

УДК 57.084.1616-099-092.9-005.1-08:599.323.4

Малышкина Наталья Александровна,

к.б.н., доцент кафедры «Экология и безопасность деятельности человека»,

ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»,

e-mail: almana@inbox.ru

Юшков Геннадий Георгиевич,

кандидат медицинских наук

Моторина Ирина Геннадьевна,

к.м.н., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Минздрава РФ

Юшков Антон Геннадьевич,

Иркутский научный центр хирургии и травматологии Федерального агентства научных

организаций РФ

ИНДОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В МЕДИЦИНЕ

Malyshkina N.A., Yushkov G.G., Motorina I.G., Yushkov A.G.

INDOLE AND ITS DERIVATIVES IN MEDICIN

Аннотация. Статья включает в себя обзор имеющихся источников литературы, посвященных токсикологическому исследованию и использованию индола и его производных.

Ключевые слова: индол, производные индола, радиопротектор.

Abstract. The article includes a review of available literature sources on toxicology research and the use of indole and its derivatives. Indole - benzo[β]pyrrole, with a molecular weight of 117.18, these are colorless crystals that have a weak smell of naphthalene. Under various conditions of chemical interaction, it easily forms many biologically active compounds.

Keywords: indole, indole derivatives, radioprotectant.

Впервые полученный лауреатом Нобелевской премии по химии Адольфом фон Байером в 1868 году способом восстановления оксииндола при его перегонке с цинковой пылью, индол и множество его соединений составили к сегодняшнему дню едва ли не самый представительный ряд фармакологических веществ и лекарственных средств [13,14].

Индол – бензо[β]пиррол (химическая формула - C_8H_7N), с молекулярной массой 117,18, это бесцветные кристаллы, имеющие слабый запах нафталина. Температура плавления – 52,5 $^{\circ}C$, температура кипения - 254 $^{\circ}C$, хорошо растворим в органических растворителях, горячей воде и жидком аммиаке. Молекула индола имеет плоскую конфигурацию.

В различных условиях химического взаимодействия легко образуется множество биологически активных соединений – производные индола. В природе индол представлен в эфирных маслах жасмина и цитрусовых, но более всего, в каменноугольной смоле. В организме человека кольцо индола – обязательный фрагмент важнейших соединений, например, таких как триптофан,

мелатонин, серотонин. Методы направленного синтеза и фармтехнологии позволяют получать множество индольных соединений циклизацией арилгидразонов карбонильных соединений (реакция Фишера) или взаимодействием ариламинов с α -галоген – или α -гидроксикарбонильными соединениями (реакция Бишлера). Существует и масса других способов, что позволяет создавать соединения, нашедшие самое широкое распространение в жизнедеятельности человека: от парфюмерии и кондитерского дела до гормонов, лекарственных средств и наркотиков [3, 12, 13, 16].

Производные индола – большей частью, жидкости, а частью – кристаллические вещества. Запах, свойственный индолу сохраняется и в его производных, если замещению не подвергается водород группы NH [2, 4, 5].

По распространению, химическому строению и биологическому действию производные индола в наибольшей мере представлены алкалоидами – свыше 900, в 28 подгруппах, содержащих по два атома азота. Выделено пять основных классов индольных алкалоидов: производные триптамина; производные β -карболина; физостигмина, эрго-

лина. Все они широко представлены в растительном мире (около 40 семейств растений), ареал их расположен преимущественно в юго-восточной части Азии, северной Австралии и Океании. Индольные алкалоиды являются производными аминокислоты – триптофана. Примечателен биосинтез эрголиновых алкалоидов, где в метаболизм включается непосредственно триптофан, а не триптамин. В результате последующих химических превращений образуется лизергиновая кислота. Существует предположение, что роль индольных алкалоидов в растениях заключается в росторегулировании.

Из медицинских эффектов алкалоидов ряда гармана основным является седативный и снотворный, свойственный жидкому экстракту травы пассифлоры инкарнатной. Седативным эффектом обладают и монотерпеноидные алкалоиды, например, раувольфии змеиной, которые ранее широко применялись в психиатрической и неврологической практике, особенно при повышенном артериальном давлении. Выражен антигипертензивный эффект и у дигидрированных алкалоидов спорыньи. Кстати, созданный в СССР проф. О.Ю. Магидсоном, резерпин проявил отчетливые антибактериальные свойства с противотуберкулезной активностью, равной этамбутолу. Отмечена биологическая активность алкалоидов катарантуса розового в связи с их противоопухолевым действием (на их основе созданы препараты Винбластин и Винкристин)[9]. Алкалоид физостигмин выделен из плодов физостигмы ядовитой и широко используется в офтальмологии и неврологии. Алкалоид коры йохим-бейохимбин применяется при различных формах психогенной импотенции. Из сильнейших полусинтетических галлюциногенов выделяется диэтиламид лизергиновой кислоты, а пропаноламид успешно используется в акушерской практике при кровотечениях. На мозговое кровообращение, при спазме артерий, положительно влияют алкалоиды, например, барвинка малого [7,10]. Из применяемых в настоящее время других лекарственных средств на основе индола следует отметить индолилалкиламины: триптофан, серотонин, адипинат, индометацин, имигран, набован, арбидол [11,15]. Они отличаются друг от друга функциональными группами, придающими им оригинальные биологические и фармакологические свойства. Следует отметить, что отсутствие аминогруппы в молеку-

ле индометацина, все же, делает его структуру очень похожей на триптофан. Индометацин и триптофан – это органические кислоты, все остальные производные – соли органических оснований. Если в молекулу включаются атомы серы, то образуется имигран и арбидол, если сложноэфирные группы, то набован и тот же арбидол. Арбидол (действующее вещество – умифеновир) является ингибитором фузии, он обволакивает гемагглютинин и блокирует процесс слияния вируса с клеткой. При этом активируется и клеточный иммунитет. Арбидол был разработан в СССР еще в 1974 году, а ныне породивший массу споров в медицинском сообществе по поводу своих противовирусных свойств, особенно на пике пандемии ковида-19. Тем не менее, в 2020 году в России был закуплен бюджетами на сумму 270265857 рублей. Выручка от продаж превышает 2 млрд. рублей.

Более чем столетняя история изучения производных индола не сделала научные поиски в направлении создания новых соединений на его основе менее актуальными. Включение в индольное кольцо новых заместителей открывает и новые фармакологические свойства получаемых соединений. Синтетические возможности класса индола огромны, они выходят далеко за пределы медицинской и биологической компетенции в область индигоидных красителей и пестицидов, но остающихся в поле зрения гигиенистов и специалистов профилактической токсикологии. А практическая медицина продолжает располагать широким спектром антилейкозных, противоопухолевых, нейропротекторных и противотуберкулезных препаратов, в том числе и радиопротекторов [17, 19,20]. На основе индола был создан уже упомянутый выше, нестероидный противовоспалительный препарат индометацин. В настоящее время он применяется реже – его заменили менее токсичные, но созданные на той же основе, ибупрофен, ортофен, пироксикам и др.

Например, индопан по своим фармакологическим свойствам имеет сходство с триптамином и фенамином. Он вызывает непродолжительное обратимое ингибирование МАО, увеличение двигательной активности, повышение артериального давления, сокращение третьего века, уменьшает депрессивное и гипотермическое действие резерпина, тоже относящегося к индолам. Лечебная психотропная активность индопана выража-

ется в стимулирующем эффекте, сочетающемся с умеренным тимолептическим действием. Применяют индопан при вялости, апатии, заторможенности, астениях различного генеза и при нетяжелых депрессиях с заторможенностью. Препарат особенно эффективен при астеноипохондрических состояниях, при различных проявлениях шизофренического аффекта. Обычно индопан переносится хорошо. При приеме в больших дозах или при индивидуальной повышенной чувствительности к индопану возможно перевозбуждение, бессонница, повышение артериального давления. При передозировке может возникать гипоманиакальное состояние [6].

Включение в молекулу индола уксусной кислоты несколько изменяет фармакологические свойства соединения. Так, димекардин, кристаллический кремовый порошок, практически не растворимый в воде уже обладает выраженным гипотензивным действием в дозах 0,2 – 0,5 мг/кг в сутки. Из побочных нежелательных эффектов обращает на себя внимание нарушение сердечной проводимости у лиц с признаками патологии венозного кровообращения.

Одно из производных индолуксусной кислоты – индометацин, уже упомянутый выше, тормозит воспаление, ограничивая выработку АТФ, уменьшая повышенную проницаемость капилляров и лизосомных мембран, и возможно, повышая структурную стабильность белков соединительной ткани. Индометацин оказывает также неспецифическое анальгетическое и жаропонижающее действие. Явными иммунодепрессорными свойствами при приеме внутрь препарат не обладает, но может усиливать функцию Т-лимфоцитов. Тем не менее, имеются сведения о иммунодепрессорном действии индометацина *in vitro*. Так, инкубирование γ -глобулина с яичным альбумином в присутствии 2-х мл препарата угнетало проявление реакции антиген-антитело на 83%. Побочные эффекты встречаются в 15-30% случаев, наиболее часты гастралгии, тошнота, понос, головная боль, головокружение, зудящие сыпи, не исключается опасность ulcerогенного действия с желудочно-кишечными кровотечениями [1]. За последние годы появились новые данные о побочных эффектах индометацина. Так, установлено, что он может повышать артериальное давление как у нормотоников, так и у людей, страдающих артериальной гипертонией. Опубликованы данные

о способности индометацина усугублять почечную недостаточность и гиперкалиемию у пожилых больных с уже имеющимся нарушением функции почек. Описан случай эпидермального токсического некролиза, развившегося через 4 дня от начала приема препарата. Не исключается и появление различных гематологических нарушений при приеме индометацина (анемия, лейкопения), что может быть обусловлено дозой препарата. Дозовая зависимость установлена и при оценке терапевтической эффективности данного производного индолуксусной кислоты. Так, ЭД₅₀ – среднеэффективная доза, по противовоспалительной реакции, составляет 5 мг/кг, по жаропонижающей – 3, а по жаропонижающей – 1 мг/кг [6]. Значительное количество производных индола, а именно аминозамещенных инденовых соединений было испытано на предмет установления их защитного действия на клетки при различных уровнях радиоактивного излучения. Целый ряд испытанных препаратов показал заметный защитный эффект через снижение мутагенного действия излучения.

С другой стороны, сложные производные индола могут быть сильнейшими канцерогенами, вызывающими расщепление сверхспиральной ДНК активными кислородными радикалами, образующимися при окислительной деградации основного соединения [18].

В экспериментальных исследованиях показан значительный канцерогенный эффект таких метоксииндолов, как мелатонин, мексамин, 5-метоксииндолил-3-уксусная кислота, которые при длительном подкожном введении способны индуцировать опухоль у мышей линии С57В1 в 98,9% случаев. Основные формы новообразований: лимфомы, рак и папилломы мочевого пузыря, гепатомы.

С гигиенической точки зрения производные индола изучены мало, для большинства из них регламенты отсутствуют, имеющиеся данные позволяют определить некоторый диапазон величин ПДК. Для воздуха рабочей зоны: от 0,1 до 10 мг/м³; для воды водоемов: от 0,05 до 5 мг/л (преимущественно по показателю биологическое потребление кислорода).

В области наших интересов оказался 3-хлорацетилиндола-промежуточный продукт синтеза аминацетилиндола и других фармакологических веществ, пригодных в качестве

радиопротекторов. Токсичность 3-хлорацетилиндола изучалась нами в целях получения ориентировочной величины безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны. В условиях статического ингаляционного воздействия смертельного эффекта не выявлено. При введении в желудок в масляной суспензии в дозе 10 г/кг отмечена гибель одного животного из шести. Клиническая картина острого ингаляционного отравления заключалась в явлениях возбуждения животных, раздражении верхних дыхательных путей, в учащении дыхания, гиперемии кожных покровов и слизистых. Через 40-60 минут от начала 2-х часовой экспозиции развивалось угнетение. Внешние признаки воздействия исчезали через несколько часов после экспозиции. При введении в желудок обращало на себя внимание возбуждение животных, вскоре сменяющееся угнетением. На вскрытии отмечено полнокровие всех внутренних органов. При введении вещества в конъюнктивальный мешок глаза наблюдался кратковременный блефароспазм, слезотечение. Аппликация вещества на кожу (в ланолине) каких-либо местных изменений не вызвала. Кожно-резорбтивного действия не установлено. Отмечен слабый кумулятивный эффект.

В соответствии с нашей компетенцией работы были продолжены до уровня обоснования гигиенического норматива, а именно ПДК 3-хлорацетилиндола в воздухе рабочей зоны. Был использован образец опытно-промышленного производства со степенью чистоты не менее 99% [8]. Ингаляционное воздействие в максимально достижимой концентрации в виде аэрозоля дезинтеграции, равной 150 мг/м³ не вызвало гибели животных. Однако, с первых же минут контакта с веществом крысы проявляли беспокойство, в конце четырехчасовой ингаляции становились вялыми, заторможенными. Через 2-3 часа после ингаляции по внешнему виду и поведению визуально они не отличались от контрольной группы, за исключением объема потребляемой воды – он отчетливо увеличивался. При детальном обследовании животных установлено некоторое снижение массы тела через 3-е суток, но и опережение прироста массы тела к концу срока наблюдений, т.е. через 21 сутки. Исследовательский (норковый) рефлекс у животных оставался подавленным, продолжительность гексеналового сна увеличивалась, повышалось содержа-

ние печеночных ферментов в крови. Повышалась и частота сердечных сокращений. На вскрытии животных в первые 3-е суток было отмечено отчетливое полнокровие внутренних органов, а в легких – точечные кровоизлияния. К 21-м суткам морфологическая картина в значительной степени нормализовалась. При воздействии в концентрации 50 мг/м³ клиническая картина интоксикации была менее выразительной, но с той же направленностью динамики. При воздействии в концентрации 10 мг/м³ тоже установлено опережение в приросте массы тела животных с максимумом на 21-е сутки. Отмечены и некоторые увеличения продолжительности гексеналового сна, но морфологических изменений во внутренних органах животных не найдено. Полученные данные позволили отнести концентрацию 10 мг/м³ к пороговой при однократном ингаляционном воздействии по показателям, свидетельствовавшим о некотором стимулирующем действии 3-хлорацетилиндола на функциональное состояние организма подопытных животных (крысы). При ежедневных ингаляциях в течение 10 дней в концентрации 50 мг/м³ гибели животных не достигнуто, как и при введении через рот в дозе 200 мг/кг в течение 25 дней. Удвоение дозы привело к гибели одного животного. Оценка состояния по ряду упомянутых выше показателей свидетельствовала о возможном развитии функциональной кумуляции с преимущественной направленностью действия на сердечно-сосудистую систему. В экспериментах по установлению порога хронического ингаляционного действия были испытаны три концентрации: 10,0; 1,0 и 0,1 мг/м³. При ингаляции в концентрации 10 мг/м³ у мышей через месяц ежедневных ингаляций отчетливо снижалось время восстановления координации движений после центрифугирования, оставаясь сниженным через 2 месяца и один месяц после прекращения ингаляций.

У кроликов через 2 месяца ингаляций в той же концентрации снижалось систолическое артериальное давление. В эксперименте с использованием морских свинок обратило на себя внимание повышение показателя специфической агломерации лейкоцитов после повторной серии ингаляций, а в периоде восстановления у некоторых животных на ЭКГ отмечены экстрасистолы. У крыс при воздействии в концентрации 10 мг/м³ постепенно и в худшую сторону изменялись гема-

тологические показатели, в том числе и клеточного иммунитета. Существенно повысилось количество эозинофилов, повысилось и количество фагоцитирующих клеток, существенно снизился процент содержания Т-супрессоров. Повысилось содержание в крови печеночных ферментов. Восстановления по большинству показателей после прекращения ингаляций не наступило, более того, участились экстрасистолы. Морфологически выявлены отчетливые признаки белково-жировой дистрофии печени, резкое полнокровие миокарда, межюточное воспаление легких. Соотношение признаков развития интоксикации позволило выделить концентрацию $0,1 \text{ мг/м}^3$, как не действующую в условиях проведенного эксперимента и рекомендовать ее в качестве ПДК для воздуха рабочей зоны (2-ой класс опасности). Аэрозоль + пары. Следует учесть и то обстоятельство, что в отсутствие объективных проявлений кожно-резорбтивного действия 3-хлорацетилиндола у животных, у некоторых сотрудников – исполнителей работ по истечении года контакта с веществом появились зудящие дерматиты. У одного участились признаки бронхоспазма. По прекращении контакта все явления подобного рода исчезали. Это вынуждает рекомендовать пометку: опасен при попадании на кожу. В ходе экспериментов не установлено фиброгенного действия вещества на легкие. Частота доминантных летальных мутаций дала возможность выявить увеличение гибели эмбрионов в предимплантационный период при воздействии в концентрации 10 мг/м^3 . У тех же животных при этом в клетках костного мозга была снижена частота хромосомных нарушений. Влияния на эстральный цикл у крыс не обнаружено. На тест-системе культуры лейкоцитов человека достоверных различий между контролем и подопытными животными не установлено. Результаты исследований

позволили отнести хлорацетилиндол к типичным представителям группы индолов. В основе токсического действия 3-хлорацетилиндола, по-видимому, лежит способность влиять на проницаемость клеточных мембран, вызывая гемодинамические расстройства и цитотоксический эффект, который проявляется в статистически достоверных отклонениях от контроля показателей состояния центральной нервной системы, системы крови и иммунной системы, что приводит к развитию структурных повреждений в органах на фоне расстройств биохимических процессов. Вообще, доступных источников информации о характере фармакологических и токсикологических проявлений при поступлении в организм человека и животных довольно много, скорее всего, столько же, сколько самих представителей класса индолов. Поэтому сочтено необходимым предложить читателям серию статей по неопубликованным ранее данным, тем более, что большая часть публикаций об индоле и его производных приходится на конец прошлого века, что позволяет делать ссылки на современные электронные ресурсы, как элементы цитирования работ прошлых лет. Перспективы токсикологического изучения производных индола кажутся безграничными, о чём свидетельствует опыт отечественных и зарубежных исследователей. Появляются новые лекарственные средства, обладающие меньшей токсичностью и не теряющие положительных фармакологических свойств. Расширяется сфера применения индола и его производных в жизнедеятельности человека, что сообщает любой работе, касающейся токсикологии или фармакологии этого класса соединений, отчетливую актуальность. Остаются востребованными и работы по изучению новых радиофармацевтических препаратов и полупродуктов их синтеза, к которым относится и 3-хлорацетилиндол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Борисова, О.А.** Современные лекарственные средства: универсальный справочник / О.А. Борисова [и др.] – Москва: АСТ; СПб: Сова, 2008. – 892 с.
2. **Бринкевич С.Д.** Влияние производных индола и имидазола на радиационно- и пероксид-индуцированные превращения этанола /С.Д.Бринкевич, Р.Л.Свердлов, О.И.

Шадыро– Текст : непосредственный// Химия высоких энергий. – 2013. – Т.47. – С.19-27.

3. **Веселовская Н.В.** Наркотики / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – Москва: Триада-Х, 2000. –136 с.
4. **Кравченко Л.В.** Исследование антиоксидантных свойств индол-3-карбинола *in vivo* и *in vitro*/ Л.В. Кравченко [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фар-

мацевтической химии. – 2008. – №4. – С.18-23.

5. **Ляшенко А.А.** Индол-3-карбинол: терапевтические и профилактические эффекты на опухоли молочной железы / А.А. Ляшенко [и др.] // Молекулярная медицина. – 2005. - №2. – С.20-25.

6. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства / М.Д. Машковский – Москва: ООО «Новая волна», 2000. – 540 с.

7. **Племенков В.В.** Введение в химию природных соединений / В.В.Племенков – Казань:Казань, 2001. –236 с.

8. **Юшков Г.Г.** Гигиеническое нормирование 3-хлорацетилиндола в воздухе рабочей зоны / Г.Г. Юшков // Сибирский медицинский журнал. – 1997. - №1-2. – С.31-33.

9. **Abadi A.** Synthesis of 3- substituted – 2 – oxoindole analogues and their evolution as kinase inhibitors, anticancer and antiangiogenic agents / A. Abadi, S.Abou-Seri, D. Abdel - Rahman, C. Klein, O. Lozach, L. Meijer // European Journal of Medicinal Chemistry – 2006. – v.41. – № 3.- P.296-305.

10. **Aniszewski T.** Alkaloids– secrets of life / T. Aniszewski – Amsterdam: 2007.- 182 p.

11. **Blaising J.** Arbidol as a broad – spectrum antiviral: an update / J. Blaising, S.J. Polyak, E. Pecheur// Antiviral Research – 2020. – v.107. – P.84-94.

12. **Copp B.R.** Antimycobacterial natural products. // Natural Product Reports. 20. – 2003. – p.535-557.

13.Статья: Производные индола и их медицинское применение – Текст : электронный – URL: <https://ronl.org/stati/medicina/394404> (дата обращения: 12.10.2022).

14. Производные индола и их медицинское применение – Текст: электронный – URL:<https://referat.yabotanik.ru/medicina/proizvodnye-indola-i-ih-medicinskoeprimenenie/187950.html> (дата обращения: 13.10.2022).

15. Арбидол – Текст : электронный – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Арбидол> (дата обращения: 12.10.2022).

16. **Истомина О.В.** История развития химии индола и его биологически активных производных – Текст: электронный – URL: <https://topuch.ru/istoriya-razvitiya-himii-indola-i-ego-biologicheskii-aktivnih-p/index.html> (дата обращения: 12.10.2022).

17. Производные индола (презентация) – URL:<https://en.ppt-online.org/456765>(дата обращения: 12.10.2022).

18.Радиопротектор – Поиск по картинкам URL: https://go.mail.ru/search_images?q=радиопротекторы%20 (дата обращения: 13.10.2022).

19. Биохимические механизмы онкопротекторного действия растительных индолов и изотиоциантов – Текст: электронный – URL: http://bonoesse.ru/blizzard/RPP/O/Vitamin/VitProfi/MNE/06_onkoprotec.html(дата обращения: 12.10.2022).

20. Радиопротекторы – Текст: электронный – URL: <https://topuch.ru/radioprotektor/index.html> (дата обращения: 12.10.2022).