ФЕДЕРАЛЬНОЕ Государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВОХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Кафедра общей и биоорганической химии**

М.Б. Гокжаев, Н.А. Плесская,

А.А. Прокопов, В.Д. Скопинцев

**БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**БИОГЕННЫЕ АМИНЫ**

Учебное пособие по биоорганической химии

для самостоятельной работы

студентов медицинских вузов

МОСКВА 2021

ББК 24.1 я 73

O-28

УДК 546 (075.8)

Рецензенты: зав. кафедрой химии **ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)** д.ф.н., профессор О.В. Нестерова

зав. кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова, член-корреспондент РАН, д. м. н., академик РАЕН профессор С.С. Перцов

М.Б. Гокжаев, Н.А. Плесская, А.А. Прокопов, В.Д. Скопинцев. Биоорганическая химия, Биогенные амины. Учебное пособие. М.: МГМСУ, 2020, 72 с.

Рекомендуется для студентов, обучающихся по специальностям 31.05.03 Стоматология и 31.05.01 Лечебное дело

Под редакцией профессора А.А. Прокопова

Компьютерный дизайн: доцент М.Б. Гокжаев

Настоящее учебное пособие рассматривает вопросы, связанные с биосинтезом, химическими свойствами и биологической ролью аминов и их производных. Пособие содержит две главы и примеры решения задач. Первая глава дает представление о номенклатуре, изомерии, биосинтезе и химических свойствах аминов. Вторая глава целиком посвящена биогенным аминам: их биологическому и фармакологическому действию, а также путям их метаболической трансформации.

Пособие рекомендуется использовать студентам стоматологических, лечебных и педиатрических факультетов медицинских вузов Российской Федерации для подготовки к занятиям по биоорганической химии.

© МГМСУ, 2020

© М.Б. Гокжаев, Н.А. Плесская, А.А. Прокопов, В.Д. Скопинцев, 2021.

Содержание

|  |  |
| --- | --- |
| Введение | 1 |
| Глава 1. СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА И СВОЙСТВА АМИНОВ | 3 |
| 1.1. Классификация аминов | 3 |
| 1.2. Номенклатура аминов | 4 |
| 1.3. Изомерия аминов | 6 |
| 1.3.1. Структурная изомерия | 6 |
| 1.3.2. Пространственная изомерия | 7 |
| 1.4. Физические свойства аминов | 7 |
| 1.5. Биосинтез аминов | 10 |
| 1.6. Химические свойства аминов | 12 |
| 1.6.1. Кислотно-основные свойства | 12 |
| 1.6.2. Образование солей | 14 |
| 1.6.3. Реакции нуклеофильного центра | 15 |
| 1.6.3.1. N-алкилирование аминов | 15 |
| 1.6.3.2. N-ацилирование аминов | 16 |
| 1.6.3.3. Реакции присоединения-отщепления (АN-Е) | 17 |
| 1.6.4. Реакции окисления-восстановления | 18 |
| 1.6.5. Реакции с азотистой кислотой | 19 |
| 1.6.6. Реакции электрофильного замещения (SE) | 22 |
| Глава 2. БИОГЕННЫЕ АМИНЫ И ИХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ | 25 |
| 2.1. Аминоспирты | 25 |
| 2.2. Катехоламины | 33 |
| 2.3. Полиамины | 37 |
| 2.4. Имидазолилалкиламины | 41 |
| 2.5. Фенилалкиламины | 44 |
| 2.6. Индолилалкиламины | 46 |
| 2.7. Биогенные амины − яды | 51 |
| 2.8. Инактивация биогенных аминов | 55 |
| Примеры решения задач | 60 |
| Вопросы для самоконтроля | 71 |
| Рекомендуемая литература | 72 |

**Введение**

Одним из важнейших биогенных элементов является азот. Его соединения важны для всех форм жизни, начиная от простейших организмов и заканчивая более сложными стадиями эволюции. Так, азот является неотъемлемой частью аминокислот, образующих белки − важнейший компонент всех живых организмов. Он входит в состав, нуклеотидов, составляющих ДНК и РНК, посредством которых передается наследственная информация.

Бактерии поглощают молекулярный азот атмосферы и плодородных почв, после чего превращают его в органические соединения, которые могут усваиваться растениями. Растения поглощаются животными, в том числе и людьми, которые, погибая и разлагаясь, возвращают азотные соединения в воздух через процесс денитрификации, который также осуществляют бактерии, только уже представители другой группы − **денитрификаторы**.

В организме человека на долю азота приходится около 2,5% от общей массы. Его можно встретить в составе гормонов, содержащих аминокислоты (инсулин, глюкагон, тироксин, адреналин и др.). Некоторые медиаторы, при помощи которых нервные клетки «общаются» между собой, также имеют в своем составе азот (например, ацетилхолин).

Азотсодержащими являются и многие лекарственные препараты. Например, нитроглицерин (тринитрат глицерина) оказывает сосудорасширяющее, а новокаин (гидрохлорид диэтиламиноэтиловый эфир п-аминобензойной кислоты) – местноанестезирующее действие.

Биологическое и фармацевтическое значение имеют и неорганические соединения азота. Так, у животных и человека аммиак и соли аммония являются токсичными побочными продуктами метаболизма. Оксид азота (I) в смеси с кислородом обладает наркотическим действием и иногда применяется для наркоза, а оксид азота (II) вызывает расслабление гладких мышц сосудов, является «нестандартным» **нейромедиатором[[1]](#footnote-1)** и играет важную роль в секреторной и репродуктивной системах.

Совокупность химических превращений азотсодержащих веществ в организме называют **азотистым обменом**. Он включает в себя обмен белков и нуклеиновых кислот, продуктов их распада (аминокислот и нуклеотидов), содержащих азот липидов, аминосахаров, гормонов, витаминов и т.д.

Важной группой азотсодержащих веществ, участвующих в азотистом обмене, являются **амины −** *производные аммиака,* *в которых один или несколько атомов водорода замещены на углеводородные радикалы.*

Амины распространены в живой природе повсеместно, они входят в состав практически всех животных, растений и легко обнаруживаются при гниении белковых организмов. Так, характерный запах селёдочного рассола обусловлен выделением триметиламина. Обиходное название «трупный яд» долгое время ошибочно связывалось с диаминами путресцином и кадаверином. Кадаверин также содержится в пивных дрожжах и сыре рокфор. В состав растений Mimosa eregrin, Diplopterys cabrerana, Virola и др. входит диметилтриптамин.

Аминогруппу содержат многие биологически важные гетерофункциональные соединения: аминоспирты (аминофенолы), аминокислоты, азотистые основания. В живых организмах широко распространён холин (катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония). Особенно высоко содержание его в яичном желтке, мозге, печени, почках и мышце сердца. Аминоспиртами являются многие алкалоиды (например, эфедрин), гормоны (адреналин), фармацевтические препараты (новокаин).

*Вещества, которые образуются в организме животных или растений метаболическим путём (как правило, декарбоксилированием аминокислот) и обладают высокой биологической активностью, называют* ***биогенными аминами.***

Биогенные амины можно обнаружить как в растениях, так и в животных организмах. Они также встречаются в рибосомах и некоторых бактериях. Их биологическое действие весьма разнообразно. Они выполняют функцию нейромедиаторов (серотонин, дофамин и др.), гормонов (норадреналин, адреналин), регуляторных факторов местного действия (гистамин, карнозин, спермин и др.). Они могут быть токсичными (мускарин и стрихнин), некоторые из них являются галлюциногенами (мескалин).

**ГЛАВА 1**

**СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА И СВОЙСТВА АМИНОВ**

**1.1. Классификация аминов**

В зависимости от числа углеводородных радикалов различают **первичные**, **вторичные** и **третичные** амины. При этом не имеет значения, какие радикалы (первичные, вторичные или третичные) являются заместителями:



Выделяют также четвертичные аммониевые соединения общей формулы R4N+X− (где R − обозначение углеводородного радикала,   
X − анион).

Радикалами в молекулах аминов могут быть остатки алифатических, алициклических или ароматических углеводородов. По характеру углеводородного радикала амины подразделяют на алифатические (предельные и непредельные), алициклические, ароматические и смешанные (алкилароматические):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Алифатические амины: | | | |
| Первичные | CH3 − NH2  Метиламин | | CH3 − CH2 − NH2  Этиламин |
| Вторичные | CH3 − NH − CH3  диметиламин | |  |
| Третичные | триметиламин | |  |
| Алициклические амины | | | |
| циклогексиламин | | | |
| Ароматические амины | | | |
| фениламин (анилин) | | Дифениламин | |
| Смешанные амины | | | |
|  | |  | |
| метилфениламин  (N-метиланилин) | | диметилфениламин  (N, N-диметиланилин) | |

По числу аминогрупп в молекуле амины подразделяют на моно-, ди- и полиамины. Примерами диаминов являются:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| 1,4-диаминобутан  (путресцин) | 1,5-диаминопентан  (кадаверин) |

**1.2. Номенклатура аминов**

Группа −NH2 называется **аминогруппой**, группа −NH − **иминогруппой**. Первичные амины содержат аминогруппу, вторичные − иминогруппу, третичные − третичный атом азота.

По радикально-функциональной номенклатуре название аминов строят исходя из названий входящих в них радикалов с присоединением суффикса «амин».



Заместители перечисляют в алфавитном порядке. Этой номенкла-турой обычно пользуются в тех случаях, когда необходимо назвать вторичные и третичные амины, содержащие радикалы простого строения.

Первичные амины более сложного строения обычно называют по номенклатуре ИЮПАК, прибавляя к названию наиболее длинной и сложной цепи либо приставку «амино»:



Некоторые амины до сих пор сохраняют тривиальные названия, например, анилин (фениламин). Многие амины ароматического ряда и сейчас рассматривают как производные анилина:





Вторичные и третичные амины по номенклатуре ИЮПАК называют как N-замещённые производные алкиламинов или бензоламинов:



**1.3. Изомерия аминов**

**1.3.1. Структурная изомерия**

**1) Изомерия углеводородных радикалов:**



**2) Изомерия положения –NH2 группы в цепи:**



Толуидины и фенилендиамины известны в трёх изомерных формах: орто-, мета- и пара-:



**3)** **Метамерия** − изомерия между первичными, вторичными и третичными аминами. Так, амин общей формулы C5H13N может быть первичным C5H11NH2:



вторичным C5H12(NH):



или третичным C5H13N:



В каждом из этих изомеров существуют дополнительные структуры, образующиеся за счёт изменения положения аминогруппы в цепи первичного амина, а также за счёт изомерии радикалов, связанных с первичным, вторичным и третичным атомами азота.

**1.3.2. Пространственная изомерия**

В гомологическом ряду алифатических аминов, начиная с   
2-аминобутана, становится возможной оптическая изомерия:



Формулы оптических изомеров принято представлять в проекциях Фишера:



**1.4. Физические свойства аминов**

Низшие амины (метил-, диметил-, триметил-, этиламин) − газы, по запаху напоминающие аммиак[[2]](#footnote-2), средние гомологи − жидкости с характерным резким рыбным запахом, высокомолекулярные амины − твёрдые вещества без запаха. Ароматические амины − бесцветные высококипящие жидкости (анилин) или твёрдые вещества. Ароматические амины, как правило, токсичны. Опасность отравления усугубляется тем, что они легко всасываются через кожу. Некоторые из них являются мощными канцерогенами:



Сравнительно высокие температуры кипения аминов обусловлены образованием межмолекулярных водородных связей, хотя этот эффект реализуется в меньшей степени, чем, например, у спиртов.



Третичные амины не содержат атома водорода при азоте и ассоциирующих водородных связей не образуют, вследствие чего их температуры кипения ниже, чем у изомерных первичных и вторичных аминов.

Низшие амины хорошо растворимы в воде, с увеличением числа и размеров углеводородных радикалов растворимость в воде снижается. Ароматические амины в воде практически не растворяются.

Интересно отметить, что атом азота в аминогруппе находится в состоянии sp3-гибридизации, где роль четвёртой валентности играет неподелённая пара электронов атома азота, вследствие чего амины имеют пирамидальное строение. Однако неподелённая пара электронов, до конца не закрепляет тетраэдрическую форму молекулы. Пространственная модель амина представляет собой уплощённую пирамиду, в которой легко происходит инверсия (выворачивание).



При протонировании и образовании четвертичных солей строение катиона алкиламмония становится близким к тетраэдрическому.

ОТЦЫ-ОСНОВАТЕЛИ

|  |  |
| --- | --- |
| **Шарль Адольф Вюрц** ([1817](https://ru.wikipedia.org/wiki/1817) − [1884](https://ru.wikipedia.org/wiki/1884)) − французский химик, член [Парижской академии наук](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%B6%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA) ([1867](https://ru.wikipedia.org/wiki/1867)) и её президент с 1881 г., член-корреспондент [Петербургской АН](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA) ([1873](https://ru.wikipedia.org/wiki/1873)).  Charles-Adolphe Wurtz.jpg | Работы Вюрца относятся главным образом к [органической химии](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F), которую он обогатил открытием новых соединений и новых методов синтеза.  В 1849 г. получил [метиламин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD) и [этиламин](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%AD%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1) − простейшие представители ряда [аминов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B).  В 1856 г. синтезировал [этиленгликоль](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8C) − первый из двухатомных спиртов, или гликолей, в 1859 г. − [этиленхлоргидрин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%B8%D0%BD) и при обработке его гидроксидом калия − [этилен](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BA%D0%B8%D1%81%D1%8C_%D1%8D%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B0)оксид, который послужил исходным продуктом для синтеза аминоспиртов: [холина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD) (1867) и [нейрина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%B8%D0%BD) (1869). |

|  |  |
| --- | --- |
| **А́вгуст Вильге́льм фон Го́фман** (1818 − 1892) − немецкий химик-органик и педагог. Создал химические школы в Лондоне и Берлине.  В 1851 г. был избран членом Королевского общества, а в 1854 г. был награждён [Королевской медалью](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D0%BB%D1%8C).  August Wilhelm von Hofmann.jpg | Основные научные исследования Гофмана посвящены ароматическим соединениям.  В 1841 г. он выделил анилин и хинолин из каменноугольной смолы.  В 1850 г. открыл тетраалкилированные аммониевые основания; предложил способ синтеза алифатических аминов действием аммиака на галогеналканы (реакция Гофмана).  В 1858 г. синтезировал краситель фуксин (анилиновый красный) и установил его строение (1861). Выяснил состав розанилиновых красителей и нашёл путь синтеза розанилина (1863). Открыл превращение первичных аминов в изонитрилы (1868).  Совместно с К. А. Марциусом открыл полубензидиновую перегруппировку (1871):  C6H5 − NH − CH3  CH3 − C6H4 − NH2  В 1881 г. предложил способ получения аминов из амидов кислот (перегруппировка Гофмана).  Работы Гофмана и его школы имели большое значение для создания промышленной переработки каменноугольной смолы и производства синтетических красителей. |

**1.5. Биосинтез аминов**

Главным способом биосинтеза аминов является декарбоксилирование аминокислот. В организме этот процесс происходит с участием ферментов декарбоксилаз и кофермента пиридоксальфосфата:



В общем случае процесс декарбоксилирования аминокислот in vivo можно представить следующим образом:



Так, при декарбоксилировании валина образуется 1-амино-2-метилпропан:



Из гистидина и триптофана образуются соответственно гистамин и триптамин:





В результате декарбоксилирования лизина и орнитина образуются диамины: кадаверин и путресцин.



Декарбоксилирование дикарбоновых, гидрокси- и серусодержащих аминокислот даёт гетерофункциональные продукты. Так, декарбоксилирование глутаминовой кислоты приводит к образованию   
*γ-*аминомасляной кислоты (ГАМК), которую рассматривают как природный транквилизатор.



В результате декарбоксилирования аспарагиновой кислоты образуется β-аланин:



При декарбоксилировании серина образуется коламин:



а цистеина − цистеамин:



В настоящее время в животных тканях установлено декарбоксилирование следующих аминокислот и их производных: тирозина, триптофана, 5-окситриптофана, валина, серина, гистидина, глутаминовой и γ-оксиглутаминовой кислот, 3,4-диоксифенилаланина, цистеина, аргинина, орнитина, S-аденозилметионина и α-амино-малоновой кислоты. Растения и микроорганизмы способны осуществлять декарбоксилирование и некоторых других аминокислот.

**1.6. Химические свойства аминов**

В молекулах предельных моноаминов можно выделить основный нуклеофильный[[3]](#footnote-3) реакционный центр на атоме азота, NH-кислотный центр и электрофильный центр на атоме углерода:



**1.6.1. Кислотно-основные свойства**

Кислотные свойства у аминов практически не проявляются. Донорами протонов они могут быть в реакциях с очень сильными основаниями (например, магнийорганическими соединениями) или с щелочными металлами:

2RNH2 + 2Li = 2RNH−Li+ + H2

Оснóвные свойства аминов обусловлены наличием свободной пары электронов на атоме азота. Присоединяя протон, он проявляет себя как основание Брёнстеда и переходит в сопряжённую кислоту:



Если пара электронов азота атакует атом углерода, несущий частичный или целый положительный заряд, то реакцию можно рассматривать как кислотно-основную в терминах электронной теории Льюиса, а амин − основанием Льюиса. В этом случае атом азота может рассматриваться и как **нуклеофил**.



В водных растворах основность аминов определяется лёгкостью, с которой амин отщепляет протон от воды. Действительно, процесс взаимодействия амина с водой можно представить как образование гидратной формы, которая частично изомеризуется в гидроксид, диссоциирующий на ионы:

RNH2 + H2O ⇄ RNH2⋅H2O ⇄ [RNH3]OH  [RNH3]+ + OH−

В целом процесс является обратимым и характеризуется константой равновесия, которая называется константой основности ():



Для каждого амина характерно определённое значение . Увеличение  означает повышение основности амина. Например:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Основание | NH3 | C2H5NH2 | (C2H5)2NH | (C2H5)3N |
|  | 1,8⋅10−5 | 5,1⋅10−4 | 1,0⋅10−3 | 5,6⋅10−4 |

Как видно, замена атомов водорода аммиака на алкильные радикалы увеличивает основность амина. Это согласуется с электронодонорной природой алкильных групп, стабилизирующих сопряжённую кислоту амина (R3NH+).

Однако в водном растворе триэтиламин обладает несколько меньшей основностью, чем диэтиламин. Это связано с пространственным эффектом: алкильные группы затрудняют образование гидратной формы. По этой же причине вторичные амины с разветвлёнными заместителями также проявляют пониженную основность.

Четвертичные амины являются сильными основаниями: они не образуют гидратных форм, а диссоциируют практически полностью.

При растворении амина в воде в растворе появляется некоторый избыток гидроксид-ионов, в результате чего лакмус окрашивает раствор в синий цвет, а фенолфталеин − в малиновый.

Вторичные амины, за счёт электронодонорного эффекта радика-лов, дают более щелочную реакцию водных растворов, чем первичные амины и аммиак.

Реакция среды растворов анилина близка к нейтральной, так как бензольное кольцо (электроноакцептор) существенно снижает оснóвные свойства азота.

**1.6.2. Образование солей**

Амины с кислотами дают соли:

RNH2 + HCl  [RNH3]+Cl−,

которые под действием сильного основания вновь образуют свободные амины:

[RNH3]Cl + NaOH  RNH2 + NaCl + H2O

Алкиламмониевые соли можно рассматривать как производные катиона аммония (NH4+), в котором атомы водорода замещены углеводородными радикалами.

Алифатические амины образуют соли даже со слабой угольной кислотой:

RNH2 + H2O + CO2  [RNH3]+HCO3−

Анилин образует соли только с сильными кислотами:



Трифениламин солей не образует даже с сильными кислотами.

Присоединение алкилгалогенидов к третичным аминам приводит к получению четвертичных солей аммония:

(CH3)3N + CH3I = [(CH3)4N]+I−

иодид тетраметиламмония

Эти соединения представляют собой, как правило, кристал-лические вещества, которые хорошо растворимы в воде и в водных растворах практически полностью диссоциированы. При действии щёлочи регенерации третичного амина не происходит.

Гидроксиды четвертичных аммонийных оснований получают, действуя на четвертичные алкилгалогениды влажным гидроксидом серебра:

[(CH3)4N]+I− + AgOH = [(CH3)4N]+OH− + AgI

Следует отметить, что молекула, содержащая катион тетраалкиламмония, не может «выворачиваться», как это имело место у аминов, т.к. свободная пара электронов атома азота участвует в образовании координационной ковалентной связи и поэтому не способна «перейти» с одной «стороны» атома азота на другую. Такие молекулы, если они содержат четыре разных заместителя у атома азота, обладают **хиральностью[[4]](#footnote-4)** и могут быть разделены на **энантиомеры[[5]](#footnote-5)**.

При нагревании гидроксиды четвертичных аммонийных оснований разлагаются. Так, гидроксид тетраметиламмония при нагревании распадается на [триметиламин](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/4566.html) и [метиловый спирт](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2582.html):



При нагревании четвертичных [оснований](http://www.xumuk.ru/bse/1935.html), содержащих высшие [алкилы](http://www.xumuk.ru/bse/98.html), образуется не [спирт](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/4176.html), а соответствующий [этиленовый углеводород](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/5431.html) и [вода](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/786.html):



Эта [реакция](http://www.xumuk.ru/bse/2325.html) оказалась очень полезной при исследовании сложных циклических [аминов](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/213.html), к которым относятся, например, многие природные [алкалоиды](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/119.html).

**1.6.3. Реакции нуклеофильного центра**

**1.6.3.1. N-алкилирование аминов**

Эта реакция используется для получения вторичных и третичных аминов, а также четвертичных аммонийных солей. Для алкилирования аминов применяются многочисленные электрофильные реагенты, например, алкилгалогениды:





Этот метод позволяет алкилировать как алифатические, так и ароматические амины.

Биологическое алкилирование (метилирование) часто осуществляется при участии S-метилсульфониевых солей. Универсальным донором метильных групп в организме человека является   
**S-аденозилметионин (SAM)**, который представляет собой молекулу АТФ, в которой остаток фосфорной кислоты замещён на аминокислоту метионин:



С его участием происходит метилирование аминов и других биологически важных соединений.

**1.6.3.2. N-ацилирование аминов**

Ацилирование аминов проводят обычно ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот. Первичные и вторичные амины дают N-замещённые амиды:



Например:



Третичные амины в реакции ацилирования не вступают, поскольку в этом случае аминогруппа не содержит атомов водорода. При взаимодействии с хлорангидридами кислот они образуют четвертичные аммонийные соли:



Ацилированием анилина и его производных получают ацетанилиды:



Ацетанилид был первым производным анилина, у которого обнаружили болеутоляющие и жаропонижающие свойства. Он был синтезирован в 1886 г. и в том же году был введён в медицинскую практику под названием **антифебрин**. В промышленности ацетанилид применяется в качестве промежуточного продукта при синтезе ряда лекарственных веществ и красителей. Интерес для медицины представляет пара-этоксиацетанилид − производное ацетанилида, содержащее этоксигруппу в пара-положении бензольного кольца:



Этот жаропонижающий препарат известен как **фенацетин**.

**1.6.3.3. Реакции присоединения-отщепления (АN-Е)**

Амины могут взаимодействовать и с карбонильными соединениями (альдегидами и кетонами). Здесь они также выступают в качестве нуклеофильных реагентов:



Образующиеся в результате нуклеофильной атаки геминальные аминоспирты неустойчивы и стабилизируются путём отщепления воды. Конечными продуктами являются имины, называемые также **основаниями Шиффа**.

|  |  |
| --- | --- |
| **Хуго Йозеф** **Шифф** ([1834](https://ru.wikipedia.org/wiki/1834) − [1915](https://ru.wikipedia.org/wiki/1915)) − итальянский химик. В 1857 г. окончил Гёттингенский университет. В 1857-1863 гг. работал в Бернском университете (Швейцария), в 1876-1879 гг. − профессор Туринского университета.  https://upload.wikimedia.org/wikipedia/ru/0/02/Hugo_Schiff.jpg | Основные исследовательские работы относятся к органической химии.  В 1857 г. получил тионилхлорид.  В 1864 г. открыл продукты конденсации альдегидов с анилином и другими аминами − азометины, позднее названные *основаниями Шиффа*.  Предложил (1866) качественную реакцию на альдегиды с фуксинсернистой кислотой (реакция Шиффа), а также на фурфурол.  В 1873 г. синтезировал дигалловую кислоту. |

**1.6.4. Реакции окисления-восстановления**

Амины легко окисляются. Окислителями могут быть пероксид водорода (H2O2), надкислоты (R–CO–O–OH), соединения марганца (KMnO4, MnO2) и др. Процесс окисления аминов сложен и включает в себя несколько стадий:



Конечными продуктами окисления первичных алифатических аминов являются нитросоединения.

В организме человека окисление биогенных аминов протекает с участием флавинадениндинуклеотида (ФАД), катализируется аминооксидазой и является одним из способов их инактивации. Данный процесс включает в себя стадию дегидрирования (образование имина) и заканчивается образованием аммиака:



В данном случае окисляется не атом азота, а соседний с ним атом углерода, поэтому процесс правильнее называть **окислительным   
дезаминированием**.

При окислении анилина образуется смесь хинонов и их производных.

Непредельные и ароматические амины могут восстанавливаться водородом. Гидрированием анилина в промышленных условиях получают циклогексиламин, который используют в качестве инсектицида:



**1.6.5. Реакции с азотистой кислотой**

Азотистая кислота реагирует со всеми классами аминов. Полученные продукты зависят от природы и строения амина.

Первичные алифатические и ароматические амины реагируют с азотистой кислотой с образованием солей диазония [R − N ≡ N]+. Алифатические диазониевые соли неустойчивы и даже при низких температурах разлагаются с выделением азота и образованием сложной смеси продуктов, в частности, спиртов:

R − NH2 + HNO2  R − OH + N2 + H2O

Реакция не имеет синтетического значения, однако используется в аналитической химии для количественного определения аминов, аминокислот и белков: объём выделившегося азота измеряют в газовой бюретке и рассчитывают содержание аминогрупп в анализируемом веществе.

Арилдиазониевые соли более устойчивы, особенно при низких температурах (близких к 00С). При нагревании они разлагаются с образованием фенола:



С замещёнными бензолами (фенолом, анилином) они вступают в реакцию азосочетания, которую используют при производстве красителей и для идентификации ароматических аминов.



Вторичные амины с азотистой кислотой образуют нитрозамины. Это вполне устойчивые соединения.





В кислой среде происходит перегруппировка: нитрозогруппа перемещается в пара-положение бензольного кольца:



Нитрозамины токсичны, некоторые из них являются канцерогенами, например:



Таким образом, неорганические нитриты, которые в течение долгого времени использовались при консервировании пищевых продуктов, а также в мясной промышленности, оказались химическими   
**мутагенами[[6]](#footnote-6)**. Их действие заключается в образовании азотистой кислоты, что, в свою очередь, приводит к появлению N-нитрозаминов.

ОТ АМИНОВ К КРАСИТЕЛЯМ

|  |  |
| --- | --- |
| **Николай Николаевич Зинин** ([1812](https://ru.wikipedia.org/wiki/1812_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) − [1880](https://ru.wikipedia.org/wiki/1880_%D0%B3%D0%BE%D0%B4)) − русский [химик-органик](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F), академик [Петербургской академии наук](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA), первый президент Русского химического общества ([1868](https://ru.wikipedia.org/wiki/1868) − [1877](https://ru.wikipedia.org/wiki/1877)).  Zinin Nikolay.jpg | В [1842](https://ru.wikipedia.org/wiki/1842) г. открыл реакцию восстановления ароматических нитропроизводных в ароматические амины действием [сульфида аммония](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B8%D0%B4_%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F). С этого момента анилин можно было получать в промышленном масштабе.  В [1845](https://ru.wikipedia.org/wiki/1845) г. открыл бензидиновую перегруппировку − перегруппировку гидразобензола под действием кислот, а также показал, что амины − это основания, способные образовывать соли с различными кислотами.  В [1854](https://ru.wikipedia.org/wiki/1854) − [1855](https://ru.wikipedia.org/wiki/1855) г. описал открытые им уреиды (производные мочевины), синтезировал искусственное горчичное масло (аллиловый эфир изотиоциановой кислоты) и исследовал его взаимодействие с аминами с образованием соответствующих [тиомочевин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D0%B0). |

|  |  |
| --- | --- |
| **Иоганн Петер Грисс** ([1829](https://ru.wikipedia.org/wiki/1829_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) − [1888](https://ru.wikipedia.org/wiki/1888_%D0%B3%D0%BE%D0%B4)) − немецкий химик-органик. | В [1857 г.](https://ru.wikipedia.org/wiki/1857_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) впервые получил [диазосоединения](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F).  В [1858 г.](https://ru.wikipedia.org/wiki/1858_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) открыл [реакцию диазотирования](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5), впервые получил [азокрасители](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B7%D0%BE%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B8), исследовал ряд соединений, имеющих важное научное и промышленное значение (в [1866](https://ru.wikipedia.org/wiki/1866) − [краситель](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C) [анилиновый жёлтый](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B9_%D0%B6%D1%91%D0%BB%D1%82%D1%8B%D0%B9&action=edit&redlink=1), в [1867](https://ru.wikipedia.org/wiki/1867) − [фенилендиамины](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B), в [1876](https://ru.wikipedia.org/wiki/1876) − [оксиазобензол](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9E%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%BB&action=edit&redlink=1) и др.).  В [1872 г.](https://ru.wikipedia.org/wiki/1872_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) изучил реакцию [алкилирования](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%BA%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) [ароматических](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%8B) [аминокислот](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B). |

Наконец, третичные амины с разбавленной HNO2 образуют неустойчивые соли азотистой кислоты:



При нитрозировании в жёстких условиях происходит отщепление одного из радикалов и образуется вторичный нитрозамин:



Третичные ароматические амины с азотистой кислотой образуют п-нитрозосоединения:



Пара*-*нитрозо-N,N-диметиланилин обладает аллергенными и канцерогенными свойствами, а также вызывает дерматит.

**1.6.6. Реакции электрофильного замещения (SE)**

Эти реакции характерны для ароматических аминов. Аминогруппа, являясь сильным электронодонорным заместителем, активирует бензольное ядро. Так, бромирование анилина легко осуществляется действием бромной воды:



Нагревание анилина с концентрированной серной кислотой приводит к образованию **сульфаниловой кислоты**, являющейся базовым соединением для синтеза многочисленных **сульфаниламидных** (сульфамидных) лекарственных препаратов и ряда красителей:



Сульфамидные препараты обладают широким спектром противомикробного действия. Они активны в отношении патогенных кокков, кишечной палочки, холерного вибриона, а также возбудителей сибирской язвы, дифтерии и чумы. Простейшим лекарственным веществом этой группы препаратов является сам **сульфаниламид**   
(пара-аминобензолсульфамид), известный под названием **белого стрептоцида**:



Механизм действия стрептоцида объясняется конкурентным антагонизмом с [пара-аминобензойной кислотой](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%B0-%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0) (ПАБК),



фрагмент которой входит в состав фолиевой (от лат. *folium* − лист) [кислоты](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0), необходимой для построения полинуклеотидов:



Действительно, обладая сходными строением и размерами с молекулой ПАБК, стрептоцид включается в метаболизм вместо неё, в результате чего образуется псевдофолиевая кислота:



ОТ КРАСИТЕЛЕЙ К ЛЕКАРСТВАМ

|  |  |
| --- | --- |
| **Герхард Йоханнес Пауль До́магк** ([1895](https://ru.wikipedia.org/wiki/1895) − [1964](https://ru.wikipedia.org/wiki/1964)) − немецкий [патолог](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3) и [бактериолог](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3), лауреат [Нобелевской премии по физиологии и медицине](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_%D0%B8_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B5) за [1939 г.](https://ru.wikipedia.org/wiki/1939_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) | В 1927 г. германский химический концерн «И. Г. Фарбениндустри» пригласил Домагка на должность директора экспериментальной научно-исследовательской лаборатории патологии и бактериологии в Вупперталь-Эльберфельде. Именно эта компания производила красный краситель пронтозил, который в руках Домагка показал противобактериальную активность − уничтожал стрептококки. Как выяснилось впоследствии, пронтозил гидролизуется в организме человека, образуя сульфаниламид.  Дальнейшее введение соединений группы сульфаниламидов в практику лечения знаменовало собой переворот в химиотерапии бактериальных инфекций. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Исаак Яковлевич Постовский** ([1898](https://ru.wikipedia.org/wiki/1898) − [1980](https://ru.wikipedia.org/wiki/1980)) − советский химик-органик. Профессор (1933). [Заслуженный деятель науки и техники РСФСР](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B0%D1%81%D0%BB%D1%83%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B4%D0%B5%D1%8F%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B8_%D0%B8_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%D0%A0%D0%A1%D0%A4%D0%A1%D0%A0) (1959). Действительный член [АН СССР](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%9D_%D0%A1%D0%A1%D0%A1%D0%A0) (1970). Дважды лауреат Сталинской премии (1946 и 1952) и Государственной премии СССР (1962 и 1963). | В 1935 г. открыл первый отечественный высокоактивный сульфамидный препарат − сульфидин.  Во время Великой Отечественной войны с группой сотрудников участвовал в организации промышленного производства сульфамидных препаратов. Для лечения длительно незаживающих ран им была создана «паста Постовского» − комбинация сульфамидных препаратов с бентонитовой глиной.  Участвовал в создании противотуберкулёзного препарата ряда изоникотиновой кислоты «Ларусан» и препарата для лечения тяжёлых профессиональных заболеваний «Сукцимер», который является антидотом ртути, свинца и мышьяка. |

Дефицит фолиевой кислоты нарушает нормальный ход ряда биохимических процессов у болезнотворных бактерий, что заканчивается их гибелью. Такое действие называют **антиметаболическим.**

На основе пара-аминобензолсульфамида впоследствии была синтезирована целая группа препаратов, обладающих высокой антибактериальной активностью (норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, этазол, сульфапиридазин, сульфадиметоксин и др.). Общая формула этих препаратов:



где Х − как правило, гетероциклическое соединение.

**ГЛАВА 2**

**БИОГЕННЫЕ АМИНЫ**

**И ИХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Биогенные амины можно условно разделить на несколько семейств: **аминоспирты** (коламин и холин), **катехоламины** (адреналин, норадреналин и дофамин), **диамины** (путресцин и кадаверин), **полиамины** (спермин, спермидин), **имидазолилалкиламины** (гистамин), **фенилалкиламины** (мескалин и тирамин), **индолилалкиламины** (триптамин и серотонин).

**2.1. Аминоспирты**

Это гетерофункциональные соединения, которые можно рассматривать как производные спиртов, содержащие в радикале аминогруппу. Естественно, устойчивы только те аминоспирты, которые содержат амино- и гидроксильную группу у разных атомов углерода (негеминальные). Простейший аминоспирт 2-аминоэтанол (этаноламин) имеет также тривиальное название − **коламин**.

ОН − СН2 − СН2 − NH2

2-аминоэтанол (этаноламин)

В живых организмах образуется при декарбоксилировании аминокислоты серин (см. стр. 11), представляет собой маслянистую жидкость, которая смешивается с водой во всех соотношениях и имеет слабый аминный запах. При полноценном белковом питании присутствует в незначительном количестве в организме человека и животных. Основные пути метаболизма коламина связаны либо с образованием холина и его производных (например, ацетилхолина), либо с синтезом фосфатидов − фосфатидилколаминов и фосфатидилхолинов:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Фосфатидилколамин  (коламинкефалин) | фосфатидилхолин  (лецитин) |

Фрагмент коламина входит в структуру **димедрола** − противоаллергического и снотворного средства:



В фармацевтической промышленности коламин также используется для синтеза **таурина** (глазные капли).

Важное промышленное и медико-биологическое значение имеют **диэтаноламин** и **триэтаноламин**:



Эти соединения не образуются в живых системах, их получают синтетическим путём и используют в качестве исходных веществ для получения ряда ценных продуктов. Так, действие РСl5 приводит к замещению гидроксильной группы на галоген, в результате чего образуются соединения, относящиеся к группе **азотистых ипритов** − веществ общей формулы:



Они разрушают живые ткани. В основе их физиологического действия лежит способность алкилировать гетероциклические основания ДНК (в особенности, аденин), что приводит к образованию «сшивок» в двухцепочечной [молекуле](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B0) ДНК, невозможности «расплетания» спирали ДНК и, как следствие, к ингибированию [биосинтеза](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7) новой ДНК[[7]](#footnote-7).

Однако впоследствии некоторые из азотистых ипритов нашли совершенно иное применение: они были исторически первыми алкилирующими агентами, использовавшимися в [медицине](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0), и первыми примерами современной химиотерапии злокачественных опухолей. Действительно, клетка, не способная ни поделиться, ни отреставрировать повреждённую ДНК, запускает механизм [**апоптоза**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%B7) (программируемой клеточной смерти). На макроуровне это приводит к [некрозу](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B7) [злокачественной](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D1%8C) [опухоли](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D1%8C) и [ремиссии](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F) [онкологического](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F) [заболевания](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5).

Так, группировка (СlCH2CH2)2N входит в состав молекулы **сарколизина** и других противораковых препаратов:



сарколизин

Интересной возможностью является использование триэтаноламина для синтеза **силатранов,** которые проявляют высокую биологическую активность:



Триэтаноламин также входит в состав эмульгаторов, используемых в косметических средствах.

При исчерпывающем N-метилировании коламина образуется холин. В организме это процесс осуществляется при участии SAM (см. стр. 16):



Холин (от греч. *choly* − жёлчь) − вещество, играющее важную роль в регулировании обмена веществ в живом организме. Он является важнейшей составной частью фосфолипидов − лецитинов, вследствие чего рассматривается как витаминоподобное вещество, регулирующее жировой обмен.

Важное медико-биологическое и фармацевтическое значение имеют многие производные холина. Так, в результате окисления холина in vivo образуется биполярный ион **бетаин**, который служит источником метильных групп в реакциях трансметилирования:



Продуктом внутримолекулярной дегидратации холина является **нейрин**. Он образуется при гниении белков и обладает высокой токсичностью:



Наибольший интерес представляет сложный эфир холина и   
уксусной кислоты − **ацетилхолин**, который образуется в организме при ацетилировании холина с помощью ацетилкофермента А:



Ацетилхолин − первый открытый нейротрансмиттер и самый распространённый в организме [нейромедиатор](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80), осуществляющий [нервно-мышечную передачу](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BD%D0%BE-%D0%BC%D1%8B%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%87%D0%B0). Как медиатор ЦНС, он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие − тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина приводят к грубому нарушению функций мозга. Недостаток его во многом определяет клиническую картину такого опасного нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера.

Ацетилхолин играет важную роль в засыпании и пробуждении. Пробуждение происходит при увеличении активности холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга и стволе головного мозга.

Ацетилхолин также связан с функциями обучения и памяти. Активная когнитивная деятельность, например, при внимательном изучении важного материала, приводит к повышенному синтезу ацетилхолина.

Продолжительное интеллектуальное бездействие мозга стимулирует разрушение нейромедиатора специальным ферментом − **ацетилхолинэстеразой**. При ингибировании ацетилхолинэстеразы ацетилхолин накапливается в организме, что приводит к непрерывной передаче нервных импульсов и соответственно непрерывному сокращению мышечной ткани. На этом основано действие **инсектицидов** (химических средств уничтожения насекомых) и нервно паралитических ядов − **зарина**, **табуна** − фосфорорганических соединений, которые, реагируя с остатком серина, содержащимся в активном центре ацетилхолинэстеразы, ингибируют действие этого фермента.



Помимо передачи сигналов, ацетилхолин участвует в замедлении [сердечных сокращений](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B5%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1), расширении [периферических кровеносных сосудов](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D1%8B&action=edit&redlink=1) и понижении [артериального давления](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), усилении [перистальтики](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0) [желудка](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D0%BA) и [кишечника](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA), сокращении [мускулатуры бронхов](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D1%83%D1%81%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%BE%D0%B2&action=edit&redlink=1), усилении [секреции](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BA%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%8F_(%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F)) [пищеварительных](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B&action=edit&redlink=1), [бронхиальных](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%91%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B&action=edit&redlink=1), [потовых](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B) и [слёзных желёз](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BB%D1%91%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D1%8B) и ряде других жизненно-важных процессов.

В медицинской практике используется ряд производных холина.



Ацетилхолинхлорид применяется в качестве сосудорасширяющего средства. Карбамоилхолинхлорид (карбахолин) − холинуретан, сложный эфир холина и карбаминовой кислоты, не гидролизуется холинэстеразой и поэтому активнее холина и обладает более продолжительным действием. Сукцинилхолиндииодид (дитилин) − сложный эфир холина и янтарной кислоты − оказывает мышечно-расслабляющий эффект.

Некоторые центральнодействующие антагонисты ацетилхолина являются психотропными препаратами (например, атропин[[8]](#footnote-8)). Передозировка антагонистов ацетилхолина может вызвать нарушения высшей нервной деятельности (оказывать галлюциногенный эффект и др.).

ОТ «ФАРМЫ» К ФИЗИОЛОГИИ

|  |  |
| --- | --- |
| [**Томас Рентон Эллиотт**](http://munksroll.rcplondon.ac.uk/Biography/Details/1433)  (1877 − 1961) − британский врач, физиолог, преподаватель. | Интересовался работой вегетативной нервной системы и участием в ней адреналина. Сформулировал концепцию химической передачи нервных импульсов, предвосхитив первый поток работ по нейромедиаторам почти на четверть века.  Впервые высказал революционную мысль: от нейрона к нейрону сигналы передаются химическим способом. А конкретно − при помощи [*адреналина*](https://ru.wikipedia.org/wiki/Адреналин) (позже установили, что главными нейромедиаторами адренергической системы являются предшественники адреналина норадреналин и дофамин). |

|  |  |
| --- | --- |
| Сэр **Генри Халлет Дейл** ([1875](https://ru.wikipedia.org/wiki/1875) − [1968](https://ru.wikipedia.org/wiki/1968)) − [английский](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D1%8F) [нейробиолог](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3), лауреат [Нобелевской премии по физиологии и медицине](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_%D0%B8%D0%BB%D0%B8_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B5) в [1936 г](https://ru.wikipedia.org/wiki/1936_%D0%B3%D0%BE%D0%B4) (совместно с Отто Лёви). | Г. Дейл начал работу в фармацевтической компании «Баррог Уэлкам энд компани», где занялся фармакологией спорыньи − гриба, поражающего рожь и другие хлебные злаки. Работая над спорыньей, Дейл в 1910 г. открыл гистамин, а в 1914-м опубликовал обширный обзор по физиологии другого полученного из спорыньи вещества − ацетилхолина, в котором отметил, что его физиологическое действие очень похоже на электрическую стимуляцию нервных волокон.  Окончательно это доказал Отто Лёви, с которым Дейл разделил Нобелевскую премию 1936 г.  Вероятно, это была одна из первых премий, полученная благодаря исследованиям фармкомпаний. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Отто** **Лёви** (1873 − 1961) − австрийский физиолог и фармаколог, профессор (1904), лауреат Нобелевской премии (1936). | В 1921 г. О. Лёви установил, что при раздражении сердечной ветви блуждающего нерва изолированного сердца лягушки, перфузируемого раствором Рингера, в перфузате появляется вещество, тормозящее деятельность сердца. В дальнейшем было показано, что это вещество разрушается ферментом холинэстеразой и по ряду других свойств идентично ацетилхолину.  Эти факты явились первым доказательством участия химических веществ в передаче нервных импульсов. Они послужили основой для общепринятой в настоящее время теории химической передачи нервного возбуждения.  За это открытие в 1936 г. О. Лёви (совместно с Г. Дейлом) был удостоен Нобелевской премии. |

**Ситуационная задача №1**

Каковы причины формирования зависимости от курения табака?

**Ответ**

Ответить на это вопрос однозначно довольно затруднительно, так как процессы, происходящие в организме при курении табака весьма разнообразны и во многом индивидуальны. Главных причин, на наш взгляд, две: химическая и психологическая. Обе связаны с тем, что табачный дым содержит [алкалоид](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B8%D0%B4) [**никотин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD), который в ЦНС является **агонистом[[9]](#footnote-9)** ацетилхолина:



Хотя при курении бо́льшая часть никотина [пиролизуется](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7), и в организм попадают азот, угарный газ и цианиды − смолы, вызывающие рак и гангрену (дальше выводы делайте сами), но даже оставшейся небольшой дозы никотина достаточно для вызывания соматических и психологических эффектов, а также для формирования [химической зависимости](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%B7%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%81%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C).

Химическая зависимость вызывается тем, что попадая в головной мозг, никотин активизирует рецепторы ацетилхолина, то есть является [*холиномиметическим*](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8&action=edit&redlink=1)[*агентом*](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D1%82_(%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F)&action=edit&redlink=1). В результате создаётся эффект переизбытка ацетилхолина и нейроны головного мозга снижают его производство. Когда собственный запас ацетилхолина сокращается, а его синтез в организме приостановлен, то курильщик, выкуривая очередную сигарету, компенсирует недостаток ацетилхолина новой порцией никотина. Таким образом, у курящего человека функции ацетилхолина частично переданы никотину.

В итоге, чтобы избавиться от химической зависимости от никотина, достаточно не тянуться за очередной сигаретой, а некоторое время перетерпеть, пока организм сам начнёт вырабатывать ацетилхолин в необходимом количестве.

Психологическая зависимость объясняется, в основном, двумя факторами: курение табака успокаивает нервную систему и стимулирует умственную деятельность. Некоторые из авторов пособия являлись курильщиками с длительным стажем, поэтому на основании своего жизненного опыта с уверенностью заявляют: ЭТО НЕПРАВДА!

Действительно, никотин, являясь агонистом ацетилхолина, который в ЦНС отвечает за регулирование режима сна и бодрствования, оказывает влияние на эти процессы.

Однако это влияние носит кратковременный характер и вскоре сопровождается усталостью, раздражительностью и сонливостью. Таким образом, эффект от курения табака не способствует качественному решению возникающих проблем и приводит лишь к ухудшению самочувствия. Разрешать проблемы следует иными способами, а от пагубной привычки следует отказаться и, чем раньше, тем лучше, так как для очищения организма от шлаков, вызванных курением, требуется немалое время.

**2.2. Катехоламины**

Производные этаноламина, связанные с пирокатехином (орто-дигидроксибензол), называются **катехоламины.** Наиболее известные катехоламины − **дофамин, норадреналин, адреналин** − биогенные амины, продукты метаболизма аминокислоты тирозин.

Катехоламины выполняют функции гормонов и нейромедиаторов, они мобилизуют организм на осуществление активной мозговой и мышечной деятельности. Адреналин является гормоном мозгового слоя надпочечников, норадреналин и дофамин − его химическими предшественниками.





Дофамин-гормон вырабатывается мозговым веществом надпочечников, а дофамин-нейромедиатор − областью среднего мозга, называемой «чёрным телом». **Дофамин-**гормон улучшает доставку кислорода, увеличивает силу сердечных сокращений, усиливает работу почек, влияет на двигательную активность.

**Дофамин-нейромедиатор** считается ответственным за продуцирование чувств удовольствия **и за** принятие человеком решений. Известно, что среди людей с нарушением синтеза/транспорта дофамина многие испытывают затруднения с выбором действий. Это связывают с тем, что дофамин отвечает за «чувство награды», которое зачастую позволяет принять решение, обдумывая то или иное действие ещё на подсознательном уровне.

Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Таким образом, недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью, например, болезни Паркинсона. Люди, страдающие шизофренией, имеют повышенную дофаминергическую активность в некоторых структурах мозга и пониженную дофаминергическую активность в мезокортикальном пути и префронтальной коре.

Многие наркотики увеличивают выработку и высвобождение дофамина в мозге в 5-10 раз, что позволяет людям, которые их употребляют, получать чувство удовольствия искусственным образом. Так, амфетамин напрямую стимулирует выброс дофамина, воздействуя на механизм его транспортировки. Другие наркотики, например, кокаин и некоторые другие психостимуляторы, блокируют естественные механизмы обратного захвата дофамина, увеличивая его концентрацию в синаптическом пространстве. Если пациент продолжает перестимулировать свою «систему поощрения», постепенно мозг адаптируется к искусственно повышаемому уровню дофамина, производя меньше медиатора и снижая количество рецепторов в «системе поощрения», что является одним из факторов, побуждающих наркомана увеличивать дозу для получения прежнего эффекта. Дальнейшее развитие химической толерантности может постепенно привести к метаболическим нарушениям в головном мозге.

**Адреналин** образуется в надпочечниках и является гормоном, реализующим реакции типа «бей или беги». Его секреция резко повышается при стрессовых состояниях, пограничных ситуациях, ощущении опасности, при тревоге, страхе, при травмах, ожогах и шоковых состояниях.

Адреналин усиливает и учащает сердцебиение, вызывает сужение сосудов мускулатуры, брюшной полости, слизистых оболочек, расслабляет мускулатуру кишечника, расширяет зрачки. Основная задача адреналина − адаптировать организм к стрессовой ситуации. При продолжительном воздействии адреналина отмечается увеличение размеров миокарда и скелетных мышц. Вместе с тем длительное воздействие высоких концентраций адреналина приводит к усиленному белковому обмену, уменьшению мышечной массы и силы, похуданию и истощению. Это объясняет исхудание и истощение при **дистрессе** (стрессе, превышающем адаптационные возможности организма). Адреналин также повышает кровяное давление, в связи с чем стрессы могут способствовать стойкому повышенному давлению и заболеванию сердечно-сосудистой системы.

ОТ ФИЗИОЛОГИИ К БИОФИЗИКЕ

|  |  |
| --- | --- |
| **Эрл Уилбур Сазерленд-младший** ([1915](https://ru.wikipedia.org/wiki/1915) − [1974](https://ru.wikipedia.org/wiki/1974)) − [американский](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%A8%D0%90) [физиолог](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3), лауреат [Нобелевской премии по физиологии и медицине](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_%D0%B8%D0%BB%D0%B8_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B5) в [1971 г](https://ru.wikipedia.org/wiki/1971_%D0%B3%D0%BE%D0%B4). Член [Национальной академии наук США](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA_%D0%A1%D0%A8%D0%90) (1966).  F:\users\Гокжаев\новые пособия\Амины\Эрл_Уилбур_Сазерленд.jpg | Всю жизнь изучал химические сигналы, которые происходят в жировых и мышечных клетках в ответ на реакцию с гормонами.  Исследуя механизм действия гормональных и лекарственных веществ на организм, установил, что связь между гормоном и тканевым углеводным обменом осуществляет низкомолекулярное вещество − циклическая аденозинмонофосфорная кислота (ц-АМФ).  Позднее была установлена роль  ц-АМФ и других циклических нуклеотидов в качестве посредника между гормонами и другими процессами промежуточного обмена, что позволило сформулировать новый биологический принцип − общий механизм действия многих гормонов.  В 1971 г. «за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов» получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Пол Грингард** (1925 − [2019](https://ru.wikipedia.org/wiki/2019_%D0%B3%D0%BE%D0%B4)) − [американский](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%A8%D0%90) учёный, [нейробиолог](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F), лауреат [Нобелевской премии по физиологии или медицине](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_%D0%B8%D0%BB%D0%B8_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B5) [2000 года](https://ru.wikipedia.org/wiki/2000_%D0%B3%D0%BE%D0%B4). Профессор [Рокфеллеровского университета](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%BE%D0%BA%D1%84%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%83%D0%BD%D0%B8%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82). Член [Национальной академии наук США](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA_%D0%A1%D0%A8%D0%90) (1978).  https://indicator.ru/thumb/680x0/filters:quality(75):no_upscale()/imgs/2019/08/05/10/3481875/ef6f0add5e185fff20e063fddb5c77ec1b410d26.jpg | Ученик Э. Сазерленда-младшего. Известен своими работами по молекулярной биологии и клеточной функции [нейронов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BD).  Практически всю свою жизнь посвятил изучению дофамина и его влияния на клетки мозга.  Учёный доказал, что электрическая и химическая реакция работают только совместно.  Его труды легли в основу разработки многих антипсихотических лекарственных препаратов, которые модулируют силу химических сигналов в человеческом мозге.  П. Грингард внёс существенный вклад в развитие терапии болезни Паркинсона, шизофрении, биполярного расстройства и наркозависимости. |

Адреналин часто применяют в качестве кровоостанавливающего средства. Получают его из надпочечников на мясокомбинатах, а также синтетически из пирокатехина. Интересно, что лишь левовращающий (природный) адреналин обладает биологической активностью, тогда как правовращающий биологически неактивен.

Содержание норадреналина также повышается при стрессе, шоке, травмах, тревоге, страхе, нервном напряжении. В отличие от адреналина, основное действие норадреналина заключается исключительно в сужении сосудов и повышении артериального давления. Сосудосуживающий эффект норадреналина выше, хотя продолжительность его действия короче.

И адреналин, и норадреналин способны вызывать тремор − дрожание конечностей, подбородка. Особенно ясно эта реакция проявляется у детей возраста 2-5 лет, при наступлении стрессовой ситуации. Непосредственно после определения ситуации как стрессовой, гипоталамус выделяет в кровь кортикотропин (адренокортикотропный гормон), который, достигнув надпочечников, побуждает синтез норадреналина и адреналина.

**2.3. Полиамины**

Группа биогенных ди- и полиаминов, образующихся, в основном, при частичном разложении белка и декарбоксилировании аминокислот умерших организмов называется птомаинами (от греч. *ptoma* − мёртвое тело, труп). Основные птомаины − это [**путресцин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%BD) и [**кадаверин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD), а также [**спермидин**](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1), [**спермин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B8%D0%BD) и [**нейрин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%B8%D0%BD). Все они являются жидкостями и имеют характерный отвратительный трупный запах.

Действительно, путресцин (от лат. *putrescere* − разлагающийся, гниющий) был впервые найден в гное, а кадаверин (от лат. *cadaverosus* − трупный), − в разлагающихся трупах. В этой связи их объединяли в некое гипотетическое вещество, называемое «трупным ядом». Впоследствии было доказано, что токсичность их относительно невелика (около 2000 мг/кг), поэтому:

*Смерть от трупного яда невозможна!*

Действительно, обладая оснóвными свойствами, кадаверин и путресцин обезвреживаются в кислой среде, в частности, под воздействием желудочного сока. При попадании в кровь они инактивируются в печени. Таким образом, организм прекрасно справляется с трупным ядом и в настоящее время считается, что случаи отравления при контакте с умершими организмами были вызваны не биогенными аминами, а бактериальной инфекцией.

Кадаверин и путресцин в малых дозах обнаружены в растениях и некоторых пищевых продуктах. Например, не так давно было установлено содержание трупного яда в пиве. Биогенные амины, выделенные из напитка (кадаверин, путресцин, гистамин и тирамин)[[10]](#footnote-10), вероятно, попадают в него из солода.

**Ситуационная задача №2**

Коренные жители Крайнего Севера готовят блюда национальной кухни, используя сырое мясо, которое закапывают в песок на несколько недель или месяцев, а затем поедают в качестве деликатеса. Нет ли здесь опасности отравления трупным ядом?

**Ответ**

Образуется ли трупный яд в мясе? Да, образуется. Но кроме него в процессе распада белка выделяются также другие ядовитые вещества: индол, скатол, фенол, мочевина. Именно они придают мясу неприятный запах, который люди стараются убрать при помощи специй и вымачивания в уксусе. Такими мясными изделиями вполне можно отравиться: появляется головная боль, слабость, головокружение, тошнота.

Как уже отмечалось ранее, трупный яд обезвреживается в организме человека и для отравления требуется большая доза, а вот по отношению к другим ядовитым веществам, содержащимся в тухлом мясе, только организм аборигенов в процессе эволюции выработал толерантность (невосприимчивость). Человеку же другого этноса употребление такого лакомства грозит серьёзным пищевым отравлением и людям, не приученным к подобным кулинарным изыскам, не рекомендуется ставить на себе эксперименты.

Итак, если вы не коренной житель Крайнего Севера, то лучше воздержитесь от употребления несвежего мяса и продуктов «с душком». Во всех остальных случаях контакт с мёртвой органикой не грозит отравлением трупным ядом. Достаточно соблюдать элементарные санитарные нормы и правила гигиены − и никаких последствий от соприкосновения с трупным ядом не будет.

В небольших дозах птомаины способны приносить пользу: диамины входят в состав рибосом, участвуя в поддержании их структуры; кадаверин выступает в роли регулятора орнитиндекарбоксилазы (основного фермента синтеза спермина и спермидина) и обладает антидиарейным эффектом.

Как отмечалось ранее (стр. 10), «предшественниками» путресцина и кадаверина являются аминокислоты орнитин и лизин. Однако орнитин не входит в состав белков, поэтому синтезируется путём метаболизма аргинина по так называемому «аргиназному пути», который заключается в распаде аргинина на мочевину и орнитин под действием фермента аргиназы:



Метаболизм орнитина, в свою очередь, приводит к образованию путресцина, последовательное включение в состав которого остатков аминопропана приводит к синтезу полиаминов **спермидина и спермина:**



Донором аминопропана служит производное SAM − S-аденозил-метилтиопропиламин:



Путресцин, спермидин и спермин обнаружены в ядрах клеток всех органов человека. Последние отвечают за рост и пролиферацию клеток. При физиологическом [pH](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C) 7,4 они существуют в виде поликатионов, которые легко связываются с отрицательно заряженными ДНК, РНК и нуклеопротеинами. Они входят в состав хроматина и участвуют в репликации ДНК, стимулируют транскрипцию и трансляцию. Их концентрация сильно возрастает при интенсивной пролиферации тканей. Участвуют в регуляции транспорта ионов Са2+ и K+.

Учёные считают, что спермин способствует освобождению тканей от отходов и продуктов жизнедеятельности, помогая клеткам обновляться, молодеть. Отмечается, что концентрация спермина в клетках уменьшается по мере [старения](https://medblog.by/zdorovyj-obraz-zhizni/sekrety-dolgoletiya-sem-volshebnyx-tochek/) организма. Когда же учёные вводили исследуемым насекомым и животным спермидин (который в организме превращается в спермин), продолжительность их жизни значительно увеличивалась, улучшалась способность к запоминанию новой информации, повышалась двигательная активность. Положительные изменения отмечались и при работе с культурой человеческих клеток.

Другим продуктом метаболизма аргинина является полиамин   
**агматин**. Он образуется при декарбоксилировании аргинина под действием аргининдекарбоксилазы. Агматин − нейромедиатор, который синтезируется в мозге, хранится в нейронах и выделяется при их активации. Агматин также стимулирует выработку эндогенного оксида азота (II), благодаря чему улучшается кровообращение, проникновение питательных веществ в мышечные ткани, что приводит к увеличению силовых показателей и мышечной ткани. В медицине агматин используется в качестве [ноотропа](http://wikiatletics.ru/index.php?title=%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%8B%D0%B5_%D0%B8_%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%BD%D0%BE%D0%BE%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D1%8B), который способствует защите головного мозга от ишемического повреждения, а также эффективен при лечении нейропатической боли и наркомании.



В последнее время выяснилось, что раковые клетки потребляют большое количество полиаминов и одна из новых методик лечения онкологических заболеваний связана с созданием искусственного дефицита полиаминов. Это достигается, например, путём блокирования фермента орнитиндекарбоксилазы (ОДК), участвующего в синтезе полиаминов. Таким действием обладает, например, α-дифторметил-орнитин (ДФМО), который продемонстрировал высокую эффективность в лечении рака простаты.

**2.4.** **Имидазолилалкиламины**

Наиболее известным представителем этой группы является **гистамин**, образующийся при декарбоксилировании гистидина (стр. 10). Гистамин также содержится в некоторых продуктах питания (сыры, колбасы и др.). Особенно богаты гистамином некоторые виды рыб (скумбрия, тунец, сельдь и сардины)[[11]](#footnote-11). Характерный запах испорченной рыбы обусловлен, в основном, гистамином.

Гистамин − это тканевый гормон, который синтезируется и хранится в тучных клетках организма (клетках соединительной ткани и слизистых оболочек). Освобождается под воздействием различных факторов: изменения температуры, повреждения ткани или контакта с аллергеном.

Гистамин расширяет кровеносные капилляры, повышает проницаемость мембран, вызывает сокращение гладких мышц пищеварительного тракта, матки и бронхов. Он стимулирует секрецию желудочного сока и тем самым способствует пищеварению. Некоторые количества гистамина содержатся в [ЦНС](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%9D%D0%A1), где он играет роль нейромедиатора и медиатора боли.

Гистамин имеет некоторое применение в качестве лекарственного средства. Его выпускают в виде гидрохлорида и используют при [полиартритах](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82), суставном и мышечном [ревматизме](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%BC). В связи со стимулирующим влиянием гистамина на желудочную секрецию, его иногда применяют для диагностики функционального состояния желудка. Однако при приёме внутрь гистамин трудно всасывается и эффекта не оказывает. Гистамином широко пользуются фармакологи и физиологи для экспериментальных исследований.

Для некоторых людей гистамин является медиатором аллергии: его избыток вызывает расширение периферических сосудов, что приводит к резкому падению артериального давления, нарушает проницаемость сосудистой стенки и приводит к появлению болезненных отёков. В этой связи аллергеном является пыльца некоторых растений, которая богата гистидином и может вызвать астму, крапивницу, сенной насморк. Для всех этих болезненных состояний характерно [повышенное содержание](https://www.chem21.info/info/728016) гистамина в крови, которое также может быть вызвано укусами некоторых насекомых.

Кроме того, учёные из Университета в Гранаде, проанализировав особенности возникновения и развития таких заболеваний, как фибромиалгия, мигрень, синдром хронической усталости и другие, обнаружили, что в основе множества болезненных симптомов может лежать повышенное содержание гистамина в течение длительного времени.

Такие симптомы, как боль различной локализации (мышечная, суставная, головная), нарушение терморегуляции, общая слабость, головокружение, повышенная утомляемость, неустойчивое артериальное давление, расстройство стула и другие, также могут быть вызваны повышенной концентрацией гистамина во всех тканях организма. Исследователи предложили объединить их в группу заболеваний − *синдром центральной гиперчувствительности*, или *синдром хронического гистаминоза*. Лечение этих состояний должно включать *антигистаминные препараты* − лекарства, либо блокирующие рецепторы гистамина, либо активизирующие метаболизм гистидина.

Избыток гистидина удаляется из организма при помощи фермента диаминооксидазы (ДАО), который продуцируется в основном в малом кишечнике. Его действие заключается в стимуляции процессов окисления, например:





Конечные метаболиты гистамина выводятся с мочой.

При дефиците ДАО, снижении его активности или при повышенном поступлении гистамина с продуктами, гистамин может накапливаться и вызывать общеаллергические симптомы. Это называется **гистаминовой непереносимостью** (ГН). Синдромами ГН являются головная боль, диарея, мигрень, отёчность, насморк, бронхиальная астма, аритмия, повышенное давление, крапивница, тахикардия, а в случае беременности может возникать сокращение матки.

В этом случае пациенту рекомендуется либо диета, основанная на употреблении продуктов с низким содержанием гистамина (гистидина), либо пищевые добавки, содержащие ДАО.

Синтетическим производным гистамина является **фентоламин**:



Производится в виде фентоламина гидрохлорида (Phentolamini hydrochloridum) и оказывает неизбирательное α-адреноблокирующее действие. Основанием к применению фентоламина, так же как и других α-адреноблокаторов, в качестве лекарственного средства является блокирующее влияние на передачу адренергических сосудосуживающих импульсов, что приводит к снятию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек. Препарат также способствует понижению артериального давления.

Применяют фентоламин при расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены), при лечении трофических язв конечностей, вяло заживающих ран, пролежней, отморожений, а также при [феохромоцитоме](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D0%BE%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B0).

Имеются сведения, что фентоламин и другие α-адреноблокаторы (например, [пирроксан](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%BD)) усиливают секрецию [инсулина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD), вследствие   
чего они могут быть полезны для больных сахарным диабетом с повышенной секрецией адреналина.

**2.5.** **Фенилалкиламины**

Простейшими представителями этой группы являются **фенилэтиламин** и **тирамин**.

Фенилэтиламин (β-фенилэтиламин, 1-амино-2-фенилэтан) образуется при декарбоксилировании фенилаланина в организмах многих живых существ, от растений до млекопитающих, в том числе и в организме человека.



Также он синтезируется некоторыми [грибками](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B) и [бактериями](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) и действует как мощный противомикробный препарат против некоторых патогенных штаммов [кишечной палочки](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%87%D0%BA%D0%B0).

Этот биогенный амин усиливает активность нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, ацетилхолина и серотонина, вследствие чего является стимулятором головного мозга, влияет на настроение и эмоции, увеличивает ментальную сосредоточенность.

Фенилэтиламин является также исходным соединением для синтеза некоторых природных [нейромедиаторов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B), а его производные являются [психоделиками](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%BA) и [стимуляторами](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B) (амфетамин).

Однако, несмотря на то, что приём фенилэтиламина поднимает настроение, физическую энергию, повышает концентрацию внимания и способствует снижению веса, этот препарат в концентрации 15% или более внесён как прекурсор в [Список I](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2#Список_I) (наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации запрещён в соответствии с законодательством и международными договорами).

Тирамин найден в [спорынье](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D0%BE%D1%80%D1%8B%D0%BD%D1%8C%D1%8F), гниющих тканях, [сыре](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%8B%D1%80). Отсюда и его название (от греч. *tyros* − сыр). Образуется из аминокислоты тирозина под действием [бактериальных](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%8F) декарбоксилаз, в частности при гнилостных процессах в [кишечнике](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA) [млекопитающих](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D0%B5) [животных](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D1%82%D0%BD%D1%8B%D0%B5) и [человека](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA):



Физиологически активен: обладая сосудосуживающим действием, повышает [кровяное давление](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8F%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5); влияет на процессы возбуждения и торможения в [нервной системе](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%9D%D0%A1); улучшает работу щитовидной железы, в результате чего нормализуется уровень выработки тиреоидных гормонов, что положительно влияет на обменные процессы организма в целом. При избытке токсичен. Обезвреживание избыточного тирамина в живом организме осуществляется в результате его [окисления](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5) [ферментом](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82) [моноаминоксидазой](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D0%B0) (МАО).

К группе фенилалкиламинов относится **мескалин** − наркотическое средство, в малом количестве содержащееся в отдельных видах мексиканских кактусов (Пейот, Эхинопсис, Сан-Педро):



Обладая структурой, схожей со строением нейромедиаторов (катехоламин, дофамин, серотонин), мескалин свободно проникает сквозь защитный барьер между кровью и нервной тканью и, воздействуя на нейроны, вызывает искажения и сбои в передаче нервных сигналов, что приводит к появлению галлюцинаций и психотических расстройств.

Ранее он применялся для лечения заболеваний психики, зависимости от алкоголя и дисфункций нервной системы. В настоящее время производство и распространение мескалина запрещено [законом](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B3%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BA%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81) в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации.

**2.6.** **Индолилалкиламины**

Единственной природной аминокислотой, содержащей индол, является триптофан. При его непосредственном декарбоксилировании образуется **триптамин** (стр. 10) − алкалоид[[12]](#footnote-12), который обнаруживается в растениях и организмах животных.

Роль триптамина до конца не выяснена: предполагают, что триптамин выполняет функцию нейромедиатора и нейротрансмитера в головном мозге млекопитающих, но главным образом является промежуточным звеном при биосинтезе многих индольных алкалоидов и алкалоидов группы хинина. Большинство его природных и синтетических производных обнаруживают психоактивные свойства.

Так, **α-метилтриптамин** в увеличенных дозах производит [психоделический](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B8) и [галлюциногенный](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D1%8B) эффект, наступающий в течение 2-3 часов после приема и длящийся 18-24 часа. Также действует как [ингибитор моноаминооксидазы](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B_%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D1%8B) и [психостимулятор](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80). В 1960-е годы в Советском Союзе выпускался в качестве антидепрессанта под названием Индопан. В 2003 г. в США помещён в [Список I](https://en.wikipedia.org/wiki/Schedule_I_(US)#Schedule_I_drugs) наркотических и психотропных средств. С 2012 г. включён в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

α-этилтриптамин также оказывает [психоактивное действие](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0). Использовался в качестве [антидепрессанта](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B0%D0%BD%D1%82) под названием «Monase», но был вскоре запрещён ввиду того, что у слишком большого процента пациентов случалась [алейкия](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%B8%D1%8F) (отсутствие или уменьшение количества [гранулоцитов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%83%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82) в крови). Находится под запретом (Список I) в большинстве стран.



Психоделиками являются и N-алкильные производные триптамина. Так, **N,N-диметилтриптамин** (ДМТ), содержащийся в ряде растений (чалипонга, чакруна, виола и др.), вызывает [изменённое состояние сознания](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%91%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F) с интенсивными визуальными и слуховыми [галлюцинациями](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F), изменением восприятия [времени](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F) и реальности. В организме человека образуется в эпифизе во время фазы быстрого сна. Биологическая роль ДМТ до конца не выяснена: предполагается, что эндогенный ДМТ, производимый человеческим [мозгом](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%B7%D0%B3) в определённых психологических и нейрологических состояниях, используется организмом для индуцирования визуальных эффектов в процессе естественных [сновидений](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), переживаний клинической смерти и [преагональных состояний](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B3%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%B5) мозга, а также других переживаний мистического толка.

В большинстве стран ДМТ классифицируется законом как нелегальное средство и находится под запретом. В Российской Федерации ДМТ помещён в [Список I](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2#Список_I).

Похожим действием на организм человека обладает **N,N-диэтил-триптамин**. Оба вещества содержатся в нюхательном табаке, употребляемом некоторыми племенами американских индейцев.

**Диизопропилтриптамин** − психоделический галлюциногенный наркотик. Однако, в отличие от большинства других галлюциногенов, вызывает не визуальные, а слуховые галлюцинации, механизм возникновения которых до сих пор не известен. Это может быть, в частности, тиннитус (звон в ушах), который может продолжаться нескольких дней или даже, что случается очень редко, не прекращаться никогда.





[Алкалоид](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B8%D0%B4)ами из семейства [триптаминов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD) являются **псилоцин**   
(4-гидрокси-N,N-диметилтриптамин) и его [фосфорилированное](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) производное [**псилоцибин**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%BD):



Оба вещества обнаруживаются в большинстве [галлюциногенных грибов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%B1%D1%8B), таких, как [*Psilocybe semilanceata*](https://ru.wikipedia.org/wiki/Psilocybe_semilanceata). Псилоцибин дефосфорилируется в кишечнике в псилоцин, который непосредственно оказывает психоактивное действие: человек испытывает очень приятные эмоции, состояние лёгкости и эйфории, под воздействием галлюциногена может видеть некоторые зрительные образы. Псилоцибин искажает реальность, создавая эффект сильного алкогольного опьянения.

Однако недавние исследования показали, что после того, как токсин попадает в кровь, он устремляется напрямую к головному мозгу и поражает нейроны в трёх его основных областях (медиальная префронтальная зона, передняя часть поясной извилины, задняя область поясной извилины), нанося им практически непоправимый урон.

Псилоцин находится под международным запретом по [Конвенции о психотропных веществах](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_ru.pdf). В Российской Федерации внесён в [Список I](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2#Список_I), на территории страны запрещён оборот, распространение, выращивание и хранение грибов, содержащих псилоцин и псилоцибин.

Одним из производных триптамина также является **серотонин**   
(5-гидрокситриптамин) − важнейший нейромедиатор и гормон. В организме человека и животных он образуется во многих тканях путём последовательного 5-гидроксилирования и декарбоксилирования триптофана:





Серотонин часто называют «гормоном хорошего настроения» и «гормоном счастья». Действительно, он вырабатывается в организме в моменты экстаза, его уровень повышается во время эйфории и понижается во время депрессии. Для выработки серотонина обязательно нужен [ультрафиолет](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%82): вот почему недостаток ультрафиолета в зимнее время года является причиной столь распространённой сезонной депрессии. С нарушениями обмена и действия серотонина связывают и ряд других психических расстройств, а также действие галлюциногенов (например, ЛСД).

На самом деле физиологические функции серотонина чрезвычайно многообразны: он облегчает двигательную активность, участвует в регуляции температуры тела, дыхания, функционировании пищеварительной, выделительной и эндокринной систем. Так, наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза. Как гормон, серотонин также участвует в процессах свёртывания [крови](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8C), влияет на тонус кровеносных сосудов, повышает стойкость капилляров, увеличивает количество тромбоцитов в крови.

В центральной и периферической нервной системе выполняет функцию [нейромедиатора](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80). При снижении уровня серотонина повышается чувствительность болевой системы организма (даже самое слабое раздражение отзывается сильной болью).

Однако избыток серотонина может быть потенциально опасен, вызывая последствия, известные как [*серотониновый синдром*](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC). Повышенная концентрация серотонина может быть вызвана неконтролируемым приёмом серотонинергических препаратов, а также употреблением продуктов с высоким содержанием триптофана: молочных продуктов (особенно сыра), копчёностей, колбасы, фиников, слив, инжира, томатов, сои, чёрного шоколада.

В норме под действием фермента моноаминооксидазы (МАО) серотонин окисляется в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол и необратимо (всё зависит от ферментации) в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится из организма естественным путём.



Серотонин является предшественником [**мелатонина**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD), образующегося под действием [фермент](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82)ов [эпифиза](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D0%B8%D1%88%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE) (шишковидной железы)[[13]](#footnote-13):



Синтез мелатонина имеет ярко выраженный циркадный характер: усиливается в темноте и тормозится ярким светом. Действительно, у взрослого человека за сутки синтезируется около 30 мкг мелатонина, его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз больше, чем днём, причём максимум концентрации приходится приблизительно на 2 часа ночи по [местному солнечному времени](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D0%BB%D0%BD%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F).

Таким образом, основной функцией мелатонина является синхронизация эндогенных биоритмов в организме человека. Он является одним из регуляторов цикла «сон-бодрствование»: ускоряет процесс засыпания, модулирует структуру сна, влияет на процессы адаптации при [быстрой смене часовых поясов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B6%D0%B5%D1%82%D0%BB%D0%B0%D0%B3).

Кроме того, мелатонин участвует в регуляции деятельности эндокринной и иммунной систем, функций пищеварительного тракта, работы клеток головного мозга, кровяного давления. Недостаток мелатонина приводит к быстрому старению организма человека и животных. Мелатонин также обладает высокими антиоксидантными свойствами: как ингибитор реакций свободнорадикального окисления, он по некоторым параметрам превышает соответствующие характеристики витамина Е (α-токоферола). У животных мелатонин регулирует сезонную ритмику и является регулятором пигментации покровных тканей. Сравнительно недавно он обнаружен и в растениях, где проявляет антиоксидантное действие и, как предполагается, может действовать в качестве регулятора роста.

Мелатонин быстро гидролизуется в [печени](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C) и экскретируется с мочой, основным метаболитом является 6-гидроксимелатонин-сульфат, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом.

**2.7. Биогенные амины − яды**

Как уже отмечалось ранее, непосредственно отравиться трупным ядом практически невозможно. Однако в некоторых растениях и животных организмах присутствуют биогенные амины, которые оказывают гораздо более сильное токсическое воздействие на организм человека. Таковым является, в частности, **мускарин**[[14]](#footnote-14) − алкалоид, относящийся к одним из основных токсинов красного мухомора, от которого он и получил своё название (лат. *Amanita muscaria*):



Исследования различных учёных показывают, что мускарин оказывает парализующее действие на периферическую нервную систему дыхательных путей, а также вызывает усиленное сокращение мускулатуры желудка и кишечника, поэтому явным признаком отравления мускарином является спастический характер сокращений всего желудка или его отдельных участков с последующим расслаблением.

Этот алкалоид вызывает спастические сокращения и в других гладкомышечных органах, например, в селезёнке и мочевом пузыре. Сокращение возникает в результате раздражающего действия вещества на периферические рецепторы парасимпатических нервов, находящихся в этих органах, а также в результате влияния на автоматические нервные ганглиозные приборы.

Под влиянием мускарина сильно сужается зрачок глаза, развивается спазм аккомодации. Эти явления обусловлены действием алкалоида на рецепторы парасимпатических волокон глазодвигательного нерва, находящихся в круговых нервах радужной оболочки глаза и в цилиарной мышце.

Мускарин также вызывает поражение ЦНС, которое проявляется психоэмоциональным возбуждением, галлюцинациями, притуплением болевой чувствительности.

Смерть, как правило, наступает от асфиксии, вызванной сокращением гладкой мускулатуры бронхов и закупоркой их бронхиальной слизью.

Механизм действия мускарина почти аналогичен действию таких веществ как зарин, которые являются [ингибиторами холинэстеразы](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B_%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D1%8D%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D1%8B). В этой связи главными антидотами являются вещества-[холиноблокаторы](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0), например, атропин.

Хотя мускарин не нашёл применения в медицинской практике, его используют в экспериментальных исследованиях при изучении строения и функции холинорецепторов и холинергических процессов.

Другой известный токсин − **стрихнин** − является индоловым алкалоидом, который содержится в семенах рвотного ореха (лат. *Strychnos nux-vomica*) или чилибухи, растущей в тропических районах Азии и Африки. Стрихнин ещё со времён античности использовался в качестве яда, по некоторым сведениям, именно стрихнином был отравлен Александр Македонский своей женой персидской царевной Роксаной.



Стрихнин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, а в особенности на спинной мозг, в результате чего повышается тонус скелетной мускулатуры. Благодаря усилению активности соответствующих центров стрихнин обостряет слух, зрение и обоняние. В высоких дозах (которые и используются в качестве ядов) активирует дыхательный и сосудодвигательный центр.

При отравлении стрихнином развиваются судороги, появляются боль в шее, спине и конечностях. В результате повышенной мышечной активности развивается гипертермия. К другим общим симптомам относятся дурнота, рвота, боль в груди и животе.

Смерть от отравления стрихнином наступает в результате гипоксии и гиповентиляции, которые развиваются в результате судорожных сокращений дыхательной мускулатуры. Также в результате судорог происходит повреждение структуры мышечного волокна. Возможно развитие полиорганной недостаточности и аспирация желудочным содержимым лёгких с последующим развитием пневмонии.

Ранее стрихнин использовался в медицине в качестве аналептика (средства, оказывающее стимулирующее влияние на ЦНС), но на данный момент в связи с большим количеством токсических эффектов практически не применяется.

Входит в [список ядовитых веществ](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%BA_%D1%8F%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%82%D1%8B%D1%85_%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2&action=edit&redlink=1) статьи 234 [УК РФ](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%9A_%D0%A0%D0%A4) от 16.01.2008 г.

Биогенные амины входят в состав яда насекомых и рептилий: муравьёв, бабочки-пестрянки, скорпионов, пауков, пчёл, змей и др. Многие из них ([ацетилхолин](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/434.html), [гистамин](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/1077.html), [катехоламины](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/1927.html), производные [индола](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/1692.html) и др.) встречаются как в [организме](http://www.xumuk.ru/biospravochnik/692.html) продуцента яда, так и [реципиента](http://www.xumuk.ru/biospravochnik/885.html). Токсический эффект этих соединений обусловлен избыточностью их [концентраций](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2115.html) после попадания в [организм](http://www.xumuk.ru/biospravochnik/692.html) [реципиента](http://www.xumuk.ru/biospravochnik/885.html) и наложением эффектов поражения различных биомишеней.

Необходимо также отметить токсическое действие неорганических (небиогенных) аминов. Так, в производственных условиях алифатические амины оказывают раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз и органов дыхания. Раздражающее действие алифатических аминов обусловлено, в основном, их сильнощелочной реакцией среды и проявляется в виде дерматитов, конъюнктивитов, воспалительных изменений в дыхательных путях и лёгких (возможен даже отёк лёгких).

Многие амины, а также производные **гидразина** (NH2 − NH2) оказывают и гемолизирующее действие. В случае внезапного массивного воздействия указанных ядов возможен спазм голосовой щели. Резорбция алифатических аминов сопровождается их сосудистым и судорожным действием. Последнее связано как с гипоксией ткани мозга, так и с антиферментным действием ядов. Например, диэтиламин, применяемый в синтезе диэтиламида никотиновой кислоты (кордиамина), обладает антихолинэстеразным действием, вызывая возбуждение ЦНС с последующим угнетением. Некоторые производные гидразина обладают ярко выраженной антиаминоксидазной активностью, а также угнетают активность пиридоксальсодержащих ферментов, в частности тех, которые участвуют в обмене глутаминовой кислоты в мозге, что вызывает нарушение синтеза   
γ-аминомасляной кислоты). Действие алифатических аминов на сосуды и барьерные функции может обусловить развитие дегенеративных процессов во внутренних органах (печень, почки).

Острое резорбтивное действие ароматических аминов связано с угнетением ЦНС (наркоз). При хронической интоксикации присоединяются явления поражения крови и системы кроветворения.

Действие ароматических аминопроизводных вызывает образование метгемоглобина, что сопровождается нарушением переноса кислорода в организме.

Амины алифатического и ароматического рядов, а также близкие к ним по структуре гидразины не только оказывают местное и резорбтивное действие, но могут обладать сенсибилизирующим действием (п-аминоанилин, гидразин и др.).

Некоторые ароматические амины обладают канцерогенным действием (бензидин и его производные, β-нафтиламин и др.). Особенно велика канцерогенность нитрозодиалкиламинов.

**2.8. Инактивация биогенных аминов**

Для осуществления биологической функции в организме требуется определённая концентрация биогенных аминов. Избыточное их накопление может вызвать различные патологические отклонения. В связи с этим большое значение приобретают механизмы их инактивации, важнейшими из которых являются **окислительное** **дезаминирование** и **метилирование**.

Окислительное дезаминирование протекает с участием ФАД и сопровождается образованием свободного аммиака (или замещённого амина). Катализируют реакцию ферменты **моно- и диаминоксидаза, относящиеся к классу оксидоредуктаз. Общая схема процесса:**



Затем альдегиды окисляются до карбоновых кислот, которые выводятся почками:



**Моноаминоксидаза (МАО)** обнаружена во многих тканях, но наиболее активна в печени, желудке, почках, кишечнике, нервной ткани. МАО метаболизирует как эндогенные моноамины − [нейромедиаторы](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80) и гормоны, так и экзогенные − попадающие в организм с пищей или в лекарствах. Таким образом, этот фермент играет важную роль в поддержании постоянных концентраций эндогенных моноаминов в тканях, что особенно важно для нервной ткани, а также ограничивает их поступление в организм с пищей и участвует в метаболизме опасных биологически активных веществ, структурно сходных с эндогенными моноаминами.

Вещества, способные подвергаться окислительному дезаминированию с участием МАО, называются **субстратами МАО**. Таковыми являются [дофамин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD), [адреналин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD), [норадреналин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD), [серотонин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD).

Ингибирование действия МАО, вызванное, в частности, мутациями генов, приводит к появлению избыточного количества этих гормонов. Люди с подобными нарушениями имеют IQ ниже среднего, склонны к агрессивному и импульсивному поведению. В настоящее время имеются статистические корреляции между уровнем преступности и активностью МАО.

Ингибиторами МАО (ИМАО) могут быть также некоторые препараты-антидепрессанты (ипрониазид, ниаламид и др.)и ряд природных веществ.

Повышенная активность МАО, наоборот, приводит к депрессии. Установлено, что при депрессии активность МАО в среднем увеличена на 34%.

Окислительное дезаминирование гистидина (стр. 38) и короткоцепочечных алифатических диаминов (кадаверина, путресцина) катализирует диаминооксидаза (ДАО). Этот фермент широко распространён в природе и обнаружен у микроорганизмов, высших растений, птиц и млекопитающих. У животных ДАО содержится почти во всех тканях, но наиболее богатым её источником являются слизистая оболочка кишечника и корковый слой почек. У человека наивысшая активность ДАО проявляется в ткани почек, печени и слизистой оболочке кишечника; коферментом является пиридоксаль. На субстраты МАО − моноамины, вторичные и третичные диамины − ДАО не действует.

Как уже отмечалось, недостаток активности ДАО приводит к гистаминозу и сопровождается головной болью, проблемами со сном, повышенным давлением, заложенностью носа, аллергическими и псевдоаллергическими реакциями, отёчностью тканей.

Причинами **снижения уровня ДАО могут быть з**аболевания ЖКТ (энтериты, колиты, болезнь Крона), глютеновая непереносимость (нарушение усваивания глютена, входящего в состав злаковых культур), злоупотребление алкоголем, дефицит витаминов и минералов. Действительно, синтез ДАО происходит с участием витаминов С (аскорбиновой кислоты) и В6 (пиридоксина гидрохлорида), а также ионов металлов − цинка и меди. Поэтому различные состояния, сопровождающиеся снижением уровня этих витаминов и минералов, будут способствовать уменьшению активности ДАО и гистаминозу. Ингибиторами ДАО являются гидроксиламин, семикарбазид, аминогуанидин − вещества, которые при взаимодействии с карбонильными группами фермента образуют оксимы, семикарбазоны и т.д.

Метилирование характерно для биогенных аминов, содержащих гидроксильную группу (дофамин, серотонин). В реакции принимает участие активная форма метионина − SAM, образуется метилированная форма амина и S-аденозилгомоцистеин (SАГ).

Таким путём чаще всего инактивируются катехоламины, ферментом служит катехол-орто-метилтрансфераза (КОМТ):



Для некоторых биогенных аминов реализуются оба способа инактивации. Так, дофамин может обезвреживаться как с образованием 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты, так и 3-метокситирамина. В итоге оба эти вещества превращаются в гомованилиновую кислоту:



###### СХЕМА РЕАКЦИЙ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ДОФАМИНА

Гистамин также может обезвреживаться путём N-метилирования имидазольного ядра, ферментом служит гистамин-N-метил-трансфераза (HNMT):



Метилгистамин является основным метаболитом гистидина у многих видов животных и человека. Часть образованного метилгистамина выводится непосредственно с мочой, часть окисляется моноаминоксидазой и выводится в виде 1-метилимидазол-4-уксусной кислоты:



Третьим путём инактивирования, имеющим значительно меньшее значение по сравнению с первыми двумя, является ацетилирование гистамина с образованием ацетилгистамина. Процесс может проходить как в тканях, так и в кишечнике под действием N-ацетил-трансферазы:



Метилирование боковой цепи также имеет слабое и несущественное значение для снижения уровня гистамина в организме человека.

**Ситуационная задача №3**

Пациенту, страдающему болезнью Паркинсона, назначили препарат ниаламид. После приёма пищи, содержащей сыр, копчёности и колбасу, у пациента начали проявляться крайнее возбуждение, нарушение координации движений, повышенное потоотделение, сопровождающиеся артериальной гипертензией и тахикардией.

**Вопросы:**

1. Чем вызвана болезнь Паркинсона?

2. С какой целью пациенту прописали ниаламид?

3. О чём свидетельствуют появившиеся у пациента симптомы?

4. Как можно объяснить их появление?

5. Какие выводы можно сделать из описанной ситуации?

**Ответ**

1. Неврологическое заболевание, известное как болезнь Паркинсона, вызвано прогрессирующим разрушением и гибелью [нейронов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BD), вырабатывающих [нейромедиатор](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80) [дофамин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD), который, в частности, отвечает за регуляцию контролируемой моторики тела. Нарушения его секреции в изменённых или повреждённых мозговых клетках приводят к характерным для болезни Паркинсона двигательным симптомам: тремору, неустойчивости и сутулости.

2. Препарат ниаламид является неизбирательным и необратимым ингибитиром МАО. Снижение активности МАО позволяет «продлить жизнь» имеющемуся в организме дофамину.

3. Появившиеся у пациента симптомы можно отнести к серотониновому синдрому.

4. Появление серотонинового синдрома вызвано употреблением продуктов, содержащих большое количество триптофана. Путём последовательного 5-гидроксилирования и декарбоксилирования триптофана образуется серотонин (стр. 50). При сниженной активности МАО происходит накопление серотонина, что и вызывает указанный синдром.

5. Во время лечения ниаламидом и другими ИМАО необходимо исключить из рациона пищевые продукты, содержащие триптофан: сыры, колбасы, копчёности, сливки, кофе, пиво, вино, а также некоторые лекарства, в частности, [пероральные](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BF%D1%80%D0%B8%D1%91%D0%BC_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2) гипогликемические средства и [леводопу](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%B0).

**Примеры решения задач**

**Задача №1**

Определите, к какому классу аминов относится каждое из приведённых ниже веществ. Назовите эти соединения и укажите, какую аминогруппу − первичную, вторичную или третичную они содержат.



**Решение.**

1) Амин ряда этилена, содержит первичную аминогруппу.

Название: 3-аминопропен-1 (аллиламин).



2) Амин предельного ряда, содержит вторичную аминогруппу. Название: 1-(N-метил)-аминопропан (метилпропиламин).



3) Амин предельного ряда, содержит третичную аминогруппу. Название: 1-N,N-диметиламинобутан (бутилдиметиламин).

4) Амин алициклического ряда, содержит третичную аминогруппу. Название: N,N-диметилциклопентанамин (диметилциклопентиламин).

5) Ароматический амин, содержит первичную аминогруппу, связанную с бензольным кольцом. Название: 3-этиламинобензол,   
3-этилбензоламин, мета-этиланилин.

6) Ароматический амин содержит первичную аминогруппу в боковой цепи. Название: фенилметанамин, аминофенилметан, бензиламин.

7) Смешанный амин, содержит третичную аминогруппу. Название: N-метил-N-пропилбензоламин, метилпропиланилин, метилпропилфениламин.

**Задача №2**

Напишите структурные формулы следующих аминов:

1) третичный бутиламин

2) 1,3-диаминопентан

3) 1,2-диаминоэтан

4) пара-нитро-N,N-диметиланилин

5) мета-толуидин

6) N,N-диметилциклогексиламин

7) бензанилид

**Решение**.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1) |  | 5) |  |
| 2) |  | 6) |  |
| 3) |  | 7) |  |
| 4) |  |

**Задача №3**

Напишите схемы следующих реакций, отражающих химические свойства аминов.





**Решение.**





В присутствии лакмуса раствор этиламина окрашивается в синий цвет.



Реакция не идёт, азот аминогруппы анилина не может присоединить протон из воды, т.к. неподелённая пара электронов азота смещена в сторону кольца за счёт сопряжения с π-системой, что приводит к снижению основности вещества. Раствор в присутствии лакмуса не синеет.

**Задача №4**

Определите функциональные группы, класс и напишите реакции, отражающие химические свойства ряда производных аминов и аминоспиртов, применяемых в медицине.

**1. Новокаин**



вызывает местную анестезию, обычно применяется в виде соли − гидрохлорида.

а) По какому атому азота образуется соль новокаина?

б) Напишите схему соответствующей реакции.

**Решение.**

а) Новокаин содержит первичную аминогруппу, связанную с кольцом, и третичную аминогруппу, т.е. является одновременно ароматическим и алифатическим амином. Пара электронов первичной аминогруппы вступает в сопряжение с бензольным кольцом и поэтому процесс присоединения к ней протона затруднён. Соль образуется по третичной аминогруппе.

б) Гидрохлорид новокаина образуется по реакции:



**2. Новэмбихин**



В прошлом веке применялся в виде гидрохлорида в качестве алкилирующего противоопухолевого препарата при лечении лимфогранулематоза и лимфолейкоза.

а) К какому классу соединений относится новэмбихин?

б) Напишите схемы реакций образования хлористоводородной соли и взаимодействия новэмбихина с раствором щёлочи.

**Решение.**

а) Новэмбихин − третичный амин, является производным бис-[β-хлорэтил]-амина.

б) Схемы реакций:



**3. Первитин**



Является психостимулятором с высоким потенциалом к формированию зависимости, в связи с чем отнесён к наркотическим веществам.

а) К какому классу соединений относится первитин?

б) Напишите схему реакции первитина с HNO2.

**Решение.**

1) Первитин относится к классу вторичных аминов.

2) Уравнение реакции:



**4. Сфингозин**



Структурный фрагмент фосфолипидов, содержится в нервных тканях, сердце и печени.

а) Какие функциональные группы содержит сфингозин?

б) Какой тип реакций возможен для сфингозина по двойной связи, по связи С − ОН и по аминогруппе? Укажите символы реакций.

в) Способен ли сфингозин существовать в виде стереоизомеров?

**Решение.**

а) Сфингозин содержит первичную аминогруппу, первичную и вторичную гидроксильные группы.

б) По двойной связи сфингозин может вступать в реакции электрофильного присоединения (АЕ), по связям С − ОН − в реакции нуклеофильного замещения (SN), по группе NH2 – с кислотой с образованием соли. В последнем случае аминогруппа выступает в качестве основания.

в) Молекула сфингозина может существовать в цис- и транс- формах:



Кроме того, молекула сфингозина содержит два асимметрических центра (атомы С2 и С3) и, следовательно, может существовать в виде энантиомеров и диастереомеров.

**5. Димедрол**



Используется как противоаллергический препарат.

а) К какому классу соединений относится димедрол?

б) Напишите формулу вещества, образующегося при взаимодействия димедрола с соляной кислотой.

**Решение.**

а) Димедрол можно рассматривать как производное амино-этанола, у которого атом водорода гидроксильной группы замещён на группу (С6Н5)2СН−, а атомы водорода аминогруппы замещены метильными радикалами.

б) При взаимодействии с соляной кислотой димедрол образует соль:



**6. Мескалин**



Наркотическое средство, вызывающее галлюцинации, встречается в некоторых видах кактусов.

а) Какие функциональные группы содержит мескалин?

б) Напишите схемы реакций его взаимодействия с соляной и азотистой кислотами.

**Решение**.

а) Мескалин содержит первичную аминогруппу и метоксигруппы.

б) Метоксигруппы мескалина не реагируют ни с соляной, ни с азотистой кислотой, так как являются простыми эфирными группами. Эти реакции протекают с участием NH2-группы:



**7. Адреналин**



Гормон мозгового вещества надпочечников.

а) К какой группе биогенных аминов относится адреналин?

б) Сколько реакционных центров в молекуле адреналина может прореагировать: с NaOH; с избытком HCl? Напишите схемы соответствующих реакций.

в) Может ли молекула адреналина существовать в виде пары несовместимых зеркальных антиподов?

**Решение.**

а) Адреналин относится к группе катехоламинов.

б) В молекуле адреналина с раствором щёлочи могут реагировать две гидроксильные группы, связанные с бензольным кольцом:



С избытком соляной кислоты могут прореагировать спиртовая гидроксильная группа и вторичная аминогруппа:



в) Молекула адреналина содержит один асимметрический центр (С2) и, следовательно, может существовать в виде двух энантиомеров. Наибольшую фармакологическую активность проявляет левовращаю-щий энантиомер D-ряда.

**8. Нейрин**



Компонент трупного яда, относится к группе птомаинов, образуется при дегидратации холина.

а) Напишите схему реакции образования нейрина из холина и назовите нейрин по международной номенклатуре.

б) Напишите схему реакции гидратации нейрина и объясните, применимо ли к этому процессу правило Марковникова?

**Решение.**

а) Получение нейрина:



б) Присоединение протона к нейрину может привести к образованию двух альтернативных карбокатионов:



Более устойчив катион I, так как положительные заряды на атомах углерода и азота отстоят дальше друг от друга, чем в катионе II. Поэтому реакция гидратации нейрина приведёт к исходному холину, т.е. будет протекать против правила Марковникова в его классической формулировке.



**9. Нитранол**

N(CH2CH2ONO2)3∙2H3PO4.

Как препарат спазмолитического действия применялся в виде фосфорнокислой соли.

а) По какому атому азота произошло образование соли?

б) Сложным эфиром какой кислоты является нитранол?

в) Напишите реакцию взаимодействия нитранола с избытком водного раствора щёлочи.

**Решение.**

а) Соль с H3PO4 образована по атому азота аминогруппы.

б) Нитранол является сложным эфиром азотной кислоты (нитрат триэтаноламина).

в) При взаимодействии с избытком щёлочи образуется триэтаноламин:

N(CH2CH2ONO2)3∙2H3PO4 + 9NaOH 

 N(CH2CH2OН)3 + 2Na3PO4 + 3NaNO3 + 6H2O

триэтаноламин

**Задача №5**

Лекарственный препарат фтивазид обладает высокой избирательной активностью в отношении [микобактерий](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) [туберкулёзa](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7). Его получают взаимодействием [изониазида](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B4) (гидразид изоникотиновой кислоты) с [ванилином](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%BD) (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид). Напишите схему этой реакции, объясните механизм её протекания, отнесите продукт к классам органических соединений.

**Решение.**





Реакция протекает по двухстадийному механизму «присоединения-отщепления». Полученный продукт является [гидразоном](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D1%8B) (основанием Шиффа).

**Вопросы для самоконтроля**

1. Какие соединения относят к биогенным аминам? Приведите примеры.

2. Каким образом осуществляется биосинтез аминов? Приведите названия фермента и кофермента.

3. В чём заключается механизм антибактериального действия стрептоцида? Напишите структурные формулы сульфаниламида и ПАБК.

4. Напишите структурные формулы коламина, холина и ацетилхолина. Приведите схемы реакций их биосинтеза.

5. Приведите названия известных вам производных коламина и холина, имеющих биологическое и фармацевтическое значение.

6. Приведите примеры биологического действия ацетилхолина.

7. Напишите общую формулу азотистых ипритов. В чём заключается механизм их физиологического действия?

8. Напишите структурные формулы дофамина, норадреналина и адреналина. Приведите общую схему реакций их биосинтеза. Дайте краткую характеристику физиологического действия каждого из них.

9. Напишите структурные формулы [путресцин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%BD)а и [кадаверин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD)а. Приведите схемы реакций их биосинтеза. Являются ли они смертельно опасными веществами?

10. Напишите структурные формулы спермина и спермидина. Дайте краткую характеристику их физиологического действия.

11. Напишите структурную формулу гистамина. Охарактеризуйте его физиологическое действие. Приведите схемы реакций его биосинтеза и инактивации.

12. Напишите структурные формулы фенилэтиламина и тирамина. Охарактеризуйте их физиологическое действие. Приведите схемы реакций их биосинтеза и инактивации.

13. Напишите структурные формулы триптамина, серотонина и мелатонина. Приведите схемы реакций их биосинтеза. Дайте краткую характеристику их физиологического действия. Какие производные триптамина вам известны?

14. В чём заключается механизм физиологического действия мускарина и стрихнина?

15. Назовите основные механизмы инактивации биогенных аминов в организме человека. Какие ферменты для этого используются? Приведите примеры.

**Рекомендуемая литература**

1. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И., Зурабян С. Э. Биоорганическая химия, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 416 с.

2. Тюкавкина Н.А., Зурабян С.Э. (Ред.) Биоорганическая химия: лекции, М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012, 120 с.

3. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия. Руководство к практическим занятиям, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 168 с.

4. [Романовский И. В.](http://basebooks.ru/xfsearch/%D0%EE%EC%E0%ED%EE%E2%F1%EA%E8%E9+%C8.+%C2./), [Болтромеюк В. В.](http://basebooks.ru/xfsearch/%C1%EE%EB%F2%F0%EE%EC%E5%FE%EA+%C2.+%C2./), [Гидранович Л. Г.](http://basebooks.ru/xfsearch/%C3%E8%E4%F0%E0%ED%EE%E2%E8%F7+%CB.+%C3./), [Ринейская О. Н.](http://basebooks.ru/xfsearch/%D0%E8%ED%E5%E9%F1%EA%E0%FF+%CE.+%CD./) Биоорганическая химия, Минск: «Новое знание», М.: «Инфра-М», 2015, 504 с.

5. Осипова О.В., Шустов А.В. Биоорганическая химия, курс лекций, Научная книга, 2017, 194 с.

6. Биологическая и биоорганическая химия: в 2 книгах под ред. Ю.И. Губского, И.В. Ниженковской, Киев: ВСИ «Медицина», 2017, 584 с.

7. Zurabian S.E. Fundamentals of bioorganic chemistry, M.: Geotar-Med, 2016

8. Биологическая химия. Ситуационные задачи и тесты. Учеб. Пособие под ред. А. Е. Губаревой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 528 с.

9. Практикум по общей химии с элементами биоорганической химии. О. В. Нестерова и др. под ред. В.А. Попкова. М.: Лаборатория знаний, 2020, 256 с.

10. Общая химия с элементами биоорганической химии. О. В. Нестерова и др. Учебник под ред. В.А. Попкова. М.: Лаборатория знаний, 2020, 378 с.

1. Нейромедиаторы − биологически активные химические вещества, с помощью которых осуществляется передача электрохимического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами, а также, например, от нейронов к мышечной ткани или железистым клеткам. [↑](#footnote-ref-1)
2. Из-за запаха низшие амины долгое время принимали за аммиак, пока в 1849 г. французский химик Шарль Вюрц не выяснил, что в отличие от аммиака, они горят на воздухе с образованием углекислого газа. [↑](#footnote-ref-2)
3. Нуклеофил (от лат. *nucleus* − ядро и греч. *philos* − любить) − реагент, предоставляющий электронную пару для образования связи с партнёром по реакции (электрофилом). [↑](#footnote-ref-3)
4. Хиральность (от греч. *cheir* − рука) заключается в существовании молекул, являющихся по отношению друг к другу предметом и несовместимым с ним его зеркальным отображением. Это явление характерно и для некоторых макроскопических объектов, например левая и правая рука, право- и левозакрученная спираль (винты, болты с левой и правой нарезкой). [↑](#footnote-ref-4)
5. Пары несовместимых в пространстве стереоизомеров называют энантиомерами. [↑](#footnote-ref-5)
6. Мутагенами называют факторы, вызывающие наследственные изменения − мутации. [↑](#footnote-ref-6)
7. Существует и другая точка зрения: ипритам приписывают радиомиметическое (от греч. *mimetikos* − подражательный) действие, обусловленное образованием аммониевого или сульфониевого катиона. Ониевые соединения вызывают ионизацию воды и липидов, которые вступают в реакцию с тиоловыми группами белков и нарушают их структуру. [↑](#footnote-ref-7)
8. Атропи́н − антихолинергический растительный алкалоид, содержащийся в различных растениях семейства паслёновых: например, в красавке, белене, разных видах дурмана, корне мандрагоры. Аналогичные алкалоиды из тех же растений – гиосциамин и скополамин. [↑](#footnote-ref-8)
9. Агонистом называют химическое соединение, которое при взаимодействии с рецептором вызывает его биологический отклик. Обычные агонисты увеличивают отклик рецептора, [обратные агонисты](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B0%D0%B3%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%81%D1%82) уменьшают его, а [антагонисты](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B0%D0%B3%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%81%D1%82_(%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F)) блокируют действие рецептора. [↑](#footnote-ref-9)
10. Не все они относятся к птомаинам. [↑](#footnote-ref-10)
11. Максимальное содержание гистамина в рыбных продуктах ограничено законодательно. Его уровень не должен превышать 200 мг/кг продукта. [↑](#footnote-ref-11)
12. Граница между алкалоидами и другими азотсодержащими природными соединениями различными авторами проводится по-разному. Иногда считается, что природные соединения, содержащие азот вне цикла ([мескалин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD), [серотонин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD), [дофамин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD) и др.), относятся к [биогенным аминам](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B), а не к алкалоидам. Другие же авторы, напротив, считают алкалоиды частным случаем аминов или причисляют [биогенные амины](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B) к алкалоидам. [↑](#footnote-ref-12)
13. В организме присутствует и мелатонин, образующийся вне эпифиза. Это открытие в 1974 г. сделали советские учёные [Н. Т. Райхлин](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B0%D0%B9%D1%85%D0%BB%D0%B8%D0%BD,_%D0%9D%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD_%D0%A2%D0%B0%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87&action=edit&redlink=1) и [И. М. Кветной](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B2%D0%B5%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B9,_%D0%98%D0%B3%D0%BE%D1%80%D1%8C_%D0%9C%D0%BE%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87) − они обнаружили, что мелатонин синтезируется в клетках червеобразного отростка кишечника. Затем выяснилось, что мелатонин образуется и в других отделах желудочно-кишечного тракта, а также во многих других органах ([лёгких,](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD#cite_note-Анисимов-1) почках), но в меньшем количестве, причём периферический синтез гормона не зависит от уровня освещённости. [↑](#footnote-ref-13)
14. Мускарин использовался в качестве яда с давних времён. Так, по некоторым сведениям, римский император Клавдий был отравлен настоем из грибов, содержащих мускарин. Берсерки использовали отвары из мухоморов перед боем для того, чтобы впасть в буйство и не чувствовать боли. [↑](#footnote-ref-14)