

ВВЕДЕНИЕ.
Актуальность
биомоделей в химических
и биомедицинских
исследованиях

Плотников Евгений Владимирович, к.х.н.,
Доцент, Инженерная школа химических и био-медицинских технологий ТПУ

История развития



«Ваша пища должна быть лекарством, а ваше лекарство должно быть пищей».
Гиппократ

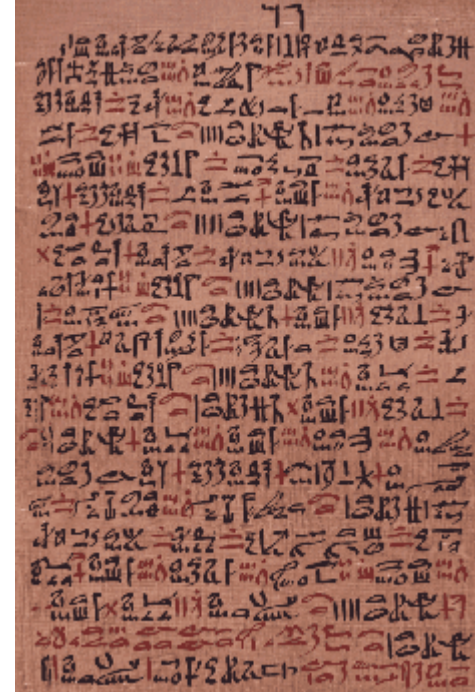


«Всё — яд, всё — лекарство;
только доза определяет это».
Парацельс

Оригинал: Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости; только количество делает вещество неядовитым.

Папирус Эберса

- ▶ В 1873 году куплен немецким египтологом Георгом Эберсом для Лейпцигского музея (большой свиток более 20 метров длиной, частично утерян при авианалете на Лейпциг, но не весь!!)
- ▶ Содержит обширный список различных болезней, их симптомов, диагностику и методы лечения. В нём имеется, в частности, описание приготовления лекарств и методов лечения в областях травматологии, борьбы с паразитами, стоматологии, а также по гинекологии и контрацепции.
- ▶ Древнеегипетский вариант VIDAL

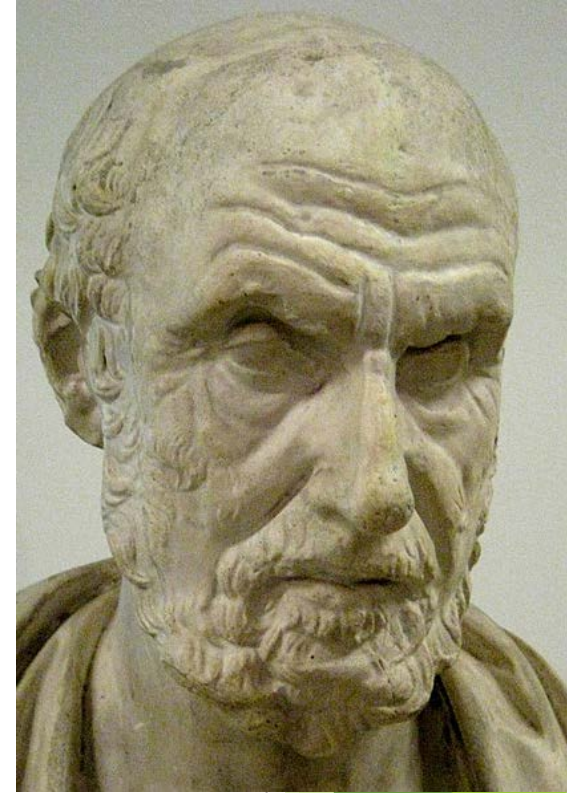


Древний Китай и Индия

- ▶ Первое описание «Канона о корнях и травах», содержащего описание 365 лекарственных растений.
- ▶ Акупунктура
- ▶ Базовые философские учения о балансе энергии в организме. Инь - Ян.
- ▶ Хорошее развитие хирургии. Описано более 300 операций, свыше 120 медицинских инструментов и более 650 лекарственных средств. Об анатомических познаниях врачей Древней Индии можно судить по тому, что в труде Сушруты перечислены 300 костей, 500 мышц, более 700 сосудов и около 100 суставов.
- ▶ В Индии разработаны основы пластической хирургии. Врачи умели восстанавливать носы, губы и уши.

Гиппократ

- ▶ «Отец медицины» (460 года до н. э., остров Кос — около 370 года до н. э., Ларисса) — знаменитый древнегреческий целитель, врач и философ.
- ▶ Заложил основные каноны врачевания и был непререкаемым авторитетом в течение 2 тысяч лет.
- ▶ Систематизировал современные на тот момент знания по применению лекарственных средств и основы фармакологии.
- ▶ Заложил основы врачебной этики и требования к высокому моральному облику и поведению врача.
- ▶ Не навреди (лат. *Noli nocere*) — главная заповедь врача, сформулированная Гиппократом.
- ▶ Ввел постулат, что каждому яду свое противоядие.
- ▶ Учение Гиппократа во многих случаях основывалось на неверных предпосылках, ошибочных анатомических и физиологических данных, учении о жизненных соках, темпераментах и т.д. Что в дальнейшем сильно замедлило развитие науки.

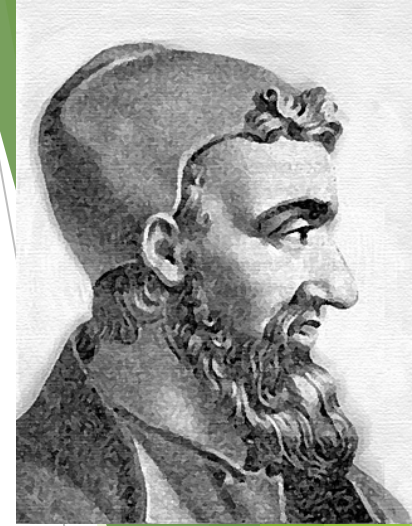


Клятва Гиппократа

- ▶ Клянусь Аполлоном врачом, Асклепием, Гигиеей и Панакеей и всеми богами и богинями, беря их в свидетели, исполнять честно, соответственно моим силам и моему разумению, следующую присягу и письменное обязательство: считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями, делиться с ним своими недостатками и в случае надобности помогать ему в его нуждах; его потомство считать своими братьями, и это искусство, если они захотят его изучать, преподавать им безвозмездно и без всякого договора; наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать своим сыновьям, сыновьям своего учителя и ученикам, связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому, но никому другому. Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости. Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла; точно также я не вручу никакой женщине абортивного пессария. Чисто и непорочно буду я проводить свою жизнь и свое искусство. Я ни в коем случае не буду делать сечения у страдающих каменной болезнью, предоставив это людям, занимающимся этим делом. В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всего намеренного, несправедливого и пагубного, особенно от любовных дел с женщинами и мужчинами, свободными и рабами. Чтобы при лечении, а также и без лечения, я ни увидел или ни услышал касательно жизни людской из того, что не следует когда-либо разглашать, я умолчу о том, считая подобные вещи тайной. Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена; преступающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому.
- ▶ Эта клятва далека от современной...

Гален

- ▶ Галеновы препараты - группа лекарственных средств, получаемых из растительного сырья путём вытяжки (экстракции). Чаще всего это настойки (спиртовые или водно-спиртовые вытяжки) или экстракты (сгущенные вытяжки). Из растительного сырья готовят также водные вытяжки — настои или отвары, в том числе настои из нескольких видов растительного сырья — сборы, или чай.
- ▶ Гален (греч. Γαληνός; 129 или 131 год — около 200 или 217 года) — древнеримский медик, хирург и философ греческого происхождения. Гений медицины. Был врачом гладиаторов в провинции Азия. Был личным врачом императоров Марка Аврелия и Коммода. Работал во время эпидемии Антониновской чумы (погибло до трети населения).
- ▶ Создал постулат об универсальном антидоте (один от всех ядов). Эта ошибка стала основой для териакос средневековья.
- ▶ Создал около 400 трудов по медицине и фармакологии. Собрал и классифицировал сведения по медицине, фармации, анатомии, физиологии и фармакологии, накопленные античной наукой.
- ▶ Гален стал вторым столпом медицины и вместе с Гиппократом являлись основными авторитетами вплоть до 16 века.



На Руси

- ▶ "Изборник" 1073 г. - древнейший из дошедших до нас древнерусских сборников. Этот памятник содержит медицинские сведения и рекомендации: всего в нем более 380 статей, извлечений из текстов 25 авторов.
- ▶ В Древней Руси первыми «фармацевтами» были ведуньи и травники, основной акцент в медицине на лечение травами.
- ▶ Очаги научной медицины продвигались в монастырях. В условиях крупного монастырского хозяйства возникала потребность не только в случайной медицинской помощи, но и в организации больниц. Большое влияние оказала Византия.
- ▶ Истоки отношения к подобным заведениям в России были заложены церковным уставом времен Владимира Мономаха, где больницы объявляются церковными учреждениями, а лечцы - церковными людьми.
- ▶ 1581 году при дворе Ивана IV появилась Первая царская аптека, и была организована, уже в соответствии с Европейскими регламентами. Ее снабжение осуществлялось импортными лекарственными средствами (камфарой, гвоздикой, мускусом и др.), широко использовалось и отечественное сырье, сбор которого поручался специальным лицам - помясам (травникам).
- ▶ 1654 г. при Аптекарском приказе была организована специальная лекарская школа, было набрано 30 учеников для изучения «лекарского, аптекарского, костоправного, алхимистского и иного какого дела». - это первый выпуск отечественных медиков!



Териак – вершина средневековой фармации

- ▶ Териак – мнимое универсальное противоядие, должное излечивать все без исключения отравления, в том числе самоотравления организма, развившиеся в результате внутренних болезней. Позднее териаку было также приписано свойство всесильного профилактического средства, дающего своему владельцу долгую здоровую жизнь.
- ▶ По легенде первый териак был изобретен царём Митридатом VI Евпатором. Он, опасаясь быть отравленным, создал некий универсальный препарат, который настолько хорошо смог защитить его от любых ядов, что когда возникла опасность попасть в римский плен, царь вынужден был заколоться мечом.
- ▶ В средневековье в состав териака входило до 250 компонентов (венецианский трикл). И стоимость была огромной. Люди платили за надежду шарлатанам.

Дата	Открытия	Авторы
XVI в. до н.э.	Первое из известных описаний лекарственных средств в Египте (более 900 рецептов, в т.ч. опий, слабительное мята, бальзамы и др.)	Папирус Эберса (автор неизвестен)
IV-III в. до н.э.	Систематизация показаний к применению лекарственных средств древней медицины.	Гиппократ
I в. н.э.	Трактат "О лекарственных веществах" ок. 1000 ЛС, бальзамы и таблетки.	Диоскорид
II в. н.э.	Разработка принципов лечебного и профилактического назначения лекарственных средств. Первые шаги к очистки лекарственных средств от балластных элементов.	Гален
X-XI в.	Систематизация лекарственных средств и показаний к применению, бол. 2600 ЛС	Ибн Сина (Авиценна)
XV-XVI в.	Внедрение в практическую медицину солей металлов (ртуть – для лечения сифилиса)	Теофрастус (Парацельс)
1785г.	Внедрение в медицину препаратов наперстянки	Уитеринг
1806г.	Выделения из опия алкалоиды морфина	Сертьюрнер
1831г.	Выделение алкалоида атропина	Майн
1844г.	Применение для хирургического наркоза азота закиси.	Уэллс
1846г.	Первая демонстрация наркотического действия эфира.	Мортон
1847г.	Широкое использование эфира в военно-полевой хирургии	Пирогов
1848г.	Выделение из опия алкалоида папаверина	Мерк
1850г.	Установление механизма действия Кураре	Бернар
1869г.	Внедрение в практику снотворного средства хлоргидрата	Либрих
1879г.	Применение нитроглицерина для лечения стенокардии	Меррил
1879г.	Открытие анестезирующих свойств у кокаина.	Анреп
1900 -1901гг.	Сформулированы принципы получения инсулина	Соболев
1904г.	Получение синтетического анестетика новокаина.	Эйнхорн
1907.	Получение и применение средства для лечения сифилиса сальварсана Разработка общих принципов химиотерапии и теория иммунитета.	Эрлих

Открытия 20 века

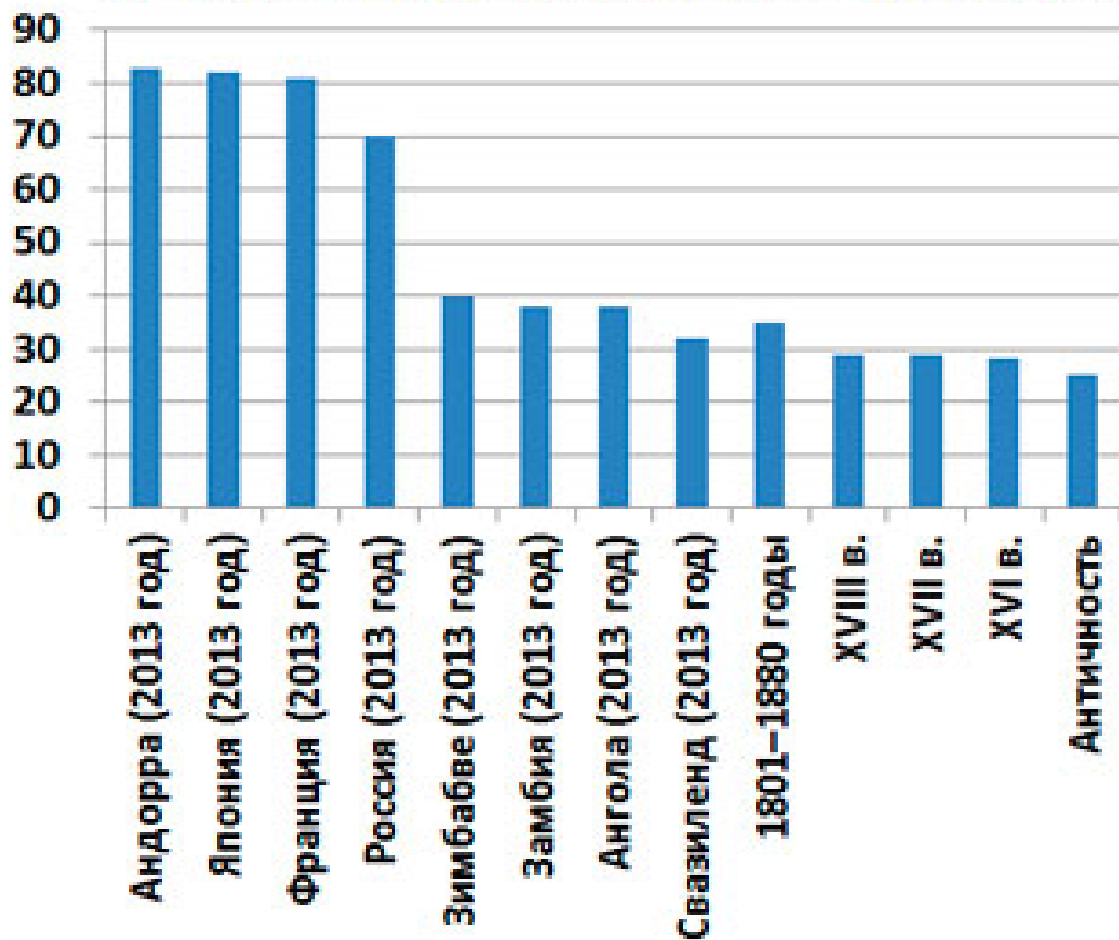
- ▶ Витамины (Н. И. Лунин в 1880 г. - теория, 1911 г. - Казимир Функ - первый синтез В1, он же предложил термин).
- ▶ Аспирин (ацетилсалициловая кислота) - 1897 г. - Феликс Хоффман (химик концерн «Байер»). Механизм действия открыт только в 1971 году - английский биохимик Джон Веин (Нобелевская премия 1982 г). НПВС. Угнетает синтез— простагландинов, участвующих в воспалительных процессах, регуляции температуры, свертывании крови. До сих пор лидер продаж.
- ▶ Гепарин (открыт американскими физиологами Уильямом Хоуэллом и Джейм Макленом в 1916 г.). прямой антикоагулянт. Применяется для терапии тромбозов, инфарктов и основа в лабораторном анализе крови.
- ▶ Инсулин (1921 г.) - хирург Фредерик Бантинг, аспирант Чарльз Бест (в лаб-и Джона Маклеода, Канада). Нобелевская премия 1923 г.
- ▶ Сульфаниламиды (1908 студент-химик Пауль Гельмо синтезировал Сульфаниламид как основу для устойчивых красителей. 1935 г. Немецкий химик Герхард Домагк и коллеги - синтезировали, доказали эффект и применили как антибактериальный препарат - пронтозил (красный стрептоцид). Нобелевская премия 1939 г.
- ▶ Пенициллин (В 1928 г. Александр Флеминг обнаружил эффект, в 1938 году ученые Оксфордского университета, Говард Флори и Эрнст Чейн выделили чистую форму пенициллина). Нобелевская премия 1945 г на троих.
- ▶ Кортизон (выделение швейцарским химиком Тадеушем Райхштейном, применение кортизона при ревматоидном артрите американским врачом Филиппом Хенчем (1948); Нобелевская премия 1950 г.
- ▶ Аминазин (открытие и применение его в практике психиатрии во Франции Анри Лабори, Жаном Делеем и Пьером Деникером (1950 — 1952), психиатр Френк Аид в США . За иссл-е дофаминовых рецепторов Арвид Карлссон - Нобелевскую премию 2000 г.
- ▶ Бета-блокаторы (1950-60 г. - английский врач Джеймс Блек, описал рецепторы, теорию и синтез). Нобелевская премия 1988 г.
- ▶ Моноклональные антитела (1975 г. - Жорж Кёлер и Сезар Мильштейн). Нобелевская премия 1984 г.

Открытия 20 века в России

- ▶ 1880 г. - принципы витаминов (Н. И. Лунин)
- ▶ 1900 -1901гг. Сформулированы принципы получения инсулина ЛЕОНИД ВАСИЛЬЕВИЧ СОБОЛЕВ.
- ▶ 1909г. Получение и применение в хирургии гедонала- первого средства для внутривенного наркоза Николай Павлович Кравков, Сергей Петрович Фёдоров.
- ▶ 1910 — 1936гг. Изучение влияния веществ (бромидов и др.) на высшую нервную деятельность, теория о ВНД, условные рефлексы и пр. - Иван Петрович Павлов.
- ▶ 1934 г. - камфора (тонизирует дыхательный центр и сердечную деятельность) - Вершинин Николай Васильевич (Томск)
- ▶ 1942г. Получение пенициллина в СССР (крустозин) - Зинаида Виссарионовна Ермолаева.
- ▶ 1956 — 1958 гг. - Получение противобластомных средств саркомцина и допана - Ларионов Леонид Федорович
- ▶ 1973 г. - йодантипирин в качестве противовирусного и иммуностимулирующего препарата - Саратиков Альберт Самойлович (Томск).
- ▶ 1974 г. - Феназепам — первый созданный в СССР бензодиазепиновый транквилизатор. - Богатский Алексей Всеволодович, Василий Васильевич Закусов.
- ▶ 1979 г. - Перфторан — кровезаменитель с функцией переноса кислорода, применяется в качестве противоишемического и противогипоксического лекарственного средства - Феликс Фёдорович Белоярцев

Влияние БАС на Homo Sapiens

Средняя продолжительность жизни, лет



Будущее?

1. Препараты замедляющие старение
2. Геномные препараты
3. Выращивание тканей и органов
4. Понимание работы мозга и новые психотропные вещества



Определение

- ▶ Биологически активные соединения (БАС) — химические вещества, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определённым группам живых организмов (в первую очередь — по отношению к человеку, а также по отношению к растениям, животным, грибам и пр.) или к отдельным группам их клеток.

Плацебо

- ▶ **Плаце́бо** (от лат. placebo, буквально — «понравлюсь») — вещество без явных лечебных свойств, используемое в качестве лекарственного средства. Лечебный эффект связан с верой самого пациента в действенность препарата.

Для исключения эффекта при тесте веществ проводят «двойное слепое исследование».

Негативный вариант плацебо:

Ноцебо (от лат. nocere — «я поврежу») — средство, не обладающее реальным фармакологическим действием, но вызывающее отрицательную реакцию у пациента. Эффект ноцебо имеет также психофизиологическую природу.

Лекарства и биологически активные соединения используются для:

- ▶ лечебного применения,
- ▶ поддержания нормальной жизнедеятельности человеческого организма
- ▶ придания группе организмов особых свойств (например, устойчивость культурных растений к болезням).

За единицу биологической активности принимают минимальное количество вещества, способное подавлять (или ускорять) развитие, рост определенного числа клеток, тканей стандартного штамма (биотеста) в единице питательной среды. Применяются для гормонов, антибиотиков и т.д.

Классификации:

По своему происхождению БАС

- ▶ Биогенные
- ▶ Абиогенные (микроэлементы, CO, NO)

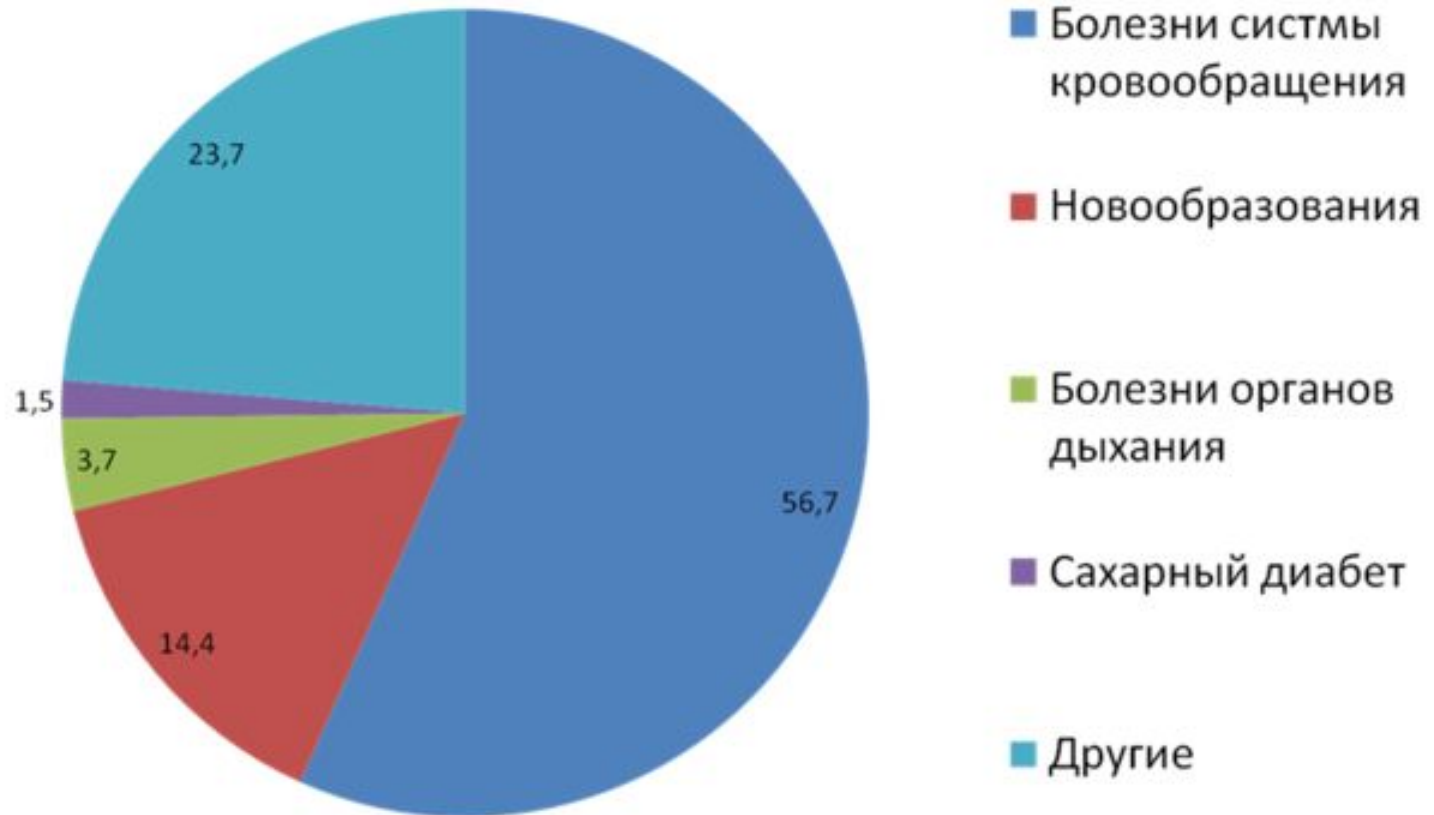
Биогенные

- ▶ Эндогенные (АТФ, ферменты, гормоны).
- ▶ Экзогенные (витамины, фитонциды, антибиотики, лекарственные препараты т.д.)

Лекарственные средства (фармакологическая классификация)

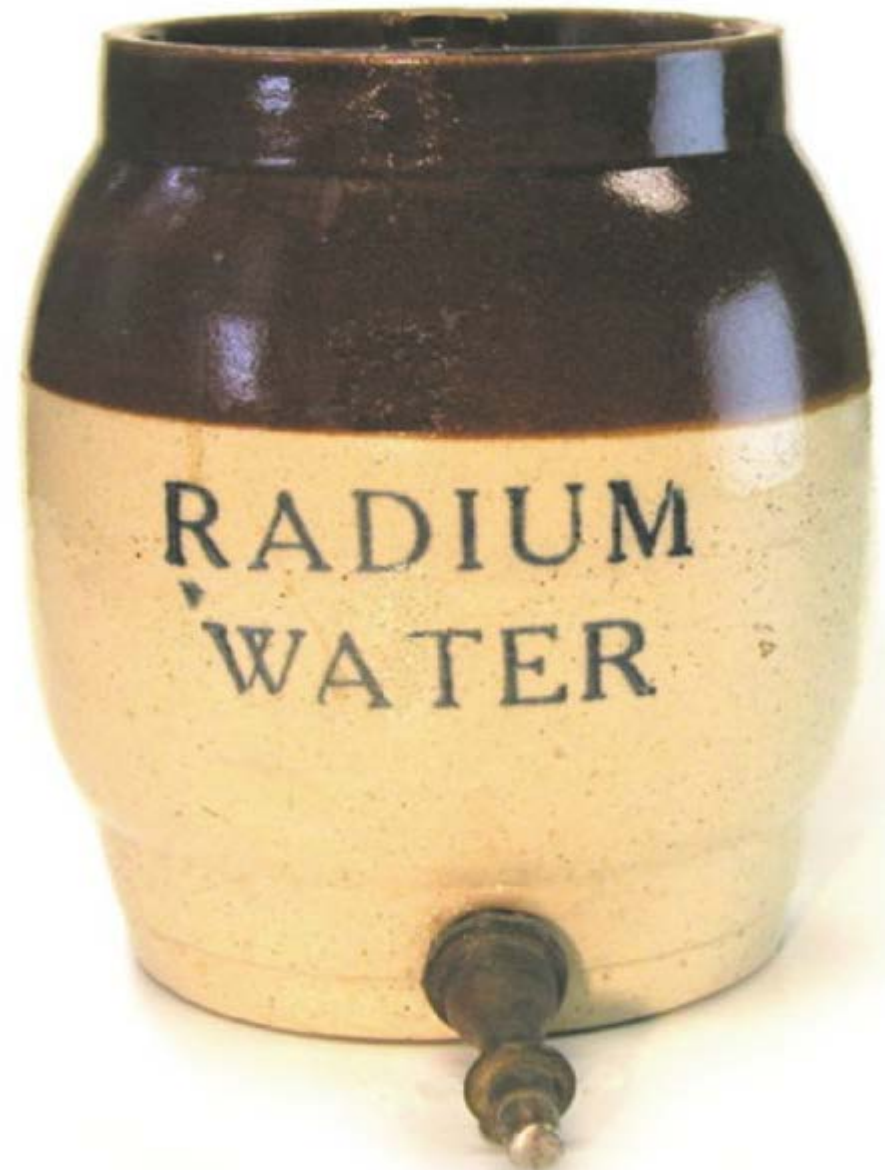
1. Лекарственные препараты, действующие преимущественно на центральную нервную систему (средства для наркоза, снотворные, психотропные препараты, анальгетики, противокашлевые и др.)
2. Лекарственные средства, действующие преимущественно на периферическую нервную систему (местноанестезирующие, обволакивающие, вяжущие, рвотные, отхаркивающие и слабительные).
3. Лекарства, действующие на сердечно-сосудистую систему (гипотензивные, антиаритмики и др.).
4. Лекарства, усиливающие выделительную функцию почек.
5. Гепатотропные средства.
6. Препараты, влияющие на мускулатуру матки.
7. Средства, регулирующие метаболизм. (гормоны, витамины и пр.)
8. Антигипоксанты и антиоксиданты.
9. Иммуномодуляторы и иммунокорректоры.
10. Средства для лечения инфекционных заболеваний (антибиотики, противовирусные препараты и т.д.)
11. Препараты для лечения онкологических заболеваний.
12. Прочие препараты различных фармакологических групп.

Неинфекционные заболевания определяют 76% всех причин смерти населения Российской Федерации




Недостаток знаний о лекарствах...

- ▶ В 1903 году активно рекламировалась радиоактивная вода. После открытия радиоактивного излучения появились десятки производителей "радиоактивных лекарств", которые утверждали, что чудо-препараты вылечат все — от артрита до гипертонии.



Недостаток знаний о лекарствах...

- ▶ Кокаин для снятия боли от режущихся зубов у младенцев.



**COCAINE
TOOTHACHE DROPS**
Instantaneous Cure!
PRICE 15 CENTS.
Prepared by the
LLOYD MANUFACTURING CO.
219 HUDSON AVE., ALBANY, N. Y.
For sale by all Druggists.
(Registered March 1885.) See other side.

Недостаток знания

- ▶ В 1933 году Алексис Муссали открыл линию косметики под маркой Tho-Radia.
- ▶ К примеру, крем для лица Tho-Radia содержал по 0,5 грамма хлористого тория и по 0,25 бромида радия на каждые 100 граммов продукта. Радиоактивная косметика считалась элитной и стоила дорого, благо торий и радий тоже были весьма недешевыми веществами.

Le Rouge à Lèvres sain

Rouge à Lèvres
THO-RADIA

ORANGÉ, FEU, VIF, MOYEN, FONCÉ.

ÉTUI COMPLET : 16^f - RECHANGE : 8^f

EN PHARMACIE SEULEMENT

Недостаток знаний о лекарствах...

- ▶ Радиоактивная зубная паста
- ▶ Зубы действительно излучают белизну...



Недостаток знаний о лекарствах...

- ▶ С 1898 по 1910 год героин продавался как замена морфия и лекарство от кашля для детей.

В А Y E R
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

ASPIRIN

HEROIN

HEROIN HYDROCHLORIDE

PARKEE-DAVIS COMPANY OF ELIZENFELD CO.
40 Broad Street, New York.



HEROIN - HYDROCHLORIDE

The Greatest Specific in the World of Coughs



ВНИМАНИЮ ВСѢХЪ!
„ГЕРОИНЪ“
Вѣрное средство для рращенія волосъ.

„Героинъ“ имѣетъ то преимущество, что онъ выдѣлываетъ головную кожу, даетъ питаніе волосамъ, укрѣпляетъ ихъ и, абсолютно уничтожая перхоть, даетъ дивный ростъ и блескъ волосамъ, вызываетъ къ активности и тѣ корни, которые утратили свою силу.

При употребленіи „Героина“ голова всегда свѣжа и чиста, поры открыты и головная кожа навсегда совершенно уничтожается, что на практикѣ съ успѣхомъ доказано.

Продажа вездѣ.
Ц. фл. 1 р. 75 н. и съ перес. 2 руб.
При больш. колич.

СКИДКА.

Снарядъ: Москва, Бол. Дмитровка, домъ № 7, Голызаровскій. Телеф. № 48-15.

Проблемы безопасности лекарств

Выход:

- ▶ Проводить доклинические исследования с широким применением биомоделирования.
- ▶ Повсеместная жесткая стандартизация процессов и регламентирование процедур

Стандарты Good practice

GxP (Good ... Practice, Надлежащая ... практика) - признанная во всем мире система обеспечения качества лекарственных средств. Система GxP охватывает все этапы жизненного цикла лекарственного средства, от фармацевтической разработки до конечного потребителя.

- ▶ GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) - международный стандарт, который устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных средств. Стандарт GMP регулирует и оценивает параметры производства и лабораторной проверки.
- ▶ GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика) - система качества, охватывающая организационный процесс и условия, при которых выполняются неклинические исследования лекарственных средств, связанные со здоровьем и экологической безопасностью.
- ▶ GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика) - международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.
- ▶ GSP (Good Service Practice, Надлежащая практика обслуживания, хранения) - устанавливает комплекс мер, призванных обеспечить правильное хранение и транспортировку фармацевтической продукции.
- ▶ GDP (Good Distribution Practice, Надлежащая практика оптовой продажи) - система правил, направлена на обеспечение качества хранения лекарственных средств.
- ▶ GPP (Good Participatory Practice, Надлежащая практика розничной продажи) - комплекс норм и правил, призванных обеспечить надлежащее качество фармацевтических услуг, оказываемых аптечными работниками населению.