

Артемизинин

Евгени Головински

Конкретният повод да разкажем за веществото артемизинин даде съобщението, че Нобеловата награда за медицина или физиология за 2015 г. се присъжда на трима учени. Това са ирландецът Уилям Кембъл (William C. Campbell), японецът Сатоши Омура (Satoshi Omura) и кумайкама Юю Ту (Youyou Tu).

Уилям Кембъл и Сатоши Омура бяха удостоени с най-високото научно отличие за откритието на нови подходи в лекуването на паразитни заболявания, в частност – такива, предизвикани от кръгли червеи. Що се отнася до китайската професорка Юю Ту, то на нея Нобеловата награда се присъжда за от-

криването на един нов препарат срещу маларията – „Артемизинин“ (вж. бр. 4/2015 г. на сп. „Природа“). Трябва да се подчертае, че лекуването на коварната болест и досега продължава да бъде сериозен проблем за тропическата медицина. Да не забравяме, че до немного отдавна, докъм годините след



Артемизининът се получава от листата и цветовете на растението *Artemisia annua* L. (сладък пелин) чрез екстрахиране с подходящи разтворители (хексан)

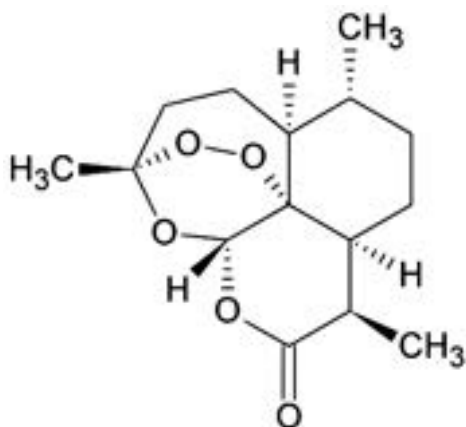
Втората световна война, маларията беше опасна гостенка и в нашата страна, както и например в съседна Гърция. След настойчивото прилагане на комплексни подходи болестта беше победена в България, както и в съседни страни, обаче в много райони на Азия, Близкия изток, Африка, Южна Америка и другаде маларията продължава да отнема живота на хиляди човешки същества. Смъртността от малария понастоящем е около 450 хил. души годишно в целия свят.

Маларията открай време е отнасяла живота на хиляди хора, населяващи заблатени местности. Не е случайност, че самото наименование на болестта е произлязло от италианското „мала ария“, сиреч „лош въздух“. В далечното минало хората са мислели, че заболяването се причинява тъкмо от лошия въздух, предизвикан от заблатяванията във влажните и топли местности. Художествената литература предлага немало епизоди на заболявания от малария. В своя роман „Стас и Нели“ Хенрик Сенкевич говори за притесненията на Стас, когато той разбира, че Нели се е заразила от тропическата болест: *„Стас страшно се изплаши. Той мислеше, че тя умира... Той знаеше, че единственото лекарство, което можеше да прекъсне болестта или да отдалечи един от друг нейните пристъпи, беше големи дози хинин“*. Наистина, много дълго време хининът е бил единственото лекарство, което се е използвало против маларията.

Изследвания върху хинина са правени вече много десетилетия. От химици, фармаколози, микробиолози, фармацевти и лекари. За хинина са писани научни и популярни статии. Това е наистина „вещество, за което се говори“, и то много. В Европа стритите на прах хининови кори се използват за пръв път в средата на седемнадесетото столе-

тие. Скъпоценното лекарство срещу маларията получава наименованието „йезуитски“, или „графски“ прах. Съдържащият се в този прах хинин –представител на веществата, наречени алкалоиди – е изолиран за пръв път от двамата французи – Пиер-Жозеф Пелтие (Pierre-Joseph Pelletier, 1788 – 1848) и Жозеф-Биенеме Кавенту (Joseph-Bienaimе Caventou, 1795 – 1877). Резултатите от изследванията си върху хинина те докладват във Френската академия на науките на 1 септември 1820 г. Обаче за доказването на химичната структура на хинина е трябвало да мине почти цял век – това става през 1907 г., а химическата синтеза на алкалоида е осъществена още по-късно. Синтезата е реализирана през 1944 г. от забележителния американски химик Робърт Уудърг (Robert Burns Woodward, 1917 – 1979), и Уилям Дьоринг (William von Eggers Doering, 1917 – 2011). Изследователската сага, свързана с хинина, е една от най-вълнуващите истории на биоорганичната химия и химията на природните вещества. Тази сага никога не би намерила аудитория, ако не беше решаващата роля на хинина в химиотерапията на маларията.

Прилагането на хинина като химиотерапевтично средство за лекуването на малария в някаква степен продължава по същество и досега. Хининът обаче показва и някои съществени отрицателни ефекти, поради което той вече почти не се използва при лекуването на малария. Вече от няколко десетилетия се търсят и други противомаларични средства, включително и получавани по синтетичен път. Такива са например препаратите хлорохин, плазмохин, акрихин и някои други. Независимо от това продължават и изследванията по търсенето на препарати с противомаларично действие и сред веществата



Химичен строеж на артемизинина, който на китайски език се нарича „qinghaosu“. Химичното наименование на артемизинина, опростено, е октахидро-3,6,9-триметил-3,12-епокси-пирано-1,2-бензодиазепин-10-он

от природен произход. Важен мотив за търсенето на нови препарати с такова действие е възникването на явлениято „резистентност“ (устойчивост) на причинителя на болестта – маларийния плазмодий – към веществата, които предизвикват гибелта на едноклетъчния коварен организъм.

За постигането на положителни резултати в борбата с маларията в Китай още през 1967 г. се започва с национален проект. В осъществяването на този проект се включва и една тогава млада изследователка. Това е бъдещата Нобелова лауреатка Юю Ту, която започва проучването на противомаларични средства сред вещества от растителен произход. Професор Юю Ту завършва през 1960 г. Фармацевтичния факултет на Медицинския университет в Пекин. Още в началото на своята научна дейност тя се насочва към традиционната китайска медицина, която използва широко билките и другите растения от щедрия арсенал на лечебните природни източници.

Не бива да забравяме, че интересът към биологичноактивни химически съединения от природен, включително и растителен произход нито е спрял, нито ще се прекрати в обозримо време не само в Китай, но и във всички страни, в които има интересна растителност.

Китайската изследователка прилага за осъществяването на своя проект класическия подход на един методичен скрининг, при който в течение на дълъг период тя проучва 380 извлекци от растящи в нейната родина растения. За проверка на биологичния ефект на получаваните екстракти тя използва като експериментален модел заразени с малария опитни мишки. Нейните изследвания показват, че особен интерес представляват извлекците от растението *Artemisia annua* L. (слабък пелин). Екстрактите от артемизията показали в експеримент определена активност спрямо причинителя на маларията, но резултатите от опитите не били еднозначни. Това накарало проф. Юю Ту да разрови по-надълбоко в научните извори. „Дълбочината“ на проучването обхванала не само съвременната научна литература, но и най-древните литературни източници. Любознателността на изследователката я отвела към един трактат отпреди 17 столетия. Там били събрани сведенията за приготвянето на рецепти за лечебни средства. Станало ясно, че от особено значение за получаването на ефективно лечебно средство екстракцията е трябвало да става при меки условия. Наистина, Юю Ту успява да получи воден извлек от артемизия при ниски температури, който спомогнал да бъдат излекувани от малария използваните за експеримента мишки и маймуни. Не след дълго екстрактът бил изследван и върху хора. За безвредността му се убедили самата Юю Ту и нейните

сътрудници, които го изпитали върху себе си (практика, която официално не се препоръчва на учениците!). Малко след това те изучили терапевтичните свойства на лекарственото средство при болни от малария в провинцията Хайнян. Резултатите били много добри, а не след дълго от билковия екстракт на артемизията било изолирано и активното вещество – артемизининът. Веществото станало обект на обширни и задълбочени научни проучвания, които продължават и досега.

Химията на артемизинина е сложна, а неговите биологични ефекти – интересни и разнообразни. Нека споменем например това, че освен за антималярийно действие, артемизининът е бил изследван и за противотуморна активност. И наистина се оказало, че в експеримент веществото потиска и растежа на туморни клетки.

Артемизининът е от групата на сескитерпеновите и представлява триоксан-лактон, съдържащ един пероксиден мост. На китайски език артемизининът се нарича „кингаосу“ (qinghaosu), а химическата му структура е доказана през 1979 г. от Даниел Клайман (Daniel L. Klumman) и сътрудници.

Редица данни сочат, че биологичната активност на веществото се дължи в значителна степен на пероксидния мост в неговата молекула. Химиците вече от няколко години насам са се вторачили в структурата на веществото, за да получат редица полусинтетични производни на артемизинина, които също проявяват противомаларийна активност – дихидроартемизинин, артеметер, артесунат, артемотил и други. Вече се говори в множествено число за вещества от „групата на артемизинините“. На едно от тези производни – артемизинона – също се посвещават химични, фармакологични и биохимични проучвания.

Изследват се и биохимичните механизми на действие на артемизинина и на неговите аналози, които показват, че артемизинините инхибират някои важни за жизнената дейност на маларийния плазмодий ензими, какъвто е например фосфатидил-инозитол-фосфатазата.

За постигането на по-значителен терапевтичен ефект се прилагат комбинирани препарати на артемизинина с други вещества, които потискат биохимичното разграждане в организма на активната съставка. Такива ефективни комбинирани препарати са например артесунат-мефлохин, артесунат-амодиахин и артесунат-сулфадиазоксин. По данни на авторитетното международно научно списание „Фармакология и терапевтични средства“ към 2001 г. с артемизинин и негови производни сполучливо са лекувани стотици хиляди пациенти, предимно от Китай, Виетнам и Тайланд, при което не са отбелязвани нежелани странични ефекти. Прави впечатление, че артемизинините са показвали висока ефективност при всички видове маларийни плазмодии, причинители на малария у човека. Понякога сме склонни да мислим, че някои от най-коварните инфекциозни заболявания като туберкулозата и маларията вече са отдавна победени. За съжаление, поради много причини – една от най-важните сред които е възникването на резистентност към активните препарати – ставаме свидетели на „ренесанс“ на заболяванията. Такъв е и случаят с една от най-горещите болести, каквато е маларията. Очевидно търсенето и намирането на все по-ефективни лекарствени препарати срещу тези спътнички на човешкото присъствие на нашата планета ще продължат. С висока степен на сигурност – успешно. ■