Содержание

*Вопрос №1.* Сульфаниламидные препараты. Какие препараты получены в результате модификации амидной группы белого стрептоцида? 2

*Вопрос №2.* Антибиотики. Тетрациклины. Структура. Отдельные представители. 4

Антибиотики 4

Тетрациклины. Структура 6

Отдельные представители: 7

*Вопрос №3.* Противоопухолевые препараты. Механизм действия алкилирующих препаратов. 9

# *Вопрос №1.* Сульфаниламидные препараты. Какие препараты получены в результате модификации амидной группы белого стрептоцида?

Важным этапом в развитии химиотерапии до наступления эры антибиотиков надо считать создание мощных антимикробных средств, эффективных против граммположительных и граммотицательных бактерий, что связано с появлением ***сульфаниламидных препаратов***.

Простейший представитель этой группы – *амид сульфаниловой кислоты*, или *сульфаниламид (белый стрептоцид)*, был известен еще с 1908 г. как один из компонентов при синтезе красителей; его второе рождение произошло в 1935 г., когда Г. Домарк в германии открыл антимикробную активность *пронтозила*, или *красного стрептоцида*. Было установлено, что пронтозил неактивен in vitro, но проявляет эффект in vivo, поскольку при разложении в организме превращается в активный сульфаниламид. Механизм бактериостатического действия сульфамидов связан с их вмешательством в биосинтез *фолиевой кислоты* – соединения, которое необходимо для жизнедеятельности бактерий. Фолиевая кислота представляет собой N-птериол-L-глутаминовую кислоту; благодаря химическому сходству с парааминобензойной кислотой (ПАБК) сульфаниламиды блокируют ее включение в фолиевую кислоту. Нарушение же синтеза фолиевой кислоты препятствует образованию из нее *фолиновой (5,6,7,8-тетрагидрофолиевой) кислоты*, необходимой для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот. В тканях человека это не происходит, так как они утилизируют уже готовую фолиевую кислоту, чем и объясняется избирательность действия сульфаниламидов.

Ряд сульфаниламидных препаратов получен путем введения в сульфонамидную группу остатков гетероциклических оснований. Введение дополнительных заместителей позволяет пролоногировать действие препаратов, улучшить проникновение их в жидкости и ткани организма и тем самым увеличить эффективность действия.

Введение гетероциклицеских заместителей обычно осуществляют по реакции сульфонилхлорида с аминопроизводными гетероциклов:

**Сульфаниламидные препараты, полученные в результате модификации амидной группы белого стрептоцида:**

Таблица 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
| Бел. стрептоцид | Сульгин | Сульфадимезин | Альбуцид | Нурсульфазол | Этазол |
|  |  |  |  |  |  |
| Кр. стрептоцид | Сульфадиметоксин | Сульфазин | Уросульфан | Сульфален |  |

# *Вопрос №2.* Антибиотики. Тетрациклины. Структура. Отдельные представители.

## Антибиотики

**Антибиотики** – это химические вещества, образуемые микроорганизмами, которые обладают способностью подавлять рост или даже разрушать бактерии и другие микроорганизмы. Это определение дано С. Ваксманом.

Однако З. В. Ермольева дает более широкое толкование этому понятию: “Антибиотики – вещества природного происхождения, обладающие выраженной биологической активностью. Они могут быть получены из микробов, растительных и животных тканей, синтетическим путем”.

**Микробиологические основы химиотерапии инфекционных заболеваний.**

Каждый антибиотик обладает специфическим избирательным действием на определенные виды микробов. Благодаря такому избирательному действию многие антибиотики способны подавлять жизнедеятельность патогенных микроорганизмов в безвредных для организма концентрациях. Такие антибиотики широко используют для лечения различных инфекционных болезней.

Основными продуцентами антибиотиков служат микроорганизмы, обитающие в почве и воде, где они постоянно вступают между собой в самые разнообразные взаимоотношения. Последние могут быть нейтральными, взаимовыгодными (например, деятельность гнилостных бактерий создает условия для деятельности нитрифицирующих бактерий), но очень часто они являются антагонистическими. И это понятно. Только таким путем в природе могло сложиться сбалансированное сосуществование громадного числа видов живых существ. И. И. Мечников предложил использовать антагонизм между бактериями на пользу человеку. Он, в частности, рекомендовал подавлять активность гнилостных бактерий в кишечнике человека, продукты жизнедеятельности которых, по его мнению, сокращают жизнь человека, молочнокислыми бактериями.

Механизмы микробного антагонизма различны. Они могут быть связаны с конкуренцией за кислород и питательные вещества, с изменением рН среды в сторону, неблагоприятную для конкурента, и т.д.

Одним из универсальных механизмов микробного антагонизма является синтез химических веществ-антибиотиков, которые либо подавляют рост и размножение других видов микроорганизмов (бактериостатическое действие), либо убивают их (бактерицидное действие).

**Требования, предъявляемые к антибиотикам.**

Чтобы быть хорошим лечебным средством, антибиотик должен иметь, по крайней мере, некоторые обязательные свойства.

1. При низкой концентрации (10-30 мкг /мл) он должен убивать возбудителя болезни или подавлять его рост и размножение.
2. Активность антибиотика не должна существенно снижаться под действием жидкостей организма.
3. Он должен быстро воздействовать на микроорганизм, чтобы за короткий срок прервать его жизненный цикл.
4. Антибиотик не должен вредить макроорганизму. Аллергенность и токсичность и после введения разовой дозы, и после многократного введения должны отсутствовать.
5. Антибиотик не должен препятствовать процессу выздоровления.
6. Антибиотик не должен снижать и тем более подавлять иммунологические реакции. Он не должен наносить никакого ущерба иммунной системе организма.

Хотя, здесь есть и исключения. Речь идет о поиске таких антибиотиков, которые бы подавляли трансплантационный иммунитет. К числу последних относится циклоспорин А, который обладает мощным иммуносупрессивным действием. Однако его широкому применению препятствует цитотоксическое действие на почки.

**Основные группы антибиотиков.**

Антибиотики имеют различное химическое строение. Нашедшие применение в медицине антибиотики относятся к нескольким группам:

1. -лактамные антибиотики;
2. тетрациклиновые антибиотики;
3. стрептомициновые антибиотики;
4. аминогликозиды;
5. микролидные антибиотики;
6. рифамициновые антибиотики;
7. противогрибковые антибиотики;
8. левомицетиновые антибиотики.

## Тетрациклины. Структура

1. Это группа природных антибиотиков, продуцируемых Streptomyces aurefaciens, Str. rimosus и другими родственными микроорганизмами, и их полусинтетических производных.
2. В основе их химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система:

1. Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия, они активны в отношении грамположительных грамотрицательных бактерий, спирохет, лептоспир, риккетсий, крупных вирусов (возбудители трахомы, орнитоза).
2. Малоактивны или неактивны в отношении протея, синегнойной палочки, большинства грибов и мелких вирусов (гриппа, полиомиелита, кори и др.), недостаточно активны в отношении кислотоустойчивых бактерий.
3. В основе механизма антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление ими биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом; они блокируют связывание аа-тРНК на А участке рибосомы 70S.
4. Тетрациклины легко проникают через плацентарный барьер, поэтому препараты этой группы не назначают беременным женщинам. Вследствие возможного образования нерастворимых комплексов тетрациклинов с кальцием и отложения их в костном скелете, эмали и дентине зубов препараты этой группы нельзя, как правило, назначать детям до 8 лет.

## Отдельные представители:

Таблица 2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Название | X | R1 | R2 | R3 | R4 |
| **Природные тетрациклины** |  |  |  |  |  |
| Тетрациклин | H | CH3 | OH | H | NH2 |
| Хлортетрациклин | Cl | CH3 | OH | H | NH2 |
| Окситетрациклин | H | CH3 | OH | OH | NH2 |
| 7-Бромтетрациклин | Br | CH3 | OH | H | NH2 |
| 6-Диметилтетрациклин | H | H | OH | H | NH2 |
| 7-Хлор-6-диметилтетрациклин | Cl | H | OH | H | NH2 |
| 2-Декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин | H | CH3 | OH | H | CH3 |
| 7-Хлор-2-Декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин | Cl | CH3 | OH | H | CH3 |
| 5-Окси-2-Декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин | H | CH3 | OH | OH | CH3 |
| **Полусинтетические тетрациклины** |  |  |  |  |  |
| Ролитетрациклин | H | CH3 | OH | H |  |
| Метациклин | H | CH2 | H | NH2 |
| Миноциклин | N(CH3)2 | H | H | H | NH2 |

Терапевтическое действие некоторых тетрациклиновых антибиотиков

Тетрациклин:

* эффективен в отношении холерного вибриона, гонококков, спирохет, риккетсий, сальмонелл, возбудителей пситтакоза, туляремии, бруцелл, гемолитических стрептококков.

Тетрациклина гидрохлорид:

* то же.

Окситетрациклина дигидрат:

* то же.

Окситетрациклина гидрохлорид:

* то же.

Метациклина гидрохлорид (полусинтетическое производное тетрациклина):

* активен в отношении большинства грамположительных (стафилококки, пневмококки, стрептококки) и грамотрицательных (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, аэробактер) микроорганизмов, возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы и некоторых простейших.

Доксициклина гидрохлорид (полусинтетическое производное окситетрациклина):

* активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как и др. тетрациклины, действует также на риккетсии, микоплазмы, возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы и на некоторые простейшие.
* не воздействует на большинство штаммов протея, синегнойную палочку, грибы, мелкие и средние вирусы.

# *Вопрос №3.* Противоопухолевые препараты. Механизм действия алкилирующих препаратов.

Известно несколько групп соединений, которые проявляют противоопухолевое действие, но при этом, как правило, затрагивают и нормальные клетки. Это антиметаболиты, цитостатические препараты (алкилирующие агенты, комплексы металлов, природные соединения – алкалоиды, антибиотики, ферменты, гормоны).

Антиметоболиты достаточно разнообразны по структуре; обычно они являются производными витаминов, гетероциклических оснований кислот, нуклеозидов. К антиметоболитам относят:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Метотрексат | 6-меркаптопурин | Фторурацил |
|  |  |  |  |
| Фторафур | Цитарабин | Тиазофурин | Фопурин |

Наиболее многочисленной является группа цитостатических препаратов, включающая алкилирующие агенты (эмбихин, допан, сарколизин, циклофосфан, проспидин, спиробромин и др.), соединения, содержащие остаток этиленимина, нитрозометилмочевину и комплексы металлов.

Таблица 3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
| Эмбихин | Сарколизин | Допан | Циклофосфан |
|  |
|  Проспидин |
|  |
|  Спиробромин |
|  |  |  |
| Тиофосфамид | Имифос | Бензотеф |
|  |  |  |
| Цисплатин | Нитрозометилмочевина |  |

Одними из первых в качестве противоопухолевых средств стали применять производные бис-(-хлорэтил)-амина. Поводом к использованию этих соединений послужили данные о способности азотистого иприта, или трихлорэтиламина, вызывать выраженную лейкопению и аплазию костного мозга. В медицинской практике используются менее токсичные производные бис-( -хлорэтил)-амина (циклофосфан, эмбихин и др.). Вслед за бис-( -хлорэтил)-аминами были получены цитостатические алкилирующие соединения других химических групп: этиленимины, алкилированные cульфонаты, триазены, препараты платины, нитрозомочевины и др.

Алкилирующие агенты способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая главным образом синтез ДНК, в меньшей степени синтез РНК. В результате нарушается жизнедеятельность клеток, блокируется их митоз. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани. В то же время производные бис-(-хлорэтил)аминов легко взаимодействует с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, угнетая процесс кроветворения.

Хлорэтиламины обладают высокой токсичностью и в дозах, близких к лечебным, могут вызывать побочные явления, проявляющиеся в сильном угнетении костно-мозгового кроветворения и нарушениях функции желудочно-кишечного тракта. Такие препараты, как эмбихин, допан и другие применяют при лимфогрануломатозе, миелолейкозе, хроническом лимфолейкозе.

Сарколизин обладает алкилирующими свойствами и подавляет развитие гиперплазированных тканей. Применяют для лечения семиномы яичка, ретикулосаркомы, миеломной болезни и др.

Проспидин и спиробромин применяют при лечении рака гортани. Они не проявляют явного угнетающего действия на кроветворение, однако обладают иммунодепрессивными свойствами.

Этиленимины по механизму действия близки к производным бис-(-хлорэтил)-амина. Они блокируют митотическое деление клеток с помощью образования поперечных связей между цепями молекулы ДНК, что препятствует ее репликации.

Механизм противоопухолевого действия производных платины (карбоплатина, цисплатина) связан со способностью к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, ведущему к длительному подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток.

**Список используемой литературы**

1. *Евстигнеева Р.П*. Тонкий органический синтез. М.: Химия, 1991. 184 с.
2. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3 т. М.: Советская энциклопедия, 1982-1984.
4. Химия биологически активных природных соединений / Евстигнеева Р.П., Серебренникова Г.А., Звонкова Е.Н. и др. Под ред. Н.А. Преображенского и Р.П. Евстигнеевой. М. Химия, 1976. 456 с.