

# За хинин ще се говори, докато има малария

Евгени Головински

Изчислено е, че годишно броят на непознатите до момента органични вещества нараства с около 300 хиляди. Тук става дума както за новосинтезирани, така и за новоизолирани от природни източници съединения. За сравнение: количеството на неорганичните вещества е сравнително постоянно и е равно на около един милион.

Човекът влиза в ежедневен контакт само с някои от всички познати органични вещества. Този брой, пак по приблизителни данни е около сто хиляди. Тъкмо тези стотина хиляди имат някакво конкретно практическо значение. За медицината и за бита, за промишлеността и селското стопанство, за военното дело и козметиката, за гастрономията и изкуството. Някои от тези представители съпровождат всекиго от нас през целия му живот. Стават своеобразни „вещества – фаворити“.

Броят на познатите органични химични съединения е огромен. Трудно е да се посочи точно число, а на всичко отгоре то непрекъснато расте. Според приблизителни данни този брой е бил около 40 милиона за 2012 година. За сравнение: през 1962 г. той е бил 2 млн., през 1986 – 5 млн., а през 2008 – 19 млн.

За едно такова „вещество – фаворит“ знаем още от детските си години. Това е хининът, горчивото хапче, за което са писани разкази и романи, прожектирани са филми, водени са

битки, получавани са най-висши награди. Както преди столетия, така и до ден днешен. До кога? Няма да сгрешим особено, ако кажем – до *като съществува една болест, която е позната под името „малария“*. В юношеския роман „Стас и Нели“ (оригиналното му заглавие е „През пустини и джунгли“) на полския писател Хенрих Сенкевич (Henryk Sienkiewicz, 1846 – 1916, Нобелов лауреат за 1905 г.) се говори за заболяването на Нели от опасна треска. *„Стас знаеше, че единственото лекарство, което можеше да прекъсне болестта или да отдалечи един от друг нейните пристъпи, беше големи дози хинин“*.

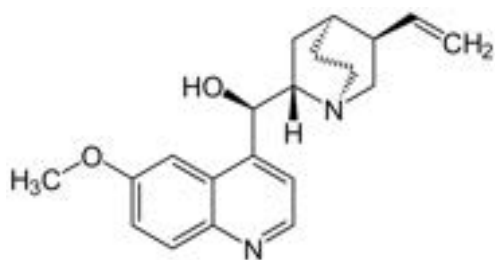
Вече столетия лечението на маларията се свързва тъкмо с веществото „фаворит“ хинин. Впрочем, лекуването

на маларията с хинин е било практикувано векове, преди да бъде открит истинският причинител на заболяването. Откриватели на този коварен виновник са двама души. Това са италианският зоолог, ентомолог и паразитолог Джовани Батиста Граси (Giovanni Battista Grassi, 1854 – 1925) и индийският лекар от шотландски произход Роналд Рос (Ronald Ross, 1857 – 1932). Оказва се, че причинителят на маларията е маларийният плазмодий, който се отнася към групата на първаците. От рода на плазмодиите (*Plasmodium*) четири вида са опасни за хората, от които *Plasmodium falciparum* е особено опасен. Заразяването на човека с малария не става непосредствено от плазмодиите, а с участието на техен преносител – едно коварно и досадно насекомо. Това е маларийният комар от рода *Anopheles*. Маларийният плазмодий се предава тъкмо чрез ухапване от тези комари.

Така че в мрачния сценарий на заболяванията от малария и нейното разпространение решаваща роля имат два участника: маларийният плазмодий и комарите – преносители. Така в битката с маларията се оформиха два етапа, всеки от които има свое значение. Самата болест – маларията – има продължителна и драматична история. Много вероятно от малария хората са боледували още преди повече от 50 хиляди години, а писмени данни за заболявания, сходни с маларията са отпреди близо три хиляди години пр. Хр. в Китай. Предполага се, че маларията е била толкова разпространена в Древния Рим, че дори е допринесла за упадък на империята. Не случайно маларията била наричана тогава „Римска треска“. Що се отнася до сегашното наименование на болеста – „малария“ – което е почти еднакво в повечето езици, то има италиански корени и в буква-

лен превод значи „лош въздух“ (mal'aria; „mala“ = лош, и „aer“ = въздух). Очевидно, хората са свързвали възникването на маларията тъкмо с онези местности, в които има застояли води и блатата. Някои събития от времето на Втората световна война са белязани от разпространението на маларията в огромни мащаби. По това време над половин милион американски войници, действащи в южната част на Тихия океан се разболяват от малария. Там, както и в Северна Африка от малария загиват около 60 хиляди американски войници. Впрочем, това голяма степен стимулира провеждането на системни научни изследвания върху причинителя на маларията и нейните разпространители, каквито са комарите. Днес маларията продължава да бъде актуално заболяване особено в някои страни в Европа и Северна Америка.

Както и в редица други случаи, средства и методи за лекуване на заболяването се търсят и понякога се намират далеч преди да бъдат открити неговите причинители. И в нашия случай пър-



Едно от най-важните средства, които се използват за лекуване на маларията е хининът. Това е алкалоид, който се съдържа в кората на хининовото дърво и от която се получава и до сега. Хининът има изразено антипиретично, аналгетично и противовъзпалително действие. Химическото наименование на хинина е 1-(6-метоксихинолин-4-ил)-1-(5-винил-1,4-етанопитеридин-2-ил)метанол



Жозеф Биенеме Каванту

Вотто лечебно средство е намерено още 340 г. пр. Хр. , а за негов откривател се посочва китайският лечител Гъ Хун. Става дума за растението артемизия (*Artemisia annua*), чиято активна съставка е веществото артемизин. По-късно се оказва, че многократно по-мощно противомаларично действие има кората на хининовото дърво, която векове наред е използвана от индианците в борба срещу маларична треска. За да се стигне до практическото използване на кората на хининовото дърво за медицински цели в Европа решаваща роля изиграват знаменитите географски пътешествия и открития през седемнадесети век. Скъпоценното лекарство срещу маларията става известно под наименованието „йезуитски прах“ или „графски прах“, намерено благодарение на усилията на йезуитския мисионер, природоизпитател

и писател Барнабас Кобо (Barnabas Cobo, 1599 – 1640), който я пренася в Европа. За да запази монопол върху хинина перуанското правителство забранява на европейците да изнасят семената на хининовото дърво. Намерили се все пак смелчаци, които успели да изнесат скъпоценния материал. Така хининовото дърво вече вирее на много места, главно на остров Ява (Индонезия).

„Йезуитският прах“ бил обявен за благословено лекарствено средство от самия римски папа. Обаче мнозина врагове на папата отхвърлили вълшебния прах като носител на проклетие и се отказали да лекуват сполетялата ги малария с него. Пословичен станал случая с Оливер Кромвел (Oliver Cromwell, 1599 – 1658), който, тежко болен, даже на смъртно легло, отказал да приеме дори една доза от „йезуитския прах“ и така, неизлекуван, починал от малария през 1658 г.

До не много отдавна, го средата на миналия век маларията у нас беше (казвам „беше“защото в родния ми Бургаски край тя поразяваше тогава не малко мои съграждани!) все още актуална инфекциозна болест. Бургаският „Маларичен институт“ беше добре познат в нашата страна, но днес в неговите хубави сгради се намира филиал на Окръжната болница, защото за малария у нас вече отдавна не се говори. Не така е обаче в много страни, в които болестта отколе не е просто гостенка, а домакиня. Маларията сега е една от най-важните причини за смърт в световен мащаб, особено за децата от Третия свят. През 2009 г. от малария се заразяват 225 милиона души, а през следващата, 2010 г. от нея умират 655 хиляди. Болестта взима жертви във Виетнам, Лаос, Камбоджа и особено в някои райони на Африка. До кога – трудно би могъл някой да предвиди. Обаче всеки – и лекарят

специалист и обикновеният гражданин – знае, че усилията в лечението на маларията ще продължават. И тук ролята на хинина остава водеща.

Първи успяват да изолират хинина в чист вид двама млади френски изследователи. Това са тридесет и две годишният професор по фармация от Париж Пиер-Жозеф Пелетие (Pierre-Joseph Pelletier, 1788 – 1842) и двадесет и пет годишният фармацевт Жозеф Биенеме Кавенту (Joseph Bienaime Caventou, 1795 – 1877). Двамата вече имат успешен опит в съвместна изследователска работа. Тяхна е заслугата за изолирането на алкалоидите стрихнин и бруцин. Залавяйки се с изследването на състава на хининовата кора, те вече са знаели, че от нея испанският лекар Гомец е изолирал алкалоида цинхонин. Пелетие и Кавенту изолират от кората и едно друго вещество чрез екстракция с етанол. При алкализиране на извлекa с калиева основа те получават жълтеникава аморфна утайка с много горчив вкус. Ус-



*По повод на 150-годишнината от откриването на хинина от Пиер-Жозеф Пелетие и Жозеф Биенеме Кавенту Франция издава пощенска марка с изображението на двамата учени, както и на формулата на хинина. Двамата французи – които са химици и фармацевти по образование и професия – са работили в тясно сътрудничество. Те описват за първи път редица важни биологичноактивни вещества като хлорофил, хинин, стрихнин и други*



*Пиер-Жозеф Пелетие*

тановяват, че това е ново вещество, което наричат хинин, един алкалоид, когото очаква забележително бъдеще. За това свое постижение те докладват на 1 септември 1820 г. във Френската академия на науките, като изказват и надеждата, че в близко време ще могат да предоставят на желаещи лекари от новоизолираното вещество за медицинско изпробване. Не след дълго проведените клинични изследвания доказват, че изолираният от Пелетие и Кавенту хинин може да служи за лекуване на болели от малария пациенти. Това събитие се оценява като начало на една нова научно-приложна област, каквато е фармацевтичната химия.

С медицинското приложение на хинина, както и с това на някои други природни вещества започва сериозно да се занимава френският лекар, физиолог



*Професорът по физиология в Колеж дьо Франс Франсуа Мажанди е един от основоположниците на експерименталната медицина и на съвременната лекарствена терапия. Изучава експериментално ефекта на редица вещества, като особено внимание той отделя на хинина*

и анатом Франсоа Маженди (Francois Magendie, 1789 – 1855), който съвместно с груги медици, категорично потвърждава възможността за използването на хинина като лекарство при терапията на малария.

Забележителното постижение по практическото клинично използване на хинина намира и своя „промишлен“ израз. Пиер-Жозеф Пелетие слага началото на първата фабрика за производство на хинин, в която през 1826 г. става преработването на хининова кора до хинин. От тон и половина хининова кора се получават 40 килограма хинин. Промисленото добиване на хинин не спира и до днес. Сега в това отношение водеща е фирмата Бухлер (BUCHLER GmbH), която

преработва един тон хининова кора до 30-40 kg краен продукт. Близко 75% от полученото количество отива за нуждите на фармацевтичната промишленост, а около 20% се използват за получаването на освежаващи напитки. Суровината идва от плантации в споменатите райони на Азия, Африка и Америка.

Дългогодишните, понякога драматични изследвания върху химията и приложението на хинина, които възвличат таланта и професионализма на десетки изследователи се оценяват *като много важен „мотор“ за развитието на органичната химия като наука*. Тези изследвания преминават през няколко възлови етапа, началният от които е установяването на точния елементарен състав на веществото от през 1879 г. Брутната (емпирична) му формула е  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ . Близко 30 години по-късно, през 1907 г. П. Рабе показва подгребата на атомите в молекулата на хинина. През 1950 г. Прелог (Vladimir Prelog, 1906 – 1998, Нобелов лауреат за 1975 г.) и Хефтлигер предлагат модела на неговия пространствен строеж, а през 1967 г. Картер установява абсолютната пространствена конфигурация на хинина. В крайна сметка стана ясно, че хининът има наистина много сложен химичен строеж. Това е свързано и с опитите за провеждане на препаративна синтеза на веществото, която очевидно би била много трудна за изпълнение задача. Впрочем, осъществяването на такава синтеза би направило човечеството независимо от получаването на хинин от природния източник, какъвто е кората на хининовото дърво.

Тук е мястото да споменем за един отколешен опит за лабораторна синтеза на хинин, който прави през 1856 г. тогава още 18-годишния Уилям Перкин (William Perkin, 1838 – 1907). Без въобще да има представа за химичния строеж

на хинина (не би и могъл да има!), той наивно решава чрез окисление на N-алил-толуидин да получи лабораторно желания алкалоид. Опитът му обаче довежда до някакъв продукт, който очевидно въобще не би могъл да бъде хинин! Вместо хинин Перкин получава непознатото до тогава багрило мовеин, с което обаче тръгва ерата на синтетичните багрила, а Уилям Перкин започва кариерата си като един от видните химици-органици на 19-тия век. Неочакваният резултат от експеримента на Перкин напомня и на други парадоксални последици от намеренията на един неспокоен дух. Класическият пример е откриването на Америка от Колумб, който е бил убеден, че ще намери непознатата земя на Западна Индия в плануваното си пътешествие.

След несполучливия опит на Перкин за синтез на хинин мнозина химици органици, сред които авторитетни учени, се опитват да получат хинин по синтетичен начин. Впрочем, това има и своите не само научни, но и чисто практически подбуди. През Втората световна война американските войници и техните съюзници водят тежки сражения с японците в Азия. Необходимостта от ежедневна употреба на хинин за лекуването на маларията сред военнослужащите поставя остро въпроса за химичната синтеза на алкалоида. Това подтиква американския химик Угуърд (Robert Burns Woodward, 1917 – 1979, Нобелов лауреат за 1965 г.) и Дьоринг (Doering) да ускорят изследванията си по тоталната синтеза на хинина, които завършват успешно през 1944 г. Гениалният Угуърд (прилагателното е на група немски химици, 2018 г.!) се залавя за синтезата на хинина с напълно оправдано самочувствие. Той става прочут и с тоталните синтези на такива сложни органични природни вещества като холестерол, кортизон,



*Робърт Бърнс Удуърд е един от най-забележителните химици-органици, станал прочут с приносите си в областта на химията на природните вещества. Осъществява синтезата на такива сложни химични съединения като хинин, холестерол, колхицин и други. Нобелов лауреат по химия за 1965 г.*

простагландин, стрихнин и цефалоспорин, та дори, заедно с Ешенмозер, и на витамин В12.

Оказало се обаче, че синтезата на хинина от Угуърд и Дьоринг, въпреки отличната си логика и изпълнение не би могла да има съществено промишлено значение. *Синтезата на хинина обаче има непреходна стойност за науката и за химията в частност.* За това значение обикновено цитират Г. Шторк (G. Stork), според когото „Стойността на синтезата на хинина няма нищо общо със самия хинин... казано с един стар израз от математиката, „Това придвижва цялата област напред“.

Химията на хинина продължава да поддържа научното любопитство на

мнозина. Група авторитетни химици посвещават на хинина в реномираното списание "Chemie in Unserer Zeit" (2018) обзорен труд, като го наричат „*Легендарният алкалоид*“. Продължават да се изследват спектралните свойства на хинина, пространственият му строеж и неговите свойства. Така че „*легендарният алкалоид*“ продължава да бъде „вещество-фаворит“.

Така или иначе, използваният и до ден днешен по цял свят хинин се получава не по синтетичен път, а от кората на хининовото дърво. Въпреки че за лекуването на маларията вече отдавна се

използват и някои синтетични препарати, ролята на хинина в химиотерапията е водеща, а едва ли въобще ще заглъхне в близките години и дори десетилетия. Нека накрая да не пропуснем това, че хининът се използва не само за медицински цели. Вероятно не знаете, че например в един литър „Швепс тоник“ (Schwepes Indian Tonic Water) се съдържат 70 милиграма хинин. Но това вече е тема за друг разговор, който има отношение към хранително-вкусовата промишленост. На такива теми можем да се спрем в някои от следващите ни броеве. ■

## Изисквания към авторите на сп. „Природа“

Сп. „Природа“ е научнопопулярно списание, предназначено за широка читателска аудитория: специалисти от различни научни области, преподаватели във висши и общообразователни учебни заведения, студенти, ученици, любознателни читатели с разностранни интереси.

Характерът на списанието налага някои специфични изисквания към авторите: разглеждане на актуален и важен за науката проблем; достъпно изложение; понятен за широката публика език; избягване на чуждици в случаите, когато могат да се употребят съответните български думи; онагледяване на текста с илюстрации, таблици, фигури. Не е желателно обособяването на отделни глави и раздели, както и цитирането на ползваната литература в края на статията.

Обемът на статиите е 5–6 машинописни страници (стандартната машинописна страница е 30 реда, 60 знака на ред, като този обем не включва предлаганата илюстрация). Към ста-

тиите се прилагат кратки биографични данни за автора и негова снимка.

Кратките научни съобщения и любопитни факти се помещават в отделни рубрики, поради което е необходимо да се посочи научната област, към която се отнася съобщението.

Илюстрациите трябва да са годни за непосредствено полиграфическо възпроизвеждане.

За осъществяване на контакт с авторите е необходимо те да посочат на края на статията или съобщението трите си имена, телефон и имейл.

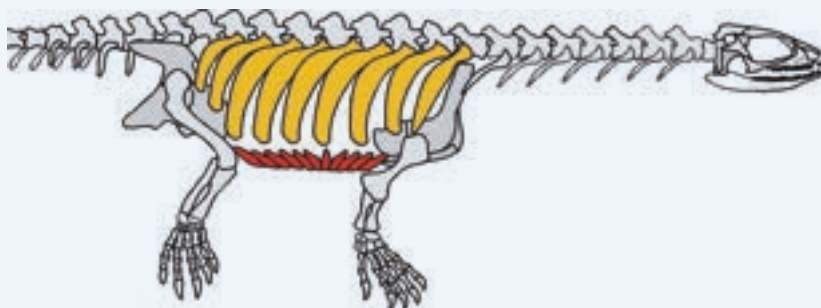
Ръкописите се представят на електронен носител или се изпращат по имейл.

Текстът трябва да е във формат .doc/.rtf за MS Office XP/97-2003 или .docx за MS Office за Win7.

Не се приемат за издаване или отпечатване произведения, в които илюстративният материал е вмъкнат в .doc/.docx/.rtf файл.

Снимките се предоставят на отделни файлове във формати .jpeg и .tif.

Ракът на костите е съществувал  
и преди 240 млн. години

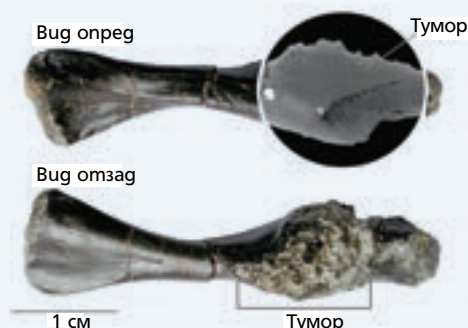


Рестаурация на тялото на *Pappochelis rosinae*

Кратко научно съобщение в специализираното онкологично списание „JAMA Oncology“ от края на 2018 г. информира, че немски учени са установили онкологично заболяване на костите – остеосаркома при фосилни останки от предшественик на костенурките, живял преди около 240 милиона години. Оказва се, че този случай е първа находка на остеосаркома при гревни гръбначни животни – предшественици на влечугите, птиците и бозайниците. Заболяването е установено по-конкретно при фосилния вид Папахелис розине (*Pappochelis rosinae*) от класа на влечугите (Reptilia). Костни остатъци

от този далечен предшественик на костенурките са намерени от двамата немски палеонтолози – г-р Райнер Шох (Dr Reiner Schoch) и г-р Ханс-Дитер Суес (Dr Hans-Dieter Sues) през 2013 г. в скали от Среген Триас (Палеозойска ера) от района на селището Велберг и се съхраняват в Природонаучния музей (Museum für Naturkunde) в Берлин. Изследването е извършено от екип палеонтолози и физици с ръководител г-р Иара Хариди (Dr Yara Haridy) чрез използването на съвременни методи за микросканиране на костите. Злокачествената остеосаркома е установена чрез триизмерно сканиране на бедрената кост на животното. По мнение на г-р Хариди откритата остеосаркома силно наподобява съвременна човешка остеосаркома.

Проучванията за фосилни находки от *P. rosinae* от сътрудници на Берлинския природонаучен музей и на Природонаучния музей в Щутгарт продължават и досега са открити костни останки и от групи 20 екземпляра в района на Югозападна Германия. Очаква се те да хвърлят нова светлина и върху раковите заболявания на гревните обитатели на Земята.



Бедрена кост на животното  
с остеосаркома

По Science News и JAMA Oncology