

Мастерская больших молекул

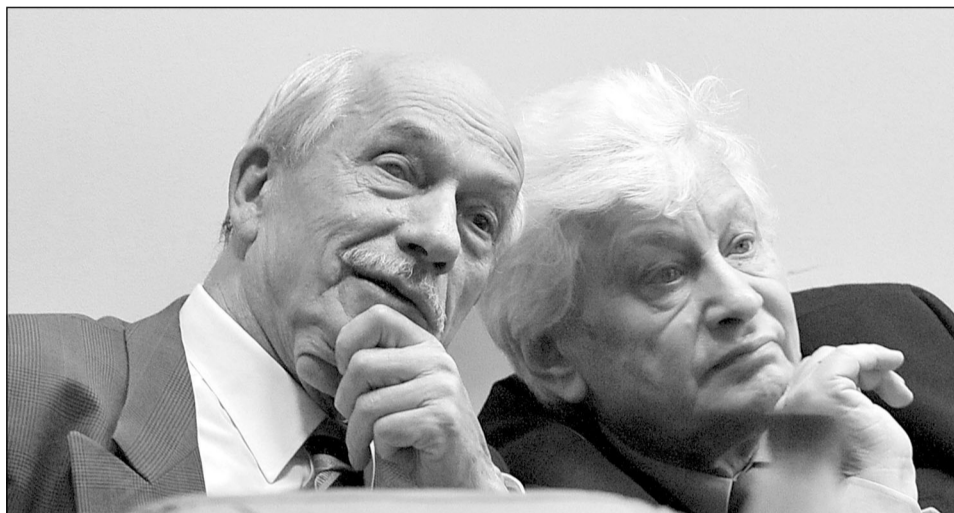
Реакции нобелевских лауреатов Хека, Судзуки и Нэгиси, на работы которых ссылаются тысячи химиков-органиков всего мира, широко применяются в синтезе лекарственных агентов и производстве новых материалов. Научный руководитель отдела химии природных и биологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, академик Генрих Александрович Толстик и заведующая лабораторией медицинской химии этого отдела, доктор химических наук Эльвира Эдуардовна Шульц рассказали о своём опыте применения и развитии «нобелевских» методов.

Нобелевскую премию присуждают за разработку каталитических реакций не впервые. Пять лет назад Ричард Шрок, Роберт Грабс и Ив Шовен получили Нобелевскую премию по химии за катализаторы метатезиса, а в 2007 году обладателем этой награды стал Герхард Эрпл за изучение элементарных стадий, которые привели к разработке катализаторов синтеза аммиака — основе технологии дожигания выхлопных газов автомобилей. Методики использования металлорганических комплексов, образующих кросс-сочетания «углерод-углерод», лауреаты Нобелевской премии 2010 года Ричард Хек, Акира Судзуки и Эйити Нэгиси разработали в начале 70-х годов. Уникальность и полезность их каталитических методов подтвердилась высоким индексом цитируемости. По данным Scopus, реакции Судзуки за последние четыре года посвящено 1200 научных публикаций, реакции Хека — 1500.

Премия химикам-методистам — это не только научное, но и общественное признание. С использованием каталитических реакций «углерод-углерод» с участием палладия уже несколько десятилетий в мире производится около 25—30% лекарств и целый ряд материалов.

Реакция Хека применяется в производстве нестероидного противовоспалительного препарата Naproxen, лекарства против астмы Singulair, средства Eletriptan против гемиплегической или базилярной мигрени, а также мономеров для выпуска полимерных покрытий и даже компонентов солнцезащитных косметических средств. Отдельная область использования реакции Хека — полимерная химия. Полученные на её основе материалы обладают уникальными электролюминесцентными свойствами, они стали первыми полимерами для светодиодов. Реакция Судзуки используется при производстве антидепрессанта SB-245570, препарата для лечения сердечной недостаточности Лозартан и целого ряда противовоспалительных средств. При производстве материалов реакция Судзуки применяется для создания жидких кристаллов для мониторов и дисплеев. Отдельное направление органического синтеза с использованием реакций вышеупомянутых лауреатов — выпуск низкотоксичных средств защиты растений. Пестициды, произведённые по этой технологии, применяются в количестве считанных граммов на гектар обрабатываемой площади.

— Когда человек принимает лекарство, действующее вещество присоединяется к определённым мишеням с помощью конкретных функциональных групп в молекуле, — говорит Э.Э. Шульц. — Задача разработчика



лекарственного агента — обнаружить, выделить или синтезировать, а затем присоединить эти функциональные группы к молекуле действующего вещества будущего лекарства. До того как при создании этих соединений начали применять реакции Хека и Судзуки, синтез таких полифункциональных молекул был сложным и многостадийным, выход искомого вещества — небольшим, а результат не всегда успешным.

Реакции, разработанные лауреатами, превратили сложный процесс в простой «конструктор», когда из нужных частей изящно «сшивается» более крупная молекула будущего лекарства.

Это позволило с меньшими затратами наладить промышленный выпуск лекарств и, главное — «строить» молекулы с заданными свойствами, чем и занимается целый отдел НИОХ СО РАН под руководством Генриха Александровича Толстика, используя в качестве источника соединений растительного сырья. В высокой стадии готовности в НИОХ СО РАН сегодня несколько лекарственных агентов. Один из них — диол, который получен из скипидарных компонентов сосновой смолы и доказал высокую эффективность против болезни Паркинсона. Агент запатентован как противосудорожное средство, а за его противовоспалительную активность закреплен приоритет. Второй агент, также «сконструированный» из модифицированных природных веществ, — симваглизин, гиполипидемическое средство, предупреждающее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Основная проблема препаратов такого действия — высокая токсичность, которая при регулярном

приёме лекарства наносит огромный вред всему организму. Симваглизин создан совместно с Институтом терапии РАМН, доведён до стадии клинических испытаний и рекомендован себя как нетоксичный. Ещё одна разработка института — глицидин, водорастворимый препарат против повышенного давления и аритмии. Аналогичное лекарство существует только в виде инъекций, поэтому в задачи разработчиков входило создание новой таблетированной водорастворимой формы. Агент бетамид эффективно снижает токсичность цитостатиков — химиопрепаратов для лечения рака. Он получен на основе бетулоновой кислоты, произведённой из бетулина — природного вещества, содержащегося в коре берёзы.

— Ричард Хек опубликовал свои первые работы, в которых предложил метод палладиевого катализа, в 1971—1972 годах, — говорит академик Г.А. Толстик. — И спустя несколько лет мы широко освоили металлокомплексный катализ и металлоорганический синтез. Поскольку наш институт располагался в Башкирии (республике нефтехимии), значительная часть наших работ выполнялась для нефтехимической отрасли. С помощью металлокомплексного катализа мы выполнили заказ Минобороны, разработав технологию, за которую в 1990 году получили Госпремию СССР. Большим циклом работ стало создание экологически сбалансированных средств против насекомых-вредителей сельского хозяйства. Так, мы получили целый ряд феромонов насекомых, и с помощью одного из них нам удалось защитить 50 тысяч гектаров хлопчатника от хлопковой совки в Узбекистане.

Нобелевский лауреат Эйити Нэгиси занимается преимущественно металлоорганическим синтезом. Он автор именной реакции на основе алюминийорганических соединений. Один из моих учеников — директор Института нефтехимии и катализа УрО РАН, чл.-корр. РАН Усейн Меметович Джемилев, автор именной реакции алюминий- и магнийорганических соединений. Не будет преувеличением сказать, что наш цикл практических работ по алюмоорганике существенно превышает объём работ Нэгиси. Единственный из троих лауреатов, кто целенаправленно занимался разработкой приложения изобретённой методики — это Акира Судзуки. И хотя её основой послужила реакция Хека, но, изрядно модифицировав её, он разработал собственную очень красивую реакцию. Она проходит в ещё более мягких (естественных — при комнатной температуре и в обычной воздушной среде) условиях, чем реакция Хека, и потому быстро нашла применение в синтезе ещё большего количества медицинских препаратов и новых материалов.

Как автора метода металлоорганического катализа Хека цитируют заметно чаще, чем Судзуки, но в защиту второго хотелось бы сказать, что в 1965 году великий синтезист Роберт Вудвард за свои уникальные открытия один получил Нобелевскую премию, а в этом году её поделили между собой сразу три химика. На вручении награды Вудварда в шутку назвали «вторым мастером после Природы», а формулировка обоснования, почему премия досталась именно ему, звучала так: «За развитие искусства органического синтеза». Теоретики очень любят поспорить о том, какая наука «более настоящая»: теоретическая или практическая, и я всегда охотно с ними соглашаюсь, что химия — это не наука. Она — искусство, это выше! Те реакции, которые непритязательны по условиям протекания и очень просты в эксперименте, химики называют изящными. Потому что они далеко не всегда очевидны, если пользоваться только инструментами методистов — логикой и знаниями. Разработка нового метода — открытие, достойное самой высокой награды, и, тем не менее, это лишь первый толчок к пониманию и овладению реальной технологией. Ведь наука служит не сама себе — практический результат важен для всего мирового сообщества.

Мария Роговая, STRF.ru
На снимке В. Новикова:
— академики Б.А. Трофимов и Г.А. Толстик
обсуждают Нобелевскую премию 2010 г.
по химии.

Этот старый, «добрый» склероз...

На недавнем заседании Президиума СО РАМН было заслушано два доклада. С докладом «Острый коронарный синдром и мультифокальный (распространенный) атеросклероз» выступила профессор д.м.н. Ольга Леонидовна Барбараш — заведующая отделом мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерovo). О влиянии персистирующей вирусной инфекции (известной в народе как герпес) на фетоплацентарную систему рассказал академик РАМН Михаил Тимофеевич Луценко, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза неспецифических заболеваний органов дыхания Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН (ДНЦ ФПД СО РАМН).

Атеросклероз — одна из «болезней цивилизации», основа ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни. Это системное заболевание, зачастую оно поражает одновременно несколько сосудов бассейнов (т.е. сосудов какого-то органа или части тела). Однако пациент с атеросклерозом, как правило, наблюдается одним врачом в зависимости от преобладания у него тех или иных сосудистых патологий. Так, при наличии инфаркта миокарда и стенокардии пациент лечится у кардиолога, при проявлениях атеросклероза сосудов головного мозга — у невролога. Наличие симптомов ишемии конечностей заставляет пациента обратиться к сосудистому хирургу.

В Президиуме СО РАМН

Проведенные в институте СО РАМН исследования показали, что изолированное поражение только сердечных (коронарных) сосудов является исключением. У большинства пациентов атеросклерозом поражены сосуды практически всего организма — мозга, почек, брюшной аорты, нижних конечностей.

Также выяснилось, что у пациентов с признаками распространенного атеросклероза оказалась выше частота смертельных исходов, повторных инфарктов миокарда и инсультов. Кроме того, оказалось, что у большинства пациентов после перенесенного инфаркта миокарда в течение года выявляются признаки прогрессирования атеросклероза. С одной стороны, этот факт указывает на пренебрежительное отношение пациентов к рекомендованному после выписки из стационара лечению (в частности, лечение препаратами из группы статинов), с другой — предопределяет поиск информативных методов прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Результаты исследования профессора О.Л. Барбараш с соавторами позволяют утверждать, что прогрессирование атеросклероза как в коронарных, так и в некоронарных сосудистых бассейнах, а также частота развития осложнений в течение года после инфаркта миокарда определяется уровнем воспалительной реакции, которая сохраняется после острой стадии заболевания.

Исследования проведены совместно с НИИ Медицинской генетики СО РАМН, Ал-

тайским медицинским университетом, Кемеровской медицинской академией. Результаты исследований представлены на трех международных конференциях и 12 Всероссийских съездах и конференциях. По материалам проведенных исследований за последние 5 лет опубликовано более 100 научных работ. Представлены два патента РФ на изобретения, защищены и апробированы 4 кандидатских и одна докторская диссертации.

Президиум считает актуальными проводимые фундаментальные и прикладные исследования и рекомендует директору НИИ СО РАМН академику Л.С. Барбарашу разработать программу комплексной оценки мультифокального атеросклероза у пациентов с различной сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, мозга, ишемией нижних конечностей).

Герпес. Знакомый убийца

Кто из нас не болел герпесом? Мало кто задумывается о том, что «простуда» на губах — это, на самом деле, очень серьезное заболевание, поражающее весь организм, вызывая изменения тканевых систем человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота заражения и заболеваемости герпес-вирусной инфекцией занимает второе место после гриппа и других ОРЗ. Вирусы, вызывающие герпетическую инфекцию, попав в организм человека, существуют в нем пожизненно.

Общее число больных генитальным герпесом в РФ по данным родильных домов в последнее десятилетие достигло 8 млн случаев. Проведенные в ДНЦ ФПД СО РАМН исследования показали, что под влиянием герпесной инфекции в организме беременных происходит снижение скорости кислородного обмена, что приводит к формированию в их периферической крови гипоксического состояния (кислородное голодание), нарушению газообмена между материнской кровью и кровью плода. Нарушается гормональная функция плаценты, местный иммунитет и т.д. Учеными центра разработаны способы диагностики начальных проявлений этих нарушений.

При исследовании органов плодов, погибших при резком обострении герпес-вирусной инфекции в поздние сроки беременности, отмечаются грубые патоморфологические изменения в надпочечнике, тимусе (вилочковой железе), печени и легких плода.

Естественно, такие нарушения проявляются только в случае пренебрежительного отношения матери к себе и своему будущему ребенку. По результатам исследований за период с 2008 по 2010 гг. опубликовано 25 статей в рецензируемых журналах, получено 20 патентов, подготовлены к защите 2 докторские диссертации, сделаны доклады на 5 международных конгрессах.

Президиум СО РАМН рекомендует продолжить исследования в области влияния персистирующих инфекций (простой вирус герпеса, цитомегаловирус), обостряющихся во время беременности, на состояние газотранспортной функции рождающегося плода и формирование в этих условиях тканевых систем.