, горіхи та оливкова олія. М'ясо, птиця, риба, яйця, молочні продукти, хліб і крупи мають низький вміст саліцилатів.

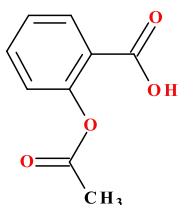
Саліцилова кислота є фенольним фітогормоном, який бере участь у рості та розвитку рослин, фотосинтезі, транспірації, поглинанні та транспортуванні іонів. Вона приймає участь в ендогенній передачі сигналів, забезпечуючи захист рослин від патогенів. Екзогенно саліцилова кислота може сприяти розвитку рослин шляхом посилення проростання насіння, розпускання бруньок і дозрівання плодів, хоча занадто висока концентрація саліцилової кислоти може негативно впливати на процеси розвитку. Метил-саліцилат може дифундувати в

повітрі, сприяючи спілкуванню між рослинами. Він поглинається продирами сусідньої рослини, де може індукувати імунну відповідь після гідролізу до саліцилової кислоти.

Деякі люди з чутливістю до саліцилатів можуть мати симптоми алергічної реакції, такі як бронхіальна астма, риніт, шлунково-кишкові розлади або діарея.

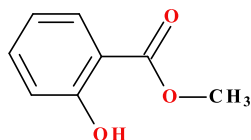
Як ліки саліцилова кислота зазвичай використовується для видалення зовнішнього шару шкіри. Як і інші гідроксикислоти, саліцилова кислота входить до складу багатьох засобів по догляду за шкірою для лікування себорейного дерматиту, вугрів, псоріазу, мозолів, чорного акантозу, іхтіозу та бородавок.

Широке застосування знайшли похідні саліцилової кислоти.



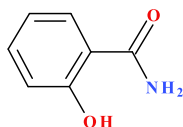
Ацетилсаліцилова кислота

**Аспірин (ацетилсаліцилова кислота)** є нестероїдним протизапальним засобом, який використовується для зменшення болю, лихоманки або запалення. Специфічні запальні стани, для лікування яких використовується аспірин, включають хворобу Кавасакі, перикардит і ревматичну лихоманку. Його також використовується довгостроково, щоб допомогти запобігти подальшим інфарктам, ішемічним інсультам та утворенню тромбів у людей з високим ризиком.



Метилсаліцилат

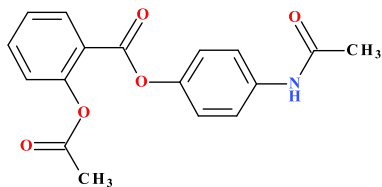
**Метилсаліцилат** застосовують зовнішньо як знеболювальний і протизапальний засіб в суміші з хлороформом, скипидаром, жирними маслами для втирання при суглобовому та м'язовому ревматизмі, артритах, ексудативному плевриті.



Саліциламід

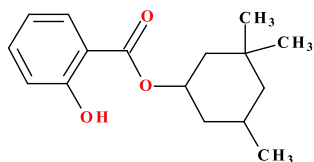
**Саліциламід** – безрецептурний препарат із знеболюючими та жарознижуючими властивостями. Його застосування в медицині подібне до застосування аспірину. Саліциламід використовується в поєднанні з аспірином і кофеїном у безрецептурному знеболюючому за-

собі **PainAid**. Він також був інгредієнтом безрецептурного знеболюючого засобу **BC Powder**, але його вилучили з рецептури в 2009 році.



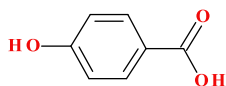
Бенорилат

Бенорилат є продуктом конденсації аспірину та парацетамолу і застосовується як протизапальний і жарознижуючий засіб. У лікуванні дитячої лихоманки було показано, що він поступається парацетамолу та аспірину, які приймаються окремо. Крім того, оскільки він перетворюється на аспірин, бенорилат не рекомендується дітям через побоювання щодо синдрому Рея.



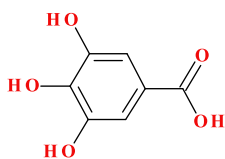
Гомосалат

Гомосалат використовується в деяких сонцезахисних кремах. Міститься в 45 % сонцезахисних кремів США і використовується як хімічний УФ-фільтр (поглинає ультрафіолетові промені з довжиною хвилі від 295 до 315 нм), захищаючи шкіру від сонячних променів. Гідрофобна функціональна група триметилциклогексану забезпечує гідрофобність, яка перешкоджає розчиненню у воді.



4-Гідроксибензойна кислота

**4-Гідроксибензойна кислота** в першу чергу відома як основа для синтезу естерів, відомих як **парабени**, які використовуються в якості консервантів у косметології та іноді в офтальмології. 4-Гідроксибензойна кислота є популярним антиоксидантом частково через його низьку токсичність. ( $LD_{50}=2200$  мг/кг перорально у мишей). Вона має естрогенну активність як *in vitro*, так і *in vivo* і стимулює ріст клітин ліній раку молочної залози людини.

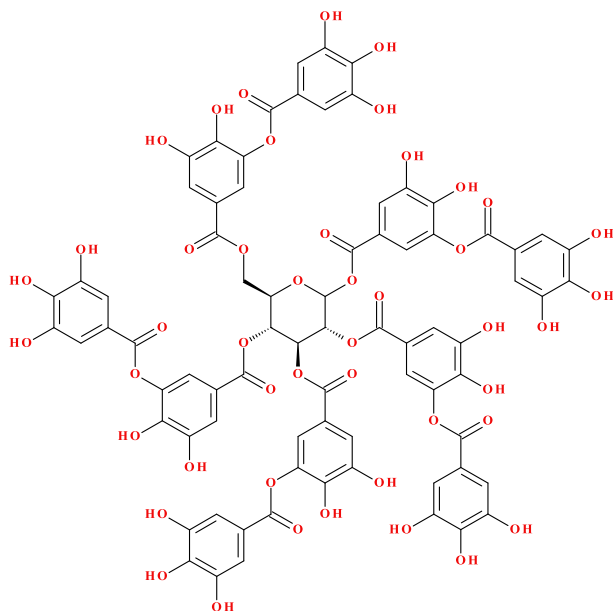


Галова кислота

**Галова (3,4,5-тригідроксибензойна) кислота** міститься в чайному листі, корі дуба, сумаху, гамамелісі, та інших рослинах. Естери галової кислоти є антиоксидантами, корисними для консервування харчових продуктів, причому найбільш часто використовуваним є пропілгалат. Галову кислоту застосовують в аналітичній хімії, задля синтезу барвників (антрагалолу та ін.), в мікроскопії, як деполаризатор при

використанні методів електрохімічного аналізу. При сухій перегонці галової кислоти утворюється пірогалол.

**Танінова кислота** — комерційна форма таніну, декагалоліглюкози, але в реальності є сумішшю різних полігалолів глюкози і естерів хінної кислоти, де кількість галатових залишків варіюється від 2 до 12, в залежності від того, з якої сировини вона зроблена. Танінова кислота зазвичай добувається з таких рослин як тара (*Tara spinosa*), сумах китайський (*Rhus chinensis*), і сумах дубильний (*Rhus coriaria*).



Танінова кислота

Танінова кислота є базовим інгредієнтом в корі секвої, яка використовується при фарбуванні деревини, захисту її від пожеж, термітів і гниття.

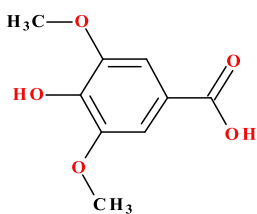
Широко використовується в харчовій промисловості для кларифікації (фільтрації твердих частинок) пива, а також як ароматизатор для напоїв і соків. Також застосовується у виноробстві, де вона є важливим натуральним стабілізатором кольору і смаковою домішкою.

В фармацевтичній промисловості використовується для виробництва таннату алюмінію, що використовується як протидіарейний



препарат. Також солі танінової кислоти використовуються як антигістамінні і протикашльові засоби.

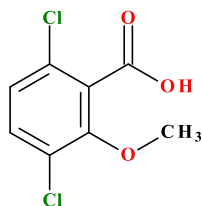
Оскільки танінова кислота відноситься до танінів, ці два терміни часто плутаються. У тому числі це розповсюджується на зелений і чорний чай, що містять таніни, але не містять танінової кислоти.



Сирінгова кислота

**Сирінгову кислоту** можна знайти в фруктах, включаючи оливки, фініки, спеції, гарбуз, виноград, пальму асаї, мед, червоне вино, тощо. Її присутність у давньоєгипетському напої *шеде* може підтвердити, що він виготовлений із винограду, оскільки сирин-гова кислота вивільняється в результаті гідролізу мальвідину, який також міститься

в червоному вині та виноградному оцті.



Дикамба

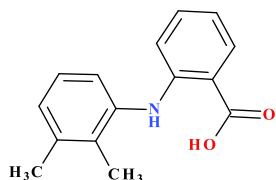
**Дикамба (3,6-дихлор-2-метоксибензойна кислота)**, є синтетичним ауксином і використовується як гербіцид. Дикамба є гербіцидом-регулятором росту, вона значно прискорює ріст дводольних рослин, після чого вони вмирають внаслідок дефіциту поживних речовин. Тепла та сприятлива погода прискорює процес загибелі рослини. Деякі види бур'янів набули стійкості

до цієї речовини, наприклад *Bassia scoparia* (відкрито 1994 року). Механізм стійкості не вдалося пояснити в рамках стандартної моделі стійкості, заснованої на поглинанні, транслокації чи метаболізмі.

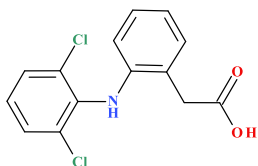
У лютому 2018 року фермери з 21 штату подали позови проти Monsanto, стверджуючи, що дикамба завдала шкоди їхнім врожаю, причому найбільш відомі випадки стосуються Міссурі та Арканзасу.

27 січня 2020 року в Кейп-Жілардо, штат Міссурі, розпочався перший судовий процес щодо продуктів, пов'язаних із дикамбою. Позов стосується фермера, який вирощував персики і стверджував, що гербіциди на основі дикамби завдали значної шкоди його культурам і деревам. 14 лютого 2020 року винесено рішення проти власника дикамби **Bayer** та його співвідповідача **BASF** і ухвалено рішення на користь виробника персиків, власника Bader Farms Білла Бейдера. **Bayer** і **BASF**

також зобов'язали виплатити Bader 15 мільйонів доларів відшкодування. 15 лютого 2020 року **Monsanto** і **BASF** було зобов'язано виплатити додаткові 250 мільйонів доларів у якості штрафних збитків.

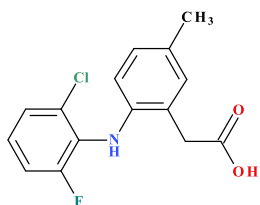


Мефенамінова кислота



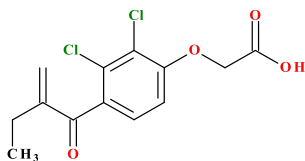
Диклофенак

зменшення таким чином усіх проявів запалення (болю, набряку, місцевої гіпертермії).



Люміракоксиб

країнах, включаючи Мексику, Еквадор і Домініканську Республіку, під торговою назвою Prexige. Люміракоксиб було вилучено з ринку в кількох країнах, головним чином через його здатність викликати печінкову недостатність (іноді потребує трансплантації печінки).



Етакринова кислота

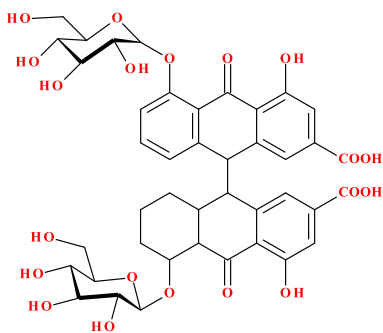
**Мефенамінова кислота** застосовується для лікування болю та запалення при ревматоїдному артриті та остеоартрозі, післяопераційних болях, гострих болях, включаючи біль у м'язах та спині, зубному та менструальному болях, а також призначається при менорагії. Мефенамінову кислоту рекомендується приймати разом з їжею.

**Диклофенак** (вольтарен, диклоберл, олфен) має протизапальну, анальгезуючу та жарознижуючу дію завдяки пригніченню синтезу простагландинів і

**Люміракоксиб** (аналог диклофенаку) є нестероїдним протизапальним препаратом, селективним інгібітором ЦОГ-2. Він був запатентований у 1997 році та схвалений для медичного використання в 2003 році і виготовлявся компанією **Novartis** та досі продається в кількох

**Етакринова кислота** є сечогінним засобом (діуретик), що діє на рівні петлі нефрону. Використовується при лікуванні набряків, зумовлених наявністю застійної серцевої недостатності або па-

тології нирок чи печінки. Також застосовується при лікуванні гіпертонії, зазвичай у комбінації з іншими ліками. При тривалому застосуванні кислота може викликати гіпокаліємію і гіпохолемічний алкалоз, тому її поєднують з калійзберігальними діуретиками. Крім вище зазначеного її не можна комбінувати з препаратами, які мають ото- і нефротоксичну дію (антибіотики з групи аміноглікозидів та цефалоспоринів).

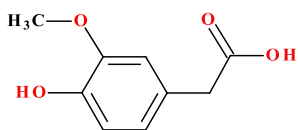


Глікозид сенни

Сенна може змінити колір сечі на дещо червонуватий.

Хоча механізм дії не зовсім ясний, вважається, що сенна діє шляхом збільшення секреції рідини всередині товстого кишечника та скорочення його.

Сеннозид входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. У рослинній формі він використовується принаймні з 700-х років нашої ери. У 2019 році зайняв 344-ту сходинку серед препаратів, які найчастіше призначають у Сполучених Штатах, з менш ніж мільйоном рецептів.

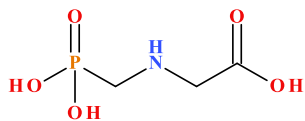


Гомованілова кислота

**Гомованілова кислота** є основним метаболітом катехоламіну, який утворюється шляхом послідовної дії моноаміноксидази та катехол-О-метилтрансферази на дофамін. У психіатрії її рівень в мозку та спинномозковій рідині

вимірюється як маркер метаболічного стресу, спричиненого 2-дезоксид-глюкозою. Наявність гомованілової кислоти підтверджує діагноз нейробластоми та злоякісної феохромоцитомі. Відомо, що рівні

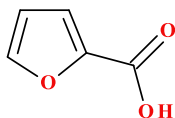
гомованілової кислоти у плазмі натще вищі у жінок, ніж у чоловіків. Відмінності також корелювали із вживанням тютюну, при цьому курці показували значно нижчу кількість гомованілової кислоти в плазмі.



Гліфосат

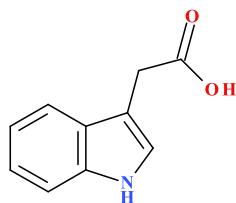
культур (зернових і картоплі). У порівнянні з іншими гербіцидами гліфосат вважають малотоксичним для тварин і людини.

Гліфосат-вмістні гербіциди до початку 90-х не були придатні для безпосереднього застосування у вирощуванні сільськогосподарських культур, але в 1990-ті роки Monsanto розробила за допомогою генної інженерії культурні рослини, які мають стійкість до гліфосату. Сьогодні 85 % вирощуваних в усьому світі ГМ-культур є стійкими до гербіцидів.



Фуран-2-карбонова кислота

Фуран-2-карбонова кислота є ароматичним інгредієнтом, який у 1995 році отримав статус загальновизнаного безпечного (GRAS) Асоціацією виробників ароматизаторів і екстрактів (FEMA). Вона має виразний запах, який описують як солодкий, маслянистий, трав'янистий та земляний і допомагає стерилізувати та пастеризувати багато харчових продуктів. Під час обсмажування кави також утворюється фуран-2-карбонова кислота, до 205 мг/кг.



Гетероауксин

рослин та координації росту.

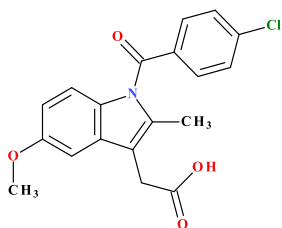
Гетероауксин є лігандом, що індукуює апоптоз у ссавців. У 2002 році була висунута гіпотеза, що гетероауксин у поєднанні з

**Гліфосат** – основний компонент найпоширеніших біологічно активних гербіцидів широкого спектру дії, який застосовують для боротьби з бур'янами та прискорення дозрівання генетично модифікованих сільськогосподарських

Фуран-2-карбонова кислота є ароматичним інгредієнтом, який у 1995 році отримав статус загальновизнаного безпечного (GRAS) Асоціацією виробників ароматизаторів і екстрактів (FEMA). Вона має виразний запах,

**Гетероауксин** (індол-3-ілоцтова кислота) є найпоширенішим природним рослинним гормоном класу ауксинів. Як і всі ауксини, має багато різних ефектів, таких як індукція подовження та поділу клітин з подальшим ростом та розвитком рослин. У більшому масштабі гетероауксин служить сигнальною молекулою, необхідною для розвитку органів

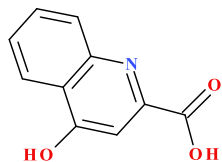
пероксидазою хрому може бути використана в цільовій терапії раку. У 2010 році експерименти *in vitro* підтвердили цю концепцію. Індол-3-ілоцтова кислота індукувала апоптоз при гематологічних злоякісних пухлинах та у сечовому міхурі.



Індометацин

**Індометацин** є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗЗ), який зазвичай використовується для зниження температури, болю, скутості та набряку від запалення. Він пригнічує синтез простагландинів, ендогенних сигнальних молекул, які, як відомо, викликають ці симптоми, шляхом інгібування циклооксигенази, ферменту, який каталізує вироблення простагландинів.

Індометацин входить до Списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я і продається під більш ніж дванадцятьма різними торговими назвами. У 2017 році це був 291-й лікпрепарат, який найчастіше призначався у Сполучених Штатах, з понад мільйоном рецептів.



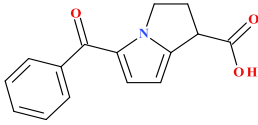
Кінуренова кислота

**Кінуренова кислота** є одним із кінцевих продуктів обміну триптофану, вперше виділена німецьким хіміком Юстусом Лібіхом у 1853 році із сечі собаки при багатій білком їжі. Високі рівні кінуренової кислоти були виявлені у пацієнтів з кліщовим енцефалітом, шизофренією та захворюваннями, пов'язаними з ВІЛ. У всіх описаних випадках підвищення рівня кінуренової кислоти асоціювалося зі сплутаністю свідомості та психотичними симптомами. Кінуренова кислота діє в мозку як антагоніст NMDAr гліцину, який є ключовим у системі глутаматергічної нейротрансмісії, яка, як вважають, бере участь у патофізіології та патогенезі шизофренії.

Високі рівні кінуренової кислоти були виявлені в сечі людини при деяких метаболічних порушеннях, таких як виражений дефіцит піридоксину та дефіцит/відсутність кінуренінази.

Рівень кінуренової кислоти знижується в осіб із розладами настрою, такими як великий депресивний розлад і біполярний розлад, особливо під час депресивних станів.

Підвищені рівні кінуренової кислоти порівняно з кінуреніном, мабуть, пов'язані з гіршою відповіддю Т-клітин і вищою смертністю серед пацієнтів чоловічої статі з COVID-19.



Кеторолак

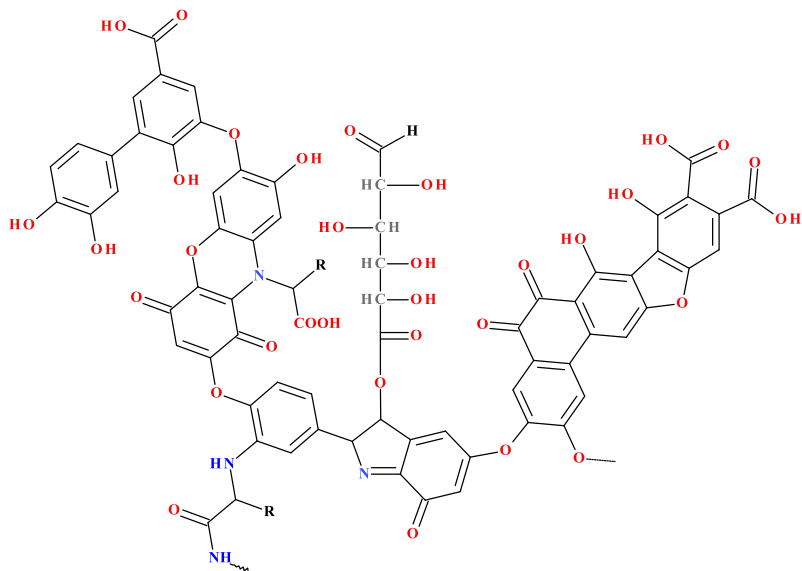
Кеторолак є нестероїдним протизапальним препаратом, який використовується для лікування болю. Особливо рекомендується при помірному та сильному болю. Рекомендована тривалість лікування становить менше шести днів. Він також використовується для лікування дисменореї та зменшення запалення при лікуванні ідіопатичного перикардиту. Кеторолак застосовують також під час очної хірургії для підтримки мідріазу або «розслаблення» м'язів райдужної оболонки, що дозволяє хірургам виконувати операцію з видалення катаракти.

**Гумінові кислоти** – це група природних темнозабарвлених кислот, що мають спільний тип будови. За хімічною будовою це високомолекулярні, в основному ароматичні, оксикарбонові кислоти. Основою їх структури є конденсовані системи, що включають аліциклічні й ароматичні кільця, бічні ланцюги і функціональні групи при ядрі й у бічних ланцюгах.

Вміст гумінових кислот у ґрунті складає до 10 %, у торфі до 50—60 %, землистому бурому вугіллі до 60 %, в щільному бурому і перехідному вугіллі їх вміст зменшується (до порядку 20—40 %).

Гумінові кислоти при попаданні у водопровідну воду можуть взаємодіяти з сполуками, що використовуються під час її хлорування. При цьому утворюються дигалоацетонітрили, які є токсичними.

За розчинністю у воді та етанолі діляться на фульвокислоти, гематомеланові та гумусові кислоти. Перші розчиняються у воді, другі – в етанолі, треті нерозчинні ані у воді, ані в етанолі.



Фрагмент структури гумінових кислот

Їх застосовують як стимулятори росту рослин, як складові добрив, як антисептики для лікування шкірних захворювань у сільськогосподарських тварин, як компоненти розчинів при бурінні свердловин та у виробництві свинцевих акумуляторів.

### Питання для самостійної роботи з теми:

#### «Біологічно активні речовини аліфатичного та ароматичного ряду»

1. Охарактеризуйте біологічно активні речовини ряду алканів.
2. Опишіть біологічно активні речовини серед алкенів.
3. Яка роль подвійного зв'язку в проявленні біологічної дії речовини.
4. Охарактеризуйте біологічно активні речовини ряду алкінів.
5. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять цаклопропановий фрагмент.

6. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять цаклобутановий фрагмент.
7. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять цаклопентановий фрагмент.
8. Опишіть біологічно активні речовини, які містять цаклогексановий фрагмент.
9. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять декаліновий та адамантановий фрагмент.
10. Охарактеризуйте біологічно активні речовини серед галогенпохідних вуглеводнів.
11. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед спиртів. Охарактеризуйте їх.
12. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять етерний фрагмент.
13. Опишіть біологічно активні речовини, які містять фенольний фрагмент.
14. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед карбонільних сполук. Охарактеризуйте їх.
15. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять карбоксильну групу.



## Глава 2

# БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОГО РЯДУ

Гетероциклічні сполуки широко розповсюджені у природі. Вони входять до складу ряду природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін, вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти та ін. Більшість з гетероциклічних сполук мають високу біологічну активність.

Гетероциклічні сполуки класифікують у залежності від розміру циклу, природи і числа гетероатомів, а також міри насиченості циклу.

За розміром циклу розрізняють **три-, чотири-, п'яти-, шести- та семичленні гетероцикли**.

У залежності від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на **оксиген-, нітроген- та сульфурвмістні**.

За мірою насиченості усі гетероциклічні сполуки класифікують на насичені, ненасичені й ароматичні.

Для гетероциклічних сполук застосовують тривіальні та систематичні назви. Тривіальні назви визнані номенклатурою IUPAC і переважно є більш вживаними.

При побудові систематичних назв гетероциклів номенклатурними правилами IUPAC враховується природа та число гетероатомів, а також розмір циклу та міра його насиченості. При цьому природу гетероатома відображають у префіксі, розмір циклу – в корені, а міру насиченості – у суфіксі назви.

Для позначання гетероатомів O, S і N використовують префікси: **окса-** (O); **тіа-** (S); **аза-** (N).

Розмір циклу позначають коренями:

**-ир-** (три-); **-ет-** або **-ет-** (чотири-); **-ол-** (п'яти-); **-ин-** (шести-); **-еп-** (семичленний).

Міру насиченості позначають суфіксами:

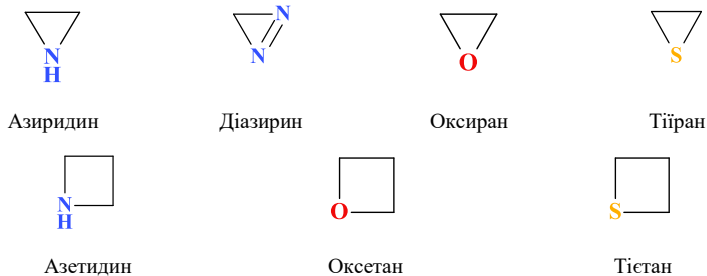
**-идин** або **-ідин** (насичений цикл з атомом Нітрогену); **-ан** (насичений цикл без атома Нітрогену); **-ин** або **-ін** (ненасичений цикл).

У назві гетероциклів з максимально можливою кількістю подвійних зв'язків у циклі суфікс не вказують. Для частково гідрованих сполук використовують префікси **дигідро-, тетрагідро-** з позначенням номерів

атомів, до яких приєднаний водень. Якщо атом гідрогену приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується буква Н і номер гідрованого атома. В шести- і семичленних азотвмісних гетероциклах повна насиченість циклу позначається префіксом **пергідро-**. Число гетероатомів одного елемента вказується у назві множними префіксами **ди-** або **ді-**, **три-**, **тетра-** і т.д. Якщо гетероцикл містить декілька різних гетероатомів, то називають їх у певній послідовності: **окса-**, **тіа-**, **аза**. При складанні назви в цілому припускається ряд спрощень.

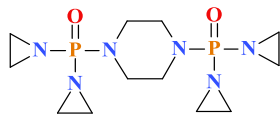
## 2.1. Біологічно активні речовини які містять три- та чотиричленне гетероциклічне ядро

Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких група  $-CH_2-$  заміщена на гетероатом.



### 2.1.1. Похідні азиридину

Похідні азиридину знайшли широке застосування у терапії ракових захворювань. До них належать фопурин, фотрин, дипін та інші.

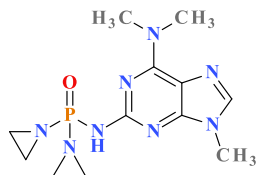


Дипін

**Дипін** застосовують для лікування хронічних лімфолейкозів (рак крові, при якому джерелом пухлинного процесу є лімфобласти (клітини кісткового мозку, з яких розвиваються

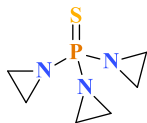
формені елементи крові - лімфоцити), що протікають з пухлиноподібними розростаннями. Є дані про ефективність дипіну при раку гортані,

метастазах гіпернефроми (проникненні клітин раку кори надниркових залоз в інші органи та тканини) та деяких інших пухлинних процесах.

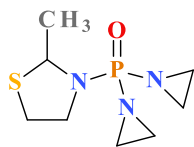


Фопурин

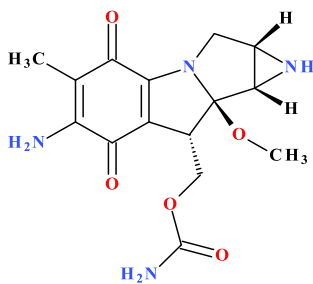
розвиток пухлинного процесу. Перевагою фопурину при лікуванні гострих процесів є парентеральний шлях введення, що забезпечує швидше настання терапевтичного ефекту.



Тіофосфамід



Іміфос



Мітоміцин С

**Фопурин** – протипухлинний препарат із групи антиметаболітів, антагоністів пуринів. Має протипухлинну активність і здатний пригнічувати лейкозний процес. В організмі метаболізується з утворенням речовини, що володіє властивостями антиметаболіта аденіну і здатного гальмувати

**Тіофосфамід** чинить цитостатичну дію. У механізмі дії препарату важливу роль відіграють порушення обміну нуклеїнових кислот та блокада мітотичного поділу клітин.

**Іміфос** застосовують для лікування хворих на еритремію (хворобу, обумовлену розростанням клітин кісткового мозку та появою в кровоносному руслі великої кількості формених елементів крові) у розгорнутій стадії захворювання, що протікає зі спленомегалією (збільшенням маси селезінки).

**Мітоміцин С** використовується внутрішньовенно як хімотерапевтичний засіб для лікування раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (наприклад, карциноми стравоходу), раку прямої кишки та молочної залози, а також шляхом інстиляції сечового міхура при поверхневих пухлинах сечового міхура. Мітоміцин С також використовувався місцево.

У квітні 2020 року мітоміциновий гель, що продається під торговою маркою *Jelmyto*, був схвалений у Сполучених Штатах для лікування уротеліального раку (рак слизової оболонки сечовивідної системи).

Мітоміцин також використовується як хіміотерапевтичний засіб у хірургії глаукоми.

### 2.1.2. Похідні діазирину

Діазірини набули популярності як фотореактивні реагенти для зшивання молекул. Вони часто використовуються для маркування молекул та для спостереження різноманітних взаємодій, включаючи взаємодії ліганд-рецептор, ліганд-фермент, білок-білок і білок-нуклеїнова кислота.

Опромінення діазиринів ультрафіолетовим світлом призводить до руйнування діазиринового циклу з виділенням молекули азоту та утворенням карбену, який може взаємодіяти з різними хімічними зв'язками (CH, NH і OH).

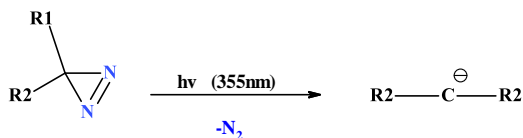
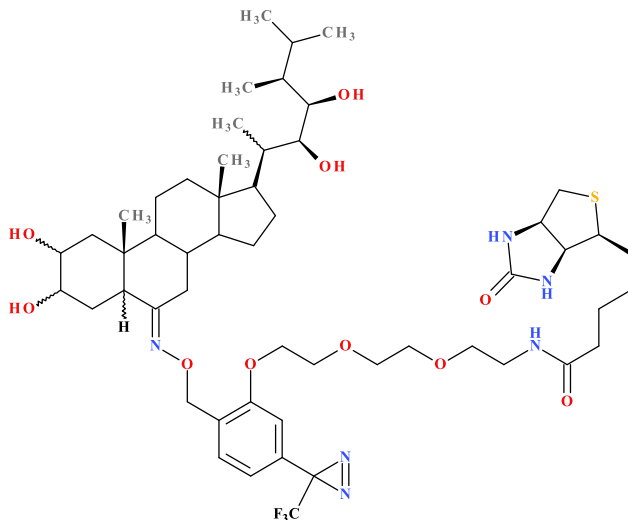


Схема деструкції діазиринового циклу за дії ультрафіолетового випромінювання

Карбен може існувати в синглетній формі (два вільних електрони займають одну орбіталь) або в триплетній формі з двома неспареними електронами на різних орбіталях.

Діазірини широко використовуються для пошуку та вивчення рецепторів, шляхом їх мічення. Спочатку синтезують діазириновмісні аналоги різних лігандів та інкубують їх з відповідними рецепторами, а потім піддають впливу світла для отримання реакційноздатних карбенів. Карбен ковалентно зв'язується із різними функціональними групами в місці зв'язування з рецептором. Карбенівмісна сполука може містити мітку, за допомогою якої можна ідентифікувати та виділити досліджуваній білок. Таким чином, було здійснено відкриття брасиностероїдного рецептора для брасиностероїдних рослинних

гормонів (Кіношіта). Дослідники використали для виділення аналог рослинного гормону з діазириним кільцем та біотиновою міткою, щоб ідентифікувати новий рецептор.

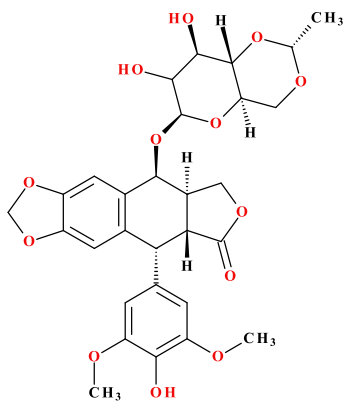


Аналог брасиностероїдного рослинного гормону з діазириним кільцем та біотиновою міткою

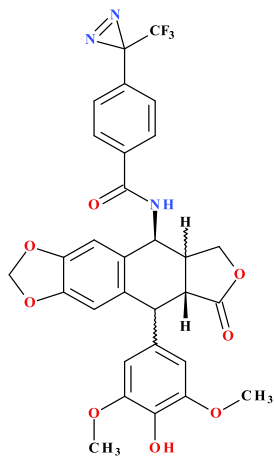
Таким же методом було здійснено відкриття нових канабіноїдних рецепторів, з використанням анандамідних аналогових зондів, що містять групу діазирину та досліджено місце зв'язування снодійного засобу пропофолу в рецепторі ГАМК А.

За допомогою синтетичних похідних діазирину, які є аналогами природних субстратів, також здійснюється ідентифікація алостеричних центрів ферментів. Наприклад, за допомогою аналога етопозиду, що містить діазирин, широко використовуваного препарату проти раку, ідентифіковано сайт зв'язування етопозиду з топоізомеразою II.

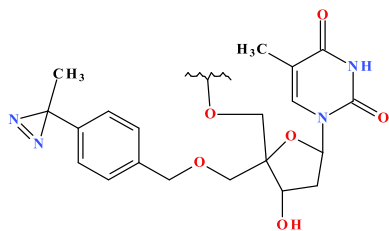
Діазирини також використовувалися для маркування та вивчення біохімічних процесів за участі нуклеїнових кислот. Включенням діазиринового фрагмента в вуглеводний залишок нуклеозиду в полімері ДНК було досліджено взаємодію між малою бороздою ДНК і ДНК-полімеразою.



Атопозид



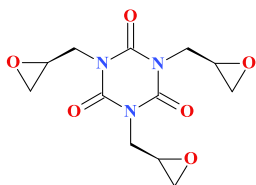
Діазириновмісний налог атопозиду



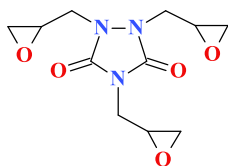
Модифікований тимідин

### 2.1.3. Похідні оксирану

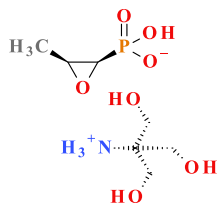
Серед препаратів, що містять оксирановий фрагмент можна виділити тероксірон (Henkel) та анаксірон (**Bayer**) які використовують для лікування раку та антибіотик фосфоміцин.



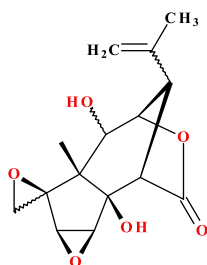
Тероксирон



Анаксирон



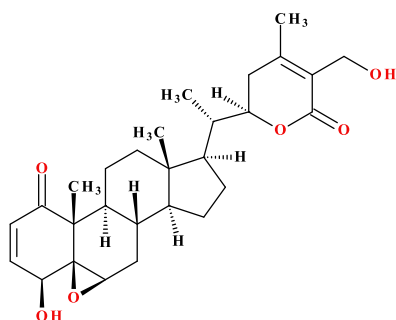
Фосфоміцин



Тутин

**Тутин** вперше був виявлений як забруднювач меду наприкінці 19 століття. Місіонери завезли до Нової Зеландії західну медоносну бджолу (*Apis mellifera*), а через кілька десятиліть люди, які їли місцевий мед, страждали від таких симптомів, як блювота, головний біль і сплутаність свідомості. Нейротоксин було вивчено, і на початку 1900-х років його токсичні ефекти були повністю охарактеризовані.

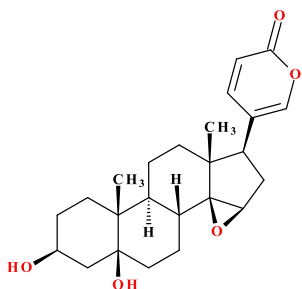
Тутин зустрічається в новозеландських рослинах туту (декілька видів у роду *Coriaria*). Він діє як антагоніст гліцинового рецептора і має потужний судомний ефект. Наразі використовується в наукових дослідженнях гліцинових рецепторів.



Вітаферин А

**Вітаферин А** є стероїдним лактоном, отриманим з *Withania somnifera* (індійська зимова вишня) та інших членів сімейства *Solanaceae*. Він традиційно використовується в аюрведичній медицині. Це перший відкритий представник класу витанолідів ергостанового типу. Він має широкий спектр фармакологічної дії, включаючи кардіопротекторні, протизапальні, імуномодулюючі та антиканцерогенні властивості.

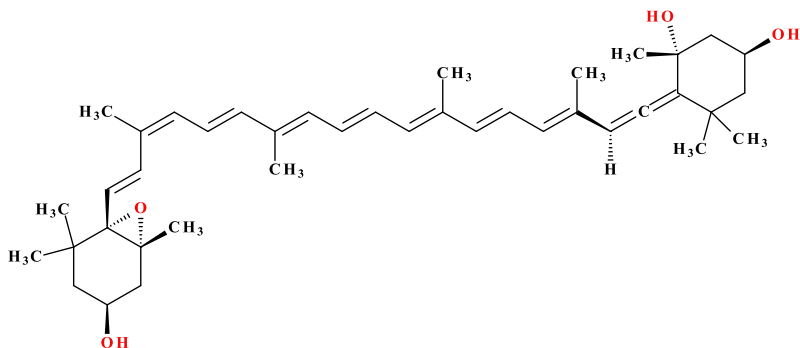
протизапальні, імуномодулюючі та антиканцерогенні властивості.



МаринобуфAGENIN

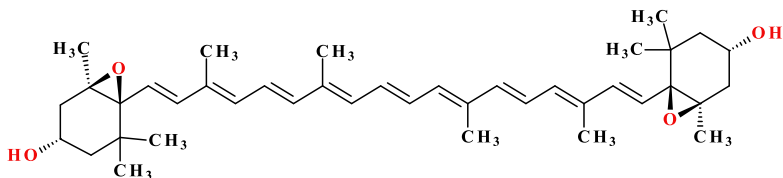
**МаринобуфAGENIN** є кардіотонічним буфадієнолідним стероїдом з судинозвужуючою дією, подібною до наперника (*Digitális*). Його можна знайти в плазмі та сечі людей з інфарктом міокарда, нирковою та серцевою недостатністю, що може використовуватись як маркер цих захворювань. Він також виділяється жабою *Bufo rubescens* та іншими спорідненими видами, такими як *Bufo*

*marinus*.



Неоксантин

**Неоксантин** (каротиноїд і ксантофіл) є проміжним продуктом у біосинтезі рослинного гормону абсцизової кислоти. Він відіграє особливу роль у захисті від фотооксидативного стресу. Це основний ксантофіл, який міститься в зелених листових овочах, таких як шпинат.

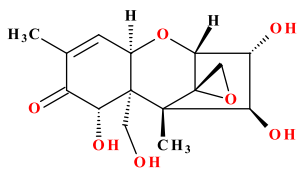


Віолаксантин

**Віолаксантин** – це природний пігмент оранжевого кольору, який міститься в різних рослинах, включаючи братки садові (*Viola wittrockiana*). Використовується як харчовий барвник. Не схвалений для



використання в продуктах харчування в ЄС та США, але дозволений в Австралії та Новій Зеландії.



Ніваленол

**Ніваленол (NIV)** – мікотоксин, який у природі зустрічається переважно у грибів роду *Fusarium* (найпоширеніші гриби, що виробляють мікотоксини у помірних регіонах північної півкулі, тому становлять значний ризик для харчової промисловості).

Симптоми, які спостерігаються після впливу ніваленолу, - це відмова від корму, блювота, подразнення шлунково-кишкового тракту та шкіри або некроз та імунологічна дисфункція, а також гематотоксичність, що призводить до низької кількості лейкоцитів.

Ніваленол використовувався як бойовий біологічний агент в Лаосі, Камбоджі та Афганістані. Ймовірно, що Радянський Союз надавав мікотоксини та сам використав його в Афганістані, однак російський уряд відмовляється коментувати ці звинувачення.

Існувало кілька способів використання трихотеценів у вигляді зброї, наприклад розсіювання у вигляді аерозолу, диму, крапель або пилу.

Встановлено, що LD<sub>50</sub> ніваленолу при пероральному прийомі у мишей становить 38,9 мг/кг маси тіла, тоді як внутрішньоочеревинний, підшкірний і внутрішньовенний шляхи впливу дають значення LD<sub>50</sub> 5–10 мг/кг маси тіла. У мишей вже протягом 3 днів більшість смертей відбулася через виражені застійні явища та кровотечі в кишечнику.

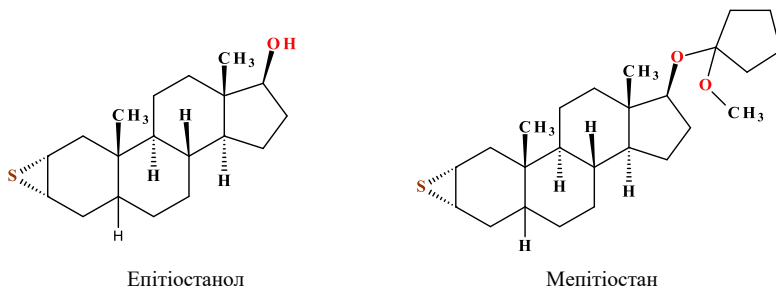
#### 2.1.4. Похідні тірану

Тіран дуже рідко зустрічається в біологічно активних сполуках і всі вони є синтетичними. Вони використовуються як інсектициди та фунгіциди, присадки для масел, добавки до пластмас для зменшення деструкційної дії сонячного світла. Деякі знайшли застосування в медицині.

**Епітіостанол** (торгова марка **Thiodrol**) є ін'єкційним антиестрогеном та анаболічно-андрогенним стероїдом групи дигідротестостерону, який був описаний у літературі в 1965 році та

продається в Японії як протипухлинний засіб для лікування раку молочної залози з 1977 року.

**Мепітіостан** (Thioderon), є вже пероральним антиестрогеном протипухлинним засобом. По суті це проліки епітіостанолу.



**Метилепітіостанол**, відомий під назвами *Epistane*, *Hemapolin*, *Havoc* і *Epi Plex*, є синтетичним перорально активним анаболічно-андрогенним стероїдом, який ніколи не застосовувався для медичного використання. Завдяки додатковій метильній групі препарат має високий потенціал гепатотоксичності.

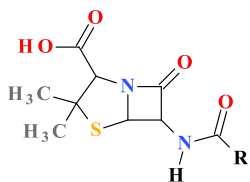
Приблизно з 2009 року метилепітіостанол з'явився в Інтернеті як новий дизайнерський стероїд у дієтичних добавках. У 2015 році він був ідентифікований у понад 30 продуктах, що продаються в Інтернеті, і в яких він вказується як інгредієнт на етикетці продукту.

### 2.1.5. Похідні азетидину

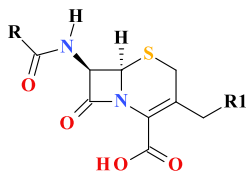
Із похідних азетидину дуже важливим є азетидин-2-он, який входить до складу антибіотиків групи пеніциліну та цефалоспоринової.

Пеніцилін вперше був виділений як індивідуальна субстанція із *Penicillium notatum* у 1940 р., а в 1945 р його будова була доведена рентгеноструктурним аналізом.

Цефалоспорини є продуктами метаболізму грибів роду *Cephalosporinum*. Вони стали широко використовуватись в медичній практиці в 60-х роках ХХ ст.



Загальна формула пеніцилінів

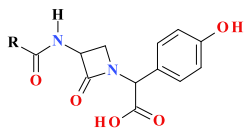


Загальна формула цефалоспоринів

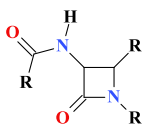
На сучасному етапі існує достатньо велика кількість ефективних антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду. Причому, можливість варіації двох замісників у цефалоспоринів у порівнянні з одним у пеніцилінів значно збільшує різноманіття арсеналу лікарських препаратів цефалоспоринового ряду.

Наявність у структурі як пеніцилінів, так і цефалоспоринів азетидинового циклу якраз і обумовлює їх бактеріцидну дію.

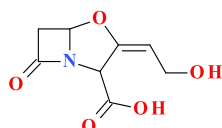
У наш час відомо ряд синтетичних та напівсинтетичних антибіотиків, які містять у своєму складі азетидиновий фрагмент.



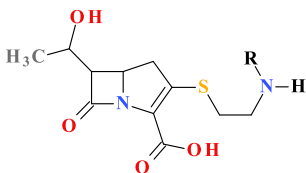
Нокардіцини



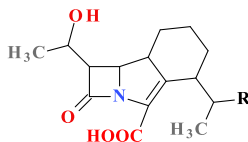
Монобактами



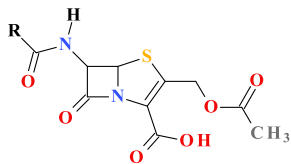
Клавуланова кислота



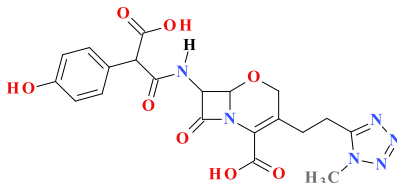
Карбапенеми



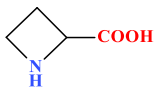
Тринеми



Пенеми



Моксілактам



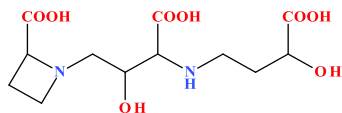
Азетидин-2-карбонова кислота

**Азетидин-2-карбонова кислота** (Aze) є небілковим гомологом проліну. Зустрічається у двох видах *Asparagaceae* - *Convallaria majalis* (конвалія) і *Polygonatum* (соломонова печатка). Вона також міститься

в численних рослинах із сімейства бобових *Fabaceae*, а також у невеликих кількостях у столових і цукрових буряках.

Азетидин-2-карбонова кислота неправильно включається в білки замість проліну, стримуючи ріст конкуруючої рослинності та отруюючи хижаків. Інші дослідження показали широкий спектр токсичних і тератогенних розладів, включаючи ряд вад розвитку, у різних видів тварин, включаючи качок, хом'яків, мишей і кроликів.

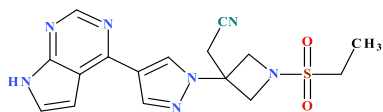
Неправильне включення азетидин-2-карбонової кислоти в білки людини може змінити колаген, кератин, гемоглобін і вплинути на згортання білка.



Мугінова кислота

**Мугінова кислота** – фітосидерофор, який виконує функцію накопичувача заліза для ячменю та інших рослин. Споріднені до неї фітосидерофори включають нікотинамін і авенову кислоту.

**Баріцитиніб (Olumiant)** є препаратом, який використовується для лікування ревматоїдного артриту та гніздової алопеції.



Баріцитиніб

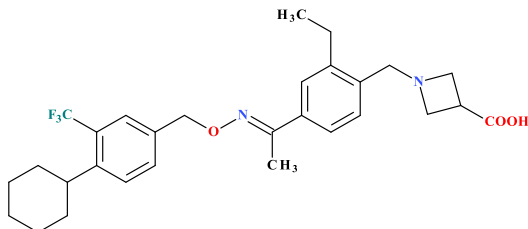
У травні 2022 року FDA схвалило баріцитиніб для лікування COVID-19 у госпіталізованих дорослих, яким потрібен додатковий кисень, неінвазивна

або інвазивна механічна вентиляція або екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Баріцитиніб є першим імуномодулюючим засобом проти COVID-19, який отримав схвалення FDA.

**Сипонімод** є селективним модулятором сфінгозин-1-фосфатного рецептора, який у березні 2019 року в США схвалено для лікування дорослих із рецидивуючими формами розсіяного склерозу,

включаючи клінічно ізольований синдром, рецидивно-ремітуючу хворобу та активну вторинну прогресуючу хворобу.

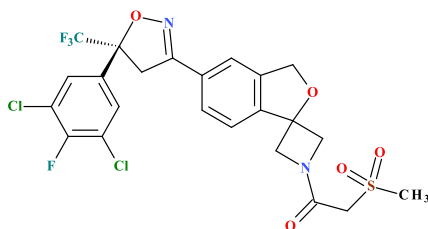


Сипонімод

Ефективність сипонімоду була показана в клінічному дослідженні за участю 1651 пацієнта. Випробування проводилося в 294 центрах в Азії, Австралії, Канаді, Європі, Південній Америці та Сполучених Штатах.

Сипонімод був схвалений для медичного використання в Австралії в жовтні 2019 року. У січні 2020 року його було схвалено в Європейському Союзі.

**Сароланер (Simparica)** — ектопаразитоцидний ветеринарний препарат для лікування бліх і кліщів у собак.



Сароланер

Сароланер також входить до складу комбінованого проти-паразитарного засобу для кішок **Revolution Plus**, який використовується для профілактики саркоптозу, котячих анкілостом, котячих аскарид, вушних кліщів і серцевих гельмінтів, а також для лікування та профілактики бліх і кліщів.

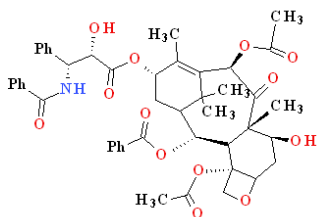
Серцевих гельмінтів, а також для лікування та профілактики бліх і кліщів.

### 2.1.6. Похідні оксетану

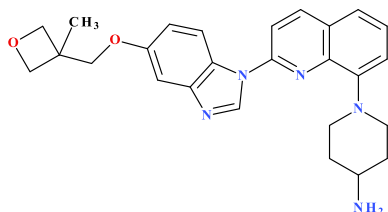


Відомо також ряд біологічно активних сполук, які містять в своєму складі оксетанове кільце. 3,3-Диетиллоксетан проявляє анестезуючу, седативну та антиконвульсивну дію.

Досить перспективним є терпеноїд **таксол**, який використовується як протипухлинний засіб в лікуванні раку матки та молочної залози.

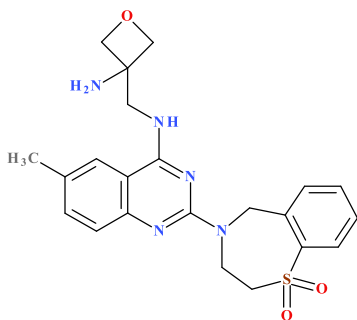


Таксол



Креноланіб

**Креноланіб** в даний час оцінюється на предмет безпеки та ефективності в клінічних випробуваннях для лікування різних типів раку, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз і гліому.



Зірезовір

**Зірезовір** є протівірусним препаратом, розробленим для лікування респіраторно-синцитіального вірусу. Він показав хороші результати на II та III фазах клінічних випробувань. Наразі дослідження тривають.

## 2.2. Біологічно активні речовини, які містять п'ятичленне гетероциклічне ядро з одним гетероатомом

До найпоширеніших п'ятичленних гетероциклічних сполук, що містять один гетероатом, належать пірол, фуран та тіофен. Їх можна розглядати як похідні бензену, у якого угруповання  $-\text{CH}=\text{CH}-$  заміщене на гетероатом.



Пірол



Фуран



Тіофен

Ароматичний характер цих сполук зумовлений наявністю  $\pi$ -електронного секстету (чотирьох  $\pi$ -електронів від атомів Карбону і двох спарених електронів гетероатома).

Рідко зустрічаються п'ятичленні гетероцикли, які містять атом Германію, Фосфору, Силіцію, Арсену, Селену. Особливістю цих сполук є те, що в їх електронній будові беруть участь d-орбіталі.

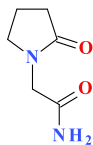
### 2.2.1. Похідні піролу

Серед гідрованих похідних піролу важливе значення має лактам  $\gamma$ -аміномасляної кислоти – піролідон-2. У промисловості його добувають взаємодією бутиролактону з амоніаком. Його похідне – N-вінілпіролідон-2 легко полімеризується, утворюючи полівінілпіролідон (ПВП). Низькомолекулярний ПВП утворює колоїдні розчини у воді і використовується для приготування кровозамінника „Гемадезу”, середньомолекулярний використовують у фармацевтичній промисловості як зв'язуючий засіб у виробництві таблеток. На основі сополімеру вінілпіролідону, акриламідну та етилакрилату отримано біорозчинні матриці для очних плівок, які пролонгують дію лікарських препаратів.

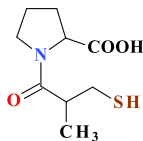
До похідних піролідону-2 відноситься ряд ноотропних препаратів, одним із яких є **пірацетам**.

Серед похідних піролідину виділяється дві сполуки, які увійшли в практику як гіпотензивні препарати – це **каптоприл** та **еналаприл**. В 1990-му році вони зайняли 2 та 3 місце за сумою світових продаж

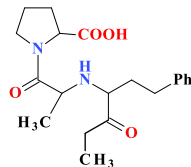
фармацевтичних препаратів.



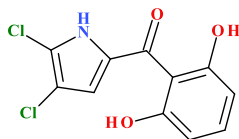
Пірацетам



Каптоприл



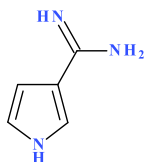
Еналаприл



Піоліотеорин

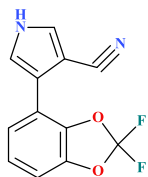
**Піоліотеорин** є природним антибіотиком, який був вперше виділений у 1950-х роках із штамів *Pseudomonas aeruginosa* T359 та IFO3455. Було встановлено, що він токсичний проти ооміцетів, бактерій, грибів і деяких рослин.

Особливо піоліотеорин токсичний проти ооміцету *Pythium ultimu*, який є патогеном рослин і спричиняє глобальні втрати врожаю в сільському господарстві.



Брунфельсамідин

**Брунфельсамідин** — отруйний піролоамідин, який зустрічається в кількох видах роду *Brunfelsia* із родини пасльонових. Він викликає судомну та нейротоксичну дію і є досить поширеною причиною отруєння серед домашніх тварин. Симптоми схожі з отруєнням стрихніном і можуть тривати від кількох годин до кількох днів.

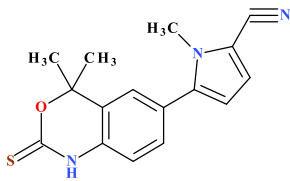


Флудіоксоніл

**Флудіоксоніл** — несистемний фунгіцид, представлений у 1993 році компанією *Ciba-Geigy* (нині *Syngenta*). Застосовується для обробки сільськогосподарських культур, зокрема зернових, плодовоовочевих, декоративних рослин. Механізм його дії полягає в інгібуванні фосфорилування глюкози, що знижує швидкість росту міцелію. Флудіоксоніл використовується проти *Fusarium*, *Rhizoctonia*, *Alternaria* та *Botrytis cinerea*.

У 2012 році у штаті Флорида був поганий врожай полуниці через мультирезистентний *B. cinerea*. З того часу флудіоксоніл є єдиним допоміжним засобом, який все ще забезпечує захист полуниці.

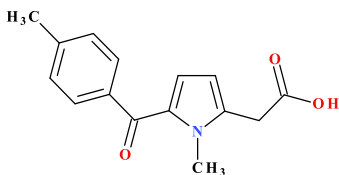




Танапрогет

**Танапрогет** є нестероїдним прогестином, який перебуває на клінічних випробуваннях як контрацептив. Це високоафінний, високоєфективний і дуже селективний агоніст рецептора прогестерону. Завдяки набагато більш селективному профілю зв'язування, по-

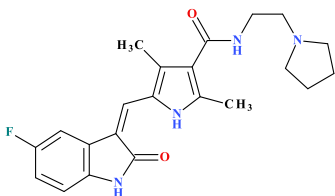
рівняно з більшістю звичайних стероїдних прогестинів, танапрогет може спричиняти менше побічних ефектів.



Толметин

**Толметин (Tolectin)** є нестероїдним протизапальним препаратом, який використовується для зниження рівня гормонів, що викликають біль, набряк, болочість і скутість при остеоартриті, ревматоїдному артриті

та ювенільному ревматоїдному артриті. Толметин може збільшити ризик захворювань серця або кровообігу, таких як інфаркти та інсульти. Його не слід приймати незадовго до або після операції коронарного шунтування. Толметин також може збільшити ризик ряду шлунково-кишкових захворювань, таких як перфорація або кровотеча.

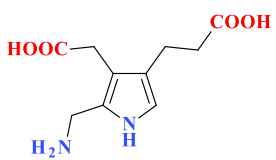


Тоцераніб

**Тоцераніб** є інгібітором рецепторної тирозинкінази і використовується для лікування мастоцитоми у собак. Є єдиним протираковим препаратом для собак, схваленим FDA. Тоцераніб, імовірно, діє переважно через інгібування тирозинкінази, хоча також може

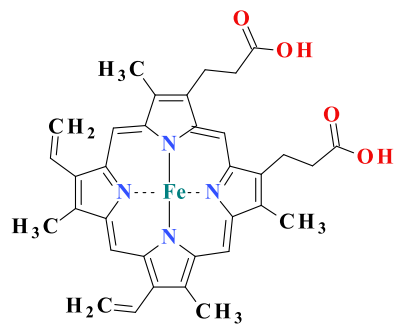
проявляти антиангіогенний ефект.

Пірол входить до складу порфіріну, на основі якого побудований гем – пігмент крові, що забезпечує процес дихання, хлорофілу – зеленого пігменту рослин, відповідального за процес фотосинтезу, вітаміну В<sub>12</sub>, пігментів жовчі та ін. Гем також входить до складу цитохромів – ферментів, що забезпечують перенесення електронів, а отже, процесів

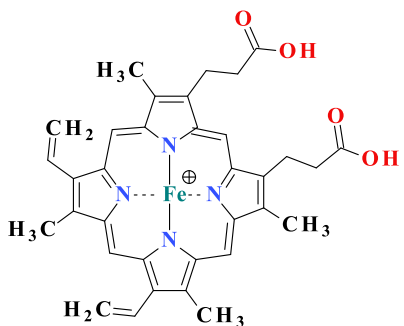


Порфобіліноген

окиснення і відновлення в біохімічних реакціях. Хлорофіл і гем синтезуються в живій клітині з порфобіліногену.

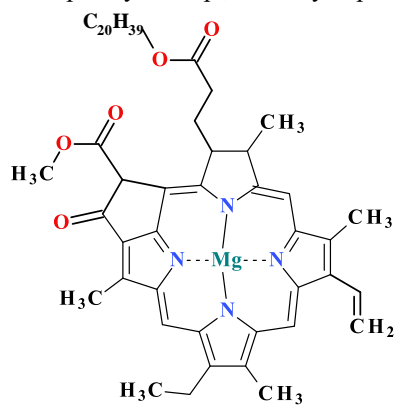


Гем

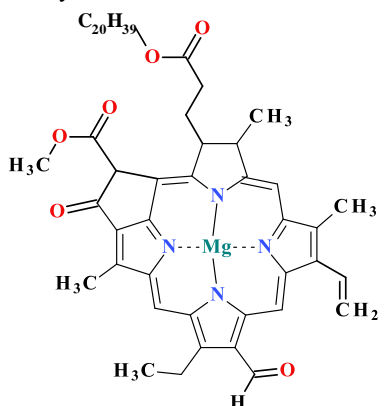


Гемін

За хімічною будовою **гем** є комплексом порфіну з Fe(II). Гем у комплексі із білком глобіном утворює складний хромопротеїд – гемоглобін. При гідролізі гемоглобіну гем легко окиснюється на повітрі до **геміну**, який містить Fe(III). Будова геміну була встановлена Г.Фішером у 1929 р., і в тому ж році його було синтезовано.



Хлорофіл – α

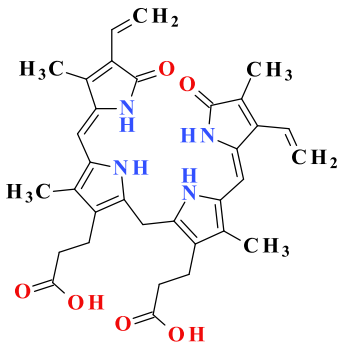


Хлорофіл – β

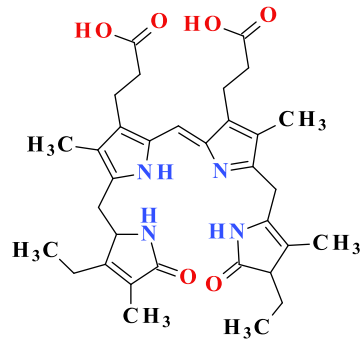
Гемоглобін в організмі виконує функцію перосника кисню до тканин. Під час цього процесу молекула кисню зворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну. Оксид карбону(II) та солі синільної кислоти утворюють з гемоглобіном стабільні комплекси, блокуючи його.

Зелений пігмент рослин – **хлорофіл** складається з частково гідрованого порфінового циклу, який координаційно зв'язаний з магнієм. У будові хлорофілу присутні три асиметричні центри, тому він оптично активний. З рослин виділено хлорофіл –  $\alpha$  та хлорофіл –  $\beta$ .

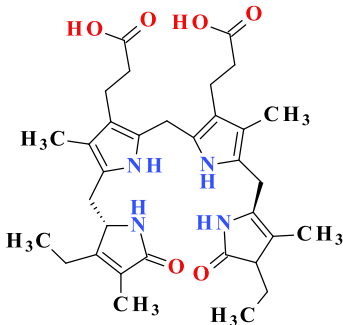
Пігменти жовчі утворюються внаслідок окисної деструкції гему. Один із них – **білірубін**, жовтий пігмент, який відповідає за характерне жовте забарвлення шкіри при захворюванні на жовтуху.



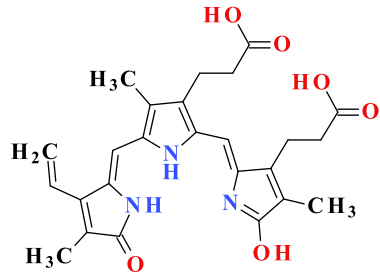
Білірубін



Уробілін

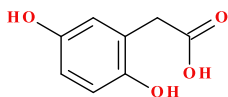


Уробіліноген



Уроеритрин

В сечі здорової людини міститься **уробілін** та **уроеритрин** – пігменти, які обумовлюють її колір. Сеча, при наявності жовчних пігментів, набуває темного жовто-зеленого кольору. З клінічних спостережень відомо, що уроеритрин присутній у кожній сечі, і його підвищена кількість спостерігається при патологічних станах, наприклад, метаболічних розладах з високою температурою або деградацією тканин. Багато видів аналізу сечі враховують вміст у ній уробіліну, оскільки його рівень дає розуміння того, наскільки ефективно в організмі функціонує сечовидільна система. У нормі, сеча виглядає світло-жовтою або безбарвною, а при нестачі в організмі рідини спостерігається зростання концентрації уробіліну, і як наслідок більш темного кольору сечі. При жовтяниці виведення білірубіну з жовчю зменшується, так що основна його частина залишається в крові, а далі виводиться із сечею, що робить її темного кольору, але з надзвичайно низьким вмістом уробіліну та пов-

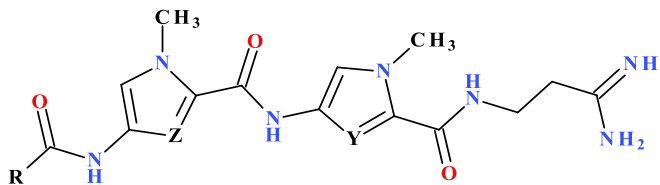


Гомогентизинова кислота

ною відсутністю уробіліногену. Ці симптоми зазвичай супроводжуються слабо забарвленими фекаліями. Сеча також може темніти через присутність у ній інших хімічних речовин, порфіринів (при порфірії) та гомогентизинової кислоти (у пацієнтів з алкаптонурією).

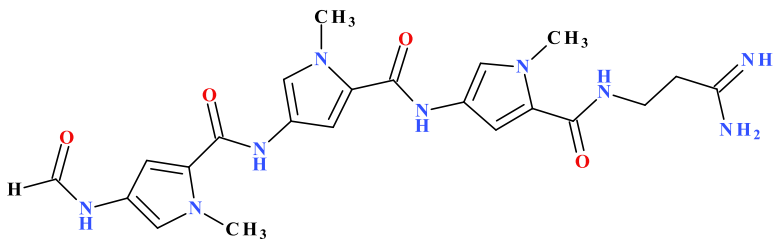
**Лекситропсини** є напівсинтетичними ДНК-зв'язуючими лігандами. Вони є структурними аналогами природних антибіотиків нетропсину та дистаміцину. Антибіотики цієї групи можуть зв'язуватися з ДНК, пригнічуючи транскрипцію.

**Дистаміцин** є піроламідиновим антибіотиком, аналогом нетропсину та лекситропсинів. На відміну від нетропсину містить три N-метилпірольні ланки. Його отримують із *Streptomyces netropsis*, який також виробляє нетропсин. Дистаміцин пригнічує транскрипцію і підвищує активність топоізомерази II. Він віддає перевагу АТ-багатим ДНК-последностям і тетрадам [TGGGGT]<sub>4</sub>. Похідні дистаміцину використовуються як алкілюючі протипухлинні засоби.

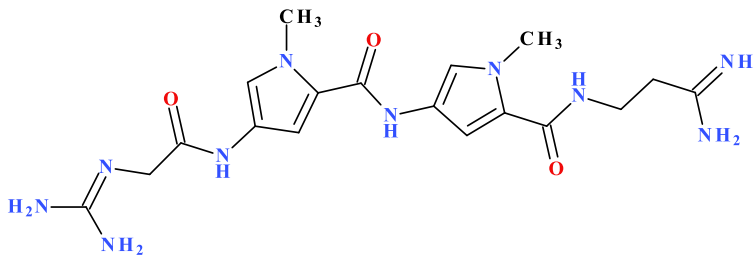


Лекситропсини а-г

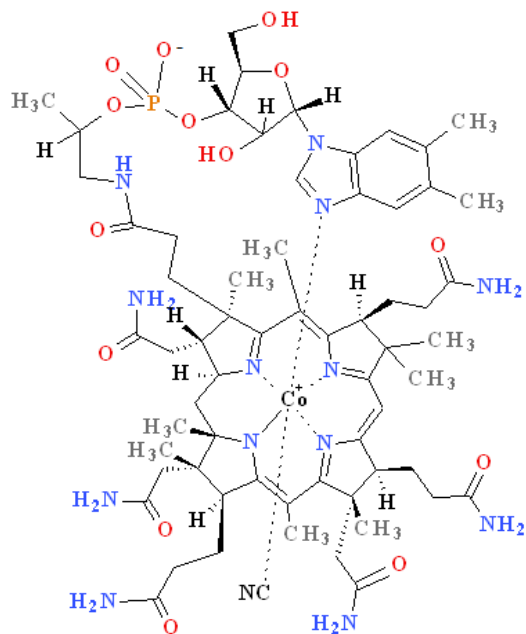
де	R	Z	Y
a		CH	CH
b		N	CH
c		CH	N
d		N	N
e	H	N	CH
f	H	CH	N
g	H	N	N



Дистаміцин



Нетропсин



Вітамін В<sub>12</sub> (ціанокобаламін)

**Нетропсин** (вперше виділений з *Streptomyces netropsis*) є поліамідом з антибіотичною (активний як проти грамнопозитивних, так і проти грамнегативних бактерій) та протівірусною активністю. Він зв'язується з ділянками багатими АТ послідовностями дволанцюгової ДНК та не зв'язується з одностанцюговою ДНК або дволанцюговою РНК. З ДНК препарат утворює водневі зв'язки з чотирма наступними парами основ дуплексу ДНК, локально витісняючи молекули води.

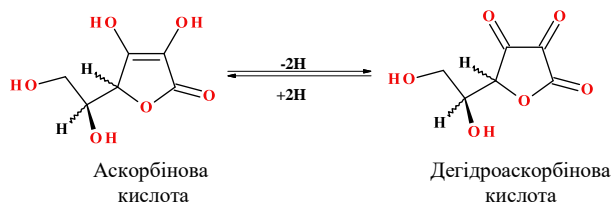
**Вітамін В<sub>12</sub>** вперше було виділено з печінки теплокровних тварин К. Фолкерсом у 1949 р., а будова була встановлена лише у 1956 р. за допомогою рентгеноструктурного аналізу. В основі вітаміну лежить частково гідроване кільце порфіну в комплексі з атомом Кобальту та ціанід-іоном. Тому його ще називають ціанокобаламін. У медичній практиці він використовується для лікування анемії, захворювань нервової системи та печінки.

### 2.2.2. Похідні фурану

Фуранові сполуки також зустрічаються в природних сполуках.

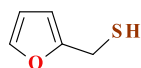
Тетрагідрофуранове кільце входить до складу вітаміну С, який зустрічається у багатьох овочах та фруктах. Нестача вітаміну С викликає захворювання цингу, а також зменшує опірність організму до інфекційних захворювань.

Аскорбінова кислота ( $\gamma$ -лактон-2,3-дегідрo-*L*-гулонової кислоти) – сильний відновник. При окисленні вона перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, котра досить легко відновлюється.



Роль вітаміну С в організмі пов'язана з його участю в окисно-відновних процесах, вуглеводному обміні, згортанні крові, нормалізації проникності капілярів, у синтезі стероїдів та регенерації тканин.

Аскорбінова кислота – синергіст гормону кортину, гонадотропних гормонів, тіаміну, вітамінів групи Р.



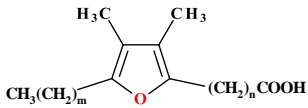
2-Фурфурилтіол

Фурфуриловий спирт та 2-фурфурилтіол знаходиться у каві. Останній відповідає за запах смаженої кави і гіркуватий смак. Вміст 2-фурфурилтіолу в смаженій каві становить 1–2 мг/кг.

Приблизно третина цієї кількості йде на гарячий напій під час приготування кави. Крім кави, 2-фурфурилтіол був знайдений у сирій і смаженій курці, вареній яловичині, смаженій свинині, кунжутній олії та попкорні. Вміст у вареному м'ясі становить від 2 до >100 мкг/кг. Це означає, що фурфурилтіол також є основним компонентом аромату приготованого м'яса.

2-Фурфурилтіол було ідентифіковано як тригерну молекулу для паросмії після інфікування COVID-19.

**Фуранові жирні кислоти** - це група жирних кислот, які містять фуранове кільце. Природні фуранові жирні кислоти моно- або диметильовані по фурановому кільцю. Їх можна знайти в різних рослинних і тваринних організмах.



Загальна будова фуранових жирних кислот

Велика кількість фуранових жирних кислот біосинтезується головним чином водоростями, а також деякими рослинами та мікроорганізмами. Тварини не здатні синтезувати фуранові жирні кислоти.

Зазвичай фуранові жирні кислоти у тварин накопичені із рослинних компонентів. Вони містяться в основному в жирі печінки риб, ракоподібних і рогових коралів. У печінці риб концентрація фуранових жирних кислот особливо висока після періоду голодування.

Їх також можна знайти в печінці великої рогатої худоби і шурів, а також у крові людини (у вільній формі, у вигляді тригліцеридів або у вигляді естерів холестерину). У крові людини загальний вміст фуранових жирних кислот становить приблизно 50 нг/мл.

Фуранові жирні кислоти діють як поглиначі радикалів, при цьому утворюються діоксоєнові жирні кислоти, які самі по собі дуже нестабільні та утворюють тіоестери з тіолами (цистеїн або глутатіон). Як потужні антиоксиданти, вони вловлюють гідроксильні радикали, тому вважається, що в різних біологічних системах це їх основна функція. Крім антиоксидантного ефекту, підозрюють наявність у них також протипухлинної і антитромботичної дії.

Припускають, що корисні властивості омега-3 жирних кислот можуть бути обумовлені фурановими жирними кислотами, які також присутні в риб'ячому жирі. Клінічні випробування ізольованих омега-3 жирних кислот, таких як ейкозапентаєнова кислота або докозагексаєнова кислота у пацієнтів, які раніше перенесли інфаркт міокарда, не показали суттєвої різниці в серцево-судинних ефектах порівняно з плацебо.

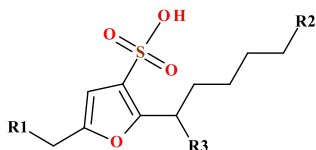
У 2002 році були виявлені ксеногормональні властивості двох фуранових жирних кислот 9,(12)-окси-10,13-дигідроксистеаринової кислоти та 10,(13)-окси-9,12-дигідроксистеаринової кислоти. Експерименти *in vitro* на клітинах MCF-7 (раку молочної залози) виявили мітогенні властивості.

Карбоксизаміщені фуранові жирні кислоти відомі як урофуранові кислоти (продукти метаболізму фуранових жирних кислот), можуть бути виявлені у сечі людини.

**Дрілодефензини** - це клас молекул, які вперше були виявлені в кишечнику дощових черв'яків. Вони належать до класу



діалкілфурансульфоокислот, і на сьогоднішній день знайдено шість різних гомологів. Основним дрілодефензином, який зустрічається у дощових черв'яків, є дрілодефензин (2-гексил-5-етилфуран-3-сульфонова кислота).

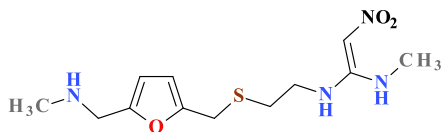


Загальна будова дрілодефензинів

Завдяки своїй структурі вони діють як поверхнево-активні речовини, що беруть участь у роботі травної системи дощових черв'яків, захищаючи травну систему від негативного впливу різних сполук, наприклад поліфенолів.

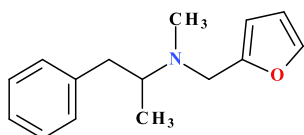
**5-Нітро-2-азаметинові похідні фурану** складають фармакофорний блок антибактеріальних препаратів, перші з яких були введені в медичну практику ще в 1950-ті роки. Вони високоефективні по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій і використовуються в лікуванні дизентерії, черевного тифу, гнійно-запальних процесів і т.д. Особливо цінною властивістю цих препаратів є їх здатність у ряді випадків виявляти ефект проти форм, стійких до сульфаніламідів та антибіотиків.

**Ранітидин** – один з найбільш комерційно успішних медичних препаратів, який використовувався для лікування виразки шлунку. В 1993 році він був закуплений на суму 3,5 млрд доларів при загальній сумі продажу всіх лікарських препаратів більше 160 млрд доларів.



Ранітидин

За механізмом дії він відноситься до антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну.

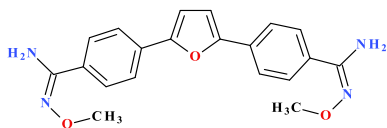


Фурфенорекс

був вилучений з ринку через можливість зловживання.

**Фурфенорекс**, також відомий як фурфурілметиламфетамін, є стимулюючим препаратом, який був розроблений у 1960-х роках і використовувався як засіб для зниження апетиту. Через утворення метамфетаміну як метаболіту

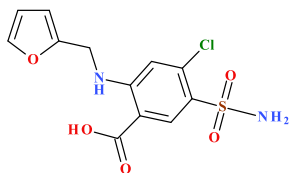
**Пафурамідин** є експериментальним препаратом для лікування пневмоцистної пневмонії (викликається дріждеподібним грибок



Пафурамідин

*Pneumocystis jirovecii*). Попередні клінічні випробування показали, що пафурамід мав потенціал для меншої кількості побічних ефектів, ніж стандартне лікування

триметопримом/сульфаметоксазолом. Пафурамідин також досяг третьої фази клінічних випробувань для лікування першої стадії африканської сонної хвороби, але розробку було зупинено в 2008 році через нефротоксичність.



Фуросемід

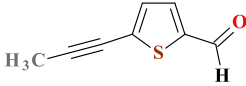
**Фуросемід** – це петльовий діуретик, який використовується для лікування накопичення рідини внаслідок серцевої недостатності, рубців печінки або захворювання нирок. Його також можна використовувати для лікування високого кров'яного тиску.

Потенційно серйозні побічні ефекти включають гіпокаліємію (низький рівень калію), гіпотензію (низький артеріальний тиск) і запаморочення.

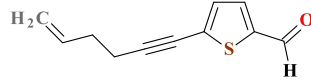
Фуросемід був запатентований у 1959 році та схвалений для медичного використання в 1964 році. Він входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я та до списку заборонених препаратів Всесвітнього антидопінгового агентства (WADA), оскільки може маскувати інші препарати. 30 січня 2012 року УЄФА дискваліфікувала Олександра Рибку (воротаря донецького «Шахтаря») від офіційних ігор на 2 роки через фуросемід в аналізах на допінг. Усі апеляції були відхилені. В принципі це зруйнувало подальшу кар'єру Олександрю в елітних клубах.

### 2.2.3. Похідні тіофену

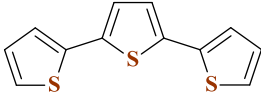
Похідні тіофену не досить поширені в живій природі. Частіше вони зустрічаються у грибах та деяких вищих рослинах. Наприклад грибок *Daedelia juniperina* та коріння *Echinops spaerocephalus* містять ненасичені похідні 2-формілтіофену:



Daedelia juniperina



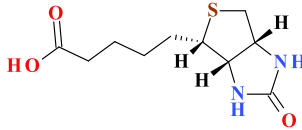
Echinops spaerocephalus



$\alpha, \alpha'$ -Тригтієніл

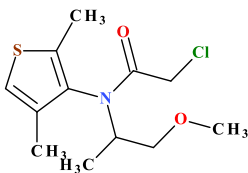
$\alpha, \alpha'$ -Тригтієніл є пігментом африканських чорнобривців (*Tagetes spp.*) і сенсibiliзує утворення синглетного кисню в рослинах. Він відповідає за інсектицидну активність *Tagetes minuta*.

**Біотин (вітамін Н)** – має у своєму складі повністю гідровані тіофеновий та імідазольний цикли, а боковий ланцюг представлений залишком валеріанової кислоти. Біотин вперше було виділено із яєчного жовтка у 1935 році.



Біотин (вітамін Н)

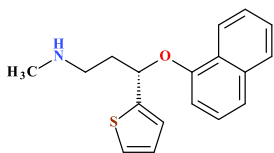
Особливо багаті на біотин нирки, печінка, горіхи, боби, картопля. Він бере участь у біосинтезі вищих жирних кислот, білків, пуриновому обміні та ін. При недостатці біотину в організмі спостерігаються нервово-трофічні розлади, себорейний дерматит, стан в'ялості, втрата апетиту, біль у м'язах.



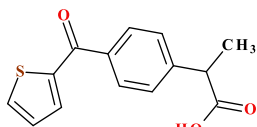
Диметенамід

**Диметенамід** – гербіцид, який зареєстрований для боротьби з однорічними травами, деякими однорічними широколистими бур'янами та осокою в кукурудзі, зерновому сорго, сухих бобах, арахісі та сої. Було виявлено (на основі міченого  $^{14}\text{C}$ ), що гербіцид піддається анаеробній мікробній деградації і більше половини гербіцидного Карбону незворотно потрапляє в ґрунт.

**Дулоксетин** є інгібітором зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (продається під торговою маркою *Cymbalta*) і використовується для лікування великого депресивного розладу, генералізованого тривожного розладу, фіброміалгії, невротичного

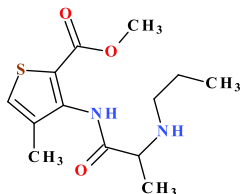


Дулоксетин

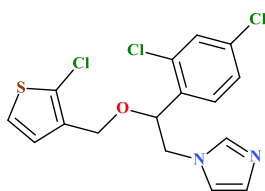


Супрофен

Пероральне застосування супрофену було припинено через вплив на нирки. Згодом він використовувався виключно як місцевий офтальмологічний розчин для запобігання міозу під час та після офтальмологічних операцій. Згодом це також було припинено, принаймні в США.



Артикаїн



Тіоконазол

Тіоконазол (на шкірі) також доступний для лікування стригучого лишая, сверблячки, мікозу стопи.

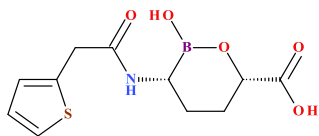
болю та центральної сенсibiliзації. Дулоксетин був схвалений для медичного використання в Сполучених Штатах і в Європейському Союзі в 2004 році. У 2019 році він був 26-м за популярністю ліками в Сполучених Штатах з понад 23 мільйонами рецептів.

**Супрофен** – це нестероїдний протизапальний препарат, розроблений компанією *Janssen Pharmaceutica*, який продавався у вигляді 1 % очних крапель під торговою назвою *Profenal*.

**Артикаїн** є єдиним місцевим анестетиком, що містить тіофенове кільце, з групи амідів. Як і інші місцеві анестезуючі препарати, артикаїн викликає повністю оборотний стан анестезії під час стоматологічних процедур. Він здатний проникати через щільну кістку краще, ніж більшість інших місцевих анестетиків.

**Тіоконазол** є протигрибковим препаратом класу імідазолу. Тіоконазолові мазі застосовуються для лікування вагінальних дріжджових інфекцій у жінок. Вони доступні в одноденних дозах, на відміну від 7-денного лікування, яке зазвичай використовувалося в минулому. Тіоконазол для місцевого зас-

**Ваборбактам** є не β-лактамним інгібітором β-лактамази, відкритим *Rempex Pharmaceuticals*, дочірньою компанією *The Medicines Company*. Хоча сам по собі він не є ефективним як антибіо-



Ваборбактам

тик, ваборбактам відновлює ефективність існуючих антибіотиків шляхом пригнічення β-лактамаз, які зазвичай їх розщеплюють. У поєднанні з відповідним антибіотиком його можна використовувати для лі-

кування грамнегативних бактеріальних інфекцій. У Сполучених Штатах комбінований препарат меропенем/ваборбактам (*Vabomere*) схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту.

### 2.3. Біологічно активні речовини, які містять п'ятичленне гетероциклічне ядро з декількома гетероатомами

Представниками групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома та більше гетероатомами є імідазол, піразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, триазол, оксадіазол, тіадіазол, тетразол та інші.



Імідазол



Піразол



Тіазол



Ізотіазол



1,2,4-Триазол



Ізоксазол



Оксазол



1,3,4-Оксадіазол



1,3,4-Тіадіазол

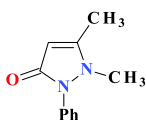


Тетразол

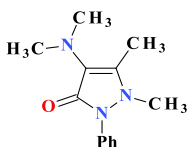
Оскільки в цих сполуках принаймні один з гетероатомів є Нітроген, вони отримали назву **азоли**.

### 2.3.1. Похідні піразолу

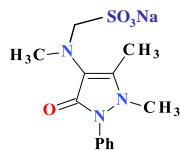
Піразольний цикл входить до складу лікарських препаратів, барвників, люмінесцентних та флуоресцентних сполук, пестицидів тощо. Серед фармпрепаратів особливе місце належить похідним антипірину – 2,3-диметил-1-фенілпіразол-5-ону.



Антипірін

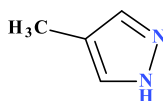


Амідопірін



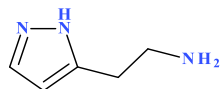
Анальгін

Сам антипірін є сильним антипіретиком та знеболювальним засобом. Амідопірін та анальгін застосовують у медицині також як жарознижувальні та знеболювальні засоби, причому амідопірін сильніше виявляє жарознижувальну дію, а анальгін – знеболювальну.



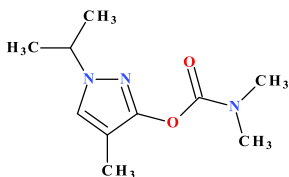
Фомепізол

**Фомепізол** (4-метилпіразол) є препаратом, який використовується для лікування отруєння метанолом та етиленгліколем. Використовується окремо або разом з гемодіалізом. Вводиться шляхом ін'єкції у вену. Фомепізол діє, блокуючи фермент, який перетворює метанол і етиленгліколь на токсичні продукти метаболізму. Був схвалений для медичного використання в Сполучених Штатах у 1997 році. Входить до Списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.



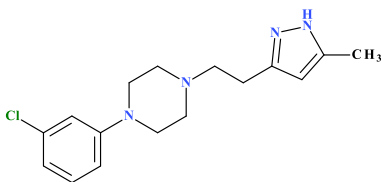
Бетазол

**Бетазол** (ізомер гістаміну) є агоністом рецепторів гістаміну  $H_2$ . Він використовувався як стимулятор для перевірки максимальної шлункової секреції. Тест можна використовувати для діагностики таких захворювань, як синдром Золлінгера-Еллісона, коли відбувається надлишкове виділення кислоти, у цьому випадку викликане надмірним виробленням гастрину. Ця процедура може призвести до ускладнень, тому її слід уникати пацієнтам з ішемічною хворобою серця.



Ізопропілметилпіразоліл  
диметилкарбамат

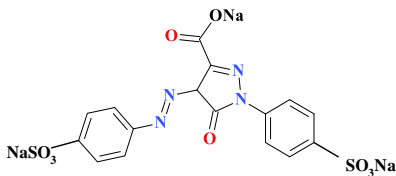
Ізопропілметилпіразоліл диметилкарбамат використовується в Європі в складі інсектицидів. У Китаї він використовується під назвою **ізолан** Станом на 1998 рік Агентство з охорони навколишнього середовища США включило його до списку незареєстрованих пестицидів у Сполучених Штатах і класифікують як надзвичайно небезпечну речовину ( $LD_{50}=10,8$  мг/кг для щурів орально та 5,6 мг/кг трансдермально) і підпадає під суворі вимоги до звітності підприємствам, які виробляють, зберігають, або вживають його у значних кількостях.



Мепіпразол

Мепіпразол (торгова марка **Psigodal**) є анксиолітичним препаратом групи фенілпіперазину з додатковими антидепресивними властивостями, який продається в Іспанії. Він діє як антагоніст 5-HT<sub>2A</sub> та  $\alpha_1$ -адренорецепторів і інгібує зворотне захоплення та індукує вивільнення серотоніну, дофаміну та норадреналіну в різному ступені. Також контрольовані клінічні випробування мепіпразолу показали деякі переваги препарату щодо полегшення симптомів у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

Широко використовуються похідні піразолу як барвники. **Тартразин** (E102) є широко використовуваним кольором у всьому світі, головним чином для забарвлення у жовтий, а також може використовуватися з блискучим синім (E133) або зеленим S (E142) для створення різних зелених відтінків. З усіх азобарвників тартразин викликає найбільше алергічних реакцій і реакцій непереносимості, особливо серед астматиків і людей з непереносимістю аспірину.



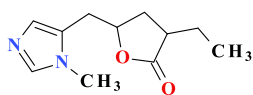
Тартразин

За даними FDA, тартразин викликає кропив'янку менш ніж у 1 з 10 000 людей, або 0,01 %.

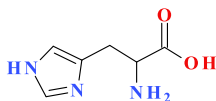
Дослідження 2015 року показало, що тартразин спричиняє пошкодження лейкоцитів, що може підвищити ймовірність розвитку пухлин. Деякі дослідження показали, що тартразин може викликати пухлини нирок у лабораторних тварин.

### 2.3.2. Похідні імідазолу

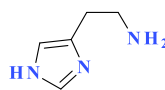
Серед похідних імідазолу важливе значення мають такі природні сполуки, як алколоїд пілокарпін,  $\alpha$ -амінокислота гістидин і біогенний амін – гістамін.



Пілокарпін



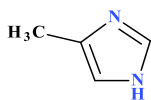
Гістидин



Гістамін

Пілокарпін використовують для зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми.

Гістидин у вигляді *L*-конфігурації входить до складу багатьох білків. Його хлороднева сіль застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. При ферментативному декарбоксілюванні гістидин перетворюється на гістамін. Гістамін в організмі знаходиться в неактивних лабільних комплексах з білками. При патологічних станах (опіки, відмороження, алергічні захворювання тощо) гістамін виділяється у вільному вигляді. Вільний гістамін викликає спазм гладкої мускулатури, розширює капіляри та збільшує їх проникність, збільшує секрецію шлункового соку.



4-Метилімідазол

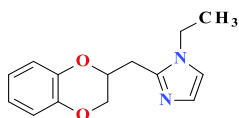
**4-Метилімідазол** утворюється в продуктах в результаті реакції Майяра (між цукрами та амінами) в смажених продуктах, карамелі, при карамелізації та процесі ферментації. Він був виявлений у карамельних барвниках, які зазвичай використовують при приготуванні харчових продуктів та напоїв, як правило, у концентрації від 50 до 700 частин на мільйон (ppm). Темне пиво, Coca-Cola, Pepsi можуть містити більш ніж 100 мкг 4-метилімідазолу на порцію 300 мл.

У 2007 році дослідження National Toxicology Program показало, що високі дози 4-метилімідазолу є канцерогенними для мишей та самок

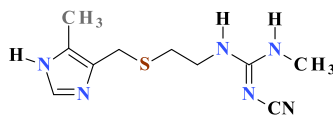


щурів. Схожий ефект був отриманий для ізомеру 2-метилімідазолу, також виявленого в карамельних барвниках.

Імідазольне ядро входить до складу низки лікарських препаратів. Наприклад, експериментального антидепресанта **імілоксану** та **циметидину**, який використовується для лікування виразки шлунку.

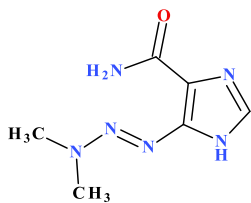


Імілоксан



Циметидин

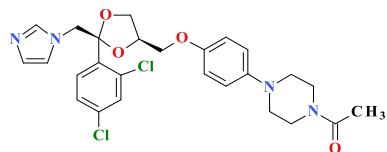
Циметидин є першим препаратом із групи  $H_2$ -гістаміноблокаторів. Наразі циметидин вважається застарілим препаратом у зв'язку із частими побічними ефектами та синтезом нових, більш безпечних та ефективніших препаратів із груп блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів та блокаторів протонної помпи.



Дакарбазин

**Дакарбазин** є похідним триазену та одночасно структурним аналогом пуринових основ. Він уперше запатентований у 1970 році (США) під схвалення FDA для клінічного застосування в 1975 році. Дакарбазин застосовують для лікування злоякісної метастазуючої меланоми, а також у комбінованій терапії лімфогранулематозу та саркоми м'яких тканин (окрім мезотеліоми та саркоми Капоші).

До похідних імідазолу належить ціла група протигрибкових препаратів, наприклад, кетоконазол, флутримазол, зіноконазол.

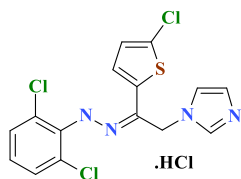


Кетоконазол

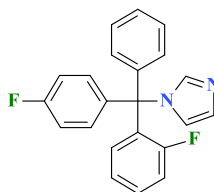
Особливостями **кетоконазолу** є його ефективність при пероральному прийомі, а також його вплив як на поверхневі, так і на системні мікози. Його дія пов'язана з порушенням біосинтезу ергостерину, тригліцеридів та фосфоліпідів, необхідних для

утворення клітинної мембрани грибів. Профілактично може

застосовуватися для запобігання грибковим інфекціям при зниженій імунологічній резистентності організму.

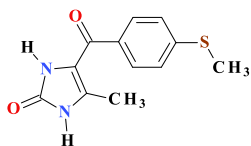


Зіноконазол

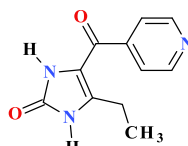


Флутрімазол

Серед синтетичних похідних імідазол-2-ону можна виділити кардіотоніки, наприклад еноксімол та піроксімол.

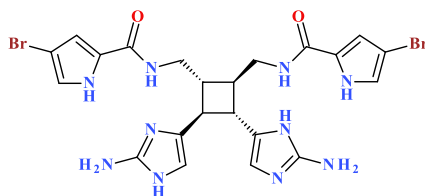


Еноксімол



Піроксімол

**Сцептрин** був виділений з губки *Agelas sceptrum* у 1981 році і продемонстрував сильну антибіотичну активність. Він має спорідненість з еквівалентом бактеріального актину MreB і викликає деградацію клітинної стінки.

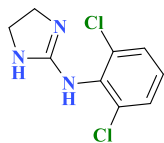


Сцептрин

До похідних імідазоліну-2 належать препарати з антигіпертензивною дією – клонідин (клофелін) та лофексидін.

**Клонідин** використовується для лікування високого кров'яного тиску, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, відміни наркотиків

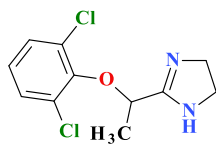
(алкоголю, опіюїдів або куріння), почервоніння в менопаузі, діареї та певних больових станів.



Клонідин

Відомо що клонідин стимулює вивільнення гормону росту з гіпоталамуса. Цей ефект використовувався як частина тесту на цей гормон, який може допомогти в діагностиці його дефіциту у дітей.

Наприкінці ХХ століття очні краплі клонідину (за рахунок високої концентрації речовини) застосовувались у кримінальних цілях як снодійне повіями («клофелінниці») стосовно клієнтів з метою пограбування.

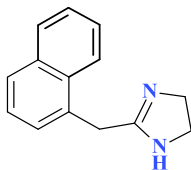


Лофексидін

**Лофексидін**, що продається під торговою маркою Лусемуга, використовували для лікування високого кров'яного тиску; сьогодні його частіше використовують для полегшення фізичних симптомів відміни опіюїдів. Він був схвалений для використання Управлінням з

харчових продуктів і медикаментів США в 2018 році.

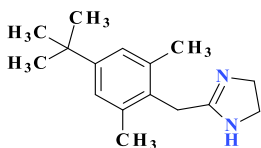
У Сполученому Королівстві лофексидін зазвичай використовується в поєднанні з антагоністом опіюїдних рецепторів налтрексоном у випадках швидкої детоксикації. Коли ці два препарати використовуються в парі, налтрексон вводиться для індукції блокади опіюїдних рецепторів, приводячи суб'єкта до негайної абстиненції та прискорюючи процес детоксикації, тоді як лофексидін дається для полегшення симптомів, пов'язаних із абстиненцією, включаючи озноб, пітливість, спазми в животі, м'язові болі і нежить.



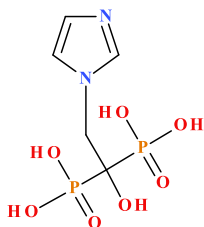
Нафазолін

**Нафазолін** - антиконгестант (засіб для звуження судин) для місцевого застосування короткої дії. Постійне застосування нафтизину, нафазоліну, як і інших деконгестантів місцевої дії, часто викликає самостійне захворювання – медикаментозний риніт, а також психологічну та фізіологічну залежність.

**Ксилометазолін** також є препаратом, який використовується для зменшення симптомів закладеності носа, алергічного риніту та синуситу. Не рекомендується використовувати більше семи днів.

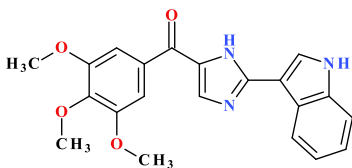


Ксилометазолін



Золедронова кислота

дію інших протипухлинних агентів на клітини остеосаркоми. Золедронову кислоту було запатентовано в 1986 році та схвалено для медичного використання в Сполучених Штатах у 2001 році. Вона входить до Списку основних лікарських засобів ВООЗ.

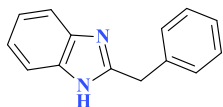


Сабізабулін

Сабізабулін вивчають як інгібітор мітозу та хіміотерапевтичний засіб при метастатичному раку простати та як протівірусний агент при інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19). Він запобігає утворенню міотичного веретена, що пригнічує мітоз клітин пухлини і клітин ендотелію, які намагаються утворити нові кровоносні судини для їх живлення. Також може пригнічувати реплікацію та збирання вірусів.

У дослідженні III фази лікування важких перебігів COVID - 19 сабізабулін знизив смертність на 55 %.

Бензімідазольний фрагмент входить до складу вітаміну B<sub>12</sub>.



Дібазол

Також не рекомендується використовувати дітям віком менше трьох місяців, а деякі кажуть, що не менше 6 років. Застосовується безпосередньо в ніс у вигляді спрею або крапель. За даними на 2015 рік очолює рейтинг аптечного продажу лікарських препаратів.

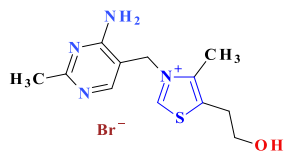
**Золедронова кислота** є препаратом, який використовується для лікування ряду захворювань кісток (остеопороз, високий рівень кальцію в крові через рак, руйнування кісток через рак, хвороба Педжета та м'язова дистрофія Дюшена). Встановлено, що золедронова кислота має прямий протипухлинний ефект і синергетично підсилює

**Сабізабулін** вивчають як інгібітор мітозу та хіміотерапевтичний засіб при метастатичному раку простати та як протівірусний агент при інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19). Він запобігає утворенню міотичного веретена, що пригнічує мі-

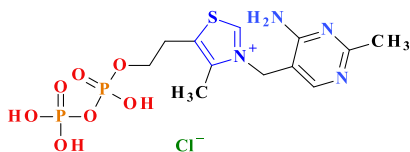
Серед синтетичних похідних бензімідазолу відноситься лікарський препарат **дібазол**, який виявляє судинорозширювальну, спазмолітичну та гіпотензивну дію.

### 2.3.3. Похідні тiazолу та ізотiazолу

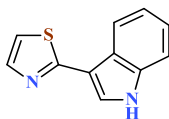
Тiazольний фрагмент входить до складу вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну) та ферменту кокарбоксилази.



Тіамін



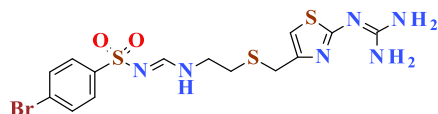
Кокарбоксилаза



Камалексин

**Камалексин** (3-тіазол-2-іл-індол) – простий індолний алкалоїд, який міститься в гусимці звичайній (*Arabidopsis thaliana*) та інших хрестоцвітних. Він є цитотоксичним щодо агресивних ліній клітин раку простати *in vitro*.

Синтетичні похідні тiazолу виявляють широкий спектр біологічної дії. Так, наприклад, ебротидин використовується при лікуванні виразки шлунку, золіпрофен є нестероїдним протизапальним препаратом, а тiazофурин використовують в терапії лейкемії.

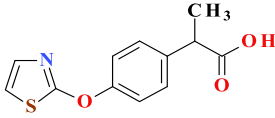


Ебротидин

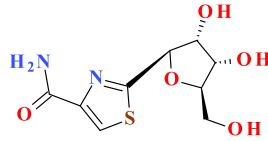
**Ебротидин** має гастропротекторну дію за дії етанолу, аспірину або при пошкодження слизової оболонки шлунка, викликаного стресом.

Антисекреторні властивості ебротидину подібні до ранітидину та приблизно в 10 разів перевершують циметидин. Ебротидин проявляє активність проти *Helicobacter pylori* шляхом пригнічення ферменту уреазы та протеолітичної та муколітичної активності бактерії. Наразі ебротидин було вилучено з ринку через ризики гепатотоксичності.

Цікаво, що у курців за дії ебротидину було відмічено кращу швидкість загоєння виразки шлунка, дванадцятипалої кишки або ерозивного рефлюкс-езофагіту (хоча причини цього явища досі незрозумілі).



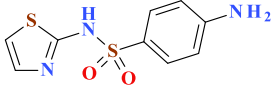
Золіпрофен



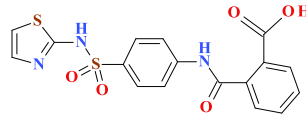
Тіазофури

**Тіазофури** діє як інгібітор ферменту ІМФ-дегідрогенази. Досліджувався на предмет можливого використання в лікуванні раку, однак ряд побічних ефектів (плевроперикардит і грипоподібний синдром) завадили подальшому впровадженню. В первинних дослідженнях тіазофури та його аналоги продемонстрували протівірусну дію і можуть бути переоцінені як потенційні агенти для лікування нових вірусних захворювань.

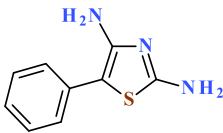
Серед похідних 2-амінотіазолу слід виділити сульфамідні препарати – норсульфазол та фталазол, які виявляють антибактеріальну дію.



Норсульфазол

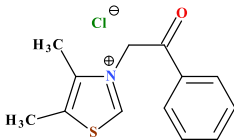


Фталазол



Аміфензол

**Аміфензол** (даптазил) є респіраторним стимулятором, який традиційно використовувався як антидот при передозуванні барбітуратів або опіатів, зазвичай у комбінації з бемегридом, а також при отруєнні іншими седативними препаратами та лікуванні дихальної недостатності. У деяких країнах він все ще рідко використовується, хоча його в основному замінили більш ефективні стимулятори дихання і специфічні антагоністи опіоїдів, такі як налоксон.

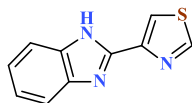


Alagebrium

**Alagebrium** (раніше відомий як **ALT-711**) розроблений компанією **Alteon, Inc.** Це перший препарат-кандидат, який пройшов клінічні випробування як руйнівник продуктів глікації (ковалентне зв'язування

вуглеводів з білками, що є один із основних механізмів старіння), Alagebrium призначався для усунення жорсткості стінок кровоносних судин, що сприяє гіпертонії та серцево-судинним захворюванням.

У 2006 році *Alteon* об'єднався з *HaptoGuard* і в 2007 році новоутворена компанія змінила назву на *Synvista Therapeutics, Inc.*, яка оголосила про припинення клінічних випробувань препарату з січня 2009 року. Ймовірно, що згодом компанія припинила діяльність, оскільки її веб-сайт більше не доступний.

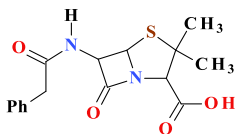


Тіабендазол

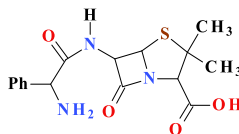
**Тіабендазол** є протипаразитний та фунгіцидний засіб, який використовується в боротьбі з пліснявою овочів і фруктів і як консервант (харчова добавка E233) для збереження свіжості.

У медицині використовується при отруєнні металами: свинцем, ртуттю, сурмою, а також як протигельмінтний засіб.

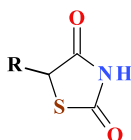
Тіазолідиновий цикл входить до складу структури пеніцилінів.



Бензилпеніцилін



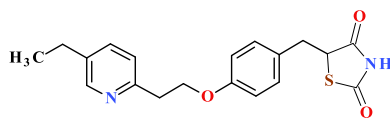
Ампіцилін



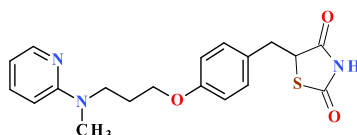
5-R-1,3-тіазолідин-2,4-діон

**Тіазолідиндіони (глітазони)** є 5-заміщеними похідними 1,3-тіазолідин-2,4-діону, які використовуються як гіпоглікемічні засоби. Ефект проявляється через зменшення інсулінорезистентності шляхом дії на жирову тканину, м'язи та печінку, де вони збільшують розщеплення глюкози та знижують її синтез.

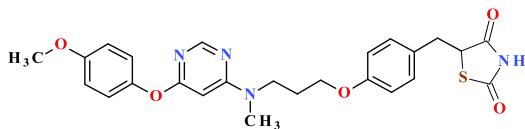
Препарати на основі тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон, лобеглітазон) можуть використовуватися як монотерапія, так і в комбінації з іншими препаратами.



Піоглітазон



Розиглітазон

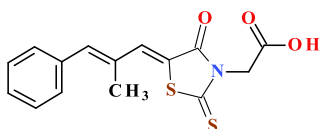


Лобеглітазон

Крім зазначених препаратів можна окремо згадати експериментальні, невдалі та неринкові агенти (циглітазон, дарглітазон, енглітазон, нетоглітазон, ривоглітазон, троглітазон та балаглітазон).

З 2005 року проводились експериментальні дослідження впливу тіазолідиндіонів на синдром полікістозних яєчників, неалкогольний стеатогепатит, псоріаз, аутизм, синдром гіперстимуляції яєчників, плоский лишай та інші стани.

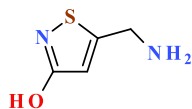
У 2008 році довели, що вітамін Е з тіазолідиндіонами є ефективним при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту завдяки їхній комбінованій антиоксидантній та сенсibiliзуючій дії на інсулін.



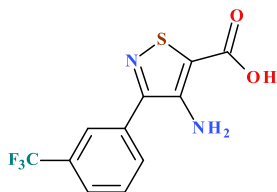
Епалрестат

ється для лікування діабетичної нейропатії.

Заміна одного атома Оксигену на атом Сульфуру приводить до нової системи - роданіну. Деякі похідні роданіну мають фармакологічні властивості; наприклад, **епалрестат** використову-



Тіомусцімол

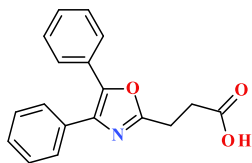


Амфлутізол

Ізотіазольна система зустрічається у складі **тіомусцімолу**, який є агоністом ГАМК-А рецептора, структурно спорідненим з мусцімоллом, та **амфлутізолу** (інгібітор ксантинооксидази), який використовується для лікування подагри.

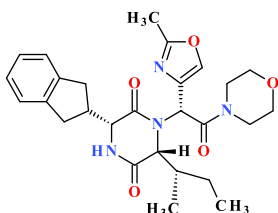


### 2.3.4. Похідні оксазолу та ізоксазолу



Оксапрозин

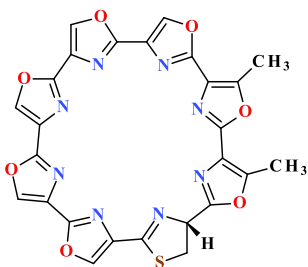
Похідні оксазолу також проявляють різні біологічні активності. **Оксапрозин** є нестероїдним протизапальним препаратом, який використовується для полегшення запалення, набряку, скутості та болю в суглобах, зв'язаних з остеоартритом і ревматоїдним артритом.



Ретозибан

**Ретозибан** є ефективним токолітиком. Він викликає дозозалежне зменшення індукованих окситоцином скорочень матки у невагітних самок щурів. У вагітних щурів на пізніх термінах при внутрішньовенному введенні значно зменшує спонтанні скорочення матки за-

лежно від дози. У людей ретозибан подовжує вагітність і зменшує передчасні пологи. Внутрішньовенне введення ретозибану жінкам зі спонтанними передчасними пологами характеризується збільшенням часу до пологів більш ніж на 1 тиждень порівняно з плацебо, значним зниженням передчасних пологів та незначним збільшенням спокою матки.



Теломестатин

**Теломестатин** є макроциклічною хімічною сполукою, яка діє шляхом пригнічення активності теломерирази ракових клітин *in vitro*. Вперше його було виділено з бактерій *Streptomyces anulatus*. Теломестатин індукуює утворення структур G-квадруплексу кошикового типу із G-квадруплексів гібридного типу в теломерній області.

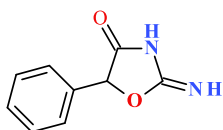
При утворенні такої структури буде знижуватися активність теломерирази, яка бере участь у реплікації теломерів, і в результаті клітина гине внаслідок старіння за типом Хейфліка (зупинка ділення соматичних клітин після певної кількості поділів).

Похідні 2-амінооксазоліну зазвичай є стимуляторами.



Амінорекс

**Амінорекс** (5-феніл-2-амінооксазолін) був розроблений у 1960-х роках як аноректичний засіб, але знятий з продажу після того, як було виявлено, що тривале використання викликає легеневу гіпертензію, яка часто супроводжується серцевою недостатністю та іноді призводить до смерті. Дизайнерський аналог його – 4-метиламінорекс з'явився на нелегальному ринку наркотиків наприкінці 1980-х років, але не отримав значної популярності через свою круту криву «доза-відповідь» і тенденцію до судом.



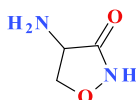
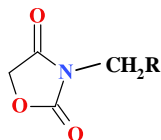
Пемолін

**Пемолін** (4-кетопохідне амінорексу) і похідні цього типу виявилися ефективними стимуляторами з порівняно низькою токсичністю. Пемолін продавався приблизно 25 років як засіб для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і зняття втоми, перш ніж його було вилучено з ринку в 2005 році через рідкісні, але серйозні випадки печінкової недостатності.

Нещодавно, приблизно у 2014 році, ще одне похідне 4,4'-диметиламінорекс почав продаватися нелегально, але знову швидко втратив популярність через хвилю смертельних випадків від передозування.

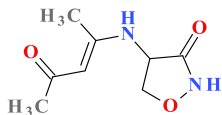
Відомо ряд споріднених сполук цього ряду, які продовжують з'являтися на ринку дизайнерських наркотиків.

Серед похідних оксазолів знайдено сполуки, які виявляють властивості антиконвульсантів та снодійних засобів. Вони мають у своєму складі залишок 1,3-оксазолідин-2,4-діону.



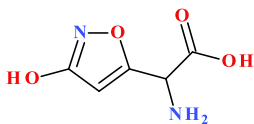
Циклосерин

Серед ізоксазолів найбільше значення має антибактеріальний агент **циклосерин**, який являє собою 4-аміно-1,2-оксазолідин і є метаболітом *Streptomyces orchidaceus*.

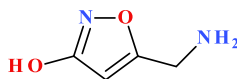


Пентізидон

Циклосерин широко використовується для лікування туберкульозу. Оскільки молекула циклосерину дуже легко димеризується і втрачає активність, розроблено форму препарату з блокованою аміногрупою. При блокуванні аміногрупи циклосерину ацетил-ацетоном утворюється препарат **пентізидон**.



Іботенова кислота

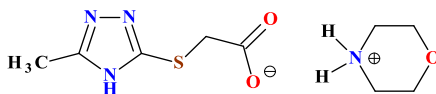


Мусцимол

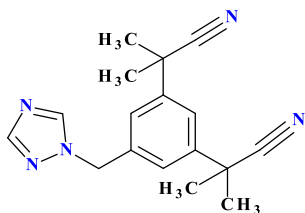
**Іботенова кислота** міститься в плодівих тілах деяких видів мухоморів. Поряд з **мусцимолем** є однією з головних діючих речовин мухоморів червоного, пантерного та деяких інших видів. Має психоактивну і нейротоксичну дію, Застосовується в експериментах з нейрофізіології.

### 2.3.5. Похідні триазолу та тетразолу

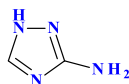
Серед похідних 1,3,4-триазолу слід виділити **тіотриазолін** — синтетичний лікарський препарат, що застосовується як кардіопротектор та гепатопротектор і має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антиішемічну, антиаритмічну, імуномодулюючу, протівірусну та регенеративну дію. Тіотриазолін є першим оригінальним лікарським препаратом, створеним українськими науковцями, та запровадженим у широку клінічну практику.



Тіотриазолін



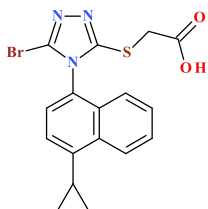
Анастрозол



Амітрол

**Анастрозол** є нестероїдним інгібітором ароматази, що застосовується перорально в терапії раку молочної залози.

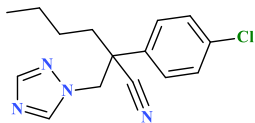
**Амітрол** знайшов застосування як неселективний системний гербіцид.



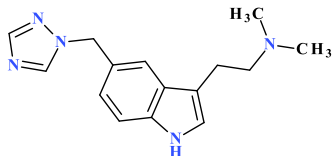
Лесінурад

**Лесінурад** використовується в комбінації з інгібітором ксантиноксидази, таким як алопуринол або фебуксостат, для лікування гіперурикемії (високий рівень сечової кислоти в сироватці крові), пов'язаної з подагрою. Він схвалений лише для пацієнтів, які не досягли цільових рівнів сечової кислоти за допомогою одного інгібітора ксантиноксидази.

**Різатриптан** (*Maxalt*) є препаратом, який використовується для лікування мігрені. Він відноситься до класу триптамінів і вважається, що діє шляхом активації 5-HT<sub>1</sub> рецепторів. Різатриптан був запатентований у 1991 році та увійшов у медичне використання в 1998 році.

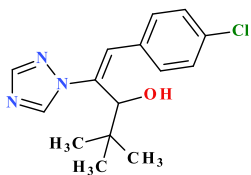


Міклобутаніл



Різатриптан

**Міклобутаніл** використовується як фунгіцид, який пригнічує біосинтез ергостеролу (важливого компоненту клітинних мембран грибів).



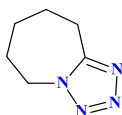
Уніконазол

Для стримування росту рослин застосовують **уніконазол**, який діє шляхом пригнічення синтезу гіберелінів. Його часто використовують на багаторічних рослинах, щоб зберегти товарний розмір або відстрочити цвітіння. Після нанесення препарату листя зазвичай виглядає темні-

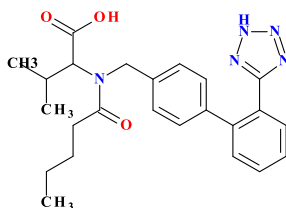
шим, оскільки уніконазол збільшує вміст хлорофілу.

До похідних тетразолу можна віднести **коразол**, який раніше застосовувався при гострих отруєннях снодійними і деякими наркотиками.

**Валсартан** є також тетразоловмістним препаратом, що належить до групи антагоністів рецепторів ангіотензину-II.

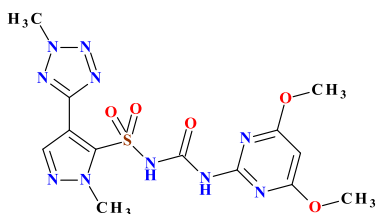


Коразол



Валсартан

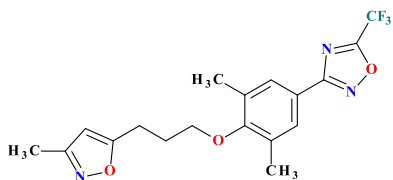
**Азімсульфурон** використовується в якості активного інгредієнта засобів захисту рослин. Механізм дії заснований на інгібуванні ферменту ацетолактатсинтази, залученого в біосинтез розгалужених незамінних амінокислот. Пригнічення цього ферменту призводить до припинення поділу клітин і зупинки росту рослини.



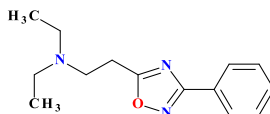
Азімсульфурон

### 2.3.6. Похідні оксадіазолів та тіадіазолів

1,2,4-Оксадіазольна система зустрічається також в ряді препаратів, наприклад плеконаріл та оксоламін. **Плеконаріл** - противірусний препарат для профілактики загострення астми та симптомів застуди у пацієнтів, які зазнали респіраторного інфікування пікорнавірусом. **Оксоламін** є засобом, що пригнічує кашель.

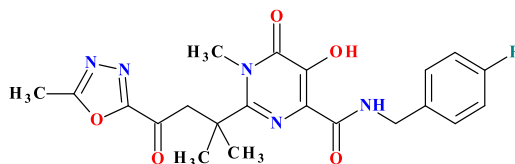


Плеконаріл



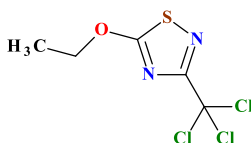
Оксоламін

**Ралтегравір** належить до похідних 1,3,4-оксадіазолу, який є антиретровірусним препаратом, що використовується разом з іншими ліками для лікування ВІЛ/СНІДу. Він також може використовуватися як частина профілактики після контакту для запобігання ВІЛ-інфекції.



Ралтегравір

1,2,4-тіадіазольна система зустрічається у складі **етрідіазолу** - фунгіциду, що застосовуються для профілактики пітіозу на рослинах бавовни.

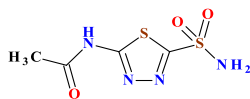


Етрідіазол

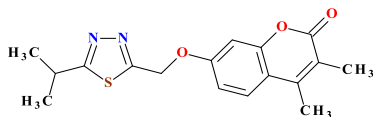
До похідних 1,3,4-тіадіазолу належать препарати ацетазоламід та атіепрон.

**Ацетазоламід** застосовується для лікування глаукоми, епілепсії, висотної хвороби, періодичного паралічу, ідіопатичної

внутрішньочерепної гіпертензії та серцевої недостатності. Атібепрон є антидепресантом.



Ацетазоламід



Атібепрон

## 2.4. Біологічно активні речовини, які містять шестичленне гетероциклічне ядро з одним гетероатомом

Найважливіші представники цих класів сполук можна поділити на дві групи. Перша група – гетероцикли, що містять один атом Нітрогену, і друга, – гетероцикли, що містять один атом Оксигену. До першої групи належить піридин. До другої –  $\alpha$ -піран та  $\gamma$ -піран.



Піридин



$\alpha$ -Піран

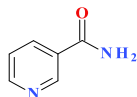


$\gamma$ -Піран

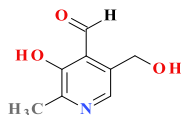
### 2.4.1. Похідні піридину

Піридинове кільце часто входить до складу як природних, так і синтетичних біологічно активних сполук.

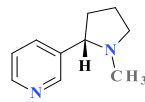
Серед природних сполук слід відмітити нікотин, нікотинамід, піридоксаль, нікотинамідаденіндинуклеотид.



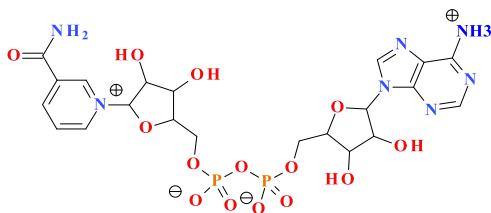
Нікотинамід



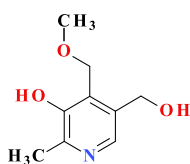
Піридоксаль (вітамін В6)



Нікотин



Нікотинамідаденіндинуклеотид



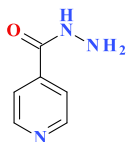
Гінкготоксин

**Гінкготоксин** (4'-О-метилпіридоксин) є нейротоксином, який зустрічається в гінкго дволопатевому (*Ginkgo biloba*). Це антивітамін, структурно споріднений вітаміну В6, який має здатність викликати епілептичні напади. Є повідомлення про отруєння комерційно доступними продуктами, які містять рослинну сировину гінкго дволопатевого. Надмірне вживання насіння гінкго, особливо дітьми, може призвести до втрати свідомості, судом і навіть смерті.

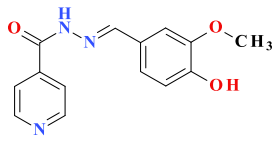
Припускають, що гінкготоксин перешкоджає синтезу вітаміну В6 шляхом зниження активності піридоксалькінази. Це призводить до зниження доступності глутаматдекарбоксилази, що викликає дисбаланс між збудженням і гальмуванням нейромедіаторів. Як наслідок це призводить до епілептичних нападів. Отже, токсичність гінкготоксину можна зменшити, приймаючи добавки вітаміну В6.

Синтетичні похідні піридину знайшли широке застосування.

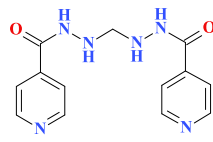
Зокрема, серед синтетичних лікарських препаратів слід відмітити **тубазид**, **фтивазид** та **метазид**, які використовуються для лікування туберкульозу.



Тубазид



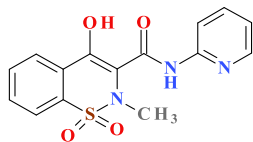
Фтивазид



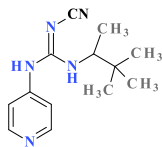
Метазид

**Піроксикам** використовується як протизапальний препарат, **ніфедипін** та **амлодипіл** – препарати для лікування стенокардії, а **пінацидил** ефективний для лікування гіпертонії.

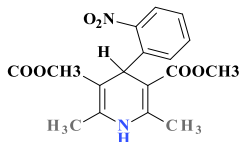




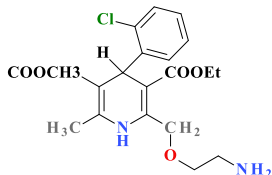
Піроксикам



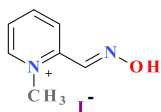
Пінацидил



Ніфедипін

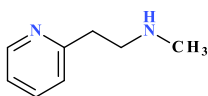


Амлодипіл



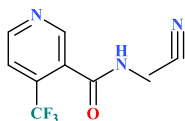
Пралідоксим

В середині ХХ сторіччя була синтезована група досить важливих піридинальдоксимів, які використовуються як антидоти при отруєнні фосфорорганічними пестицидами



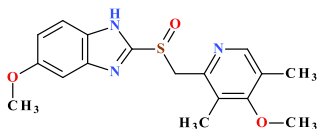
Бетагістин

**Бетагістин** є синтетичним аналогом гістаміну та належить до групи антигістамінних препаратів, які застосовуються при вестибулярних порушеннях. Унаслідок застосування препарату послаблюються симптоми вестибулярного запаморочення, у тому числі при хворобі Мен'єра та вестибулярному нейроніті, а також при мігрень-фосційованому запамороченні.



Флонікамід

**Флонікамід** — інсектицид проти попелиць, блокрилок і трипсів. Він порушує хордотональні органи комах, що може впливати на слух, рівновагу, рухливість комах.

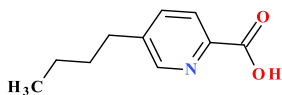


Омепразол

**Омепразол** належить до групи інгібіторів протонної помпи. Омепразол використовується при лікуванні диспепсії, пептичної

виразки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і синдрому Золлінгера — Еллісона. Препарат був розроблений *AstraZeneca* у 1979 році. Омепразол є найпоширенішими ліками, що прописується у всьому світі

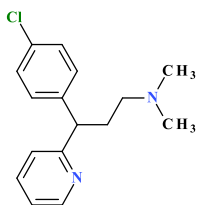
та знаходиться у вільному продажу в деяких країнах. Омепразол входить до переліку найнеобхідніших ліків ВООЗ.



Фузарінова кислота

**Фузарінова кислота** є антибіотиком, вперше виділеним із гриба *Fusarium heterosporium*. Ймовірно, вона пригнічує дофамін-бета-дофамін гідроксилазу (фермент, який перетворює на норадреналін). Також може пригнічувати

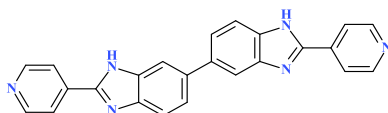
клітинну проліферацію та синтез ДНК. Фузарова кислота та аналоги також можуть діяти як інгібітори кворуму (здатність виявляти щільність клітинної популяції та реагувати на неї шляхом регуляції генів).



Хлорфенамін

**Хлорфенамін** належить до антигістамінних препаратів I покоління. У США та ряді інших країн хлорфенамін розповсюджується як самостійний монокомпонентний лікарський препарат під торговою назвою «Хлорфен-12». В Україні хлорфенамін натеper застосовується виключно у складі комбінованих препаратів для симптоматичного лікування застуди.

Згідно експериментальних даних, надмірне застосування хлорфенаміну може спричинити розвиток деменції, або хвороби Альцгеймера, у зв'язку із його антихолінергічною дією.

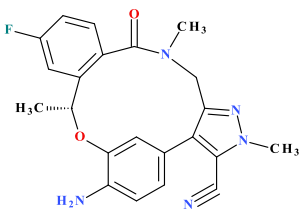


Ридинілазол

**Ридинілазол** – антибіотик, який пропонують для лікування інфекції *Clostridioides difficile*. В умовах *in vitro* він пригнічує вироблення бактеріальних токсинів.

У той час, коли був розроблений ридинілазол, для лікування CDI використовувалися лише три антибіотики: ванкоміцин, фідаксоміцин і метронідазол.

Станом на 2019 рік було завершено два випробування II фази, а два дослідження III фази, очікується завершення досліджень у вересні 2021 року.

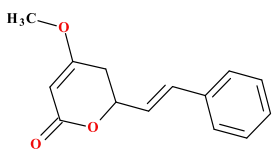


Лорлатиніб

Лорлатиніб схвалений у США та Європі для лікування другої або третьої лінії ALK-позитивного метастатичного недрібноклітинного раку легенів. Це єдиний в наш час інгібітор ALK.

**Лорлатиніб**, який продається під торговою маркою **Lorbrena** в США, Канаді та Японії, і **Lorviqua** в ЄС, є протираковим препаратом, розробленим **Pfizer**. Це інгібітор ферментів ALK і ROS1, які відіграють важливу роль у розвитку раку.

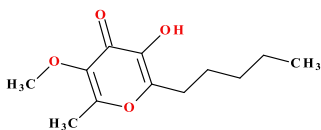
#### 2.4.2. Похідні пірану



Каваїн

**Каваїн** є основним кавалактоном, який міститься в основному в коренях перецю п'яного, (*Piper methysticum*). Він проявляє протисудомні властивості послаблюючи скорочення гладкої мускулатури судин завдяки взаємодії з вольтаж-залежними  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  каналами.

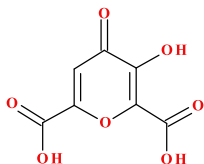
Нещодавно показано, що каваїн може оборотно інгібувати як моноаміноксидазу А, так і моноаміноксидазу В.



Аліксин

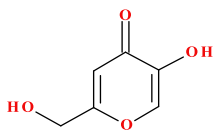
**Аліксин**, який вперше виділений та охарактеризований в 1989 році, міститься в цибулинах часнику (*Allium sativum*). Оскільки аліксин має слабку антимікробну дію, вважається, що високі концентрації аліксину виробляються цибулиною часнику як відповідь для захисту від подальшого пошкодження мікроорганізмами.

Було показано, що комплекси металів з аліксином мають позитивні ефекти на тваринних моделях діабету. Комплекс із ванадієм є потужним протидіабетичним засобом. Подібним чином, комплекс з цинком демонструє такі самі інсуліноімیتичні ефекти.



Меконова кислота

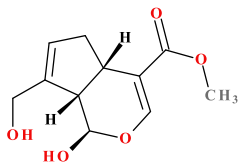
**Меконова кислота** міститься в деяких рослинах сімейства макових *Papaveraceae*, таких як *Papaver somniferum* (опіумний мак) і *Papaver bracteatum* (іранський мак або перський мак). Меконова кислота становить близько 5 % опію і може бути використана як аналітичний маркер наявності опію. Меконову кислоту помилково вважали легким наркотиком, але вона має незначну фізіологічну активність або взагалі її нема, і не використовується в медицині.



Койєва кислота

**Койєва кислота** виробляється декількома видами грибів, особливо *Aspergillus oryzae*, які мають загальну японську назву коджі. Вона є побічним продуктом у процесі бродіння рису, який використовується у виробництві sake. Діє як м'який інгібітор утворення пігменту в рослинних і тваринних тканинах і використовується в харчових продуктах і косметиці для збереження або зміни кольору речовин. Також утворює яскраво-червоний комплекс з йонами заліза.

Койєва кислота може використовуватися для обробки нарізаних фруктів, щоб запобігти окисному потемнінню, в морепродуктах, щоб зберегти рожевий і червоний колір, і в косметиці, щоб освітлити шкіру. Як приклад останнього, вона використовується для лікування шкірних захворювань, таких як мелазма. Койєва кислота також має антибактеріальні та протигрибкові властивості. Виявлено, що комбінація койєвої кислоти з кверцетином має вдвічі кращу цитотоксичну активність щодо клітин раку шийки матки і раку товстої кишки людини порівняно з самим кверцетином.



Геніпозид

Геніпозид, глікозидна форма **геніпіну**, є біоактивним іридоїдним глікозидом, який міститься в ряді лікарських трав, таких як гартензія жасміноподібна (*Gardenia jasminoides*). Геніпозид демонструє кілька фармакологічних ефектів (*in vitro* та *in vivo*), включаючи нейропротекторну, протидіабетичну, гепатопротекторну, протизапальну, знеболювальну, антидепресантну, кардіопротекторну, антиоксидантну, імунорегуляторну, антитромботичну та протипухлинну активність.

## 2.5. Біологічно активні речовини, які містять шестичленне гетероциклічне ядро з декількома гетероатомами

Найважливіші представники зазначених гетероциклічних систем можна поділити на дві групи. Перша містить гетероцикли, що мають два або більше атоми Нітрогену, а друга – гетероцикли, що містять інші гетероатоми.



Піримідин



Піридазин



Піразин



1,2,3-Триазин



1,2,4-Триазин



4H-1,4-Оксазин



4H-1,4-Тіазин



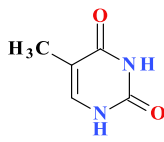
1,4-Діоксан

### 2.5.1. Похідні піримідину

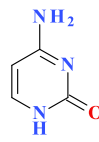
Найважливішими природними шестичленими гетероциклами з декількома гетероатомами є піримідинові основи (урацил, тимін, цитозин), які входять до складу нуклеїнових кислот:



Урацил

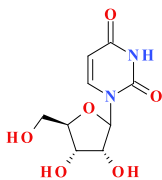


Тимін

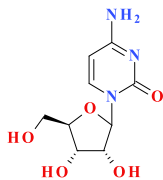


Цитозин

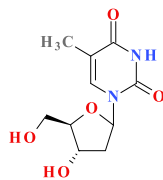
Вони утворюють *N*-глікозиди із *D*-рибозою та 2-дезоксид-*D*-рибозою, які називаються нуклеозидами, а саме:



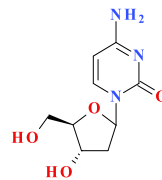
Уридин



Цитидин



Тимідин



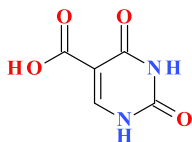
Дезоксицитидин

Уридин та цитидин входять до складу РНК, а тимідин та дезоксицитидин – до складу ДНК.

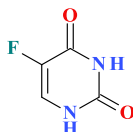
Піримідинове ядро входить до складу вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну) та ферменту карбоксилази

Оротова кислота є попередником у біосинтезі піримідинових основ. В медицині вона застосовується як стимулятор обмінних процесів при різних захворюваннях.

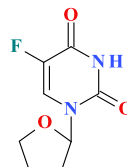
Фторурацил є антиметаболітом, а його модифікація – фторафур є протипухлинним засобом.



Оротова кислота

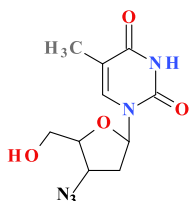


Фторурацил

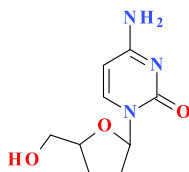


Фторафур

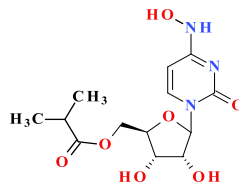
Деякі синтетичні лікарські засоби проти СНІДу мають нуклеозидну природу (азидотимідин, 2',3'-дидезоксицитидин).



Азидотимідин



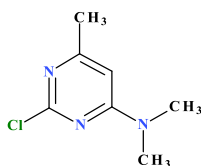
2',3'-Дидезоксицитидин



Молнупіравір

**Молнупіравір** є противірусним препаратом, який пригнічує реплікацію певних РНК-вірусів. Використовується для лікування COVID-19 у людей, інфікованих SARS-CoV-2.

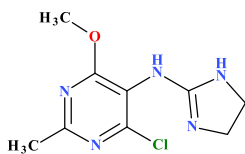
Молнупіравір спочатку був розроблений для лікування грипу в Університеті Еморі інноваційною компанією університету **Drug Innovation Ventures at Emory** (DRIVE), але від нього відмовилися через проблеми мутагенності. Потім його придбала компанія **Ridgeback Biotherapeutics**, яка співпрацювала з **Merck & Co.** для подальшої розробки препарату. Молнупіравір було схвалено для медичного застосування у Сполученому Королівстві в листопаді 2021 р. У грудні цього ж року FDA видало дозвіл на екстрене використання молнупіравіру для певних груп населення, де інші методи лікування неможливі.



Кримідин

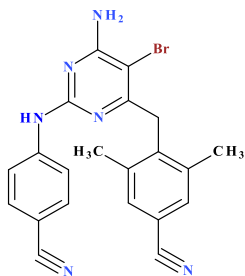
**Кримідин** ( $LD_{50} = 5$  мг/кг) є токсином і зооцидом, який викликає судоми. У Сполучених Штатах він класифікується як надзвичайно небезпечна речовина і підпадає під суворі вимоги до звітності підприємствами, які виробляють, зберігають або використовують його у значних кількостях. Зараз він не використовується в США як зооцид, але досі використовується в інших країнах. Найперші симптоми можуть розвинути протягом 20–40 хвилин (печіння, подразнення та свербіж у місці впливу або прийому), потім проявляються судоми, які можуть бути летальними.

Як тільки виникає підозра на отруєння, слід ввести внутрішньовенно вітамін B6.



Моксонідин

**Моксонідин** – антигіпертензивний препарат нового покоління, ліцензований для лікування есенціальної гіпертензії легкого та помірного ступеня. Застосовується, коли тіазиди, бета-блокатори, інгібітори АПФ і блокатори кальцієвих каналів не підходять або не можуть контролювати артеріальний тиск. Крім того, він демонструє сприятливий вплив на параметри синдрому інсулінорезистентності, очевидно, незалежно від зниження артеріального тиску. Це також засіб вивільнення гормону росту.

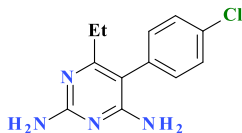


Етравірин

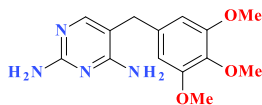
**Етравірин** — синтетичний протівірусний препарат з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази для прийому всередину. Етравірин у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами показаний для лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), Є повідомлення, що етравірин викликає збільшення синтезу

фратаксину. Дефіцит фратаксину є ключовим компонентом атаксії Фрідрейха, генетично успадкованого захворювання, яке спричиняє прогресуючу втрату координації рухів і м'язової сили, що призводить до рухової недієздатності та постійного використання інвалідного візка.

Хлоридин використовується для лікування малярії, а триметоприм є антимікробним препаратом.

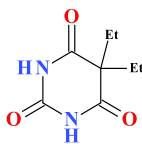


Хлоридин

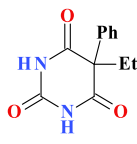


Триметоприм

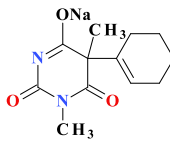
Окрему групу складають снодійні препарати на основі триоксопіримідинів. Ймовірно, вони активують функцію  $\gamma$ -аміномасляної кислоти – природного нейромедіатора. Деякі барбітурати виявляють властивості антиконвульсанта (фенобарбітал).



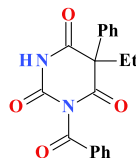
Веронал



Фенобарбітал



Гексенал



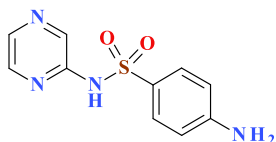
Бензонал

Бензоїлювання фенобарбіталу приводить до утворення типового протисудомного препарату, який використовують при епілепсії.

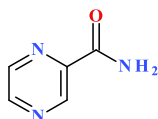


### 2.5.2. Похідні піразину

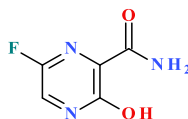
Серед похідних можна виділити бактериостатичний препарат сульфапіразин.



Сульфапіразин



Піразинамід

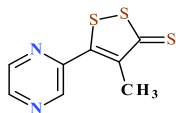


Фавіпіравір

Піразинамід використовується для лікування туберкульозу. При активному туберкульозі його часто використовують разом з рифампіцином, ізоніазидом та стрептоміцином або етамбутолом. Зазвичай не рекомендується для лікування латентного туберкульозу.

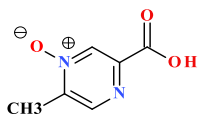
**Фавіпіравір** — синтетичний противірусний препарат, який активний проти РНК-вмісних вірусів. До фавіпіравіру чутливими є віруси грипу, гарячки Західного Нілу, жовтої гарячки, ящура, а також інші віруси родини *Flaviviridae*, віруси родин *Arenaviridae* і *Bunyaviridae*, арбовіруси групи А та родини *Togaviridae*. Експериментально показана активність проти ентеровірусів, а також вірусу гарячки Рифт Валлі.

Фавіпіравір у 2014 році був застосований у Японії для зупинення епідемії пандемічного грипу. Під час епідемії гарячки Ебола у 2014 році Японія запропонувала застосовувати препарат під час епідемії із дозволу ВОЗ. 4 жовтня 2014 року було повідомлено, що французька медсестра, яка працювала у Ліберії як доброволець організації «Лікарі без кордонів» і захворіла на гарячку Ебола, одужала, а в комплексі лікування було застосовано фавіпіравір. В Ухані у 2020 році його застосовували для лікування COVID-19 у людей, інфікованих SARS-CoV-2.



Олтипраз

**Олтипраз** діє як шистосоміцид і, як було показано на моделях гризунів, пригнічує утворення раку в сечовому міхурі, крові, товстій кишці, нирках, печінці, легенях, підшлунковій залозі, шлунку та трахеї, шкірі та тканинах молочної залози. Клінічні випробування олтипразу не змогли продемонструвати ефективність і показали значні побічні ефекти, включаючи нейротоксичність і шлунково-кишкову токсичність.



Аципімокс



Піразин Гріндстаффа

**Аципімокс** є похідним ніацину, який використовується як гіполіпемічний засіб. Він знижує рівень тригліцеридів і підвищує рівень холестерину.

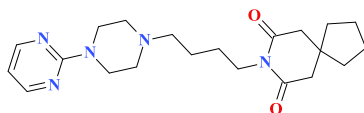
**2-Ізобутил-3-метоксипіразин** (також відомий як піразин Гріндстаффа) є основним характерним смаком та ароматом паприки (*Capsicum*), зокрема болгарського перцю та перцю халапеньо (сорт *Capsicum annuum*). Крім цього він присутній у деяких водоростях, печеній картоплі та вині.

Людський ніс може виявити запах цієї молекули в концентрації один на трильйон, що робить її однією з найбільш інтенсивних запахів на землі. Оскільки він має такий сильний запах, його часто використовують у ароматизаторах, що робить його використання в миючих засобах, свічках, дезодорантах, гумках і цукерках досить поширеним.

Піперазиновий фрагмент входить до складу низки препаратів.

Сіль піперазину з адипиновою кислотою застосовується як протигельмінтний засіб.

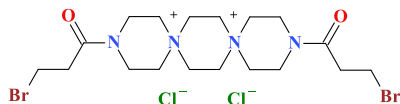
Піперазиновий фрагмент входить до складу нейролептиків, наприклад, баспірону:



Баспірон

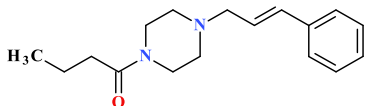
Буспірон, який продається під торговою маркою Buspar, серед іншого, є препаратом, який в основному використовується для лікування тривожних розладів, зокрема генералізованого тривожного розладу.

Важливе місце серед протиракових препаратів алкілюючої дії (цитостатинів) належить похідним піперазину. Проспірин та спіробромін використовують для лікування лейкозів, лімфом, раку гортані, яєчників, легень та шкіри:



Спіробромін

Бущинназин є опіоїдним анальгетиком, який широко використовувався в Китаї для лікування болю у онкологічних пацієнтів з 1986 року. Це одна з найпотужніших сполук серед серії піперазинамідів. Бущинназин має анальгетичну дію, порівнянну з дією морфіну, але з відносно вищим терапевтичним індексом.

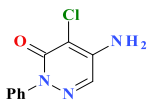


Бущинназин

Спочатку препарат вважався ненаркотичним анальгетиком. Проте подальші дослідження показали, що бущинназин і подібні ацилпіперазини є потужними та селективними агоністами  $\mu$ -опіоїдного рецептора з відносно низькою спорідненістю до  $\delta$ -опіоїдного рецептора та  $\kappa$ -опіоїдного рецептора.

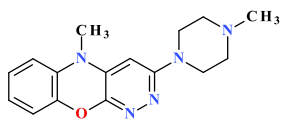
Крім того, антагоніст морфіну налоксон скасовує ефект бущиназину та прискорює симптоми абстиненції у щурів, які отримували бущинназин, що додатково вказує на механізм анальгезії, опосередкованої селективною агоністичною активністю  $\mu$ -опіоїдних рецепторів.

### 2.5.3. Похідні піридазину



Феназон

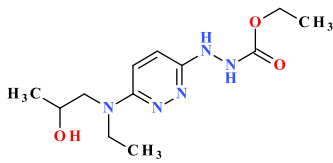
Похідні піридазину знайшли застосування як у медицині, так і як гербіциди. Наприклад, феназон застосовується для знищення бур'янів на полях цукрових буряків.



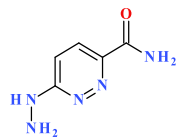
Піпофезин

**Піпофезин**, що продається під торговою маркою **Азафен**, є антидепресантом, схваленим у Росії для лікування депресії.

Показано, що піпофезин діє як потужний інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Крім антидепресивної дії, піпофезин має також та антигістамінну дію. Інші властивості, такі як антихолінергічна або антиадренергічна дія, менш можливі, але ймовірні.



Кадралазин

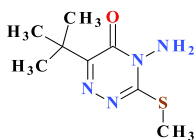


Гідракарбазин

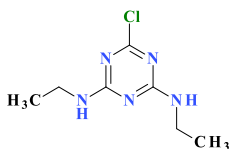
Гідракарбазин та кадралазин знайшли застосування як антигіпертензивні засоби.

#### 2.5.4. Похідні триазинів

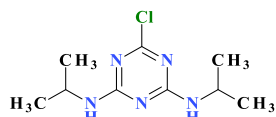
Похідні триазинів в першу чергу знайшли застосування як гербіциди, наприклад зенкор.



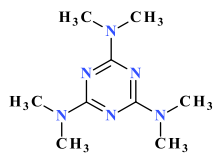
Зенкор



Симазин



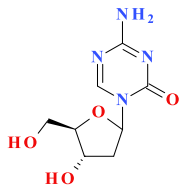
Пропазин



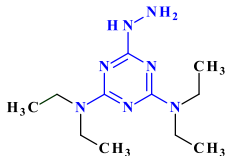
Альтретамін

**Альтретамін** (торгова назва **Hexalen**), є протипухлинним засобом. Він показаний для використання як монопрепарат при паліативному лікуванні пацієнтів із персистуючим або рецидивуючим раком яєчників після терапії першої лінії цисплатином та/або комбінацією алкілюючих агентів.

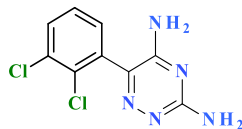
кілюючих агентів.



Децитабін



Меладразин



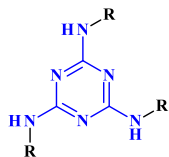
Ламотриджин

**Децитабін**, що продається під торговою маркою *Dacogen* серед інших, діє як інгібітор синтезу нуклеїнових кислот. Це препарат для лікування мієлодиспластичних синдромів, а також для лікування гострого мієлоїдного лейкозу.

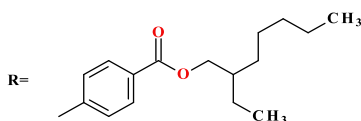
**Меладразин** використовується в урології як спазмолітичний засіб.

**Ламотриджин** використовуються для лікування епілепсії та стабілізації настрою при біполярному розладі.

Ламотриджин вперше був проданий у Сполученому Королівстві в 1991 році та схвалений для використання в США у 1994 році. Він входить до Списку основних лікарських засобів ВООЗ. У 2019 році він зайняв 71-ше місце серед препаратів які найчастіше призначають у Сполучених Штатах, з понад 10 мільйонами рецептів.



Етилгексилтриазон

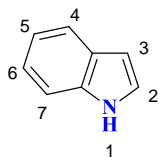


Етилгексилтриазон використовується в сонцезахисних кремах для поглинання УФ-випромінювання. *BASF* продає його як *Uvinul T150*. Етилгексилтриазон має максимум поглинання 314 нм.

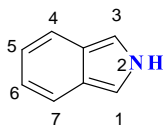
## 2.6. Біологічно активні речовини, які містять конденсовану гетероциклічну систему

Конденсовані п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом можна розглядати як похідні п'ятичленних гетероциклів, у яких угруповання  $(-\text{CH}=\text{CH}-)$  заміщено на бензенове кільце.

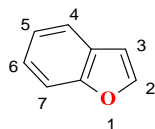
Серед усіх відомих конденсованих п'ятичленних гетероциклів у цьому розділі будуть розглянуті індол, ізоіндол, бензофуран та бензотіофен.



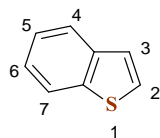
Індол



Ізоіндол

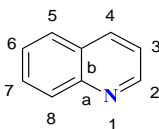


Бензофуран

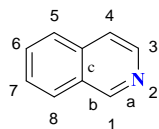


Бензотіофен

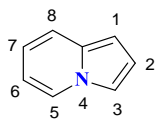
Конденсація бензенowego кільця по положенню 2,3 або 3,4 піридинового циклу приводить до біциклічних гетеросистем – хіноліну та ізохіноліну відповідно.



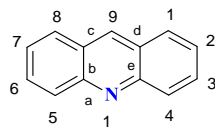
Хінолін



Ізохінолін



Індолізин

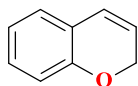


Акридин

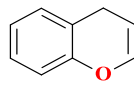
Хоча хінолін та ізохінолін часто розглядається як ароматична 10 $\pi$ -електронна система, реакції їх окиснення калій перманганатом вказують на схожість у будові з нафталіном. Підвищена електронна густина в положеннях 1,2, 3,4, 5,6, та 7,8 впливає не тільки на напрямок перебігу реакцій, а й на реакційну здатність замісників у різних положеннях гетеросистем.

Піридин, конденсований з двома бензеновими кільцями, утворює ароматичну 14 $\pi$ -електронну систему акридину.

Конденсованими похідними  $\alpha$ -пірану та  $\gamma$ -пірану є 2Н-хромен, який лежить в основі кумарину, та 4Н-хромен, який лежить в основі хромену.



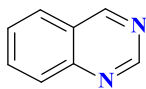
2Н-Хромен



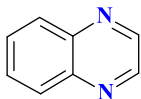
4Н-Хромен

Існує ціла група конденсованих гетероциклічних сполук з двома та більше гетероатомами. Їх можна поділити на дві умовні групи. До першої групи належать гетероцикли, у яких гетероциклічне ядро конденсоване з бензеновим кільцем. Це, наприклад, ряд ізомерних бензодіазинів, для яких відомі тривіальні назви: циннолін (гетероатоми

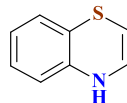
знаходяться в положенні 1 та 2), хіназолін (1,3) хіноксалін (1,4) та фталазин (2,3). Конденсовані поліциклічні сполуки, які складаються із гетероциклу, конденсованого з двома бензовими кільцями, представлені такими гетеросистемами, як феназин та фенотіазин:



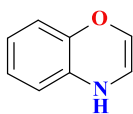
Хіназолін  
(бензо[d]-1,3-діазин)



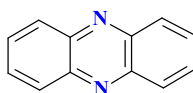
Хіноксалін  
(бензо[b]-1,4-діазин)



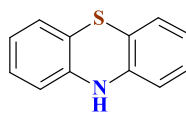
4H-1,4-Бензтіазин



4H-1,4-Бензоксазин

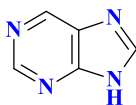


Феназин  
(добензо[b,e]-1,4-діазин)

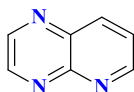


Фенотіазин  
(добензо[b,e]-4H-1,4-тіазин)

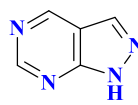
До другої групи можна віднести гетероциклічні системи, які складаються із двох конденсованих гетероциклів:



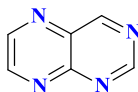
Пурин  
(імідазо[4,5-d]піримідин)



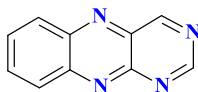
Піридо[3,4-d]піримідин



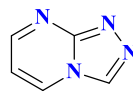
1H-Піразоло[3,4-d]піримідин



Птеридин  
(піразино[2,3-d]піримідин)



Бензо[g]птеридин

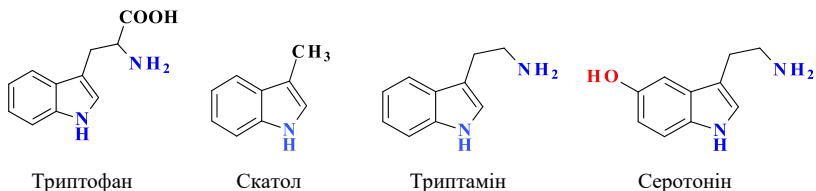


[1,2,4]Триазоло[4,3-a]піримідин

### 2.6.1. Похідні індолу

Індол входить до складу незамінної амінокислоти – триптофану, продуктом метаболізму якого є 3-метиліндол (скатол), що має запах

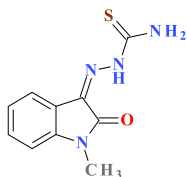
фекалій. У невеликих кількостях скатол додавали в композицію відомих парфумів “Красная Москва” як стабілізатор запаху.



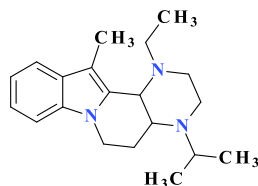
Біогенний амін – триптамін є одним з найважливіших метаболітів триптофану, який відповідає за психічне здоров’я людини. В організмі тварин серотонін виконує дуже важливу роль нейротрансмітера в центральній нервовій, а також серцево-судинній і шлунково-кишковій системах. Порушення його метаболізму призводять до розладу психіки та розвитку шизофренії.

$\beta$ -Індолілоцтова кислота – ефективний стимулятор росту рослин, діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) – відомий галюциноген. Індометацин виявляє сильну протизапальну дію і широко застосовується для лікування артритів.

Тіосемикарбазон 1-метилізатину виявляє противірусну активність. Атіпразин є гіпотензивним агентом.



Тіосемикарбазон 1-метилізатину



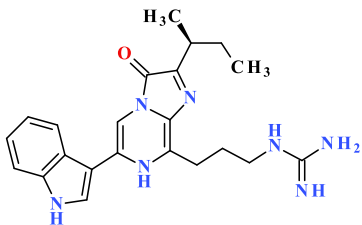
Атіпразин

**Варгулін** — це люциферин, знайдений в остракодї *Vargula hilgendorfii*, яку іноді називають морським світлячком (є одним із трьох біоломінесцентних остракодових ракоподібних видів, відомих у Японії як умі-хотару).

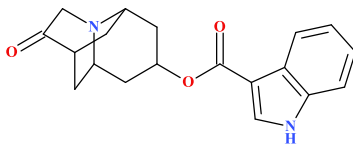
Ці донні остракоди випромінюють світловий потік у воду, коли їх турбують, ймовірно, щоб відлякати хижаків. Варгулін також використовується рибою-мічманом *Porichthys*.

Варгулін (з асоційованою люциферазою) має застосування в біотехнології.



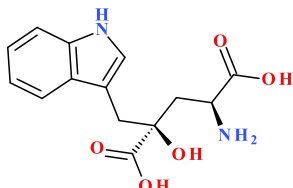


Варгулін



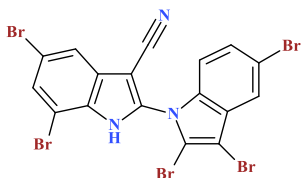
Доласетрон

**Доласетрон** використовується для запобігання нудоті та блюванню, пов'язаних з цитотоксичними ефектами хіміотерапії. Його головний ефект полягає у зниженні активності блукаючого нерва, який активізує блювотний центр у довгастому мозку. Цей препарат не впливає на рецептори дофаміну або мускаринові рецептори.



Монатин

**Монатин**, широко відомий як аррува, є природним підсолоджувачем високої інтенсивності (у 3000 разів солодший за цукор), виділеним із рослини *Sclerochiton ilicifolius*, що зустрічається в регіоні Трансвааль у Південній Африці. Назва «monatin» походить від місцевого слова «molomo monate», що буквально означає «приємний рот». Речовина використовується як народний підсолоджувач. Оскільки монатин є похідним індолу, то після розкладання (виділення скатолу) пахне, як кал.

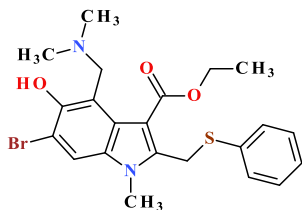


Етоктонотоксин

**Етоктонотоксин** («орлиний токсин»), був виявлений у 2021 році як ціанобактеріальний нейротоксин, що викликає вакулярну мієлінопатію у орлів у Північній Америці. Хвороба була вперше діагностована у білоголових орланів у 1994 році. Токсин розповсюджується харчовим ланцюгом: серед інших тварин він уражає рибу та водоплавних птахів, таких як лиски чи качки, які харчуються водняним чебрецем (*Hydrilla verticillata*), колонізованими ціанобактеріями.

Етоктонотоксин передається хижим птахам, таким як білоголовий орлан (*Haliaeetus leucocephalus*), які полюють на цих уражених тварин. Повний синтез етоктонотоксину був здійснений у 2021 році, ферментативні функції 5 ферментів, які беруть участь у його

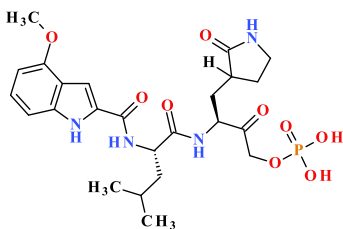
біосинтезі, були описані у 2022 році.



Уміфеновір

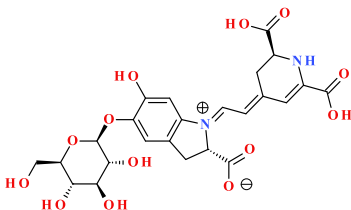
них досліджень, а тому його вплив на організм не повністю досліджено. Звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2010 рік свідчить, що наявні дослідження ефективності арбідолу є недостатніми, оскільки методики цих досліджень є закритими і не можуть бути оцінені незалежно.

Станом на 2021 рік на території України арбідол виробляється низкою українських фармацевтичних підприємств, та продається під кількома торговими назвами, зокрема «Арбівір-Здоров'я», «Арпеплю» та «Імустат».



Луфотрелвір

орально і його потрібно вводити внутрішньовенно.



Бетанін

червоний колір, із підвищенням рН стає синьо-фіолетовим. У лужному середовищі бетанін руйнується, що призводить до появи жовто-коричневого кольору.

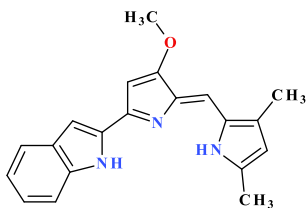
**Уміфеновір**, відомий під торговою маркою *Арбідол* є противірусним препаратом з недоведеною ефективністю. За інформацією виробника препарат має імуномодулюючу дію. Продається лише на території колишнього СРСР і в Китаї. Арбідол не пройшов достатніх клінічних

**Луфотрелвір** — це противірусний препарат, який проходить клінічні випробування на людях для лікування COVID-19 і демонструє хорошу активність проти COVID-19, включаючи кілька варіантів штамів, але на відміну від спорідненого препарату нірматрелвір, він не активний пер-

**Бетанін** (E162) є червоним харчовим барвником, який отримують з екстракту бурякового соку. Це глікозид, аглікон якого називається бетанідин. Колір бетаніну залежить від кислотності середовища. При рН 4-5 він має яскравий синювато-

Концентрація бетаніну в червоному буряку може досягати 300–600 мг/кг. Інші харчові джерела бетаніну та інших беталаїнів включають плоди кактусу опунція (*Opuntia*), мангольд (*Beta vulgaris subsp. vulgaris var. vulgaris*), листки червонозбарвлених сортів амаранту (*Amaranthus*).

Бетанін застосовують в якості харчового барвника при виготовленні морозива і порошкоподібних безалкогольних напоїв; в деяких кондитерських виробках, наприклад, помадках, цукрових покриттях, фруктових або кремових начинках. Його також використовують в супах та в продуктах з помідорів і бекону. Бетанін також можна використовувати для фарбування м'яса та ковбас. Ну і звісно, саме бетанін надає характерного і неповторного кольору борщу.

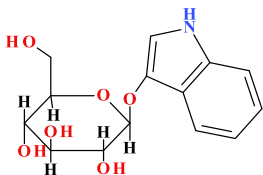


Обатоклак

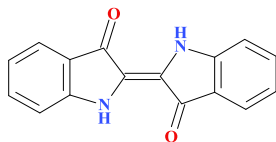
**Обатоклак** є експериментальним препаратом для лікування різних типів раку. Обатоклак індукуює апоптоз ракових клітин, запобігаючи росту пухлини. Було завершено декілька клінічних випробувань II фази, які досліджували використання обаток-

лаксу для лікування лейкемії, лімфоми, мієлофіброзу та мастоцитозу.

**Teva** призупинила випробування III фази за участю пацієнтів з раком легенів ще до його початку, посилаючись на «бізнес-рішення» як причину.



Індикан



Індиго

**Індикан** (попередник барвника індиго) в природі зустрічається в рослинах *Indigofera*. Це великий рід із понад 750 видів квіткових рослин родини горохових (*Fabaceae*). Кілька видів, особливо *Indigofera tinctoria* та *Indigofera suffruticosa*, використовуються для виробництва барвника індиго. Обривки пофарбованої індиго тканини, ймовірно, пофарбовані рослинами з роду *Indigofera*, виявлені в Уака-Прієта (Перу), передували єгипетським пофарбованим індиго тканинам більш ніж на 1500 років.

Індикан є глікозидом, який гідролізує на  $\beta$ -D-глюкозу та індоксил.

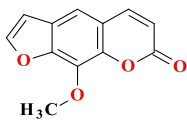
Останній легко окиснюється, наприклад, киснем повітря, до барвника індіго, який має синій колір.

В осіб, уражених синдромом синіх пелюшок (порушення метаболізму триптофану), спочатку утворюється індол, який перетворюється бактеріями в кишечнику в індикан. Останній виділяється з сечею на підгузник, де під час контакту з повітрям перетворюється на індіго.

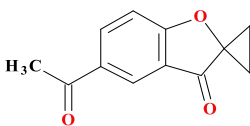
Індикан заважає процедурам вимірювання загального білірубіну.

### 2.6.2. Похідні бензофурану та бензотіофену

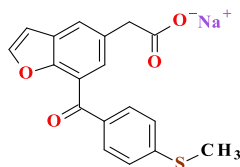
8-Метоксипсорален, який зустрічається у плодах інжиру, містить у своєму складі бензофурановий фрагмент. Він із середини 80-х років минулого століття використовується для лікування одного із різновидів раку крові – Т-клітинної лімфоми. Спізофурон використовується для лікування виразки шлунку, а тіфурак натрію є неопіїдним анальгетиком.



8-Метоксипсорален

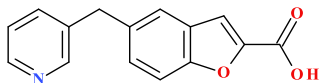


Спізофурон



Тіфурак натрію

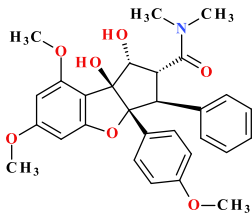
**Фурегрелат** є інгібітором тромбосану, який спочатку застосовувався як препарат для лікування аритмій, ішемічних розладів



Фурегрелат

серця та тромбозів. Він здатний зв'язуватися з ферментом тромбосан-A2-синтазою та перешкоджає йому діяти як вазоконстриктор. Завдяки цьому він здатний

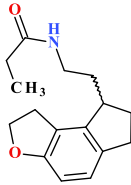
запобігти багатьом захворюванням, що супроводжуються тромбозом. На даний момент побічні ефекти фурегрелату невідомі через відсутність досліджень.



Рокагламід

**Рокагламід** було виділено в 1982 році з аглаї крупнолистої (*Aglaia elliptifolia*). Як і інші флавагліни, рокагламід виявляє потужну інсектицидну, протигрибкову, протизапальну та протипухлинну дію. Рокагламід А (RosA) пригнічує еукаріотичну ініціацію трансляції шляхом зв'язування з фактором ініціації трансляції eIF4A.

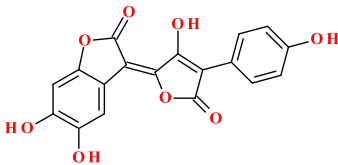
Рокагламід був вперше синтезований Баррі Тростом у 1990 році. Хоча з тих пір були описані інші методи синтезу, метод Торса залишається єдиним енантіоспецифічним.



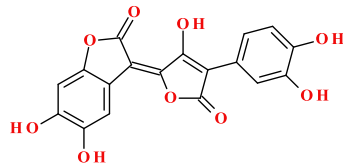
Рамелтеон

**Рамелтеон**, що продається під торговою маркою **Rozarem**, є агоністом мелатоніну, який використовується для лікування безсоння. Рамелтеон вперше був описаний у 2002 році і був схвалений для медичного використання в 2005 році. На відміну від деяких інших ліків для сну, рамелтеон не є контрольованою речовиною і не має відомого

потенціалу для неправильного використання. Він дозволений до тривалого застосування.



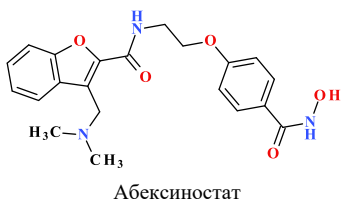
Ксерокоморубін



Варієгаторубін

**Варієгаторубін** та **ксерокоморубін** є пігментами, які присутні у багатьох представників *Boletales*. Хоча ксерокоморубін і варієгаторубін мають однаковий темно-червоний колір і можуть одночасно зустрічатися в грибі, в екстракті з білого гриба (*Boletus rubellus*) ідентифікували лише варієгаторубін за допомогою тонкошарової хроматографії. Види підосичників, які містять варієгаторубін, включають боровик зернистоногий (*Neoboletus luridiformis*), моховик перцевий (*Chalciporus piperatus*), боровик фроста (*Exsudoporus frostii*), дубовик (*Suillellus luridus*), боровик рожевокожий (*Rubroboletus rhodoxanthus*) і чортів гриб

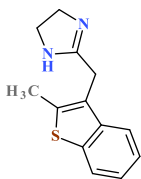
(*R. Satanas*).



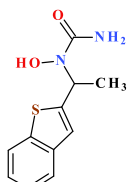
Абексіностат

**Абексіностат** є експериментальним препаратом-кандидатом для лікування раку. Він знаходиться на фазі II клінічних випробувань щодо В-клітинної лімфоми. Доклінічні дослідження свідчать про потенціал для лікування різних типів

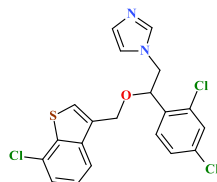
раку. Абексіностат діє як інгібітор пангістондеацетилази і пригнічує RAD51, який бере участь у відновленні дволанцюгових розривів ДНК.



Метизолін



Зайлутен



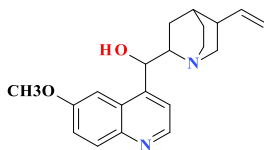
Сертаконазол

З похідних бензотіофену можна виділити: метизолін (торгова назва *Ellsyl*), який застосовується як назальний деконгестант проти алергічного та вазомоторного риніту; зайлутен, який використовується для підтримуючої терапії астми; протигрибковий препарат сертаконазол, що використовується лікування шкірних інфекцій, таких як мікоз стопи.

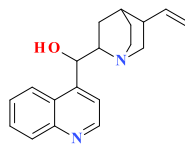
### 2.6.3. Похідні хіноліну та ізохіноліну

До природних сполук хіноліну належать хінін та цинхонін, які входять до екстракту кореня хінного дерева.

Хінін тривалий час використовували як єдиний засіб проти гострих малярійних захворювань.

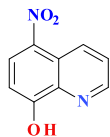


Хінін

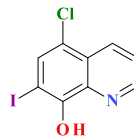


Цинхонін

Окрему групу антисептичних, антибактеріальних та протигрибкових засобів складають похідні 8-гідроксихінолону.

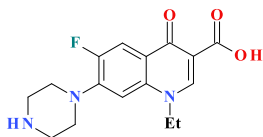


Нітроксолін (5-НОК)

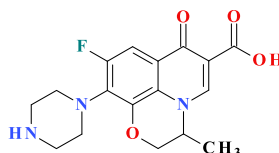


Ентеросептол

У кінці 80-х років минулого століття в медичну практику були введені антибіотики норфлуксацин та офлуксацин, які мають широкий спектр антимікробної дії.

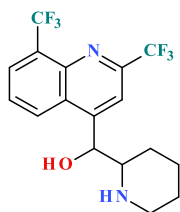


Норфлуксацин

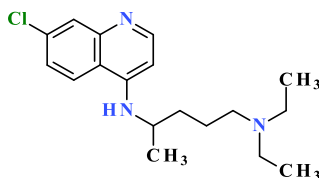


Офлуксацин

**Мефлохін** використовується для профілактики або лікування малярії. Для профілактики, його зазвичай починають використовувати перед потенційним контактом і продовжують протягом кількох тижнів після потенційного контакту. А для лікування його можна використовувати при легкій або помірній малярії, але не рекомендується при важкій малярії.



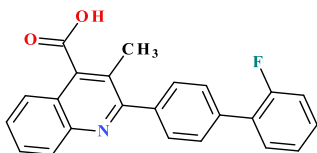
Мефлохін



Хлорохін

**Хлорохін** в основному використовується для профілактики та лікування малярії в проблемних регіонах. Іноді він використовується для лікування амебіазу, який виникає поза кишечником, ревматоїдного артриту та червоного вовчка. Його певний час вивчали для лікування

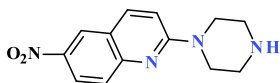
COVID-19 на початку пандемії, але ці дослідження були припинені влітку 2020 року.



Бреквінар

**Бреквінар** діє як потужний селективний інгібітор ферменту дигідрооратат-дегідрогенази і блокує синтез піримідинових нуклеотидів, що призводить до пригнічення росту клітин. Бреквінар також досліджували як імунодепресант для запобігання відторгненню після

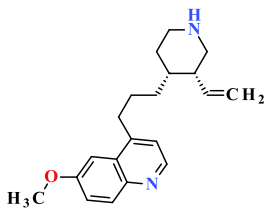
трансплантації органів, а також як протираковий препарат, але він не був прийнятий для застосування через вузький діапазон терапевтичних доз і серйозні побічні ефекти. Його також досліджували як складову комбінованої терапії деяких видів раку, або альтернативно як протипаразитарний, або протівірусний препарат. Зараз **Clear Creek Bio** розробляє бреквінар як засіб для лікування COVID-19.



6-Нітрохіпазин

**6-Нітрохіпазин** є потужним і селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, який використовується в наукових дослідженнях.

Недавно було виявлено, що 6-нітрохіпазин пригнічує меланогенез *in vitro*, що свідчить про можливість використання його для відбілювання шкіри.

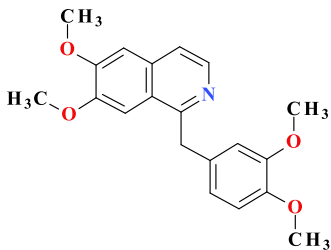


Віквалін

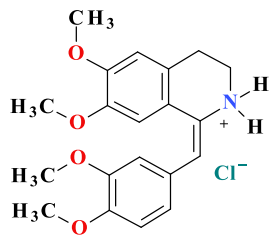
**Віквалін** є антидепресантом і анксиолітиком, який ніколи не продавався. Він діє як потужний і селективний агент для вивільнення серотоніну та інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Крім того, він витісняє діазепам з рецептора ГАМК А і викликає бензодіазепінові ефекти. Препарат в основному досліджувався як потенційний засіб лікування алкоголізму.

До алкалоїдів ізохінолінового ряду належить алкалоїд яду кураре – тубокурарин, який знайшов в медицині безпечне використання як міорелаксант. До спазмолітиків належить опіумний алкалоїд папаверин та його синтетичний аналог но-шпа.

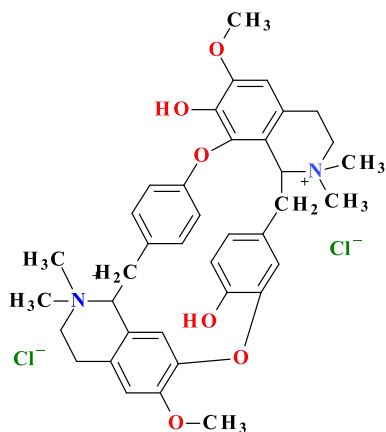




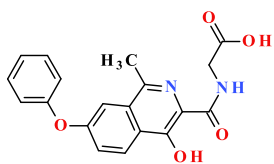
Папаверин



Но-шпа



Тубокурарин

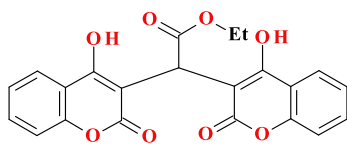


Роксадустат

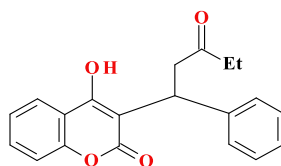
**Роксадустат** є інгібітором пролілігдрок-  
силази HIF, який збільшує ендогенне  
вироблення еритропоетину та стимулює  
вироблення гемоглобіну та еритроцитів .  
Його досліджували в клінічних випробу-  
ваннях для лікування анемії,  
спричиненої хронічною хворобою нирок.

#### 2.6.4. Похідні кумарину та флавону

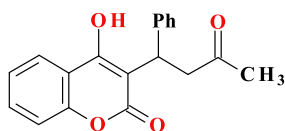
Серед похідних кумарину знайдено та введено в лікарську практику ряд антикоагулянтів – неодикумарин, фепромарон, варфарин. В середині 80-х років минулого століття було відкрито гіпотензивний препарат – кромакалім.



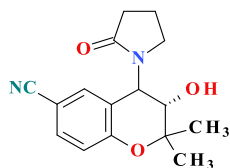
Неодикумарин



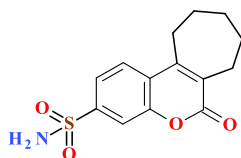
Фепромарон



Варфарин



Кромакалім

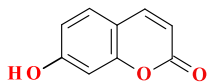


Іпрозустан

**Іпрозустан** є незворотним нестероїдним інгібітором стероїдної сульфатази (STS), який застосовують для лікування гормонозалежних видів раку, таких як рак молочної залози, рак простати та рак ендометрію. У 2006 році були опубліковані результати «першого в своєму класі» клінічного випробування інгі-

бітора STS на раку молочної залози.

Показано що лікування іпрозустаном полегшує симптоми хвороби Альцгеймера на мишачій моделі, вказуючи на те, що препарат долає гематоенцефалічний бар'єр. Таким чином, інгібітори STS потенційно можуть бути використані для лікування старіння та захворювань, пов'язаних зі старінням.

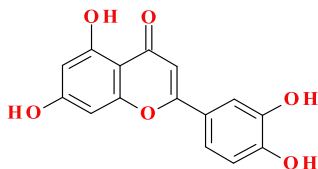


Умбеліферон

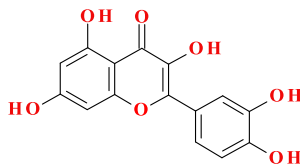
**Умбеліферон** є природною речовиною, яка сильно поглинає ультрафіолетове світло на кількох довжинах хвиль. Її використовують у сонцезахисних кремах.

Повідомлялося, що умбеліферон має антиоксидантні та, ймовірно, антимуtagenні властивості.

В рослинах дуже поширені гідроксипохідні флавону – флавоноли. Представниками флавонолів є лутеолін та кварцетин. Глікозид кварцетину, рутин, застосовується як засіб, який виявляє Р-вітамінну активність.



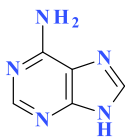
Лутеолін



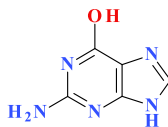
Кварцетин

### 2.6.5. Похідні пурину та птеридину

Найпоширенішими представниками пуринів є нуклеїнові основи аденін та гуанін.

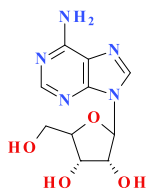


Аденін

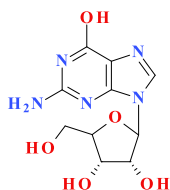


Гуанін

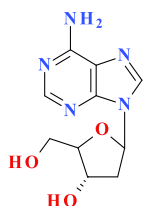
Вони входять до складу РНК у вигляді *N*-глікозиду із *D*-рибозою, а до складу ДНК – із 2-дезоксид-*D*-рибозою, а саме:



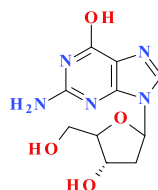
Аденозин



Гуанозин



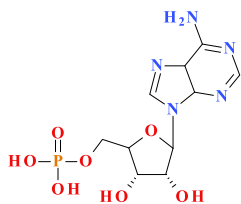
Дезоксиаденозин



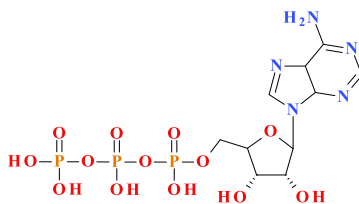
Дезоксигуанозин

Естер фосфатної кислоти нуклеозиду називається нуклеотидом. Залежно від природи пентози розрізняють рибонуклеотиди та дезоксирибонуклеотиди.

Аденозинтрифосфат містить у своєму складі три залишки фосфорної кислоти, які зв'язані між собою макроергічними зв'язками. АТФ у багатьох біохімічних процесах виконує роль постачальника енергії.

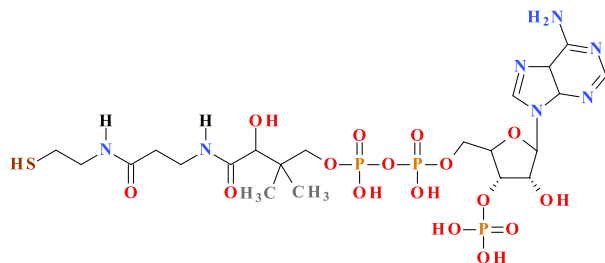


Аденозинмонофосфат (АМФ)



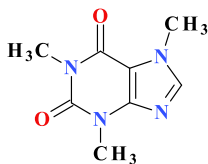
Аденозинтрифосфат (АТФ)

В клітинних біопроцесах важливу роль відіграє кофермент А (коензим А, КоА або CoA-SH). Завдяки активній SH-групі він легко утворює тіоестери із залишками карбонових кислот і переносить їх на інші субстрати.

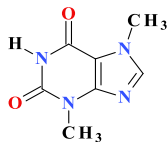


Кофермент А (коензим А, КоА або CoA-SH)

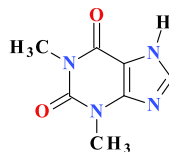
Кофеїн, теобромін та теофілін є алкалоїдами ксантинового ряду:



Кофеїн



Теобромін



Теофілін

Їх добувають із природної сировини або синтетично.

Кофеїн міститься в зернях кави та листках чаю. Він збуджує ЦНС та виявляє сечогінну дію.

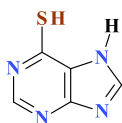
Теобромін міститься в бобах какао і виявляє властивості діуретика.

Теофілін міститься в листках чаю і діє як діуретик, а також судинорозширювальний засіб.

6-Меркаптопурин є ефективним препаратом при лікуванні лейкозів. Його дія пов'язана з участю в метаболізмі пуринових основ і гальмуванні їх біосинтезу в пухлинах.

Важливим протівірусним препаратом є ацикловір.

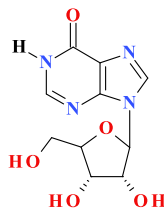
Рибоксин використовують для метаболічної терапії при ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарду та інших випадках кардіологічної практики.



6-Меркаптопурин

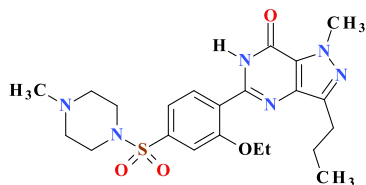


Ацикловір



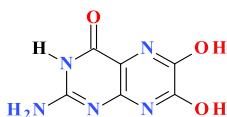
Рибоксин

До аналогів пуринових основ можна віднести препарат класу піразолопіримідину – віагра.

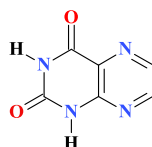


Віагра

Ядро птеридину є структурним фрагментом ряду природних та синтетичних біологічно активних сполук. Наприклад, лейкоптерин є пігментом крил метеликів. Люмазин та його похідні були виділені з мурашок.



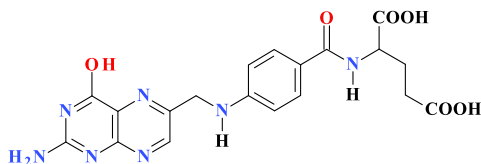
Лейкоптерін



Люмазин

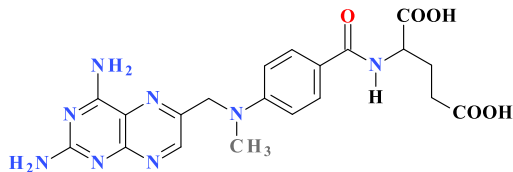
Важливим похідним птеридину є фолієва кислота. В організмі людини вона не синтезується. Потреба організму в цьому вітаміні задовольняється за рахунок надходження з продуктами харчування та синтезу мікроорганізмами кишечника.

Фолієва кислота стимулює кровотворення, біосинтез нуклеїнових кислот, білковий та вуглеводний обмін. Застосовується при лікуванні анемії.

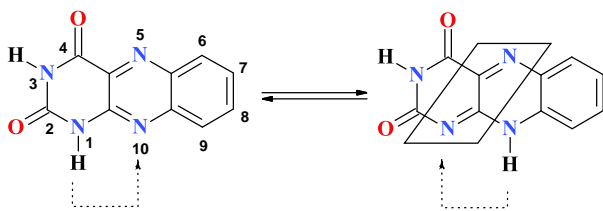


Фолієва кислота

Синтетичний аналог фолієвої кислоти – метотрексин – є антиметаболітом та використовується в лікуванні лейкозів, раку матки, молочної залози та легень.



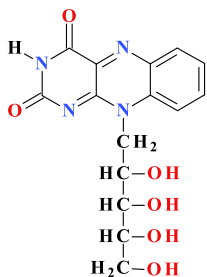
Метотрексин



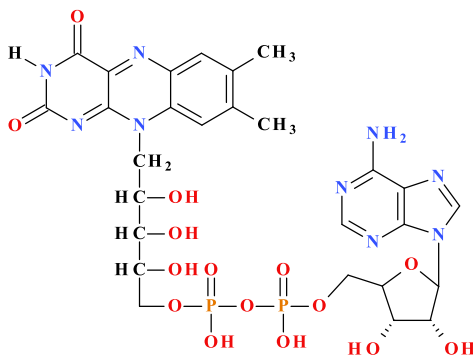
Алоксазин

Ізоалоксазин (флавін)

Алоксазин є конденсованою системою птеридину з бензеновим кільцем. Він має таутомерну форму ізоалоксазин, який завдяки жовтому забарвленню називають флавіном (від лат. *flavus* – «жовтий»).



Рибофлавін



Флавінаденіндинуклеотид

Флавін складає основу вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавін) та коферментів флавінмононуклеотиду (ФМН) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАД).

Важливою здатністю флавину є його здатність відновлюватись за спряженою системою, яка включає два атоми Нітрогену в положенні 1 і 10.

### **Питання для самостійної роботи з теми:**

#### **«Біологічно активні речовини гетероциклічного ряду»**

1. Охарактеризуйте біологічно активні речовини ряду азиридину та діазиридину.
2. Опишіть біологічно активні речовини серед оксиранів.
3. Охарактеризуйте біологічно активні речовини ряду тірану.
4. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять азетидиновий фрагмент.
5. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять оксетановий фрагмент.
6. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять пірольний цикл.
7. Опишіть біологічно активні речовини, які містять фурановий цикл.
8. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять тіофеновий цикл.
9. Охарактеризуйте біологічно активні речовини серед похідних піразолу.
10. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед імідазолів. Охарактеризуйте їх.
11. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять тіазольний фрагмент.
12. Опишіть біологічно активні речовини, які містять оксазольний фрагмент.
13. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед триазолів та тетразолів. Охарактеризуйте їх.
14. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять оксадіазольний цикл.



15. Охарактеризуйте біологічно активні речовини серед похідних піридину.
16. Наведіть приклади біологічно активних речовин ряду пірану. Охарактеризуйте їх.
17. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять піримідиновий цикл.
18. Опишіть біологічно активні речовини, які містять піразиновий та піридазиновий фрагмент.
19. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед триазинів. Охарактеризуйте їх.
20. Дайте характеристику біологічно активним речовинам, які містять індольний фрагмент.
21. Охарактеризуйте біологічно активні речовини, які містять ядро хіноліну та ізохіноліну.
22. Опишіть біологічно активні речовини, які містять кумариновий та флавоновий фрагмент.
23. Наведіть приклади біологічно активних речовин серед пуринів та птеридинів. Охарактеризуйте їх.

## Інформаційні ресурси

1. Біохімія: підручник. / Л.І. Остапченко, Т.Р.Андрійчук, Ю.Д. Бабенюк та ін. – Київ: ВПЦ "Київський університет", 2012. – 796 с.
2. Вельчинська О. В. Токсикологічна хімія. Отруйні речовини та їх біотрансформація: навчальний посібник / О. В. Вельчинська, І. В. Ніженковська / 2-е вид., переробл. та доп. – К. : АДЕФ-Україна, 2016. – 320 с.
3. Військова токсикологія, радіологія та медичний захист / Ю. М. Скалецький, І. Р. Мисула, М. І. Барсій [та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 362 с.
4. Військова та клінічна токсикологія, радіологія та медичний захист / М. М. Козачок, О. А. Желеховський, С. І. Скляр [та ін.]. – Київ : [б. в.], 2007. – 376 с.
5. Вороніна Л.М. Біологічна хімія / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадівська та ін. / За ред. проф. Л.М.Вороніної. – Х.:НФаУ, 2000. – 608 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини. / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с
7. Губський Ю.І. Біологічна хімія: підручник. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.
8. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск шостий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ; ред. Аряев М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2014. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см.
9. Загальна фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, В.Д. Лук'янчук, Н.В. Бухтіярова, Моргунцова С.А.. – Запоріжжя, Київ, 2016. – 210 с.
10. Захист рослин. Терміни та визначення понять: ДСТУ 4756:2007 [Чинний від 2007-04-04]. – К. : Держспоживстандарт України, - 2008.
11. Іванов С.В. Екологічна хімія : навч. посіб. / С.В. Іванов, Є.Ф. Новоселов, О.А. Спаська. - К. : Вид-во Нац. авіац. ун-ту «НАУ-друк», 2010. - 172 с.
12. Ізмайлова О.В., Щербак Ю.Є. Допінг і боротьба з ним: Методичний посібник. – Полтава, 2005. – 72с

13. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. Навчальний посібник для студентів природничих факультетів університетів. — Київ, Вид. Ірпінь, 1997. — 462с.
14. Комаров І.В., Корнілов М.Ю. Сучасні методи органічного синтезу. — К.: Вид.-полігр. центр „Київ. ун-т”, 2001. — 72 с.
15. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. - К.: "Вища школа", 1995. — 423 с
16. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук. — Львів: Інтелект-Захід, 2005. — 560 с.
17. Лекарственная токсикология / под ред. проф. С. М. Дроговоз, проф. В. Д. Лукьянчука, проф. Б. С. Шеймана. — Х. : Титул, 2015. — 592 с.
18. Лікарська токсикологія: підручник-довідник / Г. В. Белік, Я. А. Бутко, Т. А. Бухтіарова та ін.; під ред. : С. М. Дроговоз, В. Д. Лук'янчука, Б. С. Шеймана. - Х. : Титул, 2015. - 592 с.
19. Марченко М. М. Біохімічна трансформація ксенобіотиків у організмі : монографія / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. — Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2011. — 280 с.
20. Муляк О.І. Методи органічного синтезу. Львів:Видавн.центр ЛНУ ім. І.Франка, 2008. — 234 с.
21. Немий С. Основи екологічної токсикології / С. Немий, Л. Консевич; за ред. О. М. Адаменка. — Івано-Франківськ : Полум'я, 2000. — 180 с.
22. Органічний синтез лікарських засобів: підруч. /Н.В. Сімурова, С.І. Шульга, І.В. Попова, Н.Ю. Зінченко. — Київ:НУХІ, 2015. — 255 с.
23. Основи ксенобіохімії. підручник у 2-х ч.; Ч. І. Механізми біотрансформації ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий, Л. І. Остапченко — Чернівці : Чернівецький нац. ун-т ім. Юрія Федьковича, 2022. — 400 с.
24. Пасальський Б.К. Хімія харчових продуктів: Навчальний посібник. — К.: Київ. Держ.торг.-екон.ун-т, 2000. — 196 с.
25. Пентюк О. О. Цитохром Р-4502Е1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології / О. О. Пентюк, С. О. Качула, О. Х. Герич // Укр. біохім журн. — 2004. — Т.76, №5. — С. 16-28.
26. Швайка О.П. Основи синтезу лікарських речовин. — Донецьк “Східний видавничий дім”, 2002. — 304 с.
27. Фармакологія: Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 3-є — Вінниця: Нова Книга, 2016. — С. 665-676, 522-527.
28. Фармацевтична хімія/ Навчальний посібник/ За заг. ред. П.О.Безуглого.- Вінниця, НОВА КНИГА, 2006. — 552 с.

29. Функціональна біохімія : підручник / [Н. О. Сибірна та ін.] ; за ред. проф. Н. О. Сибірної ; Львів. нац. ун-т ім. Івана Франка. - Львів : ЛНУ ім. Івана Франка, 2018. - 642 с.
30. Фітосанітарний моніторинг і прогноз : навч. посіб. ; [2-ге вид.] / Кулешов А. В., Білик М. О., Довгань С. В. – Х. : Еспада, 2011. – 608 с.
31. Черній А. М. Регулятори життєдіяльності комах. – К.: Колобіг, 2008 – 296 с.
32. Bavishi K. Application of nanodisc technology for direct electrochemical investigation of plant cytochrome P450s and their NADPH P450 oxidoreductase / K. Bavishi, T. Laursen, K. L. Martinez // Scientific Repots. – 2016. – Vol. 6. – P. 29459-29469.
33. Bavishi K. Application of nanodisc technology for direct electrochemical investigation of plant cytochrome P450s and their NADPH P450 oxidoreductase / K. Bavishi, T. Laursen, K. L. Martinez // Scientific Repots. – 2016. – Vol. 6. – P. 29459-29469.
34. Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments / E. Croom // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2012. –Vol. 112. P. 31-88.
35. Lednicer D., Mitscher L. A. The Organic Chemistry of Drug Synthesis. New York:J.Wiley. V.I., 1977. 198 p.; V.3, 1984. 387 p.
36. Lednicer D., Mitscher L. A., Georg G.I. The Organic Chemistry of Drug Synthesis. New York: J.Wiley. V.4., 1990. 224 p.
37. Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T.> Katritzky A.R. Heterocycles in Life and Society. An introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocyclics in science, technology, medicine and agriculture. Chichester. New York: Wiley, 1997. 301 p.
38. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J.M., Moore P.K. Pharmacology, 5<sup>th</sup> edition, Churchill- Livingstone, London 2003.-797 p.
39. Silvermen R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004. - 617 p.
40. Yamazaki H. Fifty years of cytochrome P450 research. / H. Yamazaki. – Berlin: Springer, 2014. – Режим доступу до книги: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-4-431-54992-5>

## Зміст

Передмова.....	3
<b>Частина 1</b>	
<b>ОСНОВИ ХІМІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ОРГАНІЧНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН.....</b>	<b>6</b>
1.1. Основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин.....	7
1.1.1. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу.....	8
1.1.2. Копіювання відомих фізіологічно активних речовин..	8
1.1.3. Принцип хімічної модифікації структури відомих синтетичних та природних лікарських речовин.....	9
1.1.4. Принцип введення фармакофорної групи відомої лікарської речовини у молекулу нової речовини.....	10
1.1.5. Принцип молекулярного моделювання.....	11
1.1.6. Створення комбінованих препаратів.....	11
1.1.7. Пошук антиметаболітів (антагоністів природних метаболітів) на основі дослідження метаболізму ліків...	12
1.1.8. Синтез комбінаторних бібліотек.....	14
1.2. Загальний алгоритм пошуку нового лікарського препарату.	15
<b>Глава 2. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК В СИСТЕМІ «БУДОВА – БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ».....</b>	<b>19</b>
2.1. Вплив замісників та функціональних груп на проявлення біологічної активності.....	19
2.1.1. Вплив алкільних груп.....	20
2.1.2. Вплив гідроксильних груп.....	21
2.1.3. Вплив галогенів.....	23
2.1.4. Вплив нітро- та нітрозогруп.....	25
2.1.5. Вплив основних нітрогеновмісних груп.....	26
2.1.6. Вплив кислотних груп.....	27
2.2. Вплив просторової будови на проявлення біологічної активності.....	28
<b>Глава 3. НАПРЯМКИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Основні реакції метаболічних перетворень речовин.....	42
3.2. Фаза модифікації.....	45

3.2.1.	S-гідроксилування – поява ОН-групи біля атома Карбону.....	45
3.2.2.	N-гідроксилування - приєднання гідроксильної групи до атома Нітрогену.....	47
3.2.3.	N-окислення.....	47
3.2.4.	S-окислення.....	48
3.2.5.	O-дезалкілування.....	48
3.2.6.	N-дезалкілування.....	48
3.2.7.	S-дезалкілування.....	49
3.2.8.	Окислювальне дезамінування.....	49
3.2.9.	Десульфування.....	49
3.2.10.	Відновлення нітросполук.....	50
3.3.	Фаза кон'югації.....	50
3.3.1.	Глюкуронідна кон'югація.....	50
3.3.2.	Сульфатна кон'югація.....	52
3.3.3.	Метильна кон'югація.....	52
3.3.4.	Ацильна кон'югація.....	54
3.3.5.	Пептидна кон'югація.....	55
3.3.6.	Подвійна кон'югація.....	56

## **Частина 2**

<b>БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ В СИСТЕМІ ВЗАСМОДІ ОРГАНІЗМУ З СЕРЕДОВИЩЕМ.....</b>	<b>59</b>
--	-----------

<b>Глава 1. НЕЙРОМЕДІАТОРИ.....</b>	<b>60</b>
-------------------------------------	-----------

1.1. Поняття про нейромедіатори.....	60
1.2. Класифікація нейромедіаторів.....	61
1.4.1. Оксиди.....	62
1.4.2. Біогенні аміни.....	63
1.4.3. Амінокислоти.....	66
1.4.4. Пептиди та білки.....	67
1.4.5. Інші представники.....	68

<b>Глава 2. ХІМІЧНА ПРИРОДА СМАКУ.....</b>	<b>73</b>
--	-----------

2.1. Особливості сприйняття смаку.....	73
2.2. Солодкий смак.....	74
2.3. Кислий смак.....	77
2.4. Солоний смак.....	78
2.5. Гіркий смак.....	78
2.6. Інші смаки.....	79

<b>Глава 3. ХІМІЧНА ПРИРОДА ЗАПАХУ.....</b>	<b>83</b>
---	-----------

3.1. Особливості сприйняття запаху.....	83
---	----

3.2. Зв'язок між запахом речовини та її будовою.....	86
<b>Глава 4. ХІМІЧНА ПРИРОДА ДЕЯКИХ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ТА ПОЧУТТІВ.....</b>	91
4.1. Поняття про феромони.....	91
4.2. Класифікація та характеристика деяких феромонів.....	93
4.3. Аломони.....	100
4.4. Феромони людини.....	101
4.5. Чим змащена стріла Амура?.....	104
4.5.1. Фенілетиламін.....	105
4.5.2. Дофамін.....	107
4.5.3. Адреналін, норадреналін, кортизол.....	108
4.5.4. Серотонін.....	108
4.5.5. Ендорфіни та енкефаліни.....	109
4.5.6. Окситоцин та вазопресин.....	110
<b>Частина 3</b>	
<b>НАРКОТИЧНІ РЕЧОВИНИ, ПЕСТИЦИДИ ТА ХІМІЧНА ЗБРОЯ.....</b>	115
<b>Глава 1. ПРОБЛЕМАТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН.....</b>	116
1.1. Історичний експурс.....	116
1.3. Що таке наркоманія та наркотики? .....	118
1.4. Класифікації наркотичних речовин .....	119
1.5. Характеристики наркотичних речовин.....	121
1.4.1. Канабіноїди.....	121
1.4.2. Опіати.....	125
1.4.3. Снодійно-седативні засоби.....	128
1.4.4. Психостимулятори.....	129
1.4.5. Галюциногени.....	130
1.4.6. Інгаляти.....	132
1.4.7. Допінг.....	133
<b>Глава 2. ПЕСТИЦИДИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА ДІЯ.....</b>	141
2.1. Поняття про пестициди.....	141
2.2. Класифікації пестицидів.....	143
2.3. Загальна характеристика сучасних пестицидів.....	146
<b>Глава 3. БОЙОВІ ОТРУЙНІ РЕЧОВИНИ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА ДІЯ.....</b>	156
3.1. Історія розвитку хімічної зброї.....	156

3.2. Підходи до класифікації хімічної зброї.....	158
3.2.1. Стійкість ОР.....	160
3.2.2. Характеристика фізіологічного впливу ОР на організм людини.....	160
3.2.3. Засоби та способи застосування.....	162
3.2.4. Знищення хімічної зброї.....	163
3.3. Характеристика основних отруйних речовин.....	<b>163</b>
3.3.1. Характеристика ОР нервово-паралітичної дії.....	163
3.3.2. Характеристика ОР шкірноаривної дії.....	172
3.3.3. Характеристика ОР загальноотруйної дії.....	176
3.3.4. Характеристика ОР задушливої дії.....	178
3.3.5. Характеристика ОР подразнюючої дії.....	179
3.3.6. Характеристика психотоміметичних ОР.....	183

#### **Частина 4**

### **БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ РІЗНИХ КЛАСІВ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК..... 185**

#### **Глава 1. БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ АЛІФАТИЧНОГО ТА АРОМАТИЧНОГО РЯДУ..... 186**

1.1. Біологічно активні похідні аліфатичних вуглеводнів.....	<b>186</b>
1.1.1. Біологічно активні речовини алканів.....	186
1.1.2. Біологічно активні похідні алкенів.....	189
1.1.3. Біологічно активні похідні алкінів.....	193
1.2. Біологічно активні сполуки - похідні аліциклічних речовин	198
1.2.1. Похідні циклопропану.....	198
1.2.2. Похідні циклобутану.....	202
1.2.3. Похідні циклопентану.....	204
1.2.4. Похідні циклогексану.....	207
1.2.5. Похідні декаліну.....	208
1.2.6. Похідні адамантану.....	210
1.3. Біологічно активні речовини функціональних похідних вуглеводнів.....	213
1.3.1. Галогенпохідні аліфатичних вуглеводнів.....	213
1.3.2. Спирти та їх похідні.....	218
1.3.3. Феноли.....	226
1.3.4. Карбонільні сполуки.....	229
1.3.5. Карбонові кислоти.....	237

#### **Глава 2. БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОГО РЯДУ..... 259**



2.1. Біологічно активні речовини які містять три- та чотиричленне гетероциклічне ядро.....	260
2.1.1. Похідні азиридину.....	260
2.1.2. Похідні діазирину.....	262
2.1.3. Похідні оксирану.....	264
2.1.4. Похідні тіірану.....	267
2.1.5. Похідні азетидину.....	268
2.1.5. Похідні оксетану.....	271
2.2. Біологічно активні речовини, які містять п'ятичленне гетероцик-лічне ядро з одним гетероатомом.....	273
2.2.1. Похідні піролу.....	273
2.2.2. Похідні фурану.....	281
2.2.3. Похідні тіофену.....	284
2.3. Біологічно активні речовини, які містять п'ятичленне гетероциклічне ядро з декількома гетероатомами.....	287
2.3.1. Похідні піразолу.....	288
2.3.2. Похідні імідазолу.....	290
2.3.3. Похідні тіазолу та ізотіазолу.....	295
2.3.4. Похідні оксазолу та ізоксазолу.....	299
2.3.5. Похідні триазолу та тетразолу.....	301
2.3.6. Похідні оксадіазолів та тіадіазолів.....	304
2.4. Біологічно активні речовини, які містять шестичленне гетероциклічне ядро з одним гетероатомом.....	305
2.4.1. Похідні піридину.....	305
2.4.2. Похідні пірану.....	309
2.5. Біологічно активні речовини, які містять шестичленне гетероцик-лічне ядро з декількома гетероатомами.....	311
2.5.1. Похідні піримідину.....	311
2.5.2. Похідні піразину.....	315
2.5.3. Похідні піридазину.....	317
3.5.4. Похідні триазинів.....	318
2.6. Біологічно активні речовини, які містять конденсовану гетероциклічну систему.....	319
2.6.1. Похідні індолу.....	321
2.6.2. Похідні бензофурану та бензотіофену.....	326
2.6.3. Похідні хіноліну та ізохіноліну.....	328
2.6.4. Похідні кумарину та флавону.....	332
2.6.5. Похідні пурину та птеридину.....	333
<b>Інформаційні ресурси.....</b>	<b>340</b>

Навчальне електронне видання

**Янченко Віктор Олексійович,  
Смольський Олександр Сергійович,  
Ясна Наталія Степанівна**

## **БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ**

*Навчальний посібник*

Технічний редактор – *О. Клімова*  
Верстка, макетування – *В. Янченко*

*Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації  
серія КВ № 23743-13583 ПР від 06.02.2019 р.*

Підписано до друку 15.05.2023 р.  
Формат 60 x 84 1/16.  
Ум. друк. арк. 20,23. Обл.-вид. арк. 15,53. Зам. № 038.

---

Редакційно-видавничий відділ НУЧК імені Т. Г. Шевченка,  
14013, м. Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53,  
тел. 941-102.

[nuchk.tipograf@gmail.com](mailto:nuchk.tipograf@gmail.com)