

История создания отечественного лекарственного препарата «Дибазол»

С.М. РАМШ

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(Технический университет), Санкт-Петербург, Россия;
ggramsh@mail.wplus.net

По свидетельствам участников и очевидцев, и прежде всего О.Ф. Гинзбурга, М.А. Розина и Л.С. Эфроса, раскрыты предпосылки и реконструирована история создания лекарственного препарата «Дибазол». Освещена роль двух крупнейших отечественных фармакологических школ, Н.В. Лазарева и С.В. Аничкова, в изучении фармакологии дибазола и внедрении его в клинику. Охарактеризован современный фармакотерапевтический профиль дибазола, при этом особое внимание уделено его адаптогенным и иммуномодулирующим свойствам. Рассмотрены проблемы и неоднозначные результаты использования адаптогенов, в том числе дибазола, для лекарственной профилактики рака. Кратко охарактеризованы лекарственные препараты — структурные аналоги дибазола. Рассмотрены важнейшие методы лабораторного синтеза и промышленного получения дибазола.

Ключевые слова: дибазол, история создания дибазола, синтез дибазола, фармакология дибазола, применение дибазола, адаптогены, иммуномодуляторы, лекарственная профилактика рака, Н.В. Лазарев, С.В. Аничков, О.Ф. Гинзбург, М.А. Розин, Д.С. Спасов, Л.С. Эфрос, А.Е. Порай-Кошиц, Б.А. Порай-Кошиц.

Большинство препаратов на полках наших аптек — импортные, разработанных и производимых в нашей стране значительно меньше. К числу последних принадлежит и дибазол. Вот уже более 60 лет (своего рода рекорд!) этот препарат находится в арсенале отечественной фармакологии. За это время дибазол зарекомендовал себя как эффективное и безвредное лекарственное средство. Первоначально предназначенный для лечения повреждений периферических нервов, он получил признание также в качестве антиспазматического, противогипертонического, иммуностимулирующего и адаптогенного средства. Спектр его применения удивительно широк — от педиатрии до гериатрии, от ветеринарии до спортивной медицины. Дибазол является одним из немногих примеров успешных лекарственных препаратов, разработанных в Советском Союзе. Можно утверждать, что его создание — достижение отечественной фармакологии, орден на груди отечественной науки о лекарствах. Как же родилось это лекарственное чудо, кто, как и зачем его изобрел?

К сожалению, история отечественной фармакологии, в плане создания новых лекарств, под одной обложкой ещё не собрана, хотя, как уже было отмечено, не так уж много оригинальных синтетических лекарственных препаратов было внедрено в практику здравоохранения в дореволюционной и советской России, а в новой России — и того меньше. Но у каждого из этих препаратов своя история, с вехами и переплетениями событий, драмами судеб их участников — ученых-разработчиков и технологов-внедренцев. Судьба дибазола в этом отношении примечательна. Открытие его лекарственных свойств и внедрение в клинику связано с именами неординарных личностей, выдающихся советских фармакологов Н.В. Лазарева

и С.В. Аничкова, а химический синтез и разработка промышленной технологии — со знаменитой химической школой академика А.Е. Порай-Кошица в Санкт-Петербургском технологическом институте.

В этой статье реконструирована истории создания дибазола в событиях и в лицах, в том числе — со слов её участников, которым сейчас уже под или существенно за 90 лет. Профессор О.Ф. Гинзбург¹ был инициатором и душой её написания. Он, а также профессора М.А. Розин и Л.С. Эфрос поделились с авторами воспоминаниями, как рождался препарат. Этим замечательным учёным, а также тем создателям дибазола, кого уже нет с нами, посвящается данная статья.

Начнем с того, что беллетризованная история создания дибазола уже была изложена в книге Марка Поповского «Панацея — дочь Эскулапа. Рассказы о людях и лекарствах» (Поповский, 1973), причем под Панацеей в ней подразумевается именно дибазол. Идеи и события, связанные с разработкой препарата, освещены в этой книге с точки зрения Н.В. Лазарева, с которым М. Поповского связывала многолетняя дружба. Не подвергая ни малейшему сомнению свидетельства и оценки выдающегося фармаколога, мы взглянем на события более чем полувековой давности с несколько иной стороны — глазами химиков О.Ф. Гинзбурга и Л.С. Эфроса, синтезировавших вещества для испытаний в лаборатории Н.В. Лазарева, а также непосредственного исполнителя фармакологических экспериментов в этой лаборатории М.А. Розина. Кроме того, со времени выхода книги М. Поповского прошло почти 40 лет, за которые в «послужном списке» дибазола накопилось немало нового и интересного, так что настал подходящий момент обобщить эти сведения.



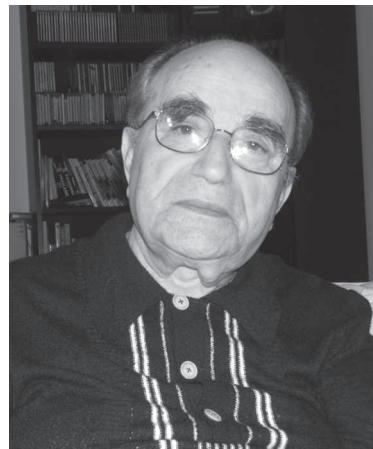
Н.В. Лазарев

Рождение дибазола

Итак, первые послевоенные годы. На кафедре технологии органических красителей Ленинградского технологического института им. Ленсовета (ЛТИ), с 1911 г. бессменно возглавляемой выдающимся химиком-органиком, создателем оригинальной теории цветности органических веществ академиком А.Е. Порай-Кошицем, увлечённо работают молодые, полные сил, блестяще подготовленные, обуреваемые жадной научного поиска старшие научные сотрудники Оскар Фёдорович Гинзбург и Лев Соломонович Эфрос. Выпускники кафедры красителей, они прошли всю войну и, едва сняв гимнастёрки, вернулись в *alma mater*. О.Ф. Гинзбург хорошо знаком с профессором Леонидом Фёдоровичем Ларионовым, заведующим лабораторией химиотерапии рака НИИ онкологии АМН СССР, впоследствии — академиком АМН СССР. Профессор Ларионов — коллега профессора Николая Васильевича Лазарева, возглавляющего кафедру

¹ К сожалению, О.Ф. Гинзбург скончался 16 апреля 2011 г., когда рукопись данной статьи была уже подготовлена к печати.

фармакологии Военно-морской медицинской академии (ВММА) и по совместительству — токсикологическую лабораторию Ленинградского НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний. К тому времени Н.В. Лазарев уже широко известен как основатель отечественной школы промышленной токсикологии и один из ведущих фармакологов страны. Сразу же после войны им взят курс на расширение круга научных интересов кафедры фармакологии ВММА, который в военные годы был в основном ограничен поиском стимуляторов умственной и физической работоспособности. Идея Н.В. Лазарева — искать новые синтетические лекарственные средства среди производных и аналогов пурина и пиримидина, близких по строению к природным эндогенным соединениям, то есть соединениям, содержащимся в животных организмах (Розин, 1967а, с. 16).



М.А. Розин

Весной 1946 г. на кафедре красителей по инициативе Н.В. Лазарева и Л.Ф. Ларионова проводится совещание, в котором, помимо указанных ученых-фармакологов, принимают участие химики-синтетики — А.Е. Порай-Кошиц, его сын и последователь профессор Борис Александрович Порай-Кошиц, а также О.Ф. Гинзбург и Л.С. Эфрос. Идти на это совещание Н.В. Лазареву было недалеко — ЛТИ и ВММА стоят бок о бок на Загородном проспекте. Контакты с химиками нужны ему для реализации его пионерских идей о новых лекарствах пуринового и пиримидинового ряда. В результате совещания принято предложение химиков проводить совместные работы по синтезу и изучению биологической активности в ряду производных бензимидазола. Это предложение основывалось на том, что бензимидазол имеет структурное сходство с пурином, и исходя из распространенной тогда среди фармакологов теории «конкурентных отношений», можно было ожидать, что среди производных бензимидазола окажутся интересные лекарственные соединения.

Химическая часть намеченного, как теперь бы сказали, проекта была разделена на два направления: синтез производных бензимидазола, содержащих заместители в бензольном кольце, который взял на себя Л.С. Эфрос, и синтез производных бензимидазола, содержащих заместители в положении «2» имидазольного кольца, за который взялся О.Ф. Гинзбург. Общее руководство химической частью проекта А.Е. Порай-Кошиц возложил на Б.А. Порай-Кошица.

С этой встречи начинается дружба Н.В. Лазарева с химиками-синтетиками и разворачивается совместная интенсивная работа химиков и фармакологов. Вот что вспоминает об этом времени М.А. Розин. «...Уже вскоре Николай Васильевич стал получать от них [химиков] многочисленные пробирки с белыми бумажными наклейками» (Брехман, 1993, с. 72). Он «очень любил рассматривать новые пробирки с белым порошком, наклейку с формулой и тарабарским названием» (Брехман, 1993, с. 177) «и, шевеля губами, полушепотом произносил таинственные, как заклинания, длинные названия новых соединений. На каждой пробирке Николай Васильевич надписывал номер и складывал их в коробку из-под печенья. Затем в толстую общую тетрадь в клеточку записывал необходимые сведения о новом соединении, его номер, автора, кому из сотрудников и когда вещество дано на исследование. Коробка с пробирками и тетрадь хранилась

под замком в верхнем левом ящике письменного стола» (Брехман, 1993, с. 73). Всего от химиков было получено 44 соединения (Поповский, 1973, с. 84).

Среди синтезированных Л.С. Эфросом производных бензимидазола, замещённых в бензольное кольцо, перспективных соединений обнаружено не было. Направление, в котором работал О.Ф. Гинзбург, оказалось более результативным. Уже в первой группе соединений, синтезированных О.Ф. Гинзбургом и переданных осенью 1946 г. для испытаний на кафедру фармакологии ВММА, была солянокислая соль 2-бензилбензимидазола. Ассистент кафедры М.А. Розин (так же как и его коллеги-химики, участник Великой Отечественной войны, выпускник ВММА 1945 года выпуска), которому Н.В. Лазарев поручил предварительный экспериментальный обзор новых препаратов, установил, что эта соль по своей биологической активности резко отличается от других производных бензимидазола.

Поскольку в военные годы на кафедре фармакологии ВММА проводились интенсивные исследования стимуляторов ЦНС с целью поиска средств против усталости, то при фармакологическом скрининге (впрочем, тогда этот термин еще не применялся), проводимом М.А. Розиным, внимание было обращено в первую очередь на нейротропные свойства новых соединений (Аносов, 1956, с. 17; ²). Опыты ставились на кошках. Первоначально выявленной активностью дибазола, который хранился в пробирке № 16 (Брехман, 1993, с. 73; ³), было резкое усиление возбудимости спинного мозга, проявлявшееся в усилении рефлекторной деятельности, при малом влиянии на функции головного мозга. Возбуждающее действие дибазола на нервную систему было подтверждено в специально поставленных опытах по лечению морских свинок, отравленных нервным ядом трикрезилфосфатом (Поповский, 1973, с. 85; ⁴). Забавный факт: дибазол испытывался в том числе и на канарейках, рефлекторная деятельность которых значительно усиливалась под влиянием дибазола — из всех исследованных соединений только это вызывало у канареек чирикание в зимнее время.

Полученные в опытах с дибазолом результаты побудили М.А. Розина высказать предположение о целесообразности использовать этот препарат в невропатологии для лечения параличей. Н.В. Лазарев организовал широкомасштабные исследования препарата, в том числе изучение его токсичности, переносимости и пр., а затем и клинические испытания совместно с клиницистами (Брехман, 1993, с. 14, 73). Препарат оказался малотоксичным (LD₅₀ 200 мг/кг, в/б, мыши). Для испытаний на переносимость порошки с 5 мг дибазола, смешанного с глюкозой, приняли все сотрудники кафедры Н.В. Лазарева⁵. Никаких неприятных ощущений и последствий не наблюдали. Затем избирательное влияние дибазола на спинной мозг человека было подтверждено в специальных тестах на 9 физически здоровых мужчинах-добровольцах по способности препарата стимулировать мышечную работоспособность (см. также: Аносов, 1956, с. 77–81).

Клинические испытания проводились в клиниках нервных болезней ВММА (проф. А.В. Триумфов) и Ленинградского педиатрического института (проф. Г.Д. Аронович) (Аносов, 1956, с. 18; ⁶). В первой клинике положительный эффект в виде увеличения

² Розин М.А., частное сообщение.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

силы мышц был выявлен у больных с последствиями инфекционного полиневрита. Во второй клинике было выявлена эффективность дибазола в восстановительный период заболевания полиомиелитом у детей; его применение по данному и сходным назначениям рекомендуют и современные руководства (Гузева, 2002, с. 152, 294).

После этих испытаний дибазолу был открыт «зеленый свет»: испытания продолжились во многих неврологических клиниках, с участием ведущих специалистов, в том числе известного невропатолога-клинициста профессора Н.А. Крышовой (Аносов, 1956, с. 18; ⁷). Было окончательно подтверждено стимулирующее действие дибазола на функции спинного мозга, и он был заявлен в качестве «психостимулирующего средства», предназначенного «для лечения больных, страдающих поражениями периферического двигательного нейрона [двигательные клетки спинного мозга, периферические нервы] с параличами и парезами тех или иных мышечных групп» (Лазарев, 1949). Особенно впечатляющими были результаты применения дибазола для лечения больных, страдающих невритом лицевого нерва (Аносов, 1956, с. 121–126); он применяется по этому назначению и в настоящее время (Гузева, 2002, с. 306). Было получено разрешение на применение дибазола, налажено производство субстанции и лекарственных форм, появились публикации в специальной литературе и в прессе. Опыт последующего использования дибазола в неврологии подтвердил, что как нейротропное средство он усиливает рефлекторные реакции на уровне спинного мозга, облегчая синаптическую передачу в нём путем стимуляции межнейронных контактов.

Когда же наш герой обрёл свое имя? По словам О.Ф. Гинзбурга⁸, оно было придумано участвовавшими в проекте химиками и фармакологами в конце 1947 г. М.А. Розин свидетельствует, что название «дибазол» было дано препарату Н.В. Лазаревым непосредственно перед его клиническими испытаниями (Брехман, 1993, с. 73). Так или иначе, но в авторском свидетельстве (Лазарев и др., 1949) препарат уже назван дибазолом. Этимология этого слова, по-видимому, восходит к номенклатурному названию препарата, изящно приспособленному для удобного произношения.

Интересен следующий факт, характеризующий то непростое для советской науки, да и для всего народа, время. В 1951 г., когда обсуждался вопрос о выдвижении создателей дибазола на Сталинскую премию, в Ленинградском обкоме КПСС Н.В. Лазареву предложили, для облегчения некоторых процедурных проблем, переименовать препарат в «дибазол АЛП» (Аничков, Лазарев, Порай-Кошиц), но Н.В. Лазарев сказал — «нет»⁹. В итоге Сталинскую премию за создание дибазола не присудили. История непризнания, со слов О.Ф. Гинзбурга¹⁰, который, в свою очередь, ссылается на свидетельство Н.В. Лазарева, такова. Коллектив химиков и фармакологов был



С.В. Аничков

⁷ Гинзбург О.Ф., частное сообщение.

⁸ Там же.

⁹ Розин М.А., частное сообщение.

¹⁰ Гинзбург О.Ф., частное сообщение.

выдвинут на Сталинскую премию тремя организациями: ЛТИ им. Ленсовета, ВММА и Институтом экспериментальной медицины (ИЭМ). Комитет по Сталинским премиям единодушно высказался за присуждение премии, но его рекомендации оказались недостаточно. При обсуждении вопроса на Совете Министров СССР заместитель Председателя Совета Министров Г.М. Маленков сказал примерно следующее: «Дибазол лекарство, конечно, хорошее, но товарищу Сталину он не помог». Этих слов было достаточно, чтобы Совет Министров отклонил представление Комитета о присуждении Сталинской премии создателям дибазола. М.А. Розин полагает¹¹, что, по-видимому, Сталина действительно пытались лечить дибазолом. Дело в том, что у него был дефект левой руки вследствие перенесенной в 6-летнем возрасте (в 1885 г.) травмы, она плохо сгибалась и была короче и слабее правой. К 1951 г. с того времени прошло 66 лет. Если в этой патологии и был какой-то элемент неврологии, то ожидать эффекта от лечения дибазолом в 1951 г. было бессмысленно.

Такова история рождения лекарственного препарата «Дибазол» в лаборатории Н.В. Лазарева. Однако параллельно с ней (Розин, 1967а, с. 16) и не менее динамично развивалась другая история, и связана она с именем академика АМН СССР С.В. Аничкова. В то время он возглавлял отдел фармакологии Института экспериментальной медицины в Ленинграде и по совместительству заведовал кафедрой фармакологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ЛСГМИ). Весной 1947 г. С.В. Аничков случайно узнал, что на кафедре красителей Технологического института синтезирована серия производных бензимидазола¹². По-видимому, он знал, что в лаборатории Н.В. Лазарева у одного из этих соединений было выявлено лекарственное действие. С.В. Аничков обратился к химикам с просьбой передать ему для исследований упомянутые соединения, что и было сделано. В лаборатории С.В. Аничкова солянокислая соль 2-бензилбензимидазола проходила под шифром «Б.Б.И.» или «ББИ» (Аничков, 1974, с. 262), что означало, очевидно, «бензилбензимидазол».

На кафедре фармакологии ЛСГМИ, где первичное фармакологическое изучение дибазола проводил аспирант С.В. Аничкова гражданин Болгарии Дмитрий Спасович Пасков (Пасков Димитър Спасов, впоследствии — выдающийся болгарский фармаколог, профессор), и в лаборатории С.В. Аничкова в ИЭМ было установлено, что он обладает способностью понижать кровяное давление, а также спазмолитическим действием (способностью расслаблять гладкую мускулатуру). В дальнейших исследованиях, проведенных под руководством С.В. Аничкова с участием клиницистов, было установлено, что дибазол обладает лекарственным действием при гипертонии (Аничков, 1974, с. 262). Приоритетный характер этих исследований был подтвержден вторым авторским свидетельством на лекарственное средство дибазол, в котором этот препарат был заявлен в качестве спазмолитического средства, предназначенного для лечения больных, страдающих гипертонической болезнью (Аничков и др., 1949). В этом авторском свидетельстве отмечается также, что дибазол обладает анальгезирующим свойством, он снимает у больных пульсирующие головные боли, шум в ушах, парестезии.

Чем же привлекли С.В. Аничкова соединения бензимидазольного ряда? Очевидно, он рассматривал их как перспективные в свете собственных представлений о механизмах действия лекарств и путях их создания (или, как теперь говорят, способах конструирования лекарственных молекул). В качестве базисного при создании новых

¹¹ Розин М.А., частное сообщение.

¹² Гинзбург О.Ф., частное сообщение.

лекарственных препаратов С.В. Аничков использовал принцип подражания структуре естественных метаболитов, участвующих в регуляции физиологических функций организма, с учетом зависимости между строением химических соединений и их фармакологическим действием, то есть исходя из необходимости структурной аналогии между известным лекарством и новой молекулой — кандидатом в лекарство (Голиков, 1992, с. 4, 87). Как было отмечено выше, при выборе в качестве объектов фармакологического изучения замещенных бензимидазолов Н.В. Лазарев также руководствовался указанным принципом.

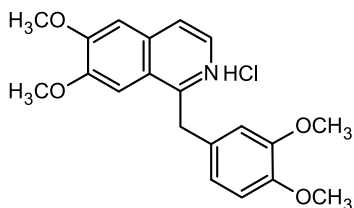
Дибазол в качестве спазмолитического средства был «спроектирован» С.В. Аничковым (его собственное выражение: Аничков, 1974, с. 262) как синтетический аналог алкалоида бензилизохинолинового ряда папаверина, фармакологическое действие которого сводится к преимущественному влиянию на гладкую мускулатуру, что проявляется в понижении тонуса и ослаблении сократительной деятельности гладких мышц (Аничков, 1955, с. 103). Вот как структурные предпосылки «проектирования» дибазола изложены самим С.В. Аничковым (1955, с. 21, 104; 1974, с. 262). Из экспериментальных данных было установлено, что структурными факторами, обуславливающими действие папаверина на гладкую мускулатуру, являются гетероциклический фрагмент изохинолин и бензильный остаток. Из этого факта было сделано предположение, что качественно аналогичным папаверину действием на гладкую мускулатуру должны обладать и его структурные аналоги, построенные путем присоединения бензильного заместителя к азотсодержащему гетероциклическому ядру. При этом было желательно, чтобы гетероциклический фрагмент синтетического аналога папаверина имел бы структуру, свойственную метаболитам, то есть веществам, принимающим участие в обмене веществ «животных» (так в оригинале у С.В. Аничкова) организмов, например, структуру пурина, пиримидина или имидазола. С другой стороны, структура синтетического препарата, по сравнению с алкалоидом-прототипом, должна была быть максимально простой, чтобы этот препарат был технологичен и доступен для крупномасштабного промышленного производства.

Как видно, молекула 2-бензилбензимидазола вполне соответствует указанным структурным требованиям. И действительно, оказалось, что «в полном соответствии с теоретическими ожиданиями» это вещество обладает выраженным гипотензивным и спазмолитическим действием, причем его фармакологическая активность выше, чем у папаверина, и проявляется не только в сосудорасширяющем, но и в своеобразном центральном, стимулирующем ЦНС, действии (стимулирующее влияние на функции спинного мозга) (Аничков, 1974, с. 105).

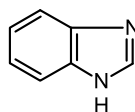
Следует отметить, что Н.В. Лазарев относил дибазол к сосудорасширяющим средствам с преимущественно периферическим действием, но подчеркивал, что в его гипотензивном действии, по-видимому, играет роль и центральный компонент (Лазарев, 1961, с. 458). В настоящее время полагают, что гипотензивное действие дибазола обусловлено сочетанием сосудорасширяющего действия со стимуляцией нервно-трофических влияний, повышающих адаптационные способности организма (Закусов, 1978, с. 170).



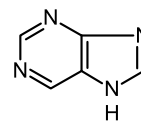
Д.С. Пасков



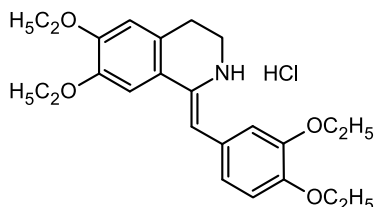
Папаверин, 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид /
Papaverine, 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline hydrochloride



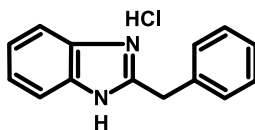
1H-бензимидазол /
1H-benzimidazole



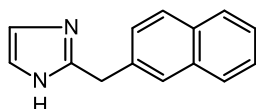
7H-пурин / 7H-purine



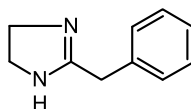
Дротаверин, Но-шпа [Машковский, 2008, с. 413].
(1Z)-1-(3,4-диэтоксбензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид /
Drotaverine, No-Spa (1Z)-1-(3,4-diethoxybenzylidene)-6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride



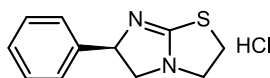
Дибазол, Бендазола гидрохлорид, 2-бензил-1H-бензимидазола гидрохлорид /
Dibazole, Bendazole hydrochloride, 2-benzyl-1H-benzimidazole hydrochloride



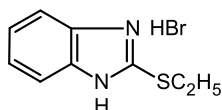
Нафазолин, Нафтизин, Санорин,
2-(нафталин-2-илметил)-1H-имидазол /
Naphazoline, Naphthyzin, Sanorin,
2-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazole



Толозолин, Прискол, 2-бензил-4,5-дигидро-1H-имидазол /
Tolazoline, Priscool, 2-benzyl-4,5-dihydro-1H-imidazole



Левамизол, (6S)-6-фенил-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола гидрохлорид /
Levamisole, (6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole hydrochloride



Бемитил, Бемактор, Метапрот, 2-(этилсульфанил)-1H-бензимидазола гидробромид /
Bemithylum, Bemactor, Metaprote, 2-(ethylsulfanyl)-1H-benzimidazole hydrobromide

Как спазмолитик дибазол уменьшает моторику желудочно-кишечного тракта, поэтому он может использоваться также для снятия спазма гладкой мускулатуры внутренних органов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при кишечной, почечной и печеночной колике.

В научной биографии С.В. Аничкова подчеркивается, что «дибазол был [его] несомненной удачей», и далее отмечается: «Достоинно удивления, что, несмотря на бесчисленное множество гипотензивных средств, предложенных за прошедшие полвека, дибазол продолжает использоваться в практической медицине» (Голиков, 1992, с. 87). Это тем более удивительно, что по статистике в течение 20 лет после регистрации каждое третье новое лекарство выводится из медицинской практики.

Следует отметить, что длительное время химическое строение препарата дибазол было «засекречено». Авторские свидетельства на дибазол (Лазарев, 1949; Аничков, 1949), были зарегистрированы в Государственном реестре изобретений СССР и опубликованы только в 1976 г., то есть спустя 27 лет после подачи заявок!



А.Е. Порай-Кошиц

Дибазол — первый адаптоген

В процессе продолжавшегося на кафедре фармакологии ВММА с все более широким размахом экспериментального изучения дибазола было установлено, что эта незамысловатая молекула обладает ещё одним ценным свойством — повышает устойчивость экспериментальных животных к разнородным вредным и даже экстремальным воздействиям. Предыстория этого открытия вкратце такова. Сначала М.А. Розинным было установлено, что при поражениях спинного мозга и периферических нервов экспериментальных животных дибазол проявляет не только лечебный, но и профилактический эффект (Розин, 1967а, с. 17; ¹³). Появились данные А.Я. Бройтмана о лечении дибазолом коклюша, данные А.М. Капитаненко об эффективности препарата при некоторых инфекционных заболеваниях, а также данные токсикологов о его антидотном действии при отравлениях свинцом и угарным газом (Поповский, 1973, с. 89). Н.В. Лазарев высказал неожиданное предположение, не повышает ли дибазол общую, неспецифическую сопротивляемость организма, после чего последовали интенсивные исследования, подтвердившие влияние препарата на устойчивость экспериментальных животных не только к повреждающим нейротропным воздействиям, но и к кислородному голоданию, резким колебаниям температуры, токсическому действию ядов, к факторам, вызывающим асептическое воспаление, механической травме и некоторым инфекциям (Розин, 1967а, с. 24). Одновременно аналогичные материалы накапливались при изучении учеником Н.В. Лазарева И.И. Брехманом дальневосточных лекарственных растений женьшень и элеутерококка (Брехман, 1993, с. 84–94), а также при изучении другой группой учеников Н.В. Лазарева витамина В₁₂ (содержит 5,6-диметилбензимидазольный фрагмент).

После этих исследований, по-видимому, и возникла у Н.В. Лазарева идея о создании неспецифических (поливалентных) лекарственных средств широкого профиля действия, предназначенных для повышения защитно-приспособительных (адаптационных)

¹³ Розин М.А., частное сообщение.

реакций организма к разного рода вредным воздействиям. Однако оригинальное теоретическое обоснование этой идеи было разработано Н.В. Лазаревым несколько позже, во второй половине 50-х годов прошлого столетия (Поповский, 1973, с. 120), и косвенно оно было связано с идеями выдающегося канадского физиолога Ганса Селье.

Вероятно, Н.В. Лазарев был знаком с концепцией стресса Г. Селье ещё с момента опубликования в журнале «Nature» его первой работы об «общем адаптационном синдроме» (ОАС / GAS, 1936 г.), осуществляемом через систему гипофиз — кора надпочечников. Работы Г. Селье на примере сильных воздействий подтвердили его более ранние, полученные независимо от Г. Селье, выводы о стрессорно-адаптационных механизмах слабых и хронических воздействий химических агентов на организм. С учетом теории Г. Селье, но прежде всего на основании собственных экспериментальных результатов и теоретических построений, в 1956 г. Н.В. Лазарев пришел к выводу, что в основе различных феноменов адаптации организма к неблагоприятным воздействиям среды лежит какой-то общий неспецифический механизм в виде комплекса стандартных приспособительных реакций, приводящий к «состоянию неспецифической повышенной сопротивляемости» (СНПС) организма, минуя при этом, в отличие от ОАС, стадию тревоги (Брехман, 1993, с. 76, 77; Лазарев, 1961, с. 13; Капитаненко, 1987, с. 81, 82; Шабанов, 2003а; Яременко, 2008, с. 5–24; Яременко, 2002, с. 36; Розин, 1967а, с. 32).

СНПС характеризуется умеренно повышенной, по сравнению с нормой, функцией всех взаимосвязанных защитных систем организма. По Н.В. Лазареву, это состояние может быть достигнуто двумя способами: путем более или менее продолжительного приучения (закалки, тренировки, привыкания) организма к воздействию разнообразных неблагоприятных факторов среды; гораздо быстрее — путем введения в организм некоторых фармакологических средств, которые стимулируют в нем те же защитные механизмы, что и длительное нахождение в неблагоприятных условиях существования. Первоначально Н.В. Лазареву казалось, что СНПС имеет общий механизм со стрессом (Поповский, 1973, с. 122, 123–127), однако специально поставленные эксперименты показали, что по физиологическим параметрам СНПС отличается от выявленных Г. Селье стадий ОАС — тревоги, резистентности (сопротивляемости) и истощения (Розин, 1967а, с. 32). В настоящее время учение о СНПС организма стоит в одном ряду с теорией ОАС, обе концепции являются взаимодополняющими. СНПС рассматривается как «четвертое», оптимальное состояние организма (три других — это здоровье, болезнь и промежуточное состояние), а учение о СНПС — как одна из составляющих теоретической базы профилактической медицины (Яременко, 2008, с. 3, 4).

Указанные экспериментальные и теоретические предпосылки побудили Н.В. Лазарева сосредоточить значительные усилия на поиске упомянутых выше фармакологических средств, то есть средств с широким спектром неспецифического действия, способствующих достижению и усилению СНПС, другими словами — стимулирующих способность организма адаптироваться к различным неблагоприятным воздействиям физической (травма, высокие и низкие температуры, недостаток кислорода и другие физические стрессовые воздействия), химической (токсичные вещества) и биологической (патогенные микроорганизмы) природы. Этот особый класс синтетических и растительных лекарственных средств был назван им в 1960 г. «адаптогенами» (порождающими приспособление) (Брехман, 1993, с. 77; Шабанов, 2003а; Шабанов, 2003б; Розин, 1967а, с. 32), и первым синтетическим адаптогеном явился дибазол (Серебров, 1966, с. 21–55). Сейчас его относят к «классическим адаптогенам» (Яременко, 2008, с. 49; Гречко, 1994).

Н.В. Лазарев полагал, что в основе действия адаптогенов, приводящего организм в СНПС по отношению к экстремальным воздействиям, лежат «центральные механизмы, пускающие в ход и поддерживающие целый комплекс защитных реакций» (Лазарев, 1961, с. 13, 14), однако конкретизировать эти механизмы и реакции в то время не представлялось возможным. Сейчас механизмы общетонизирующего и адаптогенного действия дибазола в общих чертах выяснены (Шабанов, 2003а; Яременко, 2008, с. 7–9, 26, 27), и они связаны, как было показано ещё в ранних работах (Розин, 1967а, с. 60–84, 119–121), с определёнными сдвигами в клеточном метаболизме. Установлено, что в основе феноменов устойчивой адаптации лежит активация белкового синтеза, приводящая к формированию стойкого структурного следа в органах и тканях, усиление адаптивного синтеза РНК, активация обмена ДНК, повышение активности ферментов энергетического обмена (усиление гликолиза для обеспечения форсированного синтеза белка; см.:



Б.А. Порай-Кошиц

Розин, 1967а, с. 81) и стимуляция процессов регенерации — всё вместе это обеспечивает нормальное функционирование организма в неблагоприятных условиях. В частности, в Институте цитологии АН СССР М.А. Розиным ещё в 60-е годы прошлого века было установлено, что дибазол, как и другие адаптогены, не будучи индуктором, усиливает синтез так называемых «стрессовых» белков — защитных белков, образующихся при чрезвычайном (стрессовом) воздействии на клетку (Розин, 1967б; Розин, 1971). Способность дибазола усиливать репарационный (репараторный) процесс в клетках (Розин, 1967а, с. 84), и в частности — белковый синтез, благодаря каким-то «рабочим биохимическим сдвигам» (Бобков, 1984, с. 187), природа которых не ясна и сегодня, вероятно, связана с его структурным сходством с аденином и гуанином (благодаря подобию гетероциклических остовов дибазола и этих пуриновых оснований, то есть подобию бензимидазола и пурина). Необходимо подчеркнуть, что способность дибазола повышать неспецифическую сопротивляемость организма проявляется на определенном гормональном фоне (Розин, 1967а, с. 120), и это объясняет наблюдаемую в эксперименте сезонность влияния препарата на организм лабораторных животных (Розин, 1967а, с. 85).

Наиболее важным результатом действия адаптогенов является характерное для СНПС усиление клеточного и гуморального иммунитета (Яременко, 2002, с. 36, 47). Они стимулируют эндогенное интерферонообразование, повышают уровень интерлейкинов, других цитокинов и эндорфинов в биологических жидкостях, а также стимулируют функции клеток-эффекторов (фагоцитов, естественных киллеров). При длительном применении (1–2 месяца) в небольших концентрациях они улучшают показатели клеточного иммунитета с помощью выработки как интерферона, так и иммуноглобулинов. Более подробно на иммуностимулирующем действии дибазола мы остановимся ниже.

В настоящее время адаптогены относят к лекарствам-регуляторам — средствам профилактической фармакотерапии, применяемым в профилактической медицине (Яременко, 2008, с. 115). Адаптогены — это безвредные, нетоксичные средства, обладающие антистрессорными, стимулирующими, тонизирующими и анаболическими свойствами (Шабанов, 2003а; Яременко, 1990, с. 15, 22; Яременко, 2002, с. 47), при этом

антистрессорное действие адаптогенов представляется наиболее значимым (Поповский, 1973, с. 127; Яременко, 2008, с. 11). При правильном применении они стимулируют функции связанных между собой систем организма: ЦНС — гипофизадrenalовая система, щитовидная и половые железы — система иммунитета — обмен веществ в тканях, а именно: повышают общий тонус ЦНС, улучшают эндокринную регуляцию, стимулируют иммунитет, усиливают обменные процессы. В результате они повышают умственную и физическую работоспособность, оказывают неспецифическое регулирующее влияние на течение стрессорной реакции организма (ослабляют катаболические процессы в стадии «тревоги», ускоряют развитие стадии «резистентности» ОАС), повышают общую сопротивляемость (оптимизируют защиту организма) по отношению к различным неблагоприятным факторам биологической, химической и физической природы, предупреждают и замедляют развитие болезней старения (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, болезни обмена веществ) (Яременко, 2008, с. 25–35, 112). Образно говоря, адаптогены пробуждают в человеке его «внутреннего врача» (выражение А. Швейцера), подобно физическим упражнениям и закаливающим процедурам (Прозоровский, 2009).

Необходимо иметь в виду, что адаптогены являются прежде всего профилактическими средствами, подготавливающими системы организма к воздействию различного рода нагрузок и повреждающих агентов (Яременко, 1990, с. 230). Лечебный эффект адаптогенов, заключающийся в усилении процессов долговременной адаптации к нагрузкам, ускорении возникновения резистентности к экстремальным факторам и восстановления после повреждений, достигается лишь при их длительном курсовом применении в малых дозах (Прозоровский, 2009). При этом существенно, что этот эффект, проявляющийся в виде нормализации при отклонении от физиологической нормы независимо от его направленности, возможен лишь при умеренных функциональных нарушениях, причём он тем более выражен, чем более глубоки (но до определенного предела) предшествующие неблагоприятные сдвиги в организме (Шабанов, 2003а; Яременко, 2002, с. 48).

Вторая жизнь дибазола: усиление иммунитета

Исторически дибазол явился тем главным представителем ряда адаптогенов, на примере которого были выявлены их свойства и механизмы действия. Это в полной мере относится и к способности адаптогенов усиливать иммунитет, нормализовать функции иммунной системы организма и повышать тем самым его неспецифическую резистентность к инфекционным агентам (Покровский, 2009, с. 355). Иммуностимуляция — это уже четвертое направление применения дибазола (первые три — нейростимулирующее, антигипертензивное, адаптогенное), и оно затрагивает большие контингенты населения. Сегодня дибазол является одним из немногочисленных синтетических лекарственных средств, успешно применяемых для неспецифической профилактики (но не лечения! — Калинина, 2008, с. 454, 455)¹⁴ инфекционных

¹⁴ *Оковитый С.В.* Клиническая фармакология иммуностимуляторов [Электронный журнал]: Журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии «ФАРМиндекс: Практик». 2003. Вып. 4. URL: http://www.pharmindex.ru/practic/4_therapy.html (дата обращения: 29.04.2011).

заболеваний, в основном — респираторных вирусных инфекций. Его назначают для коррекции иммунного статуса у людей, находящихся в состоянии вторичного иммунодефицита, а этот многочисленный контингент взрослых и детей составляет до 50 % населения! К нему почти безошибочно можно отнести всех людей с хроническими заболеваниями, а также тех, кто часто болеет ОРВИ (Покровский, 2009, с. 353).

Открытие и этого свойства дибазола связано с именем Н.В. Лазарева. Основываясь на том, что дибазол обладает адаптогенными свойствами и при профилактическом введении повышает устойчивость лабораторных животных к инфекциям, в 1956 г. он предположил использовать препарат в малых дозах (0,01 г) для профилактики гриппа и других вирусных инфекций верхних дыхательных путей (Розин, 1967а, с. 28). Побудительным мотивом послужили, по-видимому, данные А.Я. Бройтмана о положительном эффекте дибазола на ранних стадиях коклюша у детей, причем сам врач использовал этот препарат как «нейротропное» средство с целью облегчить течение болезни — «оздоровить» кашлевый центр (Брехман, 1993, с. 17).

Все сведения о несомненной эффективности дибазола в качестве средства лекарственной профилактики гриппа (Брехман, 1980, с. 51; Брехман, 1990, с. 118; Брехман, 1993, с. 77, 78) опираются на пионерские исследования профессора Л.Я. Эберта (Эберт, 1966), в 60-е годы прошлого века заведовавшего кафедрой микробиологии Челябинского медицинского института. Рассмотрев собственные и имевшиеся в литературе данные по применению дибазола для предупреждения развития гриппозной инфекции, он счел возможным «рекомендовать его в качестве одного из средств для массовой неспецифической профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний» (Эберт, 1966, с. 68). Профилактическое действие дибазола было подтверждено также в локальном исследовании, проведенном примерно в те же годы во Франции, где этот препарат известен под названием «тромаседан» («tromasedan»). Прием препарата в дозе 30 мг в день в течение 4 месяцев привел к достоверному снижению на 35 % количества дней, пропущенных за это время по болезни (Брехман, 1980, с. 51).

Последующие исследования показали, что дибазол повышает иммунитет благодаря способности стимулировать клеточные и гуморальные факторы защиты, эритро- и особенно лейкопоэз, оказывать Т-стимулирующий эффект¹⁵. Он активизирует выработку эндогенного интерферона, но при этом является коиндуктором интерфероногенеза, то есть в отсутствие, например, вирусных частиц гриппа или ОРВИ синтез интерферона при приеме дибазола не увеличивается или увеличивается незначительно (Смирнов, 2003¹⁶; Михайлов, 1999). Иммуностимулирующее действие дибазола осуществляется



О.Ф. Гинзбург

¹⁵ Соединения имидазола. Дибазол: Страничка детского иммунолога. URL: http://imm.org.ua/im_mod/dibazol.htm (дата обращения: 29.04.2011).

¹⁶ См. также: Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб.: ФАРМИндекс, 2003. 34 с.; Иммунология в Омске: сайт компании [Биомедсервис]. URL: http://www.biomedservice.ru/preparat/libr_cytovir.pdf (дата обращения: 29.04.2011).

через центральные механизмы гомеостаза, посредством регулирования соотношения концентраций цГМФ и цАМФ в иммунных клетках (повышение содержания цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов, секреции ими факторов взаимного регулирования, кооперативной реакции и активации конечной эффекторной функции клеток. Усиливая синтез нуклеиновых кислот и белков, дибазол стимулирует выработку поствакцинальных антител и повышает тем самым поствакцинальный (т. е. специфический, полученный после введения вакцины) иммунитет. Он замедляет гидролитические процессы в тромбоцитах и не допускает депрессии окислительных процессов в лейкоцитах¹⁷. Увеличивая фагоцитарную активность макрофагов и палочкоядерных лейкоцитов, способствуя завершенности фагоцитоза, повышая бактерицидные свойства кожи и крови, а также интерферогенность, дибазол активирует неспецифическую резистентность организма (Калинина, 2008, с. 454, 455; РЛС... , 2000, с. 130; Михайлов, 2001, с. 172, 181, 182).

Практика применения дибазола в качестве иммуностимулятора позволила НИИ эпидемиологии и микробиологии и НИИ вирусологии РАМН рекомендовать его в конце прошлого века для неспецифической иммунокорректирующей профилактики гриппа и ОРВИ, особенно в детских образовательных учреждениях¹⁸. «Дибазолопрофилактика» должна проводиться курсами, в течение 10 дней, в три тура в периоды, предшествующие сезонному подъему ОРВИ и гриппа (в сентябре, ноябре и феврале), в возрастных дозировках: детям 1–3 лет — 0,002 г/сут; 4–6 лет — 0,004 г/сут; 7–14 лет — 0,01 г/сут; взрослым 0,02 г/сут. Существенно, что применение дибазола в указанных дозах не требует врачебного контроля (Покровский, 2009, с. 355). А в начале века нынешнего НИИ Гриппа РАМН рекомендовал дибазол в качестве «лекарства постоянного [длительного] приема» для профилактики гриппа у людей старше 40 лет (Тимченко, 2001).

В бывшем СССР и особенно в новой России профилактическое применение дибазола в малых дозах в качестве иммуномодулятора достигло значительных масштабов. Дибазолопрофилактикой ОРВИ, организованной региональными администрациями, были охвачены большие контингенты населения. Так, ещё в 1965 г. в Челябинске во время эпидемической вспышки гриппа дибазолом было профилактровано 150 тысяч человек (оценочные данные), в том числе детского возраста, из 815 тысяч, проживавших в то время в городе (Брехман, 1980, с. 51; Эберт, 1966, с. 66). Была рекомендована следующая схема дибазолопрофилактики, осуществлявшейся населением самостоятельно: по 0,005 г дибазола один раз в день 3 дня подряд; при соблюдении трехдневных перерывов аналогичные курсы приема препарата повторить трижды (Поповский, 1973, с. 132; Эберт, 1966, с. 63). По сравнению со Свердловском, где профилактика гриппа дибазолом не проводилась, заболеваемость респираторными инфекциями оказалась ниже на 18 % (Брехман, 1990, с. 118; Эберт, 1966, с. 65). В Интернете имеются датированные 1999 г. данные, что в соответствии с распорядительными документами Министерства здравоохранения РФ в Москве в 1991–1999 гг. по соответствующей схеме проводилась массовая иммунопрофилактика дибазолом против гриппа и ОРЗ среди учащихся 1–11 классов¹⁹. Там же можно найти многочисленные упоминания

¹⁷ Иммунотропные препараты // Sprintexpress.ru: [информационный сайт легкой атлетики]. URL: http://sprintexpress.ru/64_11.php (дата обращения: 29.04.2011).

¹⁸ Юрьев Д. Дибазоловое чудо. 15.07.98 // Anti Cola RU. Разоблачения и факты: сайт. URL: <http://anticola.ru/apriori/31-dibazolovoe-chudo.html> (дата обращения: 29.04.2011).

¹⁹ Там же.

о кампаниях дибазолопрофилактики, проведённых с тем или иным ощутимым эффектом в различных регионах РФ в «нулевые годы» текущего столетия.

Вместе с «timoгеном-натрием» (натриевая соль дипептида глутамилтриптофана) и аскорбиновой кислотой дибазол входит в состав комбинированного препарата «цитовир-3», который представляет собой эффективное противовирусное лекарственное средство, предназначенное для профилактики и ранней патогенетической терапии заболеваний, вызванных широким кругом вирусов, но прежде всего — гриппа и других ОРВИ (Смирнов, 2003²⁰). Применение цитовира-3 способствует более чем 5-кратному увеличению резистентности к заражению возбудителями ОРВИ. Применение препарата в первые часы проявления ОРВИ сопровождается двукратным сокращением продолжительности периода клинических проявлений, при этом температурная реакция, как правило, не выходит за пределы субфебрильных значений. У лиц, применяющих цитовир-3 с профилактической или лечебной целью, не наблюдается затяжных форм течения ОРВИ, а вероятность осложнений в виде острых бронхитов и пневмоний снижается в 6 и 13 раз соответственно.

В заключение рассмотрения иммуномодулирующего действия дибазола следует отметить то удивительное обстоятельство, что, несмотря на панические общественные настроения последних лет в связи с угрозой (реальной или мнимой — здесь не обсуждается) эпидемий «птичьего» и «свиного» гриппа, об эффективности дибазола в плане профилактики вирусных респираторных инфекций «забыли» как соответствующие органы Роспотребнадзора, так и специалисты-медики; о нём практически перестали упоминать в средствах массовой информации. Причина недостаточной пропаганды применения этого иммуностимулятора в последние годы усматривается не столько в медицинских аспектах, сколько в экономической составляющей фармацевтического бизнеса — при государственно-административном регулировании его рентабельности промышленное производство и аптечная реализация такого дешёвого по себестоимости лекарства, как дибазол, даже при больших объёмах продаж оказываются менее прибыльными, чем производство и реализация более дорогих, подчас менее эффективных, лекарственных средств, а также биологически активных добавок, цены на которые вообще не регулируются.

Ещё о дибазоле

Было установлено, что профилактическое введение дибазола и ряда других адаптогенов экспериментальным животным разных видов ослабляет гормональную реакцию их организма на стрессорное воздействие (Брехман, 1993, с. 78), поэтому он может использоваться для фармакологической коррекции стресса, то есть в качестве «лекарства для здоровых» (Поповский, 1973, с. 136–138; Брехман, 1980, с. 100).

Являясь своеобразным ЦНС-стимулятором, дибазол вызывает заметное повышение физической работоспособности, несколько превосходя в этом отношении фенамин (Аносов, 1956, с. 77–81; Лазарев, 1961, с. 409, 410). При этом, в отличие от других центральных стимуляторов, дибазол оказывает гипотензивное действие, но преимущественно в больших дозах, чем стимулирующие. Другое существенное отличие от

²⁰ См. также: Смирнов В.С. Иммунология в Омске; сайт компании «Биомедсервис». URL: http://www.biomedservice.ru/preparat/libr_cytovir.pdf (дата обращения: 29.04.2011).



Л.С. Эфрос

фенамина заключается в отсутствии каких-либо признаков эмоционального возбуждения после приема дибазола (Аносов, 1956, с. 81). Необходимо отметить, что при однократном введении дибазол слабо влияет на физическую выносливость (Бобков, 1984, с. 118).

Сведений о влиянии дибазола на умственную деятельность не имеется.

Будучи, как и другие адаптогены, лекарством «мягкого» действия, дибазол не является допинговым средством (Поповский, 1973, с. 133–135) и поэтому не входит в Список запрещённых препаратов Всемирного антидопингового агентства WADA («Запрещенный список»)²¹. Сказанное объясняет популярность дибазола в спортивной медицине, где он применяется не столько как средство для повышения физической выносливости, но в первую очередь как иммуностимулятор и адаптоген — для профилактики заболеваний ОРВИ, адаптации к новым климатическим условиям и при нарушениях функций вестибулярного аппарата²².

Профессор И.И. Брехман предлагал использовать дибазол в качестве средства неспецифической фармакохимической защиты для профилактики радиационных поражений в космических полетах (Брехман, 1980, с. 79). Сообщалось о применении дибазола для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных, а также для защиты сельскохозяйственных культур от фитотоксического действия инсектицидов (Брехман, 1993, с. 77–79). Дибазол стимулирует рост растений (Розин, 1967а, с. 62).

В медицинской литературе имеются сведения о попытках Н.В. Лазарева и его школы использовать дибазол для профилактики онкологических заболеваний. Результаты лабораторных исследований в этом направлении были неоднозначны и здесь не обсуждаются, но сама концепция «химиопрофилактики» рака заслуживает хотя бы краткого рассмотрения.

Идея использовать лекарства не для лечения, а для профилактики рака, которая на первый взгляд может показаться довольно странной (Серебров, 1966, с. 87, 88), зародилась не только у Н.В. Лазарева. Эта идея вызывает ряд вопросов, из которых самыми главными являются: когда следует применять такие средства и как найти совершенно безвредные, лишённые кумулятивного токсического и побочного действия профилактические препараты.

Профилактические противораковые средства должны увеличивать сопротивляемость организма воздействиям канцерогенных факторов (первичная профилактика) и/или препятствовать развитию локальных предраковых изменений или излечивать

²¹ Запрещенный список // РУСАДА. За честный здоровый спорт: [сайт Российского антидопингового агентства]. URL: <http://www.rusada.ru/sportsman/documents/forbidden> (дата обращения: 29.04.2011).

²² Иммуностимулирующие препараты. URL: http://sprintexpress.ru/64_11.php (дата обращения: 29.04.2011).

их (вторичная профилактика) (Лазарев, 1965; Серебров, 1966, с. 87, 88). Задачей профилактического этапа лечения, следующего за восстановлением после радикального специфического лечения, является предупреждение рецидивирования и метастазирования опухолей (третичная профилактика) (Яременко, 2002, с. 108). В свете изложенного выше об адаптогенах неудивительно, что Н.В. Лазарев считал их наиболее подходящими для профилактики рака, полагая, что с помощью этих малотоксичных синтетических и практически нетоксичных природных препаратов, реализующих своё защитное действие посредством комплекса неспецифических приспособительных или стимулируемых механизмов, СНПС может быть создано как у практически здоровых, так и у больных различными заболеваниями, в том числе — и онкологическими (Вершинина, 2005). Особую важность, по его мнению, могло бы иметь применение адаптогенов в гериатрии, поскольку рак возникает чаще всего в старости, типичной особенностью которой считают обратное СНПС явление, то есть повышенную чувствительность к самым разнообразным неблагоприятным влияниям. «Идеалом было бы выявление средств, настолько безопасных, что мыслимо бы оказалось их длительное применение, даже в течение многих лет, например всеми, достигшими возраста, когда раковая угроза делается особенно значительной» (Лазарев, 1965). Не исключалась и возможность приема таких препаратов практически в течение всей жизни (Серебров, 1966, с. 87, 88).

Об онкопрофилактическом действии дибазола сообщается в серьезной научно-популярной брошюре, где рекомендуется следующая схема профилактического применения препарата — по 1 таблетке (20 мг) 2–3 раза в день курсами по 1 месяцу и больше (Беспалов, 2001, с. 158). Однако строгих подтверждений лечебно-профилактического действия дибазола в отношении злокачественных новообразований в научной литературе мы не обнаружили, хотя имеются отдельные факты, показывающие, что при определённых условиях профилактическое введение дибазола может препятствовать канцерогенезу (Розин, 1967, с. 29). То, что эффективность дибазола для онкопрофилактики строго не доказана, по всей видимости, связано не только с особенностями действия самого препарата, но и со сложностью проведения и неоднозначностью результатов соответствующих клинических исследований. Действительно, еще Н.В. Лазарев и его ученики отмечали, что ввиду длительности проведения (минимум 5 лет) и необходимости привлечения большого контингента пожилых людей клинические испытания профилактических противораковых средств трудно организовать и провести таким образом, чтобы получить убедительный однозначный ответ о полезности этих средств (Серебров, 1966, с. 87, 88; Лазарев, 1965). Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день не известно ни одного лекарственного препарата с доказанным профилактическим противораковым действием, не обладающего токсическими и побочными эффектами и пригодного для многолетнего применения, хотя поиск таких препаратов ведется очень интенсивно во всем мире (Беспалов, 2001, с. 160). Но даже при доказанном профилактическом эффекте цели лекарственной онкопрофилактики могут быть достигнуты лишь при осуществлении целого ряда медицинских, санитарно-эпидемиологических и организационных мероприятий (Яременко, 2002, с. 114), сочетанное системное проведение которых трудно реализовать.

Заканчивая рассмотрение лекарственных свойств дибазола, следует упомянуть ряд комбинированных лекарственных средств, в состав которых он входит (Машковский, 2008, с. 415): «папазол» (с папаверином), «андипал» (с анальгином, папаве-

рином и фенобарбиталом), «теодибаверин» (с папаверином и теобромином). О комбинированном средстве «цитовир-3» уже говорилось выше. Имеются также готовые таблетки, содержащие дибазол и фенобарбитал; дибазол, теобромин и платифиллина гидротартрат. Следует отметить, что папазол является более сильным спазмолитиком, чем каждый из его компонентов в отдельности, причем он лишен побочных эффектов папаверина.

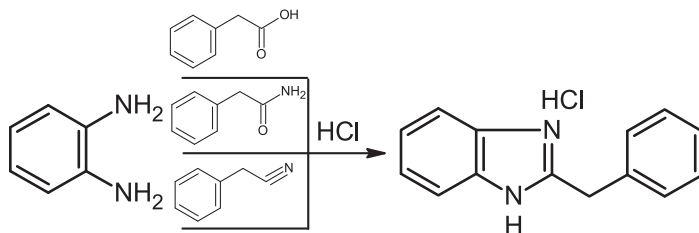
Наконец, подчеркнем, что дибазол отпускается из аптек без рецепта врача. С учетом того, что его адаптогенный и иммуностимулирующий эффекты наступают лишь после длительного или курсового применения, безрецептурный отпуск, безусловно, удобен для людей, принимающих этот препарат с целью достижения указанных эффектов.

Промышленный синтез дибазола

Впервые 2-бензилбензимидазол был синтезирован в 1899 г. немецкими химиками Р. Вальтером и Т. Пулавски (R. Walther, Th. Pulawski) длительным нагреванием *o*-фенилендиамин с небольшим избытком фенилуксусной кислоты до 180 °С (Walther, 1899). В конце 1940-х гг. О.Ф. Гинзбург детально изучил кислотно-катализируемую конденсацию *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами, приводящую к образованию 2-алкил- и 2-арилбензимидазолов, и установил её механизм. 2-Бензилбензимидазол был получен им нагреванием в запаянной трубке эквимольной смеси *o*-фенилендиамин и фенилуксусной кислоты в 10 % соляной кислоте в течение 40 мин при 180–185 °С с выходом 98 %. Гидрохлорид был выделен кристаллизацией свободного основания из 5 % соляной кислоты. Этот способ получения 2-замещённых производных бензимидазола в 1947 г. был защищён авторским свидетельством (Гинзбург, 1947) и в этом же году опубликован в «Журнале общей химии» (Порай-Кошиц, 1947). Гетероциклизацию *o*-фенилендиамин с фенилуксусной кислотой можно осуществить не только под давлением, но и при атмосферном давлении (Feitelson, 1958), а также в условиях микроволновой активации (Ельцов, 1999).

Предложенный в 1947 г. О.Ф. Гинзбургом, Л.С. Эфросом и Б.А. Порай-Кошицем способ получения 2-бензилбензимидазола (Гинзбург, 1947; Порай-Кошиц, 1947) лёг в основу промышленной технологии дибазола: первый технологический регламент получения лекарственной субстанции дибазола нагреванием *o*-фенилендиамин с фенилуксусной кислотой в солянокислой среде при атмосферном давлении был разработан на ленинградском химико-фармацевтическом предприятии «Фармакон» Василием Федоровичем Морозовым совместно с сотрудниками кафедры красителей в 1951 г. Первая промышленная партия дибазола была выпущена на этом заводе несколько раньше, в 1950 г. Впоследствии на этом производстве, вплоть до его остановки в 2004 г., вместо фенилуксусной кислоты использовали её нитрил.

В настоящее время в промышленном синтезе дибазола в качестве предшественника бензильного фрагмента используют не только фенилуксусную кислоту или её нитрил, но также и её амид — фенилацетамид (Мелентьева, 1976, с. 525), при этом во всех случаях пятичленный цикл формируется комбинацией фрагментов по схеме 4 + 1 (Мокрушин, 2009, с. 313):



В начале 1950-х гг. Ленинградский химико-фармацевтический завод (ныне не существует) первым в стране начал выпускать лекарственные формы дибазола в виде таблеток и ампулированных растворов.

В постперестроечные годы субстанцию и лекарственные формы дибазола производили многочисленные предприятия России и ближнего зарубежья, некоторые из них продолжают выпуск этой продукции и в настоящее время.

Аналоги дибазола

Ближайшими структурными аналогами дибазола являются препараты «нафазолин» («naphazoline») и «толазолин» («tolazoline»).

Препарат «нафазолин», более известный в России под названиями «нафтизин» и «санорин», является структурным изомером дибазола (имеет такую же бруттоформулу), но в отличие от последнего обладает сосудосуживающим (вазоконстрикторным) действием (Аничков, 1974, с. 255; Машковский, 2008, с. 245). Нафазолин — агонист альфа-1А и альфа-2А адренорецепторов (симпатомиметик), он действует непосредственно на альфа-адренергические рецепторы в артериолах слизистой носа²³.

Другой структурный аналог дибазола «толазолин», наоборот, как и дибазол, обладает сосудорасширяющим (вазодилатирующим) действием (Roth, 1988, с. 226). Как активная молекула он известен уже давно: экспериментальное изучение толазолина, проходившего в лаборатории С.В. Аничкова под названием «бензолин», было проведено ещё в первые послевоенные годы (Аничков, 1974, с. 260; Петропавловская, 1948). Последующие исследования показали, что толазолин действует непосредственно на гладкие мышцы периферических кровеносных сосудов, а также увеличивает сердечный выброс. Он взаимодействует с гистаминовыми Н1 (агонист), альфа-1А и альфа-2А адренергическими (альфа-адреноблокатор) и холинергическими рецепторами, но механизмы его терапевтических эффектов не ясны. Как лёгочный вазодилататор толазолин используется для лечения стойкой легочной гипертензии у новорождённых, как α -симпатолитик — в ветеринарной медицине для отмены вызванной ксилазином (xylazine, аналог клонидина) заторможенности.

²³ DrugBank / D. Wishart; University of Alberta. URL: <http://www.drugbank.ca/> (дата обращения: 29.04.2011); см. также ссылку на этом ресурсе: DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs / Knox C., Law V., Jewison T., Liu P., Ly S., Frolkis A., Pon A., Banco K., Mak C., Neveu V., Djoumbou Y., Eisner R., Guo A.C., Wishart D.S. *Nucleic Acids Res.* 2011 Jan; 39 (Database issue): D1035-41. PMID: 21059682.

Таким образом, несмотря на высокую степень структурного подобия дибазола, нафазолина и толазолина, их фармакологические эффекты и механизмы действия существенно отличаются. Так, например, нафазолин и толазолин действуют на симпатoadреналовую систему, причем противоположным образом, а дибазол не активен в этом отношении. На это обстоятельство обратил внимание ещё С.В. Аничков (1974, с. 262).

В меньшей степени напоминает дибазол по структуре актопротектор, антигипоксант и умеренный психостимулятор «бемитил» (коммерческие названия «бемактор», «метапрот») (Машковский, 2008, с. 124; Шабанов, 2003а; Шабанов, 2003b; Зарубина, 2004, с. 14, 15, 107–126, 279–300, 301–322) — молекулы и того, и другого содержат бензимидазольный фрагмент, но вместо бензильного заместителя у бемитила в положении 2 находится этилсульфанильная (этилтио-) группа. Механизм действия бемитила заключается в активации генома клетки и позитивном модулирующем воздействии на естественно протекающие процессы синтеза белков в организме. Он вызывает быстро развивающееся усиление синтеза РНК и белков в различных органах и тканях. Используется в качестве противоастенического средства при неврозах, органических поражениях мозга травматического и инфекционного генеза с ведущими астеническими проявлениями, миопатиях. Также применяется при ишемической болезни сердца, в кардиохирургии, при лучевой болезни, инфекционных заболеваниях. Как нестероидное анаболическое средство (Шабанов, 2003а) бемитил применяется в спортивной медицине²⁴.

Дибазол имеет отдаленное структурное сходство с известным иммуномодулятором и антигельминтиком «левамизолом» («levamisole») (Машковский, 2008, с. 415), но значительно менее токсичен^{25, 26}.

Иногда дибазол рассматривают как структурный аналог папаверина (такого мнения, как уже отмечалось, придерживался С.В. Аничков) и ещё более мощного спазмолитика «дротаверина» («но-шпы»), однако оснований для такого рассмотрения, кроме наличия общего бензильного фрагмента, нет: по химическим и физико-химическим свойствам бензимидазольная система разительно отличается от изохинолиновой. Тем не менее по фармакологическому действию и его механизму дибазол, папаверин и дротаверин действительно имеют много общего. Папаверин и дротаверин являются ингибиторами цАМФ-фосфодиэстеразы, а дротаверин — ещё и блокатором кальциевых каналов. Весьма вероятно, что дибазол также ингибирует цАМФ-фосфодиэстеразу.

Подводим итоги

Создание дибазола являет собой классический пример разработки нового лекарственного средства на основании качественных соотношений структура — активность. Действительно, Н.В. Лазарев и химики с кафедры красителей Технологического

²⁴ Бемитил (бемактор) // Sprintexpress.ru. URL: http://sprintexpress.ru/63_11.php (дата обращения: 29.04.2011).

²⁵ DrugBank / D. Wishart; University of Alberta. URL: <http://www.drugbank.ca/> (дата обращения: 29.04.2011).

²⁶ CAS Registry Number 621-72-7 // Chemical Abstracts Service. A division of the American Chemical Society / CAS Databases. CAS REGISTRYSM — The gold standard for substance information: сайт. URL: <http://www.cas.org/expertise/cascontent/registry/index.html> (дата обращения: 29.04.2011).

института предполагали наличие лекарственных свойств у производных бензимидазола только потому, что бензимидазол является структурным аналогом пурина (сейчас бы сказали — биоизостером), который, в свою очередь, в качестве фрагмента азотистых оснований аденина и гуанина входит в состав нуклеиновых кислот; С.В. Аничков рассматривал 2-бензилбензимидазол как потенциальное лекарственное вещество из-за присутствия в нём структурного фрагмента папаверина — бензильного радикала — и напоминающего пурин бензимидазольного остова. Сейчас, сравнивая молекулу дибазола с молекулами пуриновых оснований и папаверина, представляется очевидным, что объективных оснований ожидать наличия у дибазола лекарственных свойств было немного и не более чем у других синтезированных производных бензимидазола. Действительно, дибазол слишком отличается от аденина и гуанина по строению, химическим и физико-химическим свойствам, а также по стерическим параметрам, чтобы его можно было рассматривать в качестве их близкого аналога — по крайней мере, с химической точки зрения, а наличие у дибазола и папаверина общего бензильного фрагмента явно недостаточно для проявления обеими молекулами однотипной фармакологической активности. Но в «докомпьютерную эру», когда ещё не были разработаны современные методы конструирования лекарственных молекул, рациональный подход к созданию нового препарата на этом и исчерпывался. Тем более удивительными представляются научная интуиция и убеждённость создателей препарата в правильности сделанного выбора. Безусловно, случайность в виде «госпожи Удачи» также сыграла свою роль, однако последняя, как говорил Луи Пастер, сопутствует умным. Следует ещё добавить: упорным и трудолюбивым!

Создание дибазола стало результатом совместного труда и творческой дружбы выдающихся фармакологов, клиницистов и химиков, работавших в различных организациях и учреждениях уникального медико-биолого-химического комплекса, сложившегося в Ленинграде в послевоенные 40-е — доперестроечные 80-е годы XX века. Отдавая всем им должное, нельзя не отметить особую роль «фармакологического отца» дибазола Н.В. Лазарева, поразительный дар научного предвидения которого позволил открыть у спазмолитика и нейротропного средства умеренной силы действия совершенно неожиданные свойства — адаптогенные и иммуностимулирующие. Следует также отметить виртуозное синтетическое мастерство и научную интуицию «химического отца» препарата О.Ф. Гинзбурга, непостижимым образом «угадавшего» молекулу дибазола, включив её под номером 16 в первую же партию синтезированных для скрининга производных бензимидазола.

Дибазол можно рассматривать не только и не столько как традиционное лекарственное средство, а как «лекарство для здорового человека», расширяющее границы адаптации и резистентности организма к вредным воздействиям. Это удивительно «мягкий» препарат в том смысле, что его эффекты либо умеренны (спазмолитическое, антигипертензивное действие), либо кумулятивны, то есть проявляются при достаточно продолжительном курсовом применении (адаптогенное, иммуностимулирующее действие). Несмотря на уже «преклонный возраст», дибазол пользуется воистину народной популярностью, особенно среди пожилых людей, на себе испытавших благотворное действие препарата и применяющих его для коррекции артериального давления и поддержания общего тонуса, зачастую даже без специальных рекомендаций врача — подобно тому, как принимают витамины. Что же касается потенциала дибазола в онкопрофилактике, то сейчас можно утверждать только одно — если опухолевый процесс ещё не начался, он не повредит.

Благодаря простоте молекулярной структуры дибазол очень технологичен: его производят из дешёвого и доступного сырья практически в одну стадию. По этой причине он является одним из самых дешёвых синтетических лекарственных препаратов, что, в свою очередь, позволяет использовать его в медико-социальных программах, подразумевающих длительное курсовое применение препарата большими контингентами населения, как, например, в упоминавшейся выше программе дибазолопрофилактики. Можно надеяться, что дибазол ещё долго будет оставаться в арсенале отечественной медицины и вносить свой вклад в укрепление здоровья нации.

Список литературы

- Аничков С.В., Порай-Кошиц Б.А., Эфрос Л.С., Гинзбург О.Ф.* Спазмолитическое средство «дибазол». Авт. свид. № 528095. Заявл. 25.11.1949. Оpubл. 15.09.1976. Бюлл. № 34, 1976. С. 14–15.
- Аничков С.В., Бельский М.А.* Учебник фармакологии. Л.: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1955. 452 с.
- Аничков С.В.* Избирательное действие медиаторных средств. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1974. 295 с.
- Аносов Н.Н., Розин М.А.* Прозерин, эзерин, дибазол и их применение в невропатологии. Л.: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1956. 196 с.
- Бендазол: инструкция и применение // Справочник лекарств РЛС [Электронный ресурс]: Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_42.htm (дата обращения: 29.04.2011).
- Беспалов В.Г.* Индивидуальная профилактика рака. СПб.: Питер, 2001. 192 с.; см. также www.piter.com. Издательский дом «Питер»: [сайт]. URL: <http://www.piter.com/attachment.php?barcode=978531800181&at=exc&n=0> (дата обращения: 29.04.2011).
- Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В.* Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. 208 с.
- Брехман И.И.* Человек и биологически активные вещества. М.: Наука, 1980. 119 с.
- Брехман И.И.* Валеология — наука о здоровье. М.: Физкультура и спорт, 1990. 208 с.
- Брехман И.И.* Николай Васильевич Лазарев: Очерки жизни и деятельности / отв. ред. (сост.) И.И. Брехман, И.Д. Гадаскина. Владивосток: Дальнаука, 1993. 232 с.
- Вершинина С.Ф., Вартанян Л.П., Еременко К.В., Стуков А.Н., Петров А.С.* Николай Васильевич Лазарев (к 110-летию со дня рождения) // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51. № 5. С. 601–606.
- Гинзбург О.Ф., Порай-Кошиц Б.А., Эфрос Л.С.* Способ получения бензимидазола и его производных. Авт. свид. № 72462. Заявл. 20.09.1947. Оpubл. 12.11.1948. Бюлл. № 9, 1948. С. 9.
- Голиков С.Н.* С.В. Аничков (1892–1981). М.: Медицина, 1992. 192 с.
- Гречко А.Г.* Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция «быстродействующими адаптогенами» // Международные медицинские обзоры. 1994. Т. 2. № 5. С. 330–333.
- Гузева В.И., Михайлов И.Б.* Фармакотерапия нервных болезней у взрослых и детей: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2002. 400 с.
- Ельцов А.В., Соколова Н.Б., Дмитриева Н.М., Григорьев А.Д., Иванов А.С.* Синтез азотистых гетероциклов в условиях микроволновой активации // Журнал общей химии. 1999. Т. 69. Вып. 8. С. 1367–1371.
- Закусов В.В.* Руководство по клинической фармакологии / под ред. В.В. Закусова. М.: Медицина, 1978. 607 с.
- Зарубина И.В., Шабанов П.Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. 368 с.

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 496 с.

Капитаненко А.М. Н.В. Лазарев. М.: Медицина, 1987. 96 с.

Лазарев Н.В., Розин М.А., Порай-Кошиц Б.А., Эфрос Л.С., Гинзбург О.Ф. Психостимулирующее средство дибазол. Авт. свид. № 527192. Заявл. 24.11.1949. Опубл. 05.09.1976. Бюлл. № 33, 1976. С. 16.

Лазарев Н.В. Руководство по фармакологии: в 2-х т. Т. 1 / под ред. Н.В. Лазарева. Л.: Медгиз, 1961. 611 с.

Лазарев Н.В. Антибластомные лекарственные средства // Вопросы онкологии. 1965. Т. 11. № 12. С. 48–54.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2008. 1206 с.

Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия: в 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1976. 828 с.

Михайлов И.Б. Современные иммуностимуляторы // Мир медицины. 1999. № 1–2. С. 15–17; оно же: [Электронный ресурс]: Страница детского иммунолога. URL: http://imm.org.ua/new/sov_imm.htm (дата обращения: 29.04.2011).

Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2001. 736 с.

Мокрушин В.С., Вавилов Г.А. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных веществ: учебное пособие. СПб.: Проспект науки, 2009. 496 с.

Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов [Электронный журнал]: Журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии «ФАРМиндекс: Практик». 2003. Вып. 4. URL: http://www.pharmindex.ru/practic/4_therapy.html (дата обращения 29.04.2011).

Петропавловская А.А. Фармакология бензолина: дис. ... канд. мед. наук. Л.: ЛСГМИ, 1948. 356 с.

Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 816 с.

Поповский М.А. Панацея — дочь Эскулапа. Рассказы о людях и лекарствах. М.: Дет. лит., 1973. 272 с.

Порай-Кошиц Б.А., Гинзбург О.Ф., Эфрос Л.С. Исследования в области производных имидазола. I. О механизме образования производных бензимидазола и роли соляной кислоты в этой реакции // Журнал общей химии. 1947. Т. 17. Вып. 10. С. 1768–1773.

Прозоровский В.Б. Лекарства от усталости // Наука и жизнь. 2009. № 11. С. 50–53.

РЛС — Энциклопедия лекарств (Регистр лекарственных средств России) / гл. ред. Ю.Ф. Крылов. М., 2000. 1520 с.

Розин М.А. Клетка и неспецифическая сопротивляемость организма. Л.: Наука, 1967. 148 с.

Розин М.А. Цитологический анализ механизма влияния производных бензимидазола на неспецифическую устойчивость животных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Л.: Институт цитологии АН СССР, 1967б. 22 с.

Розин М.А. Изучение роли синтеза белка в механизме влияния фармакологических средств на клеточную резистентность // Синтез белка и резистентность клеток: сб. Л.: Наука, 1971. С. 3–6.

Серебров А.И. Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака (некоторые пути развития) / под ред. А.И. Сереброва и И.Ф. Греха. Л.: Медицина, 1966. 207 с.

Смирнов В.С. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций препаратом Цитовир-3 // Фармацевтический вестник. 2003. 28 окт. № 34 (313).

Тимченко С. Грипп надо лечить вовремя // Независимая газета. 2001. 28 нояб. № 222 (2532).

Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003а. Т. 2. № 3. С. 50–80.

Шабанов П.Д. Гипоксия и антигипоксанты // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2003б. № 1 (9). С. 111–121.

Эберт Л.Я., Бухарин О.В., Матовский И.М. Лекарственная профилактика гриппа. Челябинск: Южно-Уральское кн. изд-во, 1966. 76 с.

Яременко К.В. Адаптогены как средства практической медицины. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. 96 с.

Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли. Лечение и лекарственная профилактика. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 200 с.

Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 131 с.

Feitelson B.N., Rothstein R. 5-Nitro- and 5-Amino-2-benzylbenzimidazole // Journal of the Chemical Society. 1958. P. 2426–2428.

Roth H.J., Kleemann A., Beisswenger T. Pharmaceutical chemistry. Vol. 1. Drug synthesis. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halstead Press, 1988. 407 p.

Walther R., Pulawski Th. Untersuchungen aus dem organischen Laboratorium der technischen Hochschule zu Dresden. XXXII. Zur Kenntniss einiger Benzimidazole // Journal für Praktische Chemie. 1899. Bd. 59. S. 249–265.

A History of the Drug “Dibazole”

STANISLAV M. RAMSH

Saint-Petersburg State Technology Institute (Technical University), St.-Petersburg, Russia;
gramsh@mail.wplus.net

Based on first-hand reports, especially those of O.F. Guinzbourg, M.A. Rozin, and L.S. Efros, the background and history of the develop in the USSR of the drug “Dibazole” is reconstructed. The role of the largest Russian pharmacologist schools, founded by N.V. Lazarev and S.V. Anichkov, is illuminated in the pharmacological research on Dibazole and its clinical adaptation. The current pharmaco-therapeutic profile of Dibazole is characterized, and special attention is given to its adaptogenic and immuno-modulating properties. The problems and ambiguous results of using adaptogenes, including Dibazole, for cancer prophylaxis are considered. The drugs — structure analogues of Dibazole are characterized briefly. The most important methods of the laboratory synthesis and manufacturing of Dibazole are examined.

Key words: History of Dibazole, synthesis, pharmacology, using; adaptogenes, immunomodulators, drugs prophylaxis of cancer, N.V. Lazarev, S.V. Anichkov, O.F. Guinzbourg, M.A. Rozin, D.S. Spasov, L.S. Efros, A.E. Porai-Koshits, B.A. Porai-Koshits.