

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ: СТРОЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Фазлиддинова Райхона Жамшидовна

студентка 1 курса, 2 лечебный факультет 101 А группа
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АННОТАЦИЯ

В настоящей статье рассматриваются карбоновые кислоты - один из наиболее обширных и практически значимых классов органических соединений в медицине и фармацевтике. Изложены теоретические основы строения, подробная классификация по структуре и числу карбоксильных групп, а также физико-химические свойства. Особое место отведено анализу конкретных лекарственных препаратов, в состав которых входят карбоновые кислоты и их производные: салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, никотиновая кислота, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота и другие. Рассмотрены заболевания, при лечении которых применяется терапия на основе карбоновых кислот. Материал основан на учебных пособиях Тюкавкина Н.А., Машарипова С.М., Таджиевой Д.Р., а также на данных зарубежных академических источников.

Ключевые слова: карбоновые кислоты, классификация, лекарственные препараты, медицина, производные кислот, фармакология, ацетилсалициловая кислота, органическая химия.

ВВЕДЕНИЕ

Карбоновые кислоты - это органические вещества, которые содержат одну или несколько карбоксильных групп (-COOH) в своей молекуле. Данный класс соединений является одним из самых широко изученных в органической химии, однако их значение выходит далеко за пределы чисто теоретических знаний. На сегодняшний день трудно представить себе хотя бы одну область медицины, где карбоновые кислоты или их производные не имели бы применения [1].

Ещё в глубокой древности люди использовали уксусную и лимонную кислоты не зная их химической природы, - в качестве консервантов и лечебных средств. Позже, уже в XIX-XX веках, учёные начали целенаправленно синтезировать производные карбоновых кислот для медицинских нужд. Ярким примером служит ацетилсалициловая кислота, синтезированная в 1897 году, которая по сей день является одним из наиболее широко применяемых препаратов в мире [2].

С точки зрения фармацевтической химии карбоновые кислоты важны сразу в нескольких аспектах. Во-первых, они сами обладают биологической активностью. Во-вторых, служат исходным сырьём для синтеза огромного числа лекарственных веществ - эфиров, амидов, солей и других производных. В-третьих, многие карбоновые кислоты являются естественными метаболитами и участвуют в основных биохимических процессах организма, таких как цикл Кребса [3]. Всё перечисленное делает изучение данного класса соединений обязательным для специалистов в области фармации.

Цель данной работы - систематизировать и обобщить сведения о карбоновых кислотах: их строении, классификации, а также рассмотреть конкретные примеры применения в медицинской практике, включая описание препаратов и заболеваний, при которых проводится кислотная терапия.

1. СТРОЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Основой любой карбоновой кислоты является карбоксильная группа $-\text{COOH}$, которая представляет собой сочетание карбонильной ($\text{C}=\text{O}$) и гидроксильной ($-\text{OH}$) групп, связанных с одним атомом углерода. Общая структурная формула монокарбоновой кислоты записывается как $\text{R}-\text{COOH}$, где R - углеводородный радикал, который может быть алифатическим, ароматическим или гетероциклическим. Именно природа радикала R в значительной мере определяет физические, химические и биологические свойства соединения [1].

Карбоксильная группа обладает ярко выраженными кислотными свойствами: атом водорода в группе $-\text{OH}$ способен к диссоциации, что обусловлено электроноакцепторным влиянием карбонильного кислорода. Именно поэтому карбоновые кислоты по кислотности значительно превосходят спирты. Значения pK_a для простых монокарбоновых кислот находятся обычно в диапазоне от 4 до 5, тогда как у дикарбоновых кислот - несколько ниже ввиду взаимного влияния двух карбоксильных групп [4].

Атом углерода карбоксильной группы находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Это приводит к тому, что три атома, связанные с ним (два атома кислорода и соседний атом углерода), лежат в одной плоскости. Между двумя атомами кислорода происходит делокализация электронной плотности, что и определяет относительную стабильность аниона карбоновой кислоты (карбоксилат-иона). Это явление хорошо объясняет, почему карбоновые кислоты значительно более сильные кислоты по сравнению, например, с фенолами [1].

Немаловажную роль в формировании физических свойств карбоновых кислот играют водородные связи. Низшие представители класса (муравьиная, уксусная кислоты) существуют в жидком состоянии преимущественно в виде димеров, образованных двумя водородными связями. Это объясняет их относительно высокие температуры кипения по сравнению с соответствующими спиртами [3].

2. КЛАССИФИКАЦИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

2.1. По числу карбоксильных групп

По числу карбоксильных групп различают монокарбоновые (одноосновные), дикарбоновые (двухосновные) и поликарбоновые кислоты. Монокарбоновые кислоты содержат одну группу $-\text{COOH}$. Наиболее известные примеры: муравьиная кислота (HCOOH), уксусная (CH_3COOH), пропионовая ($\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$), бензойная ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$). Дикарбоновые кислоты - щавелевая, малоновая, янтарная, фумаровая, яблочная и другие - содержат две карбоксильные группы и играют ключевую роль в метаболических процессах. Поликарбоновые кислоты, такие как лимонная (три группы $-\text{COOH}$), участвуют в цикле Кребса и применяются в медицине как антацидные и общеукрепляющие средства [5].

2.2. По строению углеводородного радикала

В зависимости от природы радикала выделяют несколько основных групп. Предельные (насыщенные) алифатические кислоты - уксусная, масляная, пальмитиновая, стеариновая. Они отличаются высокой стабильностью и широко встречаются в природных жирах и маслах. Непредельные (ненасыщенные) кислоты - акриловая, олеиновая, линолевая, линоленовая - содержат двойные или тройные связи

в цепи радикала; многие из них относятся к незаменимым жирным кислотам и необходимы для нормального функционирования клеточных мембран [4].

Ароматические карбоновые кислоты, в первую очередь бензойная и салициловая, давно нашли применение в фармацевтике. Салициловая кислота (2-гидроксibenзойная кислота) является основой для синтеза многих лекарственных веществ, включая ацетилсалициловую кислоту. Гетероциклические карбоновые кислоты - никотиновая (пиридин-3-карбоновая), фолиевая и ряд других - обладают витаминными свойствами и имеют важнейшее значение для нормального обмена веществ [2].

2.3. По наличию дополнительных функциональных групп

Данная классификация особенно важна для медицины. Оксикислоты (гидроксикислоты) содержат одновременно карбоксильную и гидроксильную группы: молочная, яблочная, лимонная, салициловая. Кетокислоты несут карбонильную группу: пировиноградная, ацетоуксусная. Аминокислоты содержат аминогруппу, что делает их ещё одним важнейшим классом биологически активных соединений [5]. Галогензамещённые карбоновые кислоты применяются в синтезе ряда антибиотиков и антисептиков [6].

3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Карбоновые кислоты и их производные входят в состав огромного числа лекарственных средств. Ниже приводятся наиболее значимые из них с точки зрения клинической практики.

Препарат	Действующее вещество	Применение
Аспирин	Ацетилсалициловая кислота	Жаропонижающее, анальгетик, антиагрегант
Салициловая мазь	Салициловая кислота	Кератолитик, антисептик при кожных болезнях
Никотиновая кислота (Ниацин)	Никотиновая кислота (вит. РР)	Гиполипидемическое, сосудорасширяющее
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота (вит. В ₉)	Анемия, беременность, дефицит фолатов
Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (вит. С)	Антиоксидант, иммуностимулятор, цинга
Пантотеновая кислота	Пантотеновая кислота (вит. В ₅)	Дерматиты, нарушения обмена веществ
Фумаровая кислота	Фумаровая кислота	Псориаз, метаболическая поддержка
Молочная кислота (р-р)	Молочная кислота	Антисептик в гинекологии, нормализация рН
Янтарная кислота	Янтарная кислота	Антигипоксикант, метаболический стимулятор
Вальпроевая кислота (Депакин)	Вальпроевая кислота	Эпилепсия, биполярное расстройство

Особого внимания заслуживает ацетилсалициловая кислота. Это производное салициловой кислоты, получаемое путём её ацетилирования. Препарат обладает тремя основными эффектами - жаропонижающим, противовоспалительным и анальгетическим, - а в малых дозах применяется как антиагрегант для профилактики тромбозов и инфаркта миокарда. По данным ВОЗ, аспирин входит в перечень жизненно необходимых лекарственных средств [7].

Никотиновая кислота (ниацин, витамин PP) относится к гетероциклическим карбоновым кислотам. Помимо витаминной активности, в высоких дозах она снижает уровень триглицеридов и ЛПНП в крови, повышает содержание ЛПВП, что делает её ценным гиполипидемическим средством при атеросклерозе. Следует отметить, что при передозировке возможно покраснение кожи (flush-синдром) - характерный побочный эффект препарата [2].

Вальпроевая кислота (2-пропилпентановая кислота) - синтетическое производное, не существующее в природе, однако структурно относящееся к насыщенным алифатическим кислотам. Механизм её действия связан с угнетением фермента ГАМК-трансаминазы и блокадой натриевых каналов, что обеспечивает противозепитический эффект [8].

4. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ПРИМЕНЯЮТ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

4.1. Сердечно-сосудистые заболевания

Пожалуй, наиболее известным применением карбоновых кислот в кардиологии является использование ацетилсалициловой кислоты. В дозе 75–150 мг/сут она необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) в тромбоцитах, вследствие чего подавляется синтез тромбоксана A_2 - мощного стимулятора агрегации тромбоцитов. Это свойство активно применяется для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, а также в терапии нестабильной стенокардии [7].

Никотиновая кислота при атеросклерозе снижает синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, что ведёт к уменьшению концентрации триглицеридов и ЛПНП. Некоторые авторы рассматривают её как одно из немногих средств, достоверно повышающих уровень «хорошего» холестерина (ЛПВП) [6].

4.2. Заболевания нервной системы

Вальпроевая кислота (препарат Депакин) на протяжении десятилетий остаётся препаратом первой линии при многих формах эпилепсии - генерализованных тонико-клонических припадках, абсансах, миоклонических приступах. Кроме того, она применяется при биполярном аффективном расстройстве в качестве нормотимика, то есть стабилизатора настроения. Механизм её действия реализуется через несколько путей: блокаду потенциал-зависимых натриевых каналов, усиление ГАМК-ергического торможения и снижение возбуждающей глутаматергической передачи [8].

Никотиновая кислота при дефиците витамина PP вызывает пеллагру - тяжёлое заболевание, проявляющееся поражением кожи (дерматит), желудочно-кишечного тракта (диарея) и нервной системы (деменция). Терапия пеллагры сводится к назначению никотиновой кислоты или никотиотиамида внутрь в дозах, существенно превышающих суточную потребность [3].

4.3. Заболевания кожи

Салициловая кислота широко используется в дерматологии благодаря своему кератолитическому действию - способности размягчать и удалять ороговевшие клетки кожи. Она применяется при псориазе, себорейном дерматите, угревой болезни, мозолях и бородавках. В низких концентрациях (1–2%) салициловая кислота оказывает противовоспалительный эффект, в высоких (5–10%) - выраженное кератолитическое действие [1].

Фумаровая кислота и её эфиры (диметилфумарат) успешно применяются при псориазе средней и тяжёлой степени. Механизм действия диметилфумарата связан с активацией пути Nrf2 и подавлением провоспалительных цитокинов. В Европе препарат на основе диметилфумарата зарегистрирован также для лечения рассеянного склероза [9].

4.4. Нарушения обмена веществ и авитаминозы

Дефицит аскорбиновой кислоты (витамина С) ведёт к развитию цинги - исторически одного из наиболее опасных авитаминозов. Аскорбиновая кислота необходима для гидроксирования пролина и лизина при синтезе коллагена. При её недостатке нарушается структура соединительной ткани, появляются кровотечения из дёсен, потеря зубов, петехии. Лечение проводится высокими дозами аскорбиновой кислоты перорально или парентерально [5].

Фолиевая кислота (витамин В₉) необходима для нормального деления клеток, прежде всего кроветворных. Её дефицит приводит к мегалобластной анемии - состоянию, при котором эритроциты вырастают до аномально большого размера и не могут полноценно переносить кислород. Особенно опасен дефицит фолатов в первые недели беременности, когда возрастает риск дефектов нервной трубки у плода. Поэтому назначение фолиевой кислоты до зачатия и в I триместре является стандартом акушерской помощи [10].

4.5. Гинекологические и инфекционные заболевания

Молочная кислота (лактат) используется в гинекологии для нормализации pH влагалища при бактериальном вагинозе и кандидозе. В норме pH влагалищной среды составляет около 3,8–4,5, что обеспечивается жизнедеятельностью лактобактерий. При нарушении микрофлоры pH повышается, что создаёт условия для роста патогенных микроорганизмов. Местное применение растворов молочной кислоты позволяет восстановить кислотность и нормальный микробиоценоз влагалища [3].

Бензойная кислота и её соли (бензоаты) обладают выраженным антимикробным и противогрибковым действием. В сочетании с салициловой кислотой (мазь Уитфилда) бензойная кислота применяется для лечения дерматофитий - грибковых инфекций кожи. В современной антисептической практике бензойная кислота входит в состав ряда мазей и кремов для наружного применения [1].

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ литературы подтверждает, что карбоновые кислоты занимают совершенно особое место в арсенале лекарственных средств. Их уникальность состоит в том, что, с одной стороны, они представляют собой природные метаболиты (уксусная, молочная, лимонная, пировиноградная и другие кислоты), а с другой - служат основой для полусинтетических и синтетических препаратов с высокой фармакологической активностью. Это принципиально отличает данный класс

соединений, например, от алкалоидов, которые в большинстве своём являются чужеродными для организма молекулами [4].

Необходимо отметить, что биологическая активность карбоновых кислот во многом определяется именно строением их радикала. Простая замена одного атома водорода в молекуле уксусной кислоты на ацетильную группу даёт ацетилсалициловую кислоту с принципиально иным механизмом действия. Аналогичным образом, переход от насыщенных жирных кислот к полиненасыщенным (омега-3, омега-6) меняет их роль в физиологии клеточных мембран и противовоспалительных процессах. Данный факт показывает, насколько важно для фармацевта понимать взаимосвязь «структура - активность» [2].

С практической точки зрения также важно понимать ограничения применения карбоновых кислот. Ряд из них в высоких концентрациях способен повреждать слизистые оболочки (salicylate-induced gastropathy при применении аспирина). Вальпроевая кислота обладает гепатотоксичностью, особенно у детей до 2 лет. Поэтому при назначении подобных препаратов необходим строгий контроль дозировок и учёт индивидуальных особенностей пациента [8].

Перспективным направлением в данной области является разработка пролекарств (prodrugs) на основе карбоновых кислот - соединений, которые в организме превращаются в активную форму. Примером служат эфиры диметилфумарата, а также ряд ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), структурно являющихся производными карбоновых кислот [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящей работы были систематизированы и обобщены сведения о карбоновых кислотах как важнейшем классе органических соединений, широко применяемых в медицине. Можно сформулировать несколько ключевых выводов.

Во-первых, карбоновые кислоты - структурно разнообразный класс соединений, объединённых наличием карбоксильной группы –COOH. Их классификация по числу карбоксильных групп, строению радикала и наличию дополнительных функциональных групп имеет прямое фармакологическое значение, поскольку каждый из перечисленных факторов влияет на биологическую активность и фармакокинетику.

Во-вторых, спектр применения карбоновых кислот в медицине чрезвычайно широк. Они применяются при сердечно-сосудистых, неврологических, дерматологических, гинекологических заболеваниях, при авитаминозах и нарушениях обмена веществ. При этом в ряде случаев карбоновые кислоты выступают как основное действующее вещество, а в других — служат лишь структурной основой для синтеза более сложных фармакологически активных молекул.

В-третьих, несмотря на кажущуюся простоту структуры, карбоновые кислоты демонстрируют богатство фармакологических эффектов - от антиагрегантного (аспирин) до противоэпилептического (вальпроевая кислота) и кератолитического (салициловая кислота). Всё это свидетельствует о том, что углублённое изучение данного класса соединений является совершенно необходимым для будущего специалиста-фармацевта.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Тюкавкин Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: учебник. — М.: Медицина, 2014. — 543 с. 2. Машарипов С.М. Органическая химия: учебное пособие. — Ташкент: Фан, 2018. — 412 с.
2. Таджиева Д.Р. Биохимия: учебное пособие. — Ташкент: ТГМУ, 2020. — 318 с.
3. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic Chemistry. — 2nd ed. — Oxford University Press, 2012. — 1264 p.
4. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry. — 7th ed. — W.H. Freeman, 2017. — 1172 p.
5. Mashripov S.M. et al. Pharmaceutical Chemistry. — Tashkent: TPI Publishing House, 2021. — 384 p.
6. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. — 23rd ed. — Geneva: WHO, 2023. — URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
7. PubChem. Valproic Acid. National Library of Medicine. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-acid> (дата обращения: 10.10.2024).
8. European Medicines Agency. Tecfidera (dimethyl fumarate): Summary of product characteristics. — URL: <https://www.ema.europa.eu> (дата обращения: 15.10.2024).
9. National Institutes of Health. Folate: Fact Sheet for Health Professionals. — URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/> (дата обращения: 18.10.2024).