

ИЗ ИСТОРИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ: ХИННОЕ ДЕРЕВО

В.А. Ермакова, А.А. Сорокина, А.Р. Ермаков

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва)

From the history of medicinal plants: Cinchona

V.A. Ermakova, A.A. Sorokina, A.R. Ermakov

Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Растительное сырье как древнейшее лекарство появилось в жизни человека с момента становления его как существа разумного. Истории многих видов лекарственного растительного сырья неразрывно связаны с историей медицины, с борьбой против многих тяжелых заболеваний. Одной из сложнейших проблем медицины стала борьба с малярией. Возможность эффективно бороться с этим заболеванием дало человечеству хинное дерево. В статье в историческом аспекте рассматривается появление в арсенале медицины такого лекарственного средства как хинин, который и в нашем XXI веке не утратил своего значения.

Ключевые слова: малярия, хинное дерево, *Cinchona* sp., алкалоид хинного дерева, хинидин, хинин, артемизин.

RESUME

In modern medicine herbal medicines occupy a significant place. These ancient medicines have come to scientific medicine from traditional medicine of various regions of the world. Some medical plants are currently the only raw materials for valuable medicaments: cardiac glycosides, alkaloids and etc. Most of them have a difficult and interesting way from traditional medicine and scientific medicine to inculcation to a wide medical practice. One of them is cinchona which allowed mankind to fight with malaria. The article contains little-known historical facts about appearance, research and inculcation into medicine a valuable medicament – quinine which saved millions of lives.

Keywords: malaria, cinchona, cinchona bark alkaloids, *Cinchona* sp., quinidine, quinine, artemisin.

В мире лекарств препараты растительного происхождения занимают особое положение. Эти древнейшие лекарства появились в жизни человека с момента становления его как существа разумного. Чтобы выжить в условиях дикой природы человеку приходилось не только добывать себе пищу, в том числе и растительную, но и отыскивать растения, которые облегчали бы его состояние при различных заболеваниях. Методом проб и ошибок люди научились находить в окружающем мире растения, обладающие целебными свойствами. Так у человечества в течение многих тысячелетий накопился богатый опыт применения растений в качестве лекарств. Лекарственные растения широко использовались и используются в настоящее время в народной медицине в различных регионах земного шара. По мере изучения химического состава и фармакологических свойств лекарственные растения постепенно включались в число лекарственных средств научной медицины. И в настоящее время на фармацевтическом рынке препараты растительного происхождения занимают около 40 % [3].

Практически каждое лекарственное растение имеет свой интересный путь от народной до научной медицины и внедрения в широкую медицинскую практику. Одно из таких растений – хинное дерево, давшее человечеству возможность бороться с малярией.

Цель настоящей работы – информационно-аналитическое исследование по применению в медицине сырья и препаратов хинного дерева в историческом аспекте.

Малярия – одна из сложнейших проблем медицины появилась более 10 тысяч лет назад. Ее возникновение связывают с изменением климата и образованием множества озер, где могли размножаться комары *Anopheles*, самка которого является переносчиком паразита из рода *Plasmodium*, вызывающего заболевание. Описания малярии как заболевания с характерными лихорадочными приступами появились в медицинской литературе во времена Средневековья. Широкое распространение этого заболевания по всему миру, миллионы заболевших и погибших дают основание считать малярию наиболее серьезным паразитарным заболеванием. Несмотря на огромные

достижения медицины, малярией и в современном мире болеют миллионы людей, и сотни тысяч погибают. Несколько столетий понадобилось ученым разных специальностей, чтобы всесторонне изучить это заболевание и разработать медикаментозные методы его лечения и профилактики.

Одним из первых эффективных в лечении малярии лекарственных препаратов был алкалоид хинин, выделенный из коры деревьев рода цинхона или хинного дерева (*Cinchona* L.) семейства мареновых – *Rubiaceae* [9].

Еще в конце 30-х годов XVII столетия монахи-иезуиты из Лимы обратили внимание на то, что перуанские индейцы успешно применяли для лечения лихорадки порошок коры дерева, которое называли «guina-guina» и сообщили об этом в Рим. Кардинал Хуан де Луго получил от Папы Иннокентия X поручение собрать всю информацию о целебной коре. После того как придворный лекарь Габриель Фонсека изучил действие отвара коры при лечении трехдневной лихорадки, кардинал де Луго развернул широкую кампанию за применение хинной коры, более известной в то время как «иезуитский порошок» или «кардинальский порошок». Однако результаты этой кампании были очень скромными.

Что обозначают слова «guina-guina», объяснить никто не смог. Их связывали со значениями «кора» или «одежда». Удвоение корня слова в Южной Америке выражало особое уважение, тем самым подчеркивалась высокая ценность растения. В Европе, не понимая этого индейского слова, стали его всячески изменять, в результате и получилась хина (*china*) и, соответственно, «хинное дерево» [6].

В 70-х годах XVII в. лондонский врач и аптекарь Роберт Талбор в своей врачебной деятельности применял некое «секретное средство» – какой-то порошок. В 1670 г. это средство Р. Талбор использовал для лечения английского короля Карла II. А чуть позже с его помощью вылечил дофина, сына французского короля Людовика XIV. Секрет использованного снадобья король выкупил у врача за баснословную сумму – 48000 ливров. Секретное средство оказалось порошком коры хинного дерева. В 1672 г. Р. Талбор выпускает брошюру «*Pyretologia, arationalac count of the cause and cure of agues*», в которой описывает применение хинной коры для лечения лихорадки и предупреждает читателей об опасных эффектах при ее неправильном применении.

Эпидемия малярии захватывала все новые и новые страны. Еще не был известен возбудитель

этого заболевания, и на сцене не появились главные действующие лица – индийский врач и паразитолог Рональд Росс, лауреат Нобелевской премии, которую он получил за работы по малярии, итальянец Джованни Баттиста Грасси, энтомолог и паразитолог, французский физиолог Шарль Луи Альфон Лаверан, шотландец врач-паразитолог Патрик Менсон, русский профессор Д.Л. Романевский, много сделавшие для того чтобы исследовать природу малярии и найти средства борьбы с нею. Порошок «перуанской коры» оставался единственным действующим лекарственным средством, несмотря на непрекращающиеся среди врачей споры о его эффективности.

Достать целебное средство было почти невозможно – местные индейцы свято хранили тайну сбора коры, да и сами деревья старались не показывать чужеземцам. Длинная и трагическая история хинного дерева хранит много имен мужественных людей, отдавших свою жизнь за попытку проникнуть в чащу тропических лесов. Среди них можно назвать французского ботаника Бернара де Жюссё, который в XVIII столетии в течение 17 лет, изучая дождевые леса в высокогорьях Южной Америки, по крупичкам собирал сведения о перуанском дереве. И только французский ученый Шарль Мари де ла Кондамин во время научных экспедиций в Южную Америку в 1736 г. впервые увидел в долине Лоха вечнозеленое хинное дерево. Ученый был восхищен красивой серебристой корой на могучем стебле, блестящими кожистыми листьями и собранными в метелки светло-малиновыми цветками, напоминающими кисти сирени. Ш.-М. Кондамин послал гербарный образец растения Карлу Линнею для описания растения, и в 1742 г. растение получило свое научное ботаническое название – цинхона (*Chinchona*) [1, 2].

Существует несколько версий, почему его назвали именно так. Согласно одной из них, дерево было названо в честь вице-короля Перу Дон Луис Геронино Кабрера де Вабадилла графа Чинчон. Едва добравшись до берегов Испании, обессиленный от лихорадки, вызванной малярией, он сразу же передал лучшим врачам Мадрида самый дорогой груз – пакет с корой перуанского дерева. Но европейские знаменитости не смогли разгадать секрет загадочной коры и спасти от смерти графа Чинчона. По другой версии, все это произошло с женой вице-короля Перу графиней Анной дель Чинчон (*Chinchon*). Латинское название цинхоны писалось раньше как *Chinchona*, лишь в 1866 г. Международный ботанический

конгресс принял решение изменить правописание названия растения на более благозвучное – *Cinchona* [3].

Сложным был путь установления действующего начала коры хинного дерева, которое продолжалось в течение нескольких столетий. Идея извлечения из растений чистых веществ занимала умы ученых со времен Парацельса. Идя по пути, указанному работами шведского фармацевта Карла Шееле, французский исследователь Антуан Франсуа Фуркруа в 1791 г. выделил из коры цинхоны кристаллическое вещество, которое при нагревании разлагалось с образованием аммиака и обладало, как и сама кора, очень горьким вкусом. Но, к сожалению, ученый не довел свои опыты до конца и не дал полной характеристики полученного вещества. И хотя Фуркруа был твердо уверен, что ему удалось установить действующее вещество хинного дерева, до сих пор в ученом мире идут споры о том, какое соединение выделил французский исследователь из коры цинхоны [4, 7].

Химическое изучение хинной коры продолжалось. В 1811 г. португалец Бернардину Антониу Гомеш, врач, химик, ботаник и паразитолог, получил из цинхоны кристаллическое вещество, обладающее всеми свойствами алкалоидов, и назвал его цинхоином. Однако в 1820 г. французские химики Жозеф Пеллетье и Жозеф Кавенту доказали, что выделенный Б.А. Гомешем цинхоин на самом деле являлся смесью двух алкалоидов, названных ими хинином и цинхоином. Сразу после выделения алкалоидов Ж. Пеллетье отослал их Франсуа Можанди, который в испытаниях на животных показал, что антималярийные свойства растения обуславливал хинин. В сентябре 1820 г. ученые сделали сообщение в Парижской Академии наук об открытии главного действующего вещества хинной коры. Сразу же после сообщения в Парижской академии врачи Дубл и Шомель, испытав на больных выделенный хинин, доказали его огромную эффективность в лечении малярии [5, 11].

Еще долгие 16 лет хинин не находил признания у врачей. Даже присуждение Ж. Пеллетье и Ж. Кавенту в 1827 г. Парижской академией наук национальной премии в 10 тысяч франков «за важное достижение в медицине» не смогло поколебать предубеждения к хинину в медицинских кругах. Лишь смелость и стремление к новаторству молодого французского военного врача Майо помогли переубедить врачей. Находясь в действующей французской армии в Алжире и убедившись в безрезультативности

кровопускания – общепризнанного в то время способа лечения малярийной лихорадки, которой болело большое число солдат, молодой врач решил испробовать «забракованный» хинин. Первые же испытания дали прекрасный результат, и вскоре во всех французских военных госпиталях в Алжире стали широко применять хинин. Через какое-то время слава о новом эффективном противомаларийном препарате разнеслась по всей Европе.

В 1900 г. на средства, собранные общественностью разных стран, первооткрывателям хинина Ж. Пеллетье и Ж. Кавенту в Париже был поставлен памятник. На его открытии директор Высшей фармацевтической школы, в которой когда-то работали оба исследователя, сказал: «Наука также имеет свою книгу, в которую история записывает одержанные победы. Победы эти не стоят слез ни одному народу, а наоборот являются благодеянием для всех. И если судить о значении этих побед по числу людей, спасенных от смерти, то имена Пеллетье и Кавенту должны быть записаны в этой книге на самом почетном месте».

Будучи фармацевтами, Ж. Пеллетье и Ж. Кавенту стремились найти своему открытию практическое применение, что заставило их заняться производством хинина. В 1826 г. в их производственном цеху получали 1800 кг хинина сульфата из 138 тонн коры хинного дерева. Сделав свое открытие доступным для общественности, ученые предоставили всем желающим возможность пользоваться им. Благодаря этому крупно масштабным производством хинина по методике Пеллетье–Кавенту занялись немецкие предприниматели. Не отставали от них и северо-американские коллеги [8, 9].

Открытие хинина рассматривалось современниками как начало новой эпохи в развитии медицины, вселяло уверенность в благоприятный исход лечения. И если раньше при использовании отвара коры врач вынужден был действовать, в известной мере, вслепую, не зная точной активности и дозировки отвара, то теперь при применении чистого действующего вещества появилась возможность точного дозирования.

Кора хинного дерева пользовалась огромным спросом, а получение хинина превратилось в целую индустрию. Хинное дерево имеет очень ограниченный ареал естественного распространения: деревья дико растут только в Перу, Боливии, Эквадоре и Колумбии, на восточных склонах Анд, на высоте 1600–3200 м, не образуя сплошных зарослей. Проще и при-

быльнее было снимать кору с дерева, которое срубили. По этой причине к концу XVIII века ежегодно в природе вырубалось около 25 тысяч деревьев, и к середине XIX в. возникла опасность полного уничтожения цинхоны. Способ получения синтетического хинина еще не был найден, необходимо было искать другие решения, а именно вводить дерево в культуру. На его родине, в Перу, не нашлось предприимчивых организаторов, следовательно, надо выращивать хинное дерево за пределами бассейна реки Амазонка [9–12].

Прибыль от продажи коры была настолько велика, что правительства Боливии, Перу, Колумбии и Эквадора, стремясь сохранить свою монополию по продаже ценного лекарственного растительного сырья, запретили экспорт как целых растений, так и семян хинного дерева. Тем не менее, в 1853 г. Карл Юстус Хасскарл, директор ботанического сада на острове Ява, умудрился тайно вывезти из Южной Америки семена цинхоны калисайя – *Cinchona calisaya*. Деревья на о. Ява хорошо росли, но к огорчению всех голландцев, кора этого вида цинхоны содержала очень мало хинина. Такая же история произошла и с англичанами, которые посадили в Индии и на Цейлоне украденные семена цинхоны опушенной – *Cinchona pubescens*.

В 1861 г. австралиец Чарльз Леджер, занимавшийся добычей коры в Южной Америке, с помощью работавшего вместе с ним индейца Мануэля Мамени уговорил боливийских индейцев продать ему немного семян дерева, корой которого они лечили лихорадку с большим эффектом. Ч. Леджер хотел продать семена англичанам, но правительство Великобритании отклонило его предложение, поскольку больше не верило в успех такого мероприятия. Всего 1 фунт семян примерно за 20 долларов приобрело правительство Голландии, а купленные семена были высеяны на о. Ява. Эта сделка была признана самой удачной в истории, т.к. выяснилось, что содержание хинина в коре деревьев, выросших из этих семян, достигало 13 %. Выросшее растение получило название цинхона Леджера – *Cinchona ledgeriana* [3].

Потребовался многолетний труд для освоения культуры цинхоны и повышения алкалоидности деревьев путем селекции. Со временем экспорт хинной коры из Южной Америки стал постепенно сокращаться. В начале 30-х годов XX века 95 % хинина получали из коры деревьев с плантаций на о. Ява, что приносило голландцам большую прибыль. В настоящее время обширные плантации хинного дерева

имеются в Индии, Индонезии, Африке, Южной Америке. Наиболее широко культивируются два вида цинхоны: красно-соковая (*Cinchona succirubra*) и Леджера. В зависимости от вида, возраста растения и места произрастания содержание алкалоидов в коре может колебаться от 5 % до 17 % [5, 6].

В России неоднократные попытки введения хинного дерева в культуру были начаты в начале XX в. в Батумском ботаническом саду, но растения погибали в холодные, морозные зимы. Новое направление культуре хинного дерева дали работы советских ученых-фармацевтов Г.К. Момота и М.М. Молодожникова, показавшие, что цинхону в нашей стране можно выращивать в виде двулетней культуры, правда, содержание алкалоидов в таком сырье будет небольшое (около 2 %) [2].

Однако на этом история с хинином не заканчивается. Наряду с работами по повышению эффективности размножения цинхоны в научном мире активно шли исследования по синтезу хинина. Только через 34 года после открытия, в 1854 г. А. Стрекером была получена молекулярная формула хинина, а в конце XIX в. Ж. Скраупом и В. Кёнигсом описана его химическая формула, но получить хинин синтетическим путем не удавалось. В апреле 1944 г. Роберт Вудворт и Уильям фон Эггерс Доринг из Гарварда объявили о полном синтезе хинина из ксинотоксина, получив в своих опытах 30 мг хинина. Открытие Вудворта и Дорринга не нашло практического применения, т.к. синтезированный хинин стоил очень дорого. Кроме того, появились сомнения относительно самого факта этого открытия, т.к. синтез хинина долго не удавалось воспроизвести. Полный стереоселективный синтез хинина был выполнен Гильбертом Сторком в 2001 г. [11].

Советские ученые пошли по пути создания синтетических противомаларийных препаратов. Первый такой препарат – плазмохин был получен в нашей стране в 1925 г., а в настоящее время арсенал противомаларийных средств очень велик. Созданы препараты, действующие на разные виды возбудителя малярии в разные стадии его развития. Сам хинин, бывший основным средством в борьбе с малярией в прошлом, до настоящего времени «остается в строю», но имеет ограниченное применение. Хинин входит в обновленный в 2013 г. список ВОЗ жизненно-важных лекарственных средств.

Углубленное изучение химического состава коры хинного дерева показало наличие ряда алкалоидов производных хинолина,

основными из которых являются хинин и его стереоизомер хинидин, а также их производные: цинхонидин и цинхонин. Соли хинина используются как антипротозойное средство, действующее на все виды малярийных плазмодиев. Хинидина сульфат применяют как антиаритмическое средство при тахикардии, мерцательной аритмии. Настойку коры и отвар – как возбуждающие аппетит и улучшающие пищеварение. Кора хинного дерева используется также в гомеопатии.

Есть у хинина еще одно интересное использование. В XIX веке число случаев заболевания малярией в Европе заметно сократилось, но потребность в хинине не уменьшилась. Напротив, с расширением колониальной экспансии в Азии и Африке его требовалось все больше и больше. Колонии Голландии, Франции, Испании, Португалии, Германии и Бельгии располагались в малярийных районах, и для предотвращения заболевания малярией было необходимо принимать хинин. В британских колониях в Индии, Малайзии, Африке, на Карибских островах малярия была эндемичным заболеванием. В целях профилактики англичане были вынуждены принимать раствор хинина, а для маскировки его горького вкуса добавляли джин. Привычка британцев превратилась, в конечном счете, в традиционный вечерний джин с тоником. В настоящее время хинин также применяется в качестве добавки в некоторых безалкогольных напитках, таких как Schweppes и других безалкогольных напитках с пометкой «тоник». В США максимально допустимый уровень хинина в напитках составляет 83 части на миллион. Международный Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам указывает, что в лимонаде может содержаться до 100 мг/л⁻¹ хинина без рисков для здоровья. Тем не менее, у некоторых лиц может наблюдаться реакция гиперчувствительности [8].

Свойства хинной коры возбуждать аппетит и повышать секрецию желез желудочно-кишечного тракта нашли широкое применение в изготовлении аперитивов. Хинин содержится в знаменитом французском винном битере Дубонне (Dubonnet), хинных настойках Бир (Byrrh) и Пикон (Picon). В России до 1917 г. выпускалась пользующаяся большой популярностью хинная водка, производство которой было прекращено в советское время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI веке поиск других растительных источников хинина, помимо хинного дерева, про-

должается. Так в 2005 г. хинин был изолирован из коры ремиджии перуванской. Ищут ученые и противомаларийные средства другой, не алкалоидной природы. Итогом таких исследований стало получение артемизинина, выделенного китайскими учеными под руководством фармаколога Ту Юю из растения цинхао – одного из видов полыни. В 2012 г. был осуществлен синтез артемизинина, что значительно расширило возможности его использования в медицине для лечения паразитарных заболеваний. В 2015 г. ученым – разработчикам этой проблемы Уильяму Компбеллу, Сотоши и Ту Юю была присуждена Нобелевская премия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большой энциклопедический словарь лекарственных растений (под ред. Г.П. Яковлева). 3-е изд. – СПб.: СпецЛит, 2015. – С.566–567.
2. Гаммерман, А.Ф. Курс фармакогнозии / А.Ф. Гаммерман. – М.: Медицина, 1967. – С.242–247.
3. Гринкевич, Н.И. Легенды и были о лекарственных растениях / Н.И. Гринкевич, А.А. Сорокина. – М.: Наука, 1988. – 203 с.
4. Давыдов, Д.Л. Фармакогнозия / Д.Л. Давыдов. – Варшава, 1912. – С.122–126.
5. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия (под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блинной). СПб.: СпецЛит, 2004; 652–654.
6. Муравьева, Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения / Д.А. Муравьева. – М.: Медицина, 1983. – С.179–183.
7. Тихомиров, В.А. Учебник фармакогнозии / В.А. Тихомиров. – М., 1900.
8. Турова, А.Ф. Лекарственные растения СССР и их применение / А.Ф. Турова. – М.: Медицина, 1974. – С.397–400.
9. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 1999. – 291 с.
10. British Herbal Pharmacopoeia V. 1, Bournemouth, 1990.
11. Encyclopedie des Plantes Medicinales. Laronsse, Milan, 1997.
12. Teedrogen: Ein Handbuch fur die Praxis auf Wissenschaftlicher Grundlage. /hrsg.VonMaxWichte – 3 Auflage. Stuttgart, 1997; 150–152.

Адрес автора

Д. фарм. н., проф. Ермакова В.А., профессор кафедры фармацевтического естествознания Института Фармации
ermakova1701@yandex.ru