

# МЕДИЦИНСКАЯ БИОНЕОРГАНИКА

ОСНОВЫ ● АНАЛИТИКА ● КЛИНИКА

Г.К. БАРАШКОВ

М

О



БИНОМ

УДК 616-073.584  
ББК 52.5: 24.12  
Б24

Редактор: *В.В. Деньгин*

Рецензенты 1 издания: *академик РАН, проф. Ю.А. Золотов, академик РАМН, проф. Н.А. Мухин, академик МАИ, проф. Б.Н. Изотов*

Барашков Г.К.  
**Б 24** **Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника.** — М.: Издательство БИНОМ, 2011. — 512 с., ил.

ISBN 978-5-9518-0455-6

Монография посвящена описанию новой междисциплинарной области науки между неорганической, координационной, биологической химией, физикой, фармакологией, мембранологией, химией окружающей среды и наукой о материалах – Бионеорганической химии (БНХ) в её применении к медицине. Бионеорганическую химию определяют как область науки, связывающую с изучением роли металлов и их комплексов в биологических процессах у живых организмов и в окружающей среде на молекулярном уровне. Область бионеорганической химии распространяется также на использование соединений металлов в медицине, биокатализе, биотехнологии и биоэлектронике.

Эта дисциплина возникла в 1950-х годах и активно развивается в современном мире. В 2009 году бионеорганическая химия официально включена в номенклатуру научных специальностей в России. Конечная цель БНХ – обеспечить здоровье человека.

Помимо основ БНХ, даны методические рекомендации по проведению анализов и интерпретации результатов, особенно в связи с клиническими аспектами применения принципов бионеорганики при диагностике и лечении некоторых широко распространённых болезней. Выявлены закономерности взаимодействия элементов между собой и с биолигандами у живых организмов, объяснён механизм возникновения побочных эффектов при применении многоэлементных препаратов и лекарственных средств. Изложение иллюстрировано 114 рисунками, 102 таблицами, приложен справочный материал.

Для специалистов разных областей медицины, фармакологии, биологии, химии, физики, студентов и практикующих врачей, желающих соответствовать современному уровню развития науки.

Book by G.K. Barashkov, "MEDICAL BIOINORGANICS. Fundamentals, analytics, clinic".

The book is devoted to the description of integrated scientific discipline ("bioinorganic chemistry"), arisen in 1950 and actively developing all over the world, but not enough known by Russian physicians because of theoretical unpreparedness and absence of the appropriate devices in institutions of Ministry of Health of the Russian Federation. The manual is based on lectures regularly read by author at seminars on improvement of professional skills of doctors of different specialties, first of all of health officers, laboratory physicians, judicial physicians, pharmacologists, and toxicologists, and also read for of final year students from different medical faculties. Besides the theory, the methodical recommendations for analyses performance are provided, as well as recommendations for interpretation of results, especially in connection with clinical aspects of application of bioinorganics in diagnosis and treatment of some widespread diseases (connective tissue diseases, cardiovascular diseases, cancers (and apoptosis), Wilson, Alzheimer, drug-induced diseases, etc.). Several laws of element and bioligand interactions are described, mechanism of side effects development is explained, applied to monoelement preparations and drug products. The material is illustrated by 115 figures and 103 tables.

For the experts in various areas of medicine, biology and chemistry, for students and the practical doctors, wishing to correspond to a modern level of development of science.

Reviewers: the Academician of the Russian Academy of Science, professor J.N. Zolotov, the Academician of the Russian Academy of Medical Science, professor N.A. Mukhin, the Academician of International Academy of Information, professor B.N. Izotov.

© Барашков Георгий Константинович.  
Отделение лабораторной диагностики тяжёлых металлов ГОУ ВПО ИГМУ имени И.М. Сеченова Росздрава РФ

ISBN 978-5-9518-0455-6

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	7
ВВЕДЕНИЕ .....	14
В.1. Место бионеорганической химии в системе наук .....	14
В.2. Факторы формирования бионеорганики .....	16
В.3. Специфические особенности бионеорганики .....	20
В.3.1. Изомерия лигандов и хелатирование .....	26
В.3.2. Терминология .....	27
Часть 1. <b>ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОНЕОРГАНИКИ</b> .....	28
Глава 1. <b>ЧАСТНАЯ ЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ</b> .....	29
1.1. Биологическая классификация элементов .....	29
1.2. Периодическая система элементов .....	31
1.3. Атомные орбитали .....	34
1.4. Ядерные спины (угловые моменты ядер, I) .....	35
1.5. Металлы с электронной конфигурацией s (табл. 5) .....	37
1.5.1. Исофторы .....	40
1.6. Металлы с электронной конфигурацией d (и f) .....	50
1.6.1. 3 группа (3В подгруппа) (+лантаноиды и актиноиды) .....	50
1.6.2. 4 группа (4В подгруппа) .....	57
1.6.3. 5 группа (5В подгруппа) .....	59
1.6.4. 6 группа (6В подгруппа) .....	61
1.6.5. 7 группа (7В подгруппа) .....	63
1.6.6. 8 группа (8В подгруппа) .....	64
1.6.7. 9 группа (8В подгруппа) .....	66
1.6.8. 10 группа (8В подгруппа) .....	68
1.6.9. 11 группа (1В подгруппа) .....	71
1.6.10. 12 группа (2В подгруппа) .....	74
1.7. Элементы с электронной конфигурацией p .....	77
1.7.1. 13 группа (3А подгруппа) (главная группа) .....	77
1.7.2. 14 группа (4А подгруппа) (главная группа) .....	80
1.7.3. 15 группа (5А подгруппа) — пниктогены (главная группа) .....	87
1.7.4. 16 группа (6А подгруппа) — халькогены (главная группа) .....	93
1.7.5. 17 группа (7А подгруппа) — галогены (главная группа) .....	99
1.7.6. 18 группа (8А подгруппа) — благородные газы (главная группа) .....	104
1.8. Заключение .....	106
Глава 2. <b>КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ МЕТАЛЛОВ</b> .....	108
2.1. Немного истории .....	108
2.2. Типы связей .....	110

2.3. Основные понятия координационной химии .....	120
2.4. Классификация и номенклатура координационных соединений (КОС) .....	124
2.5. Хелаты .....	127
2.6. Устойчивость координационных соединений .....	129
2.7. Стереохимия и изомерия координационных соединений .....	134
2.8. Заключение .....	136
<b>Глава 3. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ БИОНЕОРГАНИКИ .....</b>	<b>137</b>
3.1. Селекция элементов и биолигандов в химической эволюции .....	137
3.2. Химическая специфичность в биологической эволюции .....	145
3.3. Заключение .....	150
<b>Глава 4. БИОЛИГАНДЫ И МЕТАЛЛ-ЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ .....</b>	<b>152</b>
4.1. Важнейшие биолиганды .....	152
4.2. Изомерия биолигандов и хелатирование .....	155
4.3. Реакционные группировки лигандов .....	161
4.4. Базовые элементы в составе биолигандов .....	161
4.5. Комплексные соединения биолигандов .....	163
4.5.1. Металлопротеины и металлоферменты .....	164
4.6. Примеры важнейших хелатов в биохимии .....	166
4.6.1. Нуклеиновые кислоты .....	166
4.6.2. Порфирины .....	175
4.6.3. Азотистые и аминокислоты .....	177
4.7. Металл-лигандный гомеостаз (МЛГ) и теория металл-лигандной патологии .....	181
4.8. Лигандные свойства хелатирующих агентов (ХА) и лекарств .....	185
4.9. Заключение .....	187
<b>Глава 5. БИОМЕМБРАНЫ И ИОННЫЕ НАСОСЫ .....</b>	<b>188</b>
5.1. Особенности биомембран .....	191
5.2. Ионные насосы .....	196
5.2.1. Протонный насос .....	197
5.2.2. Механизм синтеза АТФ .....	201
5.2.3. Натриевый насос (Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -обменивающая АТФ-аза) .....	205
5.2.4. Кальциевый насос (Ca-АТФазы, миозин) .....	207
5.3. Гормоны .....	210
5.4. Рецепторы .....	213
5.4.1. Адренорецепция и МЛГ .....	218
5.5. Роль мембран в трансформации энергии .....	225
5.5.1. Митохондрии .....	228
5.5.2. Антиокислительная система .....	232
5.6. Заключение .....	235
<b>Часть 2. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ МНОГОЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА В МЕДИЦИНЕ .....</b>	<b>237</b>
<b>Глава 6. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЙ СПЕКТР И АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ .....</b>	<b>239</b>
6.1. Краткий обзор методов анализа элементов .....	239
6.2. Аргонная плазма .....	240
6.3. Высокочастотная плазменная масс-спектрометрия (индуктивно-связанная плазменная масс-спектрометрия – ИСП-МС, ICP-MS) .....	247

6.4. Особенности пробоподготовки для многоэлементного анализа .....	250
6.5. Гибридные методы .....	255
6.6. Точность анализа и терминология .....	256
6.7. Методы повышения точности результатов анализа .....	257
6.8. Другие физические методы, применяемые в БНХ .....	260
6.9. Заключение .....	263
<b>Глава 7. ВЫБОР ОБЪЕКТОВ И СПОСОБЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МНОГОЭЛЕМЕНТНЫХ АНАЛИЗОВ</b> .....	265
7.1. Цели проведения тестов .....	265
7.2. Объекты анализа в медицине .....	265
7.3. Выражение результатов анализа, предельно допустимая концентрация (ПДК) ...	271
7.4. Диапазон содержания тяжелых металлов в цельной крови у жителей центральной России .....	272
7.5. Распределение элементов в плазме и в цельной крови .....	280
7.6. Заключение .....	284
<b>Часть 3. КЛИНИЧЕСКАЯ БИОНЕОРГАНИКА</b> .....	286
<b>Глава 8. БОЛЕЗНИ ДЕФИЦИТА ЭЛЕМЕНТОВ</b> .....	288
8.1. Терминология .....	289
8.2. Дефицит йода (I) .....	291
8.3. Дефицит цинка (Zn) .....	295
8.4. Дефицит селена (Se) .....	306
8.5. Дефицит железа (Fe) .....	312
8.6. Дефицит фтора (F) .....	319
8.7. Дефицит остальных микроэлементов .....	322
8.8. Заключение .....	324
<b>Глава 9. ТОКСИЧНОСТЬ ЭЛЕМЕНТОВ</b> .....	325
9.1. Токсичные металлы 1 группы опасности .....	327
9.2. Способы нейтрализации токсичности элементов .....	334
9.3. Заключение .....	338
<b>Глава 10. ЗАКОНЫ МЕЖЭЛЕМЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ</b> .....	340
10. Заключение .....	345
<b>Глава 11. БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	346
11.1. Биосинтез коллагена. Обмен меди (Cu) .....	347
11.2. Биосинтез гликозиламинов .....	350
11.3. Заболевания, вызванные нарушениями синтеза коллагена .....	355
11.3.1. Системная красная волчанка (СКВ) .....	355
11.3.2. Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) .....	360
11.3.3. Васкулиты .....	368
11.4. Послеоперационная спасательная болезнь .....	374
11.5. Атеросклероз .....	376
11.5.1. Начинаяющийся атеросклероз .....	378
11.6. Болезни наследственных дефектов цитоскелета эритроцитов .....	380
11.6.1. Болезни повреждения микротрубочек .....	381
11.7. Лекарственные болезни, аллергии .....	382
11.8. Кожные болезни .....	383

11.9. Прионовые болезни .....	384
11.10. Болезни нарушения обмена гистонов .....	385
11.11. Болезни, вызванные нарушениями метаболизма структурных белков .....	386
11.12. Заключение .....	387
<b>Глава 12. БОЛЕЗНИ ДИСБАЛАНСА МЕТАЛЛ-ЛИГАНДНОГО ГОМЕОСТАЗА (МЛГ). АПОПТОЗ .....</b>	<b>388</b>
12.1. Нарушение соотношения макроэлементов .....	388
12.1.1. Металлы, обеспечивающие электролитный гомеостаз (Na/K) .....	389
12.1.2. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) .....	393
12.1.3. Металлы-посредники (Ca, Mg) .....	400
12.2. Апоптоз .....	402
12.3. Рак .....	411
12.4. Болезни, связанные с митохондриями .....	414
12.5. Пероксисомные болезни .....	417
12.6. Лизосомные болезни .....	418
12.6.1. Гиперлипидозы .....	419
12.7. Болезнь Альцгеймера. Обмен Al, Si .....	420
12.8. Рассеянный склероз (РС) .....	425
12.9. Саркоидоз и легочные микроабсцессы .....	428
12.10. Болезни, вызванные нарушением синтеза компонентов клеток .....	431
12.10.1. Болезни нарушения внутриклеточного транспорта белков .....	432
12.11. Гемохроматоз. Обмен железа .....	435
12.12. Гепатиты .....	436
12.13. Заключение .....	438
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>440</b>
<b>GENERAL CONCLUSION .....</b>	<b>445</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>450</b>
Справочные таблицы .....	450
Методики .....	476
Полезная информация .....	484
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>492</b>
<b>ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ .....</b>	<b>505</b>

---

## II ПРЕДИСЛОВИЕ

---

ежащая перед Вами книга является, с одной стороны, вторым изданием учебного пособия «Основы медицинской бионеорганики», опубликованного в 2007 г. С другой — текст переработан и дополнен. За два прошедших года произошли события, значительно повысившие интерес научного сообщества в России к бионеорганической химии в целом и к её медицинскому аспекту, в частности.

Бионеорганическая химия с февраля 2009 г. официально включена в номенклатуру научных специальностей в РФ со всеми вытекающими из этого последствиями в отношении подготовки кадров и развития этой дисциплины, которую можно назвать самой «горячей» в современной науке.

Научно-технический прогресс открыл путь к новой эпохе нанотехнологий. В обиход стремительно вовлекаются редкие и редкоземельные металлы. Их содержание в биосфере возрастает до величин, с которыми живые организмы ранее не встречались. Возможное влияние этих изменений на живую природу требует, как минимум, изучения со стороны биологов, химиков и врачей. Возникла необходимость исследовать комплексы металлов с разными биолигандами, закономерности их поведения и взаимодействий при метаболизме в организме человека в норме и патологии для широкого использования этих знаний в клинической практике.

Ежегодно в мире проходят зимние и летние международные встречи учёных, работающих в области бионеорганической химии и спектроскопии, а также других аспектов роли металлов в биологии и медицине. В 1995 г. создано Международное Общество Бионеорганической Химии (*Society of Biological Inorganic Chemistry — SBIC*), в 1996 г. основан журнал *Journal of BIC (JBIC)*. В 2007 г. в Вене была проведена 13-я Международная конференция по бионеорганической химии, где было представлено около 900 докладов, в том числе 2 из России. В 2009 г. состоялась 14-я Конференция в японском городе Нагое, где было представлено 715 докладов (из России — 0). Председатель оргкомитета 14-ой Конференции Y. Watanabe при её открытии подчеркнул междисциплинарный характер бионеорганической

химии, связанной с химией, биологией, физикой, фармацевтикой и науками о материалах.

В настоящей книге:

- 1) Описаны пионерские работы в этой и смежных с ней областях, получившие в последние десятилетия Нобелевские премии по химии и физиологии-медицине. Дополнены материалы о центральной догме молекулярной биологии.

Примечание: Иллюстрации при описании этих работ взяты из пресс-релизов Нобелевского комитета и из лекций лауреатов.

- 2) Включен раздел о лекарственных патологиях («аллергиях»). Их стремительное распространение и потребности клинической практики требуют рассмотреть механизм развития аллергических реакций с точки зрения бионеорганики. Выделен раздел о токсичности металлов и об их взаимодействиях в организме.
- 3) Дополнен список литературы. В частности, дополнительно приведены ссылки на учебные пособия по бионеорганической химии Bertini et al. (1994, 2007), Roat-Malone (2002) и Kraatz (2006), Crichton (2008). В России в 2007 г. также было опубликовано учебное пособие «Основы бионеорганической химии» (Чистяков, 2007) и методическое пособие для студентов 1 курса Химфака МГУ «Бионеорганическая химия» (Добрынина, 2007). Медицинский аспект в большинстве перечисленных книг, к сожалению, выражен недостаточно.
- 4) Изменена структура книги, изложение особенностей ряда важнейших элементов переведено из раздела элементологии в раздел о патологических состояниях, связанных с этими элементами.

\* \* \*

**Из предисловия к «Основам медицинской бионеорганики» (2007), книге, посвящённой памяти моих учителей (Александра Ивановича Опарина и Андрея Николаевича Белозерского) и соратников (Владимира Константиновича Подымова и Сергея Петровича Гладких)**

С середины XX столетия, после почти одновременного возникновения ряда новых научных дисциплин, в число которых вошли бионеорганика, молекулярная биология, генная инженерия, кибернетика и спектрохимия, интерес естествоиспытателей и врачей к роли и поведению отдельных химических эле-

ментов значительно возрос. В нашей стране заметным событием в этом смысле стало опубликование в 1975 г. перевода книги Д. Уильямса *Металлы жизни* (Уильямс, 1975).

Естественным образом этот интерес первоначально обратился к исследованию и описанию биологических свойств элементов в рамках медицинской элементологии. В начале 90-х годов вышли книги А.П. Авцына с соавторами *Микроэлементозы человека* (1991) и Ю.А. Ершова с Т.В. Плетенёвой *Механизмы токсического действия неорганических соединений* (1989). В России почти одновременно появилось сразу несколько книг на эту тему (Ковальский, 1982; Сусликов, 2000; Агаджанян, Скальный, 2001; Скальный, Рудаков, 2004).

Главное в них — описание физических и химических свойств элементов, их геохимического значения, содержания в среде обитания живых существ, а также роли отдельных элементов в медицине. Элементология знакомит с «буквами» Химии — атомами, которые используются в процессах обмена веществ в живых системах. Поэтому все эти книги по содержанию очень похожи друг на друга, немного различаясь лишь деталями.

Сама по себе *элементология* по определению ограничена рамками описания отдельных элементов. Она не выявляет закономерностей биологического проявления свойств элементов, основ взаимодействия элементов между собой и с другими присутствующими в организме веществами, да перед ней такой задачи и не стоит. Между тем только знание этих закономерностей позволяет понять причины развития патологических состояний и провести эффективные мероприятия для лечения больного.

Все аспекты биологического поведения элементов, механизмы их взаимодействия, начиная с их усвоения организмом и заканчивая ролью в конкретных путях метаболизма, рассматриваются в рамках более общей научной специальности, называемой *бионеорганикой* (*бионеорганической химией*). Иногда её называли также *неорганической биохимией*, однако это второе название меньше отражает суть дисциплины, и от него практически отказались. Бионеорганика в мировой науке бурно и эффективно развивается, особенно в последнее время. В СССР давно опубликованы учебные пособия — «Введение в бионеорганическую химию» (Яцимирский, 1976) и «Введение в бионеорганическую и биофизическую химию» (Ленский, 1989) — но видимого влияния на развитие этой дисциплины в стране они не оказали.

Постоянный интерес к развитию бионеорганики проявляют ученые Оксфордского университета, в частности, R.J.P. Williams и J.J.R. Frausto da Silva, которые опубликовали несколько основополагающих монографий (1997, 1999,

2001). В 1995 г. появилась монография по *бионеорганической медицине*, подготовленная в медицинском институте Тулузы INSERM (Berthon, 1995). В России она практически не известна. Содержащиеся в ней материалы уже заметно устарели. К тому же у нас, в Первом Московском государственном медицинском Университете (Московской медицинской академии) имени И.М. Сеченова, накопился собственный клинический опыт применения бионеорганики для диагностики и лечения некоторых патологических состояний.

В настоящее время ощущается потребность в обобщении материалов по основным закономерностям взаимодействия элементов в живых системах, в том числе в организме человека. К сожалению, имеющиеся учебники по биохимии человека, например, фундаментальное руководство «*Биохимия человека*» Марри с соавторами, даже в 21 издании (1993), почти не касаются основ взаимодействия минеральных и органических веществ в метаболизме. То же можно сказать о других книгах по биохимии (Северин, 2004) и по бионеорганической химии (Dugas, 1990; Тюкавкина, Бауков, 2005).

Как любая научная дисциплина, бионеорганика имеет свои область исследований, цели и методы. В ней используется специфическая терминология, с которой биологи и медики, с одной стороны, и химики-неорганики, с другой, прежде не сталкивались. В 1999 г. автор опубликовал брошюру «Краткая медицинская бионеорганика», где упомянутые вопросы были изложены конспективно, однако этого изложения оказалось недостаточно.

К сожалению, в России последние достижения мирового аналитического приборостроения используются робко. В Европе, Америке и Австралии в крупных госпиталях и научных учреждениях работают десятки высокочастотных плазменных масс-спектрометров (ИСП-МС = ICP-MS), позволяющие проводить многоэлементный анализ любых объектов, тогда как у нас в системе здравоохранения до настоящего времени их не было вовсе. Поэтому, чтобы не отстать в развитии наномедицины будущего, России необходимо незамедлительно и качественно готовить кадры врачей, химиков и биохимиков и развернуть обширные исследования в этой новой для себя области.

Объем данных по этой дисциплине столь велик, что одному специалисту очень трудно охватить их все. Поэтому при изложении основ *медицинской бионеорганики* автор поневоле вынужден исходить из своего понимания предмета и ограничиваться только необходимым минимумом данных. Таким образом, выбор материала и его изложение в этой книге (как и в любой монографии и учебнике) субъективны.

Поскольку бионеорганическая химия имеет междисциплинарный характер, основными проблемами для понимания сути медицинской бионеорганики

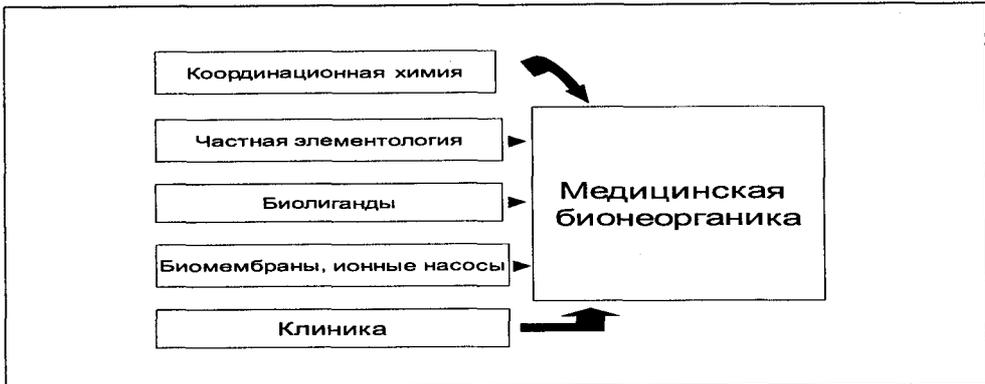


Рис. 1. Предмет дисциплины медицинской бионеорганики

(рис. 1) можно считать сложности терминологии и понятийного аппарата *координационной химии*, описание *субъектов (элементов и биолигандов)* и *объектов (тканей организма)* этой дисциплины, биохимических механизмов поддержания *металл-лигандного гомеостаза (МЛГ)* в норме, их *нарушений* при патологических состояниях и *способов фармакологической коррекции* на примере ряда известных болезней. При этом существенное внимание уделено данным по функционированию *биомембран и ионных насосов*, обеспечивающих транспорт веществ, энергии и информации. Изложение перечисленных тем ограничено только теми понятиями, которые, по мнению автора, необходимы в данном разделе. Подробное описание каждой затронутой темы приводится в специальных руководствах и монографиях.

Кратко изложены также *методические* вопросы *взятия проб, пробоподготовки и проведения анализов* с использованием широко применяемых за рубежом и уникальных по чувствительности и производительности современных приборов — высокочастотных плазменных масс-спектрометров с прямой реакционной системой (ИСП-МС-ППС = ICP-MS-DRC). Учитывая новизну темы и необходимость соотносить полученные данные со многими характеристиками, приводимыми в разных и нередко труднодоступных источниках, в тексте и в приложении большое внимание уделено *справочным материалам*.

Автор попытался применить принципы бионеорганки для решения некоторых проблем в клинике, так как без знания основ бионеорганки подготовку врачей и вообще медицинских работников в 21 веке нельзя не признать ущербной. Насколько это получилось — решать читателю.

В заключение позвольте высказать несколько слов благодарности специалистам, без благосклонного участия которых эта книга не была бы написана и опубликована.

В ней систематически изложен курс лекций по основам бионеорганики, прочитанных автором на семинарах по повышению квалификации врачей разных специальностей, в первую очередь санитарных врачей, врачей-лаборантов, судебных медиков, фармакологов и токсикологов, а также студентам выпускных курсов лечебных факультетов. Потребность в таких семинарах появилась благодаря чёткому пониманию перспектив развития медицины ведущими специалистами страны, в первую очередь директором Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева, академиком РАМН, профессором Н.А. Мухиным, проректорами ГОУ ВПО ММА имени И.М. Сеченова, академиками РАМН, профессорами С.В. Грачевым и И.Н. Денисовым, деканами факультетов Академии профессорами Б.Н. Изотовым и В.Ф. Кирилловым.

С чувством искренней признательности за поддержку издания этой книги автор благодарит руководителя кафедры аналитической химии МГУ имени М.В. Ломоносова, советника Президиума РАН, академика РАН, профессора Ю.А. Золотова. Особую благодарность автор выражает врачам Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева профессорам Л.В. Козловской и Б.М. Корневу, а также И.М. Балкарову, В.В. Фомину, Е.Н. Поповой, В.В. Карпову, В.В. Деньгину, Л.И. Зайцевой, М.А. Кондахчан и И.А. Мискаряну за разнообразную помощь и советы при проведении исследований и публикации результатов.

В заключение несколько слов об ученых, которым посвящена эта книга. Автор закончил кафедру биохимии растений МГУ им. М.В. Ломоносова в 1953 г., когда ею руководили выдающиеся ученые, действительные члены Академии наук СССР, профессора А.И. Опарин и А.Н. Белозерский. Александр Иванович — автор теории происхождения жизни на Земле, возглавлял институт биохимии им. А.Н. Баха. Андрей Николаевич — вице-президент АН СССР, основоположник школы молекулярных биологов в стране, основатель института физико-химической биологии. Оба они были активными пропагандистами новых научных направлений, которые сформировались в середине прошлого века. Широта научных интересов, сравнительно-эволюционный подход к исследуемым проблемам, внедрение новых инструментальных методов исследований, в частности, хроматографии и спектроскопии, характеризовали их научную деятельность. Они воспитали плеяду блестящих учеников, которые возглавили важнейшие направления исследований в биохимии и молекулярной биологии в стране и входят в состав членов РАН (А.С. Спирин, И.С. Кулаев, Б.Ф. Поглазов, Б.Ф. Ванюшин и др.).

С профессорами, врачом В.К. Подымовым и фармацевтом С.П. Гладких, автору посчастливилось работать в институте по биологическим испытаниям химических соединений под руководством академика РАН, профессора Л.А. Пирузяна в тот период, когда они обдумывали концепцию металл-лигандного гомеостаза и теорию лигандной патологии. Эта концепция была основана на молекулярно-биологических представлениях об этиологии и патогенезе конкретных заболеваний, то есть на базе бионеорганики. Автор занимался некоторыми аспектами бионеорганики еще с 1952 г., а в середине 70-х образовался наш коллектив единомышленников. С этих работ в СССР началась медицинская бионеорганика.

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

*«Самая практическая вещь на свете — верная теория»*

*(Л. Больцман)*

 развитии человечества обычно выделяют несколько культурно-исторических эпох. Критерием такого выделения являются материалы, из которых изготавливали основные орудия труда и оружие. Назовём их: «каменный век» («палеолит», «мезолит», «неолит») — орудия из различных видов камня, «медно-каменный век» («энеолит») — орудия из меди, «бронзовый век» — орудия из сплавов меди, олова и цинка, «железный век» (до XX века) — орудия из железа и его сплавов, впервые полученных халибами из магнетитовых песков побережья Чёрного моря. Вспомним, что камни представляют собой главным образом алюмосиликаты, сыгравшие в своё время определяющую роль в возникновении органической жизни на Земле. Таким образом, металлы всегда были основой материальной жизни человечества (табл. 1).

В настоящее время мир вступил в эпоху, названную в 1959 г. Р. Фейнманом «веком нанотехнологии». Имеется в виду междисциплинарная область фундаментальной и прикладной науки и техники, изучающая методы производства и применения продуктов с заданной атомарной структурой путём контролируемого манипулирования отдельными *атомами и молекулами*. Особенностью этой эпохи является широкое использование при создании высокотехнологичных продуктов редких и редкоземельных металлов. Без них развитие нанотехнологий невозможно.

### В.1. Место бионеорганической химии в системе наук

---

В 1950 г. химики-неорганики и биохимики провели несколько саммитов, посвященных биологическим и медицинским аспектам роли металлов в природе, в результате которых сформировалась новая научная дисциплина —

Таблица 1

Культурно-исторические эпохи развития человечества  
и преимущественно используемые в них металлы

<i>Эпохи</i>	<i>Временные рамки (века и годы)</i>	<i>Главный признак</i>
<b>Каменный век</b> («палеолит», «мезолит», «неолит»)	Более 4 тыс. до н.э.	½ литосферы составляют алюмосиликаты (полевые шпаты) $(M)_n(AlO_2)_m(SiO_2)_k$ , где M — металлы 1 группы
<b>Медный век</b> («энеолит»)	4 – 3 тыс. до н.э.	<b>Cu</b>
<b>Бронзовый век</b>	35/33 – 13/11 вв. до н. э.	+ <b>Sn, Zn</b>
<b>Железный век</b>	11 в. до н.э. — XX в.	+ <b>Fe, Ti, Co, Al, W</b> и др.
<b>Век нанотехнологии</b>	XX в. — настоящее время	+ <b>Li, Be, Sc, V, Ti, Ga, Ge, As, Sr, Nb, Y, Zr, Hf, Ta, La, Ce, Nd, Sm, Eu, Gd</b> и др.

*бионеорганическая химия*. В первые десятилетия её называли также *неорганической биохимией*. В настоящее время чаще используют первое название. Термин *биологическая неорганическая химия* («бионеорганика») описывает участие ионов металлов в биологических процессах и определяется как *приложение принципов координационной химии к биологическим проблемам* (Эйхгорн, 1978).

Такое приложение потребовалось, поскольку в физиологических (нейтральных) условиях среды, то есть при pH выше 5, металлы практически никогда не находятся в форме свободных ионов. Они образуют комплексы с различными молекулами неорганической или органической природы, называемыми в этом случае *лигандами* (ранее их называли «аддендами»). Следует отметить, что бионеорганическая химия изучает не только соединения металлов, но и другие неорганические молекулы, например, *NO*.

Предметная область бионеорганики достаточно полно описана уже в первой монографии по этой дисциплине «*Неорганическая биохимия*» (Эйхгорн, 1978). Прежде всего, к ней относится координационная химия (структура и стереохимия координационных соединений — КС, их устойчивость, электронное строение комплексов *Fe*). Далее — взаимодействие ионов металлов с аминокислотами, пептидами и родственными им природными хелатирующими агентами и белками, а также с другими простетическими группами, например, с витамином  $B_6$  и компонентами металлофлавиновых комплексов. Особое место отведено порфириновым соединениям и их лигандам,

в частности, гемам и геминам, гемо- и миоглобинам, цитохромам а, b и с, цитохромоксидазе, пероксидазе и каталазе, хлорофиллу, корриноидам, а также полинуклеотидам и нуклеиновым кислотам, включая комплексы нуклеозидов и нуклеотидов. Далее в рамках бионеорганики рассматривается значение комплексообразования для переноса различных веществ через мембраны, например, в составе ионофоров и белков. Описана роль металлопротеинов (ферритин, трансферрины, церулоплазмин, гемэритрин, гемоцианин) в накоплении и переносе молекул тяжелых металлов (ТМ), роль металлоферментов, в частности, карбоксипептидазы А и других пептидаз, карбоангидразы, щелочной фосфатазы, киназы. Описана роль комплексов металлов в окислительно-восстановительных процессах, в частности, при катализе ионами металлов реакций с участием молекулярного кислорода и при фиксации молекулярного азота.

Таким образом, в состав бионеорганики, как научной дисциплины, изначально были включены понятия и терминология нескольких отраслей **химии** — *координационной химии* (донорно-акцепторная связь, структура и стереохимия КС, константы устойчивости КС, хелатообразование) и *элементологии* (микроэлементы, физические и химические характеристики элементов); **биохимии** — *биохимии лигандов* (оптическая изомерия, функциональные группы основных веществ живых клеток — белков, углеводов, липидов, порфиринов, нуклеиновых кислот), *энзимологии* и *биомембранологии* (перенос и обмен веществ, энергии и информации). Помимо этого, привлечены также понятия ряда других дисциплин: *геохимии, электрохимии, молекулярной биологии, теоретической эволюционной биологии, аналитической химии, спектроскопии*. Формирование бионеорганики подчинено определенной внутренней логике, заставляющей рассматривать ряд перечисленных дисциплин совместно.

## ■ В.2. Факторы формирования бионеорганики

Бионеорганика сформировалась под влиянием двух факторов. **Первый** — это *внутренняя логика развития наук*, в частности, биологии и медицины, рассматривающих природу как единое целое, без разделения на органическую и неорганическую материю.

Автор фундаментального учебника «Биохимия» Альберт Ленинджер (1974) определил биологию как своего рода *суперхимию*, которая включает в себя *все традиционные области химии*. Действительно, все молекулы в живых организмах подчиняются тем же физическим и химическим законам,

что и неорганическая материя. Однако, кроме того, в биологии имеется особая система принципов, в соответствие с которой молекулы взаимодействуют друг с другом. Она обобщенно названа *молекулярной логикой живого*.

Суть этой логики состоит в том, что живая клетка — *это открытая изотермическая система, обладающая способностью к самосборке, саморегуляции и самовоспроизведению; состоящая из большого числа связанных друг с другом реакций, ускоряемых катализаторами (ферментами), которые производит сама клетка; клетка действует по принципу максимальной экономии составных частей и процессов*. К этому определению в настоящее время можно добавить, что метаболические реакции и взаимодействие элементов происходят по *принципу обратных связей*. Неживая материя этому принципу не подчиняется.

Если признать, что биология — это суперхимия, то суждения о биологических и медицинских дисциплинах следует формировать с учетом развития химии.

Современное состояние химии рассматривает ее как единую науку, интегрирующую исторически сложившиеся разделы (неорганическую, органическую и физическую химию). Это разделение искусственно, поскольку все они методически и тематически связаны между собой. Ярким примером интегрального подхода к химии является *Современный курс общей химии* К. Хаускрофт и Э. Констебл (1997). В России тоже появились интегральные учебники химии Ю.А. Ершова с соавт. (2005) и В.И. Слесарева (2005).

Как и общая химия, бионеорганика интегрирует два искусственно разделенных мира — органическую и неорганическую природу. К этому побуждает не только логика развития науки в философском плане, но и практическая необходимость. Исторически разделение науки и внутреннего восприятия природы людьми на различные области было плодотворным, однако по мере развития науки стала очевидной недостаточность одностороннего подхода к жизненным явлениям с позиций разных областей науки. Особенно явно эта недостаточность проявилась при изучении взаимодействия организмов с металлами и полуметаллами.

Если рассматривать роль отдельных компонентов живой материи с количественной точки зрения, роль неорганических веществ представляется очень незначительной. Казалось бы, ролью элементов с содержанием менее 10<sup>-3</sup>% можно пренебречь. Так большинство ученых до середины прошлого века и поступали. Однако если рассматривать роль неорганической материи в метаболизме живых существ, она оказывается равнозначной роли органических компонентов.

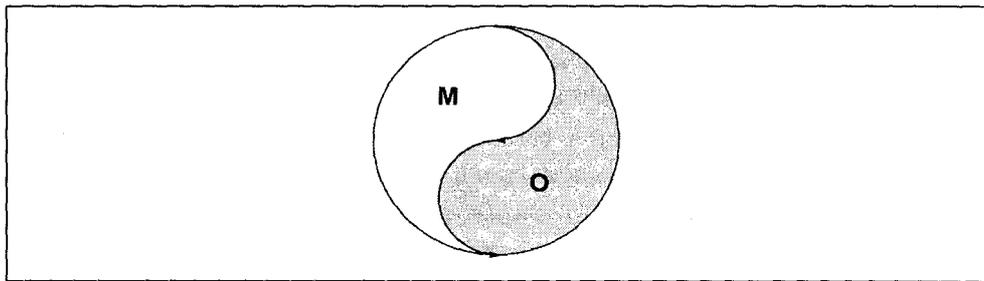


Рис. 2. *Равнозначное единство минеральной (м) и органической (о) частей живой материи*

В живой клетке реакции обмена осуществляются синтезированными клеткой ферментами, структура и функция которых жестко регулируются ионами металлов и полуметаллов. С другой стороны, участвующие в метаболизме органические молекулы способны связывать ионы определенных металлов, особенно переходных, с образованием комплексов, что, как правило, резко увеличивает их реакционную способность («активация»).

В китайской философии суть жизненных процессов образно представлена учением «инь — ян», единством противоположностей. Эта модель позволяет наглядно представить взаимодействие неорганической (минеральной) и органической материи в бионеорганике. Оба вида материи для жизни имеют равное значение, и один не может существовать в организме без другого (рис. 2).

Ферменты, рецепторы и мембранные белки клетки представляют собой синтезированные живыми клетками координационные соединения (КС) пептидов с ионами металлов. Они управляют генетически обусловленными процессами метаболизма в зависимости от условий среды. Взаимодействие элементов с лигандами в конечном счете определяет, по какому пути — нормальному или патологическому — пойдет в данном организме обмен веществ, энергии и информации.

Биолигандам оказались свойственны некоторые специфические признаки, отличающие их от других, не связанных с металлами органических веществ — *оптическая активность, изомерия, способность к образованию хелатов*. Ранее металлы в составе комплексов рассматривали не как фактор, необходимый для выполнения соответствующей функции, а как нежелательное загрязнение. Естественно, выводы о строении, роли и функциях этих веществ оказывались неверными или, как минимум, неполными. Примером могут служить описываемые ниже исследования нуклеиновых кислот (НК).

**Вторым** фактором, обусловившим появление бионеорганики, стало бурное развитие *инструментальных методов анализа*. К середине прошлого ве-



Рис. 3. Научные дисциплины, зависящие от прогресса аналитической химии

ка фундаментальные исследования физиков и физико-химиков привели к разработке невиданных по своим возможностям высокочувствительных приборов и методов, в частности, *хроматографии и электрофореза*, позволяющих анализировать и выделять из клеток практически все составляющие их вещества.

Одновременно колоссальных успехов достигла *спектроскопия (рентгеновский структурный анализ, радиоспектроскопия, масс-спектрометрия)*. Появилась *спектрохимия*, обеспечивающая возможность почти автоматически идентифицировать как органические молекулы, так и атомы элементов и их изотопы в количественно очень небольших образцах. Значительно продвинулись исследования в области *квантовой химии, координационной химии, катализа, химической технологии* (рис. 3).

Эти инструментальные методы способствовали как развитию старых научных дисциплин — *энзимологии, биохимии мембран, биоэнергетики, исследований фотосинтеза, методов фиксации азота, молекулярных основ морфогенеза*, так и появлению новых — *бионеорганики, молекулярной биологии, генетической инженерии*.

Решающее значение для появления бионеорганики получило широкое применение для анализа биологических объектов вначале одноэлементных

*атомно-абсорбционных спектрофотометров (AASP)*, а затем многоэлементных *атомно-эмиссионных спектрометров на аргоновой плазме*, оптических (*ICP-OES*) и масс-спектрометрических (*ICP-MS*). Чувствительность спектральных приборов увеличивалась за каждые десять лет примерно на три порядка, и в начале XXI века достигла у оптических спектрометров для ряда элементов  $10^{-9}$  г. Это позволило с достаточной точностью и правильностью анализировать биологические объекты небольших объемов и масс.

Чувствительность современных индуктивно-связанных масс-спектрометров на аргоновой плазме почти достигла теоретического предела ( $10^{-14}$  г), что позволяет анализировать все объекты в микроколичествах. Например, для анализа на содержание почти всех элементов таблицы Менделеева (и их изотопов) в настоящее время требуется всего одна капля крови. Благодаря резко упрощившейся пробоподготовке субъективные ошибки при анализе уменьшились, следовательно, значительно возросла точность анализа.

Появление в первые годы XXI столетия индуктивно-связанных масс-спектрометров с прямой реакционной системой (*ICP-MS-DRC*), использующих так называемую «горячую» (более  $6500^{\circ}\text{C}$ ) аргоновую плазму и удаляющих при этом образовавшиеся полиатомные ионы, практически устранило появление при анализе артефактов, возникающих в обычных *ICP-MS* при использовании только «холодной» ( $5000^{\circ}\text{C}$ ) плазмы. Отпала необходимость разработки других источников возбуждения плазмы, например, *тлеющего разряда*. Высокая чувствительность и правильность анализа с помощью *ICP-MS-DRC* способствовала его широкому использованию в медицине в рамках *медицинской бионеорганики*.

Эти достижения открыли дорогу для развития так называемых «гибридных» методов анализа: хроматографического или электрофоретического разделения компонентов каких-либо молекул с последующим многоэлементным анализом с помощью индуктивно-связанных масс-спектрометров, которые в этом случае используются как детекторы. Такие методы позволяют проследить судьбу отдельных изотопов разных элементов при метаболизме.

### ■ В.3. Специфические особенности бионеорганики

Как ясно из сказанного, к бионеорганике относятся многие достижения химических дисциплин, ранее относимых, в частности, к неорганической химии. В первую очередь это касается *координационной химии (КХ)* — одного из ключевых разделов химии, необходимого для понимания механизмов

обмена веществ и поддержания металл-лигандного гомеостаза в норме и патологии, а также для поиска способов исправления этих нарушений. Первостепенная роль принципов КХ для *медицинской бионеорганики* вытекает из отмеченного выше отсутствия в организме при физиологических условиях свободных ионов металлов.

Большое значение имеют данные *элементологии*. Химические элементы можно сравнить с кирпичами, из которых по законам высшего порядка создается здание организма. Однако даже доскональное знание элементов и их свойств не позволяет объяснить ни механизмов их взаимодействия, ни структуры и функций образуемых молекул. Элементология и бионеорганика соотносятся друг с другом примерно как химия и биология в формулировке А. Ленинджера: в биологии работает система принципов молекулярной логики живого, которой нет в химии.

Метаболическое значение, свойства и функции комплексных соединений с занимающими центральное положение ионами металлов невозможно понять без анализа структуры лигандов. Рассмотрим роль металла в биологической системе на примере комплексов с порфириновым кольцом и различными боковыми цепями. Если центральным атомом является *Fe*, образуется красный *гем* (рис. 4, 5) — основной переносчик  $O_2$  в крови и регулятор кислотно-основного равновесия у большинства животных.

Гем является обязательным компонентом гемоглобина, миоглобина, цитохромов и ряда важнейших окислительных ферментов (пероксидазы, каталазы). При этом в молекулах гемо- и миоглобина, обеспечивающих перенос лигандов, в частности, кислорода, *Fe* всегда двухвалентен, тогда как в цитохромах, функция которых заключается в переносе электронов, *Fe*, исходно трехвалентный, обратимо меняет валентность [*Fe*(III) — *Fe*(II) — *Fe*(IV)].

Если центральным атомом порфиринового кольца оказывается *Cu*, образуется синий *гемоцианин* (рис. 6).

В крови некоторых беспозвоночных он обеспечивает те же транспортные функции, что и гемоглобин в крови млекопитающих. Однако, поскольку валентность *Cu* может изменяться только от +1 до +2, кислородная ёмкость (выносливость) гемоцианина у низших организмов оказывается ниже, чем гема у высших организмов. Атом *Cu* непосредственно связан с белком.

С *Mg* порфириновое кольцо (с дополнительным остатком изопреноидного спирта *фитола*) образует зеленый *хлорофилл* (рис. 7, 8).

Хлорофилл содержится только в фотосинтезирующих растениях, где обеспечивает синтез органических веществ, попутно обогащая атмосферу кислородом. Этот пигмент не образует комплексов с белками, а обеспечивает

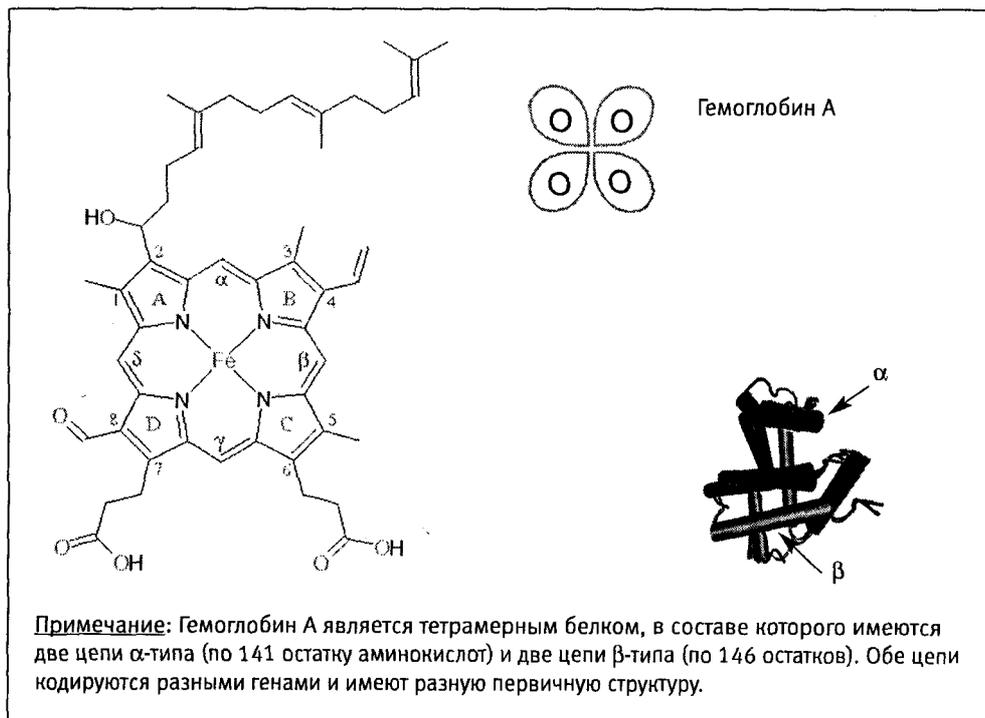


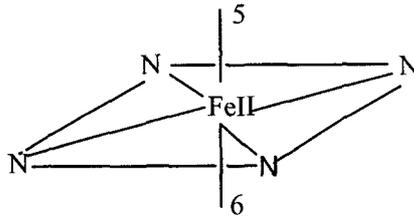
Рис. 4. Гем А (ферропротопорфирин, цитогем)

улавливание световой энергии, возбуждение электрона реакционного центра в синглетное состояние и немедленный перенос возбужденного электрона на соседний феофитин (хлорофилл без  $Mg^{2+}$ ). Образовавшаяся в реакционном центре электронная дыра заполняется электроном, который отнимается от воды *водорасщепляющим ферментом*. Возбужденный электрон участвует в цепи восстановления молекул  $CO_2$ . Процесс продолжается, пока поглощается свет.

С ионом  $Co$  корриновое кольцо (отличается от порфирина отсутствием метинового мостика в одной из четырех связей между пиррольными кольцами) образует слабо желтый *цианкобаламин* (витамин  $B_{12}$ ) (рис. 9).

Он синтезируется микроорганизмами, обитающими в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) животных, и легко усваивается слизистой желудка в присутствии эндогенного гликопротеина — мукопротеинового «*внутреннего фактора*».

Витамин  $B_{12}$  играет важную роль в различных метаболических процессах. Он необходим для реакций трансметилирования, в частности, для синтеза высокоэнергетического *креатинфосфата*, а также:



**Примечание:** Хелатный комплекс *гема*, в котором 4 лигандные группы порфирина координированы металлом, имеет плоское строение. При этом 5 и 6 координационные связи *Fe* расположены перпендикулярно плоскости кольца. У мио- и гемоглобина положение 5 занято имидазольной группой гистидинового остатка белка. Положение 6 может замещаться лигандами – кислородом, или окисью углерода, или цианидом, и так далее. Если центральным атомом является  $Fe^{3+}$ , комплекс называется *гемином*. При этом несколько боковых цепей незначительно отличаются от таковых у гема. Почти во всех цитохромах 5 и 6 положения заняты R-группами определенных аминокислотных остатков белка и поэтому недоступны для вышеназванных лигандов. Поскольку валентность атомов *Fe* легко и обратимо изменяется с II до IV (главным образом с II до III), функция цитохромов заключается в переносе не лигандов, а электронов от «топливных» молекул на кислород.

Рис. 5. Строение гема

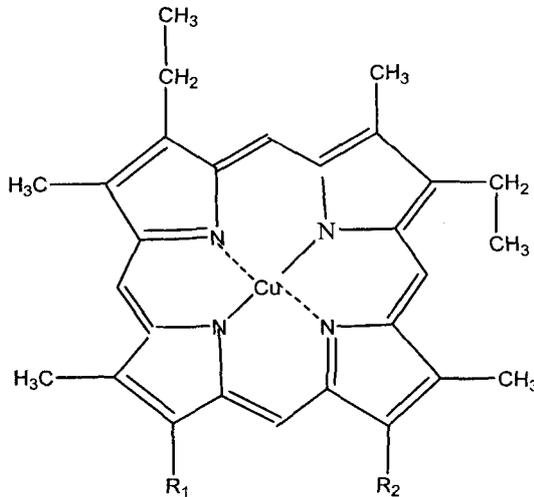


Рис. 6. Гемоцианин

- для восстановления рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов, то есть для синтеза ДНК;
- для конверсии метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (промежуточный метаболит цитратного цикла), то есть для процессов разрушения жирных

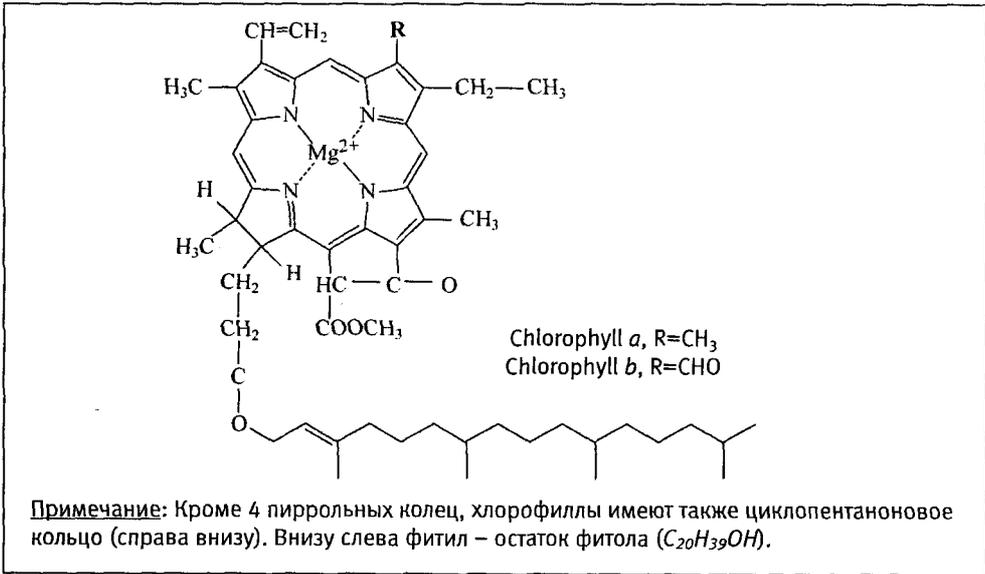


Рис. 7. Хлорофиллы a и b.

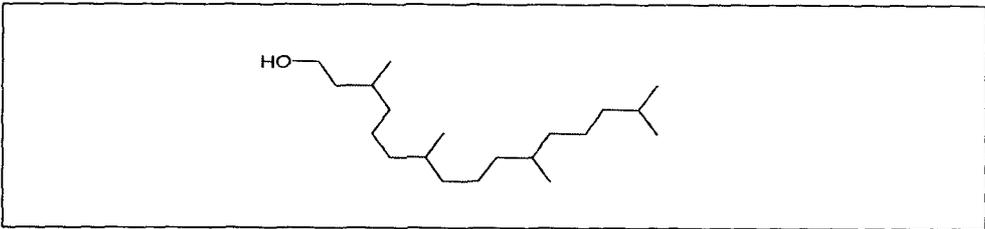


Рис. 8. Фитол (линейный терпеноидный спирт из 4 изопреновых блоков)

кислот (ЖК) с четным числом атомов углерода и глюконеогенеза — превращения деградированной ЖК в глюкозу. Сукцинил-КоА необходим для синтеза порфиринов и гема;

- для биосинтеза метионина из гомоцистеина, то есть для получения незаменимой серосодержащей аминокислоты, из которой может образоваться цистеин.

Авитаминоз (недостаточность витамина) В<sub>12</sub> может проявляться пернициозной (злокачественной) анемией.

Последний пример напоминает, что человек является симбионтным существом, и нормальная жизнедеятельность организма возможна только при благоприятных условиях не только для него, но и для обитающих в нем полезных микробов. При чрезмерном потреблении антибиотиков может раз-

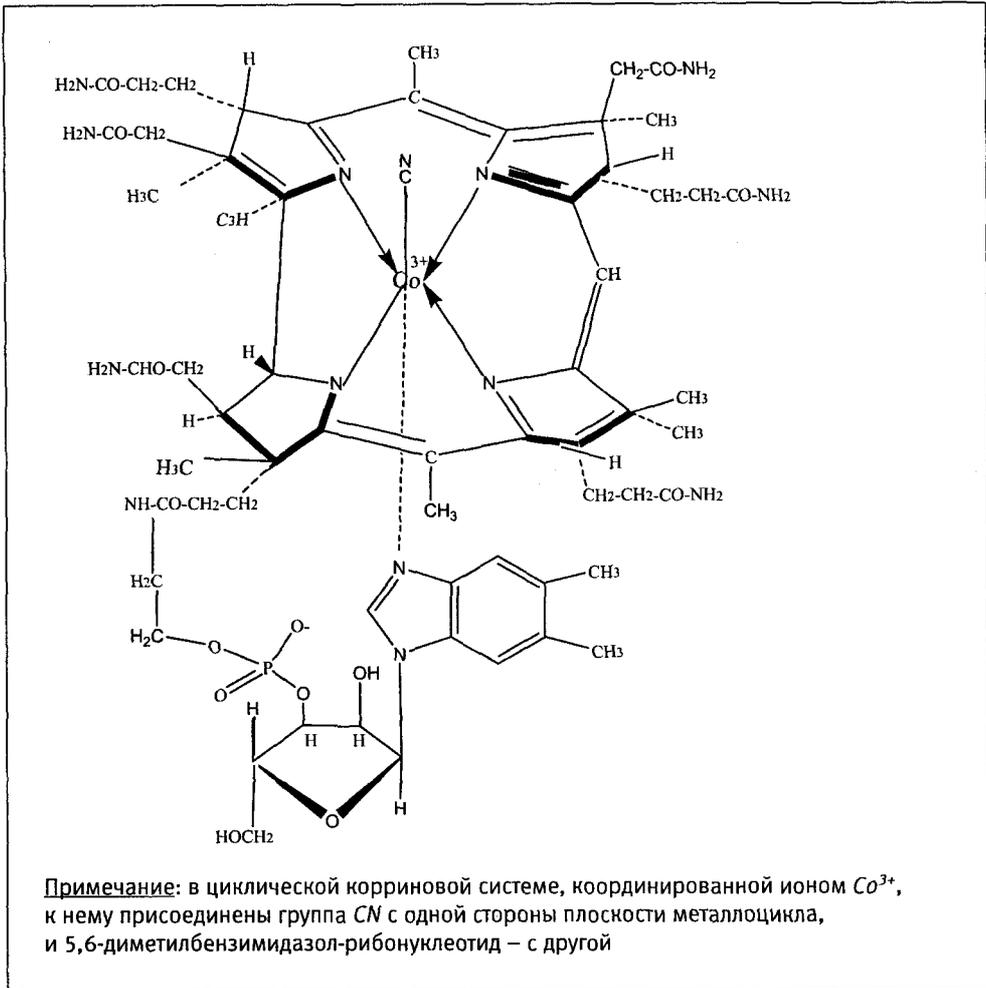


Рис. 9. Цианкобаламин (витамин  $B_{12}$ ,  $\alpha$ -(5,6-диметилбензимидазол) цианкобамид)

виться дисбактериоз, вызывающий в числе прочих осложнений и авитаминоз  $B_{12}$ .

Вышеприведенные примеры показывают, что функции библигандов пельзя предвидеть, исходя только из структуры молекул. С другой стороны, если в описанных комплексах заменить ионы металлов, функция этих комплексов теряется, что также невозможно объяснить с точки зрения элементологии, поскольку при этом незначительное с точки зрения элементного состава изменение стереохимии молекулы библигандов от того или иного бокового заместителя приобретает решающее значение.

### В.3.1. Изомерия лигандов и хелатирование

Биолиганды живой материи состоят из органических веществ, которым свойствен ряд особенностей. В стереохимии металлоорганических комплексных соединений важнейшую роль играет *изомерия* биолигандов, когда вещества с одинаковым составом, то есть обладающие одинаковой суммарной химической формулой, физически и химически заметно различаются. Изомерия бывает *структурной*, «*цис-транс*», *конформационной*, «*хиральной*» (см. гл. 3).

Содержащиеся в живых организмах вещества состоят из оптически активных молекул только одной конфигурации: L-изомеры у аминокислот и D-изомеры у углеводов; среди жирных кислот (ЖК) в живой природе преобладают *цис-изомеры*. Основополагающее значение хиральной изомерии для живой природы видно из того, что такие же вещества, но синтезированные из энантиомеров другой конфигурации, оказываются для большинства животных ядовитыми.

Сравнительно недавно, с открытия в 1982 г. *прионов* (акроним названия «белковая инфекционная частица» — «proteinaceous infectious particle») С. Прусинером (Нобелевским лауреатом 1997 г.), стало очевидным, что огромное значение имеет структура молекулы в целом. Выяснилось, что безвредные молекулы низкомолекулярного пептида, имеющиеся в мембранах всех живых существ, обладают врожденной способностью спонтанно изменять свою структуру с образованием высокостабильных структур, формирующих, в конечном счете, инфекционные частицы. В этом случае они несут информацию о синтезе подобных молекул без участия нуклеиновых кислот в ходе цепной реакции. Другими словами, прионовый белок может находиться в двух состояниях — не очень стабильном нормальном и очень стабильном инфекционном. В пресс-релизе Нобелевского комитета, по аналогии с известным рассказом Стивенсона, нормальную молекулу сравнивают с дружественным д-ром Джекилом, а инфекционную — с ужасным мистером Хайдом, то есть с одним и тем же лицом, но в разных проявлениях. В результате, в зависимости от области поражения мозга, развиваются такие смертельные нервные болезни, как *губчатая энцефалопатия*, *болезни куру*, *Кройцфельдта-Якоба*, *Гертсманна-Штрайхслера-Шайнкера*, *фатальная семейная бессонница* (см. гл. 10). Предполагают, что по подобному механизму развивается болезнь *Альцгеймера*.

Не менее важной представляется связанная с изомерией способность к образованию *хелатных структур*, в частности, порфириновых комплексов, нуклеиновых кислот, структурных белков. Большинство лекарственных препаратов

также являются хелатными структурами, что является причиной развития вызываемых ими побочных эффектов. Именно этим объясняется появление разнообразных *лекарственных патологий (аллергий)*, которые ныне уверенно занимают одно из главенствующих мест в списке опасных и трудно излечиваемых болезней (см. гл. 10).

### В.3.2. Терминология

Таким образом, основным субъектом изучения в бионеорганике являются *элементоорганические, преимущественно — оптически активные («хиральные») молекулы, образующие хелатные соединения с металлами, и в норме обеспечивающие в живых организмах металл-лигандный гомеостаз (МЛГ)*.

Применительно к *медицинской бионеорганике* это означает изучение закономерностей поддержания *металл-лигандного гомеостаза* в норме и его нарушений при патологических состояниях. Предметом изучения при этом выступают *состав, структура и конформация биомолекул в зависимости от физико-химических особенностей ионов металлов и электронодонорных свойств лигандов*.

Медицинская бионеорганика должна обеспечить не только использование результатов анализов для проведения *скрининга* (выявления болезни на доклинической стадии), *диагностики, мониторинга* (слежения за течением заболевания и реакцией на лечение) и *прогноза* возможного исхода заболевания (Маршалл, 2000), но и изучение *бионеорганических механизмов патологических процессов*. Знание этих механизмов, их отличия от нормальных (с обязательным учетом принципа обратной связи!) повышает значимость этих результатов для выбора правильной стратегии лечения.

нормального обмена веществ («эссенциальные» элементы), поскольку без них живая клетка не может синтезировать жизненно важные ферменты.

Остальные элементы таблицы Менделеева не относят к эссенциальным для живых организмов, хотя они также оказывают на процессы обмена веществ то или иное воздействие. Условно их подразделяют на «полезные» (ванадий — *V*, хром — *Cr*, никель — *Ni*, бор — *B*), «условно-эссенциальные» (литий — *Li*, кремний — *Si*, фтор — *F*, бром — *Br*), «токсичные» (алюминий — *Al*, мышьяк — *As*, кадмий — *Cd*, ртуть — *Hg*, свинец — *Pb*, таллий — *Tl*), «условно-токсичные» (стронций — *Sr*, барий — *Ba*, олово — *Sn*, вольфрам — *W*; см. приложение) элементы.

Неорганические элементы вовлечены во все жизненные процессы, включая балансировку электрических зарядов и поддержание электролитного гомеостаза, структурирование компонентов всех веществ в метаболизме, передачу сигналов, поддержание кислотно-щелочного равновесия и катализа, перенос электронов и групп (например,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ), окислительно-восстановительный катализ, аккумуляирование энергии и биоминерализацию (Bertini et al., 2007).

Избыток или дефицит элементов, независимо от степени их необходимости, приводят к различным нарушениям обмена, в некоторых случаях вызывающим заболевания. Причем, когда заболевание развилось, прием или элиминация соответствующего элемента с нормализацией его уровня не всегда приводит к выздоровлению. Причина этого обсуждена в ч. 3.

Для обозначения металлов, относящихся к микроэлементам, довольно широко применяют термин «тяжелые металлы» (ТМ). Обычно так называют металлы с относительной атомной массой более 23 и с атомным номером более 11 (*Na*). Однако в биохимических процессах участвуют также металлы с атомными номерами 3 и 4 (*Li*, *Be*) и относительной атомной массой, соответственно, 6,9 и 9,0, и их также описывают этим термином.

В природе атомы металлов стремятся достичь устойчивой электронной конфигурации путем или приобретения, или передачи электронов окружающим атомам других элементов. Поэтому предметом бионеорганики оказываются также элементы, способные в химических реакциях обмениваться своими электронами с атомами металлов: *неметаллы* (*C*, *N*, *O*, *P*, *S*, *Se*, галогены) и *полуметаллы* (*B*, *Si*, *Ge*, *As*, *Te*).

Следовательно, бионеорганика исследует практически *все* элементы таблицы Менделеева, за исключением только инертных газов из VIIIA подгруппы (18 группа). Возможно, это ограничение временное и обусловлено недостатком знаний об этих элементах. Можно сказать, что *частная элементология* является составной частью бионеорганики.

Не менее важны исследования *лигандов*, особенно тех, которые образуют с металлами *хелатные* соединения (от лат. «hela» = «клетня»). Примером хелатов могут служить металлопротеины: церулоплазмин, трансферрин, ферритин и металлосодержащие ферменты, генные структуры, цитохромы, гем, гемоцианин, хлорофилл, кобаламин и т.п.

Хелаты играют ключевую роль в метаболизме и металлов, и органических фрагментов сложных молекул в организме. Органические молекулы изучают обычно в рамках основных биохимических дисциплин. Исследования в бионеорганике отличаются тем, что основным объектом изучения оказываются *элементоорганические, преимущественно оптически активные («хиральные») молекулы, образующие хелатные соединения с металлами и в физиологических условиях обеспечивающие в живых организмах металл-лигандный гомеостаз (МЛГ)*.

## ■ 1.2. Периодическая система элементов

Напомним основные правила расположения химических элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева: элементы в ней расположены в порядке возрастания заряда ядра (число протонов равно атомному номеру). По *группам* (вертикальные колонки) элементы распределяют в зависимости от количества валентных электронов.

Горизонтальные ряды элементов в периодической таблице называют *периодами*. Все элементы одного периода содержат одинаковый набор внутренних электронных оболочек, по структуре аналогичный благородному газу, завершающему предыдущий период. Химические свойства каждого элемента зависят только от электронов, находящихся на подоболочке с наибольшей энергией, не входящей в состав внутренних электронных оболочек.

Первый период образуют два элемента, и наибольшую энергию у них имеет 1s-подоболочка. Во 2 периоде наибольшая энергия у 2s-подоболочки у элементов I и II групп, и у 2p-подоболочки у остальных. У элементов 3-го периода наибольшую энергию имеют для I–II и остальных групп, соответственно, 3s и 3p-подоболочки. В 4-ом периоде наибольшая энергия не только у 4s и 4p-подоболочек, но также — и более высокая, чем у 4s-подоболочки — у 3d-подоболочки.

Элементы, у которых высшие по энергии электроны располагаются в 3d-подоболочке, называются 3d-элементами (*Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn*). Все металлы, имеющие 3d-, 4d-, 5d- и 6d-подоболочки, то есть относящиеся

Таблица 2

Электронная структура элементов различных периодов

Период	Электронная структура
1	Этот период состоит только из водорода $1s^1$ и гелия $1s^2$
2	Остов: гелий $He$ $1s^2$ (Пример: углерод $C$ $1s^2 2s^2 2p^2$ )
3	Остов: неон $Ne$ $1s^2 2s^2 2p^6$ (Пример: фосфор $P$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ )
4	Остов: аргон $Ar$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$ (Пример: бром $Br$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^5$ )
5	Остов: криптон $Kr$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6$ (Пример: рубидий $Rb$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^1$ )
6	Остов: ксенон $Xe$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6$ (Пример: барий $Ba$ $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 6s^2$ )

к 4, 5, 6 и 7 периодам, называют также *переходными* с единственным групповым исключением. По решению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC=ИЮПАК), элементы 12 группы ( $Zn, Cd, Hg$ ) не относятся к переходным, поскольку у них d-орбитали полностью заполнены (табл. 2 и 3).

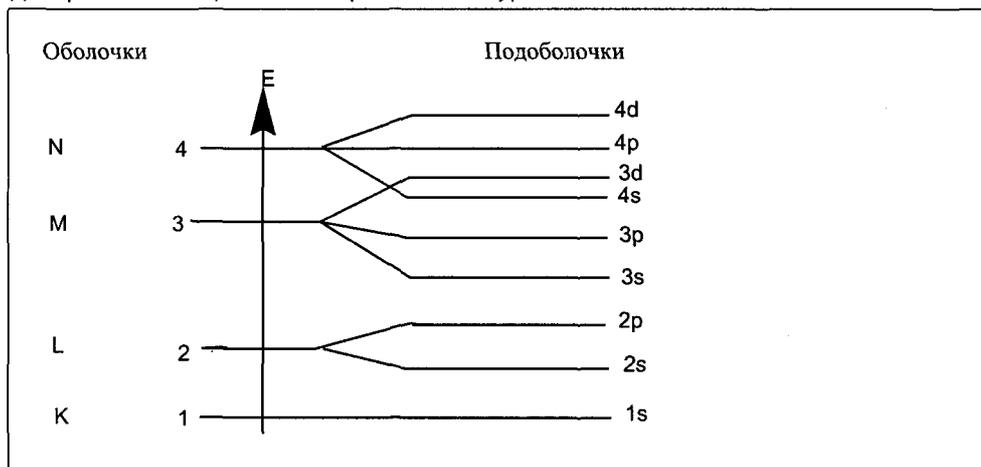
Все элементы каждой из групп имеют одинаковую электронную конфигурацию высшей по энергии подоболочки. Например, для I группы характерна электронная конфигурация  $s^1$ , для II группы — конфигурация  $s^2$ , для III группы — конфигурация  $s^2 p^1$ , и далее до группы 0(VIII), все элементы которой имеют конфигурацию  $s^2 p^6$ .

Элементы I группы (за исключением водорода) и II группы объединяют под названием *s-металлов*. Элементы групп III–VII и группы 0(VIII), за исключением гелия (по длиннопериодной таблице ИЮПАК — группы 13–18), называют *p-элементами*. Элементы групп 3–12 называют d-элементами, s- и p-элементы принято называть *непереходными*, или *элементами главных групп*. d-элементы 3 группы 6 и 7 периодов (соответственно, *лантаноиды* и *актиноиды*), образуют группу *f-металлов*. Их называют также *внутренними переходными элементами (металлами)*. В Периодической таблице эта группа занимает два ряда: первый — в 6-м периоде (15 лантаноидов, или «редкоземельных металлов»), и второй — в 7-м периоде (15 актиноидов).

Примечание: Эти термины рекомендованы ИЮПАК. В отечественной литературе используют также термины «лантаниды» и «актинида». По-видимому, последние термины правильнее, поскольку дословный перевод с греческого слова «лантаноид» означает «подобный лантану». Однако свой-

Таблица 3

### Диаграмма электронных энергетических уровней атома



Примечание: Энергетический уровень электрона в атоме определяется 4 характеристиками: оболочкой, подоболочкой, орбиталью и спином. 3d-подоболочка энергетически выше, чем 4s-подоболочка

ства следующих за *La* элементов (*Ce*, *Pr* и далее) отличаются от его свойств. То же можно сказать об «актиноидах». Свойства *Th*, *Pa*, *U* и далее сходные, но не подобны свойствам *Ac*. Несмотря на это, необходимо придерживаться рекомендации ИЮПАК. Поэтому в дальнейшем изложении мы отдаем предпочтение терминам «лантаноиды» и «актиноиды».

Все элементы подразделяют по электропроводности на *металлы*, *неметаллы* и *полуметаллы* (*металлоиды* = «полупроводники»). В последнюю группу входят всего 5 элементов (*B*, *Sr*, *Ge*, *As*, *Te*), причем, если провести диагональную линию от *B* к *Te*, слева от нее окажутся металлы, а справа — неметаллы. ИЮПАК рекомендует использовать термин *полуметаллы*.

Биологические свойства элементов тесно связаны с их физическими характеристиками: размером и зарядом атома, энергией ионизации, сродством электронов донорных и акцепторных атомов. Эти свойства имеют решающее значение при образовании веществ различных типов, определяя типы формируемых связей. В последние годы обнаружено, что, помимо известных свойств атомов и изотопов, на биологическую функцию ферментов влияют ядерные спины содержащихся в этих ферментах изотопов металлов. Механизм этого явления пока не изучен.

### 1.3. Атомные орбитали

В связи с тем, что при описании элементов их подразделяют на группы с разными орбиталями, очень кратко напомним сущность этого понятия.

Согласно модели атома Бора, электроны вращаются вокруг ядра по круговым орбиталям (*оболочкам*). Каждая оболочка имеет строго определенный энергетический уровень и характеризуется некоторым квантовым числом. В природе возможны только определенные энергии электрона, то есть дискретные (квантованные) энергии орбиталей («разрешенные»). Теория Бора приписывает электронным оболочкам K, L, M, N и далее в порядке латинского алфавита, в соответствии с повышающимся энергетическим уровнем оболочек, *главное квантовое число n*, равное 1, 2, 3, 4 и т.д. В последующем оказалось, что электронные оболочки расщеплены на подоболочки, и каждой свойствен определенный квантовый энергетический уровень, характеризующийся *орбитальным квантовым числом l*.

Согласно *принципу неопределенности* Гейзенберга, точно определить местонахождение электрона в любой определенный момент времени невозможно. Однако можно указать *вероятность* этого. Область пространства, в которой вероятность нахождения электрона наиболее высока, называется *орбиталью*. Электроны могут занимать 4 орбитали разных типов, которые называются *s-* (*sharp* — резкая), *p-* (*principal* — главная), *d-* (*diffuse* — диффузная) и *f-* (*fundamental* — базовая) орбитали. Раньше этими буквами обозначали спектральные линии водорода, но в настоящее время их используют только в качестве символов, без расшифровки.

Орбитали можно представить в виде трехмерных поверхностей. Обычно области пространства, ограниченные этими поверхностями, выбирают так, чтобы вероятность обнаружения внутри них электрона составляла 95%. Схематическое изображение орбиталей представлено на рис. 10.

*s-*Орбиталь имеет сферическую форму, *p-*орбиталь — форму гантели, *d-*орбиталь — форму двух гантелей, перекрещивающихся в двух узловых взаимно перпендикулярных плоскостях. *s-*подоболочка состоит из одной *s-*орбитали, *p-*подоболочка — из 3 *p-*орбиталей, *d-*подоболочка — из 5 *d-*орбиталей.

Если не прикладывать магнитное поле, все орбитали одной подоболочки будут иметь одинаковую энергию; их в этом случае называют *вырожденными*. Однако во внешнем магнитном поле подоболочки расщепляются (*эффект Зеемана*). Этот эффект возможен для всех орбиталей, кроме *s-*орбитали. Он характеризуется *магнитным квантовым числом m*. Эффект Зеемана используют в современных атомно-абсорбционных спектрофотометрах

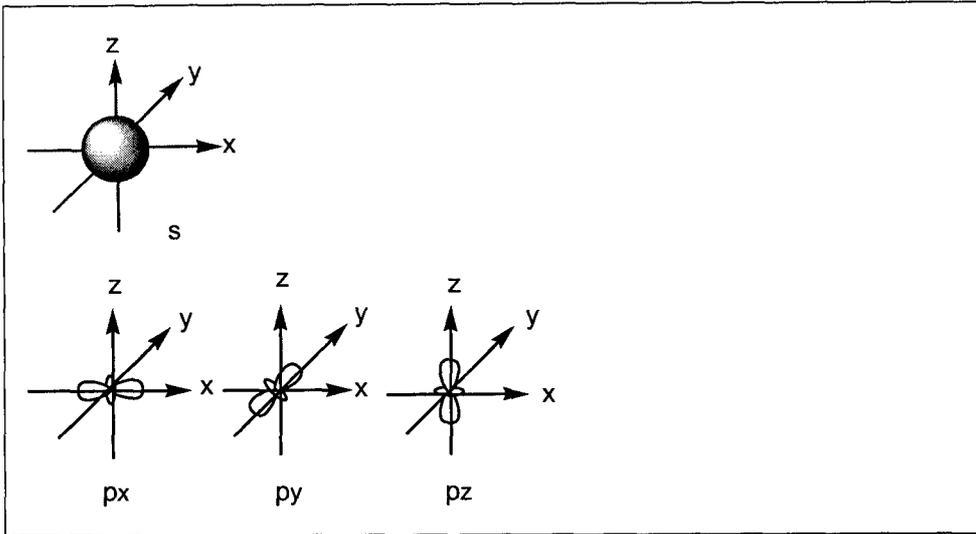


Рис. 10. Электронные орбитали атома

(ААСФ) для увеличения их чувствительности и снижения предела обнаружения при элементных анализах.

Для биологии и медицины существенно, что орбитали одной симметрии, то есть с одинаковыми числами  $l$  и  $m$ , но с разным значением главного квантового числа (например, орбитали  $1s$ ,  $2s$ ,  $3s$ ,  $4s$ ), различаются по своему относительному размеру. Объем внутреннего пространства электронных орбиталей больше у атомов с большим значением  $n$ . Увеличение объема орбитали сопровождается ее разрыхлением. При комплексообразовании размер атома играет важную роль, поскольку определяет структуру координационных соединений. В табл. 4 приведено соотношение количества электронов и главного квантового числа.

Помимо трех названных квантовых чисел, характеризующих свойства электронов каждого атома, имеется еще одно — *спиновое квантовое число*  $s$ , характеризующее не только электроны, но и ядра атомов.

#### 1.4. Ядерные спины (угловые моменты ядер, $I$ )

Ядра атомов также характеризуются спином. С физической точки зрения, спин описывает вращение ядра вокруг оси. Значения спинов ядер характеризуются *спиновым квантовым числом*  $I$ . Оно может принимать значения  $0$ ,  $1/2$ ,  $1$ ,  $3/2$ ,  $2$ ,  $5/2$  и т.д. Дробные значения числа  $I$  означают, что ядерный спин

Таблица 4

Количество электронов при разных значениях квантового числа  $n$ 

$n$	Разрешенные атомные орбитали	Общее число орбиталей	Общее число электронов
1	Одна s	1	2
2	Одна s, три p	4	8
3	Одна s, три p, пять d	9	18

некомпенсирован. Поскольку заряд ядер положительный, при их вращении образуется магнитное поле, и эти магнитики (ядра) могут взаимодействовать с внешним магнитным полем. В зависимости от направления вращения ядра и направления внешнего магнитного поля, совпадающих или не совпадающих друг с другом, происходит расщепление спиновых состояний ядра по энергии. Этот эффект используют для спектроскопического определения энергетических состояний ядер методом *ядерного магнитного резонанса (ЯМР)*. В медицине этот метод используют при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Изменяя напряженность магнитного поля при постоянной радиочастоте излучения, либо меняя радиочастоты при постоянном магнитном поле, в приборе регистрируют спектры ЯМР. ЯМР-спектр удается получить только для некоторых изотопов, в частности, имеющих  $I = 1/2$  ( $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{19}F$  и  $^{31}P$ ).

На ЯМР-спектр атомов влияет их химическое окружение, вызывая сдвиг спектра. По нему можно судить о типе окружения, о геометрии центра, о связанных с ним функциональных группах. Наличие некомпенсированного ядерного спина должно сказываться на свойствах химического соединения в целом.

В 2002 г. в опытах по поглощению  $CO_2$  листьями шпината было выявлено выраженное активирующее влияние изотопа  $^{25}Mg$  ( $I = 5/2$ ) с некомпенсированным спином на активность *рибулезо-5-бис-фосфат-карбоксилазы* (Ivanov, 2002). Высокая эффективность этого изотопа в отношении восстановления дефицита АТФ в митохондриях была подтверждена в случае острых ишемических состояний и после значительных физических нагрузок, сопровождающихся нарушениями окислительного фосфорилирования и подавления синтеза АТФ. Эффективность изотопа  $^{25}Mg^{2+}$  в отношении восстановления креатинкиназной системы митохондрий — обходного пути синтеза АТФ — оказалась в несколько раз выше, чем непарамагнитного изотопа (Кузнецов с соавт., 2006). Биологический механизм действия изотопов, у которых имеется некомпенсированный спин, пока не выяснен.

В нижеприведённых таблицах свойств элементов наличие парамагнитных изотопов обозначено знаком «\*».

### 1.5. Металлы с электронной конфигурацией $s$ (табл. 5)

$s$ -Элементами называют элементы I и II групп (+ *He*, находящийся в группе 0 (VIII) периодической таблицы). Все они, кроме *H* и *He*, металлы. Металлы I группы называют *щелочными*, так как реагируют с водой с образованием щелочей. Металлы II группы, кроме *Be*, называют *щелочноземельными*. Термин «щелочная земля» обозначает оксиды этих металлов. Эти оксиды реагируют с водой с образованием щелочей.

Для  $s$ -элементов характерна конфигурация валентных электронов  $ns^1$  (1 группа) или  $ns^2$  (2 группа). Важнейшее химическое свойство металлов 1 группы — способность к образованию положительных однозарядных катионов. Высокие значения окислительно-восстановительных потенциалов металлов I и II групп свидетельствуют об их значительной реакционной способности, поэтому в обычных условиях они встречаются только в виде ионов. Эти ионы, в зависимости от pH, могут находиться в свободном виде или в виде комплексов, чаще всего с водой, углекислотой, ионами галогенов.

С водой щелочные металлы реагируют, выделяя большое количество теплоты (*экзотермическая* реакция). По мере увеличения атомного номера реакционная способность повышается настолько, что, начиная с *K*, образующийся в реакции  $H_2$  возгорается, часто со взрывом. Значительная восстановительная способность щелочных металлов объясняется легкостью отдачи ими электрона.

Таблица 5

Металлы с электронной конфигурацией  $s$

Период	Группа	
	1 (главная)	2 (главная)
1	<i>H</i>	
2	<i>Li</i>	<i>Be</i>
3	<i>Na</i>	<i>Mg</i>
4	<i>K</i>	<i>Ca</i>
5	<i>Rb</i>	<i>Sr</i>
6	<i>Cs</i>	<i>Ba</i>
7	<i>Fr</i>	<i>Ra</i>

Таблица 6

Соотношение коэффициента распределения  $K_p$  и радиуса ионов щелочных металлов

Металлы	Атомный Номер	$K_p$ (П/К)	$R_{\text{ион}}$
<i>Li</i>	3	2,6	78
<i>Na</i>	11	1,93	98
<i>K</i>	19	0,26	133

Во внешней оболочке атомов всех s-металлов содержится один (у элементов I группы — *Li, Na, K, Rb, Cs, Fr*) или два (у элементов II группы — *Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra*) электрона, очень легко отделяемых с образованием ионов, которые по конфигурации электронных оболочек аналогичны благородным газам. Изотопы всех щелочных металлов содержат некомпенсированный ядерный спин, то есть парамагнитны. В цельной крови эти изотопы распределяются согласно следующему правилу: *чем больше радиус иона, тем выше его содержание в клетках крови* (табл. 6).

Поскольку ионы металлов I группы крупные, но не содержат d-электронов, комплексные соединения они образуют слабо, причем их способность к комплексообразованию с увеличением атомного номера уменьшается. Если хелатные комплексы все же образуются, их лиганды чаще всего оказываются кислородсодержащими.

Металлы II группы образуют комплексные соединения легче. Как правило, лигандами в этом случае оказываются сильные комплексообразователи с кислородными и азотными электроннодопурными атомами. Например, хелатный лиганд ЭДТА (рис. 11) часто используют для титриметрического определения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  при анализе жесткости воды.

Завершая описание s-металлов, отметим особенности свойств *Li* и *Be*, объясняемую расположением этих элементов в верхней части I и II групп, соответственно, Периодической системы:

- 1) высокие по сравнению с другими членами групп энергии ионизации. Это объясняет ковалентный, а не ионный характер образуемых этими элементами соединений;
- 2) меньшие, чем у других членов групп, радиусы ионов, обуславливающие:
  - а) высокую плотность заряда, следовательно, повышенную поляризующую способность, что проявляется в увеличенной ковалентности их соединений;

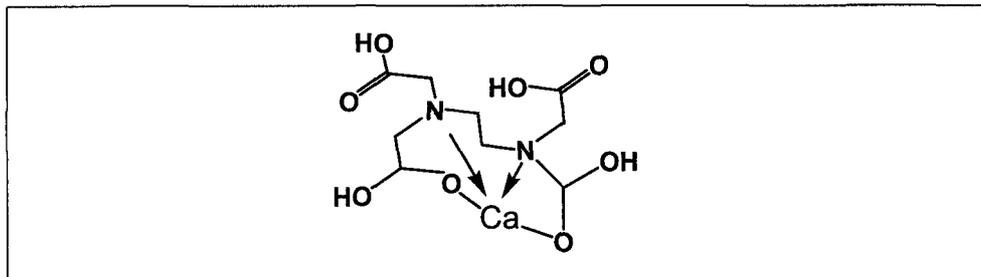


Рис. 11. Комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА, "трилон Б") с  $\text{Ca}^{2+}$

- б) повышенные энергии решетки соединений этих элементов, объясняющие их пониженную растворимость;
- 3) меньшую электроположительность по сравнению с другими членами групп. Однако  $\text{Li}$  обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом, обусловленным большей энергией гидратации.

Для биохимии и медицины существенно, что свойства  $\text{Li}$  и его соединений во многом сходны со свойствами  $\text{Mg}$  и его соединений. Известно, что  $\text{Mg}^{2+}$  играет в обмене веществ в живом организме очень большую роль, активируя АТФ и многие важные ферменты.

Подобное *диагональное* соотношение между элементами в периодической таблице отмечено также для пары  $\text{Be}$  и  $\text{Al}$  с их соединениями, хотя  $\text{Be}$  (II группа) по электронной конфигурации относится к s-элементам, а  $\text{Al}$  (III группа) — к p-элементам. Кроме того, диагональное соотношение описано для пары  $\text{B} - \text{Si}$  и для ионов  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{Y}^{3+}$ .

Биологическая роль s-элементов очень велика. Ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  содержатся во всех биологических жидкостях. В частности,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в большом количестве содержатся в плазме крови и обеспечивают ее осмотическое давление. В нервных клетках резкие изменения концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  вызывают электрические импульсы, обеспечивающие передачу сигналов в нервной системе.

В плазмалемме нервных клеток действует натриевый насос, обеспечивающий высокую концентрацию ионов  $\text{K}^+$  внутри нервных клеток, и ионов  $\text{Na}^+$  — в межклеточной жидкости. Когда ионы  $\text{K}^+$  диффундируют за пределы клетки, на ее плазмалемме возникает разность потенциалов, обусловленная избытком внутри клетки ионов  $\text{Cl}^-$ , имеющих отрицательный заряд. После стимулирования клетки через плазмалемму начинают проходить ионы  $\text{Na}^+$ , в результате чего знак разности потенциалов изменяется на противоположный. После этого начинает распространяться электрический импульс.

Одним из проявлений гомеостаза считается также то, что хлорид натрия входит в состав потовой жидкости, выделение которой помогает охлаждать организм.

### 1.5.1. Ионофоры

Хотя щелочные металлы не могут становиться центральным атомом в комплексных соединениях, они часто участвуют в метаболизме в форме хелатных комплексов с *ионофорами* (от греч. «переносчики ионов»; Прессман, 1978). Так называют лиганды с молекулярной структурой, позволяющей переносить небольшие ионы через липидные барьеры мембран.

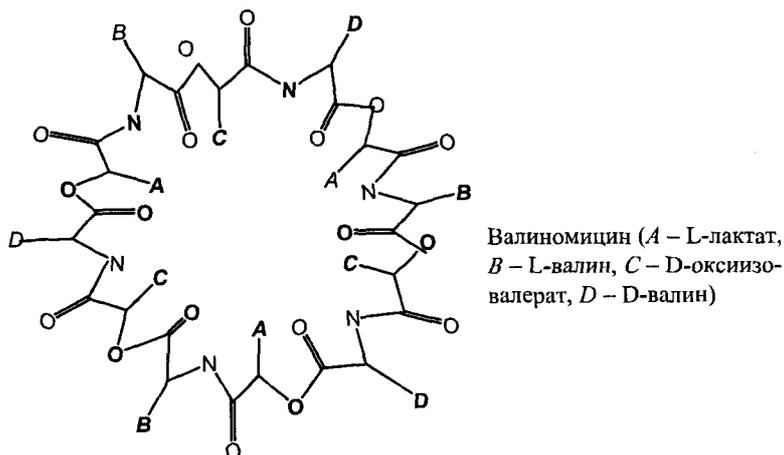
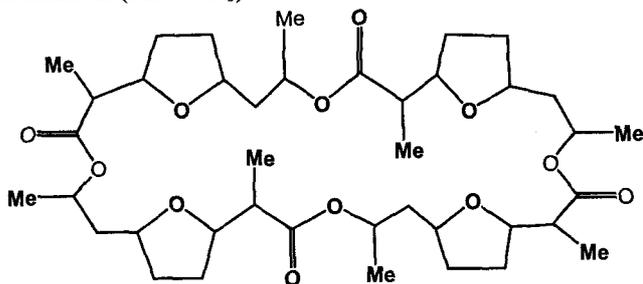
Катионы изменяют проницаемость биологических мембран, и таким образом нарушают клеточные метаболические процессы, например, сопряженное с дыханием фосфорилирование, не влияя на дыхание (разоблачающее действие). Для проявления этого действия ионофорам требуется присутствие одновалентных катионов щелочных металлов.

Ионофоры устойчивы и химически, и метаболически. Они либо содержат готовую макроциклическую структуру, либо образуют макроциклические кольца при помощи водородных связей. В молекуле ионофора равномерно распределено большое число атомов кислорода. Положительный заряд распределяется между всеми катионными комплексами ионофора равномерно. В центре всех макроциклов молекул ионофора имеется отверстие, в котором может располагаться и связываться одновалентный катион, в частности,  $K^+$ .

Первым из ионофоров был открыт *валиномицин*. Это гидрофобный антибиотик, нарушающий окислительное фосфорилирование в митохондриях путем переноса ионов  $K^+$  (а также  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ; но не  $Na^+$ ,  $Li^+$  или  $H^+$ ) в митохондрии и рассеивания энергии за счет циклического перемещения этих ионов. К ионофорам относятся и некоторые другие антибиотики, в частности, *нонактин*, переносящий в митохондрии  $K^+$  (но не  $Na^+$ ) и *грамцидин*, переносящий и  $K^+$ , и  $Na^+$  (рис. 12).

С помощью рентгеноструктурного анализа было показано, что ион щелочного металла действительно располагается в «дырке» циклической молекулы ионофора, причем от размера этой «дырки» зависит, ион какого металла будет связываться молекулой. Таким образом, в молекулах ионофоров в зависимости от радиуса иона действуют стерические ограничения.

Внешняя мембрана митохондрий для ионов  $K^+$  обычно непроницаема, а внешняя граница молекул ионофоров очень слабо полярна. Поэтому комплекс ионофор-металл может проходить через неполярную часть мембра-

Нонактин (Me – CH<sub>3</sub>)

Грамицидин S

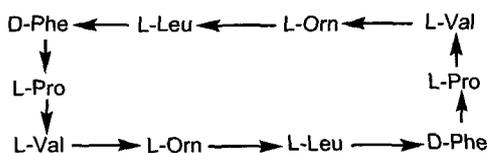


Рис. 12. Примеры ионофоров

пы митохондрий. Этот принцип избирательной проницаемости мембран для тех или иных веществ (вредных или полезных, токсичных или лекарственных, минеральных или органических, включая ферменты) реализован в ионофорах очень наглядно. Благодаря нему многие ионофоры являются эффективными антибиотиками. Некоторые из них разрушают мембраны эритроцитов в крови, вызывая гемолиз.

### 1.5.1. 1 группа (1A подгруппа) — щелочные металлы (главная группа)

В нее входят *Li, Na, K, Rb, Cs, Fr* (табл. 7 и 8). По многим химическим свойствам несколько отличается от других щелочных металлов  $Li^+$ , имеющий *диагональное сходство* с  $Mg^{2+}$ .

**Литий (Li)** имеет среди всех металлов самую низкую плотность —  $0,53 \text{ г/см}^3$ , с небольшой активностью реагирует с кислородом и водой. Является стратегическим металлом оборонной промышленности. Применяется в виде сплавов с *Al* и *Mg* в производстве водородных бомб, в составе смазочных масел, эмалей, аккумуляторов, стекла; используется в медицине.

Литий из щелочных металлов наиболее токсичен. Препарат  $Li_2CO_3$  используют в медицине для лечения маниакально-депрессивного психоза. При длительном воздействии препарат нарушает функции почек и ЦНС. Поэтому повышенное содержание *Li* в крови и моче считают признаком нарушения функции почек. Кроме того, значительный размер катиона приводит к замещению литием магния в  $Mg^{2+}$ -зависимых ферментах, например, ферментах гликолиза.

**Натрий (Na)** — мягкий металл, серебристо-белого цвета, на срезе быстро окисляющийся. Бурно реагирует с водой. В больших количествах используется в промышленности, в частности, в теплообменниках ядерных реакторов; в составе *NaCl* широко применяется в пищевой и химической индустрии.

Относится к жизненно необходимым элементам. В организме взрослого человека содержится около 100 г натрия, из них 30% — в костях. В соединениях имеет валентность +1, а КЧ в координационных соединениях (которые натрий образует редко) обычно равно 6. Неорганические соли натрия растворимы в воде с образованием соответствующих ионов. Некоторые соли натрия с органическими кислотами, например, соли мочевой и винной кислот (ураты и тартраты) растворимы слабо.

$Na^+$  является основным *межклеточным* катионом, регулирующим электролитный гомеостаз, деятельность натриевых насосов, перенос через биомембраны аминокислот, сахаров, анионов разной природы; поддерживающим осмотическое давление и pH среды, перенос в крови  $CO_2$  (в виде бикарбоната), гидратацию белков, растворимость (солюбилизацию) органических кислот. Избыток натрия в пище вызывает перегрузку систем электролитного гомеостаза и обезвоживание тканей организма. Клинически это проявляется развитием, в частности, артериальной гипертонии.

**Калий (K)** — мягкий металл белого цвета, активно реагирующий с кислородом и водой. Используется в производстве удобрений, в химической промышленности, для варки стекла.

Таблица 7

Некоторые химические и физические свойства щелочных металлов

	Название	Ат. №	Отно- сит. ат. масса	Элект- ронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Li	Литий Lithium [от греч. Lithos — камень]	3	6,941	[He]2s <sup>1</sup>	Li <sup>+</sup> 78, атомный 152, ковалентный 123	<sup>6</sup> Li (7,5) <sup>7</sup> Li* (92,5)
Na	Натрий Sodium [англ. Soda; лат. Natrium]	11	22,9898	[Ne]3s <sup>1</sup>	Na <sup>+</sup> 98, атомный 153,7, вандерваальсов 231	<sup>23</sup> Na* (100)
K	Калий Potassium [англ. Potash; лат. Kalium]	19	39,0983	[Ar]4s <sup>1</sup>	K <sup>+</sup> 133, атомный 227, ковалентный 203	<sup>39</sup> K* (93,26) <sup>40</sup> K (0,012) <sup>41</sup> K* (6,73)
Rb	Рубидий Rubidium [от лат. rubidius — глубокого красного цвета]	37	85,4678	[Kr]5s <sup>1</sup>	Rb <sup>+</sup> 149, атомный 247,5, вандерваальсов 244	<sup>85</sup> Rb* (72,17) <sup>87</sup> Rb* (27,83)
Cs	Цезий Cesium [от лат. Caesius — небесно- голубой]	55	132,905	[Xe]6s <sup>1</sup>	Cs <sup>+</sup> 165, атомный 265,4, ковалентный 235	<sup>133</sup> Cs* (100)
Fr	Франций Francium [в честь Франции]	87	223	[Rn]7s <sup>1</sup>	Fr <sup>+</sup> 180	<sup>223</sup> Fr* (следы)

Относится к жизненно необходимым элементам. В организме взрослого человека содержится около 140 г калия, 98% — внутри клеток. Его валентность в координационных соединениях равна +1, а КЧ зависит от лиганда. K<sup>+</sup> является важнейшим *внутриклеточным* катионом. Он необходим для поддержания нервно-мышечной возбудимости, внутриклеточного осмотического давления и рН, обеспечения сокращения мышц и проницаемости мембран клеток. Внеклеточный K<sup>+</sup> стимулирует работу натриевого насоса. В натрий-калиевом насосе при некоторых физиологических процессах ионы K<sup>+</sup> могут замещаться Rb<sup>+</sup> и Cs<sup>+</sup>. Значительные количества последнего элемента

Таблица 8

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) щелочных металлов

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Li	$2 \cdot 10^{-3}$	$17 \cdot 10^{-6}$	0,67 мг	нд	$23 \cdot 10^{-7}$	0,004	ТД 92-200 мг, ЛД — нд
Na	2,3	1,05	100 г	1,0	0,26-0,78	1970	нетоксичен
K	2,1	$379 \cdot 10^{-4}$	140 г	0,21	1,6	1620	ТД 6г, ЛД 14 г
Rb	$9 \cdot 10^{-3}$	$12 \cdot 10^{-6}$	680 мг	$(0,1-5) \cdot 10^{-4}$	$(2-7) \cdot 10^{-3}$	1,49	ТД мала, ЛД — нд
Cs	$3 \cdot 10^{-4}\%$	$3 \cdot 10^{-8}\%$	нд	$(13-52) \cdot 10^{-7}$	$(7-160) \cdot 10^{-6}$	0,0038	Нетоксичен
Fr	0%	0%	нд	нд	нд	нд	нд

нд = нет данных

могут появляться в организме после радиоактивного облучения. По реакционной способности калий сходен с  $Na^+$ .

$Na$  и  $K$  — 2 основных металла, обеспечивающие электролитный гомеостаз. Оба элемента в живых организмах определяют осмотическое давление по обе стороны мембраны клеток и являются положительными противоионами для отрицательных анионов ( $Cl^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $HCO_3^-$  и органических).

В норме у человека соотношение ионов  $Na^+/K^+$  в крови колеблется около значения 1,5. Снижение концентрации  $K^+$  в цельной крови и повышение в плазме связаны с нарушением проницаемости внешней мембраны клеток, обычно непроницаемой для  $K^+$ , либо с нарушениями деятельности  $Na^+/K^+$ -обменивающего насоса на внутренней мембране митохондрий. В первых клетках такое нарушение работы этого насоса сопровождается нарушением мембранного потенциала нейронов и проведения по ним нервных импульсов. Изменения содержания ионов щелочных металлов отмечаются при многих неврологических заболеваниях; описано развитие гиперкалиемии при парестезиях, параличах и т.д.

Гипернатриемия сопровождается повышением артериального давления, причем одновременное потребление продуктов с высоким содержанием калия (помидоров, апельсинов, шпината, бананов) значительно снижает вероятность развития инсульта. По данным Гарвардской школы здравоохране-

ния, проводившей наблюдения над 44 тысячами американцев, такое снижение достигает 38%. Однако *K* полезен лишь в умеренных дозах; его избыток в крови особенно часто наблюдается при заболеваниях почек. Длительное нарушение нормального соотношения  $Na^+/K^+$  приводит к сердечнососудистым заболеваниям.

**Рубидий (*Rb*)** — примесный микроэлемент. В организме человека содержится около 0,3 мг рубидия, как правило, внутри клеток (аналогично  $K^+$ ). Может образовывать координационные соединения. Поскольку кинетика и механизм поглощения и участия в обмене сходны с *K*, изотоп  $^{86}Rb$  используют в исследованиях обмена  $K^+$ . При дефиците  $K^+$  прием рубидия восстанавливает кислотно-щелочной баланс. *Rb* быстро выводится из организма через почки.

**Цезий (*Cs*)** — по биологическим свойствам сходен с  $K^+$ . В организме человека может содержаться до 1,5 мг цезия. В медицине используют в качестве радиоактивной метки изотоп  $^{137}Cs$  (период полураспада  $t_{1/2} = 30$  лет), а также стабильный изотоп  $^{133}Cs$  при магнитно-резонансной томографии. Считается нетоксичным.

**Франций (*Fr*)** — в природе встречается в ничтожных количествах в урановых рудах. Образуется в результате радиоактивного распада актиния (вместе с гелием). Из-за небольшого времени полураспада всех изотопов элемент изучен слабо. Должен быть токсичным из-за радиоактивности, хотя в организме человека не обнаружен.

### 1.5.2. 2 группа (2A подгруппа) — щелочноземельные металлы (главная группа элементов)

Во 2 группу входят *Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra* (табл. 9 и 10). Все эти элементы имеют изотопы с некомпенсированным ядерным спином. В отличие от щелочных металлов, щелочноземельные распределяются в плазме и в клетках крови аналогично переходным металлам, то есть с увеличением радиуса иона содержание металла в плазме увеличивается. Ионы металлов 2 группы образуют больше комплексных соединений, чем ионы щелочных металлов.

Из этих  $ns^2$ -металлов важнейшими являются *Mg* и *Ca*. В живых организмах оба они относятся к макроэлементам. Например, в организме взрослого человека содержится до 1 кг *Ca* (до 99% — в составе костей и зубов) и около 25 г *Mg*. Показано их значение для метаболических процессов, свертывания крови, сокращения мышц, функционирования нервной системы.

**Бериллий (*Be*)** — очень твердый и легкий, его сплав с медью сходен со сталью. В эпоху нанотехнологий он необходим для атомной, электронной,

Таблица 9

Некоторые физические и химические свойства щелочноземельных металлов

	Название	Ат.№	Отно- сит. ат. масса	Электрон- ная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Be	Бериллий Beryllium [от греч. Beryllos — берилл]	4	9,012	[He]2s <sup>2</sup>	Be <sup>2+</sup> 34, атомный 113,3, ковалентный 89	<sup>9</sup> Be* (100)
Mg	Магний Magnesium [от Магнезия — полуостров в Греции]	12	24,305	[Ne]3s <sup>2</sup>	Mg <sup>2+</sup> 78, атомный 160, ковалентный 136	<sup>24</sup> Mg (78,99) <sup>25</sup> Mg* (10) <sup>26</sup> Mg (11,01)
Ca	Кальций Calcium [от лат. Calx — известь]	20	40,078	[Ar]4s <sup>2</sup>	Ca <sup>2+</sup> 106, атомный 197,3, ковалентный 174	<sup>40</sup> Ca (96,941) <sup>42</sup> Ca (0,647) <sup>43</sup> Ca* (0,135) <sup>44</sup> Ca (2,086) <sup>46</sup> Ca (0,004) <sup>48</sup> Ca (0,187)
Sr	Стронций Strontium [в честь Strontian — Шотландии]	38	87,62	[Kr]5s <sup>2</sup>	Sr <sup>2+</sup> 127, атомный 215,1, ковалентный 192	<sup>84</sup> Sr (0,56) <sup>86</sup> Sr (9,86) <sup>87</sup> Sr* (7) <sup>88</sup> Sr (82,58)
Ba	Барий Barium [от греч. Barys — тяжелый]	56	137,327	[Xe]6s <sup>2</sup>	Ba <sup>2+</sup> 143, атомный 217,3, ковалентный 198	<sup>130</sup> Ba (0,106) <sup>132</sup> Ba (0,101) <sup>134</sup> Ba (2,147) <sup>135</sup> Ba* (6,592) <sup>136</sup> Ba (7,854) <sup>137</sup> Ba* (11,23) <sup>138</sup> Ba (71,7)
Ra	Радий Radium [от лат. Radius — луч]	88	226,025	[Rn]7s <sup>2</sup>	Ra <sup>2+</sup> 152, атомный 223	<sup>223</sup> Ra*, <sup>224</sup> Ra, <sup>226</sup> Ra, <sup>228</sup> Ra — встречаются

электротехнической, авиационной и нефтегазовой промышленности. *Be* обладает некомпенсированным спином и высокой латентной токсичностью, хотя его атомная масса среди прочих металлов наименьшая. Он связан диагональным соотношением с *Al*, и имеет с ним много общих свойств. Контакт с солями *Be* вызывает поражение кожи, а ингаляция *Be*-содержащих аэрозолей вызывает хронический легочный гранулематоз — *бериллиоз*. Ион *Be*<sup>2+</sup> имеет малые размеры, но высокую плотность заряда. В организме он ингибирует фосфатазы, особенно щелочную, участвующую в процессах образования костей, а также ферменты, активируемые *Mg*<sup>2+</sup> и *K*<sup>+</sup>, нарушает репликацию ДНК. Ионы *Be*<sup>2+</sup> образуют комплексы с тетраэдрическим расположением

Таблица 10

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) щелочноземельных металлов

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				(ТД, ЛД)
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Be	$2,6 \cdot 10^{-4}$	$(3,5-22) \cdot 10^{-12}$	0,036 мг	$3 \cdot 10^{-7}$	$75 \cdot 10^{-9}$	$< 1 \cdot 10^{-5}$	ТД — нд, ЛД — нд
Mg	2,3	0,12	19 г	$(7-18) \cdot 10^{-2}$	$9 \cdot 10^{-2}$	37,8	нетоксичен
Ca	4,1	$(3,9-4,4) \cdot 10^{-2}$	1 кг	17	0,07–0,14	60,5	цитотоксичен
Sr	$3,7 \cdot 10^{-2}$	$(7,6-7,7) \cdot 10^{-4}$	320 мг	$(0,36-1,4) \cdot 10^{-2}$	$(0,12-0,35) \cdot 10^{-4}$	0,031	нетоксичен
Ba	$5 \cdot 10^{-2}$	$4,7-20 \cdot 10^{-7}$	22 мг	$(3-70) \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-6}$	0,068	ТД 200 мг, ЛД 3,7 г
Ra	$6 \cdot 10^{-11}$	$2 \cdot 10^{-15}$	$31 \cdot 10^{-9}$ мг	$4 \cdot 10^{-13}$	$23 \cdot 10^{-15}$	$6,6 \cdot 10^{-9}$	токсичен из-за радиоактивности

нд = нет данных

лигандов (КЧ = 4) с различной стереохимической конфигурацией. Хелатная терапия в случае хронического отравления *Be* неэффективна.

**Магний (Mg)** — по свойствам связан диагональным соотношением с *Li*. Абсолютно необходим для нормальной жизнедеятельности в виде иона  $Mg^{2+}$ . В клетках растений в основном хелатирован 4 азотами пиррольных колец циклической структуры хлорофилла. В организме животных служит кофактором всех реакций с участием АТФ. Является противоионом для стабилизации двойной спирали ДНК, в каждом звене цепи которой содержатся отрицательно заряженные фосфатные группировки.  $Mg^{2+}$  также необходим для нервно-мышечной передачи и мышечного сокращения.

Наиболее часто недостаток магния (в норме содержащегося в плазме крови в концентрации 0,9 мМ) наблюдается при алкоголизме, сопровождаемая также накоплением  $Ca^{2+}$ . При избытке магния развиваются слабовыраженные токсические реакции. Прием больших количеств солей  $Mg^{2+}$  вызывает рвоту.

Интересен факт многократного усиления ферментативной активности *креатинкиназы* под влиянием единственного парамагнитного изотопа  $^{25}Mg$  с некомпенсированным ядерным спином (+5/2). В природе он составляет 10% атомов магния. Остальные стабильные изотопы *Mg*, имеющие нулевой ядерный

спин и не реагирующие на магнитное поле, активируют указанный фермент в несколько раз слабее. Стимуляция креатинкиназы важна для стимулирования АТФ-генерирующей деятельности митохондрий, например, при острой ишемии миокарда. Можно предполагать, что применение парамагнитного изотопа позволит значительно увеличить эффективность препаратов Mg.

**Кальций (Ca)** — содержится в организме в большем количестве, чем все остальные металлы. Более 99% кальция входит в состав костей и зубов в виде нерастворимого фосфата *гидроксиапатита*  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  или в виде *карбонатапатита*  $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ . Ca участвует в большинстве процессов метаболизма, поскольку является внутриклеточным медиатором с весьма многообразными функциями. От его концентрации в межклеточной жидкости и в полости эндоплазматического ретикулума (ЭР) зависит конформационное изменение (свертывание) белковых молекул. Поэтому Ca называют главным неорганическим вторичным *переносчиком* (мессенджером). Дефицит Ca проявляется задержкой роста, ломкостью костей, болезнями зубов и другими нарушениями, в частности, усилением всасывания нежелательных или токсичных ионов металлов. Напротив, высокий уровень  $Ca^{2+}$  в диете может подавлять всасывание других металлов, в том числе необходимых организму. Двухвалентный ион кальция в свободном виде цитотоксичен (ч. 3).

Ввиду первостепенной важности Ca для жизнедеятельности в организме существует эффективный механизм обеспечения гомеостаза этого металла. В него входят три гормона: *паратиреоидный гормон* (паратгормон, паратирин, ПТГ), *кальцитонин* и *кальцитриол* (1,25-дигидрооксихолекальциферол). Первый из них — полипептид, секретируемый паращитовидной железой при снижении концентрации  $Ca^{2+}$  в плазме. Он стимулирует высвобождение иона кальция из костей и реабсорбцию («резорбцию») в почках, одновременно подавляя реабсорбцию фосфата.

*Кальцитонин* — полипептидный йодсодержащий гормон, образующийся в С-клетках щитовидной железы — ингибирует реабсорбцию обоих ионов в крови, снижая их уровень. Подавляет активность остеокластов, в регуляции уровня  $Ca^{2+}$  антагонистичен ПТГ.

*Кальцитриол* — стероидный гормон, образующийся в почках и печени при гидроксилировании витамина D<sub>3</sub>, причем реакция в этих органах происходит по-разному: в печени — 25-гидроксилирование, а в почках — 1 $\alpha$ -гидроксилирование 25-дигидрооксихолекальциферола.

Этот процесс регулируется местными цитокинами и катализируется *щелочной фосфатазой*, секретируемой остеобластами. Она отщепляет фосфат от пиррофосфата. В организме кости депонируют Ca,  $PO_4^{3-}$ , а также Mg и Na.

В ткани зубов, в отличие от костной, белковый матрикс содержит также коллагены и протеогликаны (глюкозаминогликаны). Плотность костной ткани увеличивается в присутствии *фтора* (гл. 8). Показано также, что *фруктоборат кальция* в присутствии витамина D<sub>3</sub> стимулирует восстановление поврежденных артрозом, артритом, остеопорозом и остеохондрозом костных и хрящевых тканей в суставах. Механизмы этого влияния в деталях не изучены.

Помимо структурной функции, *Ca* контролирует некоторые важнейшие обменные процессы: синтез секреторных или мембранных белков с дисульфидными связями, обеспечивающими правильность трехмерной структуры белка, мышечное сокращение и свертывание крови.

**Стронций (Sr)** — по А. Ферсману «металл красных огней», используемый в пиротехнике. В настоящее время применяется в производстве катодно-лучевых трубок для цветного телевидения и мониторов, так как содержащее стронций стекло эффективно задерживает рентгеновское и катодное излучение. Керамика («ферриты») обладает мощными магнитными свойствами. Является уникальной легирующей присадкой для изготовления морозостойкой стали при производстве рельсов и машин для работы в высоких широтах, за Полярным кругом.

Считается металлом, обычно не вызывающим токсических реакций; содержится в костях (до 0,3 г). При избытке, например, у курильщиков, он подавляет оссификацию, заменяя *Ca* в костях. Поскольку ковалентный радиус  $Sr^{2+}$  больше, чем у  $Ca^{2+}$  (соответственно, 192 и 174 пм), при такой замене кристаллическая решетка апатита костной ткани разрыхляется, что проявляется *болезнью Кашина-Бека*. Изотоп  $^{90}Sr$  с периодом полураспада ( $t_{1/2}$ ) 28 лет радиоактивен и может быть токсичен для организма.

**Барий (Ba)** — в виде 2-валентного катиона ядовит из-за антагонизма с  $K^+$  (но не с  $Ca^{2+}$ ), поскольку ионные радиусы обоих металлов сходны (соответственно, 143 и 133 пм).  $Ba^{2+}$  нарушает мышечное сокращение. Лечение интоксикации состоит во внутривенном введении солей  $K^+$ . В организме *Ba* откладывается в костях и в пигментной оболочке глаз. На примере *Ba* видно, что для биологического действия ионный радиус металла более важен, чем заряд (ковалентные радиусы  $Ba^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  составляют, соответственно, 198 и 174 пм). Как и в случае с *Sr*, при замене в костях *Ca* на *Ba* они становятся ломкими, что проявляется в виде остеопороза.

**Радий (Ra)** — по химическим свойствам близок к *Ca*. Все изотопы этого металла радиоактивны. Биологическая роль связана с радиоактивностью, однако в природных условиях из-за низкого содержания (до 2 пг/сутки) она близка к нулю.

## 1.6. Металлы с электронной конфигурацией $d$ (и $f$ )

Элементы 3–12 групп по электронной конфигурации относятся к  $d$ -блоку элементов. Все они являются металлами и называются *переходными элементами*, так как занимают переходное положение между металлами 1 и 2 групп, с одной стороны, и неметаллами, с другой (табл. 11). ИЮПАК рекомендует не считать металлы 12 группы переходными, поскольку у них  $d$ -подоболочка полностью заполнена. По биологическим свойствам металлы 12 группы весьма неоднородны. *Zn* назван «главным неорганическим гормоном», тогда как *Cd* и *Hg* являются наиболее мощными ядами.

У элементов 4 периода заполняются внутренние  $3d$ -подоболочки, у элементов 5 периода —  $4d$ -подоболочки, и так далее. У *лантаноидов* заполняются внутренние  $5f$ -подоболочки, у *актиноидов* —  $6f$ -подоболочки (блок « $f$ -элементов»).

Переходные элементы обладают характерными химическими свойствами, выраженными в разной степени:

- a) образование соединений внедрения;
- b) переменная степень окисления;
- c) парамагнитные свойства;
- d) способность к образованию комплексных ионов;
- e) образование окрашенных соединений;
- f) каталитическая активность.

### 1.6.1. 3 группа (3В подгруппа) (+лантаноиды и актиноиды)

Третья группа содержит элементов больше, чем все остальные группы Периодической системы. В частности, в нее входят *Sc*, *Y*, *La*, *Ac* (табл. 12 и 13). К этой группе относятся также 14 элементов №№ 58–71 в 6 периоде, объединяемых в семейство *лантаноидов* («лантанидов»), а также 14 элементов №№ 90–103 в 7 периоде, объединяемых в семейство *актиноидов* («актининов»).

Промышленное применение элементов этой группы постоянно расширяется, что характерно для наступившей эпохи нанотехнологий. Эти элементы используют в оптической промышленности, лазерной технике, ракетной и космической технике, ядерной энергетике, катализе, производстве обычной и сверхпроводящей керамики, красок, пигментов. В медицине радиоактивные лантаноиды используют для диагностики заболеваний ЖКТ. Таким образом, по мере развития техники риск интоксикации элементами 3 группы увеличивается.

Таблица 11

d и f-Металлы

Период	Группа									
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
5	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
6	La-Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg
7	Ac-Lr	Rf	Ha							

Таблица 12

Некоторые физические и химические свойства металлов 3 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Sc	Скандий Scandium [от лат. Scandia — Скандинавия]	21	44,9559	[Ar]3d <sup>1</sup> 4s <sup>2</sup>	Sc <sup>3+</sup> 83, атомный 160,6, ковалентный 144	<sup>45</sup> Sc* (100)
Y	Иттрий Yttrium [по названию минерала иттербита, Швеция]	39	88,9059	[Kr]4d <sup>1</sup> 5s <sup>2</sup>	Y <sup>3+</sup> 106, атомный 181, ковалентный 162	<sup>89</sup> Y* (100)
La	Лантан Lanthanum [от греч. Lanthanein — скрываться]	57	138,9055	[Xe]5d <sup>1</sup> 6s <sup>2</sup>	La <sup>3+</sup> 122, атомный 187,7, ковалентный 169	<sup>138</sup> La (0,09) <sup>139</sup> La* (99,91)
Ac	Актиний Actinium [от греч. Aktinos — луч]	89	(227)	[Rn]6d <sup>1</sup> 7s <sup>2</sup>	Ac <sup>3+</sup> 118, атомный 187,8	<sup>227</sup> Ac* (следы) <sup>228</sup> Ac (следы)

**Скандий (Sc)** — 3d-элемент. Д.И. Менделеев предсказал его свойства и назвал его «экабором». Примесь 0,1–0,3% Sc увеличивает прочность и теплостойкость алюминиевых сплавов в 3–4 раза, причём они приобретают способность к свариванию. Эти сплавы широко используют в конструировании самолётов, ракет, скоростных поездов и автомобилей. Из-за радиационной стойкости их применяют в строительстве атомных реакторов. Трубы из Al-Mg-Sc сплава очень коррозионностойкие, в несколько раз легче и дешевле стальных.

Sc считают малотоксичным, но предполагают канцерогенность. Стабильный изотоп <sup>45</sup>Sc используют в ЯМР-исследованиях.

**Иттрий (Y)** — 4d-элемент — считают малотоксичным, хотя предполагают его канцерогенность. Стабильный изотоп <sup>89</sup>Y используют в ЯМР-исследованиях.

Таблица 13

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 3 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Sc	$16 \times 10^{-4}$	$(3,6-8,8) \times 10^{-11}$	нд	$1 \times 10^{-7}$	нд	0,008	малотоксичен
Y	$3 \times 10^{-3}$	$9 \times 10^{-10}$	нд	$7 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	0,0047	малотоксичен
La	$32 \times 10^{-4}$	$(1,8-6,9) \times 10^{-10}$	нд	$< 8 \times 10^{-6}$	$4 \times 10^{-8}$	нд	ТД = нд, ЛД 720 мг (для крыс)
Ac	следы	нд	0	нд	нд	нд	нд, токсичен из-за радиоактивности

нд = нет данных

В промышленности его применяют в люминофорах для цветного телевидения, в специальных сплавах, сверхпроводниках и рентгеновских фильтрах.

**Лантан (La)** — 5f-элемент — считают малотоксичным. Стабильный изотоп  $^{139}\text{La}$  используют в ЯМР-исследованиях и как биологическую метку для Ca. В промышленности лантан используют при варке оптических стекол. La — первый элемент группы, содержащей 15 элементов (№№ 57–71).

**Лантаноиды** («следующие за лантаном») называют «редкоземельными» элементами, хотя их содержание в природе достаточно велико: даже у наиболее редкого из них (тулия Tm) оно выше, чем у Bi, Cd, Hg. Широкое использование этих металлов в промышленности является базовым признаком развитого государства.

Все они являются металлами серебристо-белого цвета. Лантаноидам свойствен феномен «лантанидного сжатия», то есть уменьшения атомных и ионных радиусов от La к Lu. Объясняется оно тем, что слабо экранирующие f-электроны расположены близко к ядру. По мере увеличения заряда они притягиваются к нему сильнее, «сжимаются».

Некоторые исследователи выделяют 2 подсемейства лантаноидов: 8 легких элементов от La до Gd образуют подсемейство церия Ce, 7 тяжелых (от Tb до Lu) образуют подсемейство тербия. Различаются эти подсемейства по кинетике прохождения элементов через организм, причем различие может достигать 40%. Обусловлено оно более сильными щелочными свойствами гидроксидов легких элементов по сравнению с тяжелыми. В целом по биокинетике лантаноиды сходны с элементами подгруппы 3A (Al, Ga), относимыми к 13 группе.

Все лантаноиды образуют координационные соединения с легко изменяемыми степенями окисления от +1 до +7, но наиболее характерны для них трехвалентные ионы. КС лантаноидов с органическими лигандами токсичны. При попадании в организм солей они быстро образуют труднорастворимые соединения, в основном — фосфаты и гидроксиды, поэтому всасываются из ЖКТ и дыхательных путей слабо. Депонируются лантаноиды, в основном, в печени и костях скелета. Однако в виде комплексных соединений с лимонной, молочной кислотами и с ЭДТА они быстро всасываются и откладываются в костях и тканях. Выводятся лантаноиды очень медленно, в течение нескольких лет.

Биологическая активность лантаноидов зависит от способности их ионов конкурировать с ионами *Zd*-переходных металлов (*Mn*, *Co*, *Cu*, *Zn*), а также с *Mg* и *Ca*. Это обусловлено сходством ионных радиусов; однако константы устойчивости у лантаноидов выше. Из-за замены ионов эссенциальных элементов при попадании в организм лантаноиды ингибируют ферменты обмена *Ca*, АТФ, АДФ, нуклеиновые кислоты (НК), что вызывает нарушение энергетического статуса и обмена нуклеиновых кислот. В крови лантаноиды практически полностью связываются белками, вызывая нарушения их обмена. Органом-мишенью для них является печень, в частности, ее митохондриальная система. Гистологически в ткани печени развивается жировая дегенерация, в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) увеличивается количество цистерн, происходит распад рибосом.

Опишем остальные 14 лантаноидов:

**Церий (Ce)** № 58 — назван в честь малой планеты Цецера. Металл с высокой реакционной способностью. Наиболее широко распространен из элементов семейства. Применяется в производстве стекол, керамики и сплавов.

**Празеодим (Pr)** № 59 (от греч. *prasios didymos* — «зеленый близнец») — мягкий ковкий металл. Используется в сплавах для получения постоянных магнитов, в оптических стеклах.

**Неодим (Nd)** № 60 (от греч. *neos didymos* — «новый близнец») — применяется в сплавах для получения постоянных магнитов, в оптических стеклах и глазури. Сплавы с *Ge*, *Sc*, *Cu* и *Gd* являются основой лазерной техники и производства ЭВМ нового поколения.

**Прометий (Pm)** № 61 (от греч. имени Прометей) — радиоактивный металл. Применяется в миниатюрных специальных батареях.

**Самарий (Sm)** № 62 — от названия минерала «самарскит». Используется для получения постоянных магнитов, органических реагентов, специальных стекол, катализаторов, керамики и в электронике.

**Европий (Eu)** № 63 — назван в честь Европы. Редкий и наиболее реакционно-способный, мягкий металл. Применяется для изготовления сверхпроводящих пленок.

**Гадолий (Gd)** № 64 — назван в честь финского химика Ю. Гадолина. Применяется в производстве магнитов, огнеупоров, в электронике, для нейтронной радиографии, в сплавах для изготовления магнитооптических регистрирующих устройств, в лазерной технике.

**Тербий (Tb)** № 65 — от названия минерала «иттербита». Встречается реже большинства лантаноидов. Применяется в твердотельных устройствах и лазерах.

**Диспрозий (Dy)** № 66 (от греческого *dysprositos* — «получаемый с трудом») — реакционноспособный, твердый металл, бурно реагирующий с водой. Применяется в сплавах для изготовления магнитов.

**Гольмий (Ho)** № 67 (от латинского *Holmia* — Стокгольм) — применяется для концентрирования шлаков в высоких магнитных полях.

**Эрбий (Er)** № 68 — назван в честь города Иттерби (Швеция). В сплаве с титаном применяется для изготовления стекол, поглощающих ИК-излучение.

**Тулий (Tm)** № 69 (назван в честь Thule — древнее название Скандинавии) — наиболее редкий из лантаноидов, радиоактивен. Применяется иногда в качестве источника радиации в портативном рентгеновском оборудовании.

**Иттербий (Yb)** № 70 (назван, как и *Tb*, от названия минерала «иттербита») — находит применение в датчиках нормального напряжения.

**Лютеций (Lu)** № 71 (от латинского *Lutetia* — Париж) — очень твердый и очень тяжелый редкий металл. Применяется лишь в научных исследованиях.

**Актиний (Ac)** — 6f-элемент — считается токсичным из-за радиоактивности, хотя в естественном виде в природе не встречается.

Следующие 14 элементов 7 периода — **актиноиды** («следующие за актинием») — обладают сходными свойствами. Все они, как и их изотопы, радиоактивны. Поэтому их действие на организм определяется главным образом ионизирующим излучением. Однако при острых отравлениях получаемыми в относительно больших количествах изотопами  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{238}\text{U}$ ,  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ , которые обладают относительно невысокой радиоактивностью и длительными периодами полураспада, повреждающее действие в основном обусловлено не радиацией, а химической токсичностью.

Близость энергетических уровней 5f, 6d и 7s подболочек обуславливает большее, чем у лантаноидов, количество степеней окисления. Наиболее распространены 3-валентные ионы, но для *Th* и *Pu* характерны 4-валентные ио-

ны, для  $Np$  — 5-валентные, для  $U$  — 6-валентные. Как и лантаноиды, актиноиды легко образуют комплексные соединения, особенно с карбонатами и фосфатами. В различных степенях окисления они, подобно лантаноидам, связываются с белками крови. Токсическое действие обоих семейств также сходное. При отравлениях поражаются печень, почки. В печени нарушается трансмембранный транспорт, разрушаются лизосомы, происходит гидролиз гепатоцитов. В почках повреждаются нефроны. Мишенью актиноидов являются поверхностные слои костной ткани, поскольку из-за больших размеров ионов они не могут проникнуть внутрь кости и заместить там  $Ca$ . Поверхностные слои частично сорбируют комплексы элементов с трансферрином крови, частично связывают элементы с гидроксилapatитом, образуя прочные комплексы. Однако значительная часть этих комплексов подвергается резорбции и вновь поступает в кровь. Поэтому выведение элементов из организма происходит двухфазно.

Перечислим остальные 14 актиноидов:

**Торий ( $Th$ )** № 90 (назван по имени Тора — скандинавского бога войны) — тяжёлый слаборадиоактивный; чистый металл мягок и пластичен, но сплавы могут быть очень твердыми, например, с  $Mg$ . Используется в светопреломляющих материалах, ядерных топливных элементах, непроницаемых для газов оболочках. Известно 30 изотопов металла. Чётно-четный изотоп (четное число протонов и нейтронов)  $^{232}Th$  не способен делиться тепловыми нейтронами и быть ядерным горючим. Но при захвате теплового нейтрона он превращается в  $^{233}U$  по схеме:  $^{232}Th + n \rightarrow ^{233}Th - (\beta^-) \rightarrow ^{233}Pa - (\beta^-) \rightarrow ^{233}U$ . Последний способен к делению подобно  $^{235}U$  и  $^{239}Pu$ , что очень перспективно для развития атомной энергетики (*уран-ториевый топливный цикл*). Такой цикл даёт намного меньше радиоактивных отходов, чем обычный урановый реактор. Поскольку общие запасы  $Th$  в 3–4 раза превышают запасы  $U$  в земной коре, атомная энергетика при использовании  $Th$  сможет на сотни лет обеспечить энергопотребление человечества.

**Протактиний ( $Pa$ )** № 91 (от греческого *protos* — первый) — содержится в урановом ядерном топливе, в промышленности применяется мало.

**Уран ( $U$ )** № 92 (назван в честь планеты Уран) — ковкий, пластичный металл. Используется как ядерное топливо в реакторах, а изотоп  $^{235}U$  — для создания ядерного оружия. Характерная степень окисления в соединениях +6. Образует соли типа  $UO_2(NO_3)_2$ . С уранил-ионами  $UO_2^{2+}$  могут связываться оксофосфатные группы ДНК и АТФ, альбумин, глобулины и трансферрин крови. При этом у АТФ, глицерофосфатов и других фосфорилированных метаболитов легко отщепляются фосфатные группы, что приводит к резкому

снижению трансмембранного транспорта. Полимерные гидроксиды выводятся из организма лейкоцитами и ретикулоэндотелиальными клетками печени, селезенки и почек; лизосомы этих клеток разрушаются из-за радиоактивности актиноидов. Из поврежденных органелл выделяются гидролазы, поэтому в печени развивается автолиз гепатоцитов. Метаболизация урана в организме происходит по тем же механизмам, что и лантаноидов.

Элементы с атомными номерами 93 и больше (**трансурановые элементы**) в природе не встречаются. Их получают *искусственно* при помощи ядерных реакций. Первые два получены в результате бомбардировки  $^{238}\text{U}$  нейтронами. Образованный  $^{239}\text{U}$  распадается, испуская  $\beta$ -излучение и образуя  $^{239}\text{Np}$ . Последний распадается с испусканием  $\beta$ -излучения и образованием  $^{239}\text{Pu}$ .

**Нептуний (Np)** № 93 (назван в честь планеты Нептун) — получают из уранового ядерного топлива.

**Плутоний (Pu)** № 94 (назван в честь планеты Плутон) — получают из уранового ядерного топлива. Используется как компактный источник энергии, ядерного топлива и в производстве ядерного оружия.

**Америций (Am)** № 95 (от названия континента Америка) — получают при нейтронной бомбардировке  $^{239}\text{Pu}$ .

**Кюрий (Cm)** № 96 (назван в честь Пьера и Марии Кюри) — получают при нейтронной бомбардировке  $^{239}\text{Pu}$  в виде  $^{242}\text{Cm}$  и  $^{244}\text{Cm}$ .

**Берклий (Bk)** № 97 (от названия английского университета Berkeley) — получается при нейтронной бомбардировке  $^{239}\text{Pu}$  в виде  $^{249}\text{Bk}$ .

**Калифорний (Cf)** № 98 (от названия штата California) — получается при нейтронной бомбардировке  $^{239}\text{Pu}$  в виде  $^{249}\text{Cf}$  и  $^{252}\text{Cf}$ . Последний изотоп используют для лучевой терапии рака.

Большинство элементов с атомными номерами 99 и выше были получены с помощью тяжелых бомбардирующих частиц, например,  $^{12}\text{C}$  или  $^{14}\text{N}$ .

**Эйнштейний (Es)** № 99 (назван в честь Альберта Эйнштейна) — получают при бомбардировке  $^{238}\text{U}$  ядрами  $^{14}\text{N}$  в виде  $^{248}\text{Es}$ .

**Фермий (Fm)** № 100 (назван в честь Энрико Ферми) — представляет лишь чисто научный интерес.

**Менделевий (Md)** № 101 (назван в честь Дмитрия Менделеева) — получен в количестве нескольких атомов при бомбардировке  $^{253}\text{Es}$   $\alpha$ -частицами [ $4\text{He}$ ].

**Нобелий (No)** № 102 (назван в честь Альфреда Нобеля) — получен в количестве нескольких атомов при бомбардировке  $^{246}\text{Cm}$  ядрами  $^{12}\text{C}$ .

**Лоуренсий (Lr)** № 103 (назван в честь Эрнеста О. Лоуренса) — получен в количестве нескольких атомов при бомбардировке  $^{252}\text{Cf}$  ядрами  $^{11}\text{B}$ .

Искусственно получены еще несколько трансурановых элементов. По сложившейся практике их помещают в ряд актиноидов, хотя многие химические и физические свойства этих элементов из-за малого количества их атомов неизвестны.

**Курчатовий (Ku)** № 104 — изотоп 260 получен в 1964 г. в Дубне и назван в честь Игоря Курчатова. Изотоп 257 наблюдали в 1969 г. и назвали его в честь Э. Резерфорда *rutherfordium*. ИЮПАК предложил называть этот элемент *unnilquadium* (un-nil-quadium — от греч. и лат. обозначений 1-0-4). Получен в количестве нескольких тысяч атомов при бомбардировке  $^{249}\text{Cf}$  ядрами  $^{12}\text{C}$ .

**Нильсборий (Ns)** № 105 — изотопы 260 и 261 получены в 1967 г. в Дубне. В 1970 г. изотоп 260 наблюдали в Беркли и предложили называть его *hahnium* в честь Отто Гана.

ИЮПАК предложил называть его *unnilpentium* (un-nil-pentium — от греч. и лат. обозначений 1-0-5). Получен в количестве нескольких атомов при бомбардировке  $^{249}\text{Cf}$  ядрами  $^{15}\text{N}$ .

#### 1.6.2. 4 группа (4В подгруппа)

В 4 группу входят элементы *Ti*, *Zr*, *Hf* (табл. 14 и 15) — *d*-элементы, соответственно 3, 4 и 5 периодов.

**Титан (Ti)** — *3d*-элемент — не считается высокотоксичным, однако при повышенном потреблении его соединений может вызвать выпадение волос, возможно, усиливая действие *Pb*. Как металл, *Ti* обладает ценными для техники свойствами — легкостью и (благодаря оксидной пленке) коррозионной стойкостью. Поэтому из него производят корпуса самолётов, ракет и подводных лодок, а также оборудование для химической промышленности, ортопротезирования, для покрытия памятников. Примерно половина мирового производства металла была сосредоточена в СССР.

4-валентный оксид титана нетоксичен, его широко используют в качестве ярко-белого красителя с очень высокой термической стабильностью. В этом качестве он практически вытеснил с рынка белые, но токсичные соединения *Pb*, *Sb*, *Zn*.  $\text{TiO}_2$  обладает ценными оптическими свойствами, в частности, отсутствием поглощения видимого света и высоким коэффициентом преломления. Отмечено некоторое сходство соединений *Ti* и *Th*.

**Цирконий (Zr)** — *4d*-элемент — коррозионно-стойкий (благодаря оксидной пленке) нетоксичный металл. Используется в сплавах, для производства

Таблица 14

Некоторые физические и химические свойства металлов 4 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Ti	Титан Titanium [в честь Титанов – сыновей богини Геи]	22	47,88	[Ar]3d <sup>2</sup> 4s <sup>2</sup>	Ti <sup>2+</sup> 80, Ti <sup>3+</sup> 69, атомный 144,8, ковалентный 132	<sup>46</sup> Ti (8) <sup>47</sup> Ti* (7,43) <sup>48</sup> Ti (73,8) <sup>49</sup> Ti* (5,5) <sup>50</sup> Ti (5,4)
Zr	Цирконий Zirconium [от арабск. Zargun – цвета золота]	40	91,224	[Kr]4d <sup>2</sup> 5s <sup>2</sup>	Zr <sup>2+</sup> 109, Zr <sup>4+</sup> 87, атомный 160, ковалентный 145	<sup>90</sup> Zr (51,45) <sup>91</sup> Zr* (11,22) <sup>92</sup> Zr (17,15) <sup>94</sup> Zr (17,38) <sup>96</sup> Zr (2,8)
Hf	Гафний Hafnium [от лат. Hafnia – Копенгаген]	72	178,49	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>2</sup> 6s <sup>2</sup>	Hf <sup>4+</sup> 84, атомный 156,4, ковалентный 144	<sup>174</sup> Hf (0,16) <sup>176</sup> Hf (5,21) <sup>177</sup> Hf* (18,6) <sup>178</sup> Hf (27,3) <sup>179</sup> Hf* (13,63) <sup>180</sup> Hf (35,1)

Таблица 15

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 4 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Ti	0,56	4,8×10 <sup>-8</sup>	нд	нд	(9–22) ×10 <sup>-5</sup>	0,054	малотоксичен
Zr	19×10 <sup>-3</sup>	9×10 <sup>-10</sup>	1 мг	<1×10 <sup>-5</sup>	8×10 <sup>-6</sup>	0,011	нетоксичен
Hf	53×10 <sup>-5</sup>	7×10 <sup>-10</sup>	нд	нд	нд	нд	нетоксичен

нд = нет данных

цветной глазури, в ядерных реакторах. Оксиды используют для изготовления огнеупоров, тугоплавких тиглей, кирпича, керамики и абразивов, газопоглотителей, синтетических самоцветов.

Предлагают использовать содержание Zr в кале у детей как индикатор количества поглощенной ими земли. Рекламируются циркониевые браслеты, как средство, якобы нормализующее кровяное давление, однако научных данных в этом отношении нет.

**Гафний (Hf)** – 5d-элемент – коррозионно-стойкий (благодаря оксидной пленке) нетоксичный металл. Применяется в контрольных стержнях

для ядерных реакторов, высокотемпературных сплавах, керамике. В последние годы гафний привлек внимание оружейников как возможный материал для создания очень небольших бомб с огромным разрушительным потенциалом. Оказалось, что если возбудить всего несколько грамм *Hf* рентгеновским излучением, энергии высвобождается больше, чем ядерной бомбой из *U* и *Pu*.

### 1.6.3. 5 группа (5В подгруппа)

В 5 группу входят *V*, *Nb*, *Ta* (табл. 16 и 17) — *d*-элементы с низкой биологической активностью.

**Ванадий (V)** — *3d*-элемент — встречается в валентных состояниях от +2 до +5, наиболее часто — +4 и +5. Химически координируется предпочтительно с донорными атомами кислорода и поляризующимися лигандами. Комплексы  $V^{4+}$  обычно имеют конфигурацию квадратной или тетрагональной пирамиды. Известно, что  $V^{5+}$  может замещать  $Mo^{6+}$  в составе *нитрогеназы*. При этом активность фермента снижается. По-видимому, причиной этого является неполное пространственное соответствие меньшего по размеру иона  $V^{5+}$  участку белка фермента, связывающему  $Mo^{6+}$ . *V* может замещать *Fe* и *Mg*, соответственно, в железопорфиринах геми- и гемопротеинов и в хлорофилле.

Поскольку в этом случае координационные свойства центрального атома не соответствуют норме, функция молекул изменяется. Поэтому нарушаются многие метаболические процессы с переносом электрона и кислорода (связывание кислорода в молекулах гемоглобина и миоглобина, восстановление кислорода с образованием воды *цитохром-с-оксидазой*, окисление различных функциональных групп цитохромом  $P_{450}$ , разложение перекисей *каталазой* и *пероксидазой* и, наконец, фоторецепторная функция в процессе фотосинтеза).

Описаны единичные случаи отравления при ингаляции паров *V*. Предполагается, что *V* участвует в регуляции сокращения гладкой мускулатуры. При приеме внутрь выявлено лишь развитие желудочно-кишечных расстройств.

**Ниобий (Nb)** — *4d*-элемент — встречается главным образом в валентности +5. Устойчив к коррозии благодаря образованию оксидной пленки. Применяется как легирующая добавка к нержавеющей стали. Биологическая активность незначительная. В биосредах может присутствовать лишь малорастворимый

Таблица 16

Некоторые физические и химические свойства металлов 5 группы

	Название	Ат. №	Отно- сит. ат. масса	Электрон- ная формула	Радиус, Пм	Основные изотопы (%)
V	Ванадий Vanadium [в честь Vanadis — скандинав- ской богини]	23	50,9415	[Ar]3d <sup>3</sup> 4s <sup>2</sup>	V <sup>2+</sup> 72, V <sup>3+</sup> 65, V <sup>4+</sup> 61, V <sup>5+</sup> 59, атомный 132,1	<sup>50</sup> V (0,25) <sup>51</sup> V* (99,75)
Nb	Ниобий Niobium [от греч. Niobe — дочь Тантала]	41	92,9064	[Kr]4d <sup>4</sup> 5s <sup>1</sup>	Nb <sup>4+</sup> 74, Nb <sup>5+</sup> 69, атомный 142,9, ковалентный 134	<sup>93</sup> Nb* (100)
Ta	Тантал Tantalum [от греч. Tantalos — Тантал]	73	180,9479	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>3</sup> 6s <sup>2</sup>	Ta <sup>3+</sup> 72, Ta <sup>4+</sup> 68, Ta <sup>5+</sup> 64, атомный 143, ковалентный 134	<sup>180</sup> Ta (0,012) <sup>181</sup> Ta* (99,988)

Таблица 17

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 5 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Сред- нее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мыш- цы (%)	Кровь (мг/л)	
V	16×10 <sup>-3</sup>	(11–18)×10 <sup>-8</sup>	18 мг	35×10 <sup>-8</sup>	2×10 <sup>-6</sup>	<0,0002	ТД 0,25 мг, ЛД 2–4 мг
Nb	2×10 <sup>-3</sup>	9×10 <sup>-11</sup>	0,112 мг	<7×10 <sup>-6</sup>	14×10 <sup>-6</sup>	<0,005	ТД = нд, умеренно токсичен
Ta	2×10 <sup>-4</sup>	2×10 <sup>-10</sup>	нд	3×10 <sup>-6</sup>	нд	нд	нд

нд = нет данных

оксид  $Nb_2O_5$ . Соли *Nb* гидролизуются слабее солей *V*, металл накапливается в крови в виде комплексов с белками. Всасывание в ЖКТ происходит преимущественно в анионном (ниобаты  $4K_2O \times 3Nb_2O_5 \times 16H_2O$ ), и в меньшей степени — в катионном ( $NbCl_5$ ) виде. Металл накапливается в костях, печени, селезенке и почках, экскретируется в основном почками.

**Тантал (Ta)** — 5d-элемент — мягкий металл, устойчив к коррозии благодаря оксидной пленке. Степень окисления в основном +5. Используется в электронике, производстве режущего и хирургического инструмента, оборадования для химической промышленности. В биосредах обнаруживается

только в виде почти нетоксичного  $Ta_2O_5$ . В отсутствие комплексонов оксид химически практически нейтрален.

#### 1.6.4. 6 группа (6В подгруппа)

В 6 группу входят *Cr*, *Mo*, *W* (табл. 18 и 19).

**Хром (*Cr*)** — 3d-элемент — может поступать в организм в 2-х валентных состояниях, значительно различающихся по степени токсичности. *Cr(III)*, образующий высокоустойчивые комплексы с геометрией правильного октаэдра, является одним из наименее токсичных ионов металлов. Лиганды обычно координируются через атомы *O* и *N*. Среди металлов первого переходного ряда *Cr(III)* наряду с *Co(III)* образует кинетически наиболее инертные комплексы. Следовательно, замещая другие металлы в биологически важных комплексах, хром снижает их активность. Считается, что  $Cr^{3+}$  в виде комплекса с никотиновой кислотой и алифатическими аминокислотами усиливает толерантность организма к глюкозе и потенцирует гипогликемическое действие инсулина.

*Cr(VI)* более токсичен, обладает канцерогенными свойствами, но в организме человека сравнительно быстро преобразуется в 3-валентную форму. При острых отравлениях *Cr* накапливается во внутренних органах. Кислые растворы  $Cr_2O_7^{2-}$  и  $CrO_4^{2-}$ , используемые в промышленности, могут вызвать изъязвление кожи.

Описано развитие недостатка *Cr* в организме (см. приложение).

**Молибден (*Mo*)** — 4d-элемент — по токсичности соответствует *Cu* и *S*. Входит в состав *ксантиноксидазы*, катализирующей образование мочевой кислоты. *Mo* и *W* находятся в организме, как правило, в 6-валентной форме, хотя нередко встречаются 4- и 5-валентные соединения. Состояние окисления +2 практически не встречается. Для обоих элементов характерно большое разнообразие геометрических конфигураций комплексов с координационными числами больше 6. Например, с цистеином *Mo(V)* образует тридентантный хелат со всеми функциональными группами (*N,S,O*), причем его КЧ = 7. При избытке *Mo* наблюдаются подавление роста, анемия, поражение костей; при одновременной недостаточности *Cu* у человека может развиваться подагра.

Молибден входит в состав трех ферментов: *альдегидоксидазы*, *ксантиноксидазы* и *сульфитоксидазы*. При генетическом дефекте ксантиноксидазы нарушается реабсорбция ксантина в почечных канальцах, что сопровождается

Таблица 18

Некоторые физические и химические свойства металлов 6 группы

	Название		Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Cr	Хром Chromium [от греч. chroma – цвет]	24	51,9961	[Ar]3d <sup>5</sup> 4s <sup>1</sup>	Cr <sup>2+</sup> 84, Cr <sup>3+</sup> 64, Cr <sup>1+</sup> 56, атомный 124	<sup>50</sup> Cr (4,35) <sup>52</sup> Cr (83,79), <sup>53</sup> Cr* (9,5) <sup>51</sup> Cr (2,36)
Mo	Молибден Molibdenum [от греч. Molybdos – свинец]	42	95,94	[Kr]4d <sup>5</sup> 5s <sup>1</sup>	Mo <sup>2+</sup> 92, Mo <sup>6+</sup> 62, атомный 136,2, ковалентный 129	<sup>92</sup> Mo (14,84) <sup>94</sup> Mo (9,25) <sup>95</sup> Mo* (15,92) <sup>96</sup> Mo* (16,68) <sup>97</sup> Mo* (9,55) <sup>98</sup> Mo (24,13) <sup>100</sup> Mo (9,63)
W	Вольфрам Tungsten [от швед. tung sten – тяжелый камень]	74	183,85	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>4</sup> 6s <sup>2</sup>	W <sup>1+</sup> 68, W <sup>6+</sup> 62, атомный 137, ковалентный 130	<sup>180</sup> W (0,12) <sup>182</sup> W (26,3) <sup>183</sup> W* (14,28) <sup>184</sup> W (30,7) <sup>186</sup> W (28,6)

Таблица 19

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 6 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Cr	0,01	(15–25) ×10 <sup>-9</sup>	6 мг	(0,1–33) ×10 <sup>-4</sup>	(24–84) ×10 <sup>-3</sup>	0,006 –0,11	ТД 200 мг, ЛД >3 г
Mo	15×10 <sup>-5</sup>	1×10 <sup>-6</sup>	9 мг	<7×10 <sup>-5</sup>	18×10 <sup>-7</sup>	0,001	ТД 5 мг, ЛД 50 мг (для крыс)
W	1×10 <sup>-4</sup>	92×10 <sup>-10</sup>	нд	25×10 <sup>-9</sup>	нд	0,001	ТД нд, ЛД >30 мг (для крыс)

нд = нет данных

ксантипурией. При этом содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и моче резко снижается.

*Мо* имеет огромное значение в процессе молекулярной фиксации азота. Он входит в состав *Mo-Fe*-содержащего белка, одного из 2 фрагментов фермента *нитрогеназы*, восстанавливающего  $N_2$  до  $NH_3$ .

**Вольфрам (W)** – 5d-элемент – химически очень сходен с *Mo*, а от *Cr* значительно отличается. Обычно находится в состояниях окисления IV–VI, тогда как степень окисления  $W^{2+}$  практически не встречается. Геометрические конфигурации образуемых металлом комплексов весьма разнообразны, причем

многие комплексы имеют КЧ более 6 (полимерные окислы, сульфиды). *W* не считают токсичным, хотя показано, что он ингибирует *ксантиноксидазу*.

### 1.6.5. 7 группа (7В подгруппа)

В 7 группу входят *Mn*, *Tc*, *Re* (табл. 20 и 21).

**Марганец (*Mn*)** — *3d*-элемент — почти не токсичен, особенно в виде  $Mn^{2+}$ . Другие степени окисления нестабильны. Комплексы *Mn(II)* обычно имеют октаэдрическое строение с КЧ = 4 и 6. Из-за большого размера иона  $Mn^{2+}$  по

Таблица 20

Некоторые физические и химические свойства металлов 7 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Mn	Марганец Manganese [от лат. Magnes — магнит]	25	54,938	[Ar]3d <sup>5</sup> 4s <sup>2</sup>	Mn <sup>2+</sup> 91, Mn <sup>3+</sup> 70, Mn <sup>4+</sup> 52, атомный 124, ковалентный 117	<sup>55</sup> Mn* (100)
Tc	Технеций Technetium [от греч. technikos — искусственный]	43	98,906	[Kr]4d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup>	Tc <sup>2+</sup> 95, Tc <sup>4+</sup> 72, Tc <sup>7+</sup> 56, атомный 135,8	0
Re	Рений Rhenium [от лат. Rhenus — Рейн]	75	186,207	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>5</sup> 6s <sup>2</sup>	Re <sup>4+</sup> 72, Re <sup>6+</sup> 61, Re <sup>7+</sup> 60, атомный 137, ковалентный 128	<sup>185</sup> Re* (37,4) <sup>187</sup> Re* (62,6)

Таблица 21

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 7 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Mn	9,5×10 <sup>-2</sup>	1×10 <sup>-8</sup>	12 мг	(0,2–100) ×10 <sup>-1</sup>	(0,2–2,3) ×10 <sup>-1</sup>	0,0016 – 0,075	ТД 10–20 мг (для крыс), ЛД = нд
Tc	Нет	нет	0	0	0	0	нд
Re	4×10 <sup>-8</sup>	4×10 <sup>-10</sup>	нд	нд	нд	нд	Малотоксичен

нд = нет данных

сравнению с двухвалентными ионами следующих по 4 периоду металлов от  $Fe^{2+}$  до  $Cu^{2+}$ , он образует очень слабые комплексы, легко диссоциирующие в воде до  $[Mn(H_2O)_6]^{2+}$ . Но комплексы с хелатирующими лигандами (оксалат, этилендиамин, ЭДТА) достаточно устойчивы. *Mn* участвует в образовании не менее чем одного активного центра у ряда ферментов, например, *енолазы* (катализирует расщепление 3-фосфоглицерата до фосфоенолпирувата), *креатинкиназы*, *пируваткиназы*, *аденилаткиназы*, *карбоксипептидазы*, *алкогольдегидрогеназы*, *фосфоглюкомутазы* по механизму с образованием мостикового комплекса.

При замещении в молекуле гемоглобина *Fe* на *Mn* способность гемоглобина обратимо связывать  $O_2$  утрачивается. Участие ионов  $Mn^{2+}$  в реакциях, катализируемых *ДНК*- и *РНК*-*полимеразами*, приводит к ошибкам синтеза, соответственно, *ДНК* и *РНК*, поскольку нежелательные мономеры не отсеиваются. В первом случае *Mn*-*ДНК*-полимераза не отсеивает рибонуклеотиды, во втором — *Mn*-*РНК*-полимераза не отсеивает дезоксирибонуклеотиды. Вероятно, потеря специфичности полимеризации *НК* зависит от изменяющейся координационной способности *Mn*, в отличие от стабильного *Mg* (используемого в таких случаях в физиологических условиях).

В виде перманганат-иона  $MnO_4^{2-}$  токсичен вследствие высокой окислительной способности. В промышленности отравление происходит ингаляционным путем. Хроническое воздействие аэрозолей в промышленности и практика смешивания перманганата с наркотиками у наркоманов могут привести к *манганизму* — инаktivации ферментных систем мозга, сопровождающейся необратимым нарушением деятельности ЦНС.

**Технеций (*Tc*)** — радиоактивный искусственный металл, в природе не встречается.

**Рений (*Re*)** — очень редкий металл, его добывают совместно с *Mo* и редкоземельными элементами. Применяется в нитях накаливания, термисторах и катализаторах. Катионная форма  $ReCl_3$  в 10 раз токсичнее анионной ( $ReO_4^-$ ). Внутривенное введение ренатов крысам приводило к накоплению *Re* в щитовидной железе, причем в концентрации, обратно пропорциональной содержанию йода. Случаи контакта с соединениями металла в промышленности кратковременны, поэтому их считают неопасными.

### 1.6.6. 8 группа (8В подгруппа)

В 8 группу входят *Fe*, *Ru*, *Os* (табл. 22 и 23).

Таблица 22

Некоторые физические и химические свойства металлов 8 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Fe	Железо Iron [англо-сакс. iron, лат. Ferrum]	26	55,847	[Ar]3d <sup>6</sup> 4s <sup>2</sup>	Fe <sup>2+</sup> 82, Fe <sup>3+</sup> 67, атомный 124,1, ковалентный 116,5	<sup>54</sup> Fe (8,82) <sup>56</sup> Fe (91,18) <sup>57</sup> Fe* (2,1) <sup>58</sup> Fe (0,28)
Ru	Рутений Rhuthenium [от лат. Ruthenia — Россия]	44	101,07	[Kr]4d <sup>7</sup> 5s <sup>1</sup>	Ru <sup>3+</sup> 77, Ru <sup>4+</sup> 65, Ru <sup>8+</sup> 54, атомный 134, ковалентный 124	<sup>96</sup> Ru (5,53) <sup>98</sup> Ru (1,87) <sup>99</sup> Ru* (12,7) <sup>100</sup> Ru (12,6) <sup>101</sup> Ru* (17,1) <sup>102</sup> Ru (31,6) <sup>104</sup> Ru (18,6)
Os	Осмий Osmium [от греч. osme — запах]	76	190,2	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>6</sup> 6s <sup>2</sup>	Os <sup>2+</sup> 89, Os <sup>3+</sup> 91, Os <sup>4+</sup> 67, атомный 135. ковалентный 126	<sup>184</sup> Os (0,02) <sup>186</sup> Os (1,58) <sup>187</sup> Os* (1,6) <sup>188</sup> Os (13,3) <sup>189</sup> Os* (16,1) <sup>190</sup> Os (26,4) <sup>192</sup> Os (41,0)

Таблица 23

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 8 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Fe	4,1	(1–4) × 10 <sup>-6</sup>	4,2 г	(0,03–3,8) × 10 <sup>-2</sup>	1,8 × 10 <sup>-2</sup>	447	ТД 200 мг, ЛД 7–35 г
Ru	1 × 10 <sup>-7</sup>	нд	нд	нд	нд	нд	RuO <sub>4</sub> высокотоксичен
Os	1 × 10 <sup>-8</sup>	нд	нд	нд	нд	нд	OsO <sub>4</sub> высокотоксичен

нд = нет данных

**Железо (Fe)** — 3d-элемент — в организме человека примерно на 70% находится в виде гемоглобина, остальное — в Fe-протеинах, ферментах и цитохромах. Улучшению всасывания Fe в желудочно-кишечном тракте способствуют одновременный прием растворимого сахара и хелатов аскорбиновой кислоты. Дефицит Fe приводит к анемии (железодефицитная анемия — ЖДА). Эта патология известна давно, причем уже в XIX веке для ее лечения эмпирически применяли железо. Токсическое действие Fe отмечено у алкоголиков

и у больных, страдающих печеночной недостаточностью, в виде нарушений функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поражения печени, а также шока. Подробнее о железосодержащих соединениях см. часть III.

**Рутений (Ru)** — относится к семейству платиновых металлов. Используется для придания твердости *Pt* и *Pd* и как катализатор. Биологическая роль очень мала. В виде  $RuO_4$  высокотоксичен.

**Осмий (Os)** — относится к семейству платиновых металлов. Используется в сплавах и катализаторах. Благодаря быстрому образованию на воздухе  $OsO_4$  обладает запахом и высокой токсичностью, хотя в целом биологическая роль этого металла невелика.

### 1.6.7. 9 группа (8В подгруппа)

В 9 группу входят *Co*, *Rh*, *Ir* (табл. 24 и 25).

**Кобальт (Co)** — 3d-элемент — известен как необходимый компонент витамина  $B_{12}$ , хелатирован четырьмя пиррольными кольцами с образованием корринового макроцикла. Синтезируется бактериями ЖКТ. В целом корриновый моноанион можно рассматривать как восстановленный тетрапиррольный лиганд, сходный с уропорфирином III. Разные формы витамина  $B_{12}$  служат кофакторами ферментов в реакциях переноса метильной группы, т.е. в реакциях, где изменяется степень окисления *Co*. Недостаток этого металла вызывает задержку роста детей и пернициозную анемию.

Избыток *Co* в виде 2-валентного иона кардиотоксичен. Проявляется на фоне потребления большого количества пива в странах, где в напиток добавляют соли  $Co^{2+}$  для стабилизации пены. Показано, что алкоголь повышает чувствительность к интоксикации кобальтом, а  $SO_2$ , содержащийся в пиве, разрушает тиамин, усиливая действие металла на сердце. Прием солей *Co* при лечении анемии может стимулировать развитие зоба, поскольку уменьшается способность щитовидной железы накапливать *I*. Кобальт нефротоксичен, его считают промышленным ядом. По-видимому, немаловажное значение имеет способность  $Co^{2+}$ , подобно  $Zn^{2+}$ , связывать 4–6 донорных атомов в разных координационных полиэдрах. Оба иона имеют одинаковые эффективные ионные радиусы для всех координационных чисел и сравнимые константы устойчивости в комплексах со многими лигандами. Геометрия комплексов зависит от стерических свойств лигандных групп. Чаще всего наблюдается геометрия тетраэдра (с  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $J^-$ ,  $SCN^-$ ,  $N_3^-$ ,  $OH^-$ ), иногда — в равновесии с октаэдрической формой.

Таблица 24

Некоторые физические и химические свойства металлов 9 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Co	Кобальт Cobalt [от нем. kobald – гном]	27	58,933	[Ar]3d <sup>7</sup> 4s <sup>2</sup>	Co <sup>2+</sup> 82, Co <sup>3+</sup> 64, атомный 125,3, ковалентный 116	<sup>59</sup> Co* (100)
Rh	Родий Rhodium [от греч. rhodon – розовый]	45	102,906	[Kr]4d <sup>8</sup> 5s <sup>1</sup>	Rh <sup>2+</sup> 86, Rh <sup>3+</sup> 75, Ru <sup>4+</sup> 67, атомный 134,5 ковалентный 125	<sup>103</sup> Rh* (100)
Ir	Иридий Iridium [от лат. iris – радуга]	77	192,22	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>7</sup> 6s <sup>2</sup>	Ir <sup>2+</sup> 89, Ir <sup>3+</sup> 75, Ir <sup>4+</sup> 66, атомный 135,7 ковалентный 126	<sup>191</sup> Ir* (37,3) <sup>193</sup> Ir* (62,7)

Таблица 25

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 9 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Co	2×10 <sup>-5</sup>	(1,1–6,9)×10 <sup>-10</sup>	14 мг	(0,01–0,04)×10 <sup>-4</sup>	(0,028–0,65)×10 <sup>-4</sup>	0,0002–0,04	ТД = 500 мг, ЛД = нд
Rh	2×10 <sup>-8</sup>	нд	нд	нд	нд	нд	Предположительно, канцероген
Ir	3×10 <sup>-10</sup>	нд	нд	нд	2×10 <sup>-9</sup>	нд	Малотоксичен

нд = нет данных

Замена Zn на Co в Zn-содержащих ферментах снижает их активность и функционирование.

**Родий (Rh)** – редкий элемент семейства платиновых металлов. Применяется в промышленности как катализатор. Биологическая роль ничтожна. Предполагается наличие канцерогенного действия, токсическое действие не описано.

**Иридий (Ir)** – редкий металл семейства платиновых. Применяется в специальных сплавах и свечах зажигания. Биологическая роль и токсичность ничтожны.

### 1.6.8. 10 группа (8В подгруппа)

В нее входят *Ni*, *Pd*, *Pt* (табл. 26 и 27).

**Никель (*Ni*)** — 3d-элемент — в биологических системах находится почти исключительно в виде  $Ni^{2+}$ . Он активизирует некоторые ферменты, например, *карбоксипептидазу А* при недостатке *Zn*. Избыток *Ni* блокирует ферменты и реагирует с нуклеиновыми кислотами, в частности с рибосомальной РНК. Если *Fe* в молекулах гемо- и миоглобина замещается никелем, они теряют способность обратимо связывать  $O_2$ . Способность комплексов *Ni* с порфиринами нарушать их биологическую активность подтверждается отсутствием какой-либо биологической активности у молекул *Ni*-порфиринов из неочищенной нефти.

В обзоре токсичности соединений *Ni* отмечено, что число случаев отравления *Ni* зависит от особенностей данного промышленного производства (Nieboer et al., 1993). В целом *Ni* для теплокровных животных и человека считается среднетоксичным элементом, ингибирует оксидазы и обладает *мутатогенной* и *канцерогенной* активностью. Рабочие на предприятиях электропромышленности (*Ni-Cd*-батареи) и на заводах, где *Ni* используется как катализатор в процессе высокой очистки с помощью карбонилирования, подвергаются воздействию аэрозолей и растворов солей никеля. Промышленные думы, в которых содержится тетракарбонил  $Ni(CO)_4$ , в молекулах которого *Ni* находится в нуль-валентном состоянии, при попадании в легкие быстро всасываются и оказывают выраженное токсическое действие.

При отравлении никелем его концентрация в моче ниже 100 мкг/л свидетельствует о легком отравлении, 100–500 мкг/л — о тяжелом, а выше 500 мкг/л — о необходимости немедленной госпитализации и хелатотерапии *диэтилдитиокарбаматом* (ДДК), либо *тетраэтилтиурамдисульфидом* (ТЭТД, или «антабус»). Отравление  $Ni(CO)_4$  приводит к отеку легких; гистологически в ткани легких выявляют кровоизлияния, интерстициальную пневмонию, образование гиалиновых мембран. Тонкая никелевая пыль, используемая в пирометаллургических процессах, канцерогенна — вызывает рак носовой полости или легких.

Поступление  $Ni^{2+}$  внутрь вызывает острую диарею, а при хроническом воздействии разрушает мышечную ткань. *Ni* — один из наиболее распространенных кожных аллергенов. Чаще всего аллергия проявляется экземой с распространением от участка прямого контакта (преимущественно на кистях рук) до вторичных зон (локтевые сгибы, веки, шея). В редких случаях аллергическая реакция проявляется в виде профессиональной астмы.

Таблица 26

Некоторые физические и химические свойства металлов 10 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Ni	Никель Nickel [от нем. kupfernickel – дьявольская медь]	28	58,69	[Ar]3d <sup>8</sup> 4s <sup>2</sup>	Ni <sup>2+</sup> 78, Ni <sup>3+</sup> 62, атомный 124,6, ковалентный 115	<sup>58</sup> Ni (68,27) <sup>60</sup> Ni (26,1) <sup>61</sup> Ni* (1,13) <sup>62</sup> Ni (3,59) <sup>64</sup> Ni (0,91)
Pd	Палладий Palladium [в честь астероида Паллас]	46	106,42	[Kr]4d <sup>10</sup>	Pd <sup>2+</sup> 86, Pd <sup>4+</sup> 64, атомный 137,6 ковалентный 128	<sup>102</sup> Pd (1,02) <sup>104</sup> Pd (11,14) <sup>105</sup> Pd* (22,33) <sup>106</sup> Pd (27,33) <sup>108</sup> Pd (26,46) <sup>110</sup> Pd (11,72)
Pt	Платина Platinum [от исп. platina – серебро]	78	195,08	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>9</sup> 6s <sup>1</sup>	Pt <sup>2+</sup> 85, Pt <sup>4+</sup> 70, атомный 138, ковалентный 129	<sup>190</sup> Pt (0,01) <sup>192</sup> Pt (0,79) <sup>194</sup> Pt (32,9) <sup>195</sup> Pt* (33,8) <sup>196</sup> Pt (25,3) <sup>198</sup> Pt (7,2)

Таблица 27

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 10 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Ni	8×10 <sup>-3</sup>	(1–5,7)×10 <sup>-8</sup>	1 мг	<0,7×10 <sup>-4</sup>	(1–2)×10 <sup>-4</sup>	0,01–0,05	ТД 50 мг (для крыс), ЛД нд
Pd	6×10 <sup>-8</sup>	(1,9–6,8)×10 <sup>-12</sup>	нд	нд	нд	нд	Нд
Pt	1×10 <sup>-7</sup>	(1,1–2,7)×10 <sup>-11</sup>	нд	нд	нд	нд	Нд

нд = нет данных

Комплексы Ni с электронейтральными лигандами (H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, этилендиамин) имеют в основном октаэдрическое строение, а комплексы с монодентатными анионами и смешанно-лигандные с анионами и нейтральными монодентатными лигандами (галогениды и лиганды, координирующиеся через атомы P и As) образуют тетраэдрические структуры. В присутствии каких-либо других лигандов — доноров или акцепторов электронов — стереохимия комплексов Ni(II) может быть исключительно изменчивой, вплоть до квадратно-плоскостной.

**Палладий (Pd)** — металл семейства платиновых. Хорошо поглощает газообразный водород, используется как катализатор. Биологическая роль невелика. Палладий оказался важным элементом при создании катализаторов для реакций кросс-сочетания в органическом синтезе, за что в 2010 г. была присуждена Нобелевская премия по химии.

**Платина (Pt)** — основной металл семейства платиновых. Хорошо поглощает газообразный  $H_2$ , используется в ювелирном деле, в фармацевтике, в качестве катализатора.

Как у всех тяжелых платиноидов (*Os*, *Ir*) и инертных газов, наивысшая степень окисления у *Pt* составляет +6 — в составе октаэдрической молекулы  $PtF_6$ , чрезвычайно мощного окислителя. Именно с его помощью было впервые получено химическое соединение инертного газа  $[Xe]^+[PtF_6]^-$ . Некоторые комплексные соединения *Pt* обладают интересными биологическими свойствами, и оказались эффективными в качестве антираковых препаратов.

С 1960-х годов известны противораковые свойства плоскокватратного комплекса «цисплатин» — цис- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ . Его применяют для лечения опухолей мочевого пузыря, шейки матки, яичников, простаты. Однако более широкому применению этого препарата препятствуют побочные эффекты — вызываемая им тяжелая тошнота, а также повреждение почек. Кроме того, использование препарата ведёт к дефициту *Mg*. Изомер «трансплатин» антираковым эффектом не обладает. Меньшим количеством побочных эффектов обладает другой комплекс — карбоплатин (рис. 13).

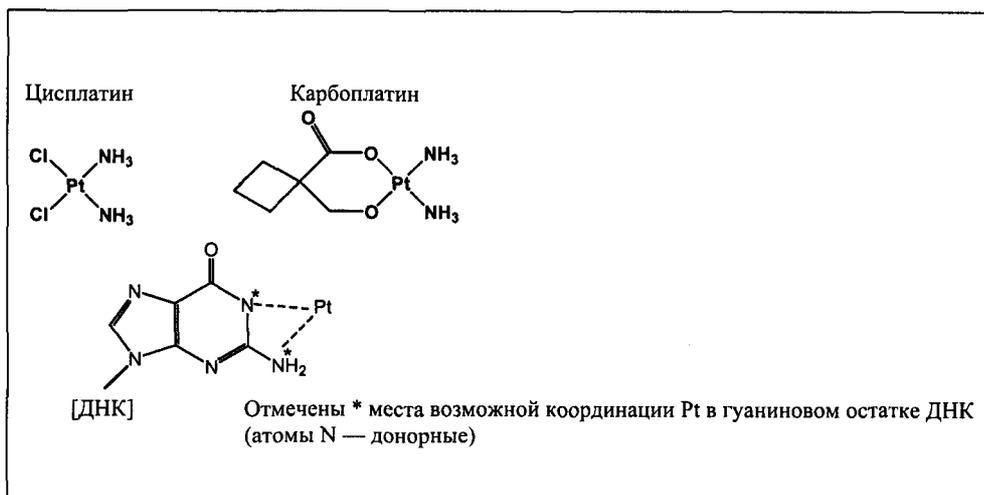


Рис. 13. Противораковые комплексы Pt

## 1.6.9. 11 группа (1В подгруппа)

В 11 группу входят *Cu*, *Ag*, *Au* (табл. 28 и 29). У всех металлов этой группы на внешнем энергетическом уровне имеются один  $s^1$  электрон (как у щелочных металлов) и полностью заполненная  $d$ -подоболочка. Эти металлы участвуют в образовании координационных соединений, КЧ которых составляет от 2 до 6.

**Медь (*Cu*)** — 3d-элемент — необходимый кофактор нескольких важнейших окислительно-восстановительных ферментов, без которых нормальная жизнедеятельность невозможна, в частности, *цитохромоксидазы*, *тирозиназы* и других. Их биологическая роль связана с процессами гидроксирования, переноса кислорода и электронов, а также окислительного катализа.

Таблица 28

Некоторые физические и химические свойства металлов 11 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Cu	Медь Copper [от лат. Cuprum — Кипр]	29	63,546	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>1</sup>	Cu <sup>+</sup> 96, Cu <sup>2+</sup> 72, атомный 127,8, ковалентный 117	<sup>63</sup> Cu* (69,17) <sup>65</sup> Cu* (30,83)
Ag	Серебро Silver [от англо-сакс. siolfur — серебро, лат. Argentum]	47	107,868	[Kr]4d <sup>10</sup> 5s <sup>1</sup>	Ag <sup>-</sup> 113, Ag <sup>2+</sup> 89, атомный 144,4 ковалентный 134	<sup>107</sup> Ag* (51,84) <sup>109</sup> Ag* (48,16)
Au	Золото Gold [от англо-сакс. Gold]	79	196,967	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup> 6s <sup>1</sup>	Au <sup>+</sup> 137, Au <sup>3+</sup> 91, атомный 144,2, ковалентный 134	<sup>197</sup> Au* (100)

Таблица 29

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 11 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Cu	$5 \times 10^{-3}$	(8–28) $\times 10^{-5}$	72 мг	(1–26) $\times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-3}$	1,01	ТД >250 мг, ЛД нд
Ag	$7 \times 10^{-6}$	(1–24) $\times 10^{-11}$	нд	(0,01–0,44) $\times 10^{-4}$	(0,009–0,28) $\times 10^{-4}$	<0,003	ТД 60 мг, ЛД 1,3–6,2 г
Au	$1,1 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-9}$	нд	$0,016 \times 10^{-4}$	нд	(0,1–4,2) $\times 10^{-4}$	нд

нд = нет данных

Дефицит *Cu* вызывает анемию, поскольку сопровождается значительным ухудшением захвата *Fe* трансферрином из депо организма (необходимой стадии синтеза гемоглобина), ухудшением состояния соединительной ткани, потерей пигментации кожи. Дефицит *Cu* может развиваться при избытке *Zn*. Физиологические последствия дефицита *Cu* проявляются исключительно у животных. У человека такие случаи вообще неизвестны, так как во всех видах пищи содержится достаточное количество *Cu*. В тканях здорового организма концентрация *Cu* в течение всей жизни поддерживается строго постоянной. В организме существует система, препятствующая накоплению *Cu* в тканях путем или ограничения всасывания, или стимуляции выведения.

Хронический избыток *Cu* в тканях, развивающийся при некоторых заболеваниях, нарушает рост, вызывает гемолиз, снижение содержания гемоглобина, дегенеративные изменения тканей печени, почек, головного мозга. *Cu* повышает проницаемость клеточных мембран и гидролиз АТФ, ингибирует *глутатионредуктазу*, легко образует комплексы с *SH-*, *NH<sub>2</sub>-* и *COOH-* группами, и тем самым нарушает метаболизм содержащих их молекул. Координирующиеся атомы по способности связываться с *Cu(II)* и с *Zn(II)* располагаются в ряд *S>N>O*, причем у меди эта способность в 10 раз выше, чем у цинка.

И *Cu(I)*, и *Cu(II)* легко связывают сульфгидрильную группу. *Cu(II)* окисляет ее до дисульфидной, восстанавливаясь до *Cu(I)*. Около 95% *Cu* в организме человека находится в составе  $\alpha_2$ -глобулина крови — гликопротеина *церулоплазмينا*. Недостаток этого белка развивается при наследственной болезни Вильсона-Коновалова, встречающейся примерно у 4 человек из миллиона. При этой болезни содержание *Cu* в печени повышено, и усилено ее выделение с мочой (более 115 мкг/сутки). В молекуле церулоплазмينا содержится 6–7 атомов *Cu*, которые обуславливают его оксидазную активность. Обе степени окисления *Cu* имеются в молекуле церулоплазмينا в соотношении примерно 1:1, причем 2 атома *Cu(I)* связаны с атомами серы (подробнее см. часть II).

Из геометрических форм молекул для *Cu(I)* более свойствен тетраэдр, а для *Cu(II)* — значительно искаженный октаэдр с различной степенью удлинения двух связей в трансположении, от плоского квадрата до октаэдра. Кристаллы пептидных комплексов *Cu(II)* обычно имеют геометрию квадратной пирамиды, их КЧ равно 5.

**Серебро (*Ag*).** Дает характерную реакцию на воздухе с соединениями серы, образуя черную дисульфидную соль. Используется для изготовления монет, в фотографии, ювелирном деле, электрической промышленности, при изготовлении зеркал. Серебро токсично для низших организмов, благодаря чему используется для длительного сохранения воды («серебряная»

вода). Для человека некоторой токсичностью обладает только нитрат, который в желудке быстро превращается в нерастворимый нетоксичный хлорид.

$Ag$  легко образует комплексы с лигандами, содержащими большое количество тиольных, сульфидных, селеносульфидных, амино-, фосфатных, имидазольных и карбоксильных групп. При этом валентность металла может составлять и +1, и +2, и +3, а КЧ — при  $sp$ -гибридизации с образованием линейной конфигурации комплекса равняться двум, при  $sp^3$ -гибридизации с образованием тетраэдрического комплекса — четырем. Эти свойства металла обеспечивают бактерицидное действие металла на бактериальную ДНК, вызывая разрыв водородных связей между соседними атомами пуринов и пиримидинов. Это приводит к образованию комплексов, подавляющих репликацию ДНК и деление клеток.

При внутримышечном введении солей серебра сохраняется в участке инъекции связанным с белками тканей, а при внутривенной инъекции — в белках плазмы и лейкоцитов, но не в эритроцитах. Отмечено, что  $Ag$  снижает сродство  $Se$  к негемовым железосодержащим белкам, тем самым снижая их активность в качестве переносчиков электронов. Вызываемый серебром дефицит  $Se$  можно предотвратить увеличением содержания  $Se$  и токоферола (витамина E) в диете. Внутривенные инъекции коллоидного  $Ag$  могут стать причиной развития опухолей в селезенке и печени.

При детоксикации солей  $Ag$  может развиваться так называемый *аргироз*: образование гранул металлического  $Ag$  в тканях, содержащих мощные восстановливающие группы. В этом случае имеющиеся в организме ионы серебра абсорбируются на образовавшихся гранулах, а затем катализируют ускоренную передачу электронов от молекул-восстановителей.

**Золото ( $Au$ )** — наиболее ковкий и пластичный из редких металлов. С древних времен используется в ювелирном, монетном и банковском деле, как мера богатства, в электронике, для изготовления окрашенных и теплоотражающих стекол. Сплавы золота используют при протезировании в стоматологии. Биологическая роль очень мала; предполагается наличие некоторого стимулирующего физиологического действия. Соли  $Au$ , как и соли  $Ag$ , подавляют размножение бактерий. Поскольку атомы  $Au$  слабопроницаемы для электронов и активно выделяют вторичные электроны, коллоидную форму золота используют в качестве специфического маркера при различных видах микроскопии и в цитохимии.

В водном растворе  $Au$  присутствует только в виде комплексных солей, например, двойной натриевой соли  $Na_3Au(S_2O_3)_2$ .  $Au^+$  образует также линейные анионы типа  $[Cl-Au-Cl]^-$ , а  $Au^{3+}$  — комплексные соединения, имеющие плоскую квадратную конфигурацию и КЧ = 4. Легче образуются комплексы

с лигандами, содержащими атомы *S*. Сродство к *O* и *N* слабее. Соли *Au* используют для лечения ряда диффузных заболеваний соединительной ткани, вводя их парентерально. Однако при этом возможно комплексообразование с донорными группами  $\alpha$ -глобулина в плазме и других тканях, приводящее к появлению *хризиаз* — темных пятен на коже и в тканях. Механизм их появления, очевидно, аналогичен выявленному при аргиирии при детоксикации вводимых солей. Сродство катионов *Au* к тиоловым группам может приводить к подавлению активности тиоловых ферментов, некоторых лизосомальных протеаз, например, *коллагеназы* и *эластазы*, метаболизма  $\alpha$ -тиоловых жирных кислот, синтеза глюкозамино- $\beta$ -фосфата в соединительной ткани.

### 1.6.10. 12 группа (2В подгруппа)

В 12 группу входят *Zn*, *Cd*, *Hg* (табл. 30 и 31). Они завершают ряды переходных элементов, обладая полностью заполненными  $d^{10}$ -подоболочками и парой электронов во внешнем энергетическом уровне ( $s^2$ ). Поэтому, по решению ИЮПАК, их не следует относить к переходным элементам.

**Цинк (*Zn*)** —  $3d$ -элемент с полностью заполненной  $d$ -орбиталью. Используется в сплавах (например, в латуни), для гальванизации железа, в сухих аккумуляторных элементах, для добавки к резине в виде *ZnO*, как стабилизатор полимеров.

Обычно степень окисления цинка равна +2, что соответствует потере двух  $4s$  электронов. Цинк относится к жизненно важным (*эссенциальным*) элементам, и содержится в организме в большом количестве, уступая только *Na*, *K*, *Ca*, *Mg*. В виде  $Zn^{2+}$  входит в состав свыше 300 белков и 20 ферментов, например, *металлопротеиназ*, в том числе участвующих в обмене НК.

Значительная часть *Zn* в организме человека находится в мышцах, но наиболее высока его концентрация в ткани простаты. Если в других тканях концентрация  $Zn^{2+}$  составляет обычно 0,3–0,5 ммоль/кг (2–3,3 частей на миллион — ppm), то в предстательной железе она может достигать 15 ммоль/кг (98 ppm). В крови цинк содержится в эритроцитах, где выполняет функцию кофактора *карбоангидразы*. Препараты цинка широко применяют в медицине для приема внутрь, в виде стеарата для мазей и помад, как местный антисептик ( $ZnCl_2$ ), как зубной цемент ( $Zn_3(PO_4)_2$ ), для кристаллизации препаратов инсулина ( $Zn(OH)_2$ ).

*Zn* образует тетраэдрические комплексы, причем его КЧ равно 4, значительно реже встречаются комплексы с КЧ = 6. Стереохимия цинковых комплексов

Таблица 30

Некоторые физические и химические свойства металлов 12 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
Zn	Цинк Zinc [от нем. Zink]	30	65,39	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup>	Zn <sup>2+</sup> 83, атомный 133,2, ковалентный 125	<sup>64</sup> Zn (48,6) <sup>66</sup> Zn (27,9) <sup>67</sup> Zn* (4,1) <sup>68</sup> Zn (18,8) <sup>70</sup> Zn (0,6)
Cd	Кадмий Cadmium [от лат. cadmia — цинковая руда]	48	112,411	[Kr]4d <sup>10</sup> 5s <sup>2</sup>	Cd <sup>+</sup> 114, Cd <sup>2+</sup> 103, атомный 141, ковалентный 148,9	<sup>106</sup> Cd (1,25) <sup>108</sup> Cd (0,89) <sup>110</sup> Cd (12,51) <sup>111</sup> Cd* (12,81) <sup>112</sup> Cd (24,13) <sup>113</sup> Cd* (12,22) <sup>114</sup> Cd (28,72) <sup>116</sup> Cd (7,47)
Hg	Ртуть Mercury [в честь планеты Меркурий, лат. hydrargyrum — жидкое серебро]	80	200,59	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup> 6s <sup>2</sup>	Hg <sup>+</sup> 127, Hg <sup>2+</sup> 112, атомный 160, ковалентный 144	<sup>196</sup> Hg (0,15) <sup>198</sup> Hg (10,1) <sup>199</sup> Hg* (17,0) <sup>200</sup> Hg (23,1) <sup>201</sup> Hg* (13,2) <sup>202</sup> Hg (26,65) <sup>204</sup> Hg (6,85)

Таблица 31

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 12 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
Zn	$7,5 \times 10^{-3}$	$(0,5-5,2) \times 10^{-8}$	2,3 г	$(0,75-1,7) \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	7,0	ТД 150–600 мг, ЛД 6 г
Cd	$1,1 \times 10^{-3}$	$(1,1-100) \times 10^{-10}$	50 мг	$1,8 \times 10^{-4}$	$(0,14-3,2) \times 10^{-1}$	0,0052	ТД 3–330 мг, ЛД 1,5–9 г
Hg	$5 \times 10^{-6}$	$(3,3-4,9) \times 10^{-11}$	нд	$0,45 \times 10^{-4}$	$(0,02-0,7) \times 10^{-1}$	0,0078	ТД 0,4 мг, ЛД 150–300 мг

нд = нет данных

определяется только электростатическими или ковалентными силами связывания и размерами лиганда. Чаще всего встречается тетраэдрическая структура, реже — октаэдрическая, изредка — квадратная пирамидальная и треугольная бипирамидальная. Легко координирует аминокислоты, пептиды и белки, частично координирует РНК, имеет сродство к сульфгидрильным и гидроксильным группам, а также к азотсодержащим лигандам. Поскольку Zn не меняет степень окисления, в системах переноса электронов он не участвует.

*Zn* играет очень заметную роль в белковом обмене, синтезе НК, является гепатопротектором, регулирует синтез металлотионеинов, ингибирует выделение гистамина тучными клетками, стабилизирует мембраны лизосом, участвует в сперматогенезе и овуляции, контролирует активность как пептидных, так и стероидных гормонов. Поэтому его назвали «главным неорганическим гормоном».

В составе *полимераз Zn* регулирует синтез РНК, в составе *транскарбамиллазы* — синтез ДНК. В ферментах матрикса он управляет системой синтеза гормонов, входит в состав ферментов, разрушающих пептидные гормоны. Резервный пул цинка в организме сохраняется в составе металлотионеинов. Соли цинка малотоксичны и в организме не накапливаются.

Избыток *Zn* может разбалансировать равновесие обмена других металлов. Разбалансировка отношения  $Zn^{2+}/Cu^{2+}$  может способствовать развитию ишемической болезни сердца. Избыточное потребление солей *Zn* (например, при употреблении кислых фруктовых соков, упакованных в гальванизированные стальные контейнеры) может приводить к острым кишечным отравлениям, сопровождающимся тошнотой. Хронического отравления цинком не описано, но оно может иметь клиническое значение, если будет сопровождаться дефицитом *Cu* или *Ca* и *P*. Токсические реакции возможны также в случаях, когда в организм одновременно поступает избыток  $Zn^{2+}$  и токсичного *Cd*.

**Кадмий (Cd)** — мягкий ковкий металл серебристого цвета, вызывает отравление, повреждающее ткань печени и почек, приводя к выраженной почечной недостаточности. Избыток *Cd* нарушает метаболизм металлов, особенно *Fe* и *Ca*, действие цинковых и иных металлоферментов, синтез ДНК; блокирует сульфгидрильные группы ферментов. *Cd* легко замещает другие металлы (главным образом,  $Fe^{2+}$  и  $Mo^{2+}$ ) в составе металлофлавопротеиновых комплексов. Длительная интоксикация проявляется в виде болезни «итай-итай», сопровождаемая остеопорозом с повышенной ломкостью костей.

**Ртуть (Hg)**. Ртуть представляет собой жидкий металл серебристого цвета. Она известна с древних времен, устойчива к действию воздуха и воды, не реагирует с кислотами и щелочами. Природным источником ртути служат киноварь и другие сернистые соединения. Металл токсичен во всех формах. В Южной Японии отравление этим металлом описано как «болезнь Минамото» (*меркуриализм*). Использование ртутных реагентов в терапии (например, бензоата для лечения сифилиса и гонореи), а также в качестве инсектицидов и фунгицидов привело к отравлениям тысяч людей. Поэтому ртутное загрязнение является общемировой проблемой (гл. 9).

## 1.7. Элементы с электронной конфигурацией $p$ (табл. 32)

Таблица 32

$p$ -Элементы

Период	Группа (все главные)					
	13	14	15	16	17	18
1						<i>He</i>
2	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>F</i>	<i>Ne</i>
3	<i>Al</i>	<i>Si</i>	<i>P</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>	<i>Ar</i>
4	<i>Ga</i>	<i>Ge</i>	<i>As</i>	<i>Se</i>	<i>Br</i>	<i>Kr</i>
5	<i>In</i>	<i>Sn</i>	<i>Sb</i>	<i>Te</i>	<i>I</i>	<i>Xe</i>
6	<i>Tl</i>	<i>Pb</i>	<i>Bi</i>	<i>Po</i>	<i>At</i>	<i>Rn</i>

### 1.7.1. 13 группа (3A подгруппа) (главная группа)

В 13 группу входят *B*, *Al*, *Ga*, *In*, *Tl* (табл. 33 и 34). Начиная с этой группы и заканчивая группой 17, все элементы по электронной конфигурации основного состояния являются  $p$ -элементами. Первый элемент из этой группы относится к полуметаллам, остальные — металлы. Они проявляют устойчивую степень окисления +3. В физиологических условиях образуют гидратированный ион  $M(H_2O)_6^{3+}$  октаэдрической конфигурации.

**Бор (*B*)** — по свойствам связан диагональным соотношением с *Si*. Неметаллические свойства *B* обусловлены сравнительно небольшим размером атома и высокой энергией ионизации. Элементный *B* и его соединения широко используют в атомной и ракетной технике, электронике, металлургии, металлообработке, химической промышленности. Играет важную роль в обмене кальция. Поэтому «буру», или борную кислоту, часто вносят в почвы с низким содержанием *B* в качестве удобрения. Фруктоборат *Ca* в присутствии витамина  $D_3$  («бора-бора») стимулирует восстановление костных и хрящевых тканей в суставах при артритах, артрозах, остеопорозе и остеохондрозе.

Борная кислота является слабым дезинфицирующим средством, ее применяют в виде глазных капель. Она быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, и также быстро выводится из организма на 90%; однако при длительном поступлении частично превращается в борат. Молекула борной кислоты имеет стабильную тетраэдрическую структуру, образованную

Таблица 33

Некоторые физические и химические свойства металлов 13 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
B	Бор Boron [от арабск. <i>buqaq</i> ]	5	10,81	$[\text{He}]2s^2 2p^1$	$B^{3+}$ 23, атомный 83,1, ковалентный 88	$^{10}\text{B}$ (19,9) $^{11}\text{B}^*$ (80,1)
Al	Алюминий Aluminium [от лат. <i>alumen</i> – квасцы]	13	26,98	$[\text{Ne}]3s^2 3p^1$	$Al^{3+}$ 57, атомный 143,1, ковалентный 125	$^{27}\text{Al}^*$ (100)
Ga	Галлий Gallium [от лат. <i>Gallia</i> – Франция]	31	69,723	$[\text{Ar}]3d^{10} 4s^2 4p^1$	$Ga^+$ 113, $Ga^{3+}$ 62, атомный 122,1, ковалентный 125	$^{69}\text{Ga}^*$ (60,11) $^{71}\text{Ga}^*$ (39,89)
In	Индий Indium [назван по линии индиго в спектре]	49	114,82	$[\text{Kr}]4d^{10} 5s^2 5p^1$	$In^+$ 132, $In^{3+}$ 92, атомный 162,6, ковалентный 150	$^{113}\text{In}^*$ (4,3) $^{115}\text{In}^*$ (95,7)
Tl	Таллий Thallium [от греч. <i>thallos</i> – зеленый]	81	204,383	$[\text{Xe}]4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^1$	$Tl^+$ 149, $Tl^{3+}$ 105, атомный 170,4, ковалентный 155	$^{203}\text{Tl}^*$ (29,52) $^{207}\text{Tl}^*$ (70,48) $^{208}\text{Tl}$ (следы)

Таблица 34

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 13 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
B	$1 \times 10^{-3}$	$4,41 \times 10^{-4}$	нд	$(1,1-3,3) \times 10^{-1}$	$(0,33-1) \times 10^{-1}$	0,13	ТД – 4 г, ЛД – нд
Al	8,2	$(5,2-9,7) \times 10^{-5}$	61 мг	$(4-27) \times 10^{-1}$	$(7-28) \times 10^{-1}$	0,39	ТД – 5 г, ЛД – нд
Ga	$18 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-9}$	нд	нд	$14 \times 10^{-1}$	<0,08	Малотоксичен, ЛД – нд
In	$49 \times 10^7$	$1 \times 10^{-11}$	нд	нд	$0,015 \times 10^{-4}$	нд	ТД – 30 мг, ЛД – >200 мг
Tl	$6 \times 10^{-3}$	$14 \times 10^{-10}$	нд	$2 \times 10^7$	$7 \times 10^{-6}$	0,00048	ТД – нд, ЛД – 600 мг

нд = нет данных

гидроксильными группами. Эта структура аналогична нестабильным интермедиатам, образующимся при гидролизе пептидной связи, поэтому борная кислота ингибирует *пептидазы*. Кроме того, борная кислота действует синергически с токсичными металлами, усиливая их действие.

Хотя *B* образует 3-валентные соединения, в действительности ионов  $B^{3+}$  не существует. Этим объясняется полуметаллическая природа элемента.

**Алюминий (Al)** — связан диагональным соотношением с *Be*. Алюминий — наиболее широко распространенный в земной коре металл, и третий после  $O_2$  и *Si* по распространенности химический элемент. От взаимодействия с воздухом и водой металл защищен оксидной пленкой. Алюминий чрезвычайно широко применяется в виде сплавов в авиа- и автостроении, строительной промышленности, для изготовления контейнеров, фольги, банок и др.

А.П. Авцын и др. (1991) относят *Al* к токсическим элементам. Он «недружелюбен» ко всем формам жизни. Широкое распространение алюминия в результате промышленного развития человечества чревато неблагоприятными последствиями для жизни на земле. Вероятно, механизм вовлечения *Al* в биохимические реакции связан с его способностью легко формировать гидроксилалюмосиликаты с имеющимися во всех биологических средах слабыми кремниевыми кислотами и силилиевыми ионами.

**Галлий (Ga)** — в соединениях с *P, As, Sb* обладает свойствами полупроводника, используется в светодиодах и производстве микроволнового оборудования. В медицине радиоактивные изотопы применяют в диагностике рака. Металл быстро накапливается в костной ткани, почках, печени и селезенке. Его считают слаботоксичным.

Химические и физические свойства *Al, Ga, In* (в частности, размер атомов и ионов), характер превращений в организме и вызываемые ими физиологические реакции сходны. Радиус ионов  $Al^{3+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $In^{3+}$  равен, соответственно, 57, 62, 92 пм, а  $Fe^{3+}$  — 67 пм. Это объясняет вытеснение ионами *Ga* ионов *Fe* из молекулы трансферрина. Поскольку константа устойчивости комплексов у металлов 13 группы выше, чем у *Fe*, в высоких дозах *Al* и *Ga* могут снижать транспорт *Fe* и вызывать развитие железодефицитной анемии.

Орган-мишень для солей этих элементов — ЦНС, где они повреждают холинэргический механизм передачи нервного импульса и индуцируют дегенеративные изменения нервных волокон. Кроме того, они нарушают обмен фосфора и вызывают гипогликемию. Ингибирование холинэстеразы может быть снято ионами  $Ca^{2+}$ , но не  $Mg^{2+}$ .

**Индий (In)** — его легкоплавкие сплавы используют в предохранительных устройствах электрических систем. Полупроводники на основе соединений с *As* и *Sb* применяют в транзисторах, термисторах и пр. По биологическим свойствам *In* сходен с описанными выше металлами этой группы, но отличается от них устойчивой степенью окисления +1.

**Таллий (Tl)** — очень токсичный металл; иногда его называют «химическим СПИДом». Ранее его применяли для лечения туберкулёза, но из-за токсичности широкого применения не получил; используется в специальных стеклах; ранее его применяли в сельском хозяйстве в качестве крысиного яда  $Tl_2SO_4$  и фунгицида  $Tl_2CO_3$ . Подробнее см. гл. 9.

### 1.7.2. 14 группа (4A подгруппа) (главная группа)

В 14 группу входят *C, Si, Ge, Sn, Pb* (табл. 35 и 36). Как и элементы 3A подгруппы, это *p*-элементы со сходной электронной конфигурацией внешней оболочки —  $s^2p^2$ . При перемещении вниз по группе атомный радиус возрастает, вызывая ослабление связи между атомами. Из-за усиливающейся делокализации электронов внешних атомных оболочек в этом же направлении возрастает электропроводность, поэтому свойства элементов изменяются от неметаллических к металлическим. Углерод (*C*) в форме алмаза является изолятором (диэлектриком), *Si* и *Ge* — полуметаллы, *Sn* и *Pb* — металлы и хорошие проводники.

Все элементы этой группы образуют соединения со степенью окисления +4. Устойчивость этих соединений уменьшается при перемещении к нижней части группы, тогда как у двухвалентных соединений она, наоборот, при таком перемещении возрастает. Все элементы, кроме *Si*, образуют также соединения с валентностью +2, что обусловлено «эффектом инертной пары»: втягиванием пары внешних *s*-электронов во внутреннюю электронную оболочку вследствие худшего экранирования внешних электронов *d*- и *f*-электронами по сравнению с *s*- и *p*-электронами внутренних оболочек у крупных атомов нижних членов группы.

Свойства элементов этой группы позволили использовать их в качестве противоводорослевых покрытий (ПП) судов. В первых таких покрытиях использовали *Pb*, затем стали применять *Sn* (в виде бис-трибутилового оловоорганического радикала, связанного с углеродным полимером). Из экологических соображений в 1989 г. использование в ПП этих, а также других токсичных металлов (*Hg, Cd, As*) запретили, заменив на ПП на основе кремнийорганических полимеров.

**Углерод (C)** — отличается от всех других элементов так называемой *катенацией*, то есть способностью образовывать соединения, в которых его атомы связаны друг с другом в длинные цепи или кольца. Это свойство объясняет образование миллионов соединений, называемых *органическими*, которым посвящен отдельный раздел химии — *органическая химия*.

Таблица 35

Некоторые физические и химические свойства металлов 14 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
C	Углерод Carbon [от лат. carbo – уголь]	6	12,0111	[He]2s <sup>2</sup> 2p <sup>2</sup>	ковалентный 77 при двойной связи 67, при тройной связи 60	<sup>12</sup> C (98,9) <sup>13</sup> C* (1,1) <sup>14</sup> C (следы)
Si	Кремний Silicon [от лат. silicis – кремьень]	14	28,086	[Ne]3s <sup>2</sup> 3p <sup>2</sup>	Si <sup>4+</sup> 26, атомный 117, ковалентный 117 Si <sup>4+</sup> 271	<sup>28</sup> Si (92,23) <sup>29</sup> Si* (4,67) <sup>30</sup> Si (3,1)
Ge	Германий Germanium [от лат. Germania – Германия]	32	72,61	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup> 4p <sup>2</sup>	Ge <sup>2+</sup> 90, атомный 122,5, ковалентный 122 Ge <sup>4+</sup> 272	<sup>70</sup> Ge (20,5) <sup>72</sup> Ge (27,4) <sup>73</sup> Ge* (7,8) <sup>74</sup> Ge (36,5) <sup>76</sup> Ge (7,8)
Sn	Олово Tin [от англо-сакс. tin, лат. stannum]	50	118,71	[Kr]4d <sup>10</sup> 5s <sup>2</sup> 5p <sup>2</sup>	Sn <sup>2+</sup> 93, Sn <sup>4+</sup> 74, атомный 140,5, ковалентный 140 Sn <sup>4+</sup> 294	<sup>112</sup> Sn (0,97) <sup>114</sup> Sn (0,65) <sup>115</sup> Sn* (0,36) <sup>116</sup> Sn (14,53) <sup>117</sup> Sn* (7,68) <sup>118</sup> Sn (24,22) <sup>119</sup> Sn* (8,58) <sup>120</sup> Sn (32,59) <sup>122</sup> Sn (4,63) <sup>124</sup> Sn (5,79)
Pb	Свинец Lead [от англо-сакс. lead, лат. plumbum]	82	207,2	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup> 6s <sup>2</sup> 6p <sup>2</sup>	Pb <sup>2+</sup> 132, Pb <sup>4+</sup> 84, атомный 175, ковалентный 154 Pb <sup>4+</sup> 215	<sup>204</sup> Pb (1,4) <sup>206</sup> Pb (24,1) <sup>207</sup> Pb* (22,1) <sup>208</sup> Pb (52,4)

Способность углерода к катенации объясняется несколькими особенностями:

Во-первых, *прочностью* связи C – C. Так, средняя энтальпия этой связи составляет около 350 кДж/моль, тогда как энтальпия связи Si – Si – только 226 кДж/моль.

Во-вторых, уникальной способностью атомов углерода к *гибридизации*: образованию 4 sp<sup>3</sup>-орбиталей с тетраэдрической ориентацией (обеспечивающих формирование простых ковалентных связей), или 3 sp<sup>2</sup>-орбиталей, ориентированных в одной плоскости (обеспечивающих образование двойных связей), или 2 sp-орбиталей с линейной ориентацией (обеспечивающих образование тройных связей).

Таким образом, углерод может образовывать 3 типа координационного окружения: *линейную* у двух- и трехатомных молекул, когда КЧ элемента

Таблица 36

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 14 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
C	$4,8 \times 10^{-2}$	$(23-28) \times 10^{-4}$	16 кг	36	67	0,13	обычно нетоксичен, но в виде СО и цианидов CN очень токсичен
Si	27,7	$(0,03-4,09) \times 10^{-4}$	нд	$17 \times 10^{-4}$	$(1-2) \times 10^{-2}$	3,9	Нетоксичен
Ge	$18 \times 10^{-3}$	$(0,07-7) \times 10^{-10}$	нд	нд	$14 \times 10^{-6}$	0,44	Нетоксичен
Sn	$2,2 \times 10^{-4}$	$(2,3-8,8) \times 10^{-10}$	нд	$1,4 \times 10^{-4}$	$(0,33-2,4) \times 10^{-4}$	0,38	ТД 2 г, ЛД нд, некоторые оловоорганич. соединения очень токсичны
Pb	$14 \times 10^{-4}$	$(1-4) \times 10^{-9}$	120 мг	$(3,6-30) \times 10^{-4}$	$(0,23-3,3) \times 10^{-4}$	0,21	ТД 1 мг, ЛД 10 г

нд = нет данных

равно 2, *плоскотреугольную* у молекул графита, фуллеренов, алкенов, карбопильных соединений, бензольного кольца, когда КЧ равно 3, и *тетраэдрическую* у алканов и их производных с КЧ = 4.

В природе углерод встречается в виде аллотропных, то есть различных структурных форм (графит, алмаз, фуллерены), а также в виде известняка и углеводородного сырья (угля, нефти и газа). Используется в виде кокса при выплавке стали, сажи в полиграфии, активированного угля при очистке воды, сахара и т.п.

В 2010 г. присуждена Нобелевская премия по физике за изучение уникальной формы *C – графена*. Лауреатам – выходцам из России – А. Гейму и К. Новосёлову удалось получить этот материал из графита. Он представляет собой двумерный кристалл, то есть похож на сетку из атомов *C толщиной в один атом, волнообразной структуры*, что обеспечивает устойчивость кристалла. Его свойства очень многообещающие: он является самым тонким прозрачным материалом из всех ныне известных, притом чрезвычайно прочным (примерно в 200 раз прочнее стали), обладает электро- и теплопроводностью. При комнатной температуре его электрическое сопротивление самое минимальное среди всех известных проводников. В недалёком будущем на основе графена будут созданы сверхскоростные компьютеры, плоскочастотные

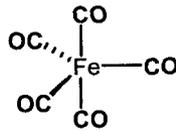


Рис. 14. Структура пентакарбонила  $Fe$

экраны и солнечные батареи, а также чувствительные газовые детекторы, реагирующие на несколько молекул газа. Не исключены и другие сферы его использования.

В форме оксида ( $CO$ ) и цианидов ( $CN^-$ ) углерод очень токсичен, поскольку нарушает процессы дыхания. Механизмы биологического действия у этих соединений разные. Цианид ингибирует дыхательный фермент *цитохром-оксидазу*, быстро связываясь с  $Cu$  — активным центром фермента, блокируя электронный поток на конечном участке дыхательной цепи.  $CO$ , будучи основанием Льюиса, связывается с атомом  $Fe$  в молекуле гемоглобина прочнее, чем  $O_2$ , образуя *карбонилгемоглобин*, лишенный способности связывать и переносить  $O_2$ . Способность  $CO$  образовывать координационные связи с  $d$ -металлами в низких степенях окисления приводит к образованию многообразных карбонильных соединений. Например,  $Fe$  в очень ядовитом веществе — пентакарбониле  $Fe(CO)_5$  — имеет нулевую степень окисления, а в комплексе  $[Fe(CO)_4]^{2-}$  — степень окисления -2 (рис. 14).

Стабилизация атома металла в низкой степени окисления в комплексах с  $CO$  объясняется способностью углерода выступать благодаря структуре низко расположенных  $p^*$ -орбиталей в роли *акцепторного лиганда*. Эти орбитали перекрываются с занятыми орбиталями металла, образуя координационную  $p$ -связь, в которой металл выступает *донором* электронов. Это одно из немногих исключений из общего правила образования КС, где акцептором электронов является металл.

Нет смысла описывать свойства углерода более подробно, поскольку при многоэлементном анализе его, как правило, не только не определяют, но и считают его примесь в образце нежелательной и подлежащей максимальному удалению при пробоподготовке. При оптическом эмиссионном анализе он даёт очень широкий спектр, повышая шумовой фон и снижая тем самым предел чувствительности обнаружения определяемых элементов. При масс-спектрометрии органические молекулы образуют большое количество осколков молекул с разной молекулярной массой, дающих значительные

помехи при анализе. Поэтому в подавляющем большинстве случаев все углеродсодержащие вещества при пробоподготовке удаляют.

**Кремний (Si)** — полуметалл. При восстановлении кремнезема ( $SiO_2$ ) углеродом образуется черный аморфный Si. Кристаллы Si высокой чистоты напоминают серо-голубой металл. Кремний применяют в полупроводниках, сплавах и полимерах. Он важен для некоторых форм жизни, например, для построения оболочек у диатомовых водорослей; возможно, имеет значение и для организма человека. Некоторые силикаты канцерогенны, некоторые вызывают силикоз.

Во всех соединениях Si четырехвалентен, образует химические связи ковалентного характера. Наиболее распространен диоксид  $SiO_2$ . Несмотря на химическую инертность и нерастворимость в воде, при попадании в организм может образовывать кремниевые кислоты и кремнийорганические соединения с неявно выраженными биологическими свойствами. Токсичность  $SiO_2$  зависит от дисперсности частиц: чем они мельче, тем токсичнее, хотя корреляции между растворимостью различных форм  $SiO_2$  и силикогенностью не наблюдается. Связь токсичности кремниевых кислот именно с Si доказывает полная инертность пыли алмаза той же дисперсности.

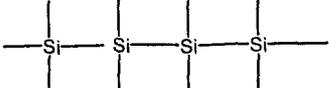
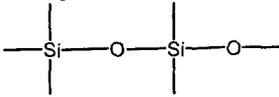
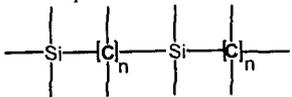
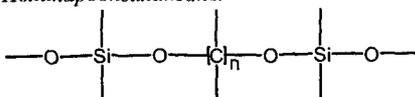
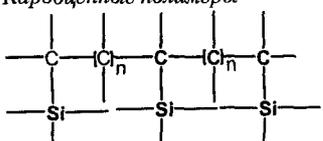
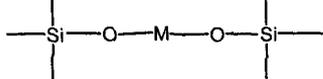
В последнее время отмечено, что в биосредах кремниевые кислоты участвуют в формировании *гидроксилалюмосиликатов*, причем это явление нельзя объяснить ни связью Si-C, ни связью Si-O-C. По мере расширения промышленного использования Al и его соединений посредством алюмосиликатов Al все шире вовлекается во множество биохимических реакций. В частности, функциональные кислород- и фторсодержащие группы легко образуют высокоустойчивые комплексные соединения с Al, извращая их метаболизм.

Наиболее изучены среди кремнийорганических соединений *силиконы* — полимеры, скелет молекулы которых состоит из чередующихся связанных между собой атомов Si и  $O_2$ . К атомам Si в силиконах присоединены алкильные или арильные группы. Наличие Si в кремнийорганических соединениях кардинально меняет свойства веществ, когда они его не содержат. Например, обычные полисахариды можно выделить и очистить с помощью крепкого этанола, который осаждает полисахарид из раствора. Кремнийсодержащие углеводы, напротив, не осаждаются даже в 90% этаноле. Классификация кремнийорганических соединений представлена в табл. 37.

Наиболее вероятным механизмом развития *силикоза* считают разрушение фагоцитов, захвативших частицы  $SiO_2$ . При взаимодействии с лизосомами кремниевые частицы разрушают лизосомы и саму клетку-фагоцит, вызывая

Таблица 37

## Кремнийорганические полимеры

Группа	Название и структура	Примечание
1	<p><i>Полиорганосиланы</i></p> 	Состоят только из Si. Энергия связи у углеродной цепи C – C равна 58,6, а у Si – Si 42,5 ккал/моль, и поэтому полиорганосиланы неустойчивы.
2	<p><i>Полиорганосилаксаны</i></p> 	Энергия связи Si – O 89,3 ккал/моль. Поэтому эти полимеры прочны, устойчивы к температуре и окислительной деструкции. Этот класс полимеров очень разнообразен по строению. Линейные полисилаксаны широко применяют как синтетические эластичные и термостойкие каучуки.
3	<p><i>Поликарбоксиланы</i></p> 	В основной цепи атомы Si разделены цепочками из углеродных атомов.
4	<p><i>Поликарбоксилаксаны</i></p> 	В основной цепи имеются силоксановые группы, разделенные углеродными цепочками.
5	<p><i>Карбоцепные полимеры</i></p> 	Основная цепь состоит из атомов C, а атомы Si содержатся в боковых группах или ответвлениях.
6	<p><i>Полиорганометаллсилоксаны</i></p> 	Макромолекулярные цепи включают атомы Si, O и металлов, где M = Al, Ti, Sb, Sn, B.

выделение ферментов и осколков молекул органелл. Они взаимодействуют с другими фагоцитами, то есть запускается цепной процесс гибели фагоцитов. Если в клетке имеется некоторое количество кремниевых кислот, этот процесс ускоряется. Скопление погибших макрофагов инициирует выработку в окружающих фибробластах коллагена, вследствие чего в очаге развивается склероз.

Коллоидная кремниевая кислота является мощным гемолитиком, изменяет соотношение сывороточных белков, ингибирует ряд дыхательных и тканевых ферментов, нарушает метаболизм многих веществ, в том числе фосфора. В последнее время большое внимание уделяют *силициевым ионам* ( $R_3Si^+$ ). В них проявляется уникальная способность атома Si расширять свою координационную сферу, в виде повышения его электрофильности. Он

взаимодействует с любыми нуклеофилами, включая ионы противоположного заряда (в том числе и реакционноспособные промежуточные метаболические продукты) и молекулы растворителя. Поэтому в конденсированных фазах они становятся «неуловимыми» и выявить их оказывается сложно (Кочина с соавт., 2006).

Кремнийорганические полимеры (КОП) вначале применяли в качестве противоводородослевых самополирующихся покрытий корпуса судов (Цукерман, Рухадзе, 1996). Однако затем были предложены разнообразные способы применения КОП в других отраслях народного хозяйства, в частности, в медицине в качестве прочных протезов костей.

**Германий (Ge)** — амфотерный полуметалл; при сверхвысокой чистоте выглядит как хрупкие кристаллы серебристо-белого цвета. Применяется в полупроводниках, сплавах и специальных стеклах для инфракрасной оптики. Считается биологическим стимулятором. В соединениях проявляет степень окисления +2 и +4.

Всасывание двуокиси и галогенидов *Ge* в кишечнике слабое, но в виде германатов  $M_2GeO_4$  несколько улучшается. С белками плазмы германий не связывается, и распределяется между эритроцитами и плазмой в соотношении примерно 2:1. Быстро (время полувыведения около 36 ч) выводится из организма. В целом малотоксичен.

**Олово (Sn)** — мягкий, пластичный металл. Используется в смазках, сплавах, припое, как добавка к полимерам, в составе красок для противорастворяющихся покрытий, в составе высокоядовитых для низших растений и животных летучих оловоорганических соединений. В виде неорганических соединений нетоксичен.

Имеет два *энантиотропа*, «серое» (б) и «белое» (в) олово, то есть разные аллотропные формы, устойчивые в определенном диапазоне условий. Температура перехода между этими формами при давлении 1 атм. равна 286,2°K (13,2°С). Белое олово имеет искаженную структуру серой модификации с КЧ = 6 и плотностью 7,31 г/см<sup>3</sup>. Оно стабильно в обычных условиях, а при пониженной температуре медленно преобразуется в форму, имеющую алмазоподобную структуру с КЧ = 4 и плотностью 5,75 г/см<sup>3</sup>. Подобное изменение плотности металла в зависимости от температуры среды встречается крайне редко и может вызывать драматические последствия. Например, в условиях холодных зим разрушались оловянные пуговицы на мундирах солдат, а в 1851 г. в церкви г. Зейца оловянные трубы органа превратились в порошок.

В организме откладывается в печени, почках, костях, мышцах. При отравлении оловом снижается эритропоэз, что проявляется уменьшением показа-

телей гематокрита, гемоглобина и числа эритроцитов. Отмечено также ингибирование *дегидратазы 5-аминолевулината*, одного из ферментов цепи биосинтеза гема, а также печеночных ферментов *глутатионредуктазы* и *дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата, лактата* и *сукцината*. По-видимому, *Sn* выводится из организма в составе комплексов с *SH*-содержащими субстратами.

**Свинец (Pb)** — мягкий, ковкий, пластичный металл. Во влажном воздухе покрывается оксидной пленкой, устойчив к действию кислорода и воды. Используется в аккумуляторах, производстве кабелей, красок, стекла, смазок, бензина и средств защиты от радиации. Является токсичным металлом 1 группы опасности, так как накапливается в организме в костной ткани с нарушением функции почек и сердечнососудистой системы. В развитых странах его содержание контролируется при обязательной диспансеризации населения. Вызывает разнообразные заболевания (гл. 9).

### 1.7.3. 15 группа (5A подгруппа) — пникогены (главная группа)

(Эту группу предложено называть «пникогенами», хотя термин пока не общепринят)

В 15 группу входят *N, P, As, Sb, Bi* (табл. 38 и 39) — элементы с электронной конфигурацией внешней оболочки  $s^2p^3$ . Атомы всех элементов этой группы содержат по 5 валентных электронов при высшей степени окисления +5. Относительная электроотрицательность и энергия ионизации по мере увеличения атомного номера снижаются обратно пропорционально увеличению атомных радиусов.

Первые 2 элемента — неметаллы. У *As* и *Sb* появляются металлические свойства, хотя *As* считают полуметаллом, а *Bi* — металлом с небольшой электропроводностью. Соединения трех последних элементов группы токсичны.

Азот и фосфор содержатся в организме человека в большом количестве: *N* составляет в среднем 3%, а *P* — 1,1% массы тела. И *N*, и *P* в соединениях проявляют степени окисления от +5 до -3, что объясняет их участие в разнообразных типичных окислительно-восстановительных реакциях. Атомы обоих элементов способны присоединять по 3 электрона, заполняя тем самым внешнюю *p*-подоболочку с образованием нитрид-иона  $N^{3-}$  и фосфид-иона  $P^{3-}$ . Оба элемента проявляют тенденцию к образованию ковалентных соединений. При этом их атомы образуют по четыре гибридные  $sp^3$ -орбитали с тетраэдрической ориентацией. На трех из них находится по одному электрону, а на четвертой — неподеленная пара электронов (рис. 15).

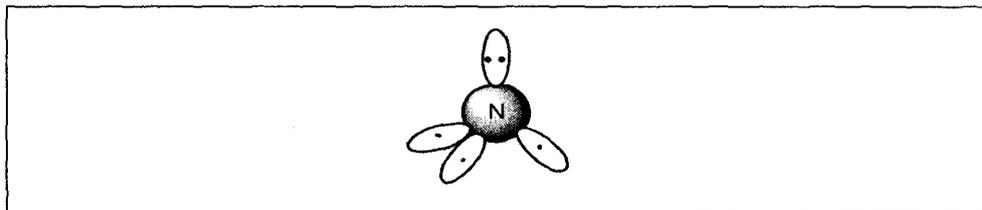
Рис. 15. Четыре  $sp^3$ -гибридные орбитали атома азота

Таблица 38

Некоторые физические и химические свойства металлов 15 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
N	Азот Nitrogen [от греч. nitron genes – образующий селитру]	7	14,007	$[\text{He}]2s^2 2p^3$	атомный 71, ковалентный (простая связь) 70	$^{14}\text{N}$ (99,63) $^{15}\text{N}^*$ (0,37)
P	Фосфор Phosphorus [от греч. phosphoros – несущий свет]	15	30,974	$[\text{Ne}]3s^2 3p^3$	$P^{3+}$ 44, атомный 93 (белый) и 115 (красный), ковалентный 110 $P^+$ 212	$^{31}\text{P}^*$ (100)
As	Мышьяк Arsenic [от греч. arsenikon – желтый пигмент]	33	74,922	$[\text{Ar}]3d^{10} 4s^2 4p^3$	$As^{3+}$ 69, $As^{5+}$ 46, атомный 125, ковалентный 121	$^{75}\text{As}^*$ (100)
Sb	Сурьма Antimony [от греч. anti+monos – не единственный, лат. stibium]	51	121,75	$[\text{Kr}]4d^{10} 5s^2 5p^3$	$Sb^{3+}$ 89, $Sb^{5+}$ 62, атомный 182, ковалентный 141 $Sb^{2+}$ 245	$^{121}\text{Sb}^*$ (57,3) $^{123}\text{Sb}^*$ (42,7)
Bi	Висмут Bismuth [от нем. Bisemutum]	83	208,98	$[\text{Xe}]4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$	$Bi^{3+}$ 96, $Bi^{5+}$ 74, атомный 155, ковалентный 152	$^{209}\text{Bi}^*$ (100)

Единичные электроны при образовании ковалентных связей обобществляются с электронами других атомов, а неподеленная пара электронов используется для образования координационной (донорно-акцепторной) связи. Примером может служить ион аммония  $\text{NH}_4^+$ . При его образовании неподеленная пара электронов азота перекрывается с вакантной  $s$ -орбиталью иона водорода. То же происходит при образовании координационных связей с металлами, в которых этот ион входит в состав функциональных групп.

Таблица 39

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 15 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
N	$25 \times 10^{-4}$	$(2,7-5,4) \times 10^{-3}$	1,8 кг	4,3	7,2	нд	Некоторые соединения токсичны
P	0,1	$(0,15-8,4) \times 10^{-6}$	780 г	6,7-7,1	0,3-0,85	345	ТД фосфаты нетоксичны, ЛД 60 мг P <sub>i</sub>
As	$1,5 \times 10^{-4}$	$(1,45-1,75) \times 10^{-7}$	18 мг	$(0,08-1,6) \times 10^{-4}$	$(0,09-6,5) \times 10^{-5}$	0,0017-0,09	ТД 5-50 мг, ЛД 50-340 мг
Sb	$2 \times 10^{-5}$	$0,3 \times 10^{-7}$	нд	$(0,1-6) \times 10^{-5}$	$(0,42-19,1) \times 10^{-6}$	0,0033	ТД 100 мг, ЛД нд
Bi	$4,8 \times 10^{-6}$	$(0,4-5,1) \times 10^{-12}$	нд	$< 2 \times 10^{-5}$	$3,2 \times 10^{-6}$	0,016	ТД нд, ЛД нд

нд = нет данных

Отличием *P* от *N* является способность *P* образовывать 5 ковалентных связей в результате перехода электрона с 3s-орбитали на одну из 3d-орбиталей. Поэтому *P* образует ковалентные связи легче, чем *N*. Из-за отсутствия 2d-орбиталей атом *N* такой способностью не обладает. Реакционная способность атомов *N* сравнительно низкая, несмотря на высокую электроотрицательность (3 единицы по шкале Л. Полинга. Для сравнения: у *O* она равна 3,5, у *F* — 4, у остальных элементов — ниже 3). Причина в том, что двухатомные молекулы азота неполярны, а тройная связь между атомами имеет очень высокую прочность (энтальпия связи равна 944 мДж/моль). В итоге по сравнению с *P* азот легче образует ионные и координационные связи.

**Азот (*N*)** — в природе представлен в основном в виде бесцветного газа, не имеющего запаха ( $N_2$ ). Он на 78% составляет атмосферу Земли, и может быть получен в чистом виде при сжижении и фракционной перегонке воздуха. При комнатной температуре практически не реакционноспособен. Содержится в огромном количестве органических и во многих неорганических веществах. Азот используют во многих отраслях промышленности: при производстве кислот, удобрений, пластмасс, взрывчатых веществ.

Благодаря наличию азота в органических аминах ( $RNH_2$ ,  $R_2NH$  или  $R_3N$ , где *R* — органический радикал), в частности, в белках, он имеет исключительно

большое значение в метаболизме. Участвует в образовании комплексов с ионами металлов, легко отдавая им электроны. Образующиеся комплексные соединения (КС) из-за разных констант устойчивости могут участвовать в перераспределении ионов металлов в окружающих биолигандах. Благодаря этому азот играет центральную роль в лекарственных патологиях, главным образом путем индукции выделения гистамина и подобных медиаторов аллергии.

**Фосфор (P)** проявляет *монотропию*, то есть существует в трех кристаллических формах, одна из которых устойчива («красный» фосфор), а две другие («белый» и «черный» фосфор) метастабильны (неустойчивы). При атмосферном давлении красный P устойчив до температуры 690°K. Белый P существует при температуре менее 317°K и пониженном атмосферном давлении, а черный P — только при высоких давлениях, создаваемых техническими средствами.

В организме человека содержится главным образом в костях и зубах (до 90%) в виде апатита  $Ca(OH)_2 \cdot 3Ca_3(PO_4)_2$ . Остальная часть фосфора в виде макроэргических фосфатных связей участвует в образовании молекул АТФ, ферментов, НК и фосфолипидов, осуществляя практически все энергозависимые реакции обмена веществ. В виде моно- и дигидрофосфата ( $HPO_4^{2-}$  и  $H_2PO_4^-$ ) участвует в поддержании буферных свойств крови, ее кислотно-основного равновесия.

Несмотря на органогенность P, большинство его соединений (фосфин  $PH_3$ , белый фосфор  $P_4$ , фосфорноватистая кислота  $H_3PO_2$ , гипофосфит  $H_2PO_2^-$ , фосфористая кислота  $H_3PO_3$  и фосфиты  $H_2PO_3^-$ ,  $HPO_3^{2-}$ , оксид  $P_4O_6$ ) весьма токсичны, поскольку имеют высокий отрицательный редокс-потенциал. В организме они окисляются до устойчивых фосфатов, восстанавливая связанные с ними молекулы. Некоторые восстановленные таким образом молекулы гидролизуются, снижая рН среды, что усугубляет негативные последствия для жизнедеятельности.

**Мышьяк (As)** — полуметалл, существует в нескольких аллотропных модификациях. Применяется в сплавах, полупроводниках, пестицидах, стеклах, составах для пропитки древесины. В последнее время все шире применяется в производстве электронных схем, вытесняя кремниевую технологию.

As относят к числу наиболее сильных и опасных ядов. В присутствии кислорода он быстро образует очень ядовитый мышьяковистый ангидрид (оксид)  $As_2O_3$ . Его летальная доза составляет 1 мг/кг. При приеме внутрь As в высокой концентрации накапливается в желудке, кишечнике, печени,

почках и поджелудочной железе. При хроническом отравлении постепенно накапливается в коже, волосах и ногтях. As входит в состав боевых отравляющих веществ (люизит), а также в состав пестицидов, используемых для обработки садовых культур и винограда и (в виде моно- и диметиларсенатов) для предохранения от порчи деревянных изделий. В медицине соединения As используют около 2 тысяч лет.

В природе As встречается как в свободном виде, так и в виде арсенидов и арсеносульфидов ТМ, например,  $FeSAs$ . В морской воде, в организме морских животных и в водорослях он содержится в виде арсенуглеводов и других органических производных в количествах до 5 частей на миллион ( $10^{-9}$  г). Чаще всего находится в виде менее токсичной V-валентной формы.

Из неорганических соединений наиболее токсичны *арсин*  $AsH_3$ , который в организме быстро восстанавливает биогенные соединения (в частности, гем), *оксид*  $As_2O_3$ , *мышьяковистая кислота*  $HAsO_2$  и ее соли — *арсениты* ( $KAsO_2$ ), проявляющие канцерогенные свойства, *мышьяковая кислота*  $H_3AsO_4$  и ее соли — одно-, двух-, трех-замещенные *арсенаты*. Последние, будучи аналогами фосфата, легко проникают в клетки по транспортным системам и разобщают процессы фосфорилирования и окисления.

As ингибирует различные тиолсодержащие ферменты. Отмечено взаимодействие арсенита с тиоловыми группами белков (глутатион, цистеин), липоевой кислоты, кофермента А. Поскольку липоевая кислота участвует в окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот (пировиноградной, кетоглутаровой и щавелевоуксусной), нарушается цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). Кроме того, As ингибирует *пируватдегидрогеназу*, которая в физиологических условиях дегидрирует пируват до ацетил-КоА и  $CO_2$ , обеспечивая включение углеводов в ЦТК. В результате нарушается синтез обязательных участников ЦТК — лимонной (цитрат) и щавелевоуксусной (оксалоацетат) кислот.

As известен также как ингибитор молибденсодержащих ферментов, в частности, *ксантиноксидазы*, катализирующей процесс распада пуринов до мочевой кислоты. По-видимому, при этом образуются соединения типа  $MoSAs=O$  и  $MoAs=O$ . Под действием мышьяка блокируются тиоловые группы *ДНК-полимеразы*, что приводит к остановке митоза. В целом соединения As, как неорганические, так и элементорганические, блокируют SH-группы различных ферментных систем, выводя их из процессов обмена. В нервной системе при отравлении мышьяком в первую очередь страдают аксоны нейронов, что приводит к периферической нейропатии и параличу конечностей.

As(III), связываясь с тиоловыми соединениями в печени, желчи и крови, окисляется до As(V), что можно рассматривать как механизм детоксикации. При детоксикации в ЖКТ отмечено метилирование арсената бактериальной флорой.

**Сурьма (Sb)** существует в нескольких аллотропных модификациях. Металлическая форма элемента твердая и хрупкая. Используется в сплавах для увеличения прочности, в аккумуляторах, подшипниках и пр.

В соединениях Sb имеет валентность  $-3$ ,  $+3$  и  $+5$ . Как и As, в малых количествах проявляет стимулирующее биологическое действие. По токсичности сурьму и мышьяк можно расположить в следующий ряд:  $Sb(V) < Sb(III) < As$ . При отравлении солями Sb элемент накапливается в скелете, почках и селезенке, взаимодействуя с SH-группами биомолекул. Sb(III) *in vitro* ингибирует сукцинат- и пируват-оксидазы, нарушая механизм клеточного дыхания. В ЖКТ соединения Sb всасываются слабо, поскольку из водорастворимых соединений быстро образуются нерастворимые оксохлориды  $SbOCl$ ,  $Sb_4O_5Cl_2$ . Всасывание в легких происходит быстрее, чем в ЖКТ.

При внутривенной инъекции радиоактивного элемента он в основном накапливается в печени, надпочечниках и сердце. Выделение Sb зависит от валентности: соединения Sb(V) выделяются главным образом через почки, а Sb(III) — с фекалиями. Стибин  $SbH_3$ , как и арсин, является гемолитическим ядом: он восстанавливает гемоглобин в метгемоглобин.

**Висмут (Bi)** — хрупкий, розоватого цвета металл с серебристым блеском. Устойчив к действию кислорода и воды. Применяется в сплавах, электронике, катализаторах, лекарственных и косметических средствах и красителях. В медицине прежде тартрат  $KBi$  применяли при лечении сифилиса, а оксосоли Bi и в настоящее время используют в качестве вяжущего средства при гастритах и язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

В виде металла и оксида  $Bi_2O_3$  биологически не активен. Соединения Bi считают токсичными, но из-за их низкой растворимости токсичность проявляется слабо. Как и As и Sb, висмут легко образует прочные связи с тиоловыми группами. Наиболее устойчивы соединения Bi(III). Висмутаты  $BiO^{3-}$  — сильные окислители,  $Bi_2O_5$  действует как окислитель по отношению к биоредуктантам, а висмутин  $BiH_3$  является восстановителем.

Растворимые в воде соли (тартрат  $KBi$ , цитрат Bi, тиогликолат  $NaBi$ ) легко всасываются в ЖКТ, после чего Bi в комплексе с белками плазмы распределяется во всех тканях, в первую очередь в почках и печени. Выделяется абсорбированный Bi в основном почками. В крови соли Bi гидролизуются с образованием нейтральных коллоидов, которые нарушают физическое

равновесие коллоидного состава тканей и могут вызвать коллоидокластический шок. Невсосавшиеся соли выделяются из ЖКТ с фекалиями в виде черного  $Bi_2S_3$ .

Отмеченное выше использование катионных солей в качестве вяжущего средства может быть небезопасным, поскольку кишечная микрофлора может восстанавливать  $Bi(NO_3)_3$  до нитрита, который после всасывания в кровь может вызывать метгемоглобинемию. Отмечено, что в присутствии  $Bi$  содержание в почках  $Zn$  и  $Cu$  увеличивается почти вдвое. При этом индуцируется синтез низкомолекулярных металлотioneинов (по механизму, аналогичному интоксикации  $Hg$  и  $Cd$ ). Эти белки имеют по 2 изоморфные формы в почках и в печени; а механизм связывания  $Bi$  аналогичен механизмам для  $Zn$  и  $Cu$ . Распределение элементов в крови отличается от распределения в почках. Показано, что при гастроэнтерологических заболеваниях прием препаратов  $(BiO)_2CO_3$  приводит к снижению активности *церулоплазмينا*, прямо пропорциональному концентрации  $Bi$ .

Имеется интересное наблюдение, что всасывание солей  $Bi$  происходит сходно с абсорбцией не остальных металлов группы 15, а  $Pb^{2+}$  и уранил-иона  $UO_2^+$ . Висмут, как и  $Pb$ , может выделяться из тканей при ацидозе:  $BiOCl + H_3O^+ > Bi^{3+} + Cl^- + H_2O$ .

#### 1.7.4. 16 группа (6A подгруппа) — халькогены (главная группа)

В 16 группу входят  $O, S, Se, Te, Po$  (табл. 40 и 41). Валентная оболочка элементов этой группы образована двумя электронами на  $s$ -орбитали и четырьмя — на  $p$ -орбитали ( $s^2p^4$ ). Слово «халькоген» происходит от двух греческих слов, означающих «медь» и «рожденный». Большинство медных руд состоит из соединений меди с кислородом и серой, а часть из них содержат также  $Se$  и  $Te$ . Важнейшие медные руды содержат соединения с серой, например, «халькозин» — сульфид меди(I)  $Cu_2S$ , «халькопирит» —  $CuFeS_2$ . Элементы, имеющие сродство к сере, называют *халькофилами*. К их числу относят  $Cu, Pb, Zn, Hg, As, Sb$ . Известны руды с этими металлами — «галенит» (свинцовый блеск  $PbS$ ), «сфалерит» (цинковая обманка  $ZnS$ ), «киноварь» ( $HgS$ ), «реальгар» ( $As_4S_4$ ), «стибнит» ( $Sb_2S_3$ ).

Как правило, элементы 16 группы образуют соединения, в которых они имеют степень окисления  $-2$ , в особенности в соединениях с  $H$  и реакционно-способными металлами. В окислах наиболее часто проявляют валентность  $+4$  и  $+6$ . Как  $p$ -элементы других групп, при перемещении к нижней

Таблица 40

Некоторые физические и химические свойства металлов 16 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
O	Кислород Oxygen [от греч. oxy genes – образующий кислоты]	8	15,999	[He]2s <sup>2</sup> 2p <sup>4</sup>	O <sup>+</sup> 22, ковалентный (простая связь) 66 O <sup>2-</sup> 132	<sup>16</sup> O (99,76) <sup>17</sup> O* (0,048) <sup>18</sup> O (0,2)
S	Сера Sulfur [санскрит. sulvere – сера, лат. Sulphurium]	16	32,066	[Ne]3s <sup>2</sup> 3p <sup>4</sup>	S <sup>4+</sup> 37, S <sup>6+</sup> 29, атомный 104(S <sub>8</sub> ) ковалентный 104	<sup>32</sup> S (95,02) <sup>33</sup> S* (0,75) <sup>34</sup> S (4,21) <sup>36</sup> S (0,02)
Se	Селен Selenium [от греч. Selene – Луна]	34	78,98	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup> 4p <sup>4</sup>	Se <sup>4+</sup> 69, атомный 215,2 (серый) ковалентный 117 Se <sup>2-</sup> 191	<sup>74</sup> Se (0,9) <sup>76</sup> Se (9,2) <sup>77</sup> Se* (7,6) <sup>78</sup> Se (23,7) <sup>80</sup> Se (49,8) <sup>82</sup> Se (8,8)
Te	Теллур Tellurium [от лат. tellus – земля]	52	127,60	[Kr]4d <sup>10</sup> 5s <sup>2</sup> 5p <sup>4</sup>	Te <sup>4+</sup> 97, Te <sup>6+</sup> 56, атомный 143,2, ковалентный 137 Sb <sup>2-</sup> 211	<sup>120</sup> Te (0,009) <sup>122</sup> Te (2,57) <sup>123</sup> Te* (0,89) <sup>124</sup> Te (4,76) <sup>125</sup> Te* (7,1) <sup>126</sup> Te (18,89) <sup>128</sup> Te (31,73) <sup>130</sup> Te (33,97)
Po	Полоний Polonium [в честь Польши]	84	(209)	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup> 6s <sup>2</sup> 6p <sup>4</sup>	Po <sup>4+</sup> 65, атомный 167, ковалентный 153 Po <sup>2-</sup> 230	<sup>210,211*, 216, 218</sup> Po (следы)

части группы обнаруживают постепенную смену неметаллических свойств на металлические: *O* и *S* – типичные неметаллы, *Se* и *Te* – полуметаллы, *Po* – металл (высокорadioактивный).

**Кислород (O)** – бесцветный газ, не имеющий запаха. Чрезвычайно реакционноспособен, образует окислы со всеми элементами, кроме благородных газов. В промышленности его используют при выплавке стали, резке металлов и в химических производствах. Кислородсодержащие соединения с *H*, *Si*, *Ca*, *Al*, *Fe* составляют 49% массы земной коры, 89% массы мирового океана и, в виде двухатомных молекул O<sub>2</sub>, 21% земной атмосферы. Входит в состав многих сотен тысяч соединений, необходим для жизни, поскольку участвует в процессах дыхания живых организмов. Является важнейшим фактором химической и биологической эволюции на Земле. Нарушение процессов ней-

Таблица 41

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов  
16 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
O	47,4	Входит в состав воды	43 кг	28,5	16,0	нд	нетоксичен в виде $O_2$ , токсичен в виде $O_3$
S	$2,6 \times 10^{-2}$	$8,7 \times 10^{-2}$	140 г	0,05–0,24	0,5–1,1	1800	нетоксичен
Se	$5 \times 10^{-6}$	$(0,15-1,8) \times 10^{-11}$	14 мг	$(1-9) \times 10^{-4}$	$(0,42-1,9) \times 10^{-4}$	0,171	ТД 5 мг, ЛД нд
Te	$5 \times 10^{-7}$	$(0,7-1,9) \times 10^{-11}$	нд	нд	$1,7 \times 10^{-6}$	0,0055 ?	ТД 0,25 мг, ЛД 2 г
Po	Следы в урановых рудах	Следы	нет	0	0	0	нд

нд = нет данных

трализации активных форм  $O_2$ , образующихся при метаболизме, как полагают, ускоряет процессы старения организма.

Кислород имеет высокую электроотрицательность (3,5 по соответствующей шкале), что обеспечивает сильные окислительные свойства. Реакции образования оксидов высокоэкзотермичны, и могут сопровождаться возгоранием соединяющегося с  $O_2$  элемента или образующегося соединения. Благодаря небольшому размеру атома в совокупности с высокой электроотрицательностью кислород способен стабилизировать атомы других элементов в состояниях с высокой степенью окисления, например, в  $Cl_2O_7^{2-}$  или в  $Cr_2O_7^{2-}$ . Оксиды металлических элементов обычно имеют основные свойства, а оксиды неметаллических — кислотные. Поэтому они могут соединяться друг с другом с образованием солей.

Существует классификация оксидов по составу: 1. *Нормальные оксиды* содержат связи только между элементом и кислородом, например,  $MgO$ ,  $SO_3$ ,  $SiO_2$ . 2. *Пероксиды* содержат связи не только между элементом и кислородом, но и между двумя атомами кислорода, например,  $Na_2O_2$  и  $H_2O_2$ . Пероксиды являются сильными окислителями. 3. *Смешанные оксиды* представляют собой смесь двух оксидов, например, тетраоксид трисвинца (красный сурик)  $Pb_3O_4$  — смесь двух частей  $PbO$  и одной части  $PbO_2$ .

Одним из аллотропов кислорода является трехатомный озон ( $O_3$ ), который в природе образуется в верхних слоях атмосферы под действием ультрафиолетового излучения Солнца или в электрических разрядах при грозах. В лабораторных условиях озон получают в озонаторах, пропуская  $O_2$  через слабый электрический разряд. В настоящее время озон используют для обеззараживания питьевой воды на водопроводных станциях, поскольку он является более сильным окислителем, чем обычный  $O_2$ . Озон при попадании в организм поражает легкие, образуя перекисные метаболиты.

$O_2$  обладает выраженным сродством к электрону (142 кДж/моль). Это обеспечивает высокую способность к образованию анионного супероксид-иона  $*O_2^-$ , который является радикалом с высокой реакционной способностью. Эти свойства супероксид-ионов обуславливают их высокую токсичность. Гипероксия и избыток озона инициируют гомолитическое (когда обобществленные электроны при разрыве связи распределяются поровну между двумя атомами) расщепление химических связей у биомолекул. При этом образуются радикалы с неспаренным электроном. Например, при реакции  $ROOH$  с  $O^{2-}$  образуются углеродпероксидный  $*ROO^-$  и водородпероксидный  $*HOO^-$  радикалы. Супероксид-ион активно реагирует с органическими веществами вида  $RH$ , особенно с имеющими непредельные связи. Образующиеся органические радикалы инициируют цепной процесс окисления органических веществ. Накопленные органические пероксиды в норме разрушаются *пероксидазами*, а также антиоксидантами — *токоферолом* (витамин Е) и тиоловыми соединениями (*глутатион, цистеин*).

В здоровом организме существует несколько уровней механизмов защиты от кислородных радикалов: *цитохромоксидазы* (почти не повреждаемые избытком кислорода), различные амины,  $\gamma$ -аминомасляная кислота и др.

**Сера (S)** — встречается в природе в самородном виде, а также в сульфидных рудах металлов (например, в пирите — «железный колчедан» —  $FeS_2$ , цинковой обманке  $ZnS$ , галените  $PbS$ ), в природном газе  $H_2S$ . Сера — ключевой элемент для химической промышленности. Имеет несколько аллотропных модификаций, наиболее устойчивы энантиотропы  $S_8$ . Они состоят из *ромбической лимонно-желтой  $\alpha$ -серы* и *моноклинной медово-желтой  $\beta$ -серы*. Среди других аллотропов известны *черенковая, аморфная, коллоидная и пластическая* сера. Морская вода содержит сульфат-ионы.

Атомы S имеют во внешней оболочке по 6 электронов и могут присоединять на свои полузаполненные Зр-орбитали еще по два электрона с образованием сульфидного иона  $S^{2-}$ . Атомы могут существовать в состояниях с ва-

лентностью  $-2$ ,  $+2$ ,  $+4$ ,  $+6$ . Известно несколько оксидов, из которых наиболее значимы два: диоксид  $SO_2$  и триоксид  $SO_3$ .

Диоксид серы — плотный бесцветный газ с резким удушливым запахом, легко растворяющийся в воде с образованием слабой сернистой кислоты. Применяется в целлюлозной промышленности, для отбеливания тканей, как антисептик для длительного хранения овощей и фруктов. В атмосфере, окисляясь до триоксида, вызывает образование кислотных дождей. Его окисление катализируют содержащиеся в атмосфере следовые количества железа и марганца.

Триоксид является мощным окислителем, обладает выраженными кислотными свойствами. Реагирует с водой экзотермически, образуя сильную серную кислоту. Насыщенный раствор  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  («английская соль») используют в медицине в качестве противовоспалительного средства.

Серя является одним из 6 органогенов ( $C, H, N, O, S, P$ ), составляющих основную массу органических молекул. Входит в состав биологических тканей всех живых существ в виде аминокислот цистеина, цистина и метионина. Как и фосфор, выполняет функцию переносчика функциональных групп и энергии. Наличие спаренных остатков цистеина обуславливает образование в белках дисульфидных связей ( $-S-S-$ ), определяющих их пространственное строение. Сульфгидрильные («тиольные») группы ( $-SH$ ) молекулы цистеина входят в состав активных центров многих ферментов.

$S$  легко отдает электроны атомам металлов, образуя координационные соединения с высокими константами устойчивости, например, в структурах с высоким содержанием кератина (волосы, ногти, перья, когти, копыта).

Три последних элемента 16 группы ( $Se, Te, Po$ ) образуют 6-валентные фториды, хотя процесс окисления затруднен, особенно у элементов, расположенных ниже в Периодической системе. Обладают эффектом *инертной пары* — поведением элемента, словно два его валентных электрона отсутствуют. Селениды, теллуриды и полониды металлов почти всегда изоморфны с соответствующими сульфидами. Это объясняет их совместное с серой присутствие в природе.

**Селен ( $Se$ )** — встречается в некоторых сульфидных рудах. Его получают при электролитической очистке меди (как побочный продукт) в виде серебряистой аллотропной модификации, кристаллическая структура которой состоит из геликоидальных (закрученных в одну сторону) цепей  $Se_\infty$  или в виде менее устойчивого красного аморфного порошка, состоящего из циклов  $Se_8$  в форме короны. На воздухе селен горит. Ниже точки плавления ( $490^\circ K$ ) является полупроводником. Важным свойством  $Se$  является способность

вырабатывать электрический ток на свету. Поэтому его используют в фотоэлектрических ячейках, фотокопировальных аппаратах, солнечных батареях и полупроводниках.

В оксидах чаще всего проявляет степень окисления +4 и +6. Оксидам соответствуют селенистая ( $H_2SeO_3$ ) и селеновая ( $H_2SeO_4$ ) кислоты. Как триоксид серы,  $SeO_3$  является сильным окислителем, но из-за термодинамической неустойчивости селенаты в живых организмах восстанавливаются до селенитов, которые могут легко реагировать с сульфгидрильными группами биорганических соединений. Кислоты двухосновны и образуют по два набора солей с ионами металлов.

Многие соединения  $Se$  очень токсичны, особенно  $H_2Se$ . ПДК селеноводорода на порядок ниже, чем у такого известного яда, как синильная кислота  $HCN$ . Даже в очень низких концентрациях он вызывает головную боль и тошноту, а в высоких концентрациях — острое раздражение слизистых. Все селениды, многие органические соединения  $Se$ , растворимые селениты и селенаты при попадании на кожу вызывают экзему и местное воспаление. Интоксикация селенидами проявляется нарушениями обоняния и повышенным потоотделением; их выделение из организма происходит медленно. Сравнительно безвредными из соединений селена оказываются только сульфиды от  $Se_2S$  до  $SeS_3$  (Бэгналл, 1971). Сульфид  $SeS_2$  используют в косметике. Избыток  $Se$  в почве вызывает у скота заболевание «алколоиз».

С органическими кислотами  $Se$  образует соли с валентностью +2. Известны только простые соли: метилтиосульфонаты  $Se(S_2O_2CH_3)_2$ , диалкилдитиокарбаматы  $Se(S_2CNR_2)_2$  и алкилксантогенаты  $Se(S_2COR)_2$ . Они легко разрушаются при нагревании. Известны также разнообразные углеродные соединения, от простых селенидов углерода  $CSe_2$  и  $CSSe$  до насыщенных и ненасыщенных гетероциклических молекул типа селенантрена, циклоселенопропана и селенонафтена (рис. 16). Биологические реакции углеродных соединений  $Se$  изучены слабо.

При хроническом воздействии  $Se$  накапливается в печени и почках, а также в других органах: в заметных количествах в костях, волосах и ногтях, в минимальных — в головном мозге.  $Se$  входит в состав селенопротеинов, в частности, протетической группы *глутатионпероксидазы*, которая вместе с токоферолом (витамин Е) защищает клеточные мембраны от повреждения свободными радикалами. Высокоактивные свободнорадикальные соединения могут образовываться в ряде важных процессов, например, при активации фагоцитов или воздействии ионизирующего излучения.

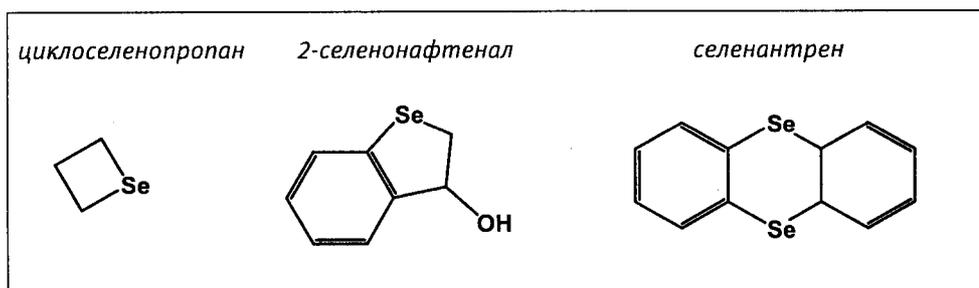


Рис. 16. Углеродные соединения Se

Селенопротеинами являются такие важные ферменты, как *дейодиназа*, обеспечивающая гомеостаз тироксина и через кальцитонин — гомеостаз *Ca*, *селенопротеин N*, регулирующий регенерацию миоцитов. По-видимому, селенопротеины играют существенную роль в противовирусной защите организма. Дефицит селена выявлен в некоторых районах Китая и проявляется эндемической кардиомиопатией («болезнь Кешана»). Антиокислительные свойства Se используют для профилактики рака.

**Теллур (Te)** — сопутствует другим металлам (например, золоту в минерале *калаверите*); его получают из анодного шлама при очистке меди. Встречается в виде редкого минерала *теллурита*. Чистый металлический Te выглядит серебристо-белым, на воздухе горит, в любом виде токсичен. Пары имеют чесночный запах. В промышленности его используют в сплавах для улучшения их механических свойств, для получения химических реактивов, катализаторов, в электронике — в качестве полупроводника.

**Полоний (Po)** — очень редкий и летучий радиоактивный серебристо-серый металл. Образуется при бомбардировке атомов висмута нейтронами. Его используют как источник тепла в космическом оборудовании и источник  $\alpha$ -частиц для научных исследований. Чрезвычайно ядовит из-за большой энергии распада.

#### 1.7.5. 17 группа (7A подгруппа) — галогены (главная группа)

В 17 группу входят *F*, *Cl*, *Br*, *I*, *At* (табл. 42 и 43). Слово галоген («гало» + «ген») означает «образующий соль». Все элементы — неметаллы. Во внешней оболочке имеют 7 электронов. Из-за высокой электроотрицательности и реакционной способности в свободном виде в природе не встречаются. Благодаря легкому присоединению электрона образуют галогенид-ионы, поэтому

Таблица 42

Некоторые физические и химические свойства металлов 17 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
F	Фтор Fluorine [от лат. fluere — течь]	9	18,998	[He]2s <sup>2</sup> 2p <sup>5</sup>	ковалентный 58 F <sup>-</sup> 133	<sup>19</sup> F* (100)
Cl	Хлор Chlorine [от греч. chloros — зеленоватый]	17	35,454	[Ne]3s <sup>2</sup> 3p <sup>5</sup>	ковалентный 99 Cl <sup>-</sup> 181	<sup>35</sup> Cl* (75,77) <sup>37</sup> Cl* (24,23)
Br	Бром Bromine [от греч. bromos — зловоние]	35	79,904	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup> 4p <sup>5</sup>	ковалентный 114,2 Br <sup>-</sup> 196	<sup>79</sup> Br* (50,69) <sup>81</sup> Br* (49,31)
I	Йод Iodine [от греч. iodes — фиолетовый]	53	126,904	[Kr]4d <sup>10</sup> 5s <sup>2</sup> 5p <sup>5</sup>	ковалентный 133 I <sup>-</sup> 220	<sup>127</sup> I* (100)
At	Астат Astatine [от греч. astatos — неустойчивый]	85	(210)	[Xe]4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup> 6s <sup>2</sup> 6p <sup>5</sup>	At <sup>5+</sup> 57, At <sup>-</sup> 227	<sup>210,211</sup> At (0)

Таблица 43

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 17 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
F	9,5×10 <sup>-2</sup>	1,3×10 <sup>-4</sup>	2,6 г	0,2–1,2	5×10 <sup>-6</sup>	0,5	ТД — 20 мг, ЛД — 2 г
Cl	0,013	1,8	95 г	0,09	0,2–0,52	2890	Токсичен
Br	3,7×10 <sup>-5</sup>	65×10 <sup>-4</sup>	260 мг	6,7×10 <sup>-4</sup>	7,7×10 <sup>-4</sup>	7,7	ТД — 3 г, ЛД — >35 г
I	1,4×10 <sup>-5</sup>	(0,43–0,58) ×10 <sup>-5</sup>	12–20 мг	2,7×10 <sup>-5</sup>	(0,05–5) ×10 <sup>-5</sup>	0,057	ТД — 2 мг, ЛД — 35–350 г
At	Следы в некоторых минералах	Следы	нет	0	0	0	Токсичен из-за радиоактивности

существуют в форме двухатомных молекул. Атомы в молекулах связаны ковалентной связью в результате обобществления пары электронов, по одному от атома. Молекулы галогенов удерживаются вместе слабыми вандерваальсовыми силами, что объясняет их высокую летучесть.

Все галогены токсичны, имеют характерные резкий запах и окраску, интенсивность которой возрастает к нижней части группы. Эта группа состоит из наиболее реакционноспособных элементов Периодической системы. Атомные и ионные радиусы галогенов, а также длины связи в молекулах возрастают к нижней части группы в Периодической системе. Напротив, энергии диссоциации связи и ее прочность при этом уменьшаются, за исключением фтора.

Галогениды щелочных металлов (1 группа) являются соединениями ионного типа. У галогенидов щелочноземельных металлов (2 группа), кроме ионных, встречаются соединения частично ковалентного типа. При перемещении слева направо вдоль периода галогениды элементов становятся более ковалентными. Ковалентный характер галогенидов возрастает также при перемещении по группе вниз. При этом, если металл может существовать в нескольких состояниях окисления, то его связь с галогенидом в низшем из них имеет ионный характер, а в высшем — ковалентный. Как ионные, так и ковалентные галогениды двухвалентных металлов, как правило, кристаллизуются в слоистые решетки. Исключением является  $CuCl_2$ , имеющий полимерное строение. Галогенид-ионы являются лигандами во многих комплексных ионах, вытесняя при этом менее сильные лиганды, например, воду.

Галогениды серебра неустойчивы на солнечном свете, разлагаясь на металл и галоген. Это свойство использовано в черно-белой фотографии. Наиболее светочувствительными оказались бромиды  $Ag$ . Широкое применение имеют галогеноводороды, являющиеся одними из самых известных сильных кислот. Кислотность их водных растворов увеличивается к нижней части группы. Исключением является фтороводород. Его водный раствор (*плавиковая кислота*) имеет небольшую кислотность, благодаря прочности связи  $H - F$  и малой константе диссоциации кислоты.

**Фтор (F)** — по распространенности занимает 13 место среди элементов земной коры, наиболее реакционноспособный элемент, наиболее мощный из промышленно получаемых окислителей. В газообразном виде имеет бледно-желтый цвет. В промышленности используют его органические соединения, полимеры и все соли, особенно  $CaF_2$  — в качестве флюса в металлургии, и  $AlF_3$  — при производстве  $Al$ . Большие количества  $F_2$  производили в атомной промышленности для получения  $UF_6$  в процессах обогащения ядерного топлива.

Близкое расположение атомов в молекуле  $F$  приводит к сильному отталкиванию между несвязывающими электронами, что объясняет ослабление связи в молекуле. Поэтому фтор в элементном состоянии в форме  $F_2$  не

встречается, но присутствует в виде фторид-иона в *криолите*  $Na_3AlF_6$  и *плавиковом шпате (флюорите)*  $CaF_2$ .

$F$  всегда имеет степень окисления  $-1$ . Малый ковалентный радиус позволяет ему образовывать соединения с высокими координационными числами; например,  $SF_6$  существует, а  $SF_6$  образоваться не может. В ионах фторидов металлов небольшой размер иона  $F^-$  обуславливает высокие значения энтальпий решетки и термодинамическую стабильность.

Вследствие высокой окислительной способности фтора галогены могут реагировать между собой, образуя *межгалогенные соединения* («интергалогениды»)  $ClF$ ,  $ClF_3$ ,  $BrF_5$ ,  $IF_7$ , в которых степень окисления других галогенов изменяется от  $+1$  до  $+7$ .

После инкубации печени крыс с  $NaF$  поглощенный фтор концентрируется в митохондриях и ядрах гепатоцитов. Костной тканью (зубы, кости, хрящи) он поглощается в 3 раза активней, чем кровью. Выводится  $F$  в основном почками. Токсическое действие фторид-ионов связано с тем, что они связывают и тем самым инактивируют ионы-активаторы ферментных систем  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  с образованием малорастворимых фторидов. Комплексные ионы  $PF_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $SiF_6^{2-}$ , вследствие прочности ковалентных связей в их молекулах, биологически неактивны.  $F^-$  ингибирует металлопротеины.

**Хлор (Cl)** — в природе встречается преимущественно в виде каменной соли  $NaCl$ . Из нее электролизом получают  $Cl_2$  — тяжелый желто-зеленый газ с резким запахом. В промышленности его используют в качестве отбеливающего агента и при производстве хлорорганических растворителей и полимеров. Кроме того, его широко применяют для стерилизации воды на водопроводных станциях в концентрациях  $(0,6-6) \times 10^{-5}$  моль/кг. Однако при загрязнении воды органическими азотсодержащими веществами хлорирование воды опасно, поскольку атомы  $Cl$  могут замещать атомы  $H$  в молекулах алканов и алкенов в фотолитических реакциях, то есть при облучении видимым светом с длиной волны  $200-800$  нм. При этом образуются хлорорганические токсичные соединения — производные *диоксина*, в частности, высокоядовитый 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксин (рис. 17). «Диоксинами» в целом называют полихлорированные дibenзо-*n*-диоксины. Все они даже в очень низких концентрациях резко снижают иммунитет человека к вирусным инфекциям и влияют на генетический аппарат.

Соединения с  $O_2$  (хлорноватистая  $HClO$ , соли «гипохлориты»; хлористая  $HClO_2$ , соли «хлориты»; хлорноватая  $HClO_3$ , соли «хлораты»; хлорная  $HClO_4$  кислоты, соли «перхлораты», а также их анионы и оксиды) являются окислителями; их применяют в качестве дезинфицирующих средств.

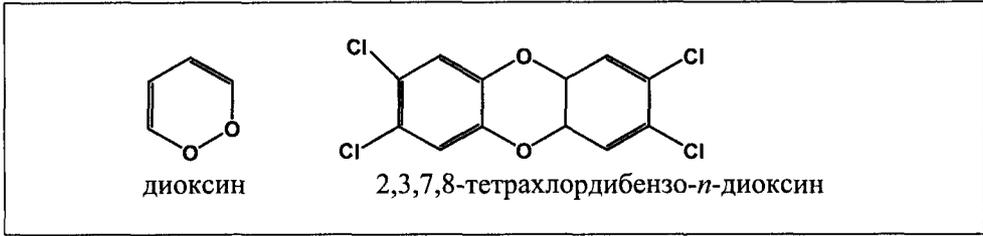


Рис. 17. Диоксины (2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин)

Содержание хлора в тканях млекопитающих близко к его содержанию в морской воде. Хлорид-ионы  $Cl^-$  почти равномерно распределяются в организме живых существ в заметных количествах (от 70 до 103 ммоль/л). Их выделение осуществляется почками. Жидкий хлор вызывает серьезные ожоги кожи, а газообразный — сильно раздражает глаза и легкие, образуя с тканевой жидкостью соляную и хлорноватистую кислоты. В легких при этом может развиваться пневмония.

**Бром (*Br*)** — густая темно-красная жидкость с резким запахом и тяжелыми парами коричневого цвета. Это единственный неметалл, находящийся в жидком состоянии при комнатной температуре. Его используют в составе добавок к топливу, как ингибитор горения в огнестойких материалах, в красках и пестицидах, в фотографии. Биологическая роль изучена слабо, хотя  $Br_2$  ядовит. Соотношение  $Br/Cl$  в крови равно примерно 0,01, причем  $Br^-$  содержится в основном в плазме. Сопутствует хлору в процессах обмена веществ, выводится с мочой.

**Йод (*I*)** — твердый черный блестящий неметалл. Легко возгоняется. Применяется в качестве дезинфицирующего спиртового раствора, в пищевых добавках, красителях, катализаторах, в фотографии. Относится к биологически необходимым («эссенциальным») элементам, входит в состав тиреоидных гормонов. Его дефицит считают фактором, предрасполагающим к развитию рака щитовидной и молочной желез.

*I* избирательно накапливается в щитовидной железе (более 80%). Йодид  $I^-$ , поступивший в организм, быстро концентрируется в железе, где его концентрация выше, чем в крови, в 25–500 раз. В щитовидной железе йодид окисляется до йода, который под влиянием специфичного фермента йодирует ароматические кольца тирозина в молекулах тиреоглобулина с образованием липофильных гормонов роста — *тироксина*, *йодтиронина*, *трийодтиронина*. Йод в концентрации  $5 \times 10^{-5}$  М разобщает окислительное фосфорилирование в митохондриях, легко образует нерастворимые хелаты с двухзарядными

ионами металлов, особенно с  $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ . Деятельность щитовидной железы активируется йодсодержащим *тиреотропным гормоном гипофиза*.

Недостаток йода в пище человека приводит к гипотиреозу и базедовой болезни (зобу). Йод в заметных количествах содержится в составе морской капусты (бурых водорослей рода *Laminaria*) в виде моно- и дийодтирозина, а также моно- и дийодтиронина, что позволяет использовать эти водоросли при заболеваниях щитовидной железы в качестве природного источника готовых предшественников гормона роста.

В биогеохимических провинциях с недостатком йода его соли добавляют в пищевую соль, однако это не приносит положительных результатов. Установлено, что значительно эффективнее с дефицитом йода можно бороться добавлением природных йодсодержащих продуктов, в частности, морской капусты, в пищевые продукты, например, в хлеб. Раньше йод извлекали из золы бурых водорослей, в настоящее время — из нефти и солевых источников. Отметим, что один из ключевых ферментов обмена йода (*дейодиназа*), обеспечивающий гомеостаз тироксина, относится к селенопротеинам. Следовательно, борьба с йоддефицитом на фоне дефицита *Se* бессмысленна, а с учетом механизма обратных связей — вредна.

**Астат (At)** — радиоактивный неметалл, получаемый при нейтронной бомбардировке изотопа  $^{209}\text{Bi}$ . Из-за малого времени полураспада почти не изучен.

#### 1.7.6. 18 группа (8А подгруппа) — благородные газы (главная группа)

В 18 группу входят *He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn* (табл. 44 и 45). Все элементы этой группы, кроме *He*, имеют полностью заполненную валентными электронами внешнюю оболочку (8 электронов). Поэтому ранее считали, что они химически не реакционноспособны. Отсюда название «инертные» газы. Из-за малой распространенности в атмосфере их также называют редкими газами. Все благородные газы при комнатной температуре существуют в виде одноатомных молекул, бесцветны, не имеют запаха. При перемещении к нижней части группы повышаются плотность, температуры плавления и кипения элементов. От других элементов по свойствам отличается гелий. В частности, он имеет самую низкую из всех известных веществ температуру кипения и проявляет свойство сверхтекучести.

**Гелий (He)** — после водорода второй по распространенности элемент во вселенной. Встречается в атмосфере и в месторождениях природного газа. Химически неактивен. Его используют при водолазных работах в составе

Таблица 44

Некоторые физические и химические свойства металлов 18 группы

	Название	Ат. №	Относит. ат. масса	Электронная формула	Радиус, пм	Основные изотопы (%)
He	Гелий Helium [от греч. helios — солнце]	2	4,003	$1s^2$	атомный 128	$^3\text{He}^*$ (0,000138) $^4\text{He}^*$ (99,99986)
Ne	Неон Neon [от греч. neos — новый]	10	20,1797	$1s^2 2s^2 2p^6$	Вандерваальсов 160	$^{20}\text{Ne}$ (90,48) $^{21}\text{Ne}^*$ (0,27) $^{22}\text{Ne}$ (9,215)
Ar	Аргон Argon [от греч. argos — неактивный]	18	39,948	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$	атомный 174	$^{36}\text{Ar}$ (0,337) $^{38}\text{Ar}$ (0,063) $^{40}\text{Ar}$ (99,6)
Kr	Криптон Кгуптон [от греч. kryptos — скрытый]	36	83,8	$[\text{Ar}]3d^{10} 4s^2 4p^6$	Кг <sup>+</sup> 169, ковалентный 189	$^{78}\text{Kr}$ (0,35) $^{80}\text{Kr}$ (2,25) $^{82}\text{Kr}$ (11,6) $^{83}\text{Kr}^*$ (11,5) $^{84}\text{Kr}$ (57,0) $^{86}\text{Kr}$ (17,3)
Xe	Ксенон Xenon [от греч. xenos — незнакомец]	54	131,29	$[\text{Kr}]4d^{10} 5s^2 5p^6$	Xe <sup>+</sup> 190, атомный 218, ковалентный 209	$^{124}\text{Xe}$ (0,1) $^{126}\text{Xe}$ (0,09) $^{128}\text{Xe}$ (1,91) $^{129}\text{Xe}^*$ (26,4) $^{130}\text{Xe}$ (4,1) $^{131}\text{Xe}$ (21,2) $^{132}\text{Xe}$ (26,9) $^{134}\text{Xe}$ (10,4) $^{136}\text{Xe}$ (8,9)
Rn	Радон Radon [назван по аналогии с радием]	86	(222)	$[\text{Xe}]4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^6$	нд	$^{218}, ^{220}, ^{222}\text{Rn}$ (следы)

нд = нет данных

дыхательной смеси вместо азота, в аэростатах, в приборах для низкотемпературных исследований. Жидкий *He* является важным хладагентом со сверхвысокой теплопроводностью, поэтому его применяют в ЯМР-спектрометрах на сильных полях, в том числе в медицинских магнитно-резонансных томографах (МРТ).

**Неон (Ne)** — химически инертен по отношению ко всем веществам, кроме  $F_2$ . Его используют в газоразрядных трубках (красные «неоновые» огни). В последнее время начали применять в качестве хладагента.

**Аргон (Ar)** — наиболее распространенный в атмосфере благородный газ. Не имеет ни одного парамагнитного изотопа. Его используют для создания инертной атмосферы в флуоресцентных светильниках и фотоумножителях, в высокотемпературной металлургии; широко применяют в спектроскопии для получения высокотемпературной плазмы в высокочастотных (индуктивно-связанных) спектрометрах и масс-спектрометрах.

Таблица 45

Содержание в организме, токсическая (ТД) и летальная дозы (ЛД) металлов 18 группы

	В земной коре (%)	В океане (%)	В человеческом организме				ТД, ЛД
			Среднее (при массе тела 70 кг)	Кости (%)	Мышцы (%)	Кровь (мг/л)	
He	$8 \times 10^{-7}$	$4 \times 10^{-10}$	нд	нд	нд	нд	нетоксичен, но может вызывать асфиксию
Nc	$7 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-8}$	нд	нд	нд	нд	То же
Ar	$1,2 \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-3}$	нд	нд	нд	нд	То же
Kr	$1 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-11}$	нд	нд	нд	нд	То же
Xe	$2 \times 10^{-10}$	$1 \times 10^{-8}$	нд	нд	нд	нд	нетоксичен
Rn	Следы	$1 \times 10^{-18}$	0	0	0	0	токсичен из-за радиоактивности

нд = нет данных

**Криптон (Kr)** — реагирует только с  $F_2$ .  $^{86}Kr$  имеет в атомном спектре оранжево-красную линию, которая является базовой для стандарта единиц длины: 1 метр равен 1 650 763,73 длины волны этой линии в вакууме. В промышленности криптон используют для наполнения флуоресцентных трубок и ламп-фотовспышек. Из возможных соединений наиболее изучен дифторид  $KrF_2$ .

**Ксенон (Xe)** — используется для наполнения электронных трубок и стробоскопических (мигающих) ламп, в научных исследованиях, а также в пучковых камерах на атомных реакторах. Реагирует практически только с  $F_2$ , образуя  $XeF_2$ ,  $XeF_4$ ,  $XeF_6$ . Эти фториды используют как окислители и реактивы для фторирования других веществ, например, *S* или *Ir*. Известны также оксиды, кислоты и соли ксенона.

**Радон (Rn)** — образуется при  $\alpha$ -распаде  $^{226}Ra$  в виде  $^{222}Rn$ . Его применяют в медицине, в частности, для лечения онкологических заболеваний. При хроническом воздействии опасен для здоровья, поскольку выявлена связь ингаляций *Rn* с развитием рака легких.

## 1.8. Заключение

1. Из 92 естественных элементов необходимыми для жизни считают 25. Из них 11 («органогены») — *H, C, N, O, P, S, Cl, Ca, Mg, Na, K* — составляют

почти 99% массы живых организмов. Еще 14 также необходимы для процессов жизнедеятельности — *Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, B, Si, Se, F, I, V, Cr*. Несколько других элементов — например, *As, Sn, W, Br, Sr, Ba* — выявлены в живых организмах, но их функции до настоящего времени не раскрыты. Остальные элементы, в частности, благородные газы и редкоземельные металлы, в жизненных процессах, по современным данным, не участвуют, хотя их роль при каких-либо еще не изученных процессах исключить нельзя.

2. Из всех металлов количественно преобладают металлы 1 и 2 групп таблицы Д.И. Менделеева. *Щелочные* металлы (*Na* и *K*) поддерживают электролитный гомеостаз, а *щелочноземельные* (*Ca* и *Mg*) структурируют белки и другие молекулы, обеспечивают сократительную функцию фибриллярных белков и участвуют во множестве ферментативных реакций. В силу многообразия функций кальций называют «главным неорганическим мессенджером».

3. Большое биологическое значение имеют переходные металлы 4 периода (3d-металлы). В частности, *Cu* и *Fe* задействованы в ферментах цепи окислительного фосфорилирования, то есть в основном энергетическом процессе живых клеток, *Co, Mn* и *Mo* входят в состав некоторых важных ферментов обмена веществ. *Zn* является комплексообразователем в ферментах цепей синтеза ДНК, РНК и гема. Выдающаяся роль цинка в регуляции ферментативной активности в разнообразных процессах метаболизма позволила назвать его «главным неорганическим гормоном». Биологические свойства остальных элементов зависят от заряда, энергии ионизации, размера атома, природы орбитальных электронов и, по-видимому, ядерного спина изотопов. В случае избыточного поступления в организм, как правило, все металлы в ионной форме проявляют *токсичность* разной степени выраженности.

4. Различные патологические состояния у человека сопровождаются нарушением содержания и обмена отдельных металлов и их соотношений, что может иметь диагностическое значение для выбора правильной стратегии лечения.

---

# КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ МЕТАЛЛОВ

---



Содержание этой главы основано на работах Д. Уильямса (1975), А. Ленинджера (1974), К. Хаускрофт и Э. Констебл (2002), Е.Г. Рухадзе (1969), М. Фримантл (1991), Л.А. Чугасва (1979), J.A. Roe, B.F. Shaw, J.S. Valentine (2007). Для простоты и наглядности положения координационной химии проиллюстрированы примерами.

### 2.1. Немного истории

---

Развитие координационной химии началось в конце XVIII в. и связано с именами А. Вернера (Швейцария) и С.М. Йоргенсена (Дания). Оба они работали преимущественно с соединениями  $Co(III)$ ,  $Pt(IV)$ ,  $Pt(II)$ . Вернер сформулировал важнейшие принципы координационной химии, а именно:

**Принцип 1** — *Каждому иону металла может быть приписано только одно координационное число (КЧ), которое удовлетворяется присоединенными лигандами.*

**Принцип 2** — *Эти ионы с определенным числом лигандов (координационные места) имеют определенное стереохимическое расположение в пространстве.*

Было введено понятие *хелатообразования* (или образования кольца). Главное следствие указанных принципов — что строение координационных соединений определяется не валентностью металла, а его координационным числом, то есть числом групп любого характера, которые могут быть присоединены непосредственно к центральному атому. Со временем были обнаружены исключения из принципов Вернера. Оказалось, что для некоторых ионов металлов существуют более чем одно КЧ и несколько стереохимических

структур. Так, у  $Cu(II)$  возможны КЧ, равные 4, 5 или 6, а актиноиды ( $U$ ) могут иметь КЧ от 5 до 20. Выяснено также, что в некоторых случаях стереохимия определяется не только лигандом и ионом металла, но и температурой и природой растворителя.

Существенное значение в развитии координационной химии имели труды нашего соотечественника Л.А. Чугаева (1873–1922). Он — автор более 400 статей и докладов по органической химии, химии комплексных соединений (КС), биохимии, истории химии. Его по праву называют основоположником координационной химии в России (Жаворонков, 1979). Кроме того, Чугаев был одним из зачинателей важного направления в аналитической химии — применения органических реактивов для качественного и количественного анализа. Он основал в России несколько научно-исследовательских институтов: Институт по изучению платины и других благородных металлов, Институт прикладной химии, Институт общей и неорганической химии АН СССР.

В 1906 г, описывая результаты исследований по химии комплексных соединений имидов и глиоксиминов разных металлов, Чугаев сформулировал «правило циклов» (см. ниже) и открыл чувствительную реакцию диметилглиоксима с никелем («реакция Чугаева»). Особое внимание в своих дальнейших работах он уделял химии комплексных соединений платиновых металлов, определив роль *оптической изомерии и цис-транс изомерии* в образовании КС с двух- и четырехвалентной платиной. Попутно были установлены основные закономерности изменения оптической активности в гомологических и изомерных рядах («принцип положения»), а также следствие из него — «принцип постоянства молекулярного вращения». В настоящее время соединения  $Pt$  и некоторых других металлов очень широко используют в гомогенном катализе и в качестве антиканцерогенных препаратов.

Труды Л.А. Чугаева имеют фундаментальное значение для бионеорганики. Для медицины и биохимии важен факт влияния координационного числа на реакционную способность лигандов. Биолиганды после образования КС с ионами переходных металлов легко подвергаются окислению, гидрированию, карбонилированию и другим реакциям, протекающим в живых системах. Реакционная способность КС зависит не только от природы центрального атома и характера связи, но и от относительного расположения лигандов во внутренней сфере КС. Можно считать, что Л.А. Чугаев заложил основы изучения взаимного влияния лигандов.

## 2.2. Типы связей

Каждый атом обладает некоторым числом электронов. Вступая в химические реакции, атомы отдают, приобретают, либо обобществляют электроны, достигая наиболее устойчивой электронной конфигурации. Наиболее устойчивой оказывается конфигурация с наиболее низкой энергией (как в атомах благородных газов). Эта закономерность называется “правилом октета” (рис. 18).

Это правило применимо ко всем *типам связей*. Электронные связи между атомами позволяют им формировать устойчивые структуры, от простейших кристаллов до сложных биомолекул, образующих, в конечном счете, живые системы. Они отличаются от кристаллов непрерывным обменом веществ. При этом многие химические реакции протекают по механизмам *электронного переноса*, которые играют важнейшую роль в энергетических процессах в организме.

*Химическая связь — это сила, удерживающая вместе два или несколько атомов, ионов, молекул или любую их комбинацию.* Природа химической связи универсальна: это электростатическая сила притяжения между отрицательно заряженными электронами и положительно заряженными ядрами, определяемая конфигурацией электронов внешней оболочки атомов. Способность атома образовывать химические связи называется *валентностью*, или *степенью окисления*. С валентностью связано понятие о *валентных электронах* — электронах, образующих химические связи, то есть находящихся на наиболее высокоэнергетических орбиталях. Соответственно, внешнюю оболочку атома, содержащую эти орбитали, называют *валентной оболочкой*. В настоящее время недостаточно указать наличие химической связи, а необходимо уточнить ее тип: ионная, ковалентная, диполь-дипольная, металлическая.

### Первый тип связи — ионная связь

В соответствии с электронной теорией валентности Льюиса и Коссея, атомы могут достичь устойчивой электронной конфигурации двумя способами: во-первых, теряя электроны, превращаясь в *катионы*, во-вторых, приобретая их, превращаясь в *анионы*. В результате электронного переноса благодаря электростатической силе притяжения между ионами с зарядами противоположного знака образуется химическая связь, названная Косселем «*электро-валентной*» (теперь ее называют *ионной*). В этом случае анионы и катионы образуют устойчивую электронную конфигурацию с заполненной внешней

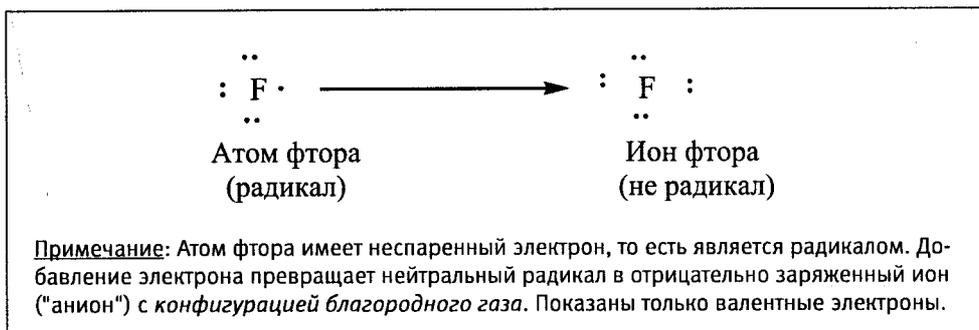


Рис. 18. Правило октета

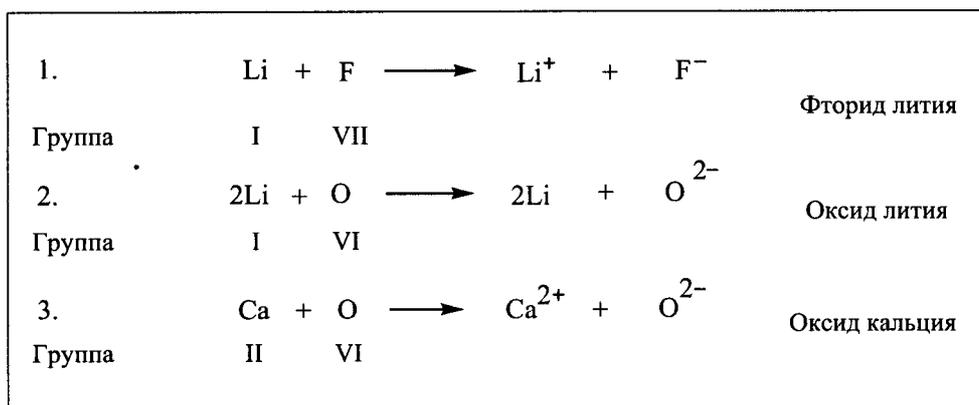


Рис. 19. Ионная связь

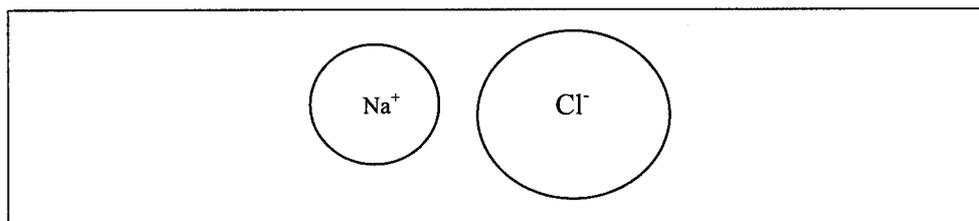


Рис. 20. Ионная связь в молекуле поваренной соли (NaCl)

электронной оболочкой. Типичные ионные связи образуются из катионов I и II групп периодической системы и анионов неметаллических элементов VI и VII групп (16 и 17 подгрупп — соответственно, *халькогенов* и *галогенов*). Связи у ионных соединений ненасыщенные и ненаправленные, поэтому возможность электростатического взаимодействия с другими ионами у них сохраняется. На рис. 19 и 20 показаны примеры ионных связей, соответствующих модели электронного переноса Косселя.

Здесь уместно напомнить о некоторых свойствах, объясняющих поведение веществ в природе, в частности, рассмотреть представление о *кислотах* и *основаниях*. Водные растворы всех этих веществ являются электролитами. Они по-разному изменяют окраску *индикаторов*. Механизм действия индикаторов был открыт Ф.В. Оствальдом. Он показал, что индикаторы представляют собой слабые кислоты или основания, окраска которых в недиссоциированном и диссоциированном состояниях различается.

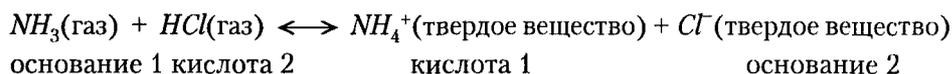
Основания способны нейтрализовать кислоты. Не все основания растворимы в воде (например, нерастворимы некоторые органические соединения, не содержащие  $^-OH$ -групп, в частности, *триэтиламин*  $N(C_2H_5)_3$ ); растворимые основания называют *щелочами*.

Водные растворы кислот вступают в характерные реакции:

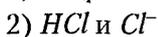
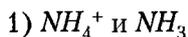
- а) с оксидами металлов — с образованием соли и воды;
- б) с металлами — с образованием соли и водорода;
- в) с карбонатами — с образованием соли,  $CO_2$  и  $H_2O$ .

Свойства кислот и оснований описывают несколько теорий. В соответствии с теорией С.А. Аррениуса, кислота представляет собой вещество, диссоциирующее с образованием ионов  $H^+$ , тогда как основание образует ионы  $OH^-$ . Эта теория не учитывает существования органических оснований, не имеющих гидроксильных групп.

В соответствии с *протонной* теорией Бренстеда и Лоури, кислота представляет собой вещество, содержащее молекулы или ионы, отдающие протоны (*доноры* протонов), а основание — вещество, состоящее из молекул или ионов, принимающие протоны (*акцепторы* протонов). Отметим, что в водных растворах ионы водорода существуют в гидратированной форме, то есть в виде ионов гидроксония  $H_3O^+$ . Эта теория описывает реакции не только с водой и гидроксидными ионами, но и осуществляющиеся в отсутствие растворителя или с неводным растворителем. Например, в реакции между аммиаком  $NH_3$  (слабым основанием) и хлороводородом в газовой фазе образуется твердый хлорид аммония, причем в равновесной смеси двух веществ всегда присутствуют 4 частицы, две из которых — кислоты, а две другие — основания:



Эта равновесная смесь состоит из двух сопряженных пар кислот и оснований:



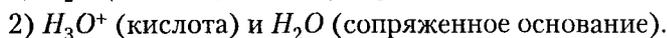
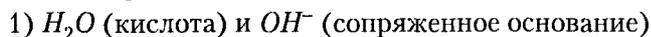
Здесь в каждой сопряженной паре кислота и основание различаются на один протон. Каждая кислота имеет сопряженное с ней основание. Сильной кислоте соответствует слабое сопряженное основание, а слабой кислоте — сильное сопряженное основание.

Теория Бренстеда-Лоури позволяет объяснить уникальность роли воды для жизнедеятельности биосферы. Вода, в зависимости от взаимодействующего с ней вещества, может проявлять свойства или кислоты, или основания. Например, в реакциях с водными растворами уксусной кислоты вода является основанием, а с водными растворами аммиака — кислотой.

1)  $CH_3COOH + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + CH_3COO^-$ . Здесь молекула уксусной кислоты донирует протон молекуле воды;

2)  $NH_3 + H_2O \rightleftharpoons NH_4^+ + OH^-$ . Здесь молекула аммиака акцептирует протон от молекулы воды.

Таким образом, вода может образовывать две сопряженные пары:



В первом случае вода донирует протон, а во втором — акцептирует его. Такое свойство называется *амфипротонностью*. Вещества, способные вступать в реакции в качестве и кислот, и оснований, называются *амфотерными*. В живой природе такие вещества встречаются часто. Например, аминокислоты способны образовывать соли и с кислотами, и с основаниями. Поэтому пептиды легко образуют координационные соединения с присутствующими ионами металлов.

Таким образом, характерное свойство ионной связи — полное перемещение пары связывающих электронов к одному из ядер. Это означает, что между ионами существует область, где электронная плотность почти нулевая.

## Второй тип связи — ковалентная связь

Атомы могут образовывать устойчивые электронные конфигурации путем обобществления электронов. Такая связь образуется, когда пара электронов обобществляется по одному от каждого атома. В таком случае обобществленные электроны связи распределены между атомами поровну. Примерами ковалентной связи можно назвать *гомоядерные* двухатомные молекулы  $H_2$ ,  $N_2$ ,  $F_2$ . Этот же тип связи имеется у аллотропов  $O_2$  и озона  $O_3$  и у многоатомной

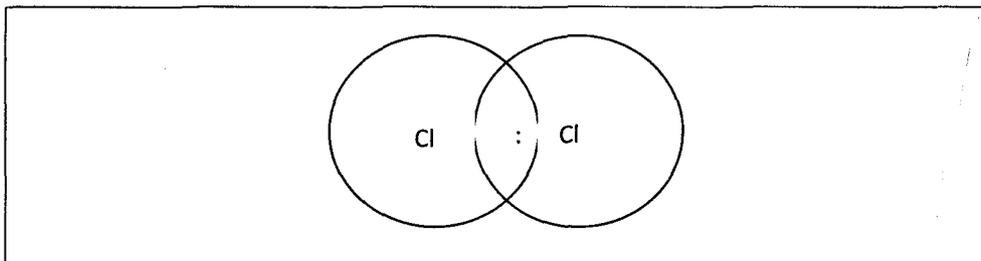


Рис. 21. Ковалентная связь в молекуле  $Cl_2$ .

молекулы  $S_8$ , а также у *гетероядерных молекул* хлороводорода  $HCl$ , углекислого газа  $CO_2$ , метана  $CH_4$ , этанола  $C_2H_5OH$ , гексафторида серы  $SF_6$ , ацетилена  $C_2H_2$ . У всех этих молекул электроны одинаково общие, а их связи насыщенные и направлены одинаково (рис. 21). Для биологов важно, что у двойной и тройной связей ковалентные радиусы атомов по сравнению с одинарной связью уменьшены.

Ионный и ковалентный типы связей — это два предельных случая множества существующих типов химических связей, причем на практике большинство связей промежуточные. Соединения двух элементов, расположенных в противоположных концах одного или разных периодов системы Менделеева, преимущественно образуют ионные связи. По мере сближения элементов в пределах периода ионный характер их соединений уменьшается, а ковалентный — увеличивается. Например, галогениды и оксиды элементов левой части периодической таблицы образуют преимущественно ионные связи ( $NaCl$ ,  $AgBr$ ,  $BaSO_4$ ,  $CaCO_3$ ,  $KNO_3$ ,  $CaO$ ,  $NaOH$ ), а такие же соединения элементов правой части таблицы — ковалентные ( $H_2O$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$ ,  $NO_2$ ,  $CH_4$ , фенол  $C_6H_5OH$ , глюкоза  $C_6H_{12}O_6$ , этанол  $C_2H_5OH$ ).

Ковалентная связь, в свою очередь, имеет еще одну модификацию. У многоатомных ионов и в сложных биологических молекулах оба электрона могут происходить только из *одного* атома. Он называется *донором* электронной пары. Атом, обобществляющий с донором эту пару электронов, называется *акцептором* электронной пары. Такая разновидность ковалентной связи названа координационной (донорно-акцепторной, или дативной) связью (рис. 22). Этот тип связи наиболее важен для биологии и медицины, поскольку химия наиболее важных для метаболизма d-элементов в значительной степени описывается координационными связями.

Как правило, в комплексном соединении атом металла выступает акцептором электронной пары; наоборот, при ионных и ковалентных связях атом металла является донором электрона.

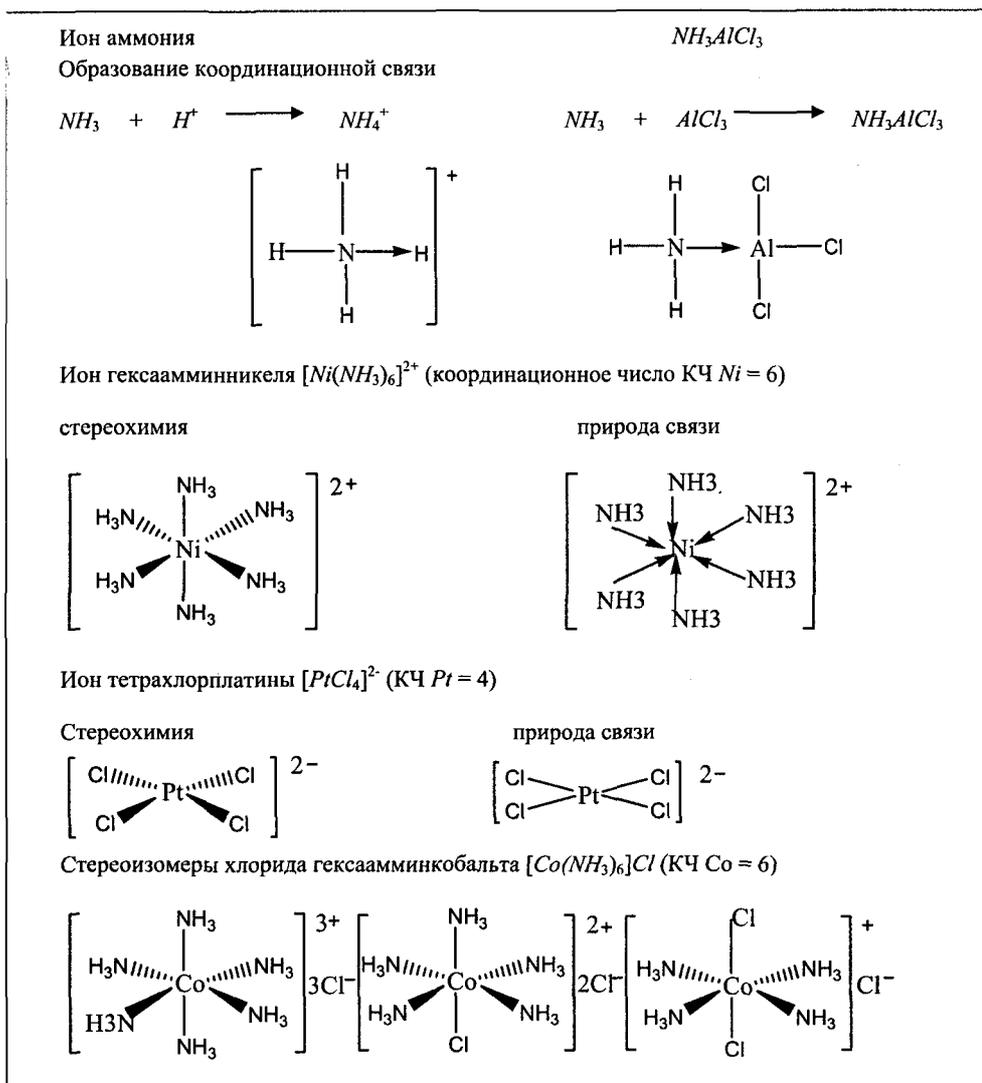
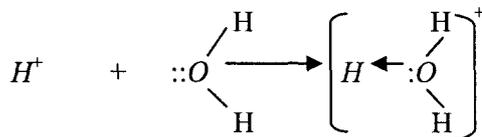


Рис. 22. Координационная связь

Суть ковалентной связи и ее разновидности — координационной связи — можно прояснить с помощью еще одной теории кислот и оснований, предложенной Г.Н. Льюисом. Он несколько расширил смысловое понятие терминов «кислота» и «основание» по теории Бренстеда-Лоури. Теория Льюиса объясняет природу образования комплексных ионов и участие веществ в реакциях нуклеофильного замещения, то есть в образовании КС.

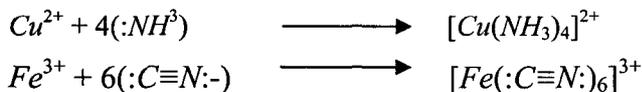
Согласно Льюису, кислота — это вещество, способное образовывать ковалентную связь путем акцептирования электронной пары от основания.

Льюисовым основанием названо вещество, обладающее неподеленной электронной парой, которое, донируя электроны, образует ковалентную связь с Льюисовой кислотой. То есть теория Льюиса расширяет круг кислотно-основных реакций также на реакции, в которых протоны не участвуют вовсе. Причем сам протон, по этой теории, также является кислотой, поскольку способен акцептировать электронную пару.



кислота Льюиса      основание Льюиса

Следовательно, согласно этой теории, катионы являются Льюисовыми кислотами, а анионы — Льюисовыми основаниями. Примером могут служить следующие реакции:

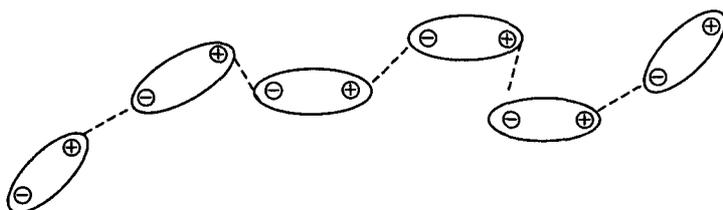
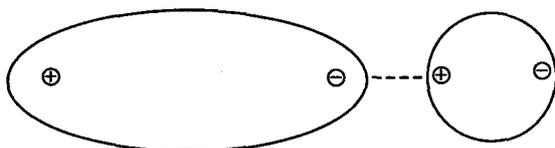


Выше отмечено, что подразделение веществ на ионные и ковалентные относительное, поскольку полного перехода электрона от атомов металла к акцепторным атомам в ковалентных молекулах не происходит. В соединениях с ионной связью каждый ион находится в электрическом поле ионов противоположного знака, поэтому они взаимно поляризуются, а их оболочки деформируются.

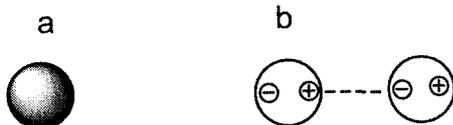
*Поляризуемость* определяется электронной структурой, зарядом и размерами иона; у анионов она выше, чем у катионов. Наибольшая поляризуемость среди катионов — у катионов большего заряда и меньшего размера, например, у  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Tl^{3+}$ . Сильным поляризующим действием обладает  $H^+$ . Поскольку влияние поляризации ионов двустороннее, она значительно изменяет свойства образуемых ими соединений.

### Третий тип связи — диполь-дипольная связь

Кроме перечисленных типов связи, различают еще диполь-дипольные *межмолекулярные* взаимодействия, называемые также *вандерваальсовыми*. Сила этих взаимодействий зависит от природы молекул. Выделяют взаимодействия трех типов: постоянный диполь — постоянный диполь (*диполь-дипольное притяжение*); постоянный диполь — индуцированный диполь (*индукци-*

**А. Постоянный диполь — постоянный диполь (диполь-дипольное притяжение)****Б. Постоянный диполь — индуцированный диполь (индукционное притяжение)**

**Примечание:** под влиянием диполя полярной молекулы у расположенной неподалеку неполярной молекулы наводится (индуцируется) диполь. Притяжение в этом случае слабее, чем между постоянными диполями

**В. Мгновенный диполь — индуцированный диполь (дисперсионное притяжение, или лондоновские силы)**

**Примечание:** **a** — молекула благородного газа состоит из одного атома, имеет сферическую форму, не обладает постоянным диполем. **b** — при флуктуации электронного облака создается *мгновенный диполь*, который индуцирует диполь в соседней молекуле. В результате возникает *слабая и мгновенно действующая сила притяжения*

Рис. 23. Ван-дер-Ваальсова связь

онное притяжение); мгновенный диполь — индуцированный диполь (*дисперсионное притяжение*, или лондоновские силы; рис. 23).

Диполь-дипольным моментом обладают только молекулы с полярными ковалентными связями ( $HCl$ ,  $NH_3$ ,  $SO_2$ ,  $H_2O$ ,  $C_6H_5Cl$ ), причем сила связи составляет 1–2 *дебая* ( $1D = 3,338 \times 10^{-30}$  кулон-метра — Кл × м).

В биохимии выделяют еще один тип связи — *водородную* связь, являющуюся предельным случаем *диполь-дипольного* притяжения. Эта связь образована притяжением между атомом водорода и электроотрицательным атомом не-большого размера, чаще всего — кислородом, фтором и азотом. С крупными атомами, обладающими аналогичной электроотрицательностью (например,

с хлором и серой), водородная связь оказывается значительно более слабой. Атом водорода отличается одной существенной особенностью: при оттягивании связывающих электронов его ядро — протон — оголяется и перестает экранироваться электронами. Поэтому атом превращается в крупный диполь.

Водородная связь, в отличие от вандерваальсовой, образуется не только при межмолекулярных взаимодействиях, но и внутри одной молекулы — *внутримолекулярная* водородная связь. Водородные связи играют в биохимии важную роль, например, для стабилизации структуры белков в виде  $\alpha$ -спирали, или для образования двойной спирали ДНК (рис. 24).

Водородная и вандерваальсовая связи значительно слабее, чем ионная, ковалентная и координационная. Энергия межмолекулярных связей указана в табл. 46.

#### Четвертый тип связи — металлическая связь

Наконец, имеется еще один тип межмолекулярных связей — *металлический*: связь положительных ионов решетки металлов со свободными электронами. В биологических объектах этот тип связи не встречается.

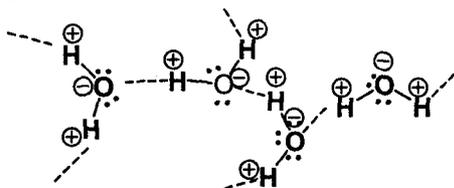
Из краткого обзора типов связей выясняется одна деталь: важным параметром атома или иона металла — донора электронов, а также атома — акцепто-

Таблица 46

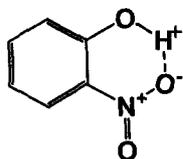
Энергия межмолекулярных сил

<i>Взаимодействие</i>	<i>Действует между</i>	<i>Типичная энергия (кДж/моль)</i>
Дисперсионные силы Лондо́на	Большинством молекул	2
Диполь-дипольное	Полярными молекулами	2
Ион-дипольное	Ионами и полярными молекулами	15
Водородные связи	Атомом Н и электроотрицательным атомом (N, O, F)	25
Ковалентная связь	H – H	436
	C – C	346
	C = C	598
	C C	813

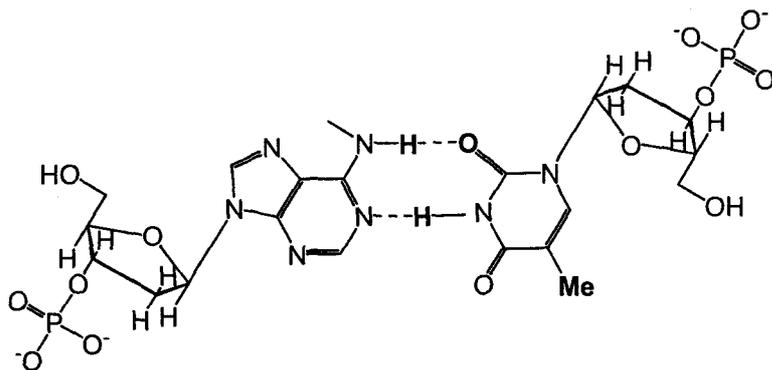
**Примечание:** Степень межмолекулярных взаимодействий отражают показатели энтальпии плавления и испарения (кипения). Ионным соединениям требуется для разделения ионов значительно больше энергии, чем для разделения молекул. Энтальпии плавления ионных соединений значительно выше, чем молекулярных соединений.



А. Межмолекулярная водородная связь в воде



Б. Внутримолекулярная водородная связь в 2-нитрофеноле



Аденин

Тимин

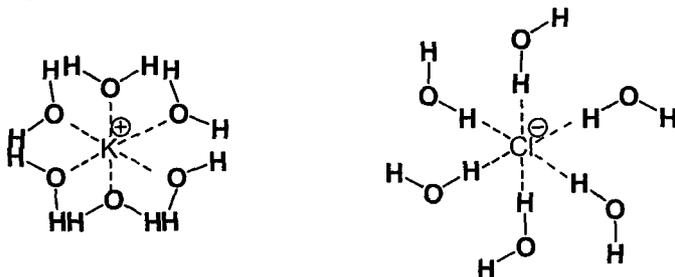
В. Водородная связь у пары комплементарных нуклеотидов в составе НК —  
пурин аденин и пиримидин тиминГ. Образование гидратных оболочек вокруг каждого иона при растворении  $KCl$   
в воде из-за ион-дипольных взаимодействий

Рис.24. Водородная связь

ра электронов является его *размер*. Не вдаваясь в детали, отметим, что ковалентные радиусы атомов, ионные радиусы металлов и вандерваальсовы радиусы взаимодействующих молекул увеличиваются по мере возрастания их порядкового номера в группах периодической системы. При этом значения радиусов ионов — наименьшие, а вандерваальсовых радиусов — наибольшие (см. гл. 1). Как правило, при движении вниз по группе радиусы всех элементов увеличиваются, причем как ковалентные, так и вандерваальсовы.

Наибольшее значение для биологов и медиков имеют *координационные (донорно-акцепторные)* связи, рассматриваемые координационной химией. Поэтому бегло ознакомимся с ними.

### 2.3. Основные понятия координационной химии

Способность образовывать *координационные* комплексные соединения (КС) — важнейшее свойство любого химического элемента. Она зависит от строения внешней электронной оболочки атома и определяется его положением в Периодической системе. КС представляют собой химические соединения, состоящие из иона какого-либо металла и связанных с ним ионов неметаллических элементов или молекул, называемых *лигандами* (ранее их называли «аддендами»).

Следует отметить, что термином *лиганд* называют также *информационные молекулы*, обеспечивающие механизм передачи сигналов через оболочку клеток. Они проходят внутрь клетки и взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, в первую очередь ядерными. К этой группе относятся стероидные гормоны, витамин D<sub>3</sub>, гормоны щитовидной железы и ретиноиды. Такие лиганды имеют, главным образом, липофильную природу, позволяющую легко преодолевать липидный барьер. Информационные лиганды могут быть и гидрофильными, и связываются при этом с рецепторами на плазмалемме. Очевидно, что смысловая разница при использовании этого термина в обоих случаях весьма существенна.

В координационной химии *лигандом* называется основание Льюиса, имеющее по меньшей мере одну пару электронов, которые обеспечивают образование координационной связи с центральным атомом металла.

При образовании химических связей с лигандами атом (или ион), акцептирующий электроны (Льюисова кислота), называется *комплексобразователем* (КО). В общем виде закономерность образования комплексных соединений выглядит следующим образом: если КО имеет s-орбиталь (1 период

системы Менделеева), образуется только  $\sigma$ -связь, если КО содержит  $p$ -орбиталь, а также  $d$ - и  $f$ -орбитали (периоды 2–7), то образуются  $\sigma$ - и  $\pi$ -связи. Таким образом, у элементов каждого периода сохраняется возможность комплексообразования, имевшаяся у элементов предыдущего периода, плюс появляется новая. При этом КЧ элементов возрастает. У элементов 1 периода КЧ равно 2, у элементов 2 периода КЧ равняется 4 ( $1s$  и  $3p$  орбитали), у элементов последующих периодов КЧ достигает 6 и более ( $s$ -,  $p$ -,  $d$ -,  $f$ -орбитали).

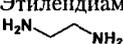
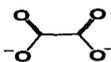
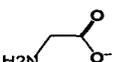
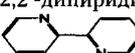
Атом металла в составе комплекса называется *центральным атомом*. В качестве центрального атома могут выступать не только переходные металлы, но и, например,  $Al$  и  $B$ . Атомы лигандов, непосредственно присоединенные к атому металла, называются *донорными атомами*. Они обычно более электроотрицательны, чем атом металла. Лиганды способны передавать иону металла не менее одной пары электронов. Типичными простыми лигандами служат хлорид-ион ( $Cl^-$ ), цианид-ион ( $CN^-$ ), вода ( $H_2O$ ) и аммиак ( $NH_3$ ) — они способны образовывать одну координационную связь.

Лиганды присоединяются к центральному атому в результате образования *координационной связи*. Поэтому образующиеся соединения называют *координационными соединениями*, а число лигандов, присоединенных к центральному атому — *координационным числом* (КЧ). Например, в комплексных соединениях  $[Ag(NH_3)_2]^+Cl^-$ ,  $[Fe(CO)_5]$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $[Cu(NH_3)_4]^{2+}Cl_2^-$  и  $[Te(CO)_7]$  координационное число равно, соответственно, 2, 5, 6, 4, 7.

Можно сказать, что в координационной химии эти числа играют ту же роль, что в неорганической химии — валентность. Значение КЧ, как правило, превышает валентность, но в очень редких случаях оказывается меньше нее. Например, в молекуле  $ClO_4^-$  валентность  $Cl$  равна 7, а КЧ (для молекулы  $H[ClO_4]$ ) равно 4. В молекуле  $PO_4^-$  валентность фосфора равна 5, а КЧ — 4. Значение КЧ зависит от соотношения размеров иона металла и молекулы лиганда.

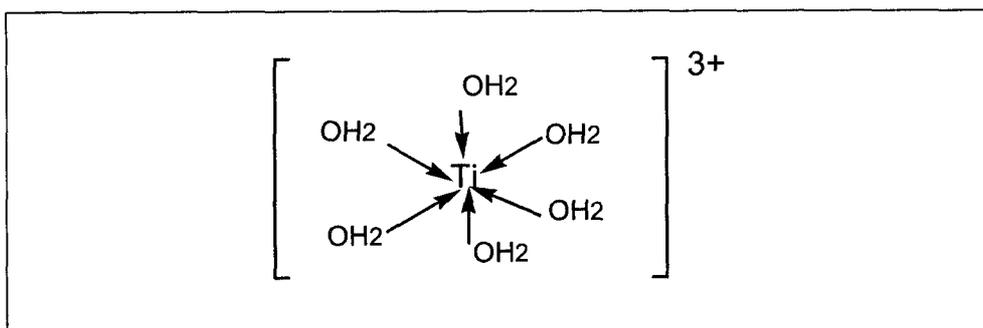
Формулы этих 5 комплексных соединений записаны с использованием квадратных скобок. Внутри этих скобок находится *внутренняя координационная сфера*, а снаружи — *внешняя координационная сфера*. Лиганды обладают *координационной емкостью* (или *дентантностью*). Из приведенных формул видно, что некоторые лиганды (молекулы воды, аммиака, цианида и хлорида) *монодентантны* (в переводе с латыни — «однозубые»). Во внутренней координационной сфере разные лиганды могут присоединяться к центральному атому не одной, а двумя и более координационными связями. Такие широко распространенные лиганды, как сульфат- и карбонат-ионы, всегда *бидентантны* («двузубые»; табл. 47).

## Типичные моно- и бидентантные лиганды

Название свободного лиганда, формула	Название координированного лиганда	Донорные атомы	Типичный комплекс
<b>Монодентантные лиганды</b>			
Вода $H_2O$	Аква-	$O$	$[Mn(H_2O)_6]^{2+}$
Гидроксид-ион $OH^-$	Гидроксо-	$O$	$[Zn(OH)_4]^{2-}$
Аммиак $NH_3$	Аммин-	$N$	$[Co(NH_3)_6]^{3+}$
Фторид-ион $F^-$	Фторо-	$F$	$[CrF_6]^{3-}$
Хлорид-ион $Cl^-$	Хлоро-	$Cl$	$[ZnCl_4]^{2-}$
Бромид-ион $Br^-$	Бromo-	$Br$	$[FeBr_4]^{2-}$
Иодид-ион $I^-$	Иодо-	$I$	$[AuI_2]$
Ацетонитрил $MeCN$	Ацетонитрил	$N$	$[Fe(NCMe)_6]^{2+}$
Цианид-ион $CN^-$	Циано-	$C$	$[Fe(CN)_6]^{3-}$
Тиоцианат-ион $[NCS]^-$	Тиоцианат	$N$ или $S$	$[Co(CN)_5(SCN)]^{3-}$ В растворе присутствуют изомеры связи $[Co(CN)_5(SCN)]^{3-}$ $[Co(CN)_4(SCN)_2]^{3-}$
 Пиридин	Пиридил ( $py$ )	$N$	$[Fe(py)_6]^{2+}$
 Тетрагидрофуран	Тетрагидрофуран ТГФ	$O$	$trans-[YCl_2(TGF)_2]$
<b>Бидентантные лиганды</b>			
Сульфат-ион $SO_4^{2-}$	Сульфо-	$S$	$[Cu(H_2O)_5SO_4]H_2O$
Этилендиамин 	1,2-диаминоэтан ( $en$ )	$N, N'$	$[Co(en)_3]^{3+}$
Оксалат-ион $[C_2O_4]^{2-}$ 	Оксалат- ( $ox$ ) <sup>2-</sup>	$O, O'$	$[Fe(ox)_3]^{3-}$
Ацетилацетонат-ион $[MeC(O)CH=C(O)Me]^-$ 	Ацетилацетонато- ( $acac$ ) <sup>-</sup>	$O, O'$	$[Cr(acac)_3]$
Глицинат-ион $[H_2NCH_2CO_2]^-$ 	Глицинато- ( $gly$ ) <sup>-</sup>	$N, O$	$[Ni(gly)_3]$
2,2'-дипиридин 	2,2'-дипиридил ( $bpy$ )	$N, N'$	$[Ru(bpy)_3]^{2+}$
1,10-фенантролин 	1,10-фенантролин ( $phen$ )	$N, N'$	$[Fe(phen)_3]^{2+}$

Окраска некоторых гидратированных ионов d-металлов

Акваион	Окраска
$[\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	Сине-фиолетовая
$[\text{V}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	Зеленая
$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	Фиолетовая
$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	Голубая
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	Бледно-зеленая
$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	Розовая
$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	Зеленая
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	Голубая

Рис. 25. Комплексный ион  $[\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ 

Некоторые из сложных органических соединений (например, молекулы лекарств) могут образовывать с центральным атомом от трех до восьми координационных связей, т.е. они *полидентантны*. У крупных ионов металлов (например,  $\text{Cs}(I)$ ,  $\text{La}(III)$ ,  $\text{U}(III)$ ,  $\text{Ce}(III)$ ) число слабых координационных связей может составлять более 9. Во многих случаях точно определить КЧ сложно; для этого требуется провести рентгеноструктурный анализ (Хаускрофт, Констебл, 2002) (табл. 48 и рис. 25).

Комплексные ионы, образуемые d-элементами, электрически могут быть как нейтральными, так и заряженными. Заряды на комплексном ионе распределены по всему иону, поэтому суммарный заряд равен алгебраической сумме заряда центрального атома и зарядов лигандов. Ионы d-элементов в воде легко образуют *аквакатионы*, причем часто они оказываются окрашены в типичный для данного металла цвет.

Образование окрашенных комплексных ионов в растворах сопровождается электронными переходами, называемыми в данном случае *d-d-переходами*, поскольку d-оболочки этих элементов заполнены лишь частично. Только

Zn(II), у которого 3d-оболочка полностью заполнена и поэтому электронные переходы в ней невозможны, образует бесцветные растворы.

Для описания взаимодействия между лигандами и ионами металлов в комплексах полностью не подходят ни ионная, ни ковалентная модели. Л. Полинг, занимавшийся этой проблемой, сформулировал *принцип электронейтральности*, позволяющий приблизительно оценить распределение заряда в молекулах и комплексных ионах. Взаимодействие между лигандами и ионом металла должно быть таким, чтобы заряд любого отдельного атома находился в интервале от +1 до -1, а в идеале — приближался к нулевому.

## ✎ 2.4. Классификация и номенклатура координационных соединений (КОС)

Подробное описание свойств и структуры КОС можно найти в специальных изданиях. Номенклатура (название) КОС строится по следующим правилам: вначале указывают лиганды, перечисляя их в алфавитном порядке с учетом численных приставок, затем приводят название металла с указанием в скобках его степени окисления. В анионных комплексах используют латинские названия металлов с суффиксом *-at*, в катионных — русские названия металлов (Заживихина, 2002; табл. 49).

Обратите внимание, что координационные соединения 2 и 3 различаются. Второе КОС имеет заряд, а третье КОС — нейтральное. Хелаты, в которых один и тот же лиганд связан с атомом металла и ковалентной, и координационной связями, называют *внутрикомплексными соединениями* (ВКС). Примерами такого рода хелатных соединений являются *гем, хлорофилл, цитохромы, витамин B<sub>12</sub>*.

Повторим названия наиболее часто встречаемых лигандов. Анионы галогенов в комплексах называют по названию элемента с добавлением суффикса «о», например, для  $Cl^-$  — «хлоро» и т.д.; другие анионы:  $NO_3^-$  — «нитро»,  $SO_4^{2-}$  — «сульфо»,  $CN^-$  — «циано»,  $CNS^-$  — «роданидо»,  $OH^-$  — «гидроксо»; для нейтральных молекул (полярных):  $H_2O$  — «аква»,  $CO$  — «карбонил»,  $NH_3$  — «аммин»,  $NO$  — «нитрил». Наиболее часто встречающиеся *хелатные узлы* (ХУ) и их названия приведены в табл. 50.

Большинство биологически значимых лигандов способны образовывать с центральным атомом циклические структуры. Это свойство лигандов называется их *хелатообразующей способностью*, а получившиеся соединения —

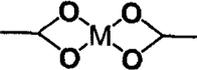
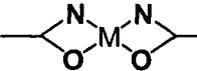
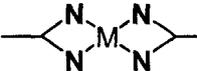
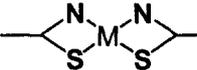
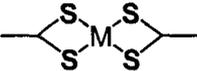
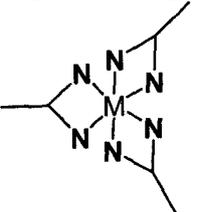
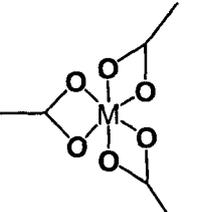
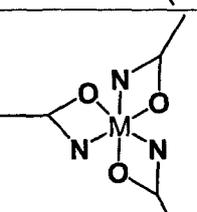
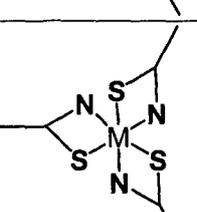
Таблица 49

Некоторые примеры номенклатуры КОС

<b>Нейтральные</b> комплексы (без внешней сферы). В водных растворах не дают комплексных ионов.	
$[Ni(CO)_4]$	Тетракарбонилникель(0)
$[Co(NH_3)_3Cl_3]$	Трихлоротриамминкобальт(0)
$[Co(NH_3)_3(NO_2)_3]$	Тринитриттриамминкобальт(0)
$[Pt(NH_3)_2Br_2]$	Дибромодиамминплатина(0)
<b>2. Анионные</b> комплексы. Вокруг катиона-комплексобразователя располагаются анионы или отрицательно заряженные или поляризованные атомы и их группы.	
$[Fe(CN)_6]^{4-}$	Анион гексацианоферрата(II)
$K_3[AlH_6]$	Гексагидridoалюминат(III) калия
$KFe[Fe(CN)_6]$	Гексацианоферрат(III) железа(II) калия
$Na[Co(NO_2)_6]$	Гексанитритокобальтат(III) натрия
<b>Примечание:</b> Из-за большого разнообразия <b>ацидокомплексов</b> предложена их классификация:	
а) <i>двойные и комплексные соединения:</i>	
$Pt \cdot 2KCl \cdot K_2[PtCl_6]$	
$HgI_2 \cdot 2KI \cdot K_2[HgI_4]$	
б) <i>кислородсодержащие кислоты и их соли:</i>	
$K_2SO_4, HClO_4, H_7PO_6$ и т.д.	
в) <i>комплексные кислоты:</i>	
$H[ZnCl_2(OH)]$	
$H_2[Pt(OH)_2]$	
г) <i>полигалогениды:</i>	
$KI_3 \cdot K[I^*I_2]$	
д) <i>гидроксоли:</i>	
$K[Al(OH)_4]$	
$Na[Zn(OH)_4]$	
<b>3. Катионные</b> комплексы. Сюда же относятся кристаллогидраты и аммиакаты, например, медный купорос $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ имеет такой вид $[Cu(H_2O)_4SO_4] \cdot H_2O$ , аммиакат хлористой платины $PtCl_4 \cdot 6NH_3 = [Pt(NH_3)_6]Cl_4$ . Видно, что в катионных комплексах вокруг катиона располагаются нейтральные молекулы.	
$[Fe(H_2O)_6]^{3+}$	Гексаакважелезо(III)
$[Ag(NH_3)_2]ClO_4$	Перхлорат диамминсеребра(I)
$[SbAg_6](NO_3)_3$	Нитрат гекса серебро(I)сурьмы(III)
$[Co(NH_3)_6](SO_4)Cl$	Хлорид-сульфат гексаамминкобальта(III)
<b>4. Катионно-анионные</b> комплексы, где одновременно содержатся комплексный катион и комплексный анион	
$[Pt(NH_3)_4Cl_2][PtCl_4]$	
$[Co(NH_3)_6][Cr(CN)_6]$	
$[Ni(NH_3)_6][Fe(CN)_6]$	

*хелатными* (в переводе с латыни — «клешневыми») *соединениями* (ХС), образующими ХУ (Рухадзе, Дунина, 1969).

Некоторые ХУ и их названия (М = металл)

Схематическое изображение	Название хелата	Сокращенное изображение	Координационная ёмкость
	Бис-диокса-	2(O,O')-M	4
	Бис-(аза-окса)-	2(N,O')-M	4
	Бис-(диаза)-	2(N,N')-M	4
	Бис-(аза-тиа)-	2(N,S')-M	4
	Бис-дитиа-	2(S,S')-M	4
	Трис-диаза-	3(N,N')-M	6
	Трис-диокса-	3(O,O')-M	6
	Трис-(аза-окса)-	3(N,O')-M	6
	Трис-(аза-тиа)-	3(N,S')-M	6

## 2.5. Хелаты

Во введении отмечено, что в живой материи преимущественно встречается лишь один стереоизомер; возможно, это объясняется тем, что именно такую (в виде *хелатных* структур) конформацию координационных соединений с металлами молекулам образовать легче.

Хелат образуется при присоединении двух донорных атомов одного лиганда к одному и тому же иону металла с помощью *координационной (донорно-акцепторной)* связи с формированием *пяти- или шестичленного цикла*. Если число участников цикла превышает 6 или оказывается меньше 5, устойчивые хелаты не образуются (Чугаев, 1979). Хелатные соединения (ХС) — это своеобразные гетероциклические вещества, в которых *гетероатомом* является переходный металл, вокруг которого создается хелатный узел (ХУ). В принципе к ХС относятся все соединения, содержащие циклическую группировку атомов, *связанную с атомом металла*, а под ХУ понимают группу атомов, *непосредственно* связанную с металлом. Свойства хелатов находятся в прямой зависимости от характера хелатного узла, то есть от природы металла и атомов ближайшего окружения (рис. 26).

Хорошим примером хелатообразующего лиганда служит *этилендиамин* (*этан-1,2-диамин*), для краткости обозначаемый символом «en». Это —

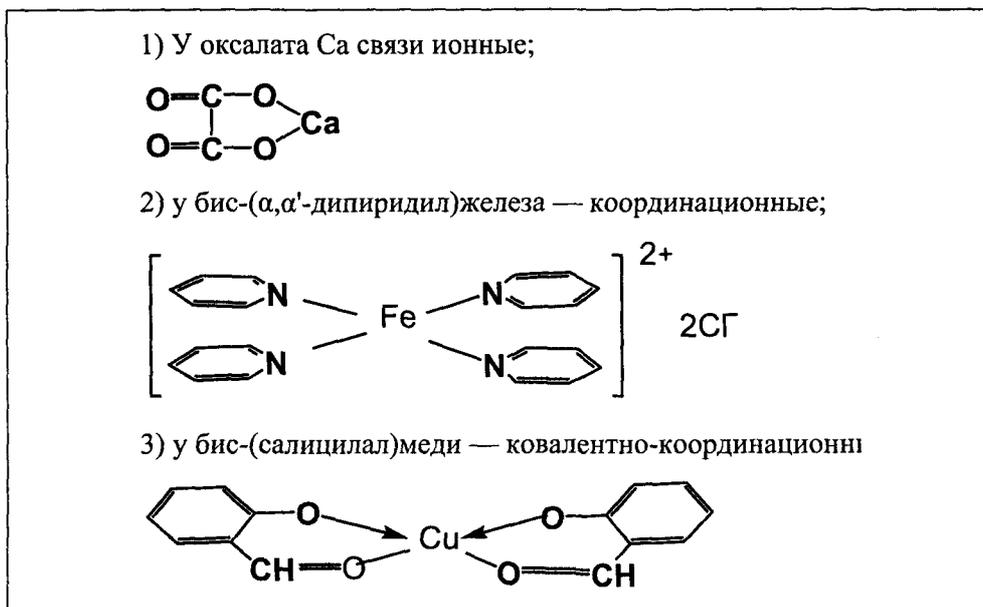


Рис. 26. Типы связи в хелатных соединениях (ХС)

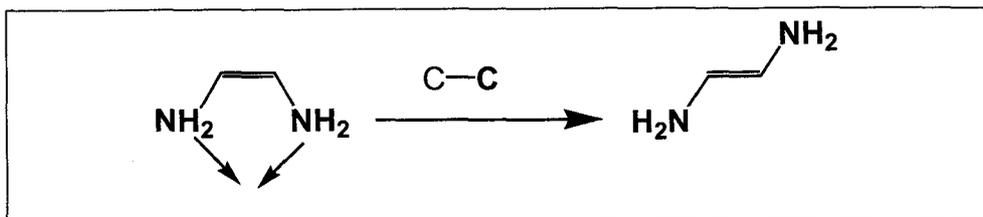


Рис. 27. Изменение конформации в лиганде 1,2-диаминоэтано ("en").

бидентантный лиганд, который благодаря своеобразию структуры, а именно, возможности свободного вращения вокруг одинарных связей C-C и C-N, приводящей к изменению конформации комплекса (рис. 27) и его свойств (Фримантл, 1991), способен выступать в роли монодентантного лиганда.

На рис. 28 показан хелат с этим лигандом, связанным координационными связями с атомом Co, причем КЧ этого комплекса равно 6. Стрелки изображают координационные (донорно-акцепторные) связи.

Хелаты часто образуются органическими соединениями, содержащими одновременно атомы — *доноры* электронов и *протонсодержащие* атомы, способные образовывать с металлом *ковалентно-координационные связи*, то есть обменивать протон на атом металла:  $-COOH$ ;  $-SO_3H$ ;  $-OH$  (и эпольная, и фенольная);  $-NH=O$ ;  $-POH(=O)_2$ ;  $-SH$ ;  $NH_2R-NH$ . Л.А. Чугаев (1979) отмечал, что особенно склонна к образованию прочных комплексов имидная группировка атомов  $=NH(CO)_2$ .

Легко образуют координационную связь атомы — доноры электронов:  $=O$ ;  $-O-R$ ;  $-NH_2$ ;  $-NH$ ;  $-N=$ ;  $=N-OH$ ;  $-OH$ ;  $-S-$  (тиоэфир). Прочные ВКС образуются, если перечисленные группы и атомы-доноры расположены так, что с атомом металла образуется 5- или 6-членное кольцо («*принцип Чугаева*» = «*правило циклов Чугаева*»). Часто встречаются также 4-членные кольца с невысокой устойчивостью (Жаворопков, 1979). При образовании хелатов происходит взаимная подгонка электронных оболочек — одни орбиты (атомов

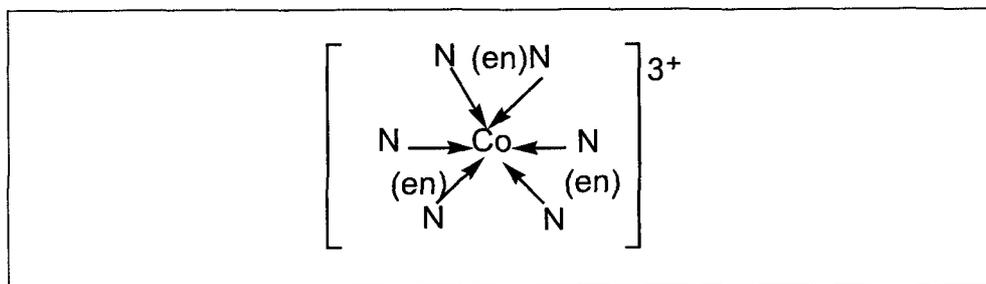


Рис. 28. Структура молекулы трисэтилендиаминкобальта (III)

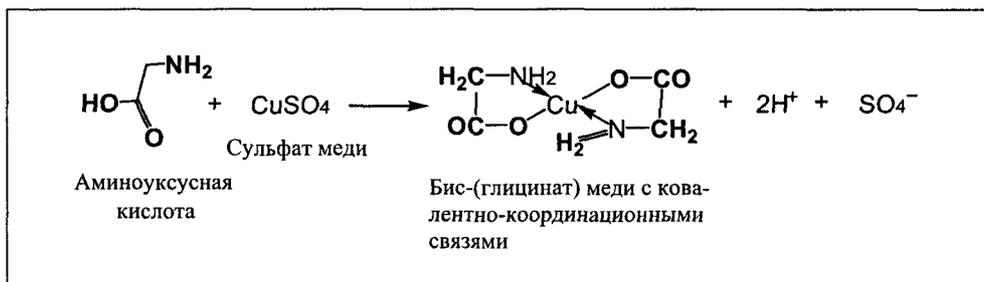


Рис. 29. Реакция образования бис-(глицината) меди

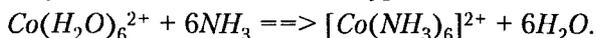
органической молекулы) сжимаются, другие (орбита атома металла) раздвигаются. В результате у образующейся молекулы появляются особенности, которых не было ни у лигандов, ни у металла.

Например, при смешивании растворов аминокислоты (гликокола, или глицина) с медным купоросом образуются сине-голубые кристаллы. При нагревании они плавятся, растворяются в полярных растворителях, не проводят электрического тока и не участвуют в индикаторных реакциях на ион меди. То есть это соединение по свойствам отличается от обычных солей; ион металла оказывается как бы «спрятанным» внутри молекулы (рис. 29).

## 2.6. Устойчивость координационных соединений

Устойчивость КОС — один из важнейших параметров для оценки роли данного КОС в обмене веществ и в развитии или купировании патологических процессов.

Химические свойства комплексных ионов в водных растворах, как и в живых организмах в целом, зависят от способности одного лиганда замещаться в координационной сфере металла каким-либо другим лигандом. Например, ион гексаамминкобальта(II) (рис. 30) образуется в результате замещения в координационной сфере иона кобальта(II) шести молекул воды шестью молекулами аммиака согласно уравнению:



Константа равновесия для образования этого иона определяется выражением:

$$K_{\text{уст}} = \frac{[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}}{[\text{Co}^{2+}][\text{NH}_3]_6} \Big|_{\text{равн}}$$

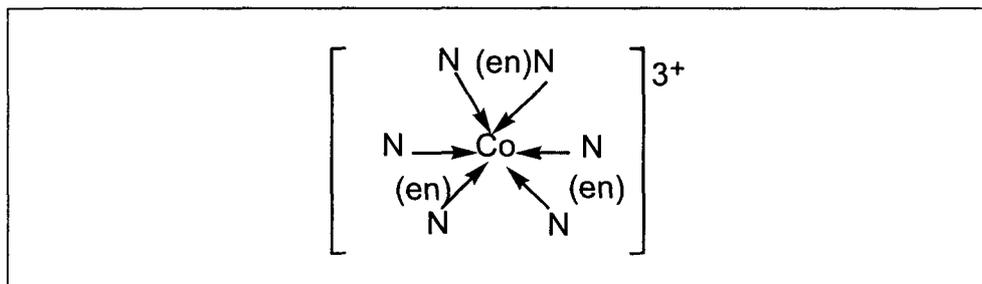


Рис. 30. Структура иона гексаамминкобальта (II)

Эту величину называют *константой устойчивости* (= *константой образования*) комплексного иона  $K_{уст}$ . Величина, обратная константе устойчивости, называется *константой неустойчивости* (= *константой диссоциации*) этого иона. Эти константы измеряют в единицах  $(\text{моль/дм}^3)^{-n}$ , где  $n$  — координационное число центрального атома. Обычно значения констант устойчивости очень велики, поэтому их принято выражать в логарифмическом виде. Например,  $K_{уст}$  иона гексаамминкобальта равна  $1 \times 10^5$ . Устойчивость этилендиаминовых комплексов разных металлов приведена в табл. 51 (Фримантл, 1991).

Из табл. 51 видна закономерность:  $K_{уст}$  в ряду переходных металлов от *Mn* к *Cu* возрастает слева направо. Аналогичная закономерность наблюдается и для комплексов с другими лигандами. Поскольку эта константа является мерой устойчивости комплекса, ее величину важно знать для понимания механизмов развития той или иной патологии и выбора правильной стратегии лечения. Эту закономерность можно сформулировать следующим образом: *с увеличением номера группы металла в координационных соединениях (КОС) с одинаковыми лигандами их  $K_{уст}$  возрастает*. Также его можно назвать **законом замещения** левых членов каждого периода правыми членами периода в комплексах с одинаковыми лигандами.

Закон замещения важно принимать во внимание при назначении препаратов, содержащих переходные металлы, из-за опасности возникновения ми-

Таблица 51

Логарифмы констант устойчивости октаэдрических комплексов с этилендиаминовым лигандом ("en").

Комплекс	$[\text{Mn(en)}_3]^{2+}$	$[\text{Fe(en)}_3]^{2+}$	$[\text{Co(en)}_3]^{2+}$	$[\text{Ni(en)}_3]^{2+}$	$[\text{Cu(en)}_3]^{2+}$
$\lg K_{уст}$	5,7	9,6	13,8	18,1	18,7

кроэлементозов. Развитие заболевания в этом случае будет зависеть от экспозиции и от природы металла.

Следует оговориться, что для биолигандов, образующих КОС со многими атомами металла (например, для молекул гликопротеинов церулоплазмينا, трансферрина, ферритина),  $K_{уст}$  комплексов *уменьшается в зависимости от степени насыщения* белка атомами металла. То есть чем выше содержание металла в такой белке, тем  $K_{уст}$  ниже. Это уменьшение происходит ступенчато и выражено весьма значительно. Например, определение насыщения молекул трансферрина железом помогает в дифференциальной диагностике некоторых заболеваний (гипохромных анемий, гемохроматоза, талассемии, хронических инфекций).

Устойчивость комплекса зависит не только от *природы металла*. Во многом она зависит от химической *силы лиганда*, распределяющейся следующим образом:  $CN^- > NO_2^- > NH_3 > SCN^- > H_2O > F^- > OH^- > Cl^-$ . Показано, что  $K_{уст}$  возрастает с увеличением степени окисления (валентности) металла. Например, комплексный ион  $[Co(NH_3)_6]^{3+}$  устойчивее, чем  $[Co(NH_3)_6]^{2+}$ ;  $[Fe(CN)_6]^{3-}$  устойчивее, чем  $[Fe(CH)_6]^{4-}$ ;  $[Zn(CN)_4]^{2-}$  устойчивее, чем  $[Zn(NH_3)_4]^{2+}$ .

Это явление объясняется *концепцией «жестких» и «мягких» металлов и донорных атомов*. Высокие степени окисления атома металла, как правило, приводят к «жесткости» иона, а низкие — к «мягкости». Например, элементы, расположенные в начале переходного ряда, образуют комплексы с циклическими простыми эфирами, то есть с кислородными донорными атомами, однако последующие d-элементы преимущественно связываются с тиоэфирными лигандами, где донорами выступают атомы S.

Для комплексообразования в водных растворах среди галогенидов для ионов  $Fe^{3+}$ ,  $Sc^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Co^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Ti^{4+}$ ,  $Hf^{4+}$ ,  $V^{4+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  лучшими являются  $F^-$  и  $Cl^-$ , тогда как для  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^+$ ,  $Ag^+$ ,  $Au^+$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pd^{2+}$  и  $Pt^{2+}$  наилучшим лигандом является  $I^-$ . Перечисленные в первом ряду ионы относятся к «жестким», так как обладают более выраженным положительным зарядом с более высокой плотностью. Поэтому ион металла прочно удерживает свои валентные электроны, а связь металл-лиганд приобретает значительную степень ионности. «Жесткие» ионы связываются главным образом с лигандами, имеющими резко электроотрицательные донорные атомы, то есть также относящиеся к «жестким». К этой группе относятся два легких галогена, а также кислородные и азотные донорные атомы.

Перечисленные во втором ряду ионы являются «мягкими». Они несут небольшой положительный заряд и имеют низкую плотность заряда. Такие

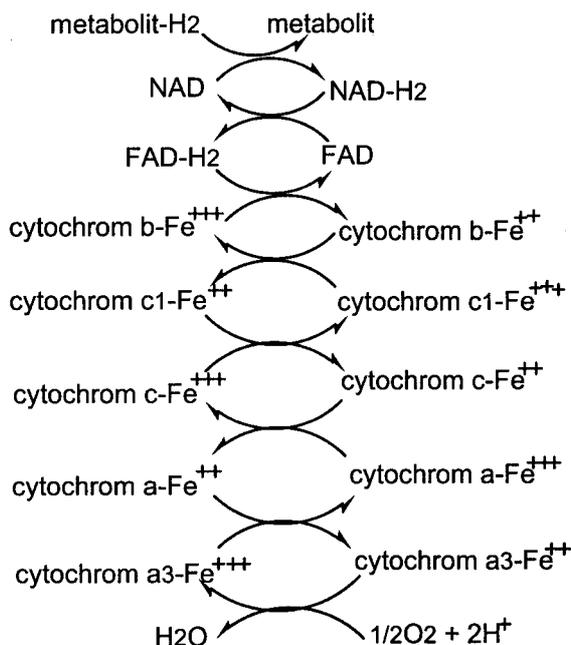
ионы легко поляризуются, а связь металл-лиганд у них оказывается в большей степени ковалентной. «Мягкие» ионы предпочитают «мягкие» лиганды с менее электроотрицательными донорными атомами, например, серой или йодом.

Некоторые ионы и лиганды являются промежуточными и образуют комплексы, более разнообразные по сравнению с «жесткими» и «мягкими» ионами и лигандами. Такими промежуточными ионами являются очень важные для биологии и медицины ионы  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ , а также  $Rh^{3+}$ ,  $Ir^{3+}$ ,  $Ru^{3+}$ ,  $Os^{3+}$ , а промежуточными лигандами —  $Br^-$ ,  $[NCS]^-$  и  $C_5H_5N$ .

Изменения степени окисления (валентности) металлов в комплексных ионах в процессе обмена веществ могут существенным образом изменить не только судьбу данного атома или иона металла, но даже направленность процесса — в зависимости от наличия других молекул и окислительно-восстановительного потенциала применяемых лекарственных средств.

Для иллюстрации значимости изменения степени окисления (валентности) иона металла в процессе переноса электрона в цепи цитохромов можно привести пары  $Fe(II) - Fe(III)$  и  $Cu(I) - Cu(II)$ . В отличие от молекулы гемоглобина, в цитохромах дыхательной цепи валентность иона железа изменяется. Например, в процессе окислительного фосфорилирования участвует окислительно-восстановительная система дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий. Компоненты ДЦ переносят электроны от донора  $NADH^+$ ,  $H^+$  или восстановленного убихинона ( $QH_2$ ) на акцептор — молекулярный кислород. Поскольку разность окислительно-восстановительных потенциалов донора и акцептора высока, реакция оказывается сильно экзергонической. Выделяющаяся энергия используется главным образом для образования градиента протонов и, в конечном счете, для образования АТФ с помощью АТФ-синтазы. Одновременно происходит образование из восстановленного  $O_2$  сильного основного аниона  $O^{2-}$ , который связывает 2 протона и образует молекулу воды.

Не рассматривая функционирование ДЦ подробно, отметим только, что в ней содержится не менее 10 промежуточных окислительно-восстановительных пар (редокс-пар). Они расположены в порядке возрастания редокс-потенциалов, так как только такое расположение обеспечивает возможность спонтанного переноса электронов. Содержащий большее количество электронов компонент (восстановитель) одной пары передает их на окисленную форму другой пары, имеющую более высокий редокс-потенциал. В гемах  $b$ ,  $c$ ,  $a$ ,  $a_3$  и цитохроме  $c$  в комплексах III и IV  $Fe^{3+}$  восстанавливается до  $Fe^{2+}$ , а в комплексе IV —  $Cu^{2+}$  до  $Cu^+$  (рис. 31).

**Примечание:**

- 1) Основные процессы ДЦ происходят в митохондриях.
- 2) Исходный для ДЦ метаболит *НАДН* является промежуточным продуктом нескольких процессов: он образуется из пирувата, малата, изоцитрата, глутамата и 3-оксиацил-КоА. На пути образования из пирувата участвует флавопротеин; Источниками восстановленного убихинона (*КоQH<sub>2</sub>*) – промежуточной молекулы-переносчика электронов перед подключением в цепь цитохромов – являются сукцинат, глицерофосфат и КоА-производное жирной кислоты. Во всех реакциях участвуют флавопротеины; Все сопряженные реакции включают по 2 перечисленных цитохрома на каждом этапе;
- 3) АТФ образуется на нескольких этапах ДЦ. Прежде всего, на этапах флавопротеин – *КоQ*; Затем – на этапе цитохром b – цитохром c<sub>1</sub>, наконец, на последнем этапе – восстановления O<sub>2</sub> (с помощью комплекса V – не участвующей в переносе электронов *АТФ-синтазой*);
- 4) На схеме не показаны терминальные геминные ферменты (пероксидаза и каталаза), обеспечивающие разложение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Она образуется в некоторых процессах обмена в митохондриях и, предположительно, её избыток запускает программу гибели митохондрий («митоптоз») и клеток организма в целом («апоптоз»).

Рис. 31. Схема функционирования дыхательной цепи

По-видимому, на процессы окисления-восстановления влияют также размер и конформация хелатного узла. Поскольку радиус восстановленного иона металла больше, чем окисленного (у Fe<sup>2+</sup> он равен 82, у Fe<sup>3+</sup> – 67, у Cu<sup>+</sup> – 96, у Cu<sup>2+</sup> – 72 пм), в восстановленной форме хелатного комплекса электронная

оболочка его порфириновой части оказывается сжатой сильнее, а орбита иона металла, соответственно, более раздвинутой. Уменьшение размеров иона металла при окислении, то есть при передаче электрона следующему звену ДЦ, повышает напряженность электронных оболочек у обоих компонентов комплекса, что снижает его устойчивость и стимулирует прием электрона от предыдущего звена ДЦ.

В результате выход энергии для всей цепи достигает 60%, что выше коэффициента полезного действия большинства технических систем, созданных человеком. Ранее мы отмечали, что в молекуле гемоглобина крови ион железа не меняет валентность благодаря стерическим ограничениям. Поэтому его функцией оказывается перенос не электрона, как в цитохромах, а лигандов — кислорода и углекислоты.

## 2.7. Стереохимия и изомерия координационных соединений

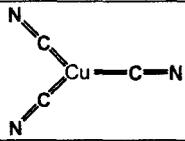
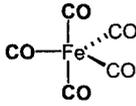
Пространственное расположение лигандов вокруг центрального атома называется *конфигурацией* комплекса. Изменения стереохимии лиганда называются *конформационными изменениями* лиганда. Если стереохимия комплекса известна, можно надежно определить КЧ атома металла, однако для определения стереохимии нужно знать не только КЧ, но также природу связи металл-лиганд (ML) и конформацию лигандов, связанных с атомом металла (см. гл. 4).

Геометрическая форма комплексного иона зависит от КЧ его центрального атома. Комплексы с КЧ, равным 2, имеют линейную структуру. Комплексы с КЧ = 4 обычно тетраэдрические, но некоторые образуют плоский квадрат. Комплексы с КЧ = 6 чаще всего имеют октаэдрическую структуру. Для предсказания и объяснения геометрии молекул или ионов p- и d-элементов типа  $ML_n$  используют модель Кеперта. Согласно этой модели, атом металла располагается в центре сферы, а лиганды могут свободно перемещаться по поверхности этой сферы, взаимно отталкиваясь друг от друга. В этой модели форма молекулы не зависит от электронной конфигурации основного состояния атома металла (табл. 52).

На самом деле геометрическая форма комплекса зависит не только от координационного числа его центрального атома (о чем речь шла выше), но и от валентности центрального атома, изменяющейся в процессе обмена. Конформационные изменения молекул КОС при замене одного металла другим или в случае изменения радиуса иона при изменении валентности могут принципиальным образом изменять их биологическую роль в организме, поскольку изомеры разли-

Таблица 52

## Геометрия соединений d-элементов

Координационное число центрального атома	Геометрия	Примеры	Угол R-X-R
2	Линейная — ион цианида золота	$[\text{NC} \text{---} \text{Au} \text{---} \text{CN}]^-$	180°
3	Плоскотреугольная — цианид меди		120°
4	Тетраэдрическая — хлорид кобальта (При этой геометрии от- талкивание между атома- ми Cl минимально)	$\left[ \begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{Co} \\ / \quad \backslash \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \\   \\ \text{Cl} \end{array} \right]^{2-}$	109,5°
5	Тригонально- пирамидальная — карбо- нил железа (Минималь- ное отталкивание между группами CO)		< 120°
6	Октаэдрическая — гексафтор-никель	$\left[ \begin{array}{c} \text{F} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ni} \\ \backslash \quad / \\ \text{F} \end{array} \right]^{2-}$	90°

чаются по растворимости, константам устойчивости, дипольным моментам и другим химическим и физическим свойствам. Даже небольшие изменения структуры молекулы могут кардинально изменить её проницаемость в разных мембранах клеток и их органелл и, следовательно, биологическую роль.

В настоящее время различают несколько видов *изомерии* КОС:

А) *Гидратная* изомерия. Характеризуется различиями структур, связанных с распределением молекул воды во внутренней и внешней сферах КОС. Например,  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  может существовать в виде 3 гидратных изомеров —  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$  серо-синего цвета,  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_5\text{Cl}]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  светло-зеленого цвета,  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  темно-зеленого цвета.

Б) *Ионизационная* изомерия. Характеризуется разным распределением ионов между внешней и внутренней сферами КОС. Например,  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Br}_2]\text{Cl}_2 - [\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]\text{Br}_2$ , или  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Br}]\text{SO}_4 - [\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{SO}_4]\text{Br}$ . Первый из них имеет красно-фиолетовый цвет, второй — красный.

В) *Координационная* изомерия. Характеризуется связью центральных атомов с одинаковыми лигандами в разных внутренних сферах КОС. Например,  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6][\text{Cr}(\text{CN})_6] - [\text{Cr}(\text{NH}_3)_6][\text{Co}(\text{CN})_6]$ . То же у  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4][\text{PtCl}_6] - [\text{Pt}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2][\text{PtCl}_4]$ .

Г) *Геометрическая (цис-транс)* изомерия. Наблюдается при нескольких типах соединений: квадратной, тригонально-бипирамидальной и октаэдрической структурах комплексов, а также у соединений с двойными связями. Эти изомеры отличаются по растворимости, дипольным моментам и другим важным для клетки свойствам. В соответствии с понятиями этого типа изомерии, у транс-изомеров одинаковые группы лигандов находятся в противоположных углах комплекса, а у цис-изомеров — в соседних.

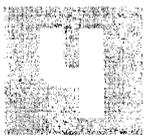
## ■ 2.8. Заключение

- 1) Основные понятия координационной химии формируют сущность бионеорганики и позволяют объяснить значительную часть процессов взаимодействия элементов в живых системах. В нормальных физиологических условиях, то есть при pH более 5, содержащиеся в организмах металлы и полуметаллы находятся в виде координационных соединений (КОС), чаще всего в виде хелатов (ферменты, нуклеиновые кислоты, дыхательная цепь, гемо-, миоглобины, и т.д.). В КОС лиганды координируются металлами с помощью донорно-акцепторных связей.
- 2) Константы устойчивости у переходных металлов правых частей периодов системы Менделеева с лигандами выше, чем у металлов, расположенных слева от них. Следовательно, при поступлении в клетки первые вытесняют последних из комплексов, и этот процесс не требует подключения каких-либо метаболических реакций и потребления энергии.
- 3) Избыток любого элемента, независимо от его положения в Периодической таблице, в соответствии с базовым принципом обратных связей, подавляет потребление метаболически связанных с ними элементов, что проявляется разнообразными биологическими эффектами, в том числе заболеваниями — *микроэлементозами*.
- 4) Взаимодействие металлов с лигандами на фоне изменения степени окисления (валентности) металлов сопровождается заметными изменениями стереохимии комплексов, что влияет на их химические, физические и биологические свойства.
- 5) Понятия координационной химии металлов формируют основу медицинской теории лигандной патологии, подразумевающей существование в здоровом организме металл-лигандного гомеостаза (МЛГ, см. гл. 4) и наличие систем, обеспечивающих его поддержание (Подымов с соавт., 1979). Нарушения МЛГ сопровождаются различными патологиями.

---

# ■ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ БИОНЕОРГАНИКИ

---



тобы правильно выбирать элементы и ткани-мишени при рутинном анализе в клинической практике, необходимо учитывать некоторые эволюционные данные. Материалы этой главы основаны на современных представлениях об эволюционных процессах на Земле, относящихся к предмету бионеорганики. Их более углубленное рассмотрение приводится в соответствующих руководствах (R.J.P. Williams, J.J.R. Frausto da Silva, 1997, 1999, 2001, А. Ленинджер, 1974, 2010, М. Кальвин, 1971, А.И. Опарин, 1936, С.Г. Инге-Вецтомов, 2000, E.V. Gralla, A. Nersissian, 2007).

---

### ■ 3.1. Селекция элементов и биолигандов в химической эволюции

---

В соответствии с современными представлениями, наша Вселенная существует с момента Большого Взрыва примерно 15 млрд. лет. Считается, что химическая эволюция на Земле проходила с момента образования планеты из сгустка первичной материи до появления жизни. На геохронологической шкале образование Земли из сгустка межзвездной материи произошло примерно 5 млрд. лет тому назад.

Температура этого сгустка была слишком высокой, чтобы в нем могли существовать отдельные химические элементы. По мере снижения температуры вещества протопланеты постепенно возникали элементы, начиная с легких. Процесс образования элементов продолжался около 1 млрд. лет.

Современный, то есть основанный на понятиях бионеорганики, взгляд на проблему химической эволюции, отбора и биохимии элементов наиболее

последовательно разрабатывается в Оксфордском университете. Williams и Frausto da Silva считают, что по физико-химическим характеристикам (электронной структуре, заряду, размеру атомов, числу валентных электронов на орбите, энергиям ионизации и пр.) создавать устойчивые полимерные структуры в обычных условиях современной среды способны всего несколько элементов, а именно, *C*, *N*, *O*, *S* и *Se*. Все они — неметаллы, образующие прочные связи с углеродом и, следовательно, способные кодировать информацию в виде определенных последовательностей атомов и функциональных групп.

Радиус атома *Si* равен 0,117 нм, что почти в полтора раза больше, чем у *C* (0,077 нм). Эта разница объясняет меньшую прочность связи между атомами *Si-Si* и нестойкость полимеров кремния. Он может формировать инертные гигантские полимеры и соединения, которые из-за неспособности образовывать кратные связи  $\text{Si}=\text{Si}$  и  $\text{S}=\text{S}$  в присутствии  $\text{O}_2$ ,  $\text{NH}_3$  и  $\text{H}_2\text{O}$  быстро распадаются. Поэтому его нельзя включать в список биополимеробразующих элементов.

Все 5 отмеченных элементов могут легко отдавать электроны внешней оболочки атомам элементов не только из этого перечня, но и из других групп Периодической системы, в том числе металлам, с образованием соединений с ионными, ковалентными и донорно-акцепторными связями. Поэтому указанные элементы формируют функциональные группы биолигандов, которые способны образовать координационные соединения (КОС) с металлами.

С другой стороны, с этими функциональными группами сравнительно легко могут образовывать КОС главным образом металлы 3 и 4 периодов таблицы Менделеева. Только они обладают примерно такими же размерами атомов, что и неметаллы, и не имеют явных стерических ограничений для образования КОС (табл. 54).

Биологическая роль этих элементов неодинакова. *Щелочные* металлы (вместе с *Cl*) играют определяющую роль в поддержании электролитного гомеостаза и баланса зарядов на мембранах, *щелочноземельные* — в обеспечении функции посредников («messengers») и, вместе с *Si* и *S*, структурирования и темплайтинга (обеспечения матричного синтеза) для биосинтеза биополимеров, *3d-переходные* металлы (особенно *Fe*, *Cu*, *Mo*, *Zn*), в соответствии с распространенностью и свойствами электронных оболочек, играют роль активного центра в ферментах энергетического обмена, вместе с *V*, *Mn*, *Co*, *Ni*, *W* — в ферментах переноса групп ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{OH}$ ) и в циклических окислительно-восстановительных реакциях. Кроме того, редакторы фундаментального руководства по бионеорганической химии (Bertini, Gray, Stiefel,

Таблица 53

Элементы, способные обеспечить полимерную структуру

Номера групп					
1	13	14	15	16	17
<i>H</i>					
	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>F</i>
	<i>Al</i>	<i>Si</i>	<i>P</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
		<i>Ge</i>	<i>As</i>	<i>Se</i>	<i>Br</i>

Таблица 54

Биологически важнейшие металлы

Номера групп					
1	13	14	15	16	17
<i>H</i>					
	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>F</i>
	<i>Al</i>	<i>Si</i>	<i>P</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
		<i>Ge</i>	<i>As</i>	<i>Se</i>	<i>Br</i>

Valentine, 2007) отмечают участие ряда элементов в запасании энергии (*H*, *P*, *S*, *Na*, *K*, *Fe*), в сигнальной роли (*Ca*, *B*, *NO*), в процессах биоминерализации (*Ca*, *Mg*, *Fe*, *Si*, *Sr*, *Cu*, *P*). Наконец, можно отметить важную роль некоторых галогенов в процессах метаболизма. Помимо указанного выше *Cl*, очень важен *I*, как компонент ряда гормонов, и *F* — для укрепления некоторых костных структур у животных.

Ранее считали, что атмосфера Земли вначале состояла из  $H_2$ ,  $N_2$ ,  $H_2O$ ,  $NH_3$ ,  $CH_4$ ,  $H_2S$  и легких соединений углерода, то есть предполагали, что она имела восстановительные свойства. Однако в настоящее время геохимии пришли к выводу, что первичная атмосфера имела не восстановительные, а слабо окислительные свойства. Такие свойства означают наличие важнейших предпосылок для спонтанного образования аминокислот, пептидов/белков, и для зарождения жизни.

Вероятнее всего, в ранний период истории Земли органические соединения возникали из неорганических компонентов атмосферы в результате электрических разрядов при многочисленных грозах, а также за счет энергии ультрафиолетовых лучей и тепловой энергии. Образующиеся органические соединения растворялись в морях, покрывавших большую часть поверхности планеты. Этот период характеризовался абиотической конденсацией аминокислот и других простых молекул с формированием примитивных

полипептидов, полинуклеотидов, полисахаридов и липидов. Причем все эти соединения, в том числе циклические, появлялись и конденсировались по термодинамическим законам, и для этого достаточно было слабых каталитических свойств металлов с переменной валентностью (Кальвин, 1971).

Поскольку молекулярные прототипы самоорганизующихся систем в первичной атмосфере неизвестны, описать процесс возникновения живых систем можно главным образом умозрительно. Большинство исследователей согласны, что последние стадии химической эволюции характеризовались рядом закономерностей. Во-первых, в первобытном море преобладали легко образующиеся органические молекулы, обладавшие высокой стабильностью. Среди них А. Ленинджер (1974) называет производные цианистого водорода  $\text{HCN}$  — через *цианамид*- и *дицианамид*-аминокислоты, пурины, порфирины, полимеры и конденсирующие агенты; через *цианацетилен* ( $\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) — аминокислоты, пиримидины, цианвинилфосфат; через *нитрилы* ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ ) и *аминонитрилы* ( $\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{CN}$ ) — аминокислоты и полипептиды (рис. 32).

Во-вторых, полимерные органические молекулы были функционально способны к катализу и воздействию на среду, хотя бы в части противостояния изменениям внешних условий. Отмеченные выше конденсирующие агенты представляли собой, вероятно, комплексные соединения, способные вызывать реакции поликонденсации с отщеплением воды. В итоге из аминокислот образовывались *пептиды*, а из ортофосфатов — *полифосфаты*.

В-третьих, решающей стадией химической эволюции можно считать ту, на которой появилась способность органической материи к самоорганизации. Механизмы появления первичных живых клеток могли быть различными.

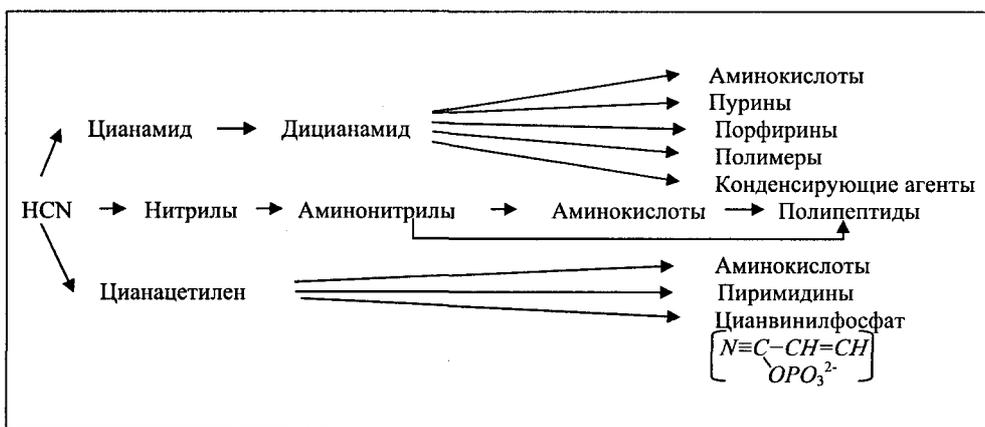


Рис. 32. Химическая эволюция биомолекул, возникших из  $\text{HCN}$

В 1922 г. А.И. Опарин предположил, что первые клетки — «протобионты», то есть белковые молекулы, вокруг которых возникла мембрана — могли сформироваться в виде *коацерватных капель*. Процесс коацервации хорошо известен в водных растворах значительно гидратированных полимеров. Он происходит самопроизвольно, и приводит к образованию в первично однофазном растворе двух фаз, в одной из которых концентрация полимера выше, чем в другой. Такие капли могут поглощать низкомолекулярные вещества, например, глюкозу или аминокислоты, а также примитивный катализатор, благодаря чему в капле может активно происходить какая-либо одна реакция. Благодаря поглощению субстрата капля «растет» и, достигнув критического для сложившихся условий объема, «делится» на более мелкие капельки. Те из них, в которых сохраняется катализатор, могут «расти» далее и порождать новое поколение капель-клеток.

По А.И. Опарину, первыми информационными молекулами были белки, и первые примитивные клетки функционировали без нуклеиновых кислот и генетических систем. Альтернативная гипотеза, напротив, основывается на первичности возникновения НК. В 1929 г. Г.Д. Меллер предположил, что жизнь началась с абиотического образования генов. Он полагал, что метаболизм и способность к воспроизведению дочерних клеток в принципе присущи способным мутировать генам, которые внутри клетки окружены нужными молекулами. По этой гипотезе, появление граничной мембраны и развитие системы катализаторов произошли на более поздних стадиях эволюции. На основе содержащейся в НК информации стали возможными построение и эволюция белков. «Нуклеиновую» гипотезу поддерживают многие биохимики, причем их мнения также разделяются: одни считают базовыми структуры типа ДНК, другие — РНК (А.С. Спирин).

В последние годы исследователи химической эволюции склоняются к тому, что «пептид/белковый мир» А.И. Опарина предшествовал появлению РНК и ДНК. Современные геохимики показали, что первичная атмосфера имела не сильно восстановительные свойства, как это считалось многие годы, а слабо окислительные. В этих условиях легко образуются аминокислоты в реакциях *Лёб-Миллера*, в частности,  $\alpha$ -аминокислоты. Они затем в простейшей и наиболее вероятной реакции *сольиндуцированного синтеза пептидов* (salt-induced peptide formation — SIPF) образовывали пептиды и далее, с помощью алюмосиликатов глины — белки (Rode et al., 2007).

Показано, что на поверхности алюмосиликатов часто образуются кластерные структуры — «центры Брэнстеда и Льюиса». Расчёты модельных реакций аминокислот и аммиака в газовой фазе и на этих центрах, если они

расположены рядом, выявили значительное снижение свободной энергии реакции конденсации и легкое образование пептидной связи. При этом центр Льюиса удерживает молекулу аминокислоты, а центр Брэнстеда активно катализирует реакцию конденсации (Sodupe et al., 2007).

Гипотеза А.И. Опарина предполагает, что протобионты могли делиться и передавать наследственную информацию с помощью разных механизмов, в том числе с помощью НК. Сейчас этот механизм назван по предложению Нобелевского лауреата 1962 г. по физиологии-медицине Ф. Крика *центральной догмой молекулярной биологии*. Она утверждает универсальное правило реализации генетической информации, а именно — информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не наоборот. Переход генетической информации от ДНК к РНК и от РНК к белку является универсальным для всех без исключения организмов. Репликации генома соответствует информационный переход ДНК > ДНК. В природе встречаются также переходы РНК > РНК и РНК > ДНК (например у некоторых вирусов). Таким образом, центральная догма считает *общим* универсальным способом передачи генетической информации путь *репликации* ДНК > ДНК, *транскрипции* ДНК > РНК, *трансляции* РНК > белок. Кроме общего способа передачи информации, имеются ещё два — *специальные* и *неизвестные*. Специальные — это *обратная транскрипция* (РНК > ДНК), например, у вируса ВИЧ и в процессе защиты хромосом путём восстановления теломеров с помощью теломеразы (за подтверждение этой гипотезы, выдвинутой русским учёным А.М. Оловниковым в 1971–1973 гг., группе американских учёных — Е.Н. Blackburn, С.В. Greider, J.W. Szostak — была присуждена Нобелевская премия 2009 г. по физиологии-медицине), *репликация* РНК (РНК > РНК) — у некоторых вирусов, и *прямая трансляция* белка на матрице ДНК (ДНК > белок). Что касается неизвестных способов, то под ними подразумевают процессы передачи информации от белка к белку, к РНК или к ДНК (Инге-Вечтомов, 2000).

Однако эта догма, по современным представлениям, не учитывала механизм наследственной передачи *структуры* белковых молекул, составляющих оболочку протобионтов. Открытие в 1982 г. S.B. Prusiner *прионов* подтверждает эту гипотезу (Нобелевская премия 1997 г. по физиологии-медицине). Прионы являются обычными низкомолекулярными белками оболочек клеток у всех животных (PrP<sup>S</sup>) и обладают врождённой способностью изменять свою структуру под влиянием неизвестных пока факторов. Образуются высокостабильные вирулентные частицы, которые заставляют изменять структуру молекул нормальных соседних прионов по термодинамическим законам без участия НК. После накопления таких инфекционных прионов выше по-

роговой концентрации развиваются смертельные энцефалопатии. В зависимости от отдела мозга, где происходит описанный процесс, могут возникнуть 5 нейродегенеративных смертельных болезней, названных *прионовыми*. Характерным проявлением всех этих заболеваний на последних стадиях их развития служит образование в тканях головного и спинного мозга миелиодных тяжей и бляшек, состоящих из упомянутого прионного белка PrP<sup>Sc</sup>. При этом ткани мозга на срезе приобретают вид губки («губчатая болезнь мозга»). Есть предположение, что подобный механизм может иметь место при болезни Альцгеймера.

Исследование деталей генного контроля синтеза прионов у дрожжей показало, что, помимо первичной структуры белков, передаваемой с помощью ДНК и РНК, каким-то образом передаётся информация о вторичной и третичной укладке полипептидной цепи, то есть о структуре синтезируемых белков, без участия НК (Инге-Вечтомов, 2000).

Наконец, за гипотезу о первичности возникновения пептид/белкового мира говорит «принцип Кюри» (*диссимметрия творит явление*). Без оболочек и мембран никакого развития клеток быть не может, а их возникновение считает первичным только гипотеза А.И. Опарина.

Все эти гипотезы объединяет признание основополагающей роли полимерных молекул. Отметим, что все эти полимеры оказались состоящими из одного оптически активного асимметричного стереоизомера, то есть гомохиральность была обеспечена ещё на уровне образования первых пептидов. Объяснить этот феномен можно, приняв во внимание свойства элементов, из которых состоят биомолекулы. Главные из них — способность образовывать полимеры и связываться с другими атомами и элементами, то есть *электроннодонорные свойства и размер атома*.

Возникновение *гомохиральности жизни*, то есть образование полимеров главным образом из мономеров одного энантиомера, А. Ленинджер объясняет устойчивостью образовавшихся полимерных структур и стереоспецифичностью активных центров ферментов или матриц. Так,  $\alpha$ -спираль белков образуется из полипептидных цепей только одного энантиомера.  $\alpha$ -Спираль полипептида, содержащего оба оптических энантиомера, неустойчива. В опытах по оценке воспроизводимости оптической специфичности НК было показано, что на матрице полиуридиловой кислоты с рибозой в виде D-формы из рацемической смеси адениловой кислоты конденсировалась полиадениловая кислота только с D-рибозой. Таким образом, возникающая ранее оптическая стереоспецифичность поддерживается автоматически по термодинамическим законам.

В 2001 г. трём учёным за выяснение деталей синтеза хиральных молекул была присуждена Нобелевская премия по химии. W.S. Knowles и R. Noyori обнаружили, что переходные металлы участвуют в хиральных катализаторах для синтеза стереоспецифичных *гидрогеназ*, получая желательный изомер фермента. К.В. Sharpless получил хиральные катализаторы для синтеза *оксигеназ* такой же конформации. Всего одна молекула катализатора может производить миллионы молекул желательного изомера. Лауреаты открыли новую область синтеза молекул и материалов с новыми свойствами. Сегодня результаты их фундаментальных исследований используются при множестве промышленных синтезов фармацевтических продуктов типа антибиотиков, противовоспалительных и сердечных лекарств, в частности, в промышленном производстве L-DOPA для лечения болезни Паркинсона.

В настоящее время принято считать, что всё развитие организма происходит в соответствии с генетической программой индивидуума. Например, процесс старения, апоптоз, сердечно-сосудистые нарушения, рак и многие другие патологии, связаны с функционированием различных генов. Конечно, в полной мере от генетических особенностей зависят наследственные болезни. Однако на примере прионов мы уже знаем, что возникшая вирулентность может наследоваться без участия НК. Можно полагать, что имеются механизмы передачи информации, которые *сопровождаются* активацией разных генов. Так, интенсивные исследования обмена меди в последние годы показали, что активирование разных генов, проявляющихся в разных патологических состояниях, происходит от накопления в организме иона металла в свободной форме (Bertini, 2007). При некоторых концентрации или соотношении ионов металлов активируются гены, синтезирующие белок, вызывающий смертельную болезнь Менкеса, а при других концентрациях ионов они остаются неактивированными, но активируются совершенно другие гены, синтезирующие белок болезни Вильсона, поддающейся лечению. В итоге врачам приходится сталкиваться с совершенно разными болезнями.

По-видимому, причиной генетических нарушений обмена, которые при разных заболеваниях могут проявляться в течение жизни, являются процессы микро- или полимикрoэлементоза. Нарушение металл-лигандного гомеостаза у конкретного больного сопровождается включением тех или иных генов (см. ч. 2). В неживой природе развитие реакции от появления активной частицы (свободного радикала или атома в химических, нейтрона — в ядерных процессах) происходит в виде цепной реакции (ЦР). Наблюдается цепь последовательных превращений неактивных молекул или ядер. Свободные радикалы или атомы (но не молекулы) имеют свободные ненасыщенные

валентности (непарный электрон), что обеспечивает их взаимодействие с другими молекулами. При первом же столкновении свободного радикала ( $R^\bullet$ ) с молекулой происходит разрыв одной из её валентных связей. В результате реакции образуются новая химическая связь и новый свободный радикал, который в свою очередь реагирует с другой молекулой — начинается цепная реакция. За теорию разветвлённой ЦР Н.Н. Семёнов и С. Хиншелвуд получили Нобелевскую премию 1956 г. по химии.

В живой природе ЦР, в соответствие со спецификой жизненных процессов, должна сопровождаться наследственно определенными биохимическими проявлениями. Например, процессы окисления протекают в виде дыхательной цепи. То же можно сказать о процессе полимеризации, синтезе биополимеров, а также процессах нарушения металл-лигандного гомеостаза, проявляющихся соответствующими болезнями. По-видимому, в НК живых организмов закодировано много замедленных (вырожденных) разветвлённых ЦР.

### 3.2. Химическая специфичность в биологической эволюции

Общепризнано, что биологическая эволюция проходила после химической, когда уже были отобраны основные молекулы, позволявшие существовать первичным организмам — азотистые основания и нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды и белки, моно-, олиго- и полисахариды, жирные кислоты, каротиноиды, порфириновые структуры, комплексы этих молекул с переходными металлами. По подсчетам G. Wald (1964), для существования простейших организмов достаточно всего 29 молекул разной химической природы. Комплексообразование позволило осуществлять перенос электронов и протонов в ферментных системах, что решило для органической жизни проблему получения энергии. Химическая эволюция привела к тому, что были отобраны процессы функционирования генетических систем, которые оказались для всего живого мира унифицированными. Эти процессы составляют то, что в современной биологии называется «центральной догмой молекулярной биологии» (ДНК > РНК > белок).

Таким образом, примерно 4 млрд. лет тому назад образовались первые живые клетки. Была достигнута биохимическая однородность клеток живых существ. Они содержали матричную систему, набор катализаторов и окружающую их мембрану. Естественно, что эти живые клетки оказались анаэробными термофильными хемо- и гетеротрофами, т.е. использовали в качестве источников энергии и углерода органические молекулы окружающей среды.

Затем, по мере охлаждения планеты, вместе с появлением автотрофных клеток и фотосинтеза, процесс биологической эволюции постепенно ускорился. Этапы этого процесса в общих чертах описаны в многочисленных трудах разных авторов. Однако нам важно выяснить, что же было основной причиной биологической эволюции, и какими биохимическими механизмами она осуществлялась?

Поскольку движущим фактором эволюции является изменение среды, важнейшим двигателем этого процесса приходится признать *накопление кислорода* в атмосфере планеты. Постепенно происходило изменение слабо окислительных условий первичной атмосферы на существующие сейчас. Этот процесс происходил очень медленно. Концентрация кислорода достигла 1% от его современного содержания в атмосфере примерно 0,6–1 млрд. лет назад. 10%  $O_2$  в атмосфере накопилось не ранее, чем 0,4 млрд. лет назад.

Вторым мощным фактором биологической эволюции было *изменение ионного состава воды мирового океана*. Первичный океан содержал преимущественно  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Поэтому появившиеся в ходе химической эволюции белки лучше всего функционируют именно в такой среде. В дальнейшем состав океана изменился на количественное преобладание  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Поэтому для обеспечения условий нормального функционирования внутриклеточных белков потребовался механизм ограничения концентрации второй пары ионов в клетках при сохранении в них первой пары ионов. Этими механизмами стали мембранные *протонный, натриевый и кальциевый насосы*. Они обеспечивают очень высокий градиент концентрации иона между цитозолем и внеклеточной жидкостью. Например, для  $Ca^{2+}$  этот градиент может быть 1000-кратным. Для поддержания электролитного и кальциевого гомеостаза в организме появились особые сигнальные молекулы – *гормоны*, которые химически представлены, в основном или пептидами, или стероидами. Кроме того, для обеспечения связи клеток друг с другом и с окружающей средой у них образовались, наряду с насосами, *рецепторы*. Механизм действия рецепторов описан в гл. 5. Важно, что этот механизм может включать комплексобразование ДНК и РНК с молекулами цепи реакций, возбуждённых действием рецептора, с соответствующим изменением функций генного аппарата. Подобный механизм, вероятно, мог выполнять роль *неизвестных* способов передачи информации.

Первые ископаемые остатки *прокариотных фотосинтезирующих сине-зеленых водорослей* найдены в сланцах серии Фиг-три возрастом примерно 3,1 млрд. лет. До их появления кислорода в атмосфере не было. Первые аэробные гетеротрофы возникли много позже. По мере накопления в атмосфере  $O_2$

организмам потребовались защитные метаболические механизмы и структурные приспособления для нейтрализации его ядовитого действия. Появились клетки-эукариоты с многочисленными органеллами, обладающими собственными мембранами. Следовательно, на развитие аэробных позвоночных и сосудистых высших растений потребовалось свыше 1 млрд. лет. Вид *Homo sapiens* появился 2 млн. лет назад, что в масштабе суточного циферблата истории Земли соответствует примерно последним 30 секундам.

В настоящее время имеется довольно много филогенетических схем, по-разному представляющих родственные связи между отдельными группами организмов и между крупными таксонами. В таких построениях ведущими выступают морфологические признаки, например, наличие и строение ядра, дифференциация многоклеточной структуры, структура жгутиков, процесс полового воспроизведения. Авторы подобных схем кладут в основу идею моно- или полифилетического происхождения таксонов, первичность жгутиковой или амебовидной формы строения; по-разному оценивают идею симбионтного происхождения органелл. В последние десятилетия в таких построениях существенно увеличилась доля биохимических признаков. Такого рода суждения имеют значение не только для развития теории биологической эволюции, но и для определения бионеорганической основы существования и метаболизма живых существ, в частности, млекопитающих и человека, как объекта медицины.

С этой точки зрения наиболее интересно рассмотреть обширную группу растений, объединяемых общим наименованием «водоросли» (низшие растения, обитающие в водоемах и других влажных местах, а также в почве). В настоящее время водоросли продуцируют от 1/2 до 9/10 (по разным подсчетам) общего количества органического вещества и  $O_2$  на земном шаре. Именно они создают современный облик Земли и её атмосферу.

В систематическом отношении эта группа растений чрезвычайно разнообразна и является уникальной настолько, что до сих пор в альгологии нет единства относительно их таксономического положения (Саут, Уиттик, 1990). Они имеют черты сходства со всеми известными царствами живых существ — с бактериями, с высшими растениями, с грибами, с животными — то есть находятся как бы на перекрестке эволюции до перечисленных царств. Приведенные ниже данные по химии и сравнительной биохимии водорослей (Барашков, 1963, 1972) используют классификацию, предложенную P.C. Silva (1982).

Водоросли образовались почти 1 млрд. лет назад в протерозое и разделились в процессе эволюции (в основном в палеозое, в кембрии — девоне) на более чем десять крупных таксонов. Лишь один отдел (*диатомеи*) отделился

совсем недавно — в мезозое, около 170 млн. лет назад (в триасе). Можно думать, что предки остальных растений, грибов и животных также появились в начале палеозоя, и что это разделение было обусловлено аналогичными причинами и осуществлялось по сходным механизмам (рис. 33).

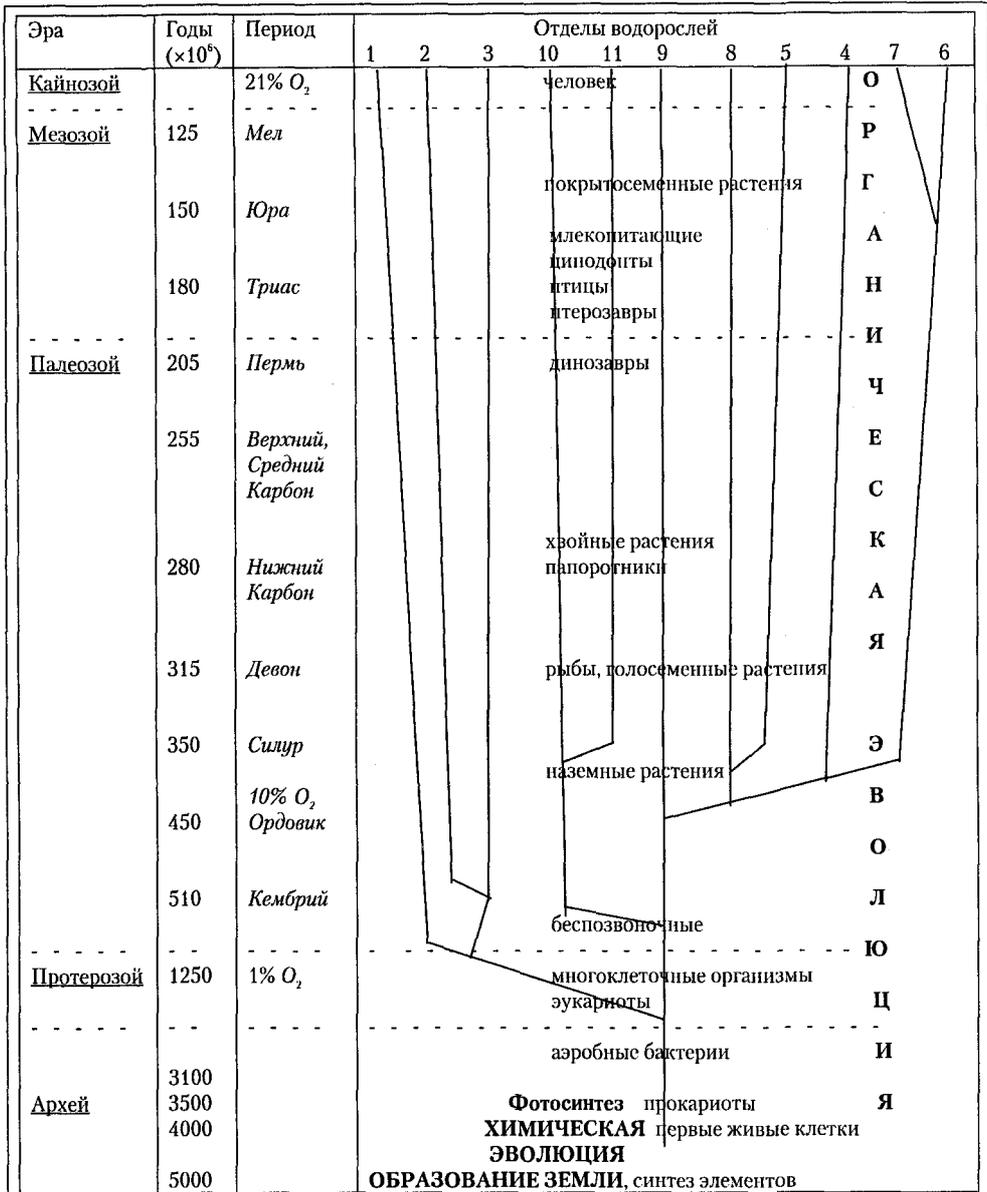
Сравнительная биохимия водорослей показывает, что все их типы («отделы») отличаются по химическому составу, т.е. имеют химическую специфичность. Выяснилось, что эти отличия позволяют составить своеобразный дихотомический ключ («химический определитель») крупных таксонов (табл. 55).

Для специалистов-альгологов при определении видов он практически не нужен, поскольку обычно оказывается вполне достаточно морфологических признаков. Однако сама возможность создания такого «определителя» имеет огромное познавательное значение: получается, что эволюция царств и других таксонов, вплоть до отдельных видов, основана на специфичных химических признаках.

Оказалось, что этими признаками являются не НК и белки, как можно было предположить, а вещества углеводной природы, в том числе мукополимеры, гликопротеины и глицераты сахаров, а также билипротеины, каротиноидные и порфириновые пигменты, стеролы, то есть *вещества оболочек и рецепторов клеток*, а также *пигменты стромы пластид*. Иными словами, компоненты структуры оболочек и рецепторов мембран, обеспечивающие их функционирование на молекулярном уровне. Можно полагать, что эволюция животных и животного мира в целом зависела от появления структурного белка, образующего и выполняющего многообразные функции в оболочке клеток — *коллагена*.

Объяснить этот феномен можно в понятиях генетики. В нуклеиновых кислотах содержится *генетический код* данного организма. Однако выяснено, что из информации, содержащейся в ДНК, реально реализуется всего несколько процентов. Фактически состав ДНК у представителей разных таксономических групп живых существ различается очень мало, то есть не может служить таксономическим признаком.

Реализация генетической информации осуществляется в зависимости от условий среды и особенностей развития организма благодаря деятельности биомембран клеток и пластид. То есть *декодирование* наследственной информации обеспечивается составом и структурой рецепторов, а также свойствами веществ оболочек (Камшилов, 1979). Только они обеспечивают проницаемость биомембран и транспорт продуктов питания, энергии и информации. Определяющая роль мембран в обеспечении направленного синтеза компонентов структур эукариотической клетки проявляется, например, в заметных



Примечания:

- 1) Нумерация отделов водорослей: 1. Сине-зеленые, 2. Красные, 3. Криптофиты, 4. Пиррофиты, 5. Бурые, 6. Хризофиты, 7. Диадомовые, 8. Ксантофиты, 9. Эвгленовые, 10. Зеленые, 11. Харовые
- 2) Содержание O<sub>2</sub> в атмосфере дано по Ленинджеру

Рис. 33. Возникновение форм жизни и схема филогенетических связей водорослей на геохронологической шкале

## «Химический определитель» таксонов водорослей

<b>I.</b>	<b>Билипротеины</b> (функционально активные) присутствуют	
	1. Мукополимеры присутствуют	— <b>CYANOPHYTA</b>
	2. Мукополимеры отсутствуют	
	А. Присутствуют сульфатированные галактозиды, глицераты сахаров, сахарные спирты, хлорофилл <i>d</i>	— <b>RHODOPHYTA</b>
	Б. Присутствуют крахмал и хлорофилл <i>c</i> . Указанных в тезе I.2.А. признаков нет	— <b>CRYPTOPHYTA</b>
<b>II.</b>	<b>Билипротеины</b> отсутствуют	
	1. Целлюлоза присутствует	
	А. Сахароза присутствует	
	а). Гликопротеины присутствуют	— <b>CHLOROPHYTA</b>
	б). Гликопротеины отсутствуют	— <b>CHAROPHYTA</b>
	2. Сахароза отсутствует	
	а). Альгиновая кислота и фукостерол присутствуют	— <b>PHAEOPHYTA</b>
	б). Указанных в тезе II.2.а. признаков нет	
	1. Хлорофилл <i>b</i> присутствует, хлорофилла <i>c</i> нет	— <b>EUGLENOPHYTA</b>
	2. Хлорофилл $\epsilon$ и перидинин присутствуют, хлорофилла <i>b</i> нет	— <b>PYRROPHYTA</b>
	3. Маннит и флавацин присутствуют, хлорофилла <i>b</i> и крахмала нет	— <b>XANTHOPHYTA</b>
	2. Целлюлоза отсутствует	
	А. $\epsilon$ -каротин присутствует	— <b>CHRYSTOPHYTA</b>
	Б. $\epsilon$ -каротин отсутствует	— <b>BACILLARIOPHYTA</b>

различиях химического состава цитоплазматической и ядерной мембран клетки, а также ее органелл. Нарушения синтеза компонентов разных органелл проявляются специфическими заболеваниями (см. ч. 2).

### 3.3. Заключение

1. В результате химической эволюции элементами, которые по электронной структуре и размерам атомов оказались способны формировать устойчивые полимерные структуры на базе *C*, стали *N*, *O*, *S* и *Se*. Абиотическим путем в первичном океане планеты синтезировались полимерные гомохиральные (асимметричные) органические вещества пептидной, нуклеиновой, углеводной и липидной природы с функциональными группами, способными формировать координационные соединения с присутствующими ионами металлов.
2. Образовавшиеся протоклетки были способны к самоорганизации и кодированию определенных последовательностей атомов и функциональных групп. Координационные соединения этих групп с легкими металлами 3 и 4 периодов Периодической системы явились катализаторами переноса электронов при разложении сложных органических молекул. Высвобождаемая

энергия накапливалась в виде макроэргических соединений. Компоненты протоклеток отделялись от окружающей среды белково-липидными мембранами, без которых какое-либо развитие в принципе невозможно.

3. Первыми живыми клетками были термофильные хемо- и гетеротрофы. Известная способность порфириновых и каротиноидных структур к утилизации энергии солнечного света в процессе фотосинтеза и появление автотрофов обеспечили возможность синтезировать органические вещества в существенно большем масштабе, чем при абиотическом синтезе. Тем самым была создана база для существования живой природы.
4. По мере накопления в атмосфере кислорода скорость биологической эволюции увеличивалась. Этот процесс происходит на фоне заметного изменения солевого состава мирового океана. Основные царства живой природы и крупные таксоны образовались, по-видимому, в протерозое, и развивались параллельно. Материальную основу биологической эволюции обеспечили вещества оболочек и рецепторов клеток, а также пигменты стромы пластид, то есть вещества углеводной, порфириновой и каротиноидной природы. Они контролируют декодирование наследственной информации, и от их функционирования зависят развитие организма и своеобразие обмена веществ как в целом организме, так и в отдельных его органах. Функционирование клеточных мембран, как и передача наследственной информации, осуществляется, по-видимому, у всех живых систем сходным образом.

---

# ■ БИОЛИГАНДЫ И МЕТАЛЛ-ЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

---



одробное описание отдельных биоллигандов, упоминаемых в этой главе, можно найти в руководствах по биохимии. Часть материалов приведена по руководствам R.J.P. Williams, J.J.R. Frausto da Silva (1997, 1999) и R. Lobinski (1998).

---

### ■ 4.1. Важнейшие биоллиганды

---

Важнейшие биоллиганды, которые образуют комплексы с металлами в живом организме, можно разделить на 5 основных категорий (рис. 34).

а) *Молекулы со связью E-C*, где *E* — любой элемент (металл или полуметалл), а *C* — атом углерода, входящий в состав органической части молекулы.

К этой категории относятся *селеноаминокислоты*, селеноглутатион и селенопротеины. Они могут координировать металлы, в частности *Hg*, используя *Se* в качестве координационного центра. Другой важный класс — *органомышьяковые* соединения, в частности арсенобетаин и арсеносахара. Интересно, что они нетоксичны, и при их распаде у млекопитающих образуются мочевины и ее производные. По-видимому, к этой группе относятся *йодсодержащие* аминокислоты йодтирозин, йодтиронин и их аналоги (рис. 35).

б) *Комплексы с аминокислотами, олигопептидами и полипептидами (белками)*. Они выполняют многообразные биохимические функции.

Карбоксамидная группа пептидной связи в аминокислотах —  $C(=O)-N(-H)$  координируется металлами слабо. Однако некоторые функциональные группы боковых цепей молекул пептидов координируются

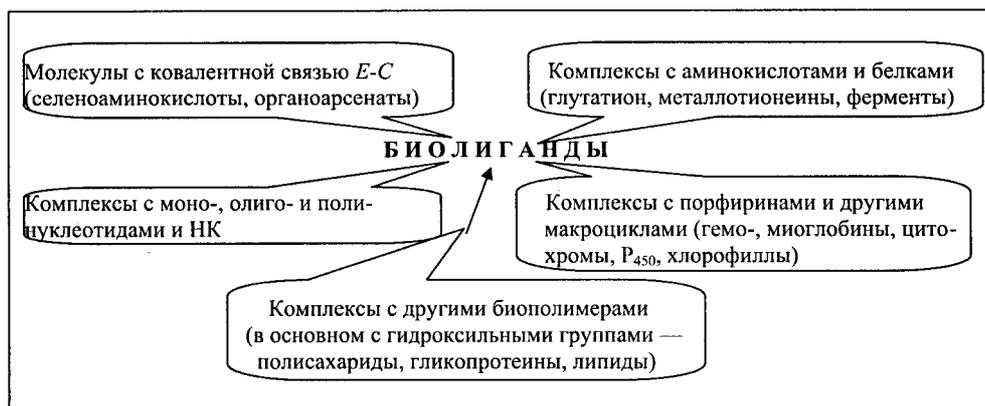


Рис. 34. Важнейшие биолиганды. (НК = нуклеиновые кислоты)

металлами хорошо. К ним относятся, например, цистеин ( $-CH_2SH$ ) и метионин ( $-CH_2CH_2SCH_3$ ), которые координируются металлами с родством к сере ( $Cd$ ,  $Cu$ ,  $Zn$ ), образуя соединения группы глутатиона, фитохелаты и металлотioneины. Оба атома азота, входящие в молекулу гистидина, способны после металл-индуцированного депротонирования участвовать в координации, например, с  $Cu$  и  $Zn$  в структуре супероксиддисмутазы (рис. 36).

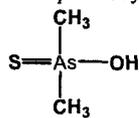
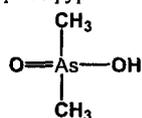
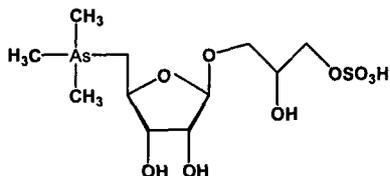
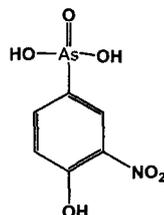
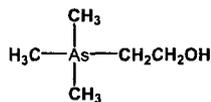
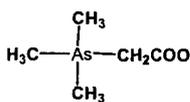
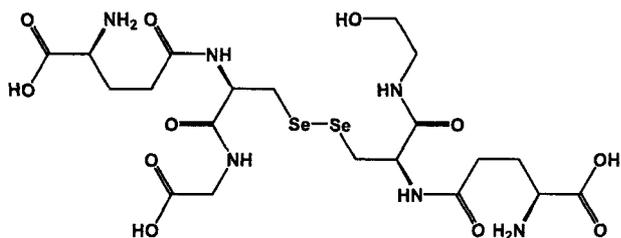
в) Комплексы с азотистыми основаниями, олиго- и полинуклеотидами и нуклеозидами.

Гетероциклические основания, несвязанные или содержащиеся в составе нуклеозидов и нуклеотидов, имеют несколько различных групп для координации ионами металлов. Особый интерес представляет образование инертных комплексов металлов с нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК), причем ряд металлов специфично связываются с некоторыми парами оснований в двойной спирали (Терентьев с соавт., 1968).

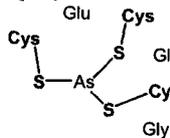
г) Комплексы с биосинтезируемыми макроциклическими хелатирующими агентами.

Наибольшее значение в этой категории биолигандов имеет тетрапиррольная структура, в депротонированной форме образующая устойчивые комплексы с относительно лабильными дивалентными катионами. Лучше всего в этой группе изучены магнийсодержащий хлорофилл и продукты его распада, кобальтсодержащие кобаламины и порфирины, включая железосодержащие молекулы гемоглобина, миоглобина, цитохромов и пероксидаз, а также медьсодержащий белок гемоцианин.

д) Комплексы с другими биомолекулами (полисахаридами, гликопротеинами).



Продукты метаболизма арсеносахаров у млекопитающих



Комплекс As-PC3, обнаруженный в различных растениях (рисе), корнях и водорослях (по Фельдману)

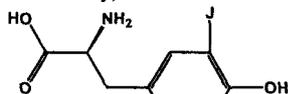


Рис. 35. Молекулы со связью E-C.

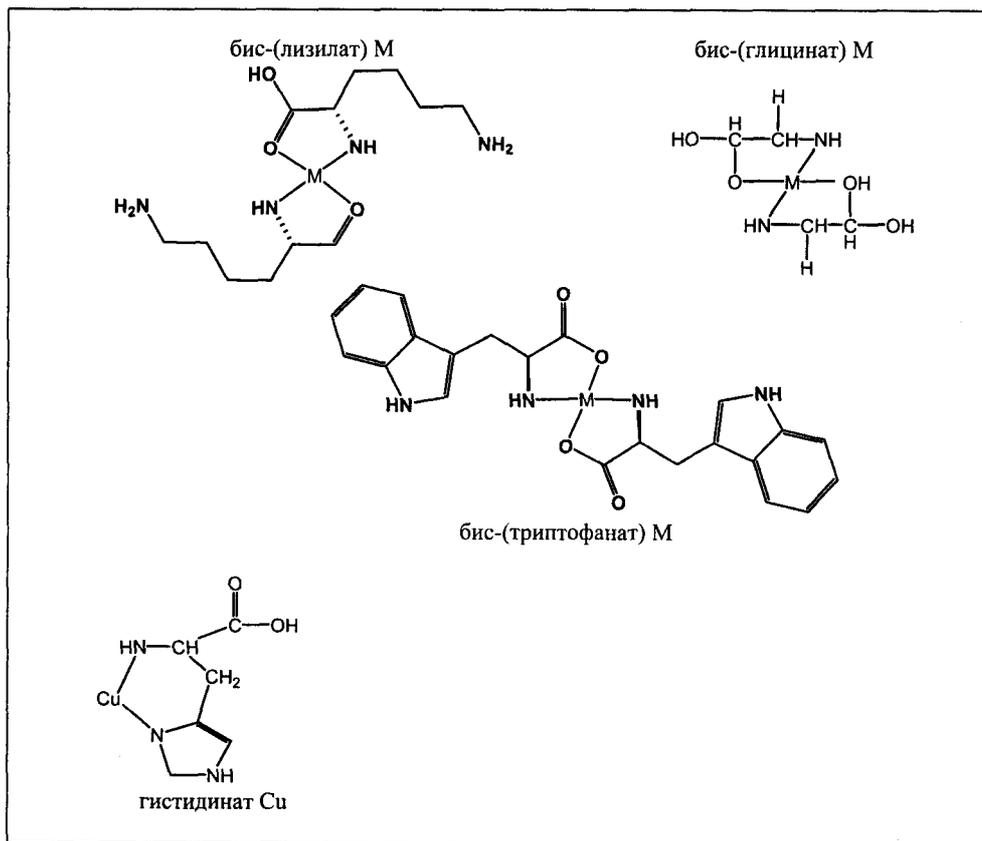


Рис. 36. Некоторые комплексы аминокислот (M – атом металла)

Координация металлами липидов и углеводов изучена довольно слабо, хотя отрицательно заряженные кислородные радикалы потенциально могут образовывать с катионами электростатические связи и хелатообразно координировать их с помощью полигидроксильных групп; например, так формируется *полигулуруновая* кислота альгината (рис. 40; Усов, Чижов, 1988).

## 4.2. Изомерия библигандов и хелатирование

При обсуждении стереохимии металлорганических комплексных соединений важнейшую роль играет их *изомерия* — существование веществ с одинаковым составом, то есть обладающих одинаковой суммарной формулой, но различающихся по физическим и химическим свойствам.

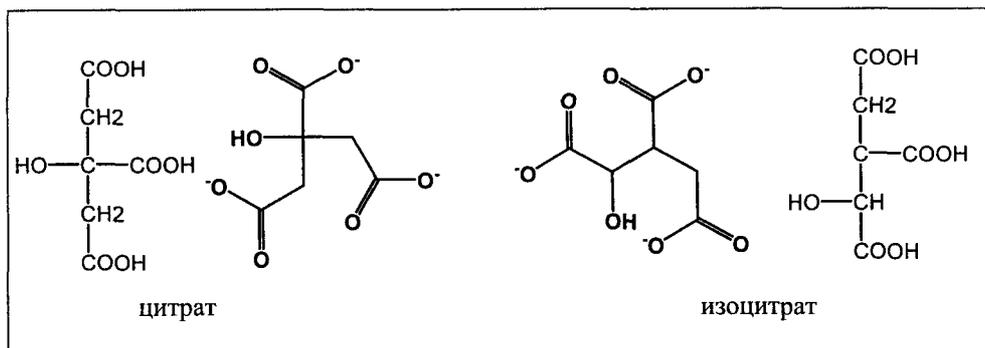


Рис. 37. Структурная изомерия

Если изомеры отличаются порядком связи атомов, говорят о *структурной изомерии*. Примером могут служить цитрат и изоцитрат, отличающиеся положением группы  $-OH$  (рис. 37).

Другой формой изомерии является различное расположение заместителей относительно плоскости двойной связи (*цис-транс-изомерия*), особенно важное при обмене липидов. Если заместители расположены по разные стороны от этой плоскости, речь идет о *транс-расположении*. Если заместители располагаются по одну сторону от плоскости двойной связи, то говорят о *цис-расположении*. Примером этой формы изомерии можно назвать *фумаровую* кислоту — промежуточный продукт цитратного цикла, карбоксильные группы в которой располагаются в транс-положении, и ее цис-изомер *малеиновую* кислоту. Эти кислоты различаются температурами плавления и константами диссоциации, а преобразование одной в другую возможно лишь с помощью химических реакций (рис. 38).

В природе встречается преимущественно цис-конформация. Например, в медицине применяют цис-изомер *Pt*, подавляющий рост раковых клеток, тогда как транс-изомер таким действием не обладает. Другой пример — изомеры *октадеценовых кислот* (18:1; 9). Цис-изомер с двойной связью между 9 и 10 атомами *C* называют *олеиновой* кислотой. Её молекула образует цепь из 18 метиленовых групп, которая в середине, после двойной связи, изогнута под углом примерно в  $30^\circ$ , то есть напоминает галочку с углом между «крыльями» примерно в  $150^\circ$ . Клетки печени используют эти молекулы для синтеза с помощью *синтазы ЖК* более ненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК), например, 20:4 (*арахидоновой* кислоты). Затем ферментами типа *циклооксигеназы* и *липооксигеназы* такие ДЦЖК превращаются в мощные физиологические регуляторы — *эйкозаноиды* (от греч. *eikos* = 20): *простагландины*, *простаглицлины*, *тромбоксаны*, *лейкотриены*,

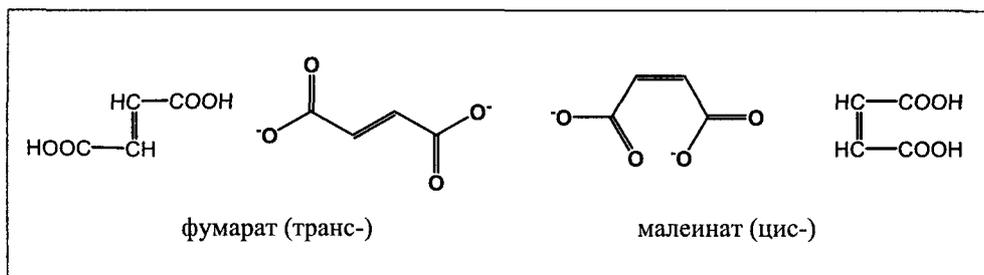


Рис. 38. Цис-транс-изомерия

*липоксины*. Часть эйкозаноидов встраивается в мембраны клеток, регулируя их жизнедеятельность и проницаемость.

Известно, что для получения пищевых жиров (например, маргарин) растительные масла гидрогенируют, чтобы образовались полинасыщенные ЖК, например, *пальмитиновая* и *стеариновая* кислоты (16:0 и 18:0). При этом неизбежно образуется также заметное количество транс-изомеров исходных ЖК, в частности, *элаиновая* кислота (18:1; 9) и оба изомера *вакценовой* кислоты (18:1; 11). Кстати, последняя в небольших количествах встречается в природных животных жирах. Эти ЖК не опознаются синтазами ЖК, цикло- и липооксигеназами из-за необычной конфигурации. Транс-кислоты (элаиновая и вакценовая) не имеют изгиба после двойной связи, а цис-изомер (18:1; 11) кислота имеет неравные «крылья». Однако они включаются в мембраны клеток и внутриклеточных структур, нарушая их функционирование.

В результате потребления транс-изомеров ЖК повышается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; «плохой холестерин») и триглицеридов, и одновременно снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; «хороший холестерин»). Тем самым увеличивается риск развития ишемической болезни сердца и ожирения.

Транс-изомеры ЖК могут повреждать клетки мозга и периферической нервной системы, поскольку защитная оболочка нейронов (*миелин*) состоит из белка только на 30%, а на 70% — из ЖК, главным образом, олеиновой (цис-18:1; 9) и *докогексаеновой* (цис-22:6; 4, 7, 10, 13, 16, 19) кислот. Замена этих ЖК на транс-изомеры приводит к изменению электрической активности нейронов и их способности к передаче сигналов. Это приводит к нервному вырождению и снижению умственных способностей, что проявляется при рассеянном склерозе, болезнях Паркинсона и Альцгеймера.

Приведенные примеры показывают, что при оценке безопасности пищи или лекарств необходимо учитывать изомерию составляющих их компонентов.

Поэтому, например, в США с 2006 г. на упаковках молочных продуктов и маргаринов обязательно указывают содержание транс-изомеров ЖК. (В составе жира грудного молока в среднем содержится около 7,2% транс-изомеров ЖК из потребленных матерями частично гидрогенированных растительных жиров).

С другой стороны, транс-изомеры ЖК можно применять для лечения некоторых заболеваний. Например, по неподтвержденным сведениям, элаиновая кислота накапливается в мембранах опухолевых клеток и запускает в них процесс саморазрушения — апоптоз.

Третья форма изомеров — *конформеры*: изомеры, образующиеся благодаря свободному вращению вокруг простых связей. Например, *янтарная кислота* в растворах может иметь множество конформаций, в частности, такое же расположение атомов, как в фумаровой и малеиновой кислотах. Предпочтительной в данном случае является конформация, где карбоксильные группы из-за сильного отталкивания располагаются, как в фумаровой кислоте (соответственно транс-положению; рис. 39).

В циклических структурах также возможны взаимные перемещения атомов, что приводит к их неплоскому расположению в молекуле. Шестичленные кольца наиболее часто принимают конформации «кресла» и «ванны». Первая из них устойчивее, но вторая, будучи мономером в полисахаридах, усиливает способность последних к электростатическому связыванию ионов металлов из окружающей среды. Например, в составе альгината морской капусты d-маннуроновая кислота, состоящая из остатков d-маннозы в конформации «кресла», представлена простыми цепочками полимера. При этом остатки карбоксильных групп нейтрализованы ионами металлов. В то же время l-гулуриновая кислота, спонтанно образующаяся из d-маннуроновой, содержит участки, образованные мономером в конформации ванны. Это приводит к образованию в цепочке полимера «мешочков», состоящих из 5 остатков мономера, в которых ионы металлов задерживаются активнее, чем

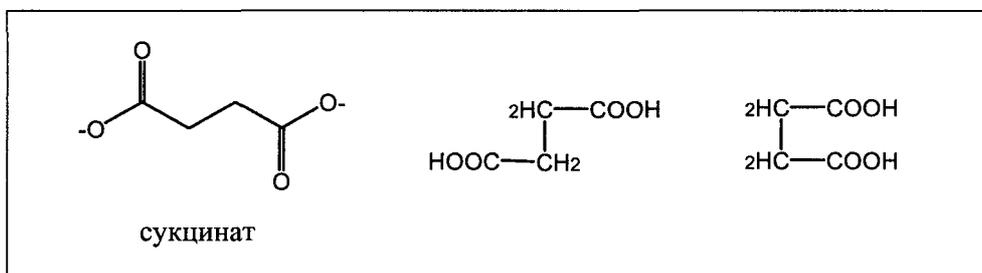


Рис. 39. Конформеры

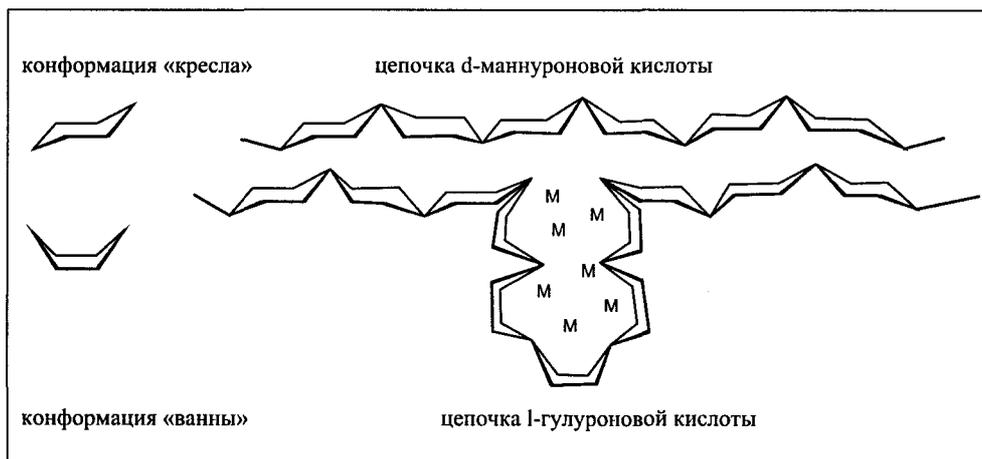


Рис. 40. Структура d-маннурановой и l-гулурановой кислот

при нейтрализации кислотных остатков, образуя слабые комплексы с гидроксильными группами сахаров. Таким образом, они защищаются от вымывания физически (рис. 40).

Аналогичные свойства описаны и у макромолекул. Белки и нуклеиновые кислоты (НК) характеризуются определенными конформациями, стабилизированными внутримолекулярными взаимодействиями.

Очень большую роль в живой природе играет *хиральная* (от греч. *cheir* — рука) изомерия, возникающая в случае наличия в молекуле *асимметричного атома углерода*, то есть атома с четырьмя различными заместителями. Это приводит к образованию структур, которые нельзя совместить из-за *зеркальной* изомерии, как две руки одного человека.

Подобные *оптические стереоизомеры* называются также *энантиомерами*. Атомы в таких молекулах соединяются у разных изомеров одинаково, но в пространстве располагаются различным образом, то есть имеют разную конформацию. Критерием хиральности является невозможность одновременного существования у молекулы центра и плоскостей симметрии. Чаще всего энантиомеры называют «L- и D-формами». Они имеют очень близкие химические свойства, но вращают плоскость поляризованного света в противоположных направлениях, то есть обладают *оптической активностью* (рис. 41).

Вещества в живых организмах состоят из оптически активных молекул одной конфигурации, а именно, L-изомеров аминокислот и D-изомеров углеводов. Отсутствие правых белков и левых сахаров в живой природе называют «*гомохиральностью жизни*». Кроме того, в живой природе отмечено абсолютное преобладание *цис-изомеров* жирных кислот. Значение такой

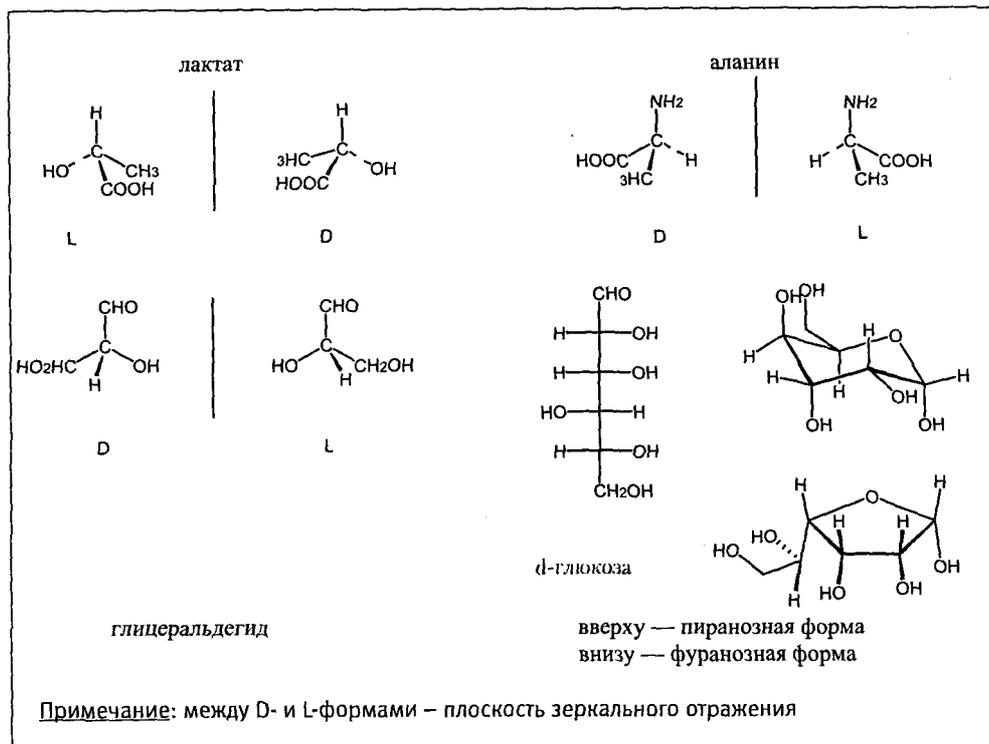


Рис. 41. Хиральная изомерия

*дисимметрии* (синтеза веществ в живой природе только из одного вида оптических изомеров) подчеркивается фактом, что такие же вещества, но синтезированные из энантиомеров другой конфигурации, являются для большинства животных ядами.

Возможно, отмеченное в живой материи предпочтение лишь одного стереоизомера объясняется тем, что молекулы именно такой конформации легко образуют координационные металлорганические соединения — *хелатные* структуры. Как уже сказано выше, так называют комплексное соединение, образующееся при присоединении двух донорных атомов одного лиганда к одному и тому же иону металла с образованием *цикла* — *хелата*.

Хелаты обладают, как правило, *координационной*, или *донорно-акцепторной*, связью. Наиболее устойчивы 5- и 6-членные хелаты. При большем или меньшем числе членов хелаты неустойчивы.

В живой природе хелаты образуются вследствие *хелатного эффекта* — энергетически выгодного изменения энтропии, не требующего от живой клетки затрат энергии. Образование или распад хелата зависят от константы

устойчивости образовавшейся молекулы, координационного числа иона металла, стереохимии комплекса, а также от присутствия других лигандов с другими электроннодонорными свойствами.

### 4.3. Реакционные группировки лигандов

Многообразие природных координационных соединений представлено в главе 2, где перечислены основные хелатные узлы и их официальные названия.

Считается, что s-металлы предпочитают в качестве донорных атомов  $-O^-$ , причем щелочные ( $s^1$ ) обеспечивают главным образом поддержание осмотического равновесия, щелочно-земельные ( $s^2$ ) «запускают» многие метаболические реакции, а d-металлы образуют комплексы со всеми атомами p-элементов, содержащимися в соответствующих пептидах-лигандах ( $-O^-$ ,  $-N^-$ ,  $-S^-$ ), и образуют активные центры ферментов и других металлопротеинов. Электроннодонорные группы, встречающиеся в структуре библигандов, реагентов и лекарств наиболее часто, показаны на рис. 42 (Уильямс, 1975).

Как было показано в главе 2, образуемые координационные соединения — это многоатомные молекулы, различающиеся молекулярной геометрией (*стереохимией*): при координационном числе атома-комплексобразователя, равном 2 — линейная и угловая (изогнутая); при КЧ, равном 3 — плоско-треугольная, треугольно-пирамидальная и Т-образная; при КЧ, равном 4 — тетраэдрическая, квадратная, дисфеноидная (искаженный тетраэдр); при КЧ, равном 5 — треугольно-бипирамидальная и квадратно-пирамидальная; при КЧ, равном 6 — октаэдрическая. Основные формы таких молекул показаны в табл. 56.

От стереохимии молекул хелатов зависят изменения параметров проницаемости мембран, свойство рецепторов распознавать и связывать их субстраты. Если субстрат не соответствует активным центрам ферментных систем, он не может участвовать в обмене веществ.

### 4.4. Базовые элементы в составе библигандов

Структуру библигандов в основном составляют легкие элементы 14 и 15 групп — С и N, а также несколько элементов 16 группы «длиннопериодного» варианта Периодической системы Д.И. Менделеева — O, S, Se (Frausto da Silva, Williams, 2001, гл. 3).

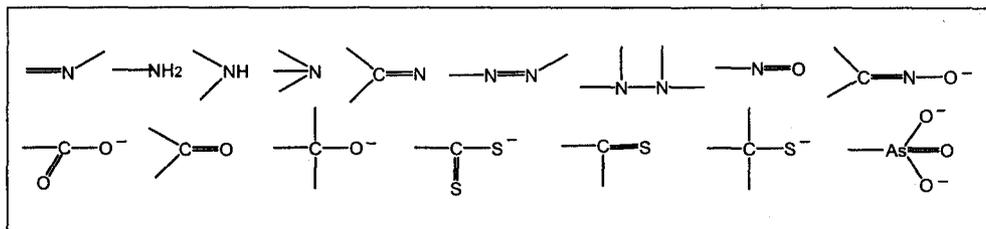


Рис. 42. Наиболее часто встречающиеся электроннодонорные группы

Таблица 56

## Стереохимия молекул

Структура	Вид	Пример	Комплексообразователи, чаще всего образующие эти структуры
Линейная			<i>Ag, Hg</i>
Плоская			<i>Cu, Ni, Au, Pt, Pd</i>
Тетраэдр		$CH_4, SiF_4, NH_4^+, PO_4^{3-}, NSF_3$	<i>Ti, Zn, Co^{2+}, Fe, Al</i>
Треугольная пирамида и бипирамида		$NH_3, SO_3^{2-}, PCl_5, SOF_4$	Мало данных
Квадратная пирамида		$Sb(Ph)_5$	<i>Sb, As, Bi</i>
Октаэдр		$SF_6, [PCl_6]^{-}, IO(OH)_5$	<i>Cr, Co^{3+}, Ni, Pt, Pd</i>

Пять выделенных элементов отличаются от других рядом параметров. Наиболее важные — сходство *размеров* атомов, определяющее, во-первых, стерические ограничения, не позволяющие включать в состав органических полимеров молекулы других элементов меньшего или большего размера; во-вторых, легкость образования *ковалентных* связей примерно *одинаковой полярности*, имеющих, в-третьих, значительную кинетическую *стабильность*.

Свойства других элементов ограничивают возможности их использования в качестве биолигандов. Так, галогены обладают высокой окислительно-восстановительной активностью, поэтому неспособны образовывать устойчивые связи с углеродом. Элементы *B, Si, Ge, P, As* по этой же причине образуют связи с углеродом, но не очень стабильные, что исключает возможность их включения в состав аминокислот. Эфиры этих элементов образуют еще более неустойчивые соединения.

Ионы металлов способны к комплексообразованию, поэтому могут обмениваться с ионами других металлов, находящихся в водной среде вне клеток. Это исключает их из числа элементов, способных кодировать устойчивые полимеры. Наконец, связи *C-P* образуются с трудом и нестабильны, то есть годятся для обмена между молекулами, а не для их кодирования.

Приведенными рассуждениями можно объяснить общие закономерности отбора элементов для последующей биологической эволюции. Появление кислорода в первично восстановительной атмосфере планеты потребовало биохимических и морфологических приспособлений для изменения путей обмена прокариотных организмов, появления эукариотных организмов и современной биосферы с человеком. Промышленная деятельность человека привела к загрязнению биосферы тяжелыми металлами, не свойственными живому веществу, и вынужденному вовлечению их в процессы жизнедеятельности, с фатальными иногда последствиями для отдельных организмов, а возможно, что и для биосферы в целом.

#### 4.5. Комплексные соединения биолигандов

В физиологических условиях металлы находятся в комплексе с присутствующими лигандами. Например, щелочные металлы — с водой и имеющимися анионами. Комплексное состояние, особенно в виде хелатных внутрикмоплексных соединений (ВКС), оказывается для металлов термодинамически наиболее выгодным. То есть причина перехода металла в комплекс примерно та же, что и, например, реакции нейтрализации: из  $H^+$  и  $OH^-$  образуется энергетически более выгодное соединение — недиссоциированная вода.

Комплексы обладают рядом преимуществ: 1) Атом металла находится не в ионной форме; 2) Наличие циклической группировки придает ему устойчивость, так что в растворе металл не гидролизует. Например, в гликоляте *Си* ион металла не обнаруживается характерной реакцией с  $H_2S$ , изменяется и специфическая окраска иона; 3) У образующихся соединений способность растворяться в воде резко снижается, вплоть до полного исчезновения, и наоборот, появляется способность растворяться в неполярных органических растворителях; 4) Многие ВКС становятся летучими, но при термической обработке не разлагаются.

Поскольку все ВКС являются металлоциклами, причина их спонтанного образования связана с химической прочностью ВКС различной структуры и конфигурации. Для биологии чрезвычайно важно, что при образовании

хелатов проницаемость биомембран значительно изменяется, после чего его компоненты могут вовлекаться в процессы метаболизма.

#### 4.5.1. Металлопротеины и металлоферменты

Белки выполняют чрезвычайно разнообразные функции: катализируют химические реакции в виде ферментов; выступают в качестве структурных элементов, в том числе в виде прионов, способных передавать свою инфекционную структуру по наследству без участия НК; входят в состав сократительных систем и рецепторов; служат запасными питательными веществами и средством транспорта различных веществ; играют роль гормонов, обеспечивают защиту организма в виде иммуноглобулинов-антител при поступлении в организм антигенов — также в большинстве случаев белков. При этом гомологичные белки специфичны для определенных видов живых существ, и их первичная структура определяется кодом ДНК.

Напомним, что *протеинами* называют белковые молекулы, состоящие только из аминокислот. Условно принятый нижний предел молекулярной массы ( $M$ ) белка составляет 6000 Дальтон при средней  $M$  одного аминокислотного остатка 120 Дальтон (то есть молекула белка состоит минимум из 50 аминокислот).

Комплексные соединения белков с металлами (*металлопротеины*) выполняют разнообразные функции. В транспортных или запасающих металлы белках связь белок-металл обычно слабая. Наиболее известны из них *Fe*-содержащие *трансферрин* и *ферритин*, а также *Cu*-содержащий *церулоплазмин*. Помимо транспортных функций, эти белки участвуют в функционировании антиоксидантной системы организма (АОС). Очень прочны связи белок-металл в молекулах ферментов. При изъятии из них металлов ферментативные функции или исчезают, или резко снижаются. В табл. 57 приведены примеры некоторых протеинов (Ленинджер, 1974).

Молекула белка любого типа в нативном состоянии обладает характерной именно для нее пространственной структурой (конформацией). В зависимости от неё белки подразделяют на два основных класса: *фибриллярные* (составляющие структурные элементы соединительной ткани — коллаген, кератин, эластин) и *глобулярные* (выполняющие динамические функции — ферменты, антитела, некоторые гормоны, транспортные белки).

Как правило, фибриллярные белки нерастворимы в воде и в слабых солевых растворах и образуют длинные волокна или слои, расположенные вдоль одной

Таблица 57

## Примеры протеинов

Класс	Простетическая группа	Приблизительное содержание (групп/молекулу белка)
<i>Нуклеопротеины</i> Рибосомы Вирус табачной мозаики	РНК РНК	50–60 5
<i>Липопротеины</i> β-Липопротеиды плазмы	Фосфолипиды, холестерин, нейтральные липиды	79
<i>Гликопротеины</i> γ-Глобулин  Орозомукоид плазмы	Гексозамин, галактоза, манноза, сиаловая кислота Галактоза, манноза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилнейраминовая кислота	2  40
<i>Фосфопротеины</i> Казеин молока	Фосфатная группа, связанная сложноэфирной связью с остатком серина	4
<i>Гемопротеины</i> Гемоглобин Цитохром с	Железопропорфирин То же	4 4
<i>Флавопротеины</i> Сукципатдегидрогеназа Оксидаза D-аминокислот	Флавиннуклеотид То же	2 2
<i>Металлопротеины</i> Ферритин Тирозиноксидаза Алкогольдегидрогеназа	Fe(OH) <sub>3</sub> Cu Zn	23 2 3

оси. Напротив, глобулярные белки растворимы в воде и легко диффундируют. Помимо них, имеется промежуточная разновидность белков, которая состоит из длинных палочковидных структур, но растворима в водных солевых растворах, например, белки *миозин* (структурный компонент мышц) и *фибриноген* (предшественник фибрина — основного компонента кровяного сгустка).

В организме содержится несколько десятков тысяч белков. Важно знать влияние металлов на конформацию образуемых металлопротеинов и соответствующее изменение функций такого комплекса. В зависимости от природы металла *вторичная* (тип укладки полипептидных цепей) и *третичная* (образование плотно упакованной конфигурации глобулярных белков) структуры могут нарушаться, что может изменять *четвертичную* (надмолекулярную,

ковалентно не связанную) структуру белка. Примером белка с четвертичной структурой — *олигомерного*, состоящего из четырех *протомеров* — является гемоглобин (2 идентичные  $\alpha$ -цепи и 2 идентичные  $\beta$ -цепи).  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи молекулы гемоглобина имеют сходные конформации в виде 8  $\alpha$ -спиралей, но различаются аминокислотной последовательностью. В центре каждой находится гем (с  $Fe^{2+}$ ). Все они плотно уложены с образованием единой стабильной молекулярной структуры, которая способна выполнять свои функции только в едином комплексе (рис. 4).

Число протомеров в подобном белке может достигать нескольких тысяч. Например, в частице вируса табачной мозаики содержится около 2200 пептидных цепей. Нарушение конформации белковой молекулы, как правило, значительно изменяет функцию металлофермента и метаболизм в клетке, ткани, организме в целом (табл. 58).

В металлоферментах ион металла выполняет одну из двух возможных функций. Во-первых, он может служить мостиком, связывающим фермент с субстратом благодаря образованию координационного комплекса. Во-вторых, он может непосредственно выполнять каталитическую функцию, как например, это происходит в ферментах, разлагающих перекись водорода, в которых ион  $Fe^{2+}$  («ферро») или  $Fe^{3+}$  («ферри») играет роль каталитического центра. Эта способность имеется и у простых солей железа, но во много раз более слабая.

## ❖ 4.6. Примеры важнейших хелатов в биохимии

В качестве примера влияния компонентов хелатов на их функцию рассмотрим нуклеиновые кислоты, а также порфириновые, азометиновые и аминокислотные циклические соединения с разными металлами.

### 4.6.1. Нуклеиновые кислоты

Одними из важнейших хелатов для жизнедеятельности всех живых организмов являются нуклеиновые кислоты (НК). В дезоксирибонуклеиновых (ДНК) и рибонуклеиновых (РНК) кислотах закодирована вся информация, необходимая для развития живого организма; в процессе жизнедеятельности на ее основе происходит синтез всех белков организма из стандартного набора аминокислот.

Таблица 58

## Некоторые металлопротеины в организме человека

Металл	Комплекс	Функция
$Fe^{2+}$ или $Fe^{3+}$	Гем	Перенос лигандов ( $O_2$ , $CO_2$ )
	Гемин	Перенос электронов
	Цитохромы	Перенос электронов в дыхательной цепи
	Пероксидаза	Окисление $H_2O_2$
	Каталаза	то же
	Сукцинатдегидрогеназа (негеминовый белок)	Флавопротеид в ЦТК, отщепляющий 2 транс-атома $H$ у сукцината с образованием фумарата
	Ферритин (апоферритин)	Депо $Fe^{2+}$ ( $<12$ мкг/л = отсутствие запасов металла в организме)
	Альдегидоксидаза (в печени, требует $Mo^{2+}$ )	Окисляет этаналь (ацетальдегид) до ацетата
	Трансферрин	Транспорт $Fe^{2+}$ (белок плазмы крови)
	Лактоферрин (гликопротеид)	При хроническом панкреатите повышается его содержание в соке двенадцатиперстной кишки
	Ксантиноксидаза	Кофакторы $Mo$ и ФАД, акцептор - $O_2$
	НАДН-дегидрогеназа	Фермент I и II комплексов ДЦ, переносит электроны через ФМН и $Fe/S$ -центры на переносчик - убихинон с образованием убигидрохинона $QH_2$
	Ферредоксин	Содержит негеминовое $Fe$ , участвует как восстановитель в процессе фиксации азота.
$Zn^{2+}$	ДНК, РНК-полимеразы	Репликация ДНК и РНК в направлении $3' \rightarrow 5'$
	АЛА-синтаза	Сукцинил-КоА + глицин - $COOH \leftrightarrow$ 5-аминолевулинат (синтез тетрагидропиррольных колец)
	Алкогольдегидрогеназа (в печени)	Окисляет этанол до этанала (ацетальдегида)
	Карбоангидраза (карбонат-дегидратаза)	Гидратирование $CO_2$ в обкладочных клетках стенок желудка
	Аминопептидазы	Экзопептидаза, гидролизует пептиды с N-конца
	Карбоксипептидазы	Экзопептидаза, гидролизует пептиды с C-конца
	Дипептидаза	Экзопептидаза, расщепляет только дипептиды
	$\alpha$ -Амилаза	Гидролизует $\alpha(1 \rightarrow 4)$ связи амилозы до глюкозы и мальтозы.
	$\beta$ -Амилаза	Гидролизует те же связи до мальтозы
	Металлотрионеин	Белок печени, богатый цистеином, удаляет избыток $Cd^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Hg^{2+}$ , $Zn^{2+}$ . Эти ионы индуцируют синтез белка.
	Нейтральные протеазы (протеиназы):	Эндопептидаза, гидролизует пептидную связь внутри пептидной цепи. Классифицируются по механизму реакции (сериновые, цистеиновые и т.д. в активном центре).
	Сериновые (трипсин, энтеропептидаза, химотрипсин, эластаза, факторы свертывания крови, плазмин)	
	Цистеиновые (папаин)	Расщепляет иммуноглобулины на 2 $F_c$ -фрагмента и 1 $F_a$ -фрагмент
	Дегидрогеназы - редуктазы (глутамин-, лактат-)	Действуют на $SH-OH$ группы донора, переносят восстановительные эквиваленты в реакции, где субстратом вещества в скобках (глутамин или лактат)
	Альдолаза	Расщепляет фруктозо-1,6-дифосфат на 2 $C_3$ -фрагмента
Лейциламинопептидаза	Экзопептидаза, гидролизует $NH_2$ -концевые остатки большинства аминокислот в ЖКТ	
Фосфолипаза	Фермент поджелудочной железы, гидролизует липиды в ЖКТ, для чего требуются соли желчных кислот	
Щелочная фосфатаза	Мембранный фермент. Отщепляет $P_n$ при гидролизе связи $P-O$ в процессе закоривания белков, содержащих на C-конце гликозилированный фосфатидилинозит (ГФИ)	

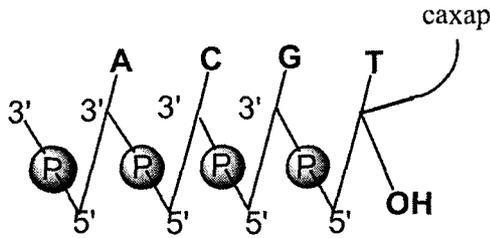
Таблица 58 (продолжение)

Некоторые металлопротеины в организме человека

$Cu^{2+}$ или $Cu^+$	Гемоцианин Тирозиназа Цитохромоксидаза Лизилоксидаза (протеин-лизин-6-оксидаза) Церулоплазмин Купреины (митохондрий эритроцитов, гепатоцитов, нейронов) Лактаза	Переносит лиганды $O_2$ и $CO_2$ в крови ряда беспозвоночных Расщепляет тирозин на пути синтеза ацетил-КоА и включения атомов $C$ в ЦТК Последний фермент в ДЦ, окисляемый $O_2$ Окисление $\epsilon$ -остатков лизина в микрофибриллах коллагена с образованием альдегидных групп и их конденсация с образованием внутри- и межмолекулярных поперечных связей Перенос и депо $Cu$ в крови Медьсодержащие белки в эритроцитах, тканях печени, мозга  Гидролизует в ЖКТ лактозу молока до D-галактозы и D-глюкозы. С возрастом синтез фермента снижается
$Mn^{2+}$	Аргиназа  Фосфотрансферазы (киназы) — требуют $Mg^{2+}$ Пируваткарбоксилаза (требует $Mg^{2+}$ и биотин)	Фермент цикла мочевины в печени, гидролизующий аргинин через изомочевину в мочевины и орнитин Переносят фосфатную группу на разные акцепторные группы Фермент ЦТК в митохондриях печени. Из пирувата и $CO_2$ , за счет АТФ образует оксалоацетат, АДФ и $P_{ii}$
$Mg^{2+}$	Фосфогидролазы Аденлатциклаза  Гуанилатциклаза	Катализируют гидролиз моноэфиров фосфата. Фермент плазматической мембраны. Катализирует синтез 3',5'-циклоАМФ из АТФ при повышении содержания адреналина (в мышцах и печени) и глюкагона (в печени) То же в механизме зрительного восприятия и передаче сигналов в клетку с помощью G-белков — рецепторов третьего типа
$K^+$	Пируватфосфокиназа (требует $Mg^{2+}$ )	Фермент, переносящий $P_{ii}$ из фосфоенолпирувата после расщепления глюкозы на АДФ с образованием АТФ
$Na^+$	К/Na обменивающая АТФаза (требует $K^+$ и $Mg^{2+}$ )	Гликопротеины плазматической мембраны. Осуществляют АТФ-зависимый активный транспорт ионов против концентрационного градиента для поддержания неравновесного распределения $Na^+$ и $K^+$ между живой клеткой и средой
$Ca^{2+}$	Амилаза (требует $Zn^{2+}$ )	Гидролиз амилозы до глюкозы и мальтозы

Основная масса НК сосредоточена в ядрах клеток в составе нуклеопротеиновых комплексов, называемых *эу-* и *гетерохроматином*. Строение НК очень простое. Скелет гигантских макромолекул составляют полиэферы фосфорной кислоты и одного из двух пятиуглеродных сахаров — *D-рибозы* в составе РНК и *2-дезоксид-рибозы* в составе ДНК. Боковые ответвления образованы гетероциклическими основаниями, присоединенными к углеводным компонентам. Их пять: 2 пуриновых — *аденин* (А) и *гуанин* (Г) и 3 пиримидиновых — *цитозин* (Ц) и *тимин* (Т) в ДНК, и Ц и *урацил* (У) в РНК (рис. 43).

Таким образом, вся молекула НК состоит из чередующихся в различной, но строго определенной последовательности 4 мономерных единиц (нуклеотидов). Они различаются только азотистыми основаниями. Последователь-



**Примечание:** А и Г (Г) – пуриновые основания аденин и гуанин, Т, С (Ц) и У (У) – пиримидиновые основания тимин, цитозин и урацил (в молекуле РНК содержится У вместо Т). В ДНК нуклеотиды связаны 3'5'-фосфодиэфирной связью между остатками дезоксирибозы, в РНК – между остатками рибозы. В АТФ (аденозинтрифосфате) через кислород гидроксильной группы у С5' связаны 3 остатка фосфорной кислоты. Гидролиз каждой фосфатной группы сопровождается выделением свободной энергии (от -30 до -35 кДж/моль).

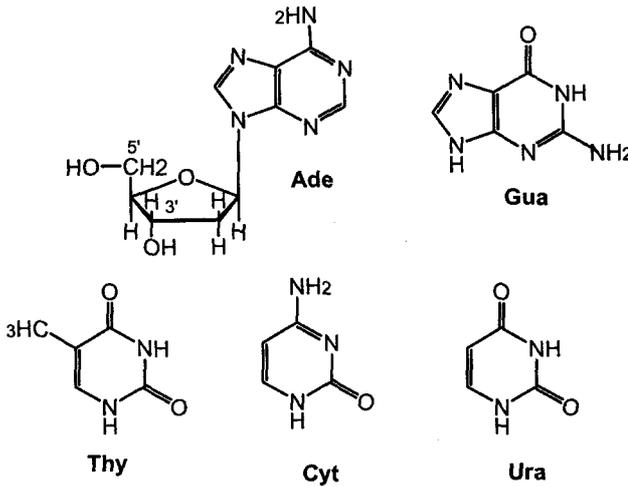


Рис. 43. Строение НК и оснований

ность из 4 нуклеотидов образует структуру первого порядка – первичную структуру НК. Рентгеноструктурные исследования НК показали, что полимерная цепочка молекулы НК любого происхождения закручена в спираль диаметром 2 нм с длиной витка 3,4 нм, так что каждый виток спирали содержит 10 нуклеотидов.

В 1953 г. Д. Уотсон и Ф. Крик, исходя из данных рентгеноструктурного анализа, предложили модель вторичной структуры НК. Для её построения была необходима «главная идея XX века в биологии» – идея матричного размножения биологических макромолекул, автором которой был один из

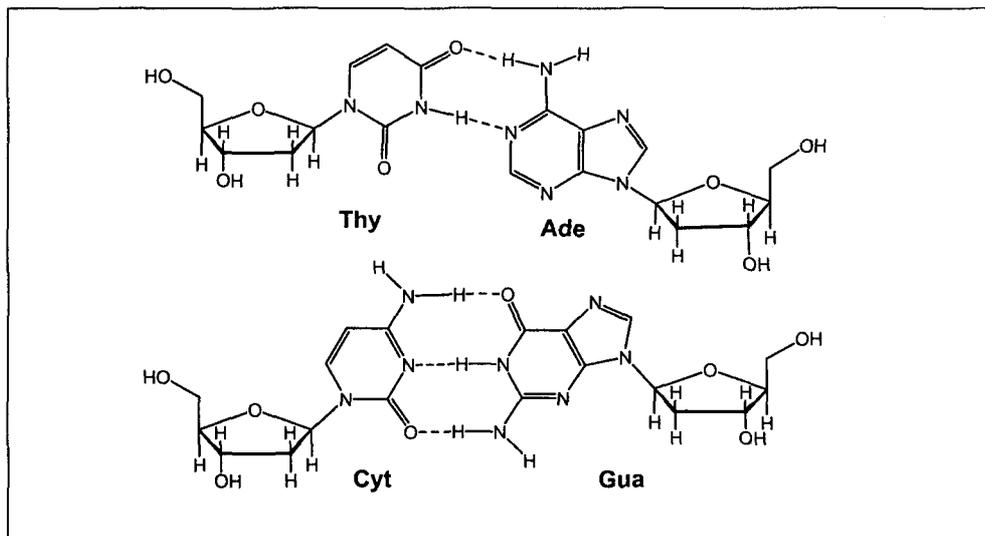


Рис. 44. Спаривание оснований А-Т и Г-Ц

выдающихся биологов того времени Н.К. Кольцов (Шноль, 2010). Без этой идеи невозможно было бы понять структуру молекулы ДНК и предложить её модель. Согласно ей, ДНК образует двуспиральную структуру, стабилизированную водородными связями между азотистыми основаниями, направленными внутрь спирали. При этом водородные связи образуются только между комплементарными парами пиримидин-пурин, то есть Т всегда соединен с А (двумя водородными связями), а Ц или У — с Г (тремя). Эта закономерность объясняется тем, что пара пурин-пурин образовала бы между двумя спиральями слишком длинный мостик, а пиримидин-пиримидин — слишком короткий (рис. 44).

Установлено, что плоскости колец азотистых оснований взаимно параллельны и перпендикулярны оси молекулы, а углеводные кольца расположены в плоскостях, параллельных оси спирали и перпендикулярных азотистым основаниям. Таким образом, вторичная структура ДНК представляет собой жесткое двуспиральное образование. Нити ДНК в ядрах клеток навиты на октамерные комплексы структурных белков *гистонов* и организованы в структурных единицах хроматина — *нуклеосомах*. В отличие от гигантских молекул ДНК, более короткие единичные нити молекул РНК становятся двуспиральными благодаря водородным связям, которые местами «завиваются» сами на себя. Затем эти образования сворачиваются в клубок, образуя третичную структуру. Ее конфигурация во многом зависит от окружающей среды, главным образом, от присутствующих ионов металлов.

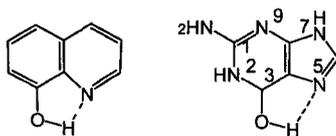
Как и белки, все НК встречаются в природе только в одной оптической форме. Оптических изомеров НК не обнаружено. Это говорит о существенном значении формы молекулы для ее нормального функционирования в организме. При первых же исследованиях состава НК самого разного происхождения в них были выявлены практически все обычные микроэлементы (*Mg, Mn, Ca, Zn, Fe, Cu* и др.), и даже несколько редко обнаруживаемых (*Cr, Ni, Sr, Ba, Al, V*). В результате очень тщательных экспериментов было выяснено, что эти элементы не являются «примесями». Содержание металлов соответствует постоянным стехиометрическим отношениям к числу мономерных единиц НК. Оно равно для РНК 1 : 50, а для ДНК 1 : 150 (Терентьев с соавт., 1968). Были испробованы все обычные методы удаления слабо связанных металлов, например, диализ при разных рН или с подходящими комплексообразующими агентами, и даже переосаждение из растворов, но полностью удалить металлы из состава НК не удалось.

Таким образом, структурно НК представляют собой полидентантные лиганды, где металл имеет «право выбора» своего лиганда между фосфатной, углеводной и азотистой группами. Исследования участков внедрения металлов в НК с помощью методов УФ, ИК-спектроскопии, ЯМР, ЭПР показали, что все металлы можно довольно четко разделить на 2 группы.

Металлы первой группы (*Mg, Ca, Ba, Sr, Zn, Mn, Ni, Co*) связаны электростатическими силами с отрицательно заряженными фосфатными группами. Однако соотношение *M : P* отличается от 1 : 1 и зависит от соотношения А-Т : Г-Ц. Чем больше Г-Ц, тем больше в составе НК связанных металлов. Этот факт легко объяснить тем, что у пары Г-Ц имеются три водородные связи, а у пары А-Т — только две (рис. 45). Поэтому ионы металлов находят в Г-Ц больше участков связывания с основаниями, чем в А-Т. Простое сравнение структур азотистых оснований показывает, что Г напоминает по своему строению 8-оксихинолин — комплексон, обычно используемый в качестве реактива благодаря образованию прочных хелатов с металлами (рис. 45).

Поскольку фосфатные группы одной и той же молекулы НК расположены от амино- или окси-групп азотистых оснований слишком далеко, они взаимодействуют с соответствующими группами второй спирали, обеспечивая таким образом стабилизацию двуспиральной структуры ДНК в присутствии ионов металлов.

Итак, металлы первой группы связаны электростатическими силами с отрицательными фосфатными группами, и частично — координационными, через амино- или окси-группы, с азотистыми основаниями (донорно-акцепторной связью, различной силы в зависимости от природы металла).



**Примечание:** Метилирование N<sub>7</sub> у пуринов лишает их комплексообразующих свойств.

Рис. 45. 8-Оксихинолин и гуанин

При этом образуются особо прочные пятичленные хелатные узлы (ХУ), соединяющие две спирали.

Вторая группа металлов (*Cu, Cd, Hg, Pb, Ag, Fe*), в соответствии со своими комплексообразующими свойствами, образует прочные хелаты с азотистыми основаниями. Эти металлы обладают повышенным по сравнению с кислородом сродством к азоту. Фосфаты образуют лишь дополнительные связи по остаточным координационным участкам. Каждый из металлов, в зависимости от природы и состояния НК, поступает в определенные наиболее подходящие для него участки молекулы НК, и может выполнять в образовавшейся структуре различные функции.

Обычно основными показателями состояния вторичной структуры ДНК служат величина оптической плотности раствора (ее увеличение коррелирует с процессом деспирализации) и значение температуры плавления (переход нативной ДНК в денатурированную). Стабилизация структуры внешне проявляется уменьшением оптической плотности и увеличением температуры плавления.

Металлы первой группы повышают температуру плавления от 63° до 80°С, причем стабилизирующий эффект прямо пропорционален концентрации металла. Стабилизация двуспиральной структуры ДНК происходит благодаря связыванию металлов с фосфатными группами и уменьшению электростатического отталкивания из-за нейтрализации отрицательных зарядов. При охлаждении все исходные параметры восстанавливаются. Другой возможный тип стабилизации вторичной структуры — дополнительное к водородным связям образование межнуклеотидных мостиков через металл от фосфата к азотистому основанию соседней спирали.

Эффект дестабилизации НК металлами второй группы прямо противоположный. В присутствии *Cu* величина  $t_{m,1}$  ДНК уменьшается до 42°С, но при охлаждении оптическая плотность существенно не снижается. Вероятно, ионы *Cu* разрушают водородные связи, замещая их при взаимодействии с элек-

троннодонорными группами оснований нуклеотидов. Дело в том, что *H*, осуществляющий связь аминогруппы *A*, пространственно мешает хелатированию, так как лежит в плоскости хелатного узла и затрудняет подход металла для образования пятичленного ХУ. Устранение этого препятствия требует поворота аминогруппы на 90° вокруг оси *C-N* и, следовательно, разрыва водородной связи между *A* и комплементарным ему *T*. Такое превращение препятствует восстановлению водородных связей при охлаждении, и процесс денатурации становится необратимым. Подобное влияние оказывают также *Cd*, *Hg* и *Pb*. При этом они могут встраиваться непосредственно в водородную связь вместо *H*, образуя прочные хелаты с ковалентной связью (рис. 46).

Поведение *Fe* различается в зависимости от валентности. Крупные ионы  $Fe^{2+}$  (радиус 82 пм) увеличивают  $t_{пл}$  ДНК, но оптическая плотность раствора при охлаждении не снижается. Объясняется этот эффект начальным связыванием с фосфатом, что приводит к стабилизации по электростатическому механизму, т.е.  $Fe^{2+}$  нейтрализует отрицательные заряды фосфатных групп. Это проявляется повышением  $t_{пл}$ . При дальнейшем нагревании и разрыве водородных связей  $Fe^{2+}$  образует хелат с основанием нуклеотида с образованием ковалентных связей, в результате чего его радиус возрастает до 116,5 пм. При охлаждении система водородных связей восстановиться не может. То есть  $Fe^{2+}$  из-за экранирования хелатными узлами тех участков пуринов и пиримидинов, которые обычно спариваются водородными связями, стабилизирует денатурированное состояние ДНК.

В отличие от двухвалентных, меньшие по размеру трехвалентные ионы  $Fe^{3+}$  (радиус 67 пм) внедряются в участках водородных связей, образуя между 2 цепями ДНК хелатные мостики, что стабилизирует двуспиральную структуру. Поэтому при охлаждении ионы  $Fe^{3+}$  эти участки не экранируют, и водородные связи восстанавливаются.

Из этого примера видно, что состояние металла может иметь большое значение для регуляции процессов репликации ДНК в делящейся клетке. Степень окисленности ионов *Fe* и их противоположная роль в этих процессах зависит от активности ферментов антиоксидантной системы, и поэтому молекулярные механизмы процессов репликации ДНК можно оценить только с учетом содержания в организме металлов и их природы.

Отмеченные особенности связи НК с разными металлами, естественно, проявляются в их функционировании, в частности, в процессах репликации ДНК в фазе  $G_1$  и в фазе  $G_2$ , когда перед вхождением в фазу митоза происходит контроль полноты репликации. Присутствие в клетке в этих фазах металлов второй группы может извратить нормальные процессы репликации,

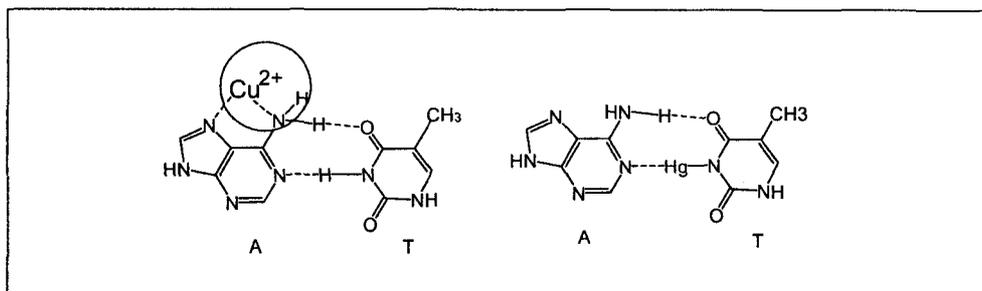


Рис. 46. Хелатирование ДНК металлами второй группы

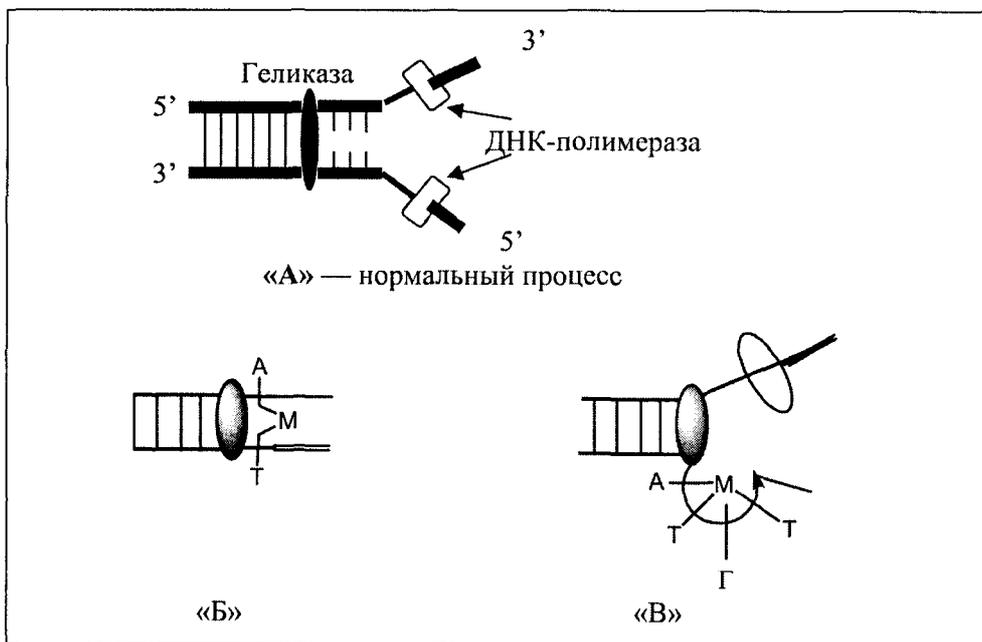


Рис. 47. Схема изменения репликации ДНК металлами

репрессии и активации генов. Более того, под влиянием металлов многие гены необратимо выключаются, то есть теряют способность к транскрипции и никогда впоследствии не экспрессируются. В ряде случаев взаимодействие металлов с ДНК может изменить природу синтезируемых белков, подобно мутации. Наглядно этот механизм можно представить следующим образом (рис. 47).

В норме процесс репликации ДНК состоит из инициации и синтеза цепей ДНК, терминации, взаимодействия с белками хромосом, рекомбинации и репарации ДНК. Расплетание цепи ДНК начинается после того, как ферментная система геликазы связывается со специфической последовательностью

нуклеотидов, формируя *репликационную вилку*. Сразу же за ней по обнажающимся цепям продвигается *ДНК-полимераза*, которая их реплицирует (схема «А», Гринстейн, 2004).

В присутствии металлов второй группы процесс извращается. На схеме «Б» видно, что хелат М с остатками А и Т не позволяет цепям ДНК расплетаться, и тем самым останавливает репликацию. На схеме «В» показана ветвь спирали ДНК, хелатированная ионом металла; эта ветвь из процесса полимеризации исключается. Цепь ДНК укорачивается на некоторое число нуклеотидов, то есть один или несколько *фрагментов Окадзаки ДНК-полимераза* пропускает (Леменовский, 1997). В результате два ранее удалённых друг от друга участка ДНК пространственно сближаются. Так как возможность репликации не исчезает, получается ДНК с измененной последовательностью нуклеотидов и в системе передачи структурной информации с помощью РНК синтезируется аномальный белок, как будто произошла мутация (рис. 48).

Очевидно, что процессы репликации НК зависят не только от фазы клеточного цикла, но и того, в какой ткани они происходят. Высокодифференцированные нейроны или кардиомиоциты у взрослых людей обычно находятся в фазе клеточного цикла  $G_0$ , когда их деление приостановлено и не возобновляется. В этой фазе клетки экспрессируют белки, используемые не для клеточного деления. Эти белки могут по-разному координироваться имеющимися металлами, от чего их регуляторные функции изменяются и не могут контролироваться рецепторами, локализованными вне или внутри мембран клеток.

Если учесть, что разные металлы влияют на активацию или репрессию генов неодинаково, образующийся в итоге репликации ДНК белок может значительно отличаться от нормального. Подобный механизм может действовать и в активно делящихся клетках. При этом не происходит мутаций или генных нарушений, а лишь под влиянием содержащихся в клетке металлов изменяются процессы декодирования, транскрипции, репликации и трансляции. Состав и соотношение металлов, в свою очередь, зависят от присутствующих в организме эндогенных или экзогенных лигандов, в том числе лекарственных, и от проницаемости мембран для них.

#### 4.6.2. Порфирины

Выше мы уже упоминали значительную роль металлов в широко известных и чрезвычайно биологически важных хелатах – *гемоглобине, гемоцианине*

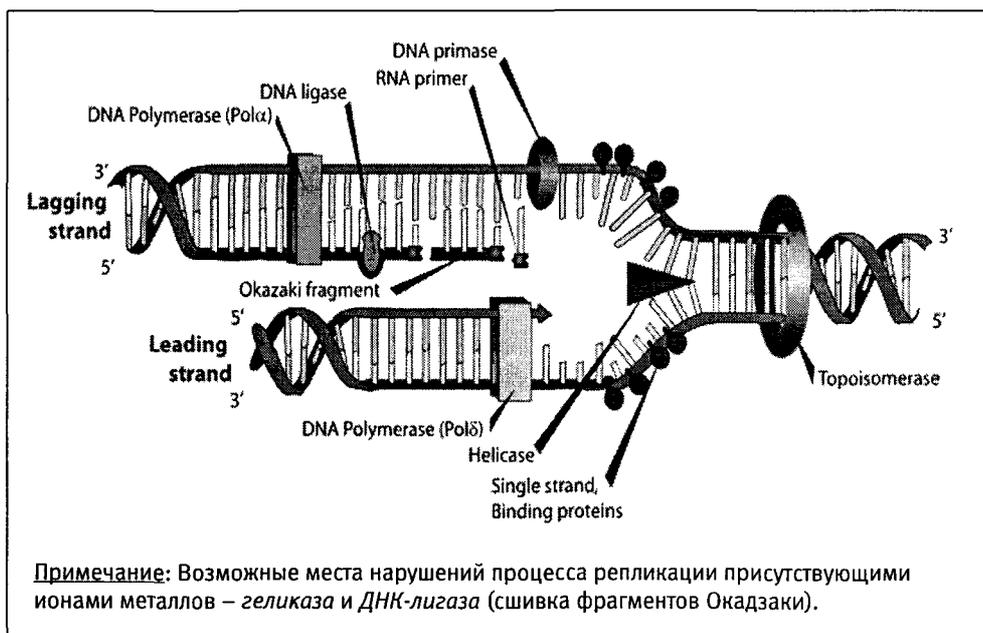


Рис. 48. Схема репликации ДНК ([www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/))

и хлорофилле (рис. 4, 7). Во всех трех случаях лиганд практически один и тот же — *тетрадентантный порфирин*, и различаются они заместителями. Однако металлы-комплексообразователи у них разные — соответственно, *Fe*, *Cu*, *Mg* — поэтому различается цвет хелатов: красный, голубой, зеленый. Красный гемоглобин и голубой гемоцианин — переносчики  $O_2$  и  $CO_2$  в крови, соответственно, животных и моллюсков, зеленый хлорофилл — основной источник получения водорода из воды с помощью солнечной энергии в результате биофотоллиза и использования протона для синтеза органических соединений. Добавим, что в чёрной крови асцидий  $O_2$ -переносящий порфирин координирован ещё одним переходным металлом *V*.

К этой группе хелатов можно отнести и тетрапиррольный корриновый цикл, в котором связь между одной парой пиррольных колец реализована без метиленового мостика, имеющегося у порфиринов. Этот цикл, координированный ионом  $Co^{2+}$ , называется «витамином  $B_{12}$ » (*кобаламин*). Кобаламин синтезируется кишечной микрофлорой. Он служит коферментом при конверсии метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, при биосинтезе метионина из гомоцистеина, при восстановлении рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов. То есть *Co* необходим для осуществления важнейших метаболических процессов, связанных с усвоением *Fe*.

Из ферментов, содержащих витамин  $B_{12}$ , наиболее известна *метилмалонилмутаза*. Ее недостаточность проявляется *пернициозной анемией*. Развитие недостаточности этого фермента, по-видимому, сопровождается восстановлением  $Co(II)$  до  $Co(I)$ . Последний, будучи сильным нуклеофилом, ковалентно связывает метильную группу и переносит её на другие атомы.

Свойства порфириновых хелатов, содержащих  $Fe$  и  $Cu$ , позволяют им выполнять в метаболизме важнейшую роль переносчиков простых лигандов типа  $O_2$  и  $CO_2$  или электронов в ферментах дыхательной цепи и в терминальных оксидазах (см. гл. 12).

### 4.6.3. Азометины и аминокислоты

К *азометинам* относятся такие широко известные вещества, как *ванилин* и другие *основания Шиффа*. *o*-Ванилин является промежуточным продуктом реакций дезаминирования, переаминирования и окисления  $\alpha$ -аминокислот до  $\alpha$ -кетокислот, а также модификации катехоламинов. Он отличается от *салицилового альдегида* наличием в бензольном кольце альдегидного компонента азометина группы  $-OCH_3$ . Эта группа повышает электронную плотность на атоме кислорода фенольной группы, увеличивая степень координации связи металл-лиганд. Растворимость хелатов на основе *o*-ванилина в неполярных растворителях выше, поэтому они легче проникают через мембраны клеток (рис. 49).

Хелаты *салициловой оксикислоты* (ее эфир с уксусной кислотой — ацетилсалициловая кислота = «*аспирин*») имеют в метаболизме большое значение, поэтому широко применяются для лечения разнообразных заболеваний. Например, ацетилсалициловая кислота — наиболее широко применяемое во всем мире лекарство. В организме она инактивирует гемсодержащую *простагландин-синтазу* путем ацилирования остатка серина вблизи активного центра фермента, перекрывая подход к нему арахидоновой кислоты (20 : 4) и тем самым подавляя синтез простагландина  $H_2$ . При этом на некоторое время прерывается действие медиаторов, в данном случае *эйкозаноидов*, что объясняет болеутоляющее, жаропонижающее и антиревматическое действие препарата (рис. 50).

Исследование токсичности азометиновых и аминокислотных хелатов  $Cu$ ,  $Co$ ,  $Cr$ ,  $Zn$ ,  $Cd$ ,  $Sn$  с помощью количественного аьготеста (Барашков, Киристева, 1977) показало, что, в зависимости от очень незначительных изменений в молекуле лигандов, изменяющих конформацию хелатов, токсичность

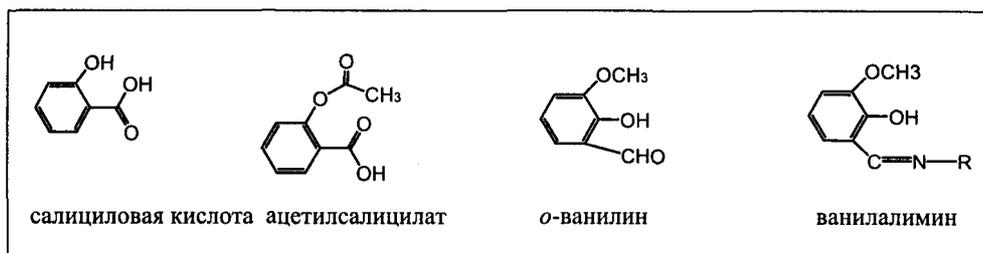
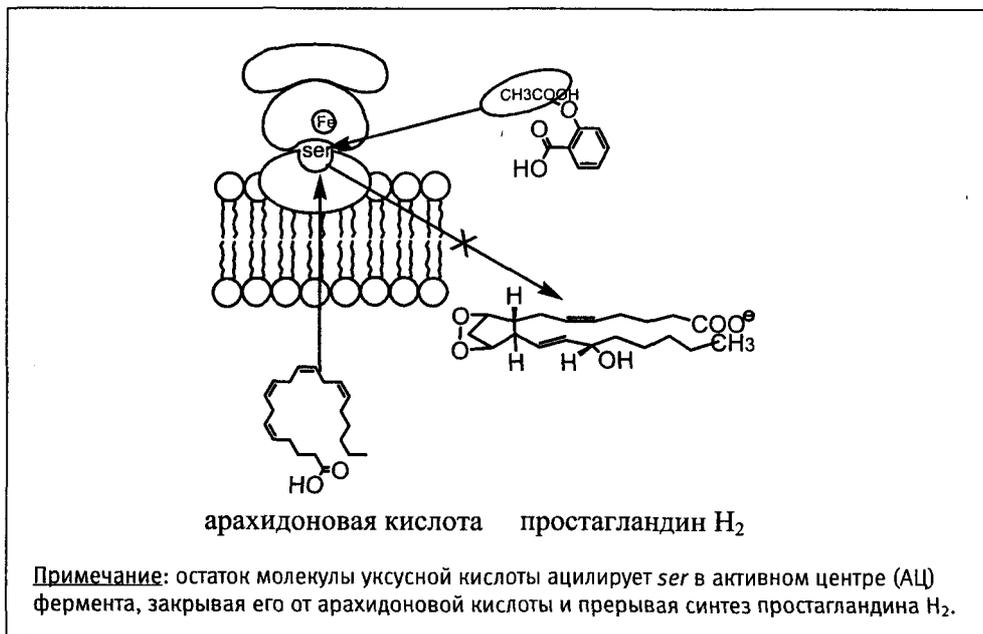
Рис. 49. Салициловая кислота и *o*-ванилин

Рис. 50. Механизм действия аспирина

одного и того же металла в расчете на атом меняется на 2–3 порядка. Например, если принять за единицу токсичность тетраэдра (трет-бутилсалицилалимин меди), то токсичность искаженного тетраэдрического металлоцикла (пропилсалицилалимин меди) удваивается, а у квадрипланарного металлоцикла (бутилсалицилалимин меди), наоборот, уменьшается в 20 раз. Можно сказать, что, чем сильнее электроннодонорные группы в молекуле лиганда, тем токсичнее соединение. Напротив, ввод в аминную компоненту азометина электроноакцепторной группировки резко снижает токсичность соединения (табл. 59).

Таким образом, биологическая активность комплексов обуславливается электронным донорно-акцепторным взаимодействием, и поэтому зависит от

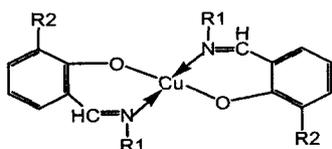
Таблица 59

Токсичность металлоциклов меди

## Алкилпроизводные хелаты

Заместитель		Строение хелата	Токсичность
R1	R2		
-H	-H	Плоский	0,080
-CH <sub>3</sub>	-H	»	0,076
-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H	»	0,071
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	Искаженный тетраэдр	1,89
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	»	1,35
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	»	1,10
-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	»	1,73
-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-OCH <sub>3</sub>	»	2,64

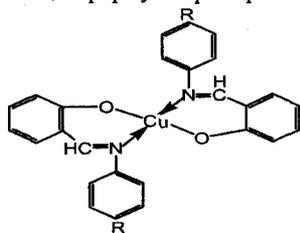
## Общая формула алкилпроизводных хелатов



## Арилпроизводные хелаты

Заместитель R	T <sub>c</sub>
-H	0,50
-OCH <sub>3</sub>	0,32
-O <sub>2</sub>	0,072

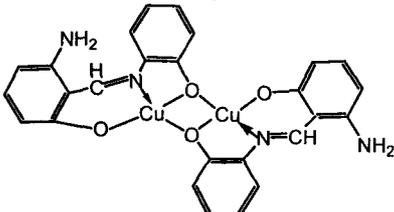
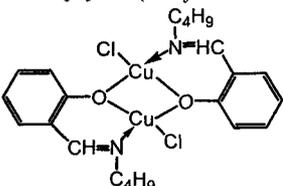
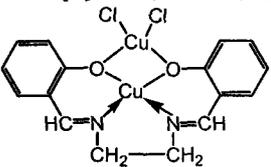
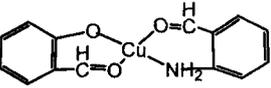
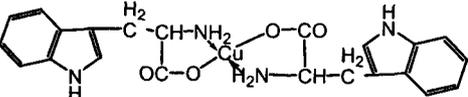
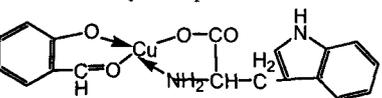
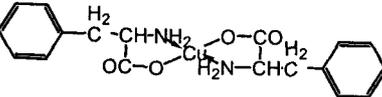
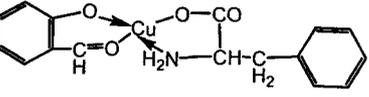
## Общая формула арилпроизводных хелатов



структуры соединения, природы связи металл-лиганд, природы атома комплексообразователя (металла), констант устойчивости хелатов. Их токсичность и, по-видимому, проницаемость для них биологических мембран усиливаются при введении в *орто*- и *пара*-положение к донорным атомам лигандов электроннодонорных группировок.

Выявлен важный факт: биологическая активность кластеров (биметаллических соединений) зависит от структуры соединения в целом, а не от компонентов кластера. Токсичность разнолигандных хелатов, в которых лигандами являются азометин и аминокислота, заметно отличается от токсичности монолигандных хелатов, составляющих кластер (табл. 60).

## Токсичность кластеров и разнолигандных хелатов меди

Соединение	T <sub>c</sub>
Салицилал-о-аминофенолят 	0,023
Дихлор-[бис-(N-бутилсалицилалимин)] 	0,14
Дихлор-[бис-N,N-салицилалдимин)] 	0,34
Салицилал-антралилат 	1,68
Бис-(триптофанат) 	0,31
Салицилал-триптофанат 	1,72
Бис-(фенилаланинат) 	0,88
Салицилал-фенилаланинат 	0,37

Это означает, что биологическое действие хелата зависит от проницаемости комплекса в целом. Механизм взаимодействия подобных хелатов и кластеров со структурами мембран пока неясен. По степени влияния на токсичность хелатов с одинаковыми лигандами металлы можно расположить в следующем порядке: в ряду бис-(диокса)-хелатов —  $Cd > Cu > Co > Zn > Cr$ , а в ряду бис-(азатиа)-хелатов —  $Cd > Cu > Zn > Ag > Pb > Co$  (Рухадзе, Барашков, 1978; Барашков с соавт., 1979).

Эти особенности комплексных соединений необходимо принимать во внимание и при назначении больным, и при разработке лекарств. Небольшие модификации биологически активных молекул могут значительно повлиять на растворимость, проницаемость, константу устойчивости, и тем самым — на физиологические свойства полученных соединений. Механизмы комплексообразования в водных и неводных растворах неодинаковы, то есть в липофильном слое мембран комплексы с металлами образуются не так, как в гидрофильных участках. От этого могут измениться и активность рецепторов, и дальнейшая судьба комплексов.

#### 4.7. Металл-лигандный гомеостаз (МЛГ) и теория металл-лигандной патологии

Не только в медицине, но и в биохимии взаимодействие металлов с лигандами изучено слабо. Как правило, их влияние на организм оценивают по отдельности, а не в совокупности. Это не только непродуктивно, но и может приводить к выбору неправильной стратегии лечения, усугубляющей болезнь.

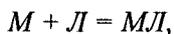
Одной из важнейших задач медицинской бионеорганики является помощь клиницистам в правильной диагностике, мониторинге и прогнозировании течения заболеваний, при развитии которых в организме человека происходят нарушения *металл-лигандного гомеостаза* (МЛГ). Авторы теории металл-лигандной патологии (Подымов с соавт., 1979) описывают его следующим образом:

С точки зрения бионеорганики любой живой организм отличается от неживой природы тем, что ионы металлов, особенно переходных, содержатся в нем не в свободной форме, а практически полностью связаны биолигандами в хелатные комплексы. Биолигандами являются витамины, аминокислоты, оксикислоты, биогенные амины, полипептиды, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты, медиаторы и другие метаболиты. В большинстве случаев активными биолигандами являются и лекарственные препараты. Для осуществления

весьма сложной последовательности реакций обмена веществ ферменты и субстраты должны обеспечивать при связывании в комплексы высокую специфичность этого процесса. Она достигается точным пространственным расположением их компонентов в составе хелатных комплексов. Ионы металлов, будучи активными центрами, поляризуют различные участки комплексов, изменяя их реакционную способность.

Наиболее значимую роль в жизнеобеспечении органического мира играют переходные металлы, у которых в *d*-оболочке имеются неспаренные электроны. Любое изменение электронной структуры активного центра, например, заполнение внешней оболочки в результате окислительно-восстановительных реакций или донорно-акцепторных взаимодействий, приводит к конформационным изменениям структуры комплекса, и тем самым к изменению его реакционной способности.

Если обозначить «металлы жизни» символом *M*, а «лиганды жизни» — символом *L*, то по закону действия масс соотношение концентраций реагентов и продуктов реакции для каждой обратимой химической реакции окажется строго определено формулой:



где *ML* — хелатный комплекс. В биомедицинском смысле это означает, что в любом здоровом организме должен соблюдаться МЛГ. Нарушение этого равновесия может приводить к развитию патологии (*хелатной патологии*). Таким образом, и избыток, и дефицит необходимых металлов или лигандов приводят к сдвигу равновесия МЛГ. Оно приобретает вид:



В этой формуле *M* и *L* со значком «1» обозначают, соответственно, «патологические» металлы и лиганды; следовательно, три последних члена правой части уравнения обозначают «патологические» хелатные комплексы. Они могут не иметь токсичных свойств, но просто отличаться по свойствам от нормально функционирующих обычных комплексов.

Эти формулы приведены только для иллюстрации смысла теории металл-лигандной патологии, поскольку в живом организме и металлов, и тем более лигандов содержится существенно больше, чем обозначено в формуле. При этом нарушение МЛГ может быть вызвано даже только изменением концентраций необходимых («эссенциальных») металлов или лигандов. Подобным образом

развиваются патологические изменения при микроэлементозах, когда из-за продолжительного и бесконтрольного приема лекарственных препаратов или биодобавок возникают нарушения отдельных процессов метаболизма, которые могут приводить к развитию клинически значимых симптомов.

Нарушения МЛГ многообразны. Они могут быть спровоцированы разными факторами – *внешними* (вирусы, бактерии, биологически активные вещества, лекарственные препараты, интоксикация и др.) или *внутренними* (недостаточный синтез гормонов, замедленная детоксикация, генетические нарушения и др.). Источником  $M_1$  и  $L_1$  могут быть не только металлы и лиганды токсической природы, но и просто избыток или недостаток в пище, принимаемой жидкости или ингалируемых аэрозолях обычных и необходимых веществ.

Вышеизложенное можно представить в виде следующей схемы хелатной патологии (рис. 51, Гладких, Сернов, 2002).

Избыток нежелательных ионов металлов в настоящее время корректируют введением *комплексонов*. Для удаления избытка токсичных металлов предложен ряд *хелатирующих агентов* (ХА); определены дозы и периодичность их применения. Все ХА содержат функциональные группы, имеющие средство к определенным металлам (см. Приложение).

К сожалению, при этом нередко забывают, что комплексоны представляют собой активные лиганды, и их побочные эффекты нередко непредсказуемы. Например, некоторые комплексы *Pt* обладают антиканцерогенной активностью, однако могут ингибировать металлоферменты и тем самым вызывать побочные эффекты. Перечисленные ХА образуют устойчивые хелаты не только с перечисленными металлами, но и с другими, дефицит которых может вызвать микроэлементоз. В руководстве *Металлопротеины* под редакцией Neurath приведен список из почти 40 таких ХА (Vallee et al., 1970): СО, 8-оксихинолин, азиды, цианиды, сульфиды, диэтилдитиокарбамат, пеницилламин, цистеин, тироксин, дитизон, имидазол, меркаптаны, этилендиамин, тиомочевина и др.

*Лигандная патология* (ЛП) – дисциплина, изучающая нарушения обмена, обусловленные избытком или недостатком лигандов. Возможно, ЛП

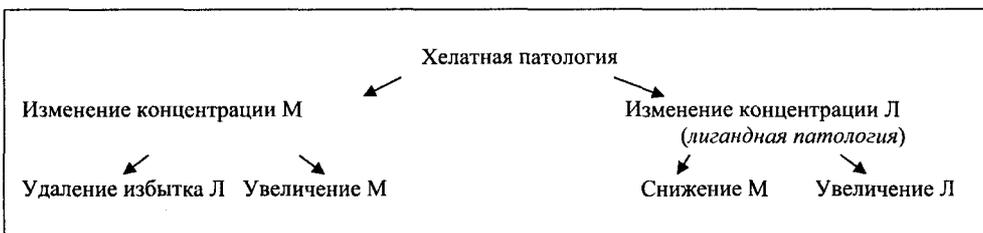


Рис. 51. Схема хелатной патологии

Таблица 61

Препараты, вызывающие синдром лекарственной красной волчанки

Препараты	Формулы	Наименования
1. Антигипертензивные	<p>apressin Methyldopa Guanoxan</p>	Апрессин Резерпин Метилдопа Гуаноксан
2. Антиаритмические	<p>Novokainamid Practolol</p>	Новокаиनाмид Практолол
3. Противосудорожные	<p>diphenin Phenobarbital</p>	Дифенин Мефенитион Триметадион Примидон Карбамазепин Этосуксепид Фенобарбитал
4. Тиреостатические (анти tireоидные)	<p>Tiourine Tiouracyl Propyltiouracyl Metimasol</p>	Метилтиоурацил Пропилтиоурацил Метимазол
5. Химиотерапевтические средства и антибиотики	<p>isoniazid tetracyclin Sulphamids PASK</p>	Изониазид ПАСК Сульфаниамиды Стрептомицин Пенициллин Тетрациклины Гризеофульвин
6. Разные	<p>d-penicillamin butadion Chlorpromasin (aminasin)</p>	Аминазин Венопирон Д-Пеницилламин Бутадион Оральные контрацептивы Цитостатики Бензаденин Метисергид

позволит изучить молекулярные механизмы патогенеза рассеянного склероза, некоторых форм диабета, подагры, тератогенеза, и др. Наиболее подробно выяснены механизмы нарушения фибрилlogenеза в соединительной ткани при *лекарственных волчаночно-подобных синдромах* (ЛВС), связанные с по-

вышением концентрации экзогенных патогенных лигандов (табл. 61). По-видимому, в данном случае развивается системный микроэлементоз, связанный с нарушением металл-лигандного гомеостаза *Cu*, *Zn* и *Fe*. Степень выраженности патологического состояния в этом случае зависит от состояния иммунной и детоксицирующей систем пациента.

Выяснены некоторые особенности изменения физиологических (фармакологических) свойств в ряду сходных по структуре соединений. Например, чем длиннее углеродная цепь алифатических углеводородов, тем сильнее они действуют на центральную нервную систему (ЦНС). В частности, замена одного или нескольких атомов водорода на алкильную или гидроксильную группы в большинстве случаев приводит к усилению свойственного этому углеводороду физиологического (наркотического) действия.

Алифатические углеводороды сильнее действуют на чувствительные нервные волокна, передающие возбуждение от рецепторов к ЦНС, тогда как углеводороды ароматического ряда — на двигательные волокна, передающие возбуждение от нервных центров к рабочим органам: мышцам, сосудам, железам и т.д. При этом насыщенные соединения обычно действуют на процессы передачи возбуждения от ЦНС к периферии слабее, чем ненасыщенные. Соединения, которым свойственно снотворное действие, проявляют его в тем большей степени, чем более разветвлена у них углеродная цепь (Ленский, 1989).

Ярким примером применения концепции МЛГ к пониманию молекулярных механизмов патогенеза и терапии редкого заболевания является книга В.К. Подымова «Красная волчанка» (1981). В ней рассмотрен процесс биосинтеза структурных компонентов соединительной ткани (*коллагена*) и его нарушения на молекулярном уровне. Они сказываются на проницаемости мембран и изменении их функций. Плодотворность такого подхода показана на нескольких примерах ниже (гл. 12).

#### ❁ 4.8. Лигандные свойства хелатирующих агентов (ХА) и лекарств

В табл. 62 перечислены некоторые вещества, являющиеся комплексонами и блокирующие активные центры металлоферментов (Cohnen, 1976, Goyer et al., 1995).

При отравлениях тяжелыми металлами (ТМ) для их выведения из организма часто применяют хелатирующие агенты ХА. Они могут несколько отличаться друг от друга по применимости в зависимости от природы металла. В табл. 63 приведён неполный список таких ХА.

Таблица 62

## Перечень некоторых лигандов, ингибирующих металлоферменты

Азиды	Меркаптоэтанол
Бугазолиден	Монокись углерода
2,7-дифенил-1,10-фенантролин	Нитрилотриуксусная кислота
4,7-дигидрокси-1,10-фенантролин	N-нитрозофенилгидроксиламин
1,10-фенантролин	(«Купферрон»)
Диэтилдитиокарбамат (ДДК)	8-оксихинолин
Дитизон (дифенилдитиокарбазон)	8-оксихинолин-5-сульфоновая кислота
4,5-дигидрокси-м-везинидинсульфоновая кислота («тирон»)	Сульфиды
1,1'-дипиридил	Тетраэтилтриурамдисульфид
3,4-дителиолуол	Тиогликолевая кислота
Имидазол	Тиомочевина
Квинализарин	Тиосемикарбазид
Квиналидиновая кислота	Тироксин
Койевая кислота	Унитиол
Магнезон [4-(p-нитрофенилазо)резорцин]	Этилендиамин
Меркаптоэтиламин	Цианиды
	Цистеин

Таблица 63

## Список комплексонов – ХА, применяемых при отравлениях металлами

Металл	Название
Fe, Cu	<i>этилендиаминтетрауксусная кислота</i> (ЭДТА, эдетат кальция динатриевый, «версенат»)
Fe и Al	<i>дигидрохлорид триэтилентетрамина</i> (ТЭТА), <i>D-пеницилламин</i> , <i>пектин</i> , <i>альгинаты</i> (полисахарид из морской капусты)
As, Au, Hg, Pb	<i>мезилат десферриоксамина</i> («Десферал», ДФО)
Pb, Hg, As, Cd	<i>димеркапрол</i> («британский антилюизит», БАЛ)
Pb, Hg, As	<i>мезо-2,3-димеркаптосуциноновая кислота</i> («Сукцимер», «Хемет», ДМСА)
Al, Pb, Hg, As	<i>Na-сульфонат 2,3-димер-каптопропан</i> («Унитиол», «Димавал», ДМПС)
Cu, Pb, Hg, As	<i>D-пеницилламин</i> («Купренил»)
Cu	<i>триэтилендигидрохлорид</i> («Триэтин», «Куприд»)
Hg	<i>N-ацетил-D,L-пеницилламин</i> (НАР)
Co, Hg	<i>ацетилцистеин</i>
Cs, возможно, Al	<i>ферроцианид</i> («прусский голубой нерастворимый»), <i>феррицианид калия</i> («прусский голубой»)

Бесконтрольный длительный прием лекарственных препаратов может, по принципу обратных связей, вызывать побочный эффект в виде микроэлементоза (в том числе полимикроэлементоза) того (или тех) элементов, с которыми реагирует применяемый препарат. Образование КС в этих случаях

зависит от соотношения констант устойчивости метаболически нормальных и новообразованных с лекарственным препаратом металлокомплексов. Причем в данном случае неважно, содержится ли в составе лекарственного препарата какой-либо металл, или нет.

Кроме свойств лекарственных препаратов, на эффективность лечения влияют также некоторые компоненты пищи. Чаще всего при этом развиваются аллергические реакции (44%), реже — гастроэнтерологические и сердечнососудистые (по 16%) реакции, поражения ЦНС (около 9%), органов дыхания (около 6%) (см. Приложение).

#### 4.9. Заключение

---

1. Биолиганды состоят в основном из одного оптического изомера, в частности, аминокислоты — из L-форм, углеводы — из D-форм, жирные кислоты — из структурных цис-изомеров. Как правило, вещества, образованные из другого энантиомера или структурного изомера, оказываются ядами. Наибольшее значение для медицины имеют циклические оптически активные (хиральные) хелатные комплексы.
2. Многие лекарственные препараты являются лигандами с функциональными группами, легко отдающими электроны ионам ТМ и образующими при этом хелатные комплексы с высокими константами устойчивости. Бесконтрольный и длительный прием таких препаратов может приводить к развитию полимикрэлементоза тех металлов, с которыми этот препарат взаимодействует.
3. Даже незначительные изменения структуры комплексов металлов с биолигандами могут существенно изменять физиологические функции комплекса.

# БИОМЕМБРАНЫ И ИОННЫЕ НАСОСЫ

**В** настоящее время в изучении биомембран накоплен обширный экспериментальный материал, основанный на последних достижениях инструментальных методов анализа. Эти исследования привлекают очень большой интерес научного сообщества. В последнее время такие работы отмечены несколькими Нобелевскими премиями по химии и физиологии-медицине. Поэтому здесь дано лишь общее представление об этом предмете, которое необходимо для понимания подходов биогеохимии к процессам в организме. Основными вспомогательными материалами для главы явились данные В.К. Подымова и С.П. Гладких (1980), С.М. Мартиросова (1981), Р. Геннис (1997).

В результате прошедшей более 3,5 млрд. лет назад химической эволюции возникли живые системы, и все они функционируют по одним и тем же законам. Процессы метаболизма при всем многообразии их проявлений базируются на одних и тех же принципах. Все биосистемы, от популяций до отдельных органелл клетки, способны накапливать необходимые продукты питания и выводить отработанные вещества в соответствии с генетически заложенной активностью определенных ферментов. Механизмы переноса веществ и энергии у живых систем, как и передача генетической информации, имеют универсальный характер.

Только система, которая обменивается с окружающей средой энергией, информацией и веществом, способна поддерживать свое стационарное состояние — *гомеостаз*. Клетка и организм в целом гибнут, когда теряется способность управлять потоками продуктов питания, энергии и информации. Частичное нарушение этой способности проявляется в виде патологических состояний, болезней.

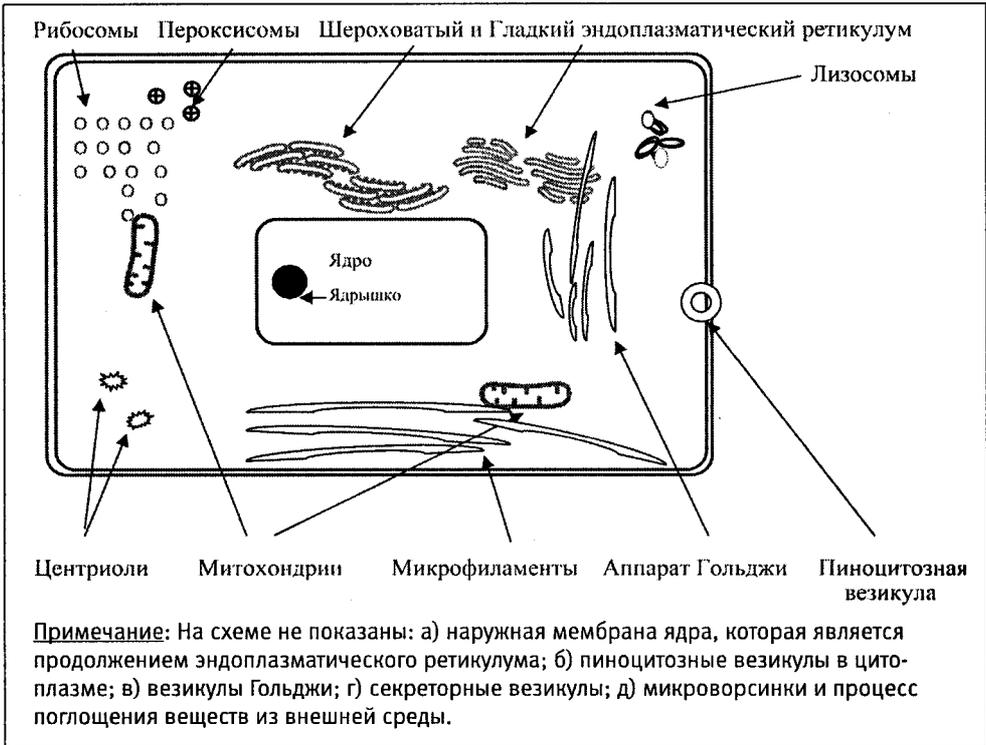


Рис. 52. Структура мембраны

Клетки эукариот пронизаны разного рода мембранами структурных компонентов, которые осуществляют основные функции жизнедеятельности. Схематично клетка животных представлена на рис. 52 (Фаллер, Шилдс, 2004).

Связь организмов с внешним миром осуществляет универсальная структура, имеющаяся у всех живых существ — *биологическая мембрана*. Под этим термином понимают белково-липидные структуры толщиной не более 10 нм, расположенные на поверхности клеток и внутриклеточных частиц, то есть разделяющие клетку на отдельные компартменты. Обладая избирательной проницаемостью, биомембраны участвуют в регуляции всех процессов метаболизма в клетке. Среди них — связи и взаимодействия между внутренней и наружной сторонами компартмента, в частности, в виде:

- репликации ДНК,
- биосинтеза и секреции белков,
- биоэнергетических процессов (окислительное фосфорилирование — ОФ — на мембранах митохондрий),
- функционирования систем гормонального ответа, поскольку на мембранах расположены рецепторы гормонов и нейромедиаторов.

*Биологическая мембрана* схематически представляет собой полупроницаемую оболочку, состоящую из двух слоев молекул липидосодержащих комплексов (рис. 53).

Липидный бислой формируется спонтанно, его устойчивость обусловлена не ковалентными связями, а законами термодинамики. Структура биомембраны жидкостно-мозаичная, что объясняет быстрое изменение ее функций при воздействии даже слабых магнитных и электромагнитных полей. Молекулы, которые содержат одновременно гидрофильные и гидрофобные группы (*амфифильные*), повернуты к воде полярными головками, а друг к другу — неполярными углеводородными хвостами, то есть мембрана имеет гидрофильную поверхность и гидрофобную сердцевину. Такая структура препятствует простому проникновению в клетку веществ из среды по законам диффузии.

Информацию через мембраны передают специализированные структуры — *рецепторы*. Антиэнтропийное действие мембран обеспечивают главным образом *ионные насосы*. Взаимодействие компонентов биомембран с металлами на разных стадиях обмена вносит заметный вклад в синтез отдельных компонентов, стереохимию активных центров рецепторов и функционирование ионных насосов. Какие-либо нарушения в образовании, структуре и деятельности биомембран сказываются на жизнедеятельности всего организма, проявляясь в виде разного рода болезней (см. Часть 3).

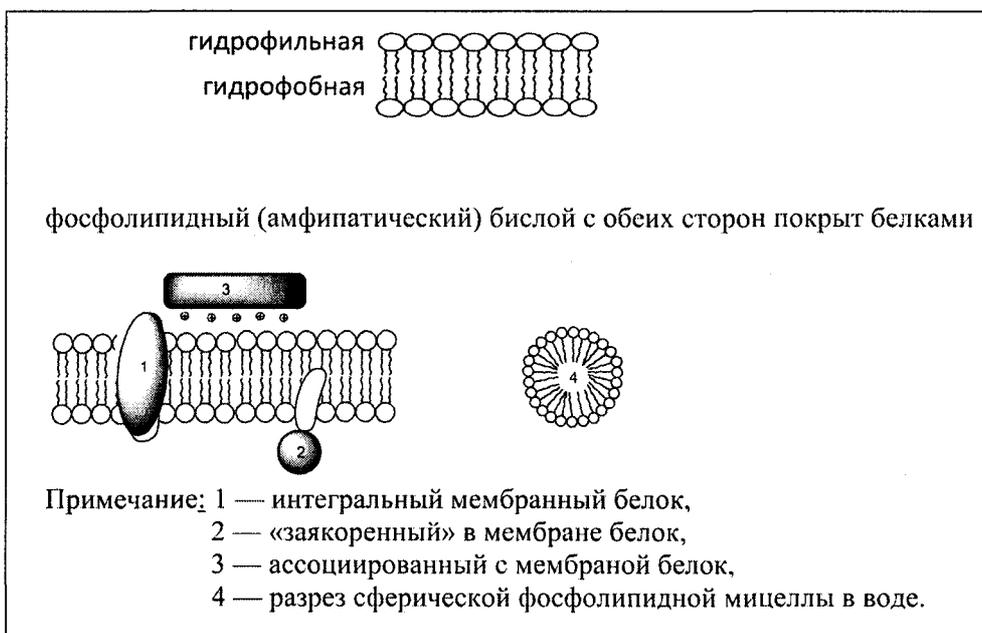


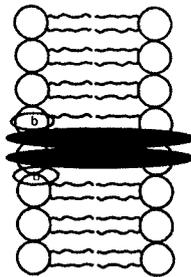
Рис. 53. Структура мембраны

## 5.1. Особенности биомембран

Одной из самых характерных особенностей мембран являются их чрезвычайные разнообразие и неоднородность. Они обусловлены как неоднородностью состава (разные белки, липиды и углеводы), так и способами взаимодействия разных мембран друг с другом и с компонентами цитоплазмы. Компоненты мембран чрезвычайно асимметричны. Белки мембран имеют четко различимые вне- и внутриклеточные домены. Многие компоненты мембран находятся в состоянии непрерывного движения. Особенностью этих структур является то, что они образуются в значительной степени путем самосборки, и между компонентами мембран фактически отсутствуют ковалентные связи. То же относится и к ионным насосам. Все они сконструированы по единому принципу и состоят из двух функционально зависимых частей (рис. 54).

Функционально мембрана является местом накопления химической энергии, подобно макроэргическим соединениям (фосфатным эфирам циклических азотистых оснований — аденина и гуанина, метаболитам углеводного обмена и коэнзиму А). Работает она по принципу конденсатора, разделяя заряженные атомы и молекулы (ионы). Проницаемость и полярность мембраны зависят от *электрохимического* градиента, то есть от концентраций ионов по обе стороны мембраны, и от *мембранного* градиента, то есть от разности электрических потенциалов внутри и вне мембраны.

Наиболее важными биомембранами считаются *плазматическая* и *ядерные мембраны*. Первая — барьер, окружающий цитоплазму и ограничивающий клетку. Она содержит специализированные компоненты для поддержания межклеточных контактов и взаимодействий, переноса малых и больших молекул из клетки и внутрь ее. Плазматическая мембрана состоит из специ-



**Примечание:** мембранный гликопротеин состоит из 4 субъединиц ( $\alpha_2\beta_2$ )

Рис. 54. Схема ионного насоса

ализированных участков (*апикального* и *базолатерального*) и может содержать специализированные структуры (*микроворсинки* и *десмосомы*).

Внутренняя и внешняя *ядерные мембраны* различаются. Морфологически наиболее характерны для них порообразные структуры, в которых обе мембраны выглядят слившимися. Полагают, что поры позволяют комплексам *mРНК-белок* переходить из ядра в цитоплазму, а регуляторным комплексам перемещаться в обратном направлении.

Ядерная мембрана происходит из *эндоплазматического ретикулума (ЭР)*. Он представляет собой сложную сеть цистернообразных или трубчатых структур, составляющих значительную часть внутреннего объема животной клетки. В ЭР синтезируются разные белки, секретируемые и включаемые далее в состав цитоплазматической мембраны или *лизосом*. С ЭР часто связаны *рибосомы*, и в этом случае он в соответствии со своим микроскопическим обликом называется *шероховатым ЭР*. Безрибосомные участки (*гладкий ЭР*) являются местом биосинтеза стеролов, детоксикации аминов и десатурации жирных кислот (ЖК). Все указанные процессы входят в согласованно действующую систему переноса электронов с участием *цитохромов b<sub>5</sub>* и *P<sub>450</sub>*. Эти цитохромы содержат гем, который координирован легко меняющим валентность ионом  $Fe^{2+}-Fe^{4+}$ , что и обеспечивает перенос электронов. Отметим, что  $Fe^{2+}$  имеет радиус 82 пм,  $Fe^{3+}$  67 пм, а  $Fe^{4+}$  менее 60 пм. По-видимому, изменение радиуса иона в процессах окисления-восстановления вызывает соответствующие конформационные превращения молекулы гема, позволяющие переводить атомарный кислород в реакционно-способную форму.

В теле человека содержится в среднем около 70% солёной воды. Характерным свойством живой клетки является поддержание неравномерности распределения веществ между ней и средой. В табл. 64 приведены данные о распределении основных неорганических ионов в среде и в клетках крови.

Видно, что в живых клетках накапливается  $K^+$ , а  $Na^+$  и  $Cl^-$  активно выталакиваются в среду, обеспечивая тем самым *электролитный гомеостаз* живых систем. Пониманию механизмов перемещения молекул воды и ионов через мембраны во многом способствовали работы Нобелевских лауреатов 2003 г. Р. Агреа и Р. МакКинноп. Они выделили мембранные белки, которые функционируют как водный и калиевый каналы. Благодаря этому мы можем теперь «видеть» молекулу воды и ионы, проходящие через каналы, открываемые и закрываемые различными клеточными сигналами. Работы этих Нобелевских лауреатов позволили на фундаментальном молекулярном уровне понять механизмы, например, возвращения воды из первичной мочи почками, а также генерации и распространения электрических сигналов в нервных

Таблица 64

Содержание ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  в клетках и в морской воде (мм/л)

Объект	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Cl}^-$
Морская вода	460	10	540
Плазма крови	140	5	100
Эритроциты человека	20	140	60

клетках. Ионные каналы важны также для функционирования нервной системы и для работы мышц. Когда ионный канал на поверхности нервной клетки открывается химическим сигналом, направленным от смежной нервной клетки, в этой клетке генерируется так называемый потенциал действия, после чего по поверхности нервной клетки, благодаря открытию и закрытию через несколько миллисекунд расположенных далее ионных каналов, распространяется электрический импульс. Этот механизм играет очень важную роль в патогенезе многих болезней почек, сердца, мышечной, нервной и других систем.

Среди мембранных липидов важнейшими являются представители трех классов: *фосфоглицериды* (50–90%), *сфинголипиды*, *холестерин* (до 10%). *Сфинголипиды* представлены главным образом *церамидами* — *фосфатидилхолином* («*лецитин*») (40–60%), *фосфатидилэтанололамином* («*кефалин*») (20–30%), *фосфатидилинозитом* (5–10%), *сфингомиелином* (5–20%), и *глицосфинголипидами* в виде *цереброзидов* и *ганглиозидов* (рис. 55).

Жирные ацильные цепи *фосфоглицеридов* определяют свойства *белково-липидного бислоя* в зависимости от числа двойных связей и длины цепи. Участвующие в образовании двойных связей атомы углерода не могут вращаться относительно друг друга и поэтому занимают фиксированную позицию. Эта особенность обуславливает наличие в углеводородной цепи изгибов, которые, в свою очередь, предотвращают плотную упаковку липидных «хвостов». Протяженность цепей тоже влияет на вязкость и текучесть мембраны, так как более короткие цепи упакованы в менее жесткие структуры.

*Сфинголипиды*, особенно в виде *сфингомиелина*, являются очень важным компонентом мембран нервных волокон, выполняя функции их защиты и изоляции. *Холестерин* обладает двоякими функциями. С одной стороны, он внедряется гидрофобной частью молекулы (замкнутой структурой колец) между ненасыщенными ацильными цепями других липидов. Это приводит к разрыхлению упаковки этих цепей, то есть к понижению вязкости

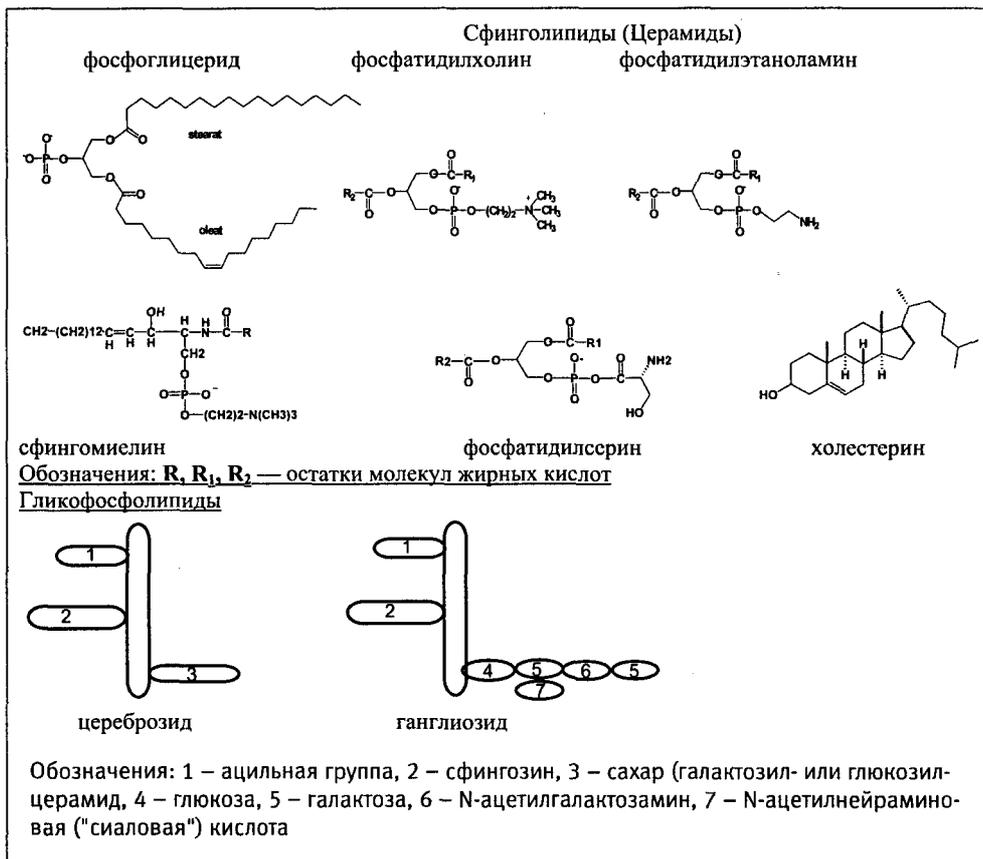


Рис. 55. Компоненты мембранных липидов

внутренней части бислоя. С другой стороны, гидроксильная группа стероида располагается ближе к гидрофильным головам других липидов, «цементируя» гидрофильную часть мембраны. В итоге мембрана становится менее проницаемой для небольших молекул.

**Гликофосфолипиды** содержат остаток сахара, присоединенный к гидроксильной группе крайнего углеродного атома *сфингозина*. Если остаток сахара один (как правило, галактоза *Гал*, иногда глюкоза *Глю*) — это *цереброзиды*. Они находятся в мембранах клеток ЦНС и участвуют в изоляции нейронов. Если остатков сахаров несколько — это *ганглиозиды*. Полисахаридные «головы» ганглиозидов выступают над поверхностью клетки, служа рецепторами для различных молекул. Они также являются специфическими детерминантами межклеточного взаимодействия, влияя на рост и дифференцировку ткани. Примером особенностей расположения углеводов в молекуле

ганглиозидов могут служить различия хорошо известных антигенов групп крови А, В и 0. Нарушение обмена этих липидов приводит к аутосомно-рецессивному заболеванию — *ганглиозидозу*.

Поскольку плазматическая мембрана постоянно обновляется, клетка обладает способностью разрушать сложные гликолипиды. При некоторых заболеваниях ферменты, разрушающие гликолипиды, или отсутствуют, или дефектны. В результате гликолипиды накапливаются в клетке, приводя ее к гибели. Эти заболевания — *мукополисахаридозы* — *синдромы Гунтера, Гурлера, Санфилиппо* (типы А–Д) (см. гл. 10).

Примерно половину массы биомембран составляют белки. Они погружены в липиды, причем различают *трансмембранные* («интегральные») и *периферические белки*. Первые насквозь пронизывают бислой почти перпендикулярно, а вторые связаны с поверхностью мембраны нежестко, в основном ионными взаимодействиями (рис. 53). Из периферических белков наиболее известны *спектрин* на внутренней поверхности клетки и *фибронектин* — на наружной. Эти белки тесно ассоциированы с интегральными с помощью белок-белковых взаимодействий. Интегральные белки различаются по количеству пересечения мембран (*моно-* и *политопные*), а также по связям с липидами и углеводами. Большинство из них служат рецепторами или активаторами передачи сигналов внутри клетки. Белки мембран способны передвигаться в плоскости мембраны, в зависимости от степени связи с белками цитоскелета, причем многие из них могут перемещаться на значительные расстояния. Этим свойством объясняется ряд функций клетки: группировка рецепторов, эндоцитоз, фагоцитоз.

Многие липиды и белки на наружной поверхности мембран содержат олигосахаридные цепи, то есть являются *гликолипидами* и *гликопротеинами*. Они участвуют в образовании межклеточных контактов. Углеводные остатки формируют специфические поверхностные *антигены*, которые строго контролируются генами *главного комплекса гистосовместимости* и *групп крови*. Поверхностные антигены каждого организма специфичны, обеспечивая генетическую индивидуальность клеток.

Важной особенностью мембран клетки (плазматической, ядерной, органелл, ЭР и пр.) является разный химический состав их компонентов. Это относится и к белкам, и к липидам, и к углеводам, и к их комплексам. Имеются органеллы (митохондрии) с собственной ДНК, которая обеспечивает синтез специфичных компонентов мембран. Этот феномен объясняет различия в проницаемости мембран для разных веществ и их разную функциональную роль в обмене веществ в клетке. Для построения нормальной здоровой

структуры любой клетки необходим правильный набор специфичных мембранных компонентов.

Известны заболевания, вызванные нарушением формирования как целых клеток, например, эритроцитов, так и единичных органелл, например, *пероксисом*. В них разрушаются длинноцепочечные ( $n > 20$ ) ЖК с образованием ацетил-КоА и  $H_2O_2$ , при этом АТФ не синтезируется. В этих органеллах используется значительное количество кислорода, они богаты оксидазами и каталазой. При дефекте пероксисом длинноцепочечные ЖК не разрушаются, что проявляется в виде *синдрома Целльвегера* (см. гл. 10).

Чаще всего необходимых клетке веществ (аминокислот, сахаров, жиров, ионов металлов и т.п.) для извлечения из них энергии и материала в среде содержится меньше, чем в самой клетке. Поэтому у клетки имеются специализированные системы для переноса таких веществ внутрь против градиента их концентрации с помощью механизма активного переноса, то есть с затратой энергии. Это *ионные насосы*.



## 5.2. Ионные насосы

*Ионными насосами называют молекулярные механизмы, локализованные в мембране и способные транспортировать вещества за счет энергии, высвобождаемой при расщеплении АТФ, или любого другого вида энергии.*

Эти механизмы появились в результате эволюционного приспособления организмов к изменению ионного состава внешней среды. По мнению Д. Грэннера (2004), появившиеся белки наилучшим образом функционировали в среде первичного океана, содержавшей преимущественно  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Со временем состав океана изменился, и преобладающими ионами стали  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Поэтому потребовался механизм, ограничивающий концентрации этих ионов в клетках, но сохраняющий в них  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Этим механизмом стали натриевый и кальциевый насосы. Последний способен поддерживать между цитозолем и внеклеточной жидкостью 1000-кратный градиент концентрации  $Ca^{2+}$ . В итоге сейчас у всех многоклеточных организмов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  оказались основными ионами внеклеточной среды. Последние служат внутриклеточным медиатором для множества процессов метаболизма с помощью гормонов или других биологически активных веществ, которые вызывают быстрые кратковременные изменения тока ионов через плазматическую мембрану и между внутриклеточными компартаментами.

Работе биологических насосов свойственны некоторые признаки. Прежде всего — движение ионов против ожидаемого направления диффузии, сопряженное с параллельным расщеплением АТФ. При этом скорость переноса ионов чувствительна к температуре, а стимуляторы или ингибиторы действуют асимметрично, то есть с внутренней и с наружной стороны мембраны по-разному. Главным характерным свойством ионных насосов является перенос ионов только в одном направлении, то есть *векторно*.

Ионные насосы являются основным препятствием для повышения энтропии в биосфере. Их всего три: *протонный*, *натриевый* и *кальциевый*. Все живые клетки содержат протонные насосы. У высших организмов протонный насос играет роль генераторов АТФ за счет энергии, выделяемой при трансмембранном переносе ионов водорода по градиентам электрического поля и концентраций ионов. У низших животных и растений имеются не только протонные насосы-генераторы, но и насосы-двигатели, которые переносят  $H^+$  против сил электродиффузии за счет энергии АТФ или других внешних источников энергии. Протонный насос у растений и микроорганизмов должен спасать клетку от сильных внешних воздействий — колебаний температуры, осмотического давления, механических ударов и т.п. Поэтому эти клетки защищены жесткой полисахаридной оболочкой, отличающейся по составу от оболочек животных клеток.

В отличие от универсального протонного насоса, натриевый и кальциевый встречаются только у животных. При этом натриевый связан с работой в первую очередь нервной и соединительной ткани, а кальциевый выявлен только в мышцах. В отличие от протонного, они реагируют на изменения соотношения элементов внутри клетки, стабилизируя и регулируя у животных системы внутриклеточной связи и действия. Рассмотрим механизм действия биологических насосов подробнее.

### 5.2.1. Протонный насос

Как говорилось, все клетки используют единый механизм сопряжения энергии, полученной при окислении главным образом углеводов и жирных кислот (иногда — белков или НК) в митохондриальном матриксе, с работой мембрано-связанного протонного насоса. Протонный насос универсален, то есть может работать и как генератор, и как двигатель. В режиме генератора он трансформирует энергию электрического поля и перепада концентраций по ионам водорода (*протонный градиент*) в химическую энергию, которая

запасается в виде АТФ. Аденозинтрифосфат является «энергетической валютой» клетки, что доказал Нобелевский лауреат по физиологии и медицине 1953 г. F.A. Lipmann.

Разновидностями протонного насоса являются фотосинтетические единицы *хлоропластов* и дыхательные блоки *митохондрий*. Они переносят трансмембранно ион гидроксония ( $H_3O^+$ ) с помощью поглощения света или окисления органических соединений. В обоих случаях ионы переносятся в одном направлении, т.е. *векторно*. Протонный градиент используется *АТФ-синтазой* для синтеза АТФ, причем на моль переносимых ионов гидроксония запасается около 24 кДж энергии.

В митохондриях протонный насос переносит ионы водорода  $H^+$  с одной стороны внутренней мембраны на другую, в межмембранное пространство. Благодаря этому на внутренней мембране устанавливается *электрохимический протонный градиент* — ЭПГ (разность  $pH$  по обеим сторонам мембраны,  $\Delta pH$ ), который вместе с трансмембранным потенциалом ( $\Delta\Psi$ ) позволяет начать процесс генерации энергии. В нем принимает участие фермент  *$H^+$ -транслоцирующая АТФ-синтаза*, расположенная во внутренней мембране митохондрий. Она синтезирует АТФ из аденозин-5'-дифосфата (АДФ) и неорганического фосфата (Pi). При этом протоны перетекают обратно в митохондриальный матрикс. Процесс превращения ферментативного окисления метаболитов в энергию называется *окислительным фосфорилированием*. Таким образом, *АТФ-синтаза* работает в обратном направлении по сравнению с *АТФ-азой*. В целом идея, что синтез АТФ связан с энергией переноса протонов по градиенту концентрации, названа *хемоосмотической теорией* (Mitchell, 1961). В 1978 г. Митчелл получил за эту работу Нобелевскую премию по химии.

Переход электрона в процессе окисления от одного акцептора к другому, от более высокого к более низкому энергетическому состоянию, осуществляется *системой переноса электронов* (*дыхательной цепью* — ДЦ). Она состоит из 3 белковых комплексов, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий, и 2 подвижных молекул-переносчиков — *убихинона* (*кофермент Q*) и *цитохрома c*. В целом в ней насчитывается 15 переносчиков. Все они относятся к окислительно-восстановительному ряду ферментов, и расположены в порядке возрастания потенциалов от  $-0,4$  до  $+0,8$  кДж  $\times$  моль.

Энергия, выделяемая при переходе от одного комплекса к другому, используется для переноса протонов в межмембранное пространство. Фактически, в дыхательной цепи происходит перенос электронов между атомами металлов, координирующих простетические группы белковых комплексов,

причем каждый последующий комплекс более сродствен к электронам, чем предыдущий. Поскольку наибольшим сродством к электронам имеет  $O_2$ , то он оказывается конечным рецептором цепи переноса электронов, образуя воду.

Основными источниками энергии в нормально работающей клетке являются углеводы и жиры. Углеводы окисляются в цикле реакций обмена, называемом *гликолизом*, в котором различают 10 отдельных ферментативных реакций. Суммарно реакция гликолиза выглядит так:



где  $P_i$  – неорганический фосфат.

Эти реакции неполного окисления происходят в цитоплазме. Полученный пируват затем переносится в матрикс митохондрий, где окисляется полностью. Сначала до *ацетил-КоА* (с помощью *пируватдегидрогеназы*), а потом в цикле лимонной кислоты (цикле Кребса, или *цикле трикарбоновых кислот* – ЦТК), в котором высвобождаются электроны для переноса по дыхательной цепи; при этом дополнительно образуются молекулы АТФ. В результате полного окисления 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ, как показано на схеме (рис. 56).

Подобным образом окисляются и жирные кислоты, полученные при расщеплении нерастворимых триглицеридов в цитоплазме. Они попадают

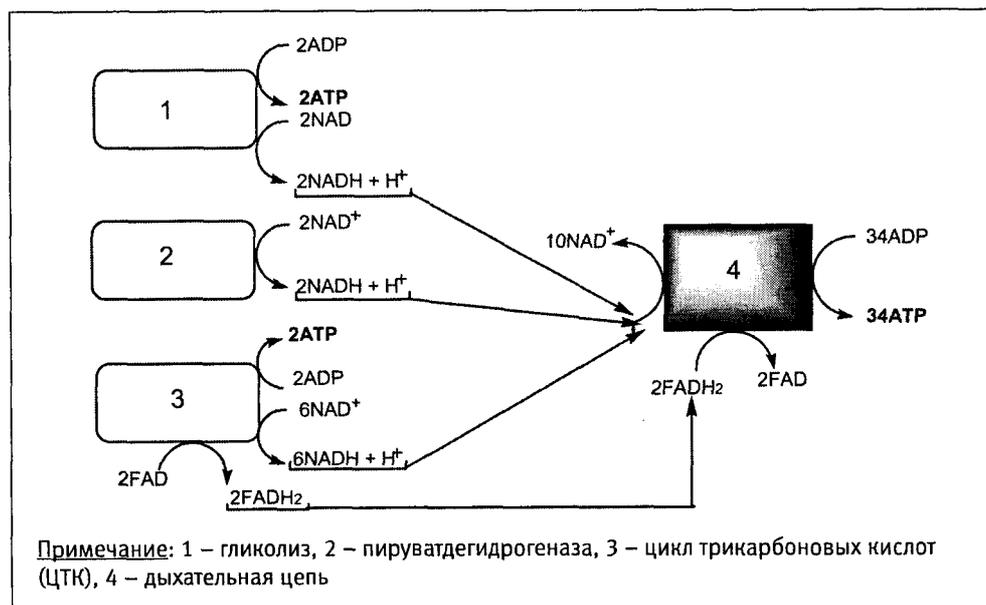


Рис. 56. Схема окисления молекулы глюкозы

в матрикс митохондрий в виде *ацил-КоА-производных* и полностью окисляются в цикле  $\beta$ -окисления, в котором насчитывают 4 ферментативных реакции. Образовавшиеся молекулы ацетил-КоА далее окисляются в ЦТК по описанному механизму. Суть реакций, происходящих в ЦТК, заключается в получении высокоэнергетических электронов, переносимых восстановленным никотинамидадениндинуклеотидом (NADH) и восстановленным флавинадениндинуклеотидом (FADH<sub>2</sub>). При этом NADH, представляющий собой высокоэнергетическое промежуточное соединение, быстро доставляет электроны из матрикса митохондрий в дыхательную цепь на их внутренней мембране. Что касается FADH<sub>2</sub>, то он с помощью *ацил-КоА-дегидрогеназы* доставляет электроны непосредственно к *убихинону*, в систему переноса электронов.

Первым типом простетических групп являются *флавиновые ферменты*. Они представляют собой производные рибофлавина (витамин B<sub>2</sub>) *флавиномононуклеотид* — FMN и *флавинадениндинуклеотид* — FAD, принимающие электроны от сукцината, окисленного в ЦТК. Реакция представляет собой прямой перенос пары атомов водорода или двух электронов от субстрата на окисленную форму изоаллоксазинового кольца рибофлавина в молекулах FMN или FAD. Восстановленные формы (FMNH<sub>2</sub> и FADH<sub>2</sub>) переносят электроны дальше. Хотя в большинстве случаев при описании флавиновых дегидрогеназ о содержании в них каких-либо металлов не упоминают, фактически они содержат белки, координированные негеминовыми ионами Fe<sup>2+</sup>.

Второй тип переносчиков (*цитохромы*) связан с геминовой группой, в которой ион железа образует комплекс с порфирином. У этих переносчиков центральный атом железа переходит из окисленной формы Fe<sup>3+</sup> в восстановленную Fe<sup>2+</sup>, перенося электрон. Как отмечалось выше, изменением валентности центрального атома железа цитохромы отличаются от гемоглобина, в котором гем координирован Fe<sup>2+</sup>, что позволяет ему переносить лиганды (O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>).

Третьим типом переносчиков электронов являются *железо-серные белки*, в которых 2 или 4 атома Fe ковалентно связаны с атомом S цистеиновых остатков полипептидной цепи, образуя железо-серный центр. Перенос электрона осуществляется так же, как у цитохромов, то есть изменением валентности ионов Fe.

Четвертым типом переносчиков являются медьсодержащие *цитохром с-оксидазы*. У них перенос электрона происходит с помощью изменения валентности атомов меди (Cu<sup>2+</sup> — Cu<sup>+</sup>). В этом случае медь находится вместе с гемосвязанным железом в биметаллическом центре гема и участвует в заключительной стадии переноса электронов.

Таким образом, в комплексе I электроны переносятся от NADH на FMN или FAD, далее — на железосодержащие белки. Комплексом II можно считать *сукцинатдегидрогеназу*. В комплексе III электроны переносят цитохромы с 2 гемами типа b и гемами типов c и c<sub>1</sub>. Далее в цепи комплекса IV участвует *цитохром с-оксидаза*, в биметаллических гемах a и a<sub>3</sub> которой находятся 2 медьсодержащих центра. Непосредственно с O<sub>2</sub> взаимодействуют Cu<sup>+</sup> и гем a<sub>3</sub>. При восстановлении O<sub>2</sub> образуется сильный основной анион O<sup>2-</sup>, спонтанно связывающий 2 протона с образованием воды (Фаллер, Шилдс, 2004; табл. 65).

Иногда при описании дыхательной цепи *АТФ-синтазу* называют комплексом V, хотя этот фермент не участвует в переносе электронов. Однако он логически замыкает цепь переноса электронов, преобразуя полученный протонный градиент в синтез АТФ. Далее АТФ переносится из матрикса митохондрий в межмембранное пространство по механизму антипорта против АДФ, а затем через порины поступает в цитоплазму.

### 5.2.2. Механизм синтеза АТФ

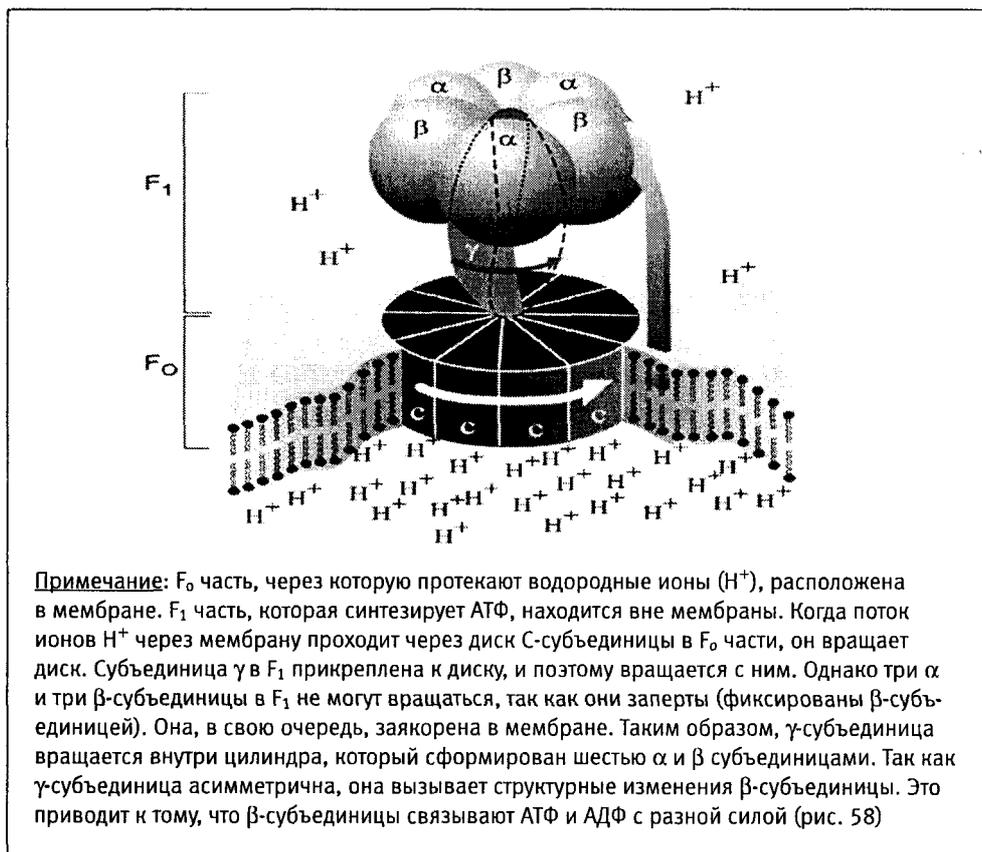
Аденозинтрифосфат синтезируется АТФ-синтазой в большом количестве. В покое в организме взрослого человека ежедневно конвертируется количество АТФ, составляющее примерно половину веса тела, а при значительной физической нагрузке оно может возрастать почти до тонны. За выяснение деталей процесса синтеза АТФ в 1997 г. П. Бойеру (P.D. Boyer), Д. Уолкеру (J.E. Walker) и Й. Скоу (J.C. Scou) была присуждена Нобелевская премия по химии.

АТФ-синтаза состоит из двух частей: встроенного в мембрану *протонного канала* и *каталитической белковой субъединицы*. Протонный канал

Таблица 65

Компоненты дыхательной цепи

Ео, v	Компоненты дыхательной цепи
-0,3	<b>Комплекс I</b> NADH-дегидрогеназа (700–800 кДа, 25–30 субъединиц, 1 FMN, 2 Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 4–5 Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> )
+0,1	<b>Комплекс II</b> Сукцинатдегидрогеназа (125 кДа, 4–6 субъединиц, 1 FAD, 1 Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 1 Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> , 1 Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 2 убихинона, 1 гем b)
	<b>Комплекс III</b> Убихинол-цитохром с-редуктаза (400 кДа, 11 субъединиц, 2 Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 2 гема b, 1 гем c <sub>1</sub> )
+0,3	<b>Комплекс IV</b> Цитохром с-оксидаза (200 кДа, 8–13 субъединиц, 2 Cu, 1 Zn, 1 гем a, 1 гем a <sub>3</sub> )
	<b>Комплекс V</b> H <sup>+</sup> -транспортирующая АТФ-синтаза (>400 кДа, 8–14 субъединиц)



**Примечание:** F<sub>0</sub> часть, через которую протекают водородные ионы (H<sup>+</sup>), расположена в мембране. F<sub>1</sub> часть, которая синтезирует АТФ, находится вне мембраны. Когда поток ионов H<sup>+</sup> через мембрану проходит через диск С-субъединицы в F<sub>0</sub> части, он вращает диск. Субъединица γ в F<sub>1</sub> прикреплена к диску, и поэтому вращается с ним. Однако три α и три β-субъединицы в F<sub>1</sub> не могут вращаться, так как они заперты (фиксированы β-субъединицей). Она, в свою очередь, закорена в мембране. Таким образом, γ-субъединица вращается внутри цилиндра, который сформирован шестью α и β субъединицами. Так как γ-субъединица асимметрична, она вызывает структурные изменения β-субъединицы. Это приводит к тому, что β-субъединицы связывают АТФ и АДФ с разной силой (рис. 58)

Рис. 57. Упрощенное изображение АТФ-синтазы.

(фактор F<sub>0</sub>) содержит гидрофобные полипептиды 3 видов с молекулярным весом 100–150 тыс. Да (1 а, 2 б и 9–12 с). Другая часть фермента представляет собой сферический белок (фактор F<sub>1</sub>) с молекулярной массой примерно 500 тыс. Да. Он состоит, по крайней мере, из 9 субъединиц (3 — α, 3 — β, по 1 — γ, δ, ε). Фактор F<sub>1</sub> легко смывается с мембраны слабыми растворителями. В β-субъединицах он содержит 3 активных центра, участвующих в переносе протона в цикле образования АТФ. Энергия протонного переноса расходуется в основном на поворот одной из субъединиц, что вызывает конформационные изменения двух других и высвобождение АТФ, образованной во второй фазе цикла, внутрь клетки (рис. 57).

АТФ-синтаза функционирует очень специфическим способом. Большинство ферментов связывают и высвобождают субстраты и продукты спонтанно, но для полного протекания каталитической реакции требуется энергия. В противоположность им, в молекуле АТФ-синтазы энергия требуется не

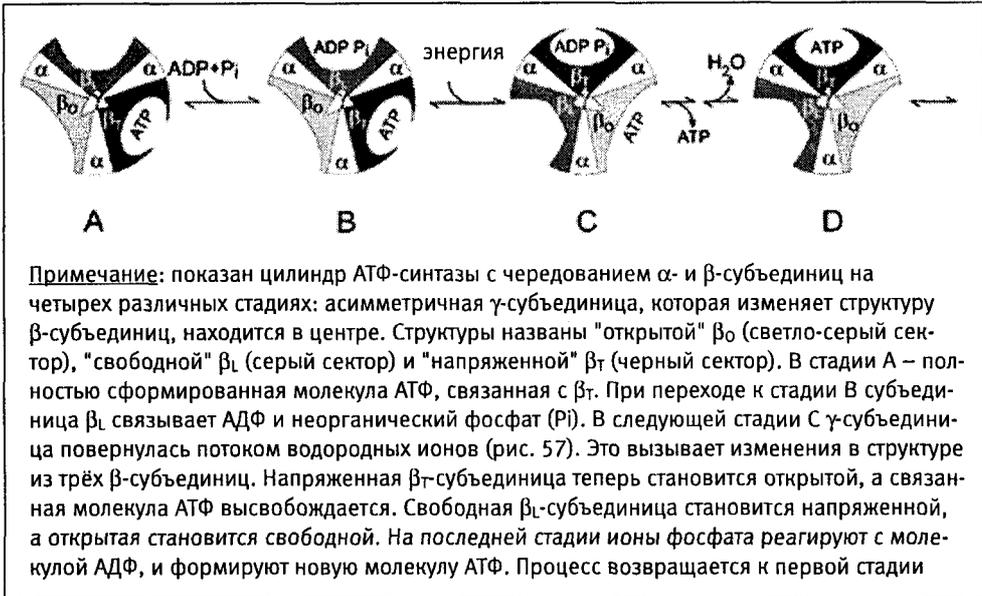


Рис. 58. "Связывающе-обменный" механизм образования АТФ (по Бойеру)

для синтеза АТФ из АДФ и Рi, а для присоединения АДФ и фосфата к ферменту с последующим высвобождением АТФ. Излишек (активное сальдо) энергии запасается в АТФ.  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ -субъединицы вращаются в цилиндре, сформированном из чередующихся  $\alpha$  и  $\beta$ -субъединиц. Это вращение стимулирует структурные изменения в  $\beta$ , изменяющим ее связывающую способность в течение цикла (рис. 58).

Бойер назвал АТФ-синтазу «молекулярной машиной». Она может быть сравнена с водяной мельницей.  $F_o$  – колесо, поток протонов – падающий поток воды, а структурные изменения в  $F_1$  обеспечивают образование за один цикл поворота трех молекул АТФ.

В режиме двигателя протонный насос, как и два остальных, за счет энергии АТФ создают между клеткой и средой разность электрохимических потенциалов. В этом случае энергия мембранных потенциалов может использоваться переносчиками питательных веществ – транспортными белками (*пермеазами*) – для снабжения клеток веществами разной химической природы и энергетической ценности. В отличие от насосов, пермеазы построены относительно среды симметрично, и работают в обоих направлениях *равновероятно*, не векторно. Направление перемещения зависит от внешних обстоятельств, а не от конструкции фермента. Поэтому такие системы обозначают как «псевдонасосы».

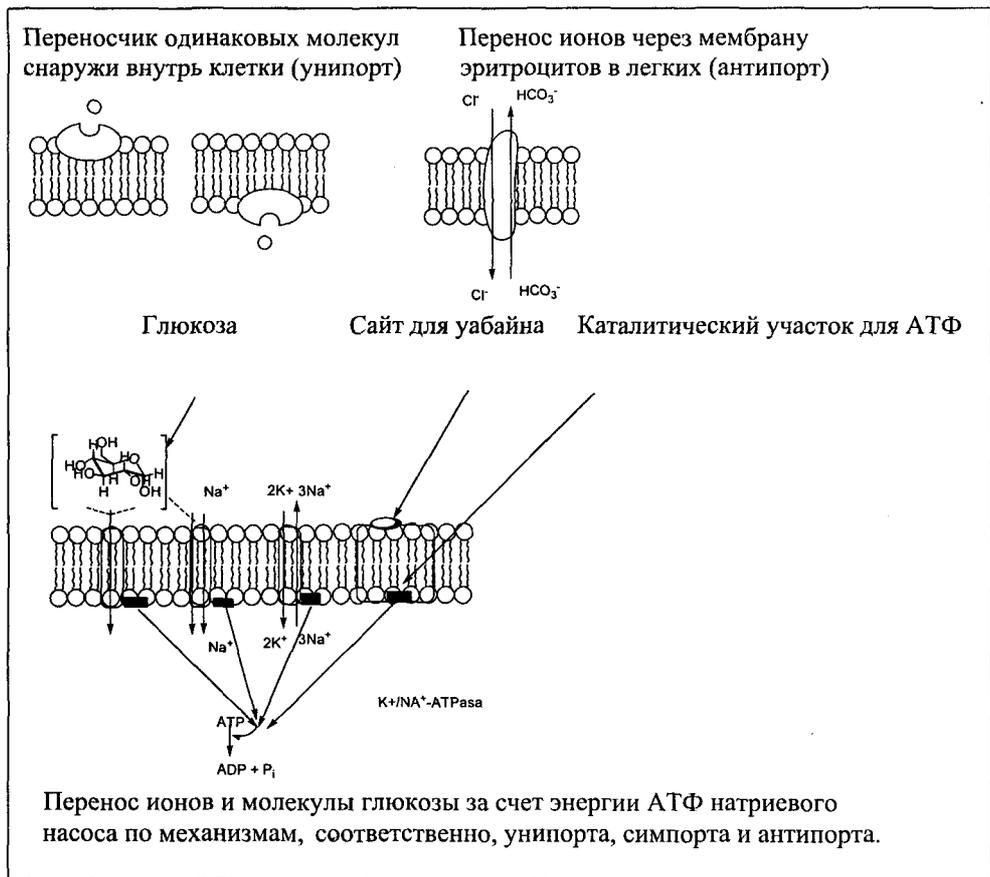


Рис. 59. Активный перенос ионов и молекул за счет энергии гидролиза АТФ

Пермеазы проявляют специфичность к субстратам, в том числе групповую. Они осуществляют активный перенос за счет энергии АТФ или других макроэргических соединений, например, *фосфоенолтирувата*. Механизмов активного переноса насчитывают три (рис. 59): 1. *унипорт*, когда переносится одно вещество в одном направлении (например, глюкоза в клетках печени); 2. *симпорт*, когда два или более веществ переносятся в одном направлении (например, аминокислоты и глюкоза вместе с ионами  $Na^+$  в кишечном эпителии); 3. *антипорт*, когда происходит обмен молекул в разных направлениях (например,  $HCO_3^-$  на  $Cl^-$  в мембране эритроцитов или АТФ на АДФ из матрикса митохондрий в межмембранное пространство).

При этом глюкоза и аминокислоты могут поступать внутрь эритроцитов не только активным переносом, но и путем облегченной диффузии пермеазами по типу унипорта. В этом случае молекула, перенесенная внутрь эрит-

роцита, сразу же фосфорилируется и поэтому теряет способность покинуть клетку, то есть внешне этот процесс имеет векторные свойства. Специфичность пермеазы для глюкозы («*D-гексозная*») заключается в том, что она переносит только *D*-изомер. Она представляет собой интегральный мембранный белок с молекулярной массой 45 кД.

Перенос большинства растворимых молекул через биомембраны опосредуется переносчиками или канальными белками. Каналы позволяют переносить ионы через мембраны очень быстро, до  $10^8$  ион/с на один канал. Такая скорость переноса ионов объясняется тем, что канальные белки при переносе ионов с одной стороны мембраны на другую не претерпевают конформационных изменений. По-видимому, белковые комплексы образуют в мембране в центре белкового кластера пору. Эти поры могут открываться или закрываться в ответ на химический или электрический сигнал. В этом случае может происходить ряд процессов, например, связанных с резким снижением сопротивления гематоэнцефалического барьера и приводящих к поступлению в нервные клетки поливалентных ионов  $Al^{3+}$  или  $Mn^{2+}$ . В последующем это проявляется нарушениями нейрохимических реакций в мозге и заканчивается нервными заболеваниями.

В отличие от канальных белков, переносчики, участвующие в транспортном цикле, претерпевают конформационные изменения. При этом они поворачиваются в мембране, так что место связывания переносимого вещества обращено сначала к одной, а затем к противоположной стороне мембраны. Активные переносчики сопрягают перенос вещества с переносом электронов, гидролизом АТФ или фосфоенолпирувата, поглощением света или совместным переносом иона. Как правило, опосредованный переносчиками перенос веществ через мембрану происходит на несколько порядков медленнее, чем перенос по каналам.

### 5.2.3. Натриевый насос ( $Na^+/K^+$ -обменивающая АТФ-аза)

Основная функция этого насоса — поддержание в живом организме *электролитного гомеостаза*. Он не только регулирует внутриклеточную *концентрацию* ионов, но и генерирует *разность электрических потенциалов* на мембране. Этот насос расположен на внутренней оболочке митохондрий. Результат его действия описан в табл. 64. Обмен ионов происходит против сил электродиффузии. В покое  $Na^+/K^+$ -АТФаза использует третью часть всего АТФ, образующегося в организме.

При этом насос стимулируют с внутренней стороны мембраны только АТФ и  $Na^+$ , а с наружной — только  $K^+$ . При повышении температуры поток  $Na^+$  из клетки увеличивается. Ингибируется насос специфическим ингибитором — сердечным гликозидом «оубайном» (=уабаин, строфантин G) — только с наружной стороны мембраны. В целом натриевый насос обменивает клеточный  $Na^+$  на  $K^+$  из среды. Как и другие ионные насосы, *натриевый* состоит из двух основных компонентов — фермента и ионного канала.

Эта АТФ-азная система относится к группе транспортных белков и выявлена в плазматической мембране **всех** животных клеток. По своей природе она представляет собой *гликопротеин*, состоящий из 4 субъединиц (2 больших, цитоплазматических  $\alpha_2$ , и 2 маленьких, ориентированных наружу клетки  $\beta_2$ ). Большие субъединицы (120 кДа) участвуют в реакционном цикле фосфорилирования-дефосфорилирования, каждый раз при этом изменяя свое конформационное состояние. Активный центр насоса присоединяет АТФ на внутренней границе мембраны и в присутствии  $Na^+$  и  $Mg^{2+}$  фосфорилируется, отщепляя фосфат от АТФ. Образовавшийся АДФ уходит в цитоплазму, а к активному центру фермента присоединяются отщепленный фосфат и ионы  $Na^+$ .

За счет энергии расщепления АТФ активированный фермент изменяет свою ориентацию и форму внутри мембраны и поворачивается в сторону среды. Из клетки выталкиваются 3 иона  $Na^+$ , а в клетку поступают 2 иона  $K^+$  через центральную пору, которую «открывают» меньшие субъединицы (55 кДа) этой системы. После ионообменной реакции на наружной стороне мембраны ионообменный центр фермента поворачивается в исходное состояние и отщепляет 2 иона  $K^+$  и неорганический фосфат ( $P_{ii}$ ) внутрь клетки. Затем цикл повторяется (рис. 59).

Установлено, что  $Na^+/K^+$ -обменивающая АТФ-аза чрезвычайно специфична к  $Na^+$  и не работает при замене этих ионов на какие-либо другие. В то же время фермент почти избирателен к  $K^+$ . Этот ион легко замещается, например,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $NH_3^+$ ,  $Tl^+$  и  $TB^+$ . Таким образом, благодаря тому, что отщепившийся от АТФ фосфат соединяется с активным центром, АТФ формирует стереоспецифичную конфигурацию активного центра натриевого насоса.

Из-за неравномерного избирательного распределения ионов между клеткой и средой возникает разность электрических потенциалов на клеточной или любой другой мембране. Мембранный потенциал в течение всей жизни клетки остается почти неизменным (0,07–0,09 В). Это означает, что в мембране размером  $5 \times 10^{-9}$  м создается мощное электрическое поле с напряженностью более 100 тыс. В/см. Насос постоянно выносит из клетки положи-

тельный заряд (обмен  $3\text{Na}^+$  на  $2\text{K}^+$ ), создавая разность электрических потенциалов недиффузионной природы. Это электрическое поле обеспечивает работу всех ионных насосов клетки.

Внешняя клеточная мембрана обычно непроницаема для  $\text{K}^+$ . О нарушении проницаемости этой мембраны свидетельствуют снижение концентрации  $\text{K}^+$  в цельной крови и повышение в плазме. Изменение соотношения  $\text{Na}/\text{K}$  в крови относительно нормального значения (равного примерно 1,5) сопровождается нарушением системы электролитного гомеостаза и проявляется сердечно-сосудистыми и неврологическими нарушениями, например, аритмиями, парестезиями и параличами. В зависимости от особенностей ткани, в которой действуют насосы, проявляются и другие специфические нарушения. Например, в *нервной ткани* в случае сильного возбуждения электрогенность натриевого насоса и генерируемая им разность потенциалов препятствуют прохождению через аксон нервной клетки следующей группы импульсов. Получается, что насос ограничивает поток информации, поддерживая стабильность работы канала, передающего нервные импульсы. Поскольку его направленность векторна (только в одну сторону), обратное распространение импульса из-за особенностей устройства контактов между нервными клетками невозможно. По-видимому, этим свойством можно объяснить нарастающее со временем поражение нервной системы и мозга попавшими в нервные клетки ионами тяжелых металлов (*Al, Mn, Pb, Cu* и др.) при болезнях Паркинсона, Альцхаймера, Вильсона-Коновалова и пр.

#### 5.2.4. Кальциевый насос (Са-АТФазы, миозин)

*Са* является одним из наиболее биологически важных элементов, участвующем в обмене веществ различных органов и тканей животных весьма многообразно. Он может поглощаться клеткой пассивно, проходя через мембрану или по градиенту концентраций, или по электрическому полю, или обмениваться на ионы натрия. Однако некоторые функции организма обеспечиваются только энергозатратным переносом  $\text{Ca}^{2+}$ , например, сокращение мышечных волокон, где  $\text{Ca}^{2+}$  выступает в роли *вторичного мессенджера*.

Для понимания работы кальциевого насоса необходимо кратко рассмотреть строение мышечного волокна и механизм его сокращения. Белки, вытянутые от одного края мышечного волокна до другого, представляют собой две сократительные нити — *актин* и *миозин*. При сокращении мышцы они проскальзывают друг в друга, а при расслаблении возвращаются в исходное

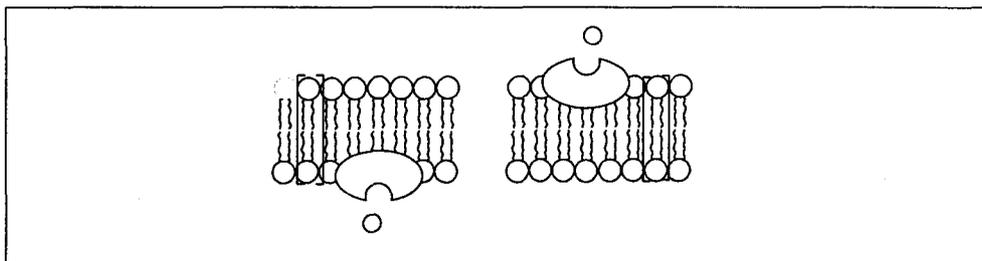


Рис. 60. Схема работы кальциевого насоса

положение. Мышечное волокно насквозь пронизано мембранной сетью, называемой *саркоплазматическим ретикулулом* (СР). Сократительный элемент (*саркомер*) состоит из многих нитей актомиозина и СР, причем последний выглядит, как впяченная внутрь волокна клеточная мембрана, опоясывающая сократительный элемент.

В покоящихся клетках миофибрилл концентрация  $Ca^{2+}$  мала (ниже  $10^{-5}$  М), тогда как в СР она существенно выше ( $10^{-3}$  М). Высокая концентрация в СР обеспечивается  $Ca^{2+}$ -АТФазами и поддерживается с помощью специального кислого белка *кальсеквестрина* (55 кДа). Потенциал действия, поступающий с концевой пластинки двигательного нейрона, деполяризует плазматическую мембрану через поперечные трубочки Т-системы, которые представляют собой трубчатые впячивания клеточной мембраны и тесно контактируют с миофибриллами. В результате *потенциал-управляемый мембранный белок* ("SR-foot") прилегающей мембраны СР открывает  $Ca^{2+}$ -каналы для выброса  $Ca^{2+}$  в пространство между филаментами актина и миозина до уровня  $>10^{-5}$  М. Этот выброс запускает процесс сокращения миофибрилл (рис. 60).

Механизм этого процесса далее представляется следующим образом: выброшенный  $Ca^{2+}$  связывается с С-субъединицей *тропонина*, перестраивая его структуру. *Тропонин-миозиновый комплекс* разрушается и освобождает на молекуле актина участок связывания с миозином, что и начинает цикл сокращения. После него уровень  $Ca^{2+}$  снижается из-за активного обратного переноса в СР, тропонин С отдает  $Ca^{2+}$ , комплекс *тропонин-тропомиозин* занимает на молекуле актина исходное положение, блокируя актин-миозиновый цикл. Наступает расслабление мышцы. В клетках эукариот  $Ca^{2+}$  может связываться не только с тропонином С, но также с близкими по свойствам *кальмодулином* и *парвальбумином*. Такой комплекс непосредственно связан с Са-насосом.

Поскольку высокая концентрация  $Ca^{2+}$  в цитоплазме из-за цитотоксического действия иона нежелательна, она быстро снижается благодаря очень

активным многочисленным транспортным *Ca*-АТФазам. Химически они представляют собой протеолипиды. По расчетам, молекулы кальциевого насоса занимают **треть** поверхности мембран мышечной ткани. При гидролизе одной молекулы АТФ внутрь пузырьков СР транспортируется 2 иона  $Ca^{2+}$ . Как и у натриевого насоса, здесь активный центр связывается с АТФ и 2  $Ca^{2+}$  на мембране со стороны цитозоля, затем он поворачивается внутрь пузырька, выбрасывает  $Ca^{2+}$  и АДФ, после чего принимает исходное положение. Таким образом, мышечное сокращение — это механическая энергозатратная работа, обеспечиваемая гидролизом АТФ. Катализирует гидролиз АТФ сам миозин, причем в отсутствие  $Ca^{2+}$  распад АТФ и сокращение миофибрилл полностью исчезают. Вероятно, места связывания ШТФ и  $Ca^{2+}$  на миозине взаимно конкурентны.

Многочисленные исследования показали, что повышенное содержание  $Ca^{2+}$  внутри клетки предшествует развитию программируемой смерти клетки (*апоптозу*). Часто снижение количества  $Ca^{2+}$  отодвигает начало апоптоза. На иницирование этого процесса влияет также содержание  $Zn^{2+}$ , действующего по отношению к  $Ca^{2+}$  антагонистически.

Влияние этих катионов сказывается прежде всего на *изменении мембран* клеток, подвергающихся апоптозу. При апоптозе активируются два вида ферментов — *эндонуклеаза*, расщепляющая ДНК во внутренних участках нуклеосом, и *тканевая трансглутаминаза*, ковалентно связывающая белки с мембраной посредством образования изопептидных связей.  $Zn^{2+}$  блокирует апоптоз по механизму подавления активности эндонуклеазы. Кроме того, эти катионы влияют на активность антиокислительной системы путем взаимодействия с металлами, координирующими ферменты этой системы, прежде всего с *Fe* и *Cu*.

В ходе эволюции переход от водной среды с большим содержанием  $Ca^{2+}$  к наземному существованию был сопряжён с развитием сложного механизма гомеостаза иона, поскольку он цитотоксичен, для предотвращения резких изменений концентрации  $Ca^{2+}$  во внеклеточной жидкости. В этом механизме основную роль играют три гормона — *паратиреоидный* (ПТГ), *кальцитриол* (витамин Д) и *кальцитонин* (КТ). Механизм гомеостаза кальция очень эффективен, а при сбое в его работе наблюдаются разнообразные патологические состояния, в том числе резко сокращается продолжительность жизни организма.

Общим для натриевого и кальциевого насосов является свойство всегда переносить положительные заряды асимметрично из клетки во внеклеточную среду, только у натриевого насоса этой средой является внешняя среда,

а у кальциевого — специализированные компартменты (пузырьки СР) внутри клетки. Таким образом, кальциевый насос является специализированной системой, предназначенной для быстрой регуляции концентрации  $Ca^{2+}$  в скелетных мышцах.

### 5.3. Гормоны

Организм всех высших животных (и человека) имеет две регуляторные системы, позволяющие ему приспосабливаться к внутренним изменениям и внешним воздействиям. Одна из них — *нервная система*, быстро передающая сигнальные *импульсы* через сеть нервов и нервных клеток; другая — *эндокринная*, осуществляющая *химическую регуляцию* с помощью *гормонов*.

Гормоны — это небольшие сигнальные молекулы разной химической природы, вырабатываемые клетками тела и влияющие на клетки других частей тела; они также выявлены у растений. Гормоны в очень малых концентрациях оказывают сложное и многогранное воздействие на организм в целом, либо на определённые органы и ткани-мишени. Как правило, но не всегда, гормоны вырабатываются эндокринными железами. Основная функция гормонов — поддержание гомеостаза в организме, регуляция и координация роста, созревания, репродукции, обмена веществ, реакции на изменения условий среды. Недостаток или избыток гормонов приводит к *эндокринным болезням*.

Химически гормоны могут относиться к разным классам веществ; различно и их физиологическое действие. Большая часть представлена *пептидами и белками*, есть также *стероиды*, производные *арахидоновой кислоты* и *аминокислот* — тирозина и триптофана (Марри и др., 2004). Физиологически гормоны контролируют все основные процессы жизнедеятельности, от переноса ионов через мембраны до транскрипции генома. Влияние гормонов на метаболизм осуществляется в основном путём регуляции активности ферментов. В целом гормональная регуляция контролируется нервной системой. Роль связующего звена между нервной и эндокринной системами выполняют вещества, синтезируемые в гипоталамусе.

Механизм действия разных классов гормонов различен. Стероидные гормоны, проникшие в клетку, связываются с цитоплазматическими рецепторами. Получившийся комплекс перемещается в ядро, где реагирует с хроматином, активируя соответствующие гены. Некоторые пептидные гормоны, например, щитовидной железы, после проникновения в клетку сразу связываются с ядерными рецепторами. Остальные гормоны связываются с рецепторами

Таблица 66

## Некоторые гормоны

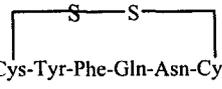
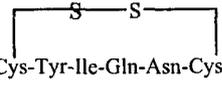
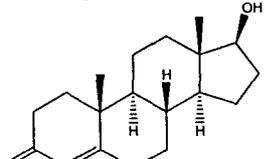
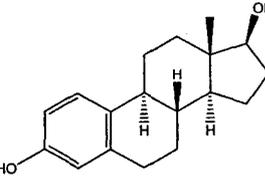
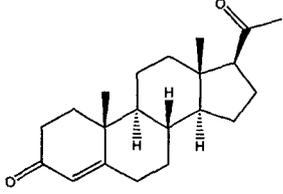
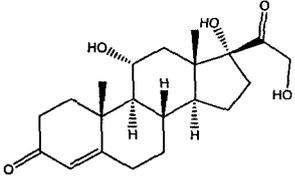
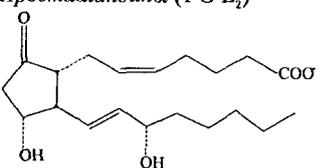
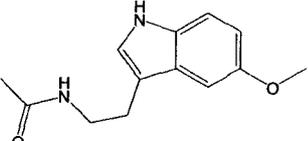
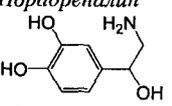
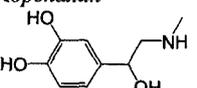
Гормон	Место синтеза	Механизм действия
<p><u>Пептидные</u>  <b>Адренокортикотропный гормон АКТГ (АКТГ)</b> — цепь из 39 аминокислот,</p> <p><b>Антидиуретический гормон АДГ (ADH) (вазпрессин),</b></p>  <p>Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub></p> <p><b>Окситоцин</b></p>  <p>Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub></p> <p><b>Кальцитонин (КТ)</b> — цепь из 22 аминокислот,</p> <p><b>Гастрин</b> — цепь из 26 аминокислот</p> <p><b>Паратиреоидный гормон ПТГ (PTH)</b> — цепь из 84 аминокислот</p> <p><b>Инсулин</b> — полипептид из 2 цепей (А, В), состоящий из 51 аминокислот, имеющих 3 дисульфидных мостика</p>	<p>Передняя доля гипофиза</p> <p>Гипоталамус, переносится в заднюю долю гипофиза</p> <p>То же</p> <p>С-Клетки щитовидной железы</p> <p>G-Клетки слизистой антральной части желудка и 12-перстной кишки</p> <p>Паращитовидная железа</p> <p>β-Клетки островков Лангерганса поджелудочной железы</p>	<p>Стимуляция синтеза глюкокортикоидов надпочечниками через цАМФ,</p> <p>Регуляция тоничности внеклеточной жидкости и водного баланса, стимуляция реабсорбции воды в дистальных почечных канальцах,</p> <p>Вызывает сокращение гладких мышц матки и миоэпителиальных клеток вокруг альвеол молочной железы через ИФ<sub>3</sub></p> <p>Подавляет активность остеокластов, блокирует действие кальцитриола на костную ткань,</p> <p>Секреция желудком соляной кислоты и пепсина,</p> <p>Повышение содержания Са и снижение содержания фосфата в плазме,</p> <p>Вместе с глюкагоном регулирует углеводный обмен</p>
<p><u>Стероидные</u>  <b>Тестостерон</b></p>  <p><b>Эстрадиол</b></p>  <p><b>Прогестерон</b></p>	<p>Яички</p> <p>Фолликулярный аппарат яичников</p> <p>Желтое тело яичников</p>	<p>Ядерный рецептор</p> <p>Прямой</p> <p>Ядерный рецептор</p>

Таблица 66 (продолжение)

## Некоторые гормоны

 <p><i>Гидрокортизон</i></p>  <p><i>Кальцитриол (витамин D)</i></p>	<p>Кора надпочечников</p> <p>Печень и почки</p>	<p>Глюкокортикоид</p> <p>Прямой. Единственный гормон, усиливающий перенос <math>\text{Ca}^{2+}</math> против градиента концентрации в кишечнике. То же относительно фосфата.</p>
<p><u>Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)</u></p> <p><i>Простагландины (PG E<sub>2</sub>)</i></p> 	<p>Семенная жидкость</p>	<p>Модулирование активности аденилатциклазы</p>
<p><u>Производные триптофана</u></p> <p><i>Мелатонин (производное серотонина)</i></p> 	<p>Клетки эпифиза</p>	<p>Нейрогормон, тормозит половое развитие</p>
<p><u>Производные тирозина (катехоламины)</u></p> <p><i>Норадреналин</i></p>  <p><i>Адреналин</i></p> 	<p>Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников</p>	<p>Гормоны симпатoadреналовой системы обеспечивают адаптацию к стрессу</p>

наружных поверхностей плазматической мембраны. После этого, как правило, в клетках изменяется уровень цАМФ, что приводит к соответствующему эффекту (Ткачук, 1983). Область *эндокринологии*, изучающая проницаемость ионов металлов и регуляцию их взаимодействия с разными лигандами и НК, считают очень перспективной ветвью биологии и медицины.

Часть гормонов перечислена в табл. 66.

## 5.4. Рецепторы

Чаще всего рецепторы определяют как *трансмембранные белки, распознающие лиганд*. Рецептор является первым звеном в цепи передачи сигнала в клетку. Далее уточним терминологию.

Как отмечалось в гл. 2, слово *лиганд* означает ион, молекулу или группу молекул, которая связывается с ионом металла или другим химическим соединением с образованием комплекса. В случае же передачи информации через рецептор под «лигандом» подразумевают *информационную молекулу*, с функциональной целью связывающуюся с другой молекулой. Причем терминология в этом случае различна, в зависимости от вектора физиологического ответа. Лиганд, вызывающий такой ответ, называется *агонистом*. Лиганд, взаимодействующий с рецептором путем блокирования его связи с агонистом и, следовательно, подавляющий физиологический ответ агониста, называется *антагонистом рецептора*. Главное отличие сигнальных лигандов от лигандов координационных соединений заключается в том, что первые (факторы роста, гормоны, интерлейкины и т.д.) являются исключительно *переносчиками информации* и после связывания с рецепторами не выполняют каких-либо других функций. С рецепторов начинается клеточный ответ.

Рецепторы к гормонам делятся на 3 основных класса:

- рецепторы, связанные с ионными каналами (*ионотропные* рецепторы);
- рецепторы — ферменты или связанные с белками-передатчиками сигнала с ферментативной функцией (*метаботропные* рецепторы, например, семиспиральные рецепторы, сопряжённые с белком = GPCR);
- рецепторы ретиноевой кислоты, стероидных и тиреоидных гормонов, которые связываются с ДНК и регулируют работу генов.

Для всех рецепторов характерен механизм саморегуляции по принципу обратной связи, то есть при низком уровне гормона количество рецепторов в тканях и их чувствительность к этому гормону автоматически возрастает

(сенсibilизация, sensitization = *ап-регуляция*, up-regulation). И, наоборот, при высоком уровне гормона происходит автоматическое компенсаторное снижение количества рецепторов в тканях и их чувствительности к этому гормону (*десенсibilизация*, desensitization = *даун-регуляция*, down-regulation). Снижение или увеличение чувствительности гормональных рецепторов, как в случае нарушения синтеза гормонов и их переноса, приводит к *эндокринным заболеваниям*.

Из рецепторов клеток наиболее хорошо изучены белки мембран. Их открыто к настоящему времени множество. Каждая клетка содержит тысячи специфических поверхностных рецепторов. Например, только обонятельных рецепторов насчитывается несколько тысяч, что объясняет способность человека различать примерно 10 тысяч пахучих молекул. То же относится к разным типам факторов роста (табл. 67).

Многие поверхностные рецепторы клеток имеют сходные черты по строению и свойствам доменов. Большинство содержат 3 домена:

1. *Внеклеточный* домен («эктодомен»). Содержит участок связывания с лигандом. Как правило, гликозилирован, часто содержит внутримолекулярные дисульфидные мостики и участки, богатые лейцином или пролином. Аффинность (сродство) связывающего участка к лиганду порядка  $10^{-9}$ – $10^{-11}$  М.

2. *Трансмембранный* домен («моно- или политопный»). *Монотопный* домен имеет единственный трансмембранный участок, причем он не использует *G-белок*, а обладает собственным ферментативным участком в цитоплазме (например, киназным). Внутриклеточный домен других монотопных рецепторов может служить субстратом для расположенных поблизости киназ. После связывания с лигандом рецептор фосфорилируется и активируется цитоплазматической *протеинкиназой*.

Политопные домены образуют многочисленное семейство сходных по структуре (*серпантинных*) рецепторов, которые обладают свойством к связыванию разных классов лигандов. Серпантинными они называются, потому что пронизывают мембрану 7 раз, то есть оказываются «семь раз пересекающими рецепторами». Все они в качестве начального эффектор-активирующего субстрата используют *G-белки* (*тримерные гуанозинтрифосфатазы*, *ГТФазы*).

3. *Цитоплазматический* домен, содержащий действующие ферментативные центры.

Главное свойство связывающего участка рецептора — его *каталитическая способность*, обусловленная аминокислотной последовательностью белка.

Таблица 67

## Группы и семейства факторов роста

Основные группы	Эндокринные Паракришные Аутокринные	Системные гормоны (гипофиза, стероидные, щитовидной железы, инсулин) Гормоны местного действия (нейроэндокринная система ЖКТ) Аутокринная стимуляция (одновременное производство фактора роста и его рецептора)
Семейства	Эпидермальный фактор роста Фактор роста тромбоцитов Трансформирующий фактор роста Интерлейкин Инсулиноподобные факторы роста Факторы роста фибробластов Интерфероны	

Все этапы передачи сигнала в клетке включают фосфорилирование молекул субстрата по остаткам серина, треонина или тирозина.

Механизм трансмембранной передачи сигнала после связывания лиганда со специфичным для него рецептором требует соблюдения некоторых условий. Первый шаг в передаче информации в клетку — *связывание лиганда с рецептором* — может произойти только тогда, когда лиганд имеет конформацию, соответствующую конформации связывающего домена рецептора. Этот рецептор должен находиться на поверхности клетки, причем его структура, со своей стороны, также должна соответствовать структуре лиганда.

Второй шаг в передаче информации — преобразование и проведение сигнала внутрь клетки (*трансдукция*). Для объяснения этого еще не полностью изученного процесса предложено несколько гипотез, отражающих разнообразие процесса трансдукции в действительности. Например, лиганд может связывать две единицы рецептора с образованием нового активного центра, реагирующего с сигнальной молекулой. **Или** лиганд может изменить конформацию рецептора, которая передается с внеклеточного домена на внутриклеточный через трансмембранный участок. **Или** лиганд может вызвать несколько конформационных изменений в эктодоме и в цитоплазматическом домене рецептора, причем в последнем возникают новые реакционные центры. **Или** лиганд после связывания с рецептором заставляет его фосфорилировать другую субъединицу, приводя к формированию на рецепторе новых реакционных центров.

Поскольку не все клетки содержат одинаковый набор рецепторов, очевидно, что ответ разных клеток на один и тот же лиганд может заметно различаться и даже быть разнонаправленным. Однако такое положение, благодаря перемещениям и поворотам белков мембраны в ее плоскости, может

быстро измениться. Молекулы белка в цитоплазме могут близко подходить к внутренней поверхности мембраны, активироваться и встраиваться в мембрану в виде нового рецептора. Клетка может реагировать на поступающие извне сигналы о необходимости синтеза рецепторов определенного типа, чтобы адекватно ответить на сигналы, предназначенные для клетки, ткани, органа или всего организма. Очевидно, что атомы присутствующих металлов, образуя координационные соединения с белками и упорядочивая их структуру, могут существенно изменить судьбу такой молекулы.

Третий шаг в передаче информации — *клеточный ответ*, который в свою очередь подразделяют на первичный и вторичный. Многочисленные и на первый взгляд не связанные друг с другом рецепторные системы имеют в своей основе много общего. Сейчас выяснена ключевая роль G-белков (*ГТФ-связывающих белков*) и продуктов распада *фосфатидилинозита* в разных системах рецепторных конструкций. В табл. 68 приведены некоторые суперсемейства структурно родственных рецепторов (Геннис, 1997).

Рассмотрение рецепторов необходимо закончить выявленными особенностями плазматической мембраны. Во-первых, она отличается от мембран органелл сравнительно высоким содержанием *холестерина* и *сфингомиелина*. Этим она сходна с мембранами лизосом и эндосом, то есть структурами эндоцитозного пути передачи информации в клетку. Во-вторых, цитоплазматическая мембрана содержит относительно много *гликопроизводных* (гликолипидов и гликопротеинов), причем их углеводные группы находятся на наружной поверхности мембраны.

Внешне поверхность мембраны, например, эритроцита, напоминает густо поросшую травой поляну, причем эта «поросль» состоит из углеводных остатков и выступает над клеточной поверхностью примерно на 100 Å. Углеводные молекулы представляют собой главным образом три разновидности — *гексозы*, *ацетилгексозамины* и *остатки сиаловой кислоты*. В результате углеводсодержащие соединения придают клеточной поверхности ярко выраженный гидрофильный характер. При этом отрицательный заряд поверхности мембран определяется остатками *сиаловых кислот* — производных *нейраминовой кислоты*. Углеводные компоненты мембраны при развитии и дифференцировке клетки изменяются, существенно изменяя ее антигенные и адгезионные свойства.

Описание рецепторов будет неполным, если не упомянуть о том, что теоретические объяснения многих экспериментально выявленных фактов пока недостаточны. По-видимому, рецепторами могут быть не только белковые молекулы. Такую гипотезу с точки зрения металл-лигандного гомеостаза предложили В.К. Подымов и С.П. Гладких (Подымов, 1980, Подымов с соавт., 1980).

Таблица 68

## Некоторые суперсемейства структурно родственных рецепторов

(1) <i>Иммуноглобулины</i> — множество разнообразных функций	Т-клеточный рецептор ( $\alpha$ , $\beta$ -субъединицы) Главный комплекс гистосовместимости класса II ( $\alpha$ , $\beta$ -субъединицы) Антиген-3, связанный с функцией лимфоцитов (LFA-3) CD2 (Т-клеточный LFA-2) IgA/IgM-рецептор F <sub>c</sub> -рецептор IgG IgE-рецептор с высоким сродством ( $\alpha$ -субъединица) Поверхностные иммуноглобулины (тяжелые, легкие цепи) N-CAM Гликопротеин, ассоциированный с миелином
(2) <i>Интегрины</i> — связывание с компонентами внеклеточного матрикса и белками адгезии	Фибронектиновые рецепторы Витронектиновые рецепторы Гликопротеиновый комплекс тромбоцитов (IIb/IIIa) Лейкоцитарные белки адгезии (LFA-1, Mac1, p150/95) Очень поздние Т-клеточные антигены (семейство VLA)
(3) <i>Рецепторы митогенов/факторов роста, обладающие тирозинкиназной активностью</i> — стимуляция клеточного роста	Рецептор фактора роста эпидермиса Рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGF) Инсулиновый рецептор Рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) Рецептор колониестимулирующего фактора роста-1 (CSF-1)
(4) <i>Рецепторы нейромедиаторов/ионные каналы</i> — каналы, функционирующие как рецепторы	Никотиновый ацетилхолиновый рецептор Рецептор $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) Глициновый рецептор
(5) <i>Рецепторы, активирующие G-белки</i>	$\alpha$ -Адренергические рецепторы ( $\alpha_1$ , $\alpha_2$ ) $\beta$ -Адренергические рецепторы ( $\beta_1$ , $\beta_2$ ) Опсины (родопсин) Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы
(6) <i>Различные рецепторы</i>	(А) Асиалогликопротеиновые рецепторы Лимфоцитарный IgE-рецептор с низким сродством (Б) <i>Рецептор инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2)</i> Катионнезависимый рецептор маннозо-6-фосфата Катионзависимый рецептор маннозо-6-фосфата (внецитоплазматический домен)

### 5.4.1. Адренорецепция и МЛГ

Подымов и Гладких предположили возможность существования небелковых рецепторов, например, в случае *адренорецепции* (АР). Это рецепторы, активирующие G-белки. Следовательно, они являются одним из факторов поддержания клеточных функций на нормальном уровне. Адренорецепция — всего лишь одна из рецепторных систем. Наряду с *холинергической*, *серотонинергической*, *гистаминергической* и др. системами она координирует взаимосвязь между вне- и внутриклеточной средами. Все перечисленные системы построены одинаково, независимо от того, какие медиаторы, ферменты и эффекторы в них включены.

Экспериментальные факты об адренореактивной системе таковы: на АР цитоплазматических мембран клеток разных тканей непосредственно воздействуют гормоны *норадреналин* (НА) и *адреналин* (А), а также их агонисты и антагонисты. Они воспринимаются также синаптическими мембранами *симпатической нервной системы*. Механизмы действия адренергических веществ проявляются в виде изменений трансмембранного переноса  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ , а также внутриклеточного содержания цАМФ (циклический АМФ), причем ионные (мембранные) и аденилатциклазные (внутриклеточные) процессы взаимосвязаны. Действие *простагландинов* (ПГ) на сократительную активность мышц всех органов может в зависимости от их химического состава оказаться противоположным. Например, в гладких мышцах простагландины группы *Е* (ПгЕ) вызывают *расслабление*, а группы *Ф* (ПгФ) — напротив, *сокращение*. Параллельно ПгЕ активируют аденилатциклазную систему, подобно А.

Известно также, что *стероидные гормоны* и их аналоги ингибируют активность простагландинов и их высвобождение из клеток. Так, *адренокортикотропин* (АКТГ), контролирующий синтез глюкостероидов, стимулирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины, тогда как ПгЕ<sub>2</sub>, напротив, стимулирует стероидогенез.

Таким образом, блок-схема адренорецептора должна предусматривать: 1) блок «распознавания» и связывания соответствующих медиаторов («посадочную площадку» ПП) и 2) набор блоков, осуществляющих включение «передаточных» механизмов на эффекторные биохимические структуры. Естественно предположить, что посадочная площадка и медиатор взаимно комплементарны и что на эффекторные системы далее передаются последствия взаимодействия ПП с медиатором. Например, в виде активации фермента или каскадного цикла реакций, или формирования канала для активного

или пассивного переноса каких-то веществ, запускающих эффекторные системы. То есть ПП можно считать активным центром АР, координирующим работу всех компонентов системы.

Для прояснения деталей структуры АР необходимо принять во внимание действие препаратов, в частности, *катехоламинов*. Химически это производные флавоноидов — *катехинов*, которые содержатся во многих растениях, например, в чае и какао. Физиологически в межклеточных взаимодействиях с АР они действуют как медиаторы и нейрогормоны. Наряду с синтезированными аналогами, они называются «*адреномиметическими*», то есть «подражательными адреналину», средствами. По механизму действия выделяют три их группы. Первая (*норадреналин, мезатон, нафтизин, галазолин* и др.) вызывает сужение кровеносных сосудов, в основном кожи, слизистых оболочек и почек. Вторая (*изадрин, орципреналин* и др.) усиливает и учащает сердечные сокращения, расширяет кровеносные сосуды и расслабляет бронхи. Третья (*адреналин, эфедрин, фенамин, тирамин* и др.) непосредственно возбуждает АР или способствует высвобождению норадреналина из нервных окончаний (табл. 69).

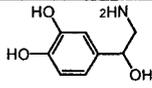
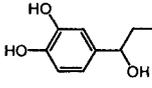
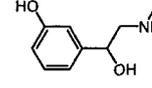
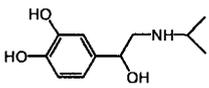
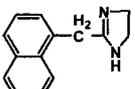
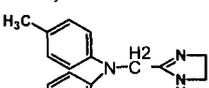
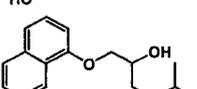
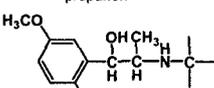
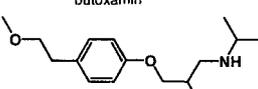
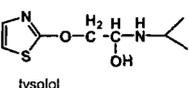
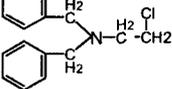
Наконец, низкомолекулярные вещества, входящие в состав активного центра АР, должны быть, во-первых, широко распространены в тканях и органах с адренорецептивными структурами, во-вторых, обладать высокой адренореактивной способностью. Этим критериям удовлетворяют два класса соединений — *простагландины* и *стероидные гормоны*.

Выявлены следующие компоненты АР: а) *Na, K-АТФаза*, б) фрагмент мембраны, образующий при взаимодействии с медиатором канал для трансмембранного переноса  $Ca^{2+}$ , в) *аденилатциклаза*, г) АТФ в комплексе с  $Mg^{2+}$ , который активирует *Na, K-АТФазу*, д) АТФ в комплексе с  $Mn^{2+}$ , без которого не активируется аденилатциклаза, е) *катехол-О-метилтрансфераза*, переносящая метильную группу на *m-гидроксил* катехоламина, ж)  $S^{+}$ -аденозилметионин в качестве донора метильной группы.

Посадочные площадки (ПП) АР формируются, по-видимому, самопроизвольно благодаря донорно-акцепторным и вандерваальсовым (гидрофобным) связям. Взаимодействие ПП с комплементарным медиатором (агонистом или антагонистом) перераспределяет все или часть связей комплекса, что изменяет конформацию ПП вплоть до ее распада, и проявляется включением/выключением эффекторных систем, то есть изменением функционального состояния клеток. Эта теория позволяет объяснить причину противоположного характера физиологических и фармакологических эффектов адренореактивных препаратов на АР типов  $\alpha$  и  $\beta$  (рис. 61).

Таблица 69

Адренорецепторы (AP) и действие на них различных адренергических веществ

Названия веществ	Формула	$\alpha$ -AP	$\beta_1$ -AP	$\beta_2$ -AP
Норадреналин	 noradrenalin	+	+	+
Адреналин	 adrenalin	+	+	+
Мезатон	 mesaton	+	-	-
Изадрин	 isadrin	-	+	+
Нафтизин	 naftysin	+	-	-
Фентоламин	 fentolamin	Блок	-	-
Пропранолол	 propranolol	-	Блок	Блок
Бутоксамин	 butoxamin	-	-	Блок
Метопролол	 metoprolol	-	Блок	-
Тизолол	 tisolol	-	+	-
Дибенамин	 dibenamin	Блок	-	-

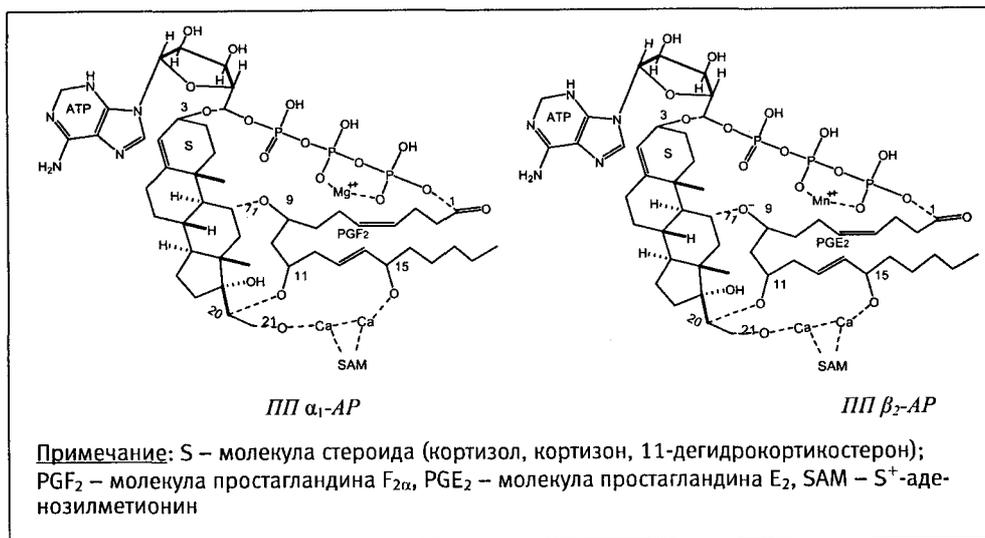


Рис. 61. Блок-схема посадочной площадки (ПП) адренорецепторов (АР).

А) ПП  $\alpha_1$ -АР. Функционально этот рецептор обеспечивает сужение сосудов кожи, сердца, почек, сокращение гладких мышц и т.п. эффекты при действии НА и А. При этом инактивируется *Na/K*-АТФаза и образуется канал для потока  $Ca^{2+}$  внутрь клеток. ПП включает в себя ПГФ<sub>2 $\alpha$</sub>  и комплементарную молекулу *кортизона* (кортизол, 11-дегидрокортикостерон). Оба компонента ПП образуют водородные связи между C<sub>9</sub>-ОН ПГФ и C<sub>11</sub>=О стероида и между C<sub>11</sub>-ОН ПГФ<sub>2</sub> и C<sub>20</sub>=О стероида. В структуру ПП входит также комплекс АТФ- $Mg^{2+}$ . Он связывается с C<sub>1</sub>-ОН ПГФ<sub>2</sub> остатком фосфатной группы и с C<sub>3</sub>-ОН стероида карбонильной группой.  $Mg^{2+}$  в этом комплексе находится между атомами О 2 и 3 остатка фосфата АТФ.

Кроме того, в состав ПП  $\alpha_1$ -АР входит комплекс [ $S^+$ -аденозилметионин\* $2Ca^{2+}$ ], как источник метильной группы. В этом комплексе один из ионов  $Ca^{2+}$  связан с гидроксилом рибозы и C<sub>21</sub>-ОН стероида, а второй — с гидроксилом метионина и C<sub>15</sub>-ОН ПГФ<sub>2</sub>. Активный центр *катехол-О-метилтрансферазы* (КОМТ) должен находиться тут же (на рис. 61 не показан).

Образовавшаяся структура ПП может связываться с молекулами медиаторов, их агонистами и антагонистами несколькими способами: 1. Фосфатная группа АТФ — с аминогруппами медиаторов, 2. Группа  $-CH_3$  комплекса  $S^+$ -аденозилметионина — с *m*-гидроксилом фенильного кольца медиаторов, 3. Карбонильные и гидроксильные группы стероидов — с аминогруппами медиаторов, 4. C<sub>20</sub>=О стероида — с гидроксилом медиаторов, 5. Ион  $Ca^{2+}$  — с *m*- и *n*-ОН группами фенильного кольца медиаторов.

В результате взаимодействия ПП с медиаторами образовавшийся комплекс разрушается с образованием 2 составных частей. Одна — [стероид+ $2Ca^{2+}$ +*S*-аденозилгомоцистеин], поскольку первоначальный комплекс теряет заряд и метильную группу. Этот электронейтральный комплекс далее легко диффундирует через мембраны. Вторая — [ПГФ<sub>2</sub>+ $Mg^{2+}$ +АТФ]. Разрыв связи  $C_3=O$  стероида с  $Mg^{2+}$  в комплексе ПП приводит к инактивации *Na/K*-АТФазы, а разрыв связи  $Ca^{2+}$  с  $C_{15}$ -ОН группой ПГФ<sub>2</sub> стимулирует перенос  $Ca^{2+}$  внутрь клетки.

Характерной особенностью ПП  $\alpha_1$ -АР является наличие гидрофобного «колодца», образованного  $CH_3$ -группами при  $C_{18}$  и  $C_{19}$  стероида и цис-связью  $C_5=C_6$  ПГФ<sub>2</sub>. Это объясняет предпочтительное взаимодействие этого рецептора с НА, а не с А.

Б) ПП  $\beta_2$ -АР. Взаимодействие этой системы с медиаторами, их агонистами и антагонистами противоположно действию вышеописанной системы, а именно, сопровождается расширением сосудов, расслаблением гладких мышц и пр. При этом увеличивается выход  $Ca^{2+}$  из клеток и повышается уровень цАМФ, то есть активируется *аденилатциклаза*. Отличием этой системы от предыдущей является участие в ПП не ПГФ<sub>2</sub>, а ПГЕ, которые отличаются от ПГФ наличием у  $C_9$  оксогруппы =O. Кроме того, комплекс АТФ в этом случае координируется не  $Mg^{2+}$ , а  $Mn^{2+}$ . Все остальное идентично.

Эти, казалось бы, незначительные отличия приводят к существенной разнице в эффективности систем. Присутствие оксогруппы у  $C_9$  молекулы простагландина приводит к отсутствию в ПП гидрофобного «колодца», что обеспечивает возможность подхода заряженной головки медиатора к водородной связи между  $C_9$  ПГЕ и  $C_{11}$  стероида. В результате распада комплекса «ПП-медиатор» разрушаются все связи между ПГЕ и стероидом, а также с ионами металлов. Образуется новый комплекс [ПГЕ\* $Ca^{2+}$ -*S*-аденозилгомоцистеин]. Разрыв связи  $C_1$ -ОН ПГЕ с  $Mn^{2+}$  включает аденилатциклазу, а перераспределение связей  $Ca^{2+}$  у  $S^+$ -аденозилметионина и медиатора обеспечивает перенос  $Ca^{2+}$  из клеток. Стерические последствия от наличия в молекуле ПГЕ оксогруппы приводят к предпочтительному связыванию этой системы с А, а не с НА.

В) ПП  $\beta_1$ -АР. Рецепторные системы этого типа локализованы в основном в миокарде, и их возбуждение приводит к эффектам, сходным с  $\alpha_1$ -АР, а не с  $\beta_2$ -АР. У этих систем вместо ПГФ<sub>2B</sub> имеется ПГФ<sub>1B</sub>. Отличие — в отсутствии у  $C_5$  двойной связи и, следовательно, уменьшение гидрофобности между карбонилем ПГФ<sub>1</sub> и стероидом. В то же время образуется гидрофобный «колодец», затрудняющий подход к водородной связи между  $C_{17}=O$  стероида и  $C_9$ -

ОН молекулы ПГФ<sub>1</sub>. Различия в структуре β-рецепторов сопровождаются различиями в их взаимодействиях с β-адренергическими веществами.

α-Адренолитики прямого и смешанного действия (*дигидроэргокриптин, фентоламин, тропafen, дибозан, аминазин, тиридоксифен, дибенамин*) можно разделить по характеру взаимодействия с ПП на несколько групп, в зависимости от способности образовать между аминогруппой, гидроксилом или фенильной оксигруппой препарата и компонентами ПП водородную или ковалентную связи. Свойства образовавшихся комплексов определяют конечную физиологическую реакцию на препарат.

β<sub>1</sub>-АР-ПП отличается от α-АР-ПП лишь отсутствием двойной связи в одном из плечей ПГФ. Поэтому эффект взаимодействия с препаратами зависит от наличия в них группы  $-NH-CH(CH_3)_2$  (*изадрин, тазолол, пропранолол* и др.) или  $-NH-C(CH_3)_3$  (*тербуталин, бутоксамин* и др.). Первая может взаимодействовать с β<sub>1</sub>-АР-ПП, а вторая не может. Зато она может взаимодействовать с β<sub>2</sub>-АР-ПП.

β<sub>2</sub>-АР-ПП активно взаимодействует с β-адренолитиками — производными *фенилэтанолламинов*, причем наиболее эффективны вещества с метильной, нитро- или метансульфонамидной группами в паразоложении бензольного кольца. Такие заместители обеспечивают дополнительные связи между препаратами и β<sub>2</sub>-АР-ПП, что препятствует разрушению комплексов кортизол-ПГЕ и проявляется блокадой β<sub>2</sub>-АР. Такие дополнительные связи образуют группы  $-CH_2-OH$  (*салбутамол*),  $-NH-SO_2-CH_3$  (*сотернол*),  $-CH_2-CH=CH_2$  (*альфедрол*) и др. Введение в молекулу норадреналина (НА) *N*-алкильных и *N*-арильных заместителей заметно увеличивает их сродство к β-АР гладких мышц трахеи, то есть *антибронходилататорную* активность.

Таким образом, рецепторы мембран клеток, в соответствие с изложенной гипотезой, являются самосборными функциональными структурами, включающими в качестве основных элементов внеклеточные (стероиды), внутриклеточные (простагландины) и мембранные (ферменты) компоненты, а также ионы металлов, АТФ и S<sup>+</sup>-аденозилметионин (вне- и внутриклеточная среда). Логично предположить наличие *металло-стероидо-простагландино-медиаторного гомеостаза*, как частной формы МЛГ. В принципе нет препятствий для подобных суждений и о других рецепторных системах (холино-, серотонино-, гистамино- и др.).

Эта гипотеза легко объясняет явления *десенситизации* и *интерконверсии*. Десенситизация, то есть уменьшение сократительного ответа при непрерывном или повторном действии катехоламинов (КА) или адреномиметиков, объ-

ясняется тем, что после первого взаимодействия агента с ПП она распадается, и следующей порции препарата просто не с чем реагировать. Рецепция возобновляется только после сборки новой ПП из присутствующих компонентов.

Интерконверсия, то есть превращение  $\alpha$ -АР в  $\beta$ -АР при изменении температуры, рН и других факторов, объясняется не превращением, а некоторым изменением конфигурации компонентов «колодца», повышающим доступность  $\alpha$ -АР-ПП к веществам, которые в обычных условиях из-за стерических затруднений взаимодействуют только с  $\beta$ -АР-ПП.

Один из препаратов для лечения аденомы простаты (*тамсулозин* = «Омник» =  $(R)$ -[2-[[2-(*O*-этоксифенокси)этил]амино]пропил]-2-метоксибензолсульфон-амид\*HCl) является высокоселективным  $\alpha_{1A}$ -блокатором постсинаптических рецепторов гладкой мускулатуры простаты, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, а также  $\alpha_{1D}$ -адренорецепторов в теле мочевого пузыря. Его селективность проявляется в том, что на  $\alpha_{1B}$ -блокатор гладкой мускулатуры сосудов он действует в 20 раз слабее. Почти полное отсутствие побочных эффектов позволяет считать этот препарат очень эффективным для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

В заключение описания рецепторов следует упомянуть о существовании специфичного механизма передачи сигнала в клетках, обеспечиваемого безуглеродным газом *NO*. Этот газ образуется при окислительном дезаминировании одного из гуанидиновых *N* атомов аргинина. При этом образуются цитруллин и молекула газа. Синтез газа в небольших концентрациях под действием конститутивных ферментов происходит постоянно. Например, в эндотелиальной клетке образующийся *NO* активирует ацетилхолиновый рецептор, приводя к увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . В свою очередь это активирует *NO*-синтазу.

*NO* регулирует сосудистый тонус, действуя в качестве эндотелиального фактора расширения сосудов. Действие *NO* не ограничено анатомическими барьерами или системой кровообращения. Газ легко проникает в клетки путем *чрезклеточной диффузии*, используя *щелевые контакты* клеток. Кроме того, *NO* дополнительно образуется при некоторых патологических состояниях, в частности, при тканевой гипоксии, например, при саркоидозе, и вызывает разнообразные токсические эффекты.

Функции *NO* очень многообразны. Газ реагирует с тиоловыми группами белков и с центральными атомами металлопротеинов, то есть с белками ионных каналов, ферментами, поверхностными рецепторами и факторами транскрипции. Он не связывается с поверхностными рецепторами, а диффунди-

рует к внутриклеточным мишеням. Примером использования свойств *NO* в клинике может служить широкое применение *нитроглицерина* при стенокардии. Быстрое выделение газа из лекарства приводит к расслаблению эндотелиальных и гладкомышечных клеток коронарных сосудов, улучшая приток крови к миокарду.

Наиболее вероятный механизм его действия: газ стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата, который активирует цГМФ-зависимые киназы. В результате происходит расслабление гладкомышечных клеток. Механизм инактивации *NO* еще не выявлен.

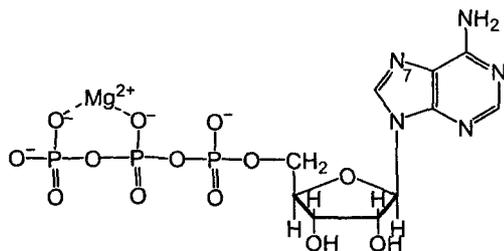
### 5.5. Роль мембран в трансформации энергии

Из огромного массива знаний в области биоэнергетики коснемся лишь малой части, относящейся к деятельности мембран и роли митохондрий (Скулачев, 1989). Нарушение энергетических процессов в этих структурных компонентах клеток приводит к разнообразным патологическим состояниям. Поскольку живые организмы являются изотермическими системами, процессы жизнедеятельности в них происходят за счет химической энергии в соответствии с законами термодинамики.

Гетеротрофные организмы получают энергию при сопряжении эндергонических реакций метаболизма с процессами распада в экзергонических («экзоэргических») реакциях сложных органических соединений, поступающих извне. Энергия в организмах запасается в виде «богатой энергией фосфатной связи», главным образом в виде *аденозинтрифосфата* (АТФ), как правило, в комплексе с  $Mg^{2+}$  (рис. 62).

При гидролизе органических фосфатов высвобождается свободная энергия  $-\Delta G^\circ$ , величина которой определяется разностью между свободной энергией исходных веществ и свободной энергией продуктов гидролиза фосфорилированного соединения до неорганического фосфата.

При этом свободная энергия сложноэфирной связи у фосфорилированных соединений примерно в 3 раза меньше, чем свободная энергия фосфоангидридных связей в молекулах АТФ, АДФ и пиродифосфата. Расщепление фосфоэфирной связи между 5'атомом рибозы и фосфатом высвобождает  $-9$  кДж/моль, тогда как гидролиз фосфоангидридных связей в АТФ, АДФ и РР высвобождает от  $-30$  до  $-35$  кДж/моль. Предполагается, что в физиологических условиях энергия гидролиза АТФ до АДФ и неорганического фосфата равна примерно  $-50$  кДж/моль ( $-7,3$  ккал) (табл. 70).



**Примечание:** В комплексе АТФ с  $Mg^{2+}$  лигандами являются 2 фосфатные группы и  $N_7$  в кольце аденина

Рис. 62. Комплекс АТФ с  $Mg^{2+}$

Таблица 70

Стандартная свободная энергия гидролиза некоторых фосфорилированных соединений

Соединение	$\Delta G^\circ$ , ккал
Фосфоенолпируват	-14,8
1,3-дифосфоглицерат	-11,8
Креатинфосфат	-10,3
Ацетилфосфат	-10,1
Аргининфосфат	-7,7
АТФ	-7,3
Глюкозо-1-фосфат	-5,0
Фруктозо-6-фосфат	-3,8
Глюкозо-6-фосфат	-3,3
Глицерол-1-фосфат	-2,2

АТФ является уникальным веществом, так как занимает в термодинамической шкале промежуточное положение между условно высокоэнергетическими и низкоэнергетическими фосфорилированными соединениями. Основная функция системы АТФ-АДФ состоит в переносе фосфатных групп от высокоэнергетических соединений к акцепторным молекулам, расположенным в этой шкале ниже АТФ (Ленинджер, 1974).

Кроме указанных, высокоэнергетическими («макроэргическими») соединениями являются также некоторые тиоловые соединения, например, *ацетил-КоА* и *сукцинил-КоА* (рис. 63).

*Пируват* из ЦТК окисляется до ацетата в форме ацетильного производного КоА ( $CH_3CO-S-CoA$ ) *пируватдегидрогеназной* системой, а затем взаимодействует с оксалоацетатом, образуя цитрат. Тиоэфирная связь между

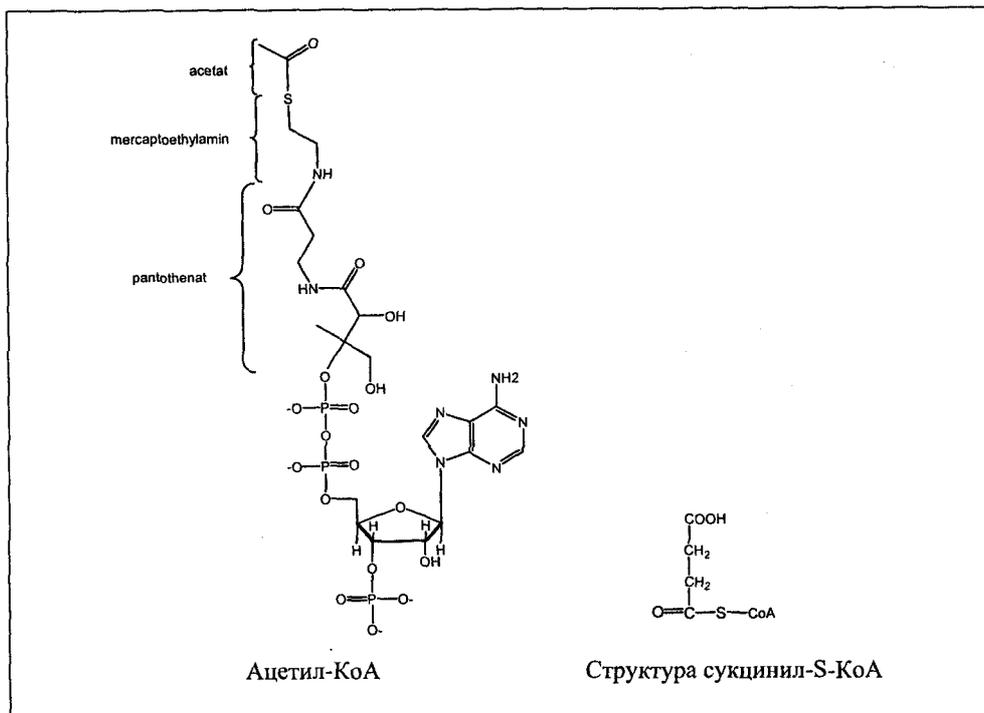


Рис. 63. Тиоловые высокоэнергетические соединения

карбоксилем уксусной кислоты и тиоловой группой  $\beta$ -меркаптоэтиламина, входящего в состав КоА, при гидролизе освобождает большую свободную энергию ( $\Delta G^{\circ} = -7,52$  ккал).

Сукцинил-S-КоА образуется в результате окисления  $\alpha$ -кетоглутарата, подобно окислению пирувата, с помощью *глутаратдегидрогеназного* комплекса. Структурно он отличается от ацетил-КоА остатком янтарной кислоты вместо уксусной. На втором этапе он утрачивает свою КоА-группу, но не после гидролиза, а в результате реакции с участием ГДФ и  $P_{ii}$  с помощью *сукцинилтиокиназы* («сукцинил-КоА-синтетазы»). Высвобождающаяся энергия запасается в ГТФ ( $\Delta G^{\circ} = -0,7$  ккал) с последующим преобразованием в АТФ *нуклеозиддифосфаткиназой*.

Синтез и гидролиз АТФ сопряжен с переносом ионов. Без мембран сопряжение между подобной химической реакцией и переносом веществ не может иметь места из-за базового *принципа Кюри* («диссимметрия творит явление»). Он гласит, что *результат некоторого процесса не может быть менее симметричным, чем вызвавшие его причины*. Это означает, что скалярный процесс (реакция синтеза или гидролиза АТФ) не может сопрягаться

с векторным (переносом ионов или других веществ). Другими словами, в гомогенной водной среде, в которой идет реакция, процесс переноса веществ не может происходить без анизотропной среды в виде биомембран. Несимметричная структура ионных насосов, как и любая другая анизотропия, пространственно организует и направляет реакцию.

### 5.5.1. Митохондрии

*Митохондрии* (от греч. *mitos* — нить и *chondrion* — зернышко, крупинка) — органеллы животных и растительных клеток. Митохондрии запасают энергию в результате экзергонических реакций в виде макроэргического *аденозинтрифосфата* (АТФ). Поэтому их называют «энергетическими станциями клетки». Они содержатся практически во всех клетках эукариот, кроме эритроцитов и кератиноцитов. По объему митохондрии занимают примерно пятую часть клетки.

В митохондриях локализовано несколько метаболических процессов: 1. превращение пирувата в ацетил-КоА с помощью *пируватдегидрогеназного* комплекса; 2. *цитратный цикл* и *дыхательная цепь*, сопряженные с синтезом АТФ; 3.  $\beta$ -окисление жирных кислот и частично *цикл мочевины*; 4. резервный *креатинкиназный* путь синтеза АТФ; 5. вместе с ЭР митохондрии являются *депо*  $Ca^{2+}$ , которое с помощью ионных насосов поддерживает низкий (менее 1 мкмоль/л) уровень иона в цитоплазме.

Митохондрии свободно перемещаются в цитоплазме клеток по хемотаксическому механизму в сторону увеличения концентрации АДФ. Это свойственно клеткам, потребляющим большое количество энергии в эндергонических реакциях, например, мышечного сокращения, нервного возбуждения, активного переноса метаболитов, синтеза. При сближении с такими клетками синтезированные в митохондриях молекулы АТФ обмениваются на менее энергетические молекулы АДФ. Например, в клетках сердечной мышцы и скелетной мускулатуры, в подвижных клетках типа сперматозоидов, в экзокринных клетках желез отмечен высокий уровень синтеза секреторных белков.

Особенностью митондрий является то, что у них имеется собственная ДНК, которая, однако, осуществляет небольшой объем кодирования. Большинство митохондриальных ферментов кодируются ядерной ДНК. Из цитоплазмы внутрь органеллы переносятся уже готовые полипептиды, синтезированные соответствующими мРНК.

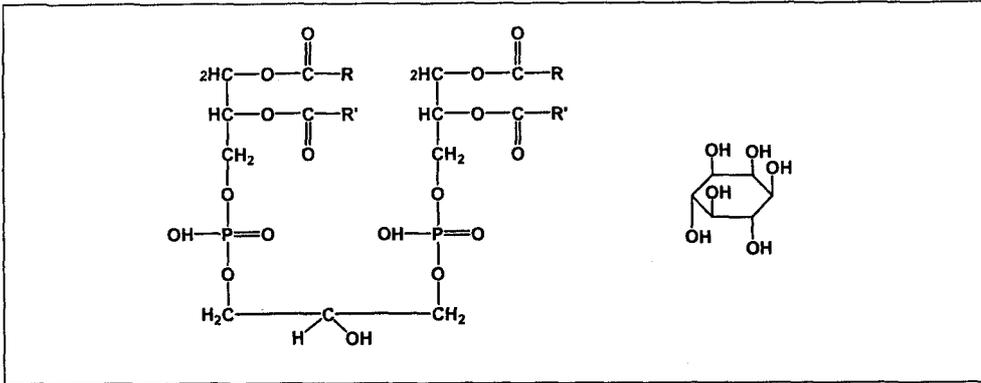


Рис. 64. Кардиолипин и инозит

Митохондрии имеют двойную мембрану, что отличает их от секреторных органелл. Наружная мембрана — *гладкая*. Она содержит много белка — *порины*, способного формировать водные каналы. В ней содержится *моноаминоксидаза*, *ацил-КоА-синтаза* и *фосфолипаза A<sub>2</sub>*. Наружная мембрана отличается хорошей проницаемостью для всех молекул с *M* меньше 5000 Да, включая ионы и метаболиты.

Внутренняя мембрана митохондрий богата фосфолипидом *кардиолипином* (более 10%) (рис. 64). Он представляет собой *дифосфатидилглицерин* и обеспечивает непроницаемость внутренней мембраны для ионов. Вероятно, он участвует в переносе электронов и окислительном фосфорилировании в органеллах. Важным компонентом мембран митохондрий является также *фосфатидилинозит* (до 10%). В нем присутствует остаток многоатомного спирта *миоинозита*. При ферментативном расщеплении фосфолипазой фосфатидилинозит-4,5-дифосфат образует два вторичных мессенджера — *инозит-1,4,5-трифосфат* (InsP<sub>3</sub>, ИФЗ) и *диацилглицерин* (DAG). Далее гидрофильный ИФЗ поступает в эндоплазматический ретикулум (ЭР) и индуцирует высвобождение *Ca<sup>2+</sup>* из запасующих его везикул, а липофильный DAG остается в мембране и активирует *протеинкиназу C*, которая в присутствии *Ca<sup>2+</sup>* фосфорилирует различные белковые субстраты.

Внутренняя мембрана митохондрий образует многочисленные складки — *кristы*, которые значительно увеличивают площадь ее поверхности. *Межмембранное пространство* содержит *креатинкиназу* и *аденилаткиназы*. Внутренняя мембрана окружает *матриксное пространство*, представляющее собой полость, в которой находятся ферменты цикла лимонной кислоты («цитратный = цикл трикарбоновых кислот ЦТК = цикл Кребса») (рис. 65) и β-окисления жирных кислот (ЖК) (рис. 66).

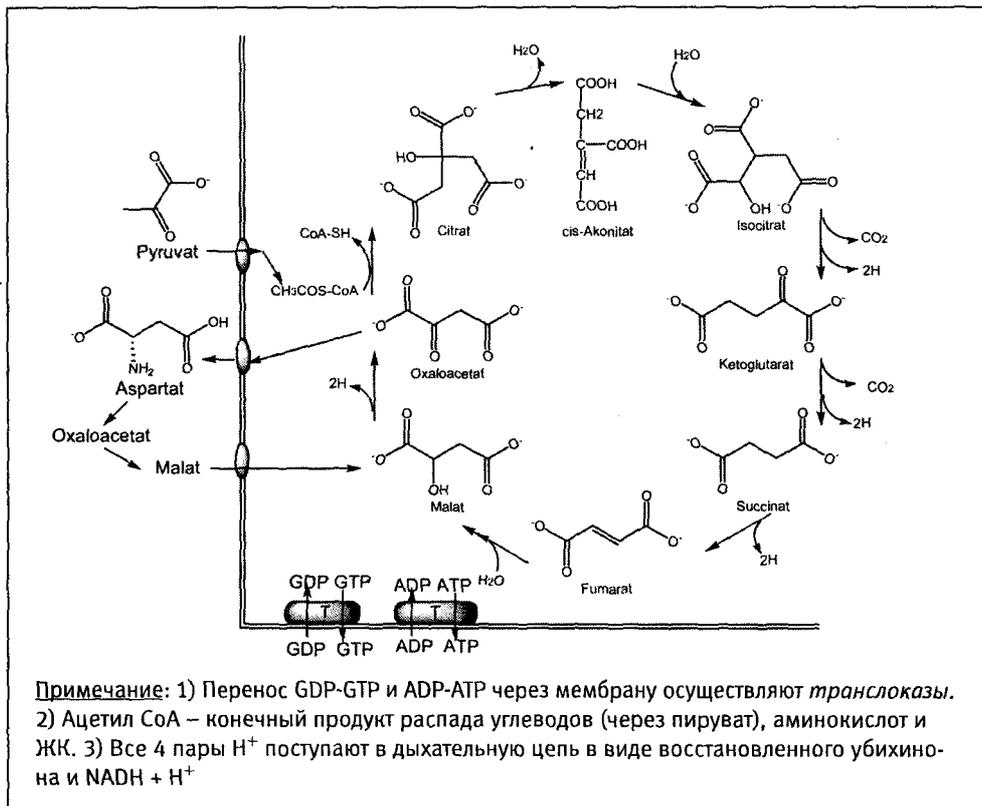


Рис. 65. Схема цикла Кребса

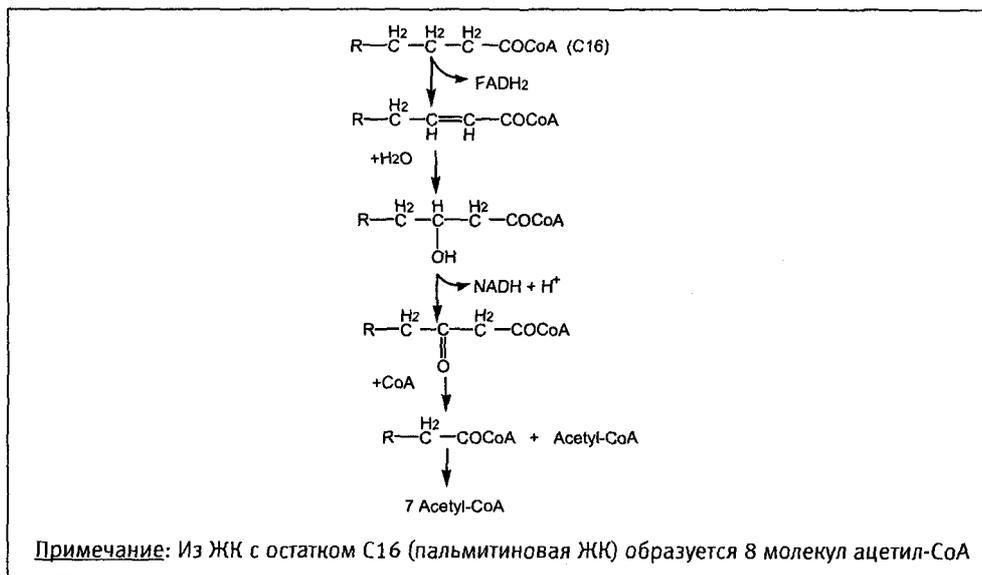


Рис. 66. β-окисление ЖК

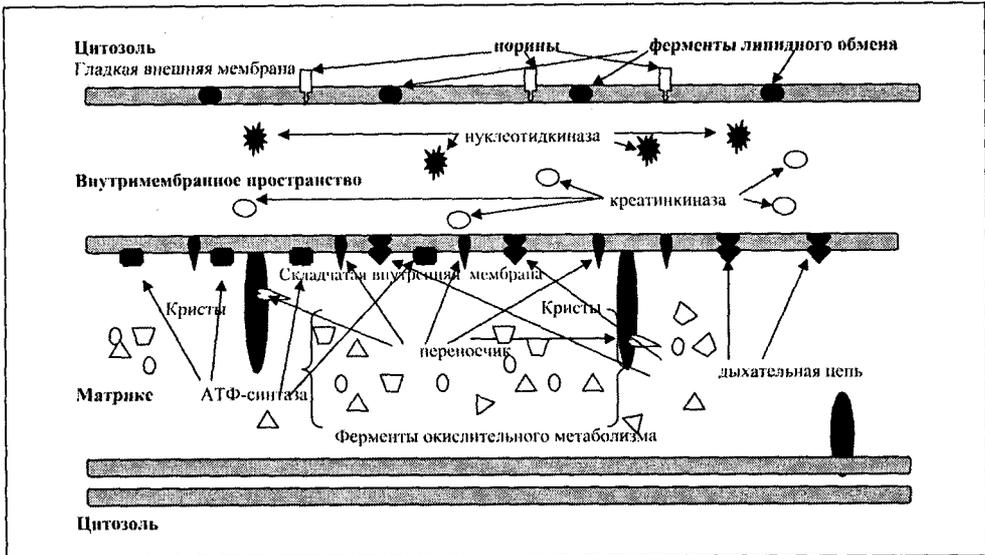


Рис. 67. Схема структуры митохондрии

В результате пируват и ЖК превращаются в ацетил-КоА, который далее окисляется в ЦТК до  $CO_2$  и NADH. Последний служит донором электронов, которые переносятся белками дыхательной цепи внутренней мембраны (NADH-дегидрогеназы комплексов I и II) на молекулу-переносчик *убихинон*. Кроме них, в этой мембране имеются АТФ-синтазный комплекс ферментов и транспортные белки, которые регулируют перенос метаболитов в матрикс и обратно. На ее внутренней поверхности имеются сферические компоненты — участки окислительного фосфорилирования, где образуется АТФ (рис. 67).

При описании структуры митохондрий и перечислении их функций обращает внимание факт *легкой проищаемости* ферментов, которые синтезируются в цитоплазме, через наружную мембрану, межмембранное пространство и внутреннюю мембрану в матрикс. Это объясняется тем, что матриксные белки имеют специфический направляющий (*топогенный*) сигнал, который определяет место их назначения в матриксе. Кроме того, на наружной поверхности внутренней мембраны находятся рецепторные белки, узнающие этот сигнал.

Роль митохондрий в жизненном цикле организма человека чрезвычайно велика. В частности, они очень важны для антиоксидантной активности в клетках. По мнению В.П. Скулачева, именно эта активность определяет продолжительность жизни организма. Когда ферменты, нейтрализующие образующиеся в процессе окислительного фосфорилирования перекиси, не

справляются с ними, запускается программа самоуничтожения митохондрий — *митоптоз*. Начавшийся митоптоз запускает программу *апоптоза* — ускоренного процесса старения, приводящего организм к смерти. Напомним, что активность ферментов окислительного фосфорилирования (цитохромов, каталазы, пероксидазы, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и др.) зависит, во-первых, от присутствия ионов *Mg, Cu, Fe, Se, Zn*, и, во-вторых, от наличия элементов, обеспечивающих нормальный метаболизм перечисленных металлов по принципу обратных связей.

Образование активных форм кислорода (АФК) является нормальным физиологическим процессом и происходит при обмене веществ сходным образом в митохондриальных и микросомных системах переноса электронов. Можно полагать, что их нейтрализация также базируется на одинаковых принципах и осуществляется сходными антиокислительными системами. По-видимому, в процессах нейтрализации АФК существенное значение имеют специфические микротельца — *пероксисомы*. Они богаты аэробными *дегидрогеназами* и *каталазой*. Функция этих ферментов — образование и разложение  $H_2O_2$ . Составляя всего 1% объема клетки, пероксисомы организуют процесс разложения  $H_2O_2$  и тем самым обеспечивают антиперекисную защиту организма.

### 5.5.2. Антиокислительная система

Образование *активных форм кислорода* (АФК) в виде свободных радикалов ( $O_2^-$ ) и перекисей ( $H_2O_2$ ) происходит в нескольких процессах метаболизма:

- 1) При переносе электронов в митохондриальной дыхательной цепи (ДЦ), в частности, при взаимодействии с  $O_2$  флавиновых коферментов ФМН и ФАД;
- 2) В реакциях с участием оксидаз, в том числе в фагоцитах;
- 3) В реакциях микросомального окисления при обезвреживании веществ с участием цитохрома  $P_{450}$ ;
- 4) В реакциях самопроизвольного (неферментативного) окисления гемоглобина, ферредоксинов, адреналина и др.;
- 5) В биологических системах с ионами переходных металлов и, прежде всего, внегемового железа (Halliwell, Gutteridge, 1984, Казимирко и др., 2004).

Механизм образования токсичных АФК прост. Молекула  $O_2$  является бирадикалом, так как содержит два неспаренных  $e^-$ . При неполном восстановлении молекулы  $O_2$  одним электроном образуется очень реакционноспособный *супероксидный* радикал  $*O_2^-$ , который при дальнейшем восстановлении превращается в *пероксид-анион*  $*O_2^{2-}$ . Он легко связывает протоны с образо-

ванием  $H_2O_2$ . Присоединение третьего  $e^-$  расщепляет перекись на  $H_2O$  и  $O^-$ . Протонирование последнего аниона приводит к образованию высокорекреационноспособного *гидроксил-радикала*  $*OH$ , тогда как  $O^{2-}$  в этом случае образует воду. Дальнейшее восстановление четвертым  $e^-$  заканчивается образованием  $H_2O$ .

Количественно процесс образования АФК характеризуется следующим: в митохондриях в АФК превращается 1–2%  $e^-$ , задействованных в ДЦ. Каждая клетка организма вырабатывает в сутки  $10^{10}$  молекул супероксида (0,15 моля), в год это составляет 1,75 кг. В норме образовавшиеся АФК нейтрализуются антиоксидантами и ферментами активной антиокислительной системы (АОС).

*Антиоксиданты* — это вещества, тормозящие интенсивность окислительных процессов. Механизм действия основан на их способности обрывать цепную реакцию окисления путем взаимодействия с образующимися активными радикалами или промежуточными соединениями, в частности, с *гидропероксидами*. Свойствами антиоксидантов обладают *ароматические амины, фенолы и фенолсульфиды, фосфиты* и ряд природных веществ (табл. 71). Они имеют подвижный атом водорода благодаря нестойкой связи с атомами углерода ( $C-H$ ) или серы ( $S-H$ ) и нейтрализуют АФК путем обмена своего  $H$  на кислород свободных радикалов. Образовавшиеся малоактивные радикалы самого антиоксиданта выводятся из организма.

Однако основную роль в защите организма от АФК играют металлсодержащие ферменты АОС, которые координированы ионами металлов переменной валентности, прежде всего *Fe* и *Cu*. Можно добавить, что внеклеточные металлопротеины крови обладают заметными антиокислительными свойствами. Высокую *супероксиддисмутазную* активность имеет *Cu*-содержащий *церулоплазмин*. Гасят свободнорадикальные процессы также *Fe*-содержащие *трансферрин, лактоферрин* и *ферритин*.

Старение организма, стресс, различные заболевания (острые и хронические), ожоги, травмы, отравления, пьянство, курение и неблагоприятные факторы среды (УФ-облучение, радиация) ослабляют эту систему, что интенсифицирует свободнорадикальные процессы и запускает процесс апоптоза.

Добавим, что: а) активность свободнорадикального окисления регулируют также *эстрогены*. Они регулируют микросомальное окисление, поддерживая активность монооксигеназной системы. При патологических состояниях, которые сопровождаются усилением процессов свободнорадикального окисления, эстрогены противодействуют повреждению биомембран.

б) *церулоплазмин* (транспортное депо *Cu*) — универсальный внеклеточный «гаситель» свободных радикалов. Он обладает супероксиддисмутазной

## Антиоксиданты и ферменты антиокислительной системы

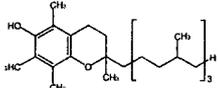
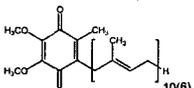
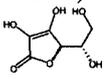
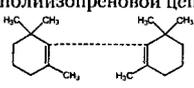
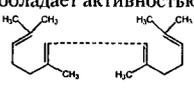
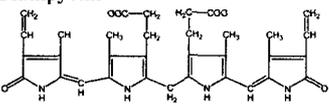
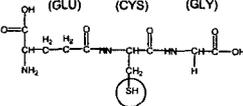
Действующее начало	Место действия	Механизм действия
<b>Антиоксиданты</b> <b>Хинолы и енолы</b>	<b>Клетки</b>  α-токоферол (витамин E)   Убихинон (кофермент Q) Компонент ДЦ митохондрий   L-аскорбиновая кислота (витамин C = γ-лактон 2,3-дегидрогулоновой кислоты) 	Восстанавливают метаболические окислители Эффективный антиокислитель ненасыщенных липидов и радикалов *ROO <sup>·</sup> в липидной фазе  Подвижный переносчик e <sup>-</sup> от флавиновых ферментов к цитохромам  Стабилизатор ферментативных систем, кофермент
<b>Каротиноиды</b>	β-каротин (кольца соединены полиизопреновой цепью)  C40H56 M=536.9  Ликопин (изомер β-каротина, не обладает активностью витамина A)  C40H56 M=536.9	В организме расщепляется до ретинола (витамин A) (обеспечивает зрение, перенос углеводов, гормональный контроль развития и дифференцировки клеток)  Эффективный антиокислитель
<b>Прочие соединения</b>	<b>Билирубин</b>   <b>Глутатион (трипептид)</b> (GLU) (CYS) (GLY) 	Продукт распада порфирина, образующегося из гема (желчный пигмент) Антиокислитель  Восстановитель — тиольная группа цистеинового остатка, образующая дисульфид при детоксикации H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> и других гидропероксидов, возникающих при реакции АФК с ненасыщенными ЖК мембран. Под действием глутатионредуктазы реакция протекает в обратном направлении
<b>Ферменты антиокислительной системы (АОС) — оксидоредуктазы</b>  <b>Акцептор супероксид-радикала *O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> <b>Супероксиддисмутаза</b>	Во всех клетках, потребляющих O <sub>2</sub>  Существуют две формы фермента: 1) В цитозоле — из 2 субъединиц, содержащих Cu <sup>2+</sup> и Zn <sup>2+</sup> . 2) В матриксе митохондрий — из 4 идентичных субъединиц с Mn <sup>3+</sup>	Механизм всех реакций включает в себя перенос электронов металлами активных центров ферментов  $2 *O_2^- + H_2^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ Скорость реакции лимитируется только скоростью диффузии *O <sub>2</sub> <sup>-</sup> $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

Таблица 71 (продолжение)

## Антиоксиданты и ферменты антиокислительной системы

Акцептор — $H_2O_2$ Каталаза (хромопротейн)	Активность отмечается почти во всех клетках. В пероксисомах составляет до 40% массы. Активный центр содержит 4 гемовые группы	Скорость реакции ограничивается только скоростью диффузии гидроперекиси
Пероксидаза (гликопротеин)	Содержится во всех клетках. Активный центр содержит протогем. Донорами е выступают аскорбат, хиноны, цитохром с и др.	Катализирует окисление полифенолов, различных аминов, ЖК и др. в присутствии $H_2O_2$ . Активность фермента определяют при диагностике лимфоцитоза, ретикулеза, саркомы, миеломы
Глутатионпероксидаза	Содержится в эритроцитах, клетках печени, хрусталике глаза. В пептидной цепи содержит Se-цистеин, входящий в активный центр фермента	Разрушает органические гидроперекиси. При дефиците селена и снижении активности фермента ускоряется гемолиз эритроцитов от липоперекисей
Липидгидропероксид-глутатионпероксидаза	Содержится в мембранах клеток крови, костного мозга, печени и др. В активном центре содержит Se	Разлагает гидроперекиси свободных ЖК, фосфолипидов и эстерифицированных ЖК, защищая гемоглобин и липиды мембран от окисления

активностью: восстанавливает в крови супероксидные радикалы до  $O_2$  и  $H_2O$ , защищая от повреждения липидные структуры мембран. Одной из важнейших функций церулоплазмينا является нейтрализация свободных радикалов, которые выделяются макрофагами и нейтрофилами во время фагоцитоза и при интенсификации свободнорадикального окисления в очагах воспаления. Церулоплазмин окисляет серотонин, катехоламины, полиамины, полифенолы,  $Fe^{2+}$ . Кроме того, церулоплазмин поставляет *Си* из печени к органам и тканям в составе ферментов *цитохром-с-редуктазы* и *супероксиддисмутазы*. Они служат факторами естественной защиты организма при воспалении и аллергических процессах, стрессовых состояниях, а также при повреждении тканей, в частности, при инфаркте и ишемии миокарда.

## 5.6. Заключение

1. Мембраны играют *ключевую* роль в структурной организации и в функционировании *всех* живых клеток. Они разделяют клетку на отдельные компартменты и регулируют все связи и взаимодействия между внутренними и наружными сторонами этих компартментов. В мембранах реализуются

основные механизмы *декодирования* наследственной информации, управляющие потоками продуктов питания, информации и энергии. Для осуществления этих функций мембраны содержат специализированные молекулярные механизмы в виде *ионных насосов* и *рецепторов*.

2. Ионные насосы — системы, противостоящие повышению энтропии в биосфере. Все три известных ионных насоса состоят из двух функционально зависимых частей. Одна представляет собой гидрофобный белковый ионный канал, а вторая является ферментом, сопрягающим у протонного насоса синтез и гидролиз АТФ, а у натриевого и кальциевого насосов — гидролиз АТФ с переносом ионов. В случае протонного насоса эта вторая часть состоит из белка, в случае натриевого — из гликопротеина, в случае кальциевого — из протеолипида.
3. Рецепторы клеток, как правило, имеют белковую природу, но в нескольких заметных процессах, например, в адренорецепции, могут состоять из небелковых компонентов. От связывания компонентов мембран с содержащимися в них металлами зависит конформация комплексных соединений и их дальнейшая роль в метаболизме.
4. Энергетические органеллы клетки — митохондрии — играют ключевую роль в реализации механизмов старения. Предполагают, что антиоксидантная функция митохондрий и пероксисом определяет скорость процессов старения. Активность ферментов, удаляющих активный кислород и  $H_2O_2$  из клеток, тесно связана с их микроэлементным составом и определяет начало процессов самоуничтожения митохондрий. Предполагают, что митоптоз «запускает программу генетически обусловленного» апоптоза, приводя к ускоренному старению и смерти клетки и организма в целом.

# АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ МНОГОЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА В МЕДИЦИНЕ

*«В любой науке главное – это метод»  
(Ф. Бэкон)*



Загрязнение тяжелыми металлами (ТМ) оказывает весьма разнообразное неблагоприятное влияние на жизнедеятельность живых организмов и в целом на биосферу Земли. Наряду с пестицидами, диоксинами, нефтепродуктами, фенолами, фосфатами и нитратами, тяжелые металлы составляют ту «адскую смесь», которая в будущем может поставить под вопрос само существование цивилизации. Увеличивающийся масштаб загрязнения окружающей среды оборачивается ростом частоты генетических мутаций, онкологических, сердечнососудистых, профессиональных заболеваний, интоксикаций, дерматозов, клинически значимых нарушений иммунитета. Наступившая эпоха нанотехнологий сопровождается попаданием в биосферу редких и редкоземельных элементов, с которыми ранее живая природа практически не сталкивалась, и поэтому не имеет противодействующих биохимических механизмов возможному вредоносному влиянию этих элементов на живые системы.

В этих условиях становится абсолютно необходимым использование аналитической химии, которая занимается средствами определения химического состава природных и искусственных материалов. Технику и методы этой науки применяют для идентификации веществ в составе объекта, и для их точного количественного определения. В медицине аналитическая химия составляет основу клинических лабораторных тестов, помогающих врачам диагностировать заболевания и добиваться успехов в их лечении. Химические анализы используют также для оценки степени загрязнения окружающей

среды и для определения питательной ценности продуктов питания. Поскольку с подходами аналитической химии к анализу знакомы далеко не все, следует сказать несколько слов о терминологии. Термин *селективный* означает реакцию с несколькими веществами, термин *специфичный* означает реакцию с одним веществом. Термины *анализировать* и *определять* неравнозначны. Пробу (объект) анализируют на содержание в ней одного или нескольких компонентов (*аналитов*), а процесс измерения содержания аналита называется *определением*.

Методы *скринингового* исследования содержания определенных элементов в медицине не разработаны; список элементов для анализа определяют в зависимости от клинических проявлений. В Приложении приведены таблицы важнейших заболеваний, синдромов, признаков дефицита и избытка *эссенциальных* (= жизненно необходимых) микроэлементов по А.П. Авцыну и др. (1991). Очень часто многоэлементный анализ используют в судебной медицине при выяснении причин острых и хронических отравлений. Важен такой анализ и при диагностике и лечении профессиональных болезней, вызванных хроническим воздействием на организм тяжелых металлов (как производственного, так и экологического происхождения).

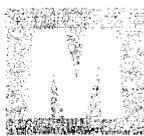
Для профилактической медицины в целом, и особенно — для санитарных врачей очень важны данные о качественном и количественном составе загрязнений среды и вредных примесей в продовольственном сырье и пищевых продуктах, позволяющие разрабатывать соответствующие законодательные и организационные мероприятия. Единственный надежный способ их получения — анализ состава воздуха, воды, почвы и других объектов среды, продовольственного сырья, пищевых продуктов. Данные анализа нельзя заменить изучением технической документации, поскольку при производстве нередко нарушения технологии и аварии, а взаимодействие загрязнителей в реальной среде может быть непредсказуемым, например, антагонистическим или, наоборот, синергическим.

Содержание этой части основано главным образом на материалах Р. Кельнер и др. (2004), Q.J. Lawrence (2000), М. Томпсон и Д.Н. Уолш (1988), Э.Г. Чудинова (1990), Г. Кристиан (2009), К. Хиггинс (2010).



# ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЙ СПЕКТР И АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

## 6.1. Краткий обзор методов анализа элементов



етодов анализа разных объектов на содержание отдельных элементов несколько, но наиболее широко в настоящее время используют спектральные методы. Они основаны на использовании разных частей электромагнитного спектра (табл. 72, 73).

Принципиальная схема всех спектрометров одипакова (Хаускрофт, Констебл, 2002) (рис. 68).

Наиболее доступны атомно-абсорбционная (ААС) и люминесцентная спектроскопия, пламенная фотометрия, спектрофотометрия в инфракрасной (ИК), видимой и ультрафиолетовой (УФ) областях спектра, колориметрия, рентгено-флуоресцентная спектроскопия (РФС), реже применяют спектрополяризацию. Недостатки этих оптических методов анализа (пламенной фотометрии, атомно-абсорбционной спектрометрии, спектрофотометрии): низкая чувствительность, трудоемкость исследования, необходимость сложной пробоподготовки, низкая производительность.

Многоэлементные методы: нейтронно-активационный — очень дорог и трудоемок, полярографический — требует большого объема и полной минерализации пробы, капиллярный электрофорез и ионная хроматография — основаны на других принципах анализа и, следовательно, требуют специальной подготовки аналитика.

По производительности и точности анализа (пределу обнаружения, чувствительности и воспроизводимости) ни один из перечисленных методов не может сравниться с индуктивно-связанной атомно-эмиссионной спектрометрией на

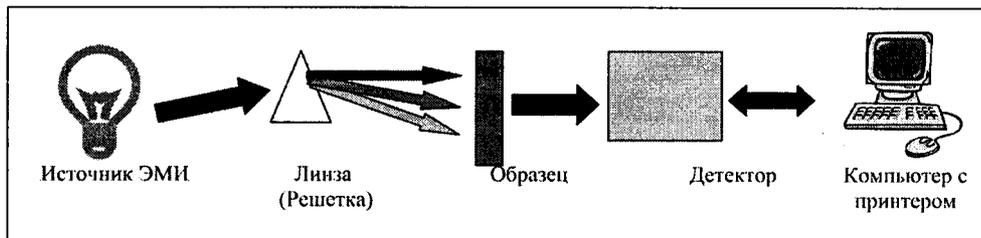


Рис. 68. Принципиальная схема спектрометров электромагнитного излучения (ЭМИ)

аргоновой плазме (ИСП-спектрометрия) — оптико-эмиссионной спектроскопии (ICP-OES), или атомно-эмиссионной спектроскопии (ICP-AES), появившейся в 70-х годах, и с индуктивно-связанной масс-спектрометрией (ИСП-МС = ICP-MS), или высокочастотной плазменной масс-спектрометрией, появившейся в 1983 г. (Mellon et al., 2000).

В настоящее время оптическую эмиссионную спектрометрию на аргоновой плазме в медицине применять не рекомендуется, поскольку при анализе возникает множество мешающих эффектов: спектральных помех («эффект матрицы») и перекрытия спектральных линий некоторых важных элементов. Эти помехи приводят к необходимости калибровать прибор индивидуально для анализа каждого объекта, что требует привлечения высококвалифицированного аналитика. Кроме того, требуется сравнительно большой объем пробы, поскольку максимальная чувствительность этого метода не превышает  $10^{-8}$  г.

Наиболее распространенным методом многоэлементного анализа в настоящее время стала ИСП-МС. Чувствительность этого метода для большинства элементов почти достигает теоретического предела чувствительности аналитических методов ( $10^{-14}$  г). Это позволяет резко сократить объем пробы и процесс пробоподготовки — для определения почти всех элементов таблицы Менделеева, в том числе их изотопов, достаточно 0,1 мл капли крови. Этот метод рекомендован для проведения многоэлементных анализов в медицине Центром по контролю и профилактике заболеваний в Атланте, США (CDC).

## 6.2. Аргоновая плазма

Для прямого анализа твердых проб используют в основном искру и дугу. Исторически первым источником плазмы была вольтова дуга. Она представляет собой устойчивый электрический разряд с высокой плотностью тока и низким

Таблица 72

## Электромагнитный (ЭМ) спектр и аналитические методы его изучения

Частота ( $\nu$ ) Гц	Волновое число ( $\nu^{-1}$ ) /Длина волны ( $\lambda$ ) м	Энергия (E) кДж/моль	Тип излучения	Прибор
$10^{21}$	$10^{11}/10^{-13}$	$10^9$	<i><math>\gamma</math>-Излучение</i>	Мессбауэровский ( $\gamma$ -резонансный) спектрометр Фотоэлектронный спектрометр (ФЭС)
$10^{20}$	$10^{10}/10^{-12}$	$10^8$		
$10^{19}$	$10^9/10^{-11}$	$10^7$		
$10^{18}$	$10^8/10^{-10}$	$10^6$	<i>Рентгеновские лучи</i>	Рентгено-флуоресцентный спектрометр (РФС)
$10^{17}$	$10^7/10^{-9}$	$10^5$		
$10^{16}$	$10^6/10^{-8}$	$10^4$	<i>Вакуумный ультрафиолет Ультрафиолет (УФ)</i>	100–200 нм – вакуумный УФ-спектрофотометр
$10^{15}$	$10^5/10^{-7}$	$10^3$		
$10^{14}$	$10^4/10^{-6}$ $10^3/10^{-5}$	$10^2$ $10$	<i>Видимый свет (400–750 нм)</i>	200–900 нм – вид/УФ-спектрофотометр
$10^{13}$	$10^2/10^{-4}$	$1$	<i>Ближняя инфракрасная область (ИК)</i>	ИК-спектрофотометр (ИКСФ) Рамановский комбинационного рассеяния, КР) спектрометр
$10^{12}$	$10/10^{-3}$	$10^{-1}$	<i>Дальняя ИК область</i>	Дальний ИК-спектрометр
$10^{11}$				
$10^{10}$	$1/10^{-2}$	$10^{-2}$	<i>Микроволновая</i>	Микроволновый спектрометр
$10^9$	$10^{-1}/10^{-1}$	$10^{-3}$		
$10^8$	$10^{-2}/1$	$10^{-4}$		
$10^7$	$10^{-3}/10$	$10^{-5}$		
$10^6$	$10^{-4}/10^2$	$10^{-6}$		
$10^5$	$10^{-5}/10^3$	$10^{-7}$	<i>Радиоволновая</i>	Спектроскоп электронного парамагнитного (спинового) резонанса (ЭПР)  Спектроскоп ядерного магнитного резонанса (ЯМР)
$10^4$	$10^{-6}/10^4$	$10^{-8}$		
$10^3$	$10^{-7}/10^5$	$10^{-9}$		
$10^2$				

**Примечание:**

Все параметры ЭМ спектра связаны между собой:

1. Волновое число ( $\nu^{-1}$ ) («обратный сантиметр») =  $1/(\text{Длина волны } \lambda \text{ в м})$ ;  $1/\lambda = \nu/c$ , где  $\lambda$  – длина волны в м,  $\nu$  – частота в Гц,  $c$  – скорость света ( $3 \times 10^8$  м/с).
2. Энергия 1 моля фотонов  $E = N_A h \nu$ , где  $E$  – энергия в кДж/моль,  $N_A$  – число Авогадро,  $\nu$  – частота в Гц,  $h$  – постоянная Планка ( $= 6,26 \times 10^{-34}$  Дж/моль).
3. Видимый свет: 400–750 нм – фиолетовый, синий, голубой, зеленый, желтый, оранжевый, красный.

Таблица 73

## Некоторые спектроскопические методы исследования

Название метода	Примечания
Мессбауэровская ( $\gamma$ -резонансная) спектроскопия	Поглощение $\gamma$ -излучения некоторыми ядрами ( $^{57}\text{Fe}$ , $^{197}\text{Au}$ ) позволяет определить химическое окружение атомов, в том числе степень окисления
Фотоэлектронная спектроскопия (ФЭС)	Спектроскопия поглощения при изучении энергетических состояний заполненных атомных и молекулярных орбиталей
Электронная спектроскопия (вид/УФ-спектроскопия)	Спектроскопию поглощения (100–200 нм – вакуумный УФ, 200–800 нм – ближний УФ и видимую область спектра) используют для исследования переходов электронов между энергетическими уровнями в атомах и молекулах
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Применяют для элементного анализа, наблюдения спектров поглощения атомов в газовой фазе
Флуоресцентная спектроскопия	Используют для исследования флуоресцирующих, фосфоресцирующих и люминесцирующих веществ. Флуоресценция – испускание некоторыми веществами света с большей длиной волны, чем поглощенное УФ или видимое излучение
Инфракрасная (ИК)-спектроскопия	Вариант колебательной спектроскопии в интервале 200–4000 $\text{см}^{-1}$ . Используют для идентификации веществ
Дальняя ИК-спектроскопия	ИК-спектроскопия в области волновых чисел менее 200 $\text{см}^{-1}$
Рамановская (комбинационного рассеяния, КР) спектроскопия	Вариант колебательной спектроскопии, отличающийся от ИК-спектроскопии тем, что активизируют также некоторые неактивные колебания
Микроволновая спектроскопия	Спектроскопия поглощения для исследования вращательных спектров молекул
Спектроскопия электронного парамагнитного (спинового) резонанса (ЭПР)	Используют для исследования веществ с одним или несколькими неспаренными электронами
Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР)	Поглощение или испускание радиочастотного излучения для исследования состояния ядерных спинов при выявлении молекулярных структур и изучении динамического поведения веществ в растворах и твердой фазе

Примечание:

1. Электронная, рентгеновская и нейтронная дифракция, а также масс-спектрометрия не относятся к спектроскопическим методам.
2. УФ-спектроскопию часто используют для определения концентрации растворов в соответствии с законом Ламберта-Бэра: количество световой энергии, поглощенной раствором, пропорционально концентрации растворенного вещества и длине пути света в этом веществе. Используется длина волны из области спектра, которую данное вещество поглощает наиболее сильно.

напряжением горения между двумя или более электродами. В дуге средней силы тока напряжение на электродном промежутке достигает 50 В, а сила тока — 30 А. Чаще всего в качестве электродов используют дешевый графит, обладающий отличными электропроводностью и термической устойчивостью (а также относительно высокой химической). Поскольку металл во время разряда плавится и образует *глобулы*, дугу часто называют *глобулярной*.

В России в середине прошлого века представителем этого класса приборов был кварцевый спектрограф. Однако в нем сложно было стабилизировать условия возбуждения, поэтому в настоящее время этот источник практически не применяют.

Искра представляет собой перемежающийся, пульсирующий электрический разряд высокого напряжения и относительно низкой или средней силы тока между, минимум, двумя электродами. Один электрод представляет собой проводящую пробу, а второй — противоэлектрод, обычно из вольфрама. Искра отличается от дуги длительностью разряда: у искрового источника она составляет несколько микросекунд. Для наполнения искровой установки вместо воздуха часто используют аргон, который прозрачен для УФ-излучения и не реагирует с электродами (рис. 69). В настоящее время приборы с дуговым и искровым источником используют при специальных анализах, например, в металлургии.

В современной атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС) в качестве источника излучения чаще всего применяют *пламена* и *плазму*. Оба эти источника подходят главным образом для анализа растворов.

Пламена являются старейшим источником излучения в АЭС. Их получают с помощью экзотермической реакции между горючим газом (ацетилен, пропан) и газом-окислителем (закись азота  $N_2O$ , кислород  $O_2$ , воздух). Температура пламен может достигать 3300 К в смеси ацетилен-кислород, с воздухом она не превышает 2500 К. Смесь пропан-воздух обеспечивает температуру 2200 К. Спектрометрию пламен используют, как правило, в качестве дешевого метода определения элементов 1 и 2 групп.

В настоящее время эмиссионную спектрометрию пламен повсеместно заменили пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией (ААС). Замена источника возбуждения графитовой печью (*электротермическое возбуждение*) вместо пламен (ГП-ААС) значительно увеличила чувствительность исследования, уступающего по этому показателю только ИСП-МС, и привела к его широкому распространению. Приборы для ААС относительно дешевы и выпускаются многими компаниями. Ежегодно в мире продают около 4 тысяч приборов для ААС.

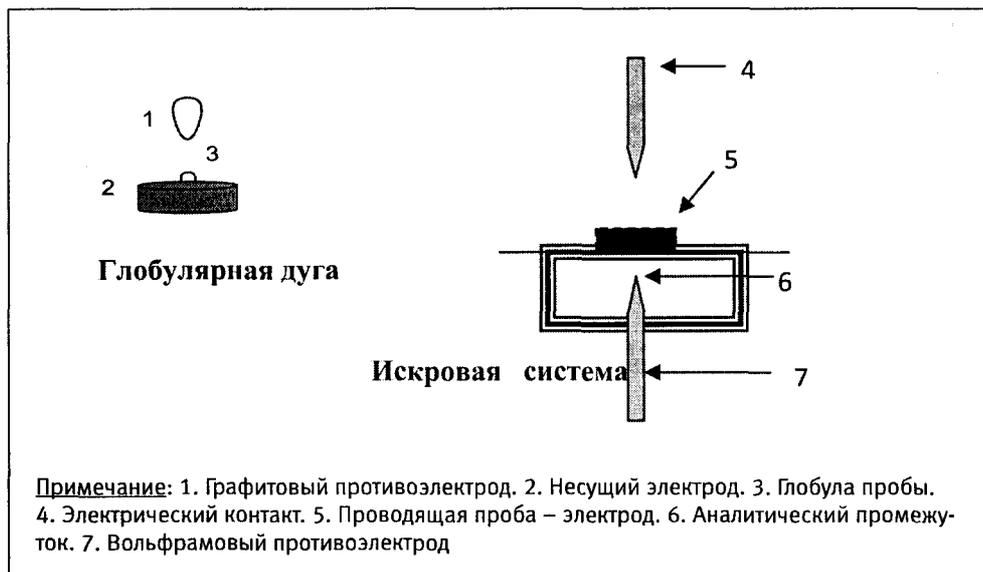


Рис. 69. Схемы глобулярной дуги и искровой системы

Плазма — это ионизированный нейтральный (то есть состоящий из одинакового числа положительных частиц — ионов и отрицательных — электронов) газ. Обычно плазму получают из инертного газа. В отличие от пламен, для получения плазмы и ее поддержания в стабильном состоянии необходим подвод энергии извне в виде электрического поля. Часть этой энергии плазма передает пробе, вызывая ее атомизацию и возбуждение.

В зависимости от типа электрического поля различают 3 вида плазмы:

- плазма постоянного тока (ППТ), образуемая постоянным потенциалом на электродах;
- индуктивно-связанная плазма (ИСП), образуемая высокочастотным полем в катушке;
- микроволновая плазма (МП), образуемая микроволновым полем, наложенным на кювету.

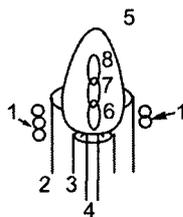
Наиболее широко используют ИСП (ICP). Возбуждение в приборах ИСП вызывает высокочастотный индукционный разряд в аргоне при атмосферном давлении, поэтому плазма образуется и поддерживается с очень устойчивыми параметрами. Мощность генератора для работы с аргонной плазмой небольшая, порядка 0,8–1,50 кВт. Более мощные генераторы (до 10 кВт) используют в приборах, где, кроме аргона, применяют другие молекулярные газы (чаще всего азот), однако аналитических преимуществ повышение мощности генератора не дает, а стоимость прибора значительно увеличивает.

Обычно для получения ВЧ-поля в индукционной катушке применяют частоту 27,12 МГц. Сравнительно многие приборы также оборудуют более компактными генераторами на частоте 40–50 МГц. Но увеличение частоты работы генератора не приводит к повышению точности анализа. Важна стабильность плазмы, которая поддерживается независимо от частоты. В приборах ИСП электродов, которые во всех других типах приборов загрязняют плазму, нет.

Плазмообразующим газом в подавляющем большинстве случаев служит дешевый благородный газ аргон. Можно использовать также гелий, образующий плазму с более высокой температурой, однако он значительно дороже, поэтому в настоящее время от его применения практически отказались. Как любой благородный газ, аргон является химически инертным одноатомным простым веществом с высоким потенциалом ионизации (15,76 эВ). Поэтому: 1. он испускает простой спектр в отличие от пламен, образующих молекулярные спектры; 2. плазма возбуждает и ионизирует большинство элементов таблицы Менделеева; 3. устойчивых соединений между аргоном и остальными элементами не образуется. Однако некоторые неустойчивые молекулярные возбужденные или ионизированные соединения в плазме все же образуются, поэтому получаемые результаты приходится корректировать.

Для образования плазмы в современной аппаратуре используют специальную горелку из термостойкого и прозрачного кварца, плазма в которой имеет форму факела. Такая форма обеспечивает электрическую изоляцию между плазмой и катушкой, а также ограничивает и стабилизирует плазму для ввода пробы. Благодаря природе ВЧ-поля и результирующему скин-эффекту энергия ВЧ-генератора выделяется главным образом во внешней части плазмы. Вдоль оси факела образуется зона, в которой вязкость плазмы ниже (центральный канал), и в нее вводят пробу. Горелка состоит из трех концентрических трубок: внешней — для ограничения и изоляции плазмы, средней — для ускорения движения плазмообразующего газа, вводимого между средней и внешней трубками, и инжекторной — для ввода пробы (рис. 70).

Образуемая индукционная аргоновая плазма имеет температуру порядка 6–10 000 К. Когда в нее подают раствор аналита, растворитель практически мгновенно испаряется, а атомы присутствующих в растворе элементов ионизируются и возбуждаются. Возбужденные атомы и ионы образуют излучение, измеряемое после развертки спектра с помощью решеток в приборах разных фирм разными способами.



**Примечание:** 1 – индукционная катушка, 2 – внешняя трубка, 3 – средняя трубка, 4 – инжекторная трубка, 5 – плазма, 6 – зона атомизации, 7 – зона эмиссии атомных линий, 8 – зона эмиссии ионных линий. Плазмообразующий (внешний) газ вводят между внешней и средней трубками, дополнительный (вспомогательный) газ – между средней и инжекторной трубками, газ-носитель – через инжекторную трубку.

Рис. 70. Горелка и факел ИСП

Прежде в приборах для ИСП-ОЭС применяли фотоумножители (ФЭУ), но в последние годы чаще используют твердотельные детекторы — диодные матрицы и линейки (*панорамные детекторы*). Последние позволяют анализировать главные линии данного элемента одновременно. Это повышает помехоустойчивость анализа, увеличивая возможность выбора линий и снижая матричные эффекты. Приборы для ИСП-ОЭС использовали в медицине полтора десятка лет, однако в последние годы их по всему миру заменяют на приборы ИСП-МС, обеспечивающие на 4–6 порядков более высокие чувствительность и точность.

Некоторое распространение получили приборы, в которых источником возбуждения является *тлеющий разряд*. Их довольно широко используют для анализа токопроводящих проб. В некоторых случаях этот источник устанавливают в паре с индукционной аргоновой плазмой. Появились разработки, позволяющие анализировать и непроводящие пробы. Их переводят в аэрозоль, который подают в ячейку полого катода, где и происходит возбуждение тлеющим разрядом. Приборы с *лазерным* источником возбуждения не получили широкого распространения, поскольку в них не удается решить проблемы стабилизации.

Строго говоря, масс-спектрометрия не относится к спектральным методам, поскольку не использует электромагнитный спектр, а определяет массы разделенных частиц в магнитном поле прибора.

### 6.3. Высокочастотная плазменная масс-спектрометрия (индуктивно-связанная плазменная масс-спектрометрия — ИСП-МС, ICP-MS)

Соединение плазменного источника возбуждения с квадрупольным масс-спектрометром обеспечило недостижимые прежде производительность и точность элементного анализа. Линейный диапазон увеличился до 9 порядков. Появилась возможность анализировать состав не только собственно элементов, но и их изотопов.

В масс-спектрометрии ионный источник обеспечивает поток ионов в газовой фазе, разделяемых на ионы с различными значениями соотношения масса : заряд ( $m/z$ ). Соответственно, масс-спектрометром (MS) называют устройство, разделяющее поток ионов в газовой фазе по отношению  $m/z$ . Приборы для ИСП-МС можно использовать для анализа любых веществ, как при органическом, так и при неорганическом анализе. Различают такие приборы только по рабочим диапазонам масс.

В неорганическом анализе этот диапазон начинается с низких молекулярных масс (ниже 10 а.е.м.) и не превышает 300 а.е.м. Наиболее широко при этом виде анализа используют квадрупольные масс-фильтры, реже и только для анализа поверхности и локального микроанализа — масс-спектрометрию вторичных ионов (МСВИ). При органическом анализе используют также другие анализаторы (времяпролетный, магнитный секторный, квадрупольную ионную ловушку, циклотронно-резонансный) с рабочим диапазоном до нескольких тысяч а.е.м. Описание этих анализаторов можно найти в специальной литературе.

Современный масс-спектрометр для элементного анализа представляет собой очень сложный прибор, соединенный с компьютером. Он состоит из 5 узлов (систем):

1. ввода пробы,
2. ионизации аналита,
3. разделения ионов по массам (зарядам),
4. детектирования ионов
5. обработки данных (рис. 71).

Анализ проходит в условиях высокого вакуума (системы 2–4 выделены рамкой).

Образец вводят в ионный источник, образовавшиеся ионы разделяются в *масс-фильтре* соответственно отношениям массы к заряду. Ионы определяют в *динодном* детекторе с коэффициентом усиления порядка  $10^6$ . Усилен-

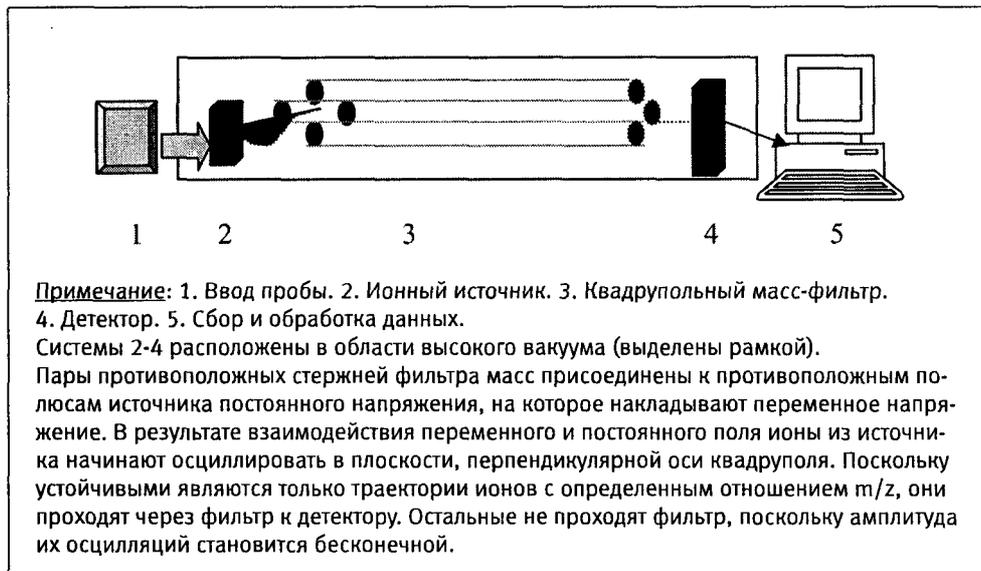


Рис. 71. Схема квадрупольного масс-спектрометра

ный в детекторе ток оцифровывается и обрабатывается мощной компьютерной системой.

Отметим некоторые критические точки приборов ИСП-МС. Основное — ИСП работает при атмосферном давлении и высокой температуре, тогда как МС требует условий высокого вакуума и комнатной температуры. Для уменьшения давления и температуры необходим интерфейс из двух конусов: *пробоотборника* и *скиммера*. Давление между ними снижают форвакуумным насосом. Значительная расходимость ионного пучка за скиммером требует использования ионной оптики. Высокий вакуум в ионной оптике и квадрупольном фильтре масс создают с помощью турбомолекулярных насосов. Даже из этого беглого описания видно, что приборы для ИСП-МС конструктивно сложны и потому дороги.

Несмотря на уникальные возможности приборов ИСП-МС, на результаты анализа в них могут отрицательно влиять помехи, зависящие от свойств определяемых изотопов, используемых стандартов и полиатомных артефактов матричных эффектов. Существуют методы коррекции трех видов помех.

Первый вид помех — *изобарные* наложения, при которых определяемый изотоп совпадает по параметрам с изобарным ионом (табл. 74). Такой вид наложений легко корректируется автоматически с помощью программного обеспечения, а точные коэффициенты коррекции определяют экспериментально.

Таблица 74

## Примеры изобарных наложений

Определяемый изотоп	Изобарный ион
$^{74}\text{Ge}$	$^{74}\text{Se}$
$^{82}\text{Se}$	$^{82}\text{Kr}$
$^{114}\text{Cd}$	$^{114}\text{Sn}$
$^{120}\text{Sn}$	$^{120}\text{Te}$
$^{138}\text{Ba}$	$^{138}\text{La}, ^{138}\text{Ce}$

Второй вид помех — *транспортные* помехи, связанные с различиями вязкости и поверхностного натяжения градуировочных стандартов и образцов. От вязкости растворов зависит эффективность распыления, влияющая на сигнал анализируемого изотопа. Эту помеху удаляют с помощью разбавления и выравнивания кислотного фона образцов, холостых проб и стандартов.

Третий вид помех — *полиатомные* наложения, возникающих при образовании присутствующими в образцах или воздухе веществами полиатомных ионов с массой, равной массе анализируемых изотопов, что увеличивает их сигнал. Этот вид помех устраняют с помощью специальных процедур (табл. 75). Наибольшие трудности вызывает определение изотопов Si, загрязненных ионами  $\text{MN}^+$  и  $\text{CO}^+$ , и ряда других (*Al, Cr, As, V*).

Для ликвидации помех от полиатомных наложений создан прибор с прямой реакционной системой (ИСП-МС-ПРС = ICP-MS-DRC), в котором наряду с «холодной» плазмой (5000 К) используют «горячую» плазму с температурой более 6500 К — для определения  $^{40}\text{Ca}$ ,  $^{40}\text{K}$ ,  $^{56}\text{Fe}$ . Кроме того, в этот прибор встроены дополнительный квадруполь — ячейка прямой реакционной системы (ПРС). Наложения устраняют путем их избирательного разрушения молекулами нейтрального и/или реакционного газа, впрыскиваемого в эту ячейку (рис. 72).

Ячейку ПРС помещают между ионной оптикой и квадруполем масс-анализатора. Дополнительный квадруполь этой ячейки удаляет все полиатомные ионы, образовавшиеся от взаимодействия компонентов матрицы и плазменных газов, оставляя только анализируемые ионы. Впрыскивание в ячейку какого-либо из газов, например,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{He}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NO}_2$  и др. приводит к химической реакции этого газа с полиатомными ионами, которые восстанавливаются, разрушаются и тем самым удаляются из потока ионов до его попадания в аналитический квадруполь масс-анализатора.

При работе любого ИСП-МС прибора обычно используют обзорный режим (*total*), при котором определяют все изотопы во всем диапазоне масс. Иногда интересующие исследователя изотопы определяют более точной

Примеры часто встречающихся полиатомных наложений

Изотоп	Относительная распространенность изотопа, %	Мешающий ион	Источник помех
$^{28}\text{Si}^+$	92,2	$^{12}\text{C}^{16}\text{O}^+$	Углерод органической матрицы
$^{32}\text{S}^+$	95,0	$^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	Вода
$^{34}\text{S}^+$	4,2	$^{16}\text{O}^{18}\text{O}$	Вода
$^{39}\text{K}^+$	93,3	$^{38}\text{ArH}^+$	Аргон плазмы, вода
$^{40}\text{Ca}^+$	96,9	$^{40}\text{Ar}^+$	Аргон плазмы
$^{44}\text{Ca}^+$	2,0	$^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	Углерод органической матрицы
$^{48}\text{Ti}^+$	73,8	$^{32}\text{S}^{16}\text{O}^+$	Сера органической матрицы
$^{51}\text{V}^+$	99,7	$^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^+$	Хлориды матрицы, $\text{HCl}$ растворителя
$^{52}\text{Cr}^+$	83,8	$^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}^+$	Аргон плазмы, углерод матрицы
$^{55}\text{Mn}^+$	100	$^{40}\text{Ar}^{15}\text{N}^+$	Аргон плазмы, азот воздуха
$^{56}\text{Fe}^+$	91,7	$^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$	Аргон плазмы, вода
$^{64}\text{Zn}^+$	48,6	$^{32}\text{S}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$ $^{32}\text{S}^{32}\text{S}^+$	Сера органической матрицы
$^{75}\text{As}^+$	100,0	$^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$	Хлориды матрицы, $\text{HCl}$ растворителя
$^{80}\text{Se}^+$	49,6	$^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}^+$	Аргон плазмы



Рис. 72. Схема прибора ИСП-МС с прямой реакционной системой (ПРС).

программой (*quant*). Все параметры анализа сохраняют в компьютере, и их можно восстановить в любое заданное время.

## 6.4. Особенности пробоподготовки для многоэлементного анализа

### Общие положения

Обязательным условием проведения анализа с помощью ИСП-спектрометра является пробоподготовка, занимающая в среднем около 80% времени всего

анализа. Методика пробоподготовки определяется способом ввода пробы в имеющийся прибор. Основной способ — это ввод жидких проб в виде аэрозоля. Имеются также системы для ввода газообразных и твердых проб, процедуры пробоподготовки для которых отличаются от процедур для жидких проб.

Обычно пробоподготовку для систем ввода жидких проб проводят по следующей схеме: разбавление или концентрирование, солиubilзация, экстракция кислотная и растворителями (часто — после комплексообразования), фильтрация, центрифугирование, ионообмен, окисление, отгонка, минерализация (озоление). Практически любая из этих процедур вносит в результат анализа погрешности, оценить которые можно только теоретически и с низкой точностью. Ошибка, вносимая при взятии пробы и при пробоподготовке, намного (до трех порядков) превышает ошибку метода анализа. К сожалению, это часто упускают из вида.

Практически при любом методе анализа мы определяем состав веществ, получившихся в результате пробоподготовки, а не содержащихся в исходной пробе. От преданалитических процедур, применяемых в данной лаборатории, зависит возможность сопоставлять полученные в ней данные с результатами других лабораторий; обычно такие данные можно сравнивать с большой осторожностью.

Особенностью оптических ИСП-ОЭС является то, что линии спектров многих элементов частично перекрываются, причем эти помехи возрастают с увеличением числа элементов с такими спектрами. Помехи вызывают такие широко распространенные элементы, как *C, Al, Cu, Fe, Mg, Zn*. Главным образом именно их количественное содержание и соотношение в разных объектах приводят к матричным эффектам, о которых сказано выше. Несмотря на всевозможные приемы учета и минимизации этих эффектов в матобеспечении (поправки на интерференцию), избавиться от них полностью не удается. В итоге правильность результатов анализа во многом зависит от профессионализма аналитиков.

Особенно большое влияние на результат анализа оказывает углерод, независимо от того, присутствует ли он в пробе в составе органических или неорганических молекул. Спектр углерода имеет линии почти во всех аналитических областях спектров других элементов, что вызывает необходимость избавляться от него в процессе пробоподготовки путем озоления (минерализации) пробы. Одновременно эта процедура играет основную роль в процессе концентрирования микроэлементов в органических объектах.

На озоление приходится львиная доля ошибок анализа. В процессе минерализации необходимо не только избавиться от углерода, но и минимизировать

в пробе изменения содержания элементов, связанные с их летучестью и загрязнением. Безупречно достичь обеих этих целей почти невозможно.

### Озоление

Известны два метода озоления: *сухое и мокрое*.

Сухое озоление проводить довольно просто, оборудование для него (муфельные печи) несложное, недефицитное, относительно дешевое и весьма производительное. Однако применение его может сопровождаться серьезными ошибками вследствие улетучивания элементов, их адсорбции на тиглях и загрязнения пробы материалом тигля, материалом печи, пылью из воздуха лаборатории. Тем не менее, при условии жесткой стандартизации всех манипуляций этим методом пользоваться можно. Невозможно проводить анализ только галогенов, *Hg, As, Cs, Ga, и Rb*, которые в этих условиях теряются. Анализ щелочных металлов, *As, Bi, In, P, S, Se, Sn, Tl* во избежание их потери проводят только при стандартных продолжительности и температуре озоления. Немаловажное значение имеют также особенности материала сжигаемого образца — матрицы. От соотношения элементов и от того, в какой химической связи они находятся с другими элементами в каждой матрице, зависит степень их потери.

При сухом озолении происходит также потеря (в несколько меньшей степени) высоколетучих элементов — *B, Ca, Cd, Ge, Pb, Sb, Te, Ti, Zn*. Теряется некоторое количество элементов средней летучести (*Ag, Al, Au, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Si, V*). Летучесть остальных элементов низкая. Время озоления для разных элементов очень различно, поэтому стандартизацию этой процедуры для всех провести невозможно.

В настоящее время от сухого озоления, ввиду вышеизложенного, практически отказались. Ошибки, вносимые этим методом пробоподготовки, настолько снижают воспроизводимость и правильность анализа, что получаемые результаты всегда считают сомнительными.

Мокрая минерализация — это окислительное разложение пробы с использованием соответствующих реагентов. В качестве окислителей чаще всего используют  $HNO_3$ ,  $H_2O_2$ ,  $HClO_4$ , в качестве солиобилизаторов —  $H_2SO_4$ ,  $HCl$ ,  $NH_3$ , в качестве катализаторов —  $H_2SO_4$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Ag^+$ , иногда —  $Cu^{2+}$  и  $Se$ . Загрязнения происходят от реагентов, материалов сосудов, аппаратуры. Поэтому применять метод мокрой минерализации в открытых системах (в чашке или аналогичной посуде, закрываемой часовым стеклом) не рекомендуется.

При кислотном разложении матрицы в открытой системе также происходят неконтролируемые потери летучих элементов.

Удовлетворяет требованиям минерализация в колбах Кьельдаля и в сосудах с дефлегматором, однако производительность такого оборудования (даже автоматического) оставляет желать лучшего. Кроме того, на начальных стадиях процесса не исключены потери летучей элементоорганики. Процесс сжигания можно ускорять, добавляя в колбы время от времени концентрированные  $H_2O_2$  или  $HClO_4$ . Однако при обработке проб, содержащих масла и жиры, не исключен риск взрыва.

Удовлетворяет требованиям также метод минерализации в закрытой системе в микроволновых печах (Кингстон, Джесси, 1991), требующий, однако, довольно дорогого оборудования (*СВЧ-печей*), в том числе герметичных сосудов. Сочетание высокой нагревательной способности микроволновой энергии с преимуществами разложения в запаянных сосудах позволяет значительно ускорить и автоматизировать процедуры пробоподготовки, обычно весьма трудоемкие.

При использовании закрытых контейнеров безопасность работы повышается, поскольку в случае возникновения избыточного внутреннего давления завинчивающиеся крышки контейнеров сбрасывают газ. Закрытые сосуды также позволяют избежать неконтролируемых потерь следов элементов в виде летучих компонентов, присутствующих в образце или образующихся в процессе разложения. При использовании микроволновых печей теряемые при открытом мокром озолении *As, B, Cr, Hg, Sb, Se, Sn* остаются в растворе.

Еще одно преимущество микроволнового метода — снижение величины поправки контрольного опыта, а следовательно — предела обнаружения элементов при последующем анализе. Хотя летучие продукты из зоны реакции не удаляются, и поэтому органика никогда не окисляется полностью, среди методов пробоподготовки любых образцов для спектрохимического анализа этот метод минерализации в настоящее время признан основным. За очень короткое время разработано большое количество методик разложения клинических и биологических проб, образцов растительного происхождения, пищевых продуктов, геологических и металлургических объектов, нефтепродуктов, а также многих других веществ.

Значительно реже применяют систему ввода газообразных проб. Для этого существуют приспособления, переводящие ряд элементов (*As, Bi, Cu, Ge, Hg, P, Pb, Sb, Se, Si, Sn, Te*) в газовую фазу. Чаще всего получают производные в виде гидрида. Способов гидрирования несколько: боратом натрия, гидридом алюминия-лития, электрохимически. Обычно используют метод гидри-

рования с щелочным раствором  $NaBH_4$ , добавляемым к кислым растворам пробы. Получение гидридов увеличивает чувствительность анализа почти на порядок. Однако для разных элементов степень этого увеличения неодинакова, поэтому приходится проводить дополнительную калибровку и стандартизацию анализируемой матрицы. Для получения гидридов требуется дополнительное оборудование. Вопрос об использовании генератора гидридов решают индивидуально. При использовании приборов ИСП-МС такой генератор не требуется.

Используют также методы получения газообразных производных в виде галогенидов, карбониллов и т.п. Технически эти приспособления устроены довольно сложно, и стоят дорого. Не вдаваясь в подробности, отметим, что перед получением летучих производных проба должна быть соответствующим образом подготовлена, переведена в раствор, а следовательно, к этому процессу применимы все приведенные выше рассуждения об ошибках пробоподготовки. Кроме того, загрязнение усиливается на этапе генерации летучих производных.

Существует теоретическая возможность сократить пробоподготовку, вводя в аналитическую зону прибора твердую пробу непосредственно, например, в виде электроэрозионной суспензии. При прямом вводе потери элементов, при пробоподготовке почти неизбежные, исключены. Можно использовать специальные чашечки, куда помещают анализируемые образцы, предварительно высушенные и измельченные. Аэрозоль пробы можно получить также с помощью дуги, искровой или лазерной абляции, о чем говорилось выше. Недостатков у этого метода два: во-первых, требуются довольно сложные и дорогие приставки; во-вторых, сохраняется загрязнение вследствие интерференции разных элементов и влияния на результат анализа примесей углерода и макроэлементов.

Пробоподготовку образцов, содержащих много органики (биологических жидкостей, крови, мочи), проводят с индивидуальной коррекцией методик. Белки, содержащиеся в образцах, при прямом вводе оседают практически на всех материалах, с которыми соприкасаются, вместе со связанными с ними элементами. Частично уменьшить степень адгезии белоксодержащих жидкостей можно, применяя трубки и шланги, изготовленные из материалов со сверхскользящими покрытиями.

Несколько модернизировать этот процесс можно использованием УЗ-распылителя с термопневматической системой, обеспечивающей десольватацию. Несмотря на относительную дороговизну, этот метод позволяет анализировать водопроводную и природные воды без дополнительных

обработок, упариваний и т.п. Принцип его действия — концентрирование минеральной части пробы. В среднем чувствительность метода ICP-AES повышается при этом на порядок, но для разных элементов в разной степени. Кроме того, увеличивается «эффект матрицы» и завышается результат анализа элементов, содержащихся в заметных количествах. Поэтому вопрос об его использовании, как и в случае с генератором гидридов, приходится решать индивидуально.

Каждый аналитик при больших объемах рутинных анализов должен решить проблему минимизации стадий пробоподготовки и их параметров, не ухудшив при этом точность анализа. Проще всего пойти по пути скрупулезного соблюдения всех рекомендаций по выполнению анализа для данного объекта. Подробные стандартные описания процедур пробоподготовки и анализа — ГОСТы, прописи в методических руководствах, руководящие материалы различного рода ведомств, например, Агентства по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency — EPA) США — разработаны практически для всех материалов. Применение этих процедур может значительно увеличить трудоемкость работы, но полностью не исключает риска существенных погрешностей вследствие многостадийности процедур и не абсолютной чистоты реактивов. Кроме того, это увеличивает стоимость анализа. Однако если значительной предварительной работой по соблюдению правильности пренебречь, точность анализа может значительно снизиться.

## 6.5. Гибридные методы

Современные приборы позволяют проанализировать не только содержание, но и форму, в которой элемент содержится в пробах. Такую возможность обеспечивают гибридные приборы, соединяющие инструментальные методы разделения с многоэлементным (включая изотопы) анализом методом ИСП-МС-ПРС (Lobinski, Marczenko, 1996, 1997).

Методы анализа отдельных биолигандов существенно сложнее, поскольку перед проведением элементного анализа их нужно выделить из природных объектов и определить количественно. Разделение комплексов проводят, в зависимости от предпочтений аналитиков и технических возможностей, следующими методами: жидкостной хроматографией в разных модификациях (высокоэффективной ЖХ, гель-хроматографией, тонкослойной, на бумаге, ионообменной); капиллярно-зональным электрофорезом с носителем или без него, сверхкритической флюидной экстракцией, фракционированием

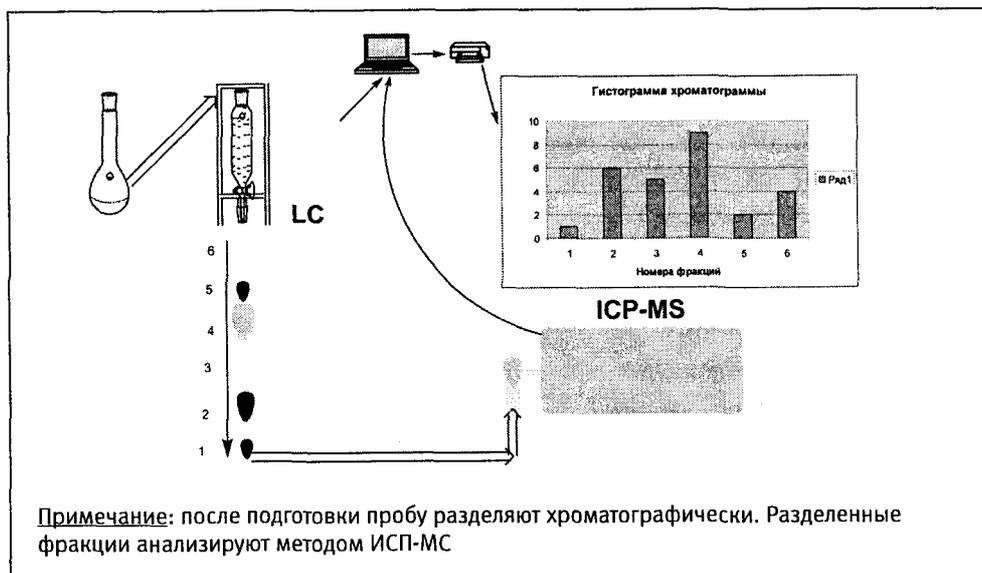


Рис. 73. Схема анализа гибридным методом

в поперечном поле. После выделения необходимых компонентов их идентифицируют соответствующими методами (ИСП-МС, ЯМР и пр.). При этом необходимо ответить на ряд вопросов, в частности, содержит ли выделенная фракция интересующий исследователя элемент, скольким модификациям биокомплексов принадлежит определяемый элемент; после чего выделить устойчивые комплексы и идентифицировать их (рис. 73).

Анализируемую пробу готовят для хроматографического разделения, затем исследуют на спектрометре; весь процесс анализа контролируют с помощью мощного компьютера.

## 6.6. Точность анализа и терминология

Под *точностью* понимают несколько параметров анализа: *чувствительность*, *предел обнаружения (ПО)*, *воспроизводимость*, *правильность*. Первые три параметра зависят в основном от модели прибора и от фирмы-производителя, последний — от искусства аналитика.

Чувствительность означает величину сигнала (имп/сек) для концентрации определяемого элемента, равной 1 мг/л (ppm). Иногда этот показатель дополняют величиной фонового сигнала, измеряемого также в имп/сек. Поскольку уровень фонового сигнала зависит от чистоты применяемых реактивов

и посуды, на этот параметр также опосредованно влияет качество работы аналитика.

Предел обнаружения (ПО)  $\rho$  считают по  $3s$  критерию для фонового сигнала и выражают в единицах концентрации, например,  $\rho_{pp}$  (мкг/мл % мг/л) или  $\rho_{pb}$  (мкг/л), а для И'П-МС — в  $\rho_{pt}$  (нг/л). Следовательно, на этом параметре также сказывается чистота реактивов и посуды.

Воспроизводимость выражают величиной относительного стандартного отклонения единичного измерения, рассчитанной для 10 повторных измерений. У современных приборов она составляет менее 0,03 при коэффициенте вариации в пределах 0,2%.

Параметры точности приборов закладывают на заводе-изготовителе, однако точность анализа определяется не только ими. Важнейший параметр точности — правильность анализа, то есть учет погрешностей, вносимых на этапах выбора, отбора, хранения образца, пробоподготовки, измерения. Эта погрешность может достигать сотен процентов. Конечно, точность анализа повышается при тщательном соблюдении всех процедур, но даже учет всех теоретически мыслимых влияний не позволяет получить коэффициент вариации ниже нескольких десятков процентов (табл. 76).

## 6.7. Методы повышения точности результатов анализа

Методов контроля и коррекции проведения предварительной фазы анализа (отбор образца, транспортировка в лабораторию, хранение, гомогенизация, концентрирование, получение проб в виде аликвоты) не разработано. Поэтому единственный способ минимизировать погрешность при этой фазе анализа — скрупулезно стандартизировать все манипуляции.

При аналитической фазе (обработка образца, измерение, статистическая оценка) возможностей повысить точность анализа значительно больше. Погрешности нередко учитывают с помощью так называемого *метода добавок*: добавления известных количеств определяемых элементов к пробе перед пробоподготовкой с последующей количественной оценкой результатов измерения и расчетом корректирующего коэффициента. Этот метод не обеспечивает абсолютной правильности результата, поскольку добавляемые элементы могут связываться другими, чем в анализируемых образцах, участками биологической матрицы. Кроме того, степень окисления вносимого элемента может быть другой, чем в матрице. Поэтому в итоге поведение добавляемых при пробоподготовке элементов может отличаться от такового в пробе.

Таблица 76

## Точность анализа

Параметр	Описание	Источник ошибок
<i>Чувствительность</i>	Сигнал (имп/сек) при концентрации определяемого элемента, равной 1 мг/л (ppm)	Конструктивные особенности прибора, чистота посуды и реактивов
<i>Предел обнаружения</i>	Рассчитывают по 3s критерию для фонового сигнала и выражают в единицах концентрации (для ИСП-МС — в ppt, т.е. нг/л)	То же
<i>Воспроизводимость</i>	Оценивают по величине относительного стандартного отклонения единичного измерения, рассчитанной для 10 повторных измерений	То же
<i>Правильность</i>	Исключение погрешностей, возникающих при процессах выбора образца, отбора, хранения, пробоподготовки, проведения измерений	Квалификация аналитика Использование качественных калибровочных стандартов и снятие ошибок от матричных интерференций при анализе

Несмотря на отмеченные недостатки, метод добавок позволяет достичь приемлемой точности анализа, поэтому, при невозможности применить стандарты перед серийными анализами любого объекта с новой матрицей следует использовать метод добавок. Точность получаемых результатов достигает первого знака после запятой.

Лучший способ снизить погрешности при аналитической фазе — использовать *эталон* материалов с точно установленным содержанием определяемых элементов, аналогичным анализируемому (стандартные образцы). Это позволит с достаточной точностью учесть все изменения состава элементов, возникшие при пробоподготовке. Недостаток этого метода — сложность получения и относительная дороговизна эталонов (рис. 74).

Таким образом, для получения приемлемой точности результатов многоэлементный анализ следует максимально стандартизировать при предварительной фазе, а при аналитической фазе применять эталоны.

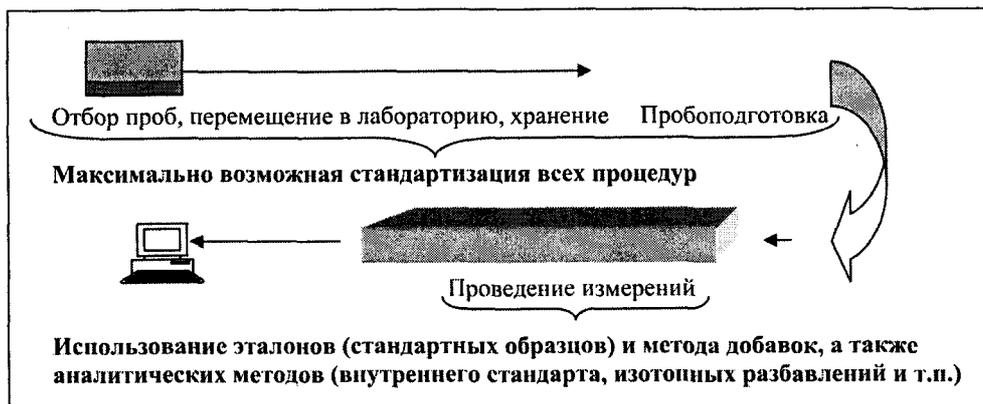


Рис. 74. Методы повышения точности результатов анализа

### Оценка репрезентативности анализа

Из сказанного вытекает необходимость оценивать репрезентативность многоэлементного анализа биологических объектов.

Чтобы избежать при выборе образца и отборе пробы значительных ошибок, эти процедуры следует максимально унифицировать и стандартизовать. Подчеркнем, что требование об унификации процесса получения пробы — отнюдь не абстрактное. Например, в зависимости от положения пациента (стоя или лежа) при взятии пробы крови состав микроэлементов изменяется почти на 15%. Необходимо учитывать различия у пациентов гематокрита, которое может изменять результат анализа еще примерно на 20% (Марри и др., 2004). В обоих случаях изменение состава МЭ зависит от неравномерности распределения элементов между клетками крови и плазмой. В положении пациента лежа кровь разжижается. Следует учитывать, что образцы тканей негомогенны, а при их негерметичном хранении перед пробоподготовкой из них довольно быстро теряется вода, и расчет на «сырую массу» будет вызывать значительную ошибку.

При анализе биологических тканей или жидкостей необходимо учитывать как гомеостаз живого организма, так и свойства анализируемых элементов в данной ткани. Поэтому результаты анализа обычно не удается интерпретировать однозначно. Через 72 часа после интоксикации металлсодержащим ядом механизм гомеостаза и активное выведения яда из организма приводит к практически полной его потере из крови. При этом анализ окажется достоверным лишь для некоторых металлов, образующих прочные связи с белками эритроцитов. Однако точность анализа в этом

случае очень низкая, поскольку реакция организма у разных пациентов неодинакова.

Исследование мочи можно использовать для определения причины острого отравления несколько дольше.

Обычно пробы поступают на пробоподготовку не сразу, и их некоторое время хранят в замороженном виде. Если период между получением пробы и анализом продолжителен, лучше всего хранить пробы перед дальнейшими процедурами в высушенном виде. Однако в процессе тепловой сушки почти полностью теряется *Hg* и значительно снижается содержание *As* и *Se*. Если необходимо проанализировать содержание двух последних элементов, то пробы можно высушить методом лиофилизации. Что касается *Hg*, для анализа содержания этого элемента необходима специальная процедура получения, хранения и анализа образца.

## 6.8. Другие физические методы, применяемые в БНХ

Огромное значение в БНХ имеют *рентгенокристаллографические* методы определения структуры белков с металлами, а также другие физические методы их характеристики. Заметное влияние на исследования оказывают также *математическое моделирование* этих структур и возможности Интернета.

*Рентгеноструктурный* анализ — наиболее распространенный метод определения структуры веществ. В основе метода лежит явление дифракции рентгеновских лучей на трехмерной кристаллической решетке. Он позволяет определять атомную структуру вещества, в том числе пространственную группу элементарной ячейки, ее размеры и форму, а также определить группу симметрии кристалла. Для анализа требуются специальные приборы — рентгеновские дифрактометры.

Рентгеновские лучи — настолько важное и интересное явление, что за их открытие и использование присуждено беспрецедентное число (13) Нобелевских премий по физике, химии и физиологии-медицине. Среди последних можно назвать премию 1962 г. за открытие структуры ДНК (Д. Уотсон, Ф. Крик, М. Уилкинс), премию 1964 г. за изучение структуры белков, пенициллина и витамина  $B_{12}$  (Д. Кроуфорд-Ходжкин), премию 1985 г. за определение пространственной конфигурации молекул (Х.А. Хауптман) и премию 2009 г. за исследование строения и работы рибосом (А.Е. Йонат, В. Рамакришнан, Д.В. Шостак).

*Ядерный магнитный резонанс* (ЯМР) — резонансное поглощение электромагнитной энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер. Отличие сигнала ЯМР от сигнала стандартного вещества позволяет определить «химический сдвиг», который обусловлен химическим строением вещества. Методики ЯМР позволяют определять химическое строение веществ, конформацию молекул, эффекты взаимного влияния и внутримолекулярные превращения.

За применение и использование ЯМР также присуждено несколько Нобелевских премий. Можно отметить премию по физике 1952 г. за развитие новых методов для точных ядерных магнитных измерений и связанные с этим открытия (Ф. Блох, Э.М. Пёрселл — отметим, что они получили эту премию за открытие, сделанное Е.К. Завойским еще в 1944 г.), премии по химии 1991 г. за вклад в развитие методологии ЯМР-спектроскопии высокого разрешения (Р. Эрнст) и 2002 г. за разработку применения ЯМР-спектроскопии для определения трёхмерной структуры биологических макромолекул в растворе (К. Вютрих), премию по физиологии-медицине 2003 г. за изобретение метода *магнитно-резонансной томографии* (П. Лотербур, П. Мэнсфилд).

*Электронный парамагнитный резонанс* (ЭПР) был открыт в 1944 г. Е.К. Завойским. Относится к методам радиоспектроскопии, частным случаем метода магнитного резонанса. ЭПР — это резонансное поглощение электромагнитной энергии волн длиной несколько см или мм веществами с парамагнитными частицами. Такими частицами могут быть атомы и молекулы, как правило, с неспаренными электронами (например, атомы  $N_2$ ,  $H_2$ , молекулы  $NO$ ), свободные радикалы (например,  $CH_3$ ) в газовых, жидких и твёрдых фазах, ионы переходных металлов с частично заполненными внутренними электронными оболочками. Парамагнитными частицами могут быть также центры окраски в кристаллах, примесные атомы (например, доноры в полупроводниках) и электроны проводимости в металлах и полупроводниках.

Метод ЭПР обеспечивает уникальную информацию о парамагнитных центрах. В результате его применения получают полную информацию о данном ионе в кристалле: его валентности, координации, локальной симметрии, гибридизации электронов, ориентирование осей кристаллического поля в месте расположения этого иона, полную характеристику поля и детальные сведения о химической связи. Метод позволяет определить концентрацию парамагнитных центров в областях кристалла с разной структурой. Спектр

ЭПР характеризует не только ион в кристалле, но и сам кристалл, так как каждый ион в каждом соединении имеет свои уникальные параметры.

Это свойство используют в методе спиновых меток и зондов, при котором в исследуемую систему вводят стабильный парамагнитный центр. В качестве такого парамагнитного центра, как правило, используют нитроксильный радикал. Нобелевских премий за открытие и использование ЭПР пока не присуждали.

*Вибрационная спектроскопия*, в частности, *инфракрасная* (ИК-спектроскопия) — один из разделов спектроскопии. Этот метод характеризуется применением спектров испускания, поглощения и отражения в ИК-области спектра. Поскольку в этой области расположено большинство колебательных и вращательных спектров молекул, интерес представляют ИК-спектры поглощения, возникающие при прохождении ИК-излучения через вещество. Они избирательны и происходят на частотах, совпадающих с некоторыми собственными частотами колебаний атомов в молекулах вещества и с частотами вращения целых молекул, а у кристаллов — с частотами колебаний кристаллической решётки. В этом случае интенсивность ИК-излучения на этих частотах резко падает — так образуются полосы поглощения. Изучение колебательно-вращательных и исключительно вращательных ИК-спектров позволяет определять структуру молекул, их химический состав, моменты инерции молекул, величины сил, действующих между атомами в молекуле, и т.п. Быстродействующие спектрометры позволяют получать спектры поглощения за доли секунды; их используют при изучении быстропротекающих химических реакций.

Спектроскопия *комбинационного рассеяния* света (или *рамановская* спектроскопия). Так называется рассеяние оптического излучения на молекулах вещества с изменением его частоты. В итоге в спектре рассеянного излучения появляются спектральные линии, которых не было в спектре возбуждающего света. Число и расположение новых спектральных линий определяется молекулярным строением вещества. Поэтому этот вид спектроскопии эффективен для химического анализа, изучения состава и строения молекул.

Фактически этот эффект (линии комбинационного рассеяния) обнаружили советские физики Г.С. Ландсберг и Л.И. Мандельштам за неделю до того, как его обнаружил С.В. Раман. При этом результат советских физиков был получен на кристаллах кварца и исландского шпата и оказался более чётким, чем у индийских ученых, работавших с жидкостями. Однако статья индийских учёных была опубликована раньше. Этот эффект был назван именем Рамана, ему присудили Нобелевскую премию по физике 1930 г. (Гинзбург, 1998).

*Фотоэлектронная (электронная) спектроскопия.* Это метод изучения строения вещества, основанный на изучении энергетических спектров электронов при фотоэлектронной эмиссии. По этому спектру определяют энергии связи электронов и их уровней в исследуемом веществе. В этом методе используют монохроматическое рентгеновское или ультрафиолетовое излучение с энергией фотонов от десятков тысяч до десятков эв. Метод требует наличия электронных спектрометров высокого разрешения. Он позволяет исследовать как внешние, так и внутренние электронные оболочки атомов и молекул, зависящих от типа химической связи, и распределение электронов в зоне проводимости.

*Электрохимия* изучает свойства растворов, расплавов или твердых электролитов, содержащих подвижные ионы, и явления, возникающие на границе двух фаз при переносе электронов и ионов. Электрохимические процессы играют важную роль в жизнедеятельности (окисление-восстановление, передача нервных импульсов). За изобретение и развитие *полярографического анализа* чешский учёный J. Heyrovsky получил Нобелевскую премию по химии 1959 г.

Существенное значение для бионеорганической химии имеет также *биоимитическое* моделирование и изучение структуры и функций металлосодержащих комплексов после замены одного металла другим.

## 6.9. Заключение

1. Наиболее чувствительным и производительным методом многоэлементного анализа в настоящее время является индуктивно-связанная масс-спектрометрия на аргоновой плазме с прямой реакционной системой (ИСП-МС-ПРС).
2. Чувствительность метода ИСП-МС-ПРС достигает  $10^{-14}$  г. Пробоподготовку проводят с помощью микроволновых печей, при этом эффекты матрицы или другие артефакты минимальны. Этот метод рекомендован как основной для элементного анализа в медицине Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC).
3. Точность анализа определяется несколькими параметрами. Чувствительность, предел обнаружения и воспроизводимость зависят главным образом от конструктивных особенностей модели прибора и его специфических характеристик, и в меньшей степени — от навыков аналитика, проводящего исследование. Правильность анализа зависит в основном от квалификации аналитика.

4. Для минимизации ошибок при взятии пробы, ее перемещении и хранении рекомендуется обеспечить полную стандартизацию всех процедур, чтобы исключить случайные ошибки, а в процессе проведения анализа рекомендуется использовать эталоны, либо, если это невозможно, применить метод добавок. Результаты оформляют в соответствии с протоколом, описанным в «Методических указаниях» (МУК 4.1.1483-03).

# **ВЫБОР ОБЪЕКТОВ И СПОСОБЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МНОГОЭЛЕМЕНТНЫХ АНАЛИЗОВ**

---

Многоэлементные анализы составляют очень важную часть тестирования состояния организма человека.

### **7.1. Цели проведения тестов**

---

Для доклинического выявления, диагностики, мониторинга и прогноза заболеваний, выбора правильной стратегии лечения большую значимость имеют результаты лабораторных анализов (Маршалл, 2000; табл. 77). Единственный метод оценки металл-лигандного гомеостаза (МЛГ) и выбора способов фармакологической коррекции его нарушений — это многоэлементный анализ.

Получаемые аналитические результаты представляют ценность только тогда, когда анализ проведен точно и правильно, соответствует клинической ситуации, а знаний врача достаточно для его правильной интерпретации. В первую очередь, важно правильно выбрать объект анализа.

### **7.2. Объекты анализа в медицине**

---

Основная проблема при работе с биологическими объектами — обеспечить их *репрезентативность*. Состав элементов крови, а особенно — мочи, постоянно меняется, причем если состав крови под влиянием механизмов гомеостаза стремится к постоянству, то состав мочи, наоборот, значительно изменяется

Таблица 77

## Цели проведения лабораторных анализов

Скрининг	Диагностика
Выявление болезни на доклинической стадии	Подтверждение или отклонение диагноза
Мониторинг	Оценка прогноза
Естественное течение заболевания или реакции на лечение	Информация о возможном исходе заболевания

в зависимости от образа жизни, питания, питьевого режима и привычек человека. Репрезентативность данных зависит от времени и сопутствующих условий получения проб. Чрезвычайно важны процедуры взятия проб и пробоподготовки, поскольку правильность их выполнения статистическими методами оценить невозможно.

Из таблицы 78 следует, что наиболее репрезентативными объектами исследования у человека являются *цельная кровь, плазма и биоптаты*. Применение остальных объектов ограниченное, поскольку они обеспечивают решение только более узких вопросов - например, выявления интоксикации неизвестным металлсодержащим ядом или подтверждения диагноза. В частности, при наличии клинических показаний суточное выделение с мочой более 115 мкг *Си* позволяет подтвердить диагноз болезни Вильсона-Коновалова. При анализе мочи, кала, молока, слез, пота можно диагностировать интоксикацию металлсодержащими ядами.

На *сроки* взятия проб биологических жидкостей жесткие ограничения накладывает гомеостаз. Как правило, после однократного поступления в здоровый организм металлсодержащего яда содержание микроэлементов в большинстве тканей нормализуется уже через 72 часа. Анализ после этого срока может быть положительным лишь при использовании гибридных методов с разделением фракций-мишеней и при условии, что константы устойчивости образовавшихся металл-лигандных комплексов достаточно велики.

Анализ *зубов и спермы*, соответственно, позволяет косвенно оценить причины остеомалации и нарушений в мочеполовой сфере у мужчин. В связи с тем, что *волосы и ногти* предлагают использовать в качестве объекта для получения элементограмм довольно часто, на этом объекте следует остановиться подробнее.

В состав волос и ногтей входят специфичные нерастворимые белки, так называемые *тяжелые кератины*. Они представляют собой внешние белки

Таблица 78

## Объекты исследования у человека

Объект	Состав	Показатели
Волосы и ногти	Белок $\alpha$ -кератин	Наружное загрязнение
Слюна	Гликопротеины (муцины), антитела и ферменты (амилаза, липаза), вода (99,5%), соли.	Смазывающее действие и начало процесса пищеварения
Моча	0,5 – 2 л (95% воды). Состав зависит от питания, массы тела, возраста, пола, образа жизни, состояния здоровья, температуры и влажности воздуха.	Баланс жидкости, распределение электролитов, органические компоненты
Биоптаты	Биохимические характеристики разных тканей различны.	Характеристика тканей
Цельная кровь	Жидкая соединительная ткань. Гематокрит у мужчин 40–52%, у женщин 36–48% Эритроциты (10–15%), у мужчин $4,5–6,5 \times 10^{12}/л$ , у женщин $3,9–5,6 \times 10^{12}/л$ , Лейкоциты у мужчин $3,7–9,5 \times 10^9/л$ , у женщин $3,9–11,1 \times 10^9/л$ , Тромбоциты – $150–400 \times 10^9/л$ Ретикулоциты + плазма.	Характеристика обмена веществ и ряда патологических состояний (анемия, лейкоз, эритроцитоз, воспаление, аллергия, дифференциальная диагностика заболеваний крови, оценка функций кроветворной и свёртывающей систем)
Плазма	Внутрисосудистая жидкость (водный раствор солей и метаболитов) + фибриноген.	Биохимические характеристики
Сыворотка	То же, но без фибриногена.	То же + продукты деградации факторов свёртывания
Безбелковый фильтрат	Водный раствор солей и низкомолекулярных метаболитов	Характеристика электролитного гомеостаза, обмен отдельных элементов.
Сперма, молоко, пот, слёзы	Водные растворы определенных веществ.	Характеристика отдельных физиологических и патологических процессов
Кости, зубы	Специализированный вид соединительной ткани (гидроксил - или карбонатапатит + коллагены и протеогликаны в составе дентина, эмали и зубного цемента).	Характеристика синтеза костной ткани, остеомаляции

(склеропротейны, цитокератины), богатые цистином, причем аминокислотный состав разных кератинов различается. Например, кератин кожи содержит 3–5% цистина, а кератин волос – 15% (рис. 75).

Полипептидные нити в кератине свернуты в правую  $\alpha$ -спираль. Две такие спирали (димер) образуют единую левую суперспираль (подобно молекуле

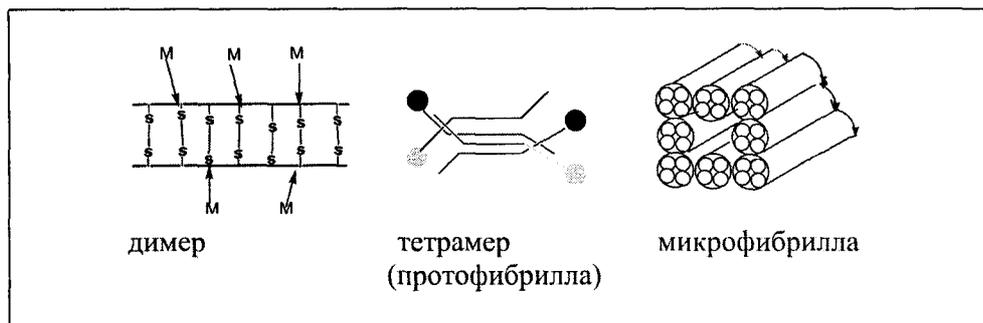


Рис. 75. Структура кератина волос

миозина). Суперспирали, в свою очередь, объединяются в тетрамеры — *протофибриллы*. Восемь таких протофибрилл образуют *микрофибриллу*. В фибриллах *кортекса* и в наружных клетках *кутикулы* отдельные цепи кератина поперечно скреплены многочисленными дисульфидными связями, что придает им дополнительную прочность.

Поскольку эти молекулы содержат большое количество тиоэфирных связей, они обладают хорошими донорными свойствами и легко отдают свои электроны присутствующим ионам металлов, образуя с ними комплексные хелатные соединения. Константы устойчивости таких комплексов увеличиваются при возрастании числа протонов в атомах металлов, то есть с увеличением их атомного номера.

Свойствами кератинов объясняется, почему волокна волос легко загрязняются следовыми количествами металлов, содержащимися в воздухе и воде. Кроме того, волосы и ногти, загрязненные потом и кожным салом, представляют почти идеальную питательную среду, в которой активно размножаются микроорганизмы (бактерии и грибки). В итоге анализ волос в основном даёт представление о составе микроэлементов *в окружающей среде*, а не в организме пациента. Однако это верно не для всех веществ. Например, механизмы накопления волосами из окружающей среды МЭ и *наркотиков* принципиально различаются: крупные молекулы наркотиков, в отличие от небольших атомов и ионов металлов, не проникают внутрь волос извне (Симонов с соавт., 2000). Поэтому анализ волос позволяет оценить содержание в организме крупных молекул наркотиков, но не ионов микроэлементов.

Недооценка этих особенностей может приводить к совершенно неправильному определению причин заболевания. Например, долгое время считали, что Наполеон Бонапарт умер вследствие отравления мышьяком, поскольку в волосах у него было выявлено повышенное содержание этого

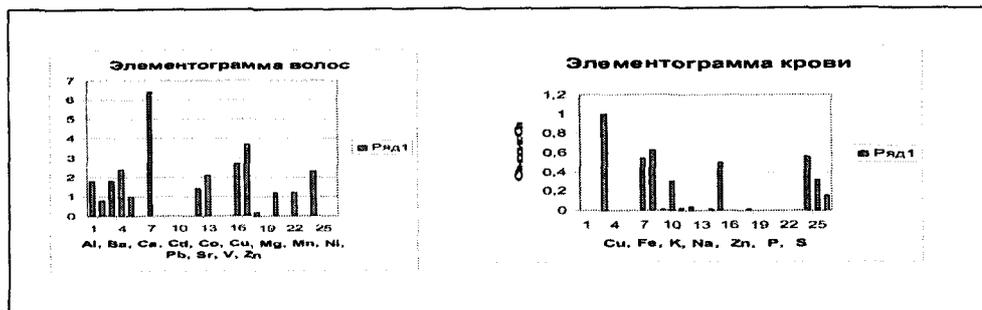


Рис. 76. Элементограммы волос и крови пациента «О».

полуметалла. Однако детальное исследование с помощью современной аппаратуры показало, что источником *As* был мундир, окрашенный мышьяксодержащей краской. К тому же, в те времена для укрепления волос в кожу головы втирали мышьяксодержащий крем. Сами по себе и краска, и крем не представляли существенной опасности для организма. А причиной смерти императора оказался рак желудка, который в то время диагностировать и лечить еще не умели.

Ценное свойство волос — долговечность и легкость хранения. Это позволяет, при условии стандартизации процедур получения, промывки, сушки, хранения и пробоподготовки, характеризовать окружающую пациента среду (воздух, воду, моющие средства, аэрозоли, пыль). Р. Borella (2004) оценила гипотезу о связи между содержанием микроэлементов и сердечнососудистыми заболеваниями, однако корреляции между результатами анализов крови и волос не обнаружила. Статистический анализ более 1000 исследований состава волос показал, что величина случайных отклонений по абсолютному большинству определяемых элементов превышает средние значения ( $RSD > 100\%$ ). Поэтому использование таких данных для характеристики элементного профиля отдельных пациентов нельзя.

На рис. 76 видно, что элементограммы волос и крови, полученные одновременно у одного и того же пациента, разительно отличаются друг от друга. Вывод — эти данные можно использовать только для оценки загрязнения металлами *популяций* людей, то есть для оценки *экологического состояния окружающей среды*, а для оценки состояния конкретного пациента они непригодны.

Наиболее информативно для медицинских целей исследование **крови**. Анализ крови — наиболее важный анализ в клинической медицине. Его проводят практически всем пациентам, поскольку он информативен при самых разных патологиях. Кровь представляет собой жидкую соединительную ткань, состоящую по массе примерно поровну из *плазмы* (сыворотка

Таблица 79

## Функции крови

ФУНКЦИИ	
1. Транспортная	Газы, питательные вещества, конечные продукты метаболизма и гормоны
2. Гомеостаз	Водный баланс, кислотно-основное равновесие, температура тела
3. Защита	Защита организма от чужеродных молекул и клеток — неспецифическая и специфическая (клетки иммунной системы и антитела)
4. Гемостаз	Система коагуляции и фибринолиза

и фибриноген) и *клеток*. Кровь осуществляет в организме ряд важнейших функций (табл. 79).

Эти функции реализуются разными фракциями крови, разными клетками. *Эритроциты* переносят  $O_2$  от легких в ткани и  $CO_2$  от тканей в легкие, а также играют ведущую роль в обеспечении рН-буферной емкости крови. *Лейкоциты* (гранулоциты, моноциты и лимфоциты) участвуют в важнейших иммунологических реакциях — образовании антител, антиоксидических, антимикробных и т.п. *Тромбоциты* (клеточные фрагменты крупных клеток-предшественников — *мегакариоцитов* костного мозга) обеспечивают гемостаз.

В плазме крови определяют не только биохимический состав, но и содержание ферментов, гормонов и антител к разным вирусам. В сыворотке, получаемой из плазмы крови, определяют более 30 компонентов, а также содержание металлов. В зависимости от цели анализа, отбор проб проводят разными способами.

Функция гемостаза проявляется *свёртыванием крови (коагуляцией)*. Так называется процесс превращения *фибриногена* в *фибрин*, который вместе с клетками выпадает из коллоидного раствора жидкой крови в виде студнеобразного белкового сгустка. Остаётся *сыворотка*. Если для анализа требуется только она, то кровь отбирают в чистые сухие пробирки. При загрязнении будет происходить *гемолиз* — разрушение клеток крови, в частности, эритроцитов, их содержимое оказывается в сыворотке. Поэтому пробу крови сразу после получения необходимо для отделения клеток от плазмы центрифугировать.

Если для анализа требуется кровь или плазма, то в пробу добавляют *антикоагулянт*. Чаще всего для этого используется соль *гепарина*, *К-оксалат*, *Na-цитрат* или *К-ЭДТА*. Применение каждого из этих веществ приводит к исключению из анализа каких-либо показателей. Если до анализа пробу крови приходится замораживать, то добавлять антикоагулянт не имеет смысла, поскольку клетки все равно разрушатся. Поэтому в этом случае можно получить из пробы крови *белковый фильтрат* (ББФ), например, с помощью *трихлоруксусной* (ТХУ) или *вольфрамовой* кислот (Кристиан, 2009).

Немалую информацию о состоянии организма можно получить, анализируя **плазму**. Она представляет собой водный раствор электролитов, солей, следовых элементов, метаболитов, витаминов, сигнальных веществ, антител, белков (в основном — на 52–58% — альбумина), гликопротеинов (4 фракции глобулинов), фибриногена. Белки плазмы крови составляют около 4% всех белков организма, достигая в ней концентрации 60–80 г/л. По солевому составу плазма сходна с морской водой. **Сыворотка** отличается от **плазмы** отсутствием фибриногена и белков, отделяющихся при коагуляции. Состав микроэлементов в обеих жидкостях и в ББФ почти идентичен.



### 7.3. Выражение результатов анализа, предельно допустимая концентрация (ПДК)

Содержание тяжелых металлов (ТМ) в цельной крови во многих случаях позволяет выявлять заболевания, сопровождающиеся нарушениями МЛГ. Элементограммы цельной крови при разных заболеваниях различаются (рис. 77).

Отметим, что в ряде случаев, например, при определении ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$ , целесообразно использовать не только цельную кровь, но и безбелковый фильтрат, так как содержащийся в крови альбумин может исказить результат. Как показали литературные данные, интерпретация полученных результатов и элементограмм не стандартизована, и поэтому может приводить к разным выводам. Обычно результат определения того или иного элемента сравнивают со значениями ПДК (предельно допустимой концентрации), которые приведены в ряде руководств (Данилова, 2000; Литвинов, 2000; Погосбекова, 2001).

Однако целесообразность выделения ПДК по отношению к определенному человеку вызывает сомнения, поскольку людям свойственны естественные различия по полу, возрасту, генетическим особенностям, месту проживания, пищевым привычкам. Из явления избирательной токсичности (Альберт, 1989) следует, что ПДК, установленная у животных, для человека будет другой. Определять ПДК по результатам исследования трупного материала также некорректно, поскольку она не отражает механизмы гомеостаза МЛГ, индивидуальные особенности, деятельность иммунной системы, детоксицирующую функцию живого организма.

Кроме того, содержание элементов в тканях, в том числе в цельной крови, отличается у населения различных регионов, причем предельные значения для одного региона могут для других регионов оказаться нормой. Недостаток

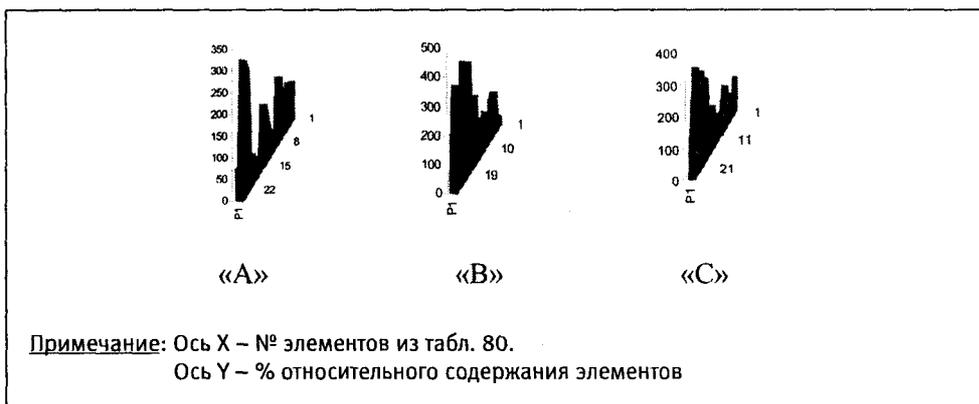


Рис. 77. Элементограммы крови ("А" – после имплантации сердечного клапана, "В" – при гнездной алопеции, "С" – при болезни Вильсона-Коновалова).

или избыток эссенциальных или избыток токсических элементов диагностически значимы, только если их содержание выходит за пределы нормы. Из-за существования *биогеохимических провинций* (Вернадский, 1978) состав и количественное содержание элементов в норме и при патологических состояниях у населения различных регионов неодинаковы, и поэтому сравнивать их с едиными нормативными ПДК некорректно.

#### 7.4. Диапазон содержания тяжелых металлов в цельной крови у жителей центральной России

Элементный анализ тканей человека, прежде всего цельной крови, можно считать первой ступенью анализа. Его достаточно, например, для обнаружения токсинов и выбора антидота при отравлениях, а также для подтверждения диагноза заболеваний с явно выраженными нарушениями МЛГ, например, болезни Вильсона-Коновалова (болезнь от нарушения обмена *Cu*). Как правило, в этом случае полученные абсолютные результаты сравнивают с табличными значениями ПДК, устанавливая тем самым избыточное или недостаточное содержание элемента у пациента.

В табл. 80 приведены результаты статистической обработки результатов анализа цельной крови у 166 пациентов. В выборку попали данные по 25 элементам, содержание которых было выше предела обнаружения на используемом приборе. Они характеризуют «норму» для населения центра России. Однако достаточно ли информации, получаемой по абсолютным значениям? Ведь в нормативах ПДК не отражается специфика физиологического действия

Таблица 80

Диапазон абсолютного содержания МЭ в цельной крови жителей центральной России (в ррт = мг/л, при  $\pm 95\%$  доверительном интервале – ДИ)

		Среднее	-95% ДИ	95% ДИ
1	Al	0,056	0,040	0,073
2	Ba	0,021	0,010	0,031
3	Ca	41,33	38,99	43,66
4	Cd	0,014	0,011	0,016
5	Co	0,007	0,006	0,009
6	Cr	0,014	0,009	0,019
7	Cu	0,62	0,57	0,67
8	Fe	287	266	308
9	Ge	0,44	0,39	0,48
10	K	1023	961	1085
11	Li	0,002	0,001	0,003
12	Mg	22,0	20,4	23,6
13	Mn	0,009	0,005	0,014
14	Mo	0,001	0,000	0,002
15	Na	1283	1209	1356
16	Ni	0,015	0,005	0,025
17	Pb	0,054	0,040	0,068
18	Si	0,68	0,44	0,92
19	Sr	0,059	0,035	0,082
20	Ti	0,031	0,006	0,067
21	V	0,077	0,071	0,084
22	W	0,029	0,020	0,038
23	Zn	3,8	3,5	4,1
24	P	266,2	251,0	281,4
25	S	1043	992	1093

разных химических форм элементов. Например, онкогенный  $Cr(VI)$  значительно токсичнее  $Cr(III)$ , однако в организме он сравнительно быстро восстанавливается до 3-х-валентной формы. Следовательно, при сравнении результатов анализа с ПДК без учета природы фактического комплекса этого металла и состояния иммунной системы можно прийти к ложному выводу об отравлении этим металлом. ПДК не учитывает, что при физиологическом рН ионы металлов не находятся в свободном виде. В то же время смена валентности, как известно, сопровождается изменением размера иона металла и стереохимических особенностей образуемых им металлосодержащих комплексов, что приводит к изменению его физиологических функций.

Общепринятая практика выражения результатов анализов в единицах СИ (т.е. в молях/л) или в массовых аналитических единицах (т.е. в г/л), так-

же может приводить к ошибкам. В обоих случаях концентрация выражается в расчете на объем биологической жидкости (кровь, плазма, моча и т.д.). Однако у разных людей, особенно при заболеваниях, гематокрит крови или плотность плазмы и мочи могут значительно различаться. Вследствие этого сухая масса 1 мл цельной крови у разных людей различается в среднем примерно на 20%, и эти различия остаются не учтенными.

Кроме того, ошибки при определении содержания МЭ возникают вследствие большого количества других факторов:

1. Метода анализа (весовой, фотоколориметрия, спектрометрия, масс-спектрометрия);
2. Приборного обеспечения, чистоты реактивов и качества стандартов для калибровки;
3. Процедуры взятия проб (содержание МЭ в крови пациентов, полученной в положении лежа или сидя, может различаться примерно на 15%). Это значит, что ошибка определения может колебаться от 0 при противоположных знаках до 35% при их совпадении; и это — только различия в зависимости от условий получения пробы;
4. Способов пробоподготовки (сухое или мокрое озоление, в открытых тиглях, в колбах Кьельдаля, в автоклавах, в микроволновых печах);
5. Квалификации персонала, учета взаимовлияния элементов и пр.

Последний пункт оказывается при проведении многоэлементного анализа основным, но во многих случаях именно его игнорируют. При оценке возможной ошибки анализа следует разделять ошибки при собственно анализе и при доанализных манипуляциях (получение проб, доставка в лабораторию, первичная обработка проб, пробоподготовка, чистота реактивов и посуды). Разброс аналитических данных обычно не превышает 1% (чаще — не более долей %). Погрешности, вносимые манипуляциями с пробами перед анализом, могут достигать сотни %.

Итак, сравнивать абсолютное значение содержания МЭ с ПДК некорректно. Кроме того, сложно оказывается сопоставлять результаты анализов абсолютного содержания МЭ, полученные в разных лабораториях. Приемлемой альтернативой может стать выражение результатов многоэлементных анализов в виде соотношения элементов. Такой прием нивелирует отмеченные ошибки вплоть до их исключения. Этот этап можно назвать второй ступенью анализа, без которой результат можно считать неполным.

Выпускаемые в настоящее время приборы (высокочастотные индуктивно-связанные масс-спектрометры — ИСП-МС) высокочувствительны и позволяют определять почти все элементы периодической системы в очень

малых количествах образца, до нескольких *мг* ткани или *мкл* биологических жидкостей. Это облегчает получение материала для анализа, но одновременно и увеличивает риск ошибки вследствие неоднородности распределения элементов в тканях организма. В этих обстоятельствах практически единственным решением, позволяющим получить точные количественные данные, оказывается выражение результатов анализа в относительных единицах, по соотношению полученной концентрации элемента к таковой *реперного* элемента.

Таким элементом в силу нескольких обстоятельств не может быть щелочной или переходный металл. Переходные металлы встречаются в малых количествах, что вызывает технические трудности при их определении. Напротив, щелочные металлы содержатся в крови в больших количествах и с большой амплитудой диапазона концентраций, что при спектрохимических методах анализа приводит к неоднородности спектральных наложений. Несмотря на действие в здоровом организме эффективных механизмов поддержания гомеостаза главных щелочных металлов (*Na* и *K*), абсолютные значения их концентраций изменчивы, и зависят от множества трудноучитываемых внешних факторов. Например, диапазон концентраций этих элементов в крови россиян в норме находится в пределах, соответственно, 1209–1356 и 961–1085 мг/л. Кроме того, закономерности распределения щелочных металлов и полуметаллов между плазмой и цельной кровью прямо противоположны таковым для переходных металлов и большинства неметаллов. А именно: *чем больше радиус иона металла, тем выше его содержание в клетках крови. У переходных металлов и неметаллов все наоборот — чем больше радиус иона, тем выше его содержание в плазме* (Барашков с соавт., 2003а).

Лучше всего в качестве реперного элемента использовать щелочноземельные металлы — *Ca* и *Mg*. Вероятно, для оценки выраженности заболеваний в ряде случаев можно использовать *Mg*, но для большинства остальных случаев таким элементом, по нашему мнению, должен быть кальций (*Ca*). Основания для такого выбора следующие:

1. Содержание *Ca* в организме из всех МЭ наибольшее, достигая 1 кг (25 моль). Хотя около 99% металла находится в костной ткани, оставшегося 1% вполне достаточно для надежного определения в остальных тканях. Содержание *Ca* в цельной крови человека составляет, независимо от возраста и пола, несколько десятков *ppm*;

2. *Ca* является основным неорганическим посредником — «мессенджером» и играет в обмене веществ чрезвычайно важную роль. Причем этот обмен протекает очень активно. Внеклеточный пул *Ca* в течение суток обновляется

примерно 33 раза, проходя через почки, кишечник и кости. В организме металл выполняет не менее 4 функций: структурную, нервно-мышечную, ферментативную, сигнальную (Маршалл, 2000).

Прежде всего, роль *Ca* связана со *структурной* функцией (кости, зубы). Кости состоят из *остеоида* — коллагенового органического матрикса, в котором откладываются комплексные неорганические гидратированные соли, известные как *гидроксилапатиты* или *карбонатлапатиты*. Они образуют кристаллическую решетку костной ткани на основе *апатита* (катион  $Ca[Ca_3(PO_4)_2]_3^{2+}$ ) — соответственно,  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  и  $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ . Независимо от того, продолжается или закончен рост организма, кости сохраняют высокую биологическую активность. Резорбция с помощью *остеокластов* постоянно сменяется образованием новой костной ткани при участии *остеобластов*. Этот процесс регулируется местными *цитокинами* и катализируется *щелочной фосфатазой* (ЩФ), которая отщепляет фосфат от пирофосфата. ЩФ секретируется остеобластами. В организме кости играют роль депо *Ca*,  $PO_4^{3-}$ , а также *Mg* и *Na*. Зубы отличаются от костей наличием в белковом матриксе, помимо коллагенов, *протеогликанов* (*гликозаминогликанов*).

Влияние *Ca* на *нервно-мышечную* активность имеет особое значение в развитии симптоматики гипо- и гиперкальциемии. Нейромышечная функция включает в себя контроль процессов нервно-мышечной возбудимости, выделение нейротрансмиттеров (*кальцитонин* — йодсодержащий гормон С-клеток щитовидной железы, участвует в гомеостазе *Ca*) и инициацию мышечного сокращения (АТФ-зависимый *кальциевый насос*). Уровень  $Ca^{2+}$  в цитоплазме нестимулированной клетки очень низкий (10–100 нМ), поскольку ион *цитотоксичен*. Этот низкий уровень поддерживается *Ca*-АТФазами. При быстрой деполяризации мембран во время прохождения импульса и образования потенциала действия концентрация  $Ca^{2+}$  в цитоплазме в результате открытия *Ca*-каналов в мембранах саркоплазматического ретикулума (СР) резко повышается до 1000 нМ. Пузырьки СР способны удалять  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы даже против градиента его концентрации при действии вышеупомянутого насоса в период после импульса (*фактор релаксации*), потребляя свободную энергию гидролиза АТФ.

Также важную роль *Ca* играет в обеспечении *ферментативной* активности — как кофермент факторов свертывания крови. Этот процесс происходит следующим образом: растворимый белок плазмы *фибриноген* с помощью фермента *тромбина* превращается в нерастворимый фибриновый полимер. Из него с помощью *глутаминтрансферазы* благодаря образованию изопептидных связей боковых цепей аминокислот фибрина формируется нерастворимый

фибриновый сгусток (тромб). Независимо от пути запуска, при свертывании (вне- или внутрисосудистом) развивается каскад протеолитических реакций, для которых необходимы  $Ca^{2+}$  и фосфолипиды. В частности, тромбин активируется только в присутствии  $Ca^{2+}$ , а без него свертывания крови не происходит.

Видную роль играет  $Ca$  в своей *сигнальной* функции, как внутриклеточный *вторичный мессенджер*. Действие иона опосредовано специальными  $Ca^{2+}$ -связывающими белками — «кальциевыми сенсорами», например, *кальнексин*ом, *кальмодулин*ом, *кальретикулин*ом, *тропонин*ом. При связывании иона эти белки переходят в активную форму и взаимодействуют с другими белками.  $Ca^{2+}$  в этом случае влияет на активность ферментов и ионных насосов, а также на структуру компонентов цитоскелета (Кольман, Рём, 2000).

Концентрация  $Ca^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) довольно высокая — около 5 мМоль. Как известно, в ЭР синтезируются секреторные и мембранные белки, которые затем свертываются с образованием правильной трехмерной структуры. Этот процесс включает в себя образование дисульфидных мостиков между двумя полипептидами с цистеиновыми остатками с помощью фермента *протеиндисульфидизомеразы* (PDI). Этот фермент, как и другие внутрисосудистые ферменты, обладает высоким сродством к  $Ca$ , и связывает его в большом количестве.

Функционирование кальциевых сенсоров изучено подробно. Так, *кальнексин* является интегральным ЭР-белком с молекулярной массой 88 кДа. Его основная функция — связывание неправильно свернутых белков и сохранение их в ЭР для предотвращения их высвобождения в цитозоль. *Кальмодулин* — наиболее распространенный  $Ca$ -связывающий белок (14 кДа), обладающий уникальной способностью при соединении с  $Ca^{2+}$  значительно изменять конформацию. Образующий комплекс регулирует активность *мембранных насосов*, удаляющих свободный ион кальция из цитозоля, участвует в процессах *фосфорилирования* и активирует *Ca-кальмодулин-зависимые киназы*. *Кальретикулин* (46 кДа) содержит сигналы задержки синтеза полипептидов и регулирует связывание стероидного рецептора с участием ДНК. Кроме того, он действует как интегринсвязывающий белок и плазматический антикоагулянт. *Тропонин* представляет собой комплекс из трех полипептидов с молекулярной массой от 18 до 35 кДа. Он связывается с  $Ca^{2+}$  и *тропомиозином*, обеспечивая процесс мышечного сокращения.

Перечисленные выше функции  $Ca$  свидетельствуют, что в качестве репера целесообразно выбрать только этот элемент. Этот вывод подкрепляется наличием в организме любого живого существа эффективной гормональной системы гомеостаза  $Ca$ .

Большая часть  $Ca$  в крови находится в плазме. Коэффициент его распределения между плазмой и цельной кровью достигает 1,84 (Барашков с соавт., 2003а). В плазме  $Ca$  представлен 3 формами: 1) связанный с белками (около 46%, причем 4/5 в комплексе с альбумином, а 1/5 — с  $\gamma$ -глобулином), 2) в комплексе с фосфатом и цитратом (7%), 3) в виде  $Ca^{2+}$  (47%). Последняя форма физиологически активна, и ее концентрация поддерживается механизмами гомеостаза.

При недостатке  $Ca^{2+}$  стимулируется секреция околотитовидными железами полипептидного *паратиреоидного гормона* («паратгормон» = «паратирин» = ПТГ). Из витамина D в почках и печени путем последовательного гидроксилирования синтезируется и секретируется *кальцитриол* (1,25-дигидроксичолекальциферол). В результате действия этих двух гормонов концентрация иона металла в крови восстанавливается. Кроме того, *кальцитонин* подавляет активность остеокластов. Гомеостаз  $Ca^{2+}$  должен быть связан с гомеостазом фосфора (Марри с соавт., 1993), хотя в цельной крови такой связи не наблюдается.

Итак, второй ступенью анализа содержания МЭ должно быть выражение результатов многоэлементного анализа в виде соотношения элементов, в первую очередь *относительно Ca*. Эти значения позволяют получить более правильную картину состояния МЛГ, поскольку нивелируют отмеченные выше ошибки определения МЭ. Затем можно рассмотреть соотношения  $Na/K$ ,  $Zn/Cu$ , которые могут подтвердить или опровергнуть наличие определенных патологий. Диапазон значений соотношения элементов в цельной крови жителей центральной России относительно содержания  $Ca$  ( $E/Ca$ ) приведен в табл. 81.

Линейные коэффициенты корреляции относительных значений содержания  $K$  и  $Fe$  в цельной крови оказались аналогичными полученным при сравнении абсолютных цифр (0,95). Это можно объяснить тем, что оба элемента содержатся преимущественно в клетках крови:  $K$  — благодаря активности  $Na$ -насоса, обеспечивающего электролитный гомеостаз,  $Fe$  — благодаря содержанию главным образом в составе гемоглобина в эритроцитах. Отметим, что радиус иона  $K^+$  вдвое больше радиуса иона  $Fe^{3+}$  (133 и 67 пм).

При статистическом анализе *абсолютных* результатов высокие линейные коэффициенты корреляции показали пары  $K-V$  (0,79),  $Fe-V$  (0,75),  $Na-Mg$  (0,75),  $Na-Ca$  (0,71). Меньшие значения корреляции найдены у пар  $Al-Cr$  (0,64),  $Zn-Cr$  (0,63),  $Al-Ba$  и  $Al-Zn$  (по 0,61). Корреляционные зависимости для остальных элементов менее сильные.

Линейные коэффициенты корреляции *относительных* результатов дают другую картину. У пар  $K-V$  и  $Fe-V$  коэффициент корреляции оказывается

Таблица 81

Диапазон соотношений E/Ca в цельной крови (ДИ – доверительный интервал)

	E/Ca	Среднее	-95% ДИ	95% ДИ
1	Al	0,0026	0,002	0,0032
2	Ba	0,0013	0,00065	0,0019
3	Ca	1	0,943	1,057
4	Cd	0,00037	0,00031	0,00042
5	Co	0,00025	0,0002	0,0003
6	Cr	0,00081	0,00064	0,00097
7	Cu	0,015	0,014	0,016
8	Fe	7,30	6,66	7,95
9	Ge	0,012	0,01	0,014
10	K	26,03	23,98	28,09
11	Li	0,00009	0,00006	0,00012
12	Mg	0,55	0,51	0,58
13	Mn	0,00036	0,00018	0,00055
14	Mo	0,00035	0,00003	0,00067
15	Na	31,63	30,2	33,0
16	Ni	0,0018	0,00044	0,0032
17	Pb	0,0018	0,0014	0,0021
18	Si	0,021	0,015	0,026
19	Sr	0,0018	0,0013	0,0024
20	Ti	0,00096	0,00014	0,0021
21	V	0,002	0,0018	0,0021
22	W	0,0013	0,001	0,0016
23	Zn	0,096	0,087	0,11
24	P	6,84	6,25	7,42
25	S	26,41	24,59	28,23

немного выше (0,81 и 0,77), а у пары *Na-Mg* – ниже (0,68), чем при сравнении абсолютных значений. В то же время зависимости у остальных пар элементов заметно уменьшаются: у пар *Zn-Cr* и *Al-Zn* они снижаются вдвое, а у *Al-Cr*, *Al-Ba* становятся незначимыми. Появляются значимые корреляции у пар *K* и *Fe* с *Ge* (соответственно, 0,68 и 0,62), а также с *Cd* (0,55 и 0,63). Одновременно обнаруживаются заметные отрицательные корреляции у пар *Pb-Ni*, *Cr-Zn* и *Na-Mn* (соответственно, -0,55; -0,5; -0,4), которые при сравнении абсолютных значений не проявляются.

Таким образом, выражение результатов анализа в относительных единицах обеспечивает по сравнению с абсолютными значениями дополнительную информацию. Полученные данные легко представить в виде гистограмм, наглядно показывающих разницу в содержании элементов при разных патологиях.

Третьей ступенью анализа должна быть детализация механизма патологии у конкретного пациента на базе бионеорганической модели данной патологии.

Для этого необходимо знать комплексы ферментов и гормонов с металлами, механизмы их активации, вид и природу мишеней, учитывать их структуру и взаимодействия. Поскольку эти механизмы выяснены далеко не для всех болезней, важной задачей бионеорганики становится углубление знаний о них и о способах их фармакологической коррекции. Несомненно, что при этом не обойтись без гибридных методов анализа, включающих в себя хроматографическую составляющую.

### 7.5. Распределение элементов в плазме и в цельной крови

Методом ICP-OES исследовали кровь 26 здоровых взрослых людей обоего пола (Барашков с соавт., 2003б). Коэффициенты распределения  $K_p$  35 элементов между плазмой и цельной кровью рассчитывали по формуле:

$$K_p = C_{\text{в плазме}} : C_{\text{в крови}}$$

где  $C$  — концентрация элемента.

Полученные значения  $K_p$  приведены в табл. 82 и на рис. 78.

Видно, что распределение элементов в цельной крови (содержащей форменные элементы) и в плазме заметно различается. Элементы с  $K_p > 1,5$  находятся преимущественно в жидкой фракции крови. Эти 9 элементов (*Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr*) составляют общий пул, и их можно назвать «элементами плазмы».

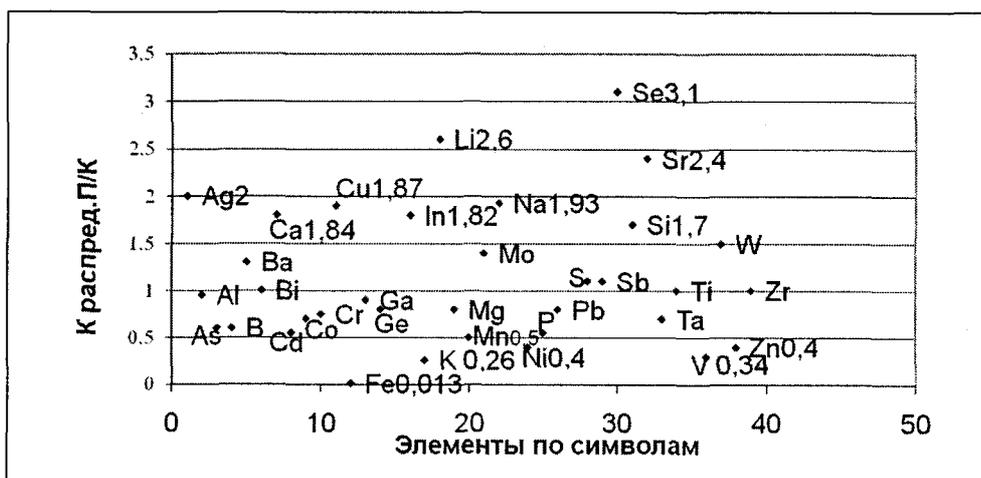


Рис. 78.  $K_p$  элементов (П/К), где П — плазма, К — цельная кровь

Таблица 82

Коэффициенты распределения ( $K_p$ ) элементов между плазмой и кровью

№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$
1	Ag	2	10	Cr	0,75	19	Mn	0,5	28	Si	1,7
2	Al	0,95	11	Cu	1,9	20	Mo	1,4	29	Sr	2,4
3	As	0,6	12	Fe	0,013	21	Na	1,93	30	Ta	0,7
4	B	0,6	13	Ga	0,9	22	Ni	0,4	31	Ti	1
5	Ba	1,3	14	Ge	0,8	23	P	0,55	32	V	0,3
6	Bi	1	15	In	1,8	24	Pb	0,8	33	W	1,5
7	Ca	1,8	16	K	0,26	25	S	1,1	34	Zn	0,4
8	Cd	0,55	17	Li	2,6	26	Sb	1,1	35	Zr	1
9	Co	0,7	18	Mg	0,8	27	Se	3,1			

Второй пул составляют элементы с коэффициентами распределения около 1. Таких элементов 21 (*Al, As, B, Ba, Bi, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S, Sb, Ta, Ti, W, Zr*). Их можно назвать «элементами крови» (цельной).

Третий пул, имеющий  $K_p < 0,5$ , составляют остальные 5 элементов (*Fe, K, Ni, V, Zn*). Они содержатся в основном в форменных элементах крови. Их условно можно назвать «элементами клеток крови» (гематокрита).

Распределение элементов между плазмой и клетками крови оказалось связано с радиусом «основного» иона элемента (в пм) в каждой группе Периодической системы. Основным считают элемент с характерной электронной конфигурацией высшей по энергии подоболочки. В случае переходных металлов эту закономерность можно сформулировать так: *чем больше радиус иона элементов В подгрупп всех групп таблицы Менделеева («переходных металлов», 4–12 групп), тем выше содержание этого элемента в плазме крови* (табл. 83).

Распределение в крови щелочных металлов (элементы подгруппы А первой группы таблицы Менделеева — 1 группа) и полуметаллов (подгруппа А четвертой группы — 14 группа) оказалось противоположным распределению переходных металлов, а именно: *чем больше радиус иона щелочного металла или полуметалла (Si, Ge), тем выше его содержание в клетках крови* (табл. 84 и рис. 78).

У щелочноземельных металлов (подгруппа А II группы, 2 группа)  $K_p$  подчиняется общему правилу для переходных металлов (с увеличением радиуса иона содержание элемента в плазме увеличивается), за исключением *Ba<sup>2+</sup>*. У остальных элементов первых подгрупп периодической системы сохраняется та же закономерность (табл. 85).

Зависимости  $K_p$  элементов в крови от их расположения в различных периодах таблицы Менделеева, а также от внешней электронной конфигурации (s-, p-, d-, f-элементы) не обнаружено.

Таблица 83

Кр и радиус ионов металлов В подгрупп II-VIII групп (4-12 групп)

1B ат. №	$K_p$	$R_{ion}$	2B ат. №	$K_p$	$R_{ion}$	4B ат. №	$K_p$	$R_{ion}$
<b>Cu</b> 29	1,9	72	<b>Zn</b> 30	0,4	83	<b>Ti</b> 22	0,98	80
<b>Ag</b> 47	2	113	<b>Cd</b> 48	0,55	103	<b>Zr</b> 40	1,01	109
5B ат. №			6B ат. №			8B ат. №		
<b>V</b> 23	0,3	59	<b>Cr</b> 24	0,75	64	<b>Fe</b> 26	0,013	67
<b>Ta</b> 73	0,7	64	<b>Mo</b> 42	1,41	92	<b>Ni</b> 28	0,4	78
			<b>W</b> 74	1,46	130	<b>Co</b> 27	0,7	82

Таблица 84

Кр и ионный радиус щелочных металлов и полуметаллов подгруппы А 1 и 4 групп (1 и 14 групп)

1A (1) ат. №	$K_p$	$R_{ion}$	4A (14) ат. №	$K_p$	$R_{ion}$
<b>Li</b> 3	2,6	78	<b>Si</b> 14	1,7	26
<b>Na</b> 11	1,93	98	<b>Ge</b> 32	0,77	90
<b>K</b> 19	0,26	133	<b>Pb</b> 82	0,77	132

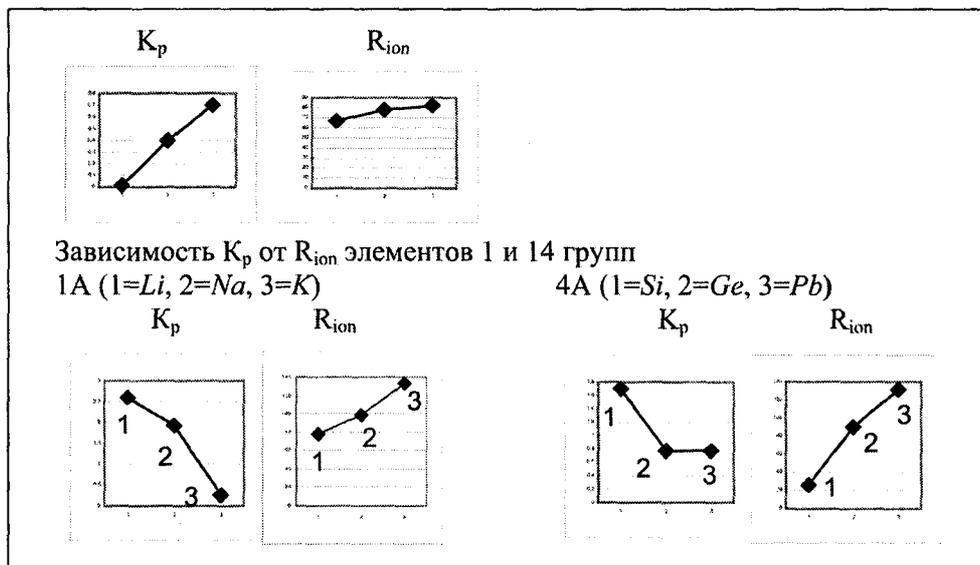


Рис. 78. Зависимость  $K_p$  переходных металлов 8B подгруппы (8-10 групп) от ионного радиуса (1 – Fe, 2 – Ni, 3 – Co) и элементов 1 и 14 групп

Поскольку радиус иона зависит от ряда факторов, в первую очередь от состояния окисления, степени ионизации и координационного числа (Эмсли, 1993), важен именно «основной» – «рабочий» – ион. Известно, что радиус иона жестко связан с его валентностью. Следовательно, в результате выявленных закономерностей появляется возможность по  $K_p$  элемента судить

Таблица 85

Кр и радиус ионов элементов А подгрупп II-VI групп (2, 13-16 групп).

2A(2) ат. №	$K_p$	$R_{\text{ион}}$	3A(13) ат. №	$K_p$	$R_{\text{ион}}$	4A(14) ат. №	$K_p$	$R_{\text{ион}}$
<b>Mg</b> 12	0,8	78	<b>B</b> 5	0,6	23	<b>Si</b> 14	1,7	26
<b>Ca</b> 20	1,8	106	<b>Al</b> 13	0,95	57	<b>Ge</b> 32	0,77	90
<b>Sr</b> 38	2,4	127	<b>Ga</b> 31	0,91	62	<b>Pb</b> 82	0,77	132
<b>Ba</b> 56	1,3	143	<b>In</b> 49	1,8	92			
5A(15) ат. №			6A(16) ат. №					
<b>P</b> 15	0,55	44	<b>S</b> 16	1,1	37			
<b>As</b> 33	0,58	69	<b>Se</b> 34	3,1	69			
<b>Bi</b> 83	0,97	74						
<b>Sb</b> 51	1,1	89						

о радиусе (=валентности) иона и, таким образом, о структуре элементарно-органического соединения или металл-лигандного комплекса.

Объяснить причины такого распределения можно, исходя из физико-химических свойств элементов и их взаимодействия с компонентами крови. Оно одинаково и для эссенциальных, и для токсичных элементов. Различия индивидуальной роли элементов проявляются в ходе дальнейших реакций обмена веществ, после их проникновения в клетки организма благодаря активности насосов клеточных мембран.

Щелочные металлы (*Li* с  $K_p = 2,6$  и *Na* с  $K_p = 1,93$ ) находятся в жидкой фазе. Они слабо проникают в клетки крови, поскольку этому препятствует активность натриевого насоса. По этой причине ионы  $K^+$  задерживаются внутри клеток крови (для  $K^+$   $K_p = 0,26$ ), а ионы  $Na^+$  удаляются в плазму. Соотношение  $Na/K$  в цельной крови здоровых людей составляет около 1,5. Отклонения от этой величины сигнализируют о нарушениях электролитного гомеостаза, зависящего в первую очередь от деятельности почек.

Поглощение калия клетками стимулирует инсулин. В норме ионы  $K^+$  проникают в клетки из внеклеточной жидкости в обмен на ионы  $Na^+$ , активно выбрасываемые из клетки натриевым насосом ( *$Na^+, K^+$ -обменивающая АТФаза*). При снижении активности натриевого насоса или повреждении клеточных мембран развивается гиперкалиемия, угрожающая остановкой сердца и фибрилляцией желудочков.

С другой стороны, при недостатке калия, нередко развивающемся на фоне приема лекарственных препаратов (в частности, диуретиков), или при его перераспределении из внеклеточного во внутриклеточное пространство при алкалозе, может развиваться гипокалиемия. Обычно она связана с расстройствами нейромышечной функции и проявляется мышечной слабостью, тахикардией, паралитической непроходимостью кишечника.

Распределение нещелочных элементов 1 пула подчиняется другим правилам. Преобладание в плазме меди объясняется фактом депонирования этого элемента *церулоплазмином* (с которым в организме связано около 95% меди). Подобным же образом можно объяснить распределение *Ag, Ca, In, Sr*. Что касается *Se* и *Si*, они, вероятно, присутствуют в плазме в виде анионов.

Элементы 3 пула в норме образуют комплексы с компонентами клеток. Так, *Fe* связан с порфириновыми структурами *гемоглобина, миоглобина* и других *гемопротеинов* клеток, в том числе *каталазы* и *цитохромов*. В плазме он связан с транспортным белком *трансферрином*, причем в нем содержится менее 0,1% общего запаса железа в организме. Поскольку «свободное» железо токсично, его транспорт и хранение в нетоксичной форме обеспечивается комплексообразованием с компонентами белков и другими молекулами клеток. По-видимому, подобным образом можно объяснить свойства и остальных 3d металлов с учетом вариаций, зависящих от молекул лигандов, с которыми они образуют комплексы.

Можно предположить, что 3d металлы 2 пула (*Cd, Co, Cr, Ti, V, W, Zr*) связываются лигандами клеток по такому же механизму. При недостатке этих лигандов МЭ могут оказывать токсическое действие, проявляющееся микроэлементозами.

Все патологические процессы, связанные с изменением проницаемости оболочек клеток, сопровождаются изменением соотношения элементов, т.е. изменениями  $K_p$  между плазмой и клетками крови, или в цельной крови. Таким образом, состояние организма при патологических процессах можно оценивать по соотношениям в крови содержания пар элементов, важнейших для характеристики гомеостаза. Для жителей центра России такие соотношения составляют для *Na/K* — 1,5; для *S/P* — 3,92; для *Zn/Cu* — 6,2, с некоторым доверительным интервалом ( $\pm 95\%$ , равным примерно  $2\sigma$ ).

## ❖ 7.6. Заключение

- 1) Наиболее информативны для исследования элементного состава организма *цельная кровь, плазма или сыворотка крови*; другие объекты следует использовать только при специализированных исследованиях.
- 2) Поскольку все элементы в организме взаимодействуют в соответствии с физико-химическими законами, антагонистически или синергично, полную информацию об элементном статусе можно получить только путем *многоэлементного анализа*. По рекомендации Центра США по конт-

ролю и профилактике болезней (CDC, Атланта, Джорджия, США), его следует проводить с помощью высокочастотных плазменных масс-спектрометров (ИСП-МС, ICP-MS) с пределом чувствительности до  $10^{-14}$  г. В некоторых случаях допустимо использовать атомно-абсорбционные спектрофотометры с электротермическим возбуждением и эффектом Зеемана (АА-СФ-ЭТВ), обладающие пределом чувствительности до  $10^{-9}$  г. Использовать другие методы и приборы с меньшими пределами чувствительности не рекомендуется.

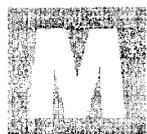
- 3) Представление результатов в абсолютных величинах или в сравнении с ПДК малоинформативно и сопровождается значительными и трудно поддающимися учету погрешностями. Больше информации можно получить по содержанию исследуемого элемента в анализируемом образце относительно реперного элемента. В качестве такого элемента наиболее целесообразно использовать *Ca*.
- 4) Распределение металлов между плазмой и форменными элементами крови ( $K_p$ , П/К) связано с радиусом ионов, причем для щелочных металлов и полуметаллов эта зависимость обратная, а для переходных металлов — прямая. Факт наличия общих закономерностей распределения элементов в крови, независимо от их роли в организме, свидетельствует о наличии фундаментальных законов взаимодействия элементов в живых организмах.
- 5) При оценке результатов анализа элементов необходимо учитывать активность механизмов гомеостаза, состояние детоксицирующей системы организма, диапазоны концентраций элементов в крови населения данного региона.

## КЛИНИЧЕСКАЯ БИОНЕОРГАНИКА

---

*«Основная ткань исследования — это фантазия, в которую  
вплетены нити рассуждения, измерения и вычисления»  
(А. Сент-Дьерди).*

*«Лечит врач, но излечивает природа»  
(Гиппократ).*



Материалы этой части представляют собой попытку раскрыть перспективы применения понятий бионеорганики в клинике. Они основаны на представлениях академиков Е.М. Тареева и Н.А. Мухина о широком распространении лекарственной этиологии и о неинфекционных факторах риска развития внутренних заболеваний, а также на нашем опыте использования данных многоэлементных анализов в диагностике и лечении некоторых патологических состояний в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева ГОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Кроме того, с точки зрения бионеорганики, в первую очередь по работам В.К. Подымова и С.П. Гладких, рассмотрены механизмы патогенеза ряда известных заболеваний. Стоит отметить, что начальный этап развития клинической бионеорганики значительно затруднён из-за недостатка данных о содержании и функциях металлов в ферментных системах, а также о константах устойчивости координационных соединений биополимеров в метаболизме.

В основе патогенеза ряда заболеваний лежат те или иные нарушения обмена веществ. Они вызваны разными факторами — эндогенными (генетическими, иммунными, психологическими), экзогенными (пищевыми, аэрозольными, инфекционными — вирусами, микробами, грибами), экологическими (физическими и химическими), ятрогенными (лекарствами и биологически-активными добавками — БАД). Нередко заболевания обусловлены совокупностью факторов.

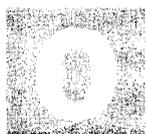
Благодаря успехам генетики, вирусологии, иммунологии, микробиологии и экологии значимость первых трех причин заболеваний постепенно уменьшается. Напротив, достижения фармакологии способствуют неумеренному употреблению нужных и ненужных препаратов, вследствие чего роль ятрогенных факторов в возникновении патологических состояний возрастает. Большинство лекарств являются лигандами, способными извратить нормальные процессы синтеза и катаболизма основных компонентов клеток.

Выше говорилось, что современная культурно-историческая эпоха развития человечества, называемая «эпохой нанотехнологий», отличается от предыдущих широким вовлечением в обиход *редких и редкоземельных металлов*. Их влияние на физиологические и биохимические процессы в живых организмах и на окружающую среду в основном неизвестно. Поэтому существенно повышается роль данных многоэлементных анализов для медицины. В частности, необходимо знать содержание металлов в природе и в организмах для оценки их роли в разных патологических состояниях. Во многих развитых странах определение содержания *свинца, ртути и кадмия* в крови граждан, особенно школьников, являются обязательными при диспансеризации. В наше время почти все клинические госпитали, например, в США, имеют соответствующие приборы для многоэлементных анализов.

Для развития медицины в 3 тысячелетии очень важны исследования биоорганических механизмов развития болезней. Эти механизмы могут играть роль в развитии системных заболеваний соединительной ткани, сердечнососудистой системы (ССС), рака, профессиональных болезней (интоксикаций, пневмокониозов), бронхиальной астмы, гепатитов и циррозов печени, анемий разной природы, интерстициального нефрита, хронической почечной недостаточности. С точки зрения повышения продолжительности жизни, а также возможности ускорить процессы самоуничтожения раковых клеток весьма интересны исследования механизмов апоптоза.

Наиболее полной монографией в области медицинской бионеорганики является труд большого коллектива авторов (174 глав) под редакцией G. Berthon (1995), подготовленный Национальным институтом медицинских исследований (INSERM) в Тулузе и Научным центром Франции (CNRS). Монография посвящена металлолигандному взаимодействию в биологических жидкостях. В ней собраны данные по распределению ионов разных металлов в биологических жидкостях, в частности, о роли лигандов в перемещении металлов и роли отдельных ионов в развитии ряда заболеваний, в том числе наследственных. К сожалению, клинической практике в ней уделено мало внимания.

### ■ БОЛЕЗНИ ДЕФИЦИТА ЭЛЕМЕНТОВ



дефиците минеральных веществ говорят довольно часто. Его причиной могут быть однообразное питание, нарушение усвоения питательных веществ при различных болезнях, недостаток какого-либо элемента в данном регионе и т.п. Недостаток микроэлементов (МЭ) в организме проявляется, в частности, анемией, то есть нарушением кроветворения, малокровием. В Приложении приведены таблицы важнейших заболеваний, синдромов, признаков дефицита и избытка эссенциальных (= жизненно необходимых) микроэлементов (Авцын с соавт., 1991).

Большинство *макроэлементов* в организме функционируют в роли структурных компонентов и электролитов. При этом *Ca*, в силу многообразия выполняемых им функций, считают «главным неорганическим вторичным переносчиком» («сигнальным мессенджером»).

Большинство *микроэлементов* являются активными центрами — кофакторами ферментов; многие из них содержатся в белках, координируя структуру полипептидных цепочек. В количественном отношении в организме млекопитающих преобладают железосодержащие белки гемоглобин, миоглобин и цитохромы. Кроме того, существует около 300 цинксодержащих белков. *Zn*, также выполняющий множество функций, считают «главным неорганическим гормоном». Сигнальные функции выполняет также *йод* в составе гормонов щитовидной железы и их производных. Клинически может проявляться дефицит 5 элементов: *йода, цинка, селена, железа, фтора (I, Zn, Se, Fe, F)*. При их дефиците необходимо лечение.

Иногда говорят также о «дефиците» других макро- и микроэлементов, например, *Ca, Mg, Cu, Cr, Co, Mn, B* и др. Однако, как правило, называть такое состояние «дефицитом» достаточных оснований нет. Поступления этих элементов с пищей вполне достаточно для полного удовлетворения потребнос-

ти в них. Обычно, говоря о таком «дефиците», не учитывают антагонистические и синергистские взаимоотношения МЭ, содержащихся в организме, а также физическую и химическую специфику атомов этих МЭ: их размер, энергию ионизации, сродство электронов (орбитальную природу и состояние), валентность ионов (заряд), наличие некомпенсированных спинов у изотопов (парамагнитность).

Наиболее частой ошибкой при таком определении «дефицитности» следует считать несистемность, вычленение одного элемента из совокупности содержащихся в организме МЭ, невнимание к формам, в которых они находятся, и к роли этих форм в метаболизме. Чаще всего в таких редких случаях под «дефицитом» подразумевают недостаточность комплексов МЭ с белками, хотя в обмене веществ и деятельности рецепторов мембран клеток огромную роль играют также комплексы с гликозиламинами и другими биополимерами.

Общепризнанные дефициты 5 вышеназванных МЭ также зависят от наличия или отсутствия других элементов. Очень часто забывают главный принцип кибернетики (науки об управлении и связи в природе) — принцип обратных связей. Он распространяется на все уровни организации материи — от атомов до сложных живых систем. Необходимо принимать во внимание также, что биологическое действие элементов на метаболизм напрямую не связано с их общим содержанием в организме. Атомы и ионы практически всех металлов и полуметаллов, независимо от их положения в Периодической системе, в «свободном» виде токсичны. «Свободный» в данном контексте означает, что элемент находится в виде комплекса не с биополимерами, а с простейшими неорганическими веществами, например, с водой или углекислотой. Это касается и тех пяти элементов, дефицит которых необходимо корректировать. Элементы жизненно необходимы только в виде соединений, чаще всего комплексных, участвующих в определенной цепи реакций в конкретном органе. Ниже при описании болезней мы рассмотрим это положение на примерах.

Универсальные особенности биологического действия элементов объясняются закономерностями взаимодействия ионов металлов с лигандами, которые изучает координационная химия.

## 8.1. Терминология

«Микроэлементозами», по предложению Авцына и др. (1991), называют заболевания, вызванные избытком, дефицитом или дисбалансом МЭ (в диапа-

зоне  $10^{-3}$ – $10^{-12}\%$ ). Рабочая классификация микроэлементозов человека основана на этиологическом принципе: каждое заболевание называют по латинскому (иногда — греческому) названию вызывающего его элемента. Заболевания сгруппированы следующим образом (1983):

- 1) Природные эндогенные (врожденные, наследственные);
- 2) Природные экзогенные (вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом МЭ);
- 3) Техногенные (промышленные = профессиональные, соседские, трансгрессивные, т.е. развивающиеся вследствие переноса с воздухом или водой);
- 4) Ятрогенные (вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом МЭ в результате лечения).

В «Микроэлементозах человека» Авцын с соавт. (1991) классифицируют элементы с общемедицинской точки зрения, однако применяют недостаточно четкие критерии. Все разработанные до настоящего времени классификации имеют условный характер. «Эссенциальными», т.е. жизненно необходимыми, названы 9 элементов: *Co, Cr, Cu, Fe, J, Mo, Mn, Se, Zn*. «Условно-эссенциальными» названы *As, B, Br, F, Li, Ni, Si, V*. «Токсичными» названы *Al, Ba, Be, Bi, Cd, Hg, Pb, Tl*. «Потенциально токсичными» названы *Ag, Au, Ge, In, Rb, Sb, Sn, Te, Ti, U, W, Zr*.

Можно упомянуть также классификацию В.И. Смоляра (1989), основанную на зависимости заболеваний от количественной оценки содержания микроэлементов. Гипомикроэлементозы экзо- и эндогенного происхождения (дефицит *Fe* — анемия, *I* — эндемический зоб, *Zn* — болезнь Прасада, *Cu* — несколько синдромов недостаточности меди, *Cr* — некоторые формы сахарного диабета, *Co* — анемия, *Se* — болезнь Кешана). Выделены также гипермикроэлементозы экзогенного происхождения (избыток *F* — флюороз, *B* — энтерит, *Si* — нефропатия, *Cu* — анемия, *Mo* — подагра, *Pb* — сатурнизм, *Cd* — токсикоз, *As* — арсеноз, *Hg* — меркуриализм, *Sr, Mn, P* — урвовская болезнь, избыток других элементов — токсикозы). В основу классификации Смоляра, как и Авцын, положил название элемента.

Наконец, в современной простейшей классификации 15 наиболее важных элементов разделены на три группы по 5 элементов: «эссенциальные» (= необходимые) — *Fe, Cu, Co, Mo, Zn*; «бенефициальные» (= полезные) — *V, Cr, Ni, Se, B*, «токсичные» (= ядовитые) — *Cd, Hg, Pb, Al, As* (Lobinski, 1998).

## 8.2. Дефицит йода (I)

### Функции и механизмы действия

Хотя все галогены (17 группа) токсичны, небольшое количество йода необходимо организму для синтеза гормонов щитовидной железы (*тироксина*  $T_4$ , *трийодтиронина*  $T_3$  и *кальцитонина*) (рис. 79).

Первые два гормона секретируются фолликулярными клетками, а кальцитонин — С-клетками железы, которые отличаются от первых по эмбриональному происхождению. В коллоидных фолликулах щитовидной железы сконцентрирован *тиреоглобулин*, содержащий йодированные остатки тирозина.

Кальцитонин является полипептидом, с другими гормонами железы функционально не связан. Йод в нём, по-видимому, находится в виде йодтирозина. Гормон участвует в поддержании гомеостаза кальция; его секреция нарушается редко. Напротив, нарушения функции щитовидной железы, связанные с  $T_4$  и  $T_3$ , встречаются достаточно часто. Функционирование щитовидной железы связано с двумя другими эндокринными железами (гипофизом и гипоталамусом) по принципу отрицательной обратной связи. Синтез и секреция тироксина и тиронинов регулируется в организме гормоном гипофиза — *тиреотропным гормоном* (ТТГ, «тиреотропин»). Когда их концентрация в крови снижается, под воздействием гормона гипоталамуса *тиреотропинрилизинг-гормона* (ТРГ) возрастает секреция ТТГ, и наоборот — при увеличении концентрации тироксина в крови выработка ТТГ подавляется.

Таким образом, гипофиз определяет гормональный статус щитовидной железы, поддерживая гомеостаз тироксина. Ключевую роль в этом процессе играет *Se*-содержащий фермент *йодиназа*, осуществляющая дейодирование молекул тироксина в клетках периферических тканей, в частности, печени и почек, а также трийодтиронина в клетках передней доли гипофиза. Освобожденный йод поступает обратно в щитовидную железу. При недостатке этого фермента йодтирозины в печени превращаются в глюкурониды (через фенольную гидроксильную группу) и выделяются из организма вместе с йодом, вызывая недостаток  $T_4$ . Следовательно, дефицит йода в немалой степени зависит от функционирования селенопротеинов.

При разработке мер защиты населения от дефицита йода влияние *Se*-содержащих ферментов на гормональную активность щитовидной железы обычно не учитывают. К тому же, по Ф.Б. Штраубу (1963), тироксин  $T_4$  вовсе не идентичен действующему гормону щитовидной железы. Он становится

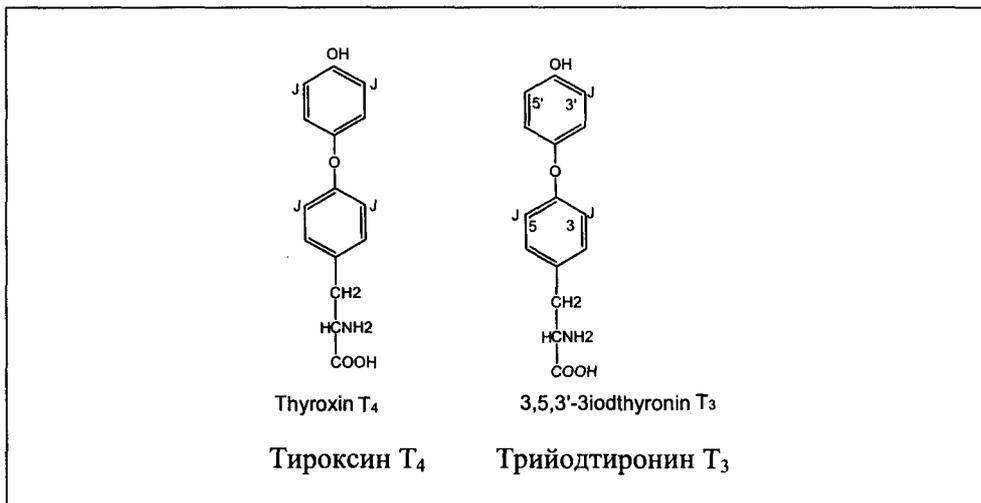


Рис. 79. Гормоны щитовидной железы

эффективным главным образом после ряда происходящих в тканях реакций расщепления, в частности, после дейодирования через трийодтиронин T<sub>3</sub>. Получающиеся производные, например *3I-тироуксусная кислота* и, после ее декарбоксилирования — *3I-тироамин*, проявляют отдельные гормональные свойства, регулируемые щитовидной железой, значительно интенсивнее, чем T<sub>3</sub>. В опытах на лягушках было показано, что действие *3I-пропионовой кислоты* на метаморфоз головастиков было на 3 порядка сильнее, чем тироксина.

Тироидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма и многосторонне влияют на процессы метаболизма. Связываясь с соответствующими рецепторами в ядре, они стимулируют синтез определенных мРНК, и с помощью транслируемых этими мРНК полипептидных ферментов и гормонов повышают основной обмен. Возможно, что гормоны щитовидной железы влияют также на процессы окислительного фосфорилирования (ОФ) в митохондриях, регулируя образование АТФ. Отметим, что происходящие по разным причинам нарушения ОФ в целом или его отдельных звеньев зависят прежде всего от ионов  $Fe^{3+}$  и  $Cu^{2+}$ , расположенных в ферментах-переносчиках электронов в дыхательной цепи.

### Проявления дефицита

Дефицит йода может вызывать ряд заболеваний: мертворождения и аборт, врожденные аномалии развития, повышенную перинатальную смертность,

эндемический неврологический кретинизм (умственную отсталость, глухонемоту, косоглазие), зоб, нарушения умственного и физического развития. Чаще всего встречается эндемический зоб, проявляющийся увеличением размеров щитовидной железы. Кроме йодной недостаточности, в развитии эндемического зоба играет роль и снижение содержания *Co*, *Сu*, *Zn*. С другой стороны, при передозировке *I*-содержащих препаратов может возникнуть индуцированный йодом тиреотоксикоз.

По данным ВОЗ, в мире умственной отсталостью, вызванной дефицитом йода (особенно при недостатке этого элемента во внутриутробном периоде), страдают около 20 млн. человек. В России зобом страдает почти каждый десятый человек, преимущественно женщины. Кроме того, у детей и взрослых при дефиците йода может увеличиваться щитовидная железа, повышается риск появления в ней узлов и развития онкологических заболеваний. Нарушение функции этой железы может способствовать развитию анемии, артериальной гипертонии и гипотонии, аллергических заболеваний, аритмий сердца (главным образом, тахикардии), иммунных нарушений; риск развития любого хронического заболевания при этом увеличивается на четверть.

Диагноз гипотиреоза подтверждают лабораторными исследованиями уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ в крови. Обычно определяют уровень  $T_4$  и ТТГ. Если уровень гормонов щитовидной железы снижен, а ТТГ — повышен, необходимо исключать гипотиреоз. В норме медиана экскреции йода с мочой составляет около 100 мкг/л.

### Суточная потребность и способы коррекции дефицита

Суточная потребность человека в йоде составляет от 50 мкг у детей младше 1 года до 200 мкг у женщин в период беременности и грудного вскармливания. Взрослые люди должны ежедневно получать 150 мкг йода.

В настоящее время считается необходимым использовать дополнительные источники йода, что связано с отсутствием в России территорий с нормальной йодной обеспеченностью. Большое количество йода содержится только в морепродуктах и продуктах, полученных в приморских регионах.

В ряде стран, в том числе в России, для борьбы с дефицитом йода используют йодированную пищевую соль (добавляют в соль йодат или йодинат калия, то есть йод в «свободном» виде). Концентрацию неорганического йода рассчитывают так, чтобы человек получал не более 200 мкг йода в сутки

(40 мкг/кг/сут). Поскольку в этом случае не исключена передозировка, такие добавки могут способствовать развитию гипертиреоза, увеличению частоты развития *микрoкаpцином и аутоиммунных нарушений*.

На практике йодную недостаточность удалось успешно ликвидировать не в тех странах, где йодировали соль. В борьбе с дефицитом йода преуспели страны, где был использован метод добавления животным кормов, обогащенных йодом. Хорошие результаты получены также при добавлении в пищу человека богатых йодом растений. На северном побережье Англии, к примеру, пекут особый «морской» хлеб с добавкой в муку водорослей, в частности, морской капусты (род бурых водорослей *Laminaria*).

В Японии йоддефицитных заболеваний не выявляется, жители этой страны отличаются высокими интеллектом, работоспособностью и продолжительностью жизни. Специалисты полагают, что в первую очередь это обусловлено употреблением в пищу большого количества рыбы, морской капусты и других морепродуктов, благодаря чему японцы получают в 7–10 раз больше йода в органической форме, чем жители континентальных стран. В составе морской капусты обнаружены йодтирозин и йодтиронины — предшественники тиреоидных гормонов.

В настоящее время появилось довольно много йодсодержащих лекарственных препаратов и БАД, разработанных на основе не только водорослей, но и белкового субстрата с химически присоединенным йодом. В Обнинском научном центре РАМН синтезировано *I*-органическое соединение «йод-актив», представляющее собой йодированный по тирозину молочный белок казеин (йодказеин). Казеин — основной белок молока с высоким содержанием тирозина, как у тиреоглобулина. Йодказеин представляет собой порошок желтоватого цвета, растворимый в воде, массовое содержание йода в нем составляет 7–9%. Йод находится в прочной ковалентной связи с бензольным кольцом тирозина. Необходимый для метаболизма *I*-тирозин используется для биосинтеза тироксина в щитовидной железе, а его избыток расщепляется в печени и выделяется из организма.

Опубликованы результаты добавления «йод-актива» в пищу школьников 7 и 10 классов в Ярославской области. При краткосрочном приеме препарата распространенность заболеваний щитовидной железы снизилась в 2 раза, качество внимания повысилось почти в 2 раза, сократилось число ошибок при ответе на тесты, на треть увеличилась успешность выполнения интеллектуальных заданий. Однако при продолжительном (полгода) «лечении» йоддефицита без постоянного контроля развивался *йодиндуцированный патоморфоз зубной болезни*, то есть микроэлементоз.

## Взаимодействие с другими МЭ

Нормальный обмен йода зависит от наличия *Se*-содержащих белков. При их дефиците функциональная активность тиреоидных гормонов значительно снижается. Поскольку гормоны щитовидной железы регулируют, в частности, цепь транспорта электронов при окислительном фосфорилировании, содержание *I* в составе гормонов коррелирует с содержанием *Fe* и *Cu* в переносчиках электронов в дыхательной цепи.

Кальцитонин участвует в поддержании гомеостаза «главного неорганического мессенджера» *Ca*. Можно предполагать также взаимодействие тиреоидных гормонов с ионами  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ , которые активируют ферменты многих путей обмена веществ.

## 8.3. Дефицит цинка (Zn)

### Функции и механизмы действия

Биологическая роль цинка (12 группа) была установлена приблизительно в конце XIX века, хотя цинковой мазью для ухода за волосами пользовались уже 5 тысяч лет назад. Frausto da Silva и R. Williams (2001) показали, что *Zn* является «основным неорганическим гормоном». Он необходим для нормального функционирования практически всех клеток и тканей нашего организма, входит в состав почти 300 металлоферментов, участвующих во всех видах обмена веществ — белковом, жировом, углеводном, нуклеиновых кислот. Цинкзависимы такие жизненно важные гормоны, как *инсулин*, *кортикотропин*, *соматотропин*, *гонадотропины*. Он необходим для образования эритроцитов и других форменных элементов крови.

*Zn* входит в активный центр ключевых ферментов обмена веществ: *карбоангидразы* (превращения  $CO_2$ ), *щелочной фосфатазы* (образование костной ткани), *ДНК- и РНК-полимераз*, контролирующих процессы передачи наследственной информации и биосинтез белков, играет важную роль в функционировании Т-клеточного звена иммунитета. *Zn* координирует *δ-аминолевулинат-синтазу* (ALA-синтаза) — ключевой фермент биосинтеза гема, основного компонента гемоглобина, *цитохромов* дыхательных цепей митохондрий, *цитохрома P<sub>450</sub>*, *каталазы*, *миелопероксидазы*. *Zn*, как и *Cu*, входит в состав важного антиоксидантного фермента *супероксиддисмутазы*, индуцирует биосинтез защитных белков клетки — металлотioneинов, то есть является

*антиоксидантом репаративного действия.* Zn входит в состав *алкогольдегидрогеназы* — фермента, участвующего в нормальном расщеплении и выведении продуктов метаболизма этилового спирта.

Цинксодержащие ферменты усиливают действие других антиоксидантов, регулируют адаптацию организма к недостатку кислорода в среде, увеличивают емкость и транспортные способности гемоглобина по отношению к кислороду. Zn влияет на биосинтез коллагеновых волокон, поддержание целостности эпителиальных покровов, стабилизацию клеточных мембран; участвует в защите от действия свободных радикалов. Считается, что он уменьшает неспецифическую проницаемость мембран и препятствует фиброзированию соединительной ткани. Zn необходим для процессов роста и деления клеток, развития костной ткани и ее кальцификации, обеспечения репродуктивной функции и иммунных реакций, линейного роста тела, функционирования ЦНС: развития когнитивной сферы, формирования поведенческих реакций, процессов запоминания.

У мужчин Zn участвует в синтезе тестостерона и в функционировании половых желез. Ингибируя *5- $\alpha$ -редуктазу*, цинксодержащие препараты растительного и синтетического происхождения регулируют уровень метаболита тестостерона — *дигидротестостерона*, избыток которого вызывает гиперплазию простаты. Цинк необходим и для половой системы женского организма, так как, входя в структуру рецепторов эстрогенов, регулирует все эстрогензависимые процессы.

Установлена роль Zn в энергетическом обеспечении клеток и в обеспечении устойчивости к стрессу. Он способствует синтезу родопсина и всасыванию витамина А. Zn необходим для функционирования тимуса и обеспечения нормального состояния иммунной системы. Вместе с витаминами Р и А он входит в состав *ретинолпереносящего белка*. Стимулируя синтез антител, цинк оказывает противовирусное действие и препятствует возникновению иммунодефицитов. Zn оказывает раню- и язваживляющее действие, участвует в процессах восприятия вкуса и запаха. Одним из наиболее ценных лечебных свойств считается способность уравнивать концентрацию глюкозы в крови.

Такое перечисление положительных свойств металла может создать впечатление, что Zn полезен во всех случаях и видах. К сожалению, это далеко не так. Бесконтрольный прием препаратов Zn может ухудшать здоровье пациентов, вызывая полимикрозлементоз с поражением отдельных органов и организма в целом, в зависимости от исходной патологии и состояния иммунной системы пациента.

*Zn* поступает в организм через желудочно-кишечный тракт с пищей, на 40–65% всасывается в двенадцатиперстной кишке, на 15–21% — в тощей и подвздошной кишках. На уровне желудка и толстой кишки усваивается лишь 1–2% цинка. 90% *Zn* выводится с калом, 2–10% — с мочой. В организме здорового человека содержание *Zn* достигает 0,003% (1,4–2,3 г). Его основная часть (98%) находится в мышцах, печени, костной ткани, простате, глазных яблоках. Содержание *Zn* в ткани глаз человека, особенно в сетчатке, достигает 21 мг. В сыворотке содержится не более 2% металла.

### Проявления дефицита

Впервые цинкдефицитные состояния в 1963 г. описал A.S. Prasad после экспедиции в горы Ирана — как синдром карликовости, гипогонадизма, нарушения нормального оволосения, атрофии яичек и предстательной железы, а также тяжелой железodefицитной анемии.

Дефицит *Zn* диагностируют, если его содержание в крови оказывается менее 0,085 ppm (13 мкмоль/л). В клинической практике *Zn* определяют в биологических жидкостях — плазме и сыворотке крови, слюне, моче, дуоденальном содержимом. В норме его концентрация в плазме составляет 9–24 мкмоль/л, причем не зависит от возраста. Основные и наиболее достоверные показатели дефицита цинка — снижение концентрации металлотеоионов и повышение уровня *Zn* в плазме (сыворотке) на фоне приема цинк-содержащих добавок.

Дефицит *Zn* сказывается на половой функции, а также на функции многих других органов и систем. Нередко он протекает сходно с синдромом преждевременного старения. Часто при этом нарушаются клеточный иммунитет и заживление ран, иногда развивается энцефалопатия. Недостаточность *Zn* у беременных женщин может вызвать у плода анэнцефалию. С *Zn* в организме тесно взаимосвязан другой важный микроэлемент — *Se*. Он также регулирует половую функцию. Обычно при недостаточном синтезе половых гормонов в организме развивается дефицит и *Zn*, и *Se*.

Иногда потребность в *Zn* возрастает, что может проявляться «приобретенным» дефицитом цинка. Дефицит может быть обусловлен не только недостаточным поступлением металла в организм с пищей, но и избытком в пище волокон и фитатов, ухудшающих его всасывание в кишечнике. Они содержатся, например, в хлебе, приготовленном из муки цельносмолотого зерна. Высокое содержание *Ca* в пище также может вызвать синдром дефицита *Zn*.

Всасывание цинка может снижаться при некоторых паразитарных инвазиях кишечника. Дефицит *Zn* развивается при хронических заболеваниях ЖКТ, циррозе и других заболеваниях печени, диффузных болезнях соединительной ткани, болезнях крови, псориазе, новообразованиях, некоторых других патологических процессах. Содержание *Zn* снижается на фоне приема противозачаточных средств и кортикостероидов. Дефицит *Zn* может появляться у строгих вегетарианцев, так как они длительно не употребляют продуктов, содержащих достаточное количество элемента. Его уровень значительно снижен в организме курильщиков и алкоголиков. Кроме того, в некоторых регионах (например, Ближнего Востока) в связи с небольшим содержанием цинка в почве его концентрация в пищевых продуктах низкая.

Дефицит цинка играет важную роль в развитии ряда заболеваний: эпилепсии, шизофрении и других психических расстройств, диабета, аденомы простаты, остеопороза, катаракты, болезней сердца, нервной системы, иммунной системы, кожи. При его дефиците нарушается пищеварение, на коже образуются язвы, развиваются пищевые аллергии; накапливаются токсичные металлы, плохо заживают раны, могут наблюдаться хроническая усталость, потеря аппетита, нарушения слуха, расстройства питания, проявления дисбаланса сахара в крови. *Zn* необходим для улучшения зрения и поддержания иммунитета, способствует образованию лимфоцитов, особенно у пожилых людей. Считают, что прием *Zn* блокирует развитие начальных стадий вирусных инфекций (Salgueiro et al., 1999).

### Суточная потребность и способы коррекции дефицита

Суточная потребность в цинке составляет 12–20 мг, у беременных — до 30 мг, младенцев — 3,5 мг, подростков — 15 мг. Взрослому человеку, начиная с 35 лет, для профилактики заболеваний рекомендуется дополнительно принимать цинкосодержащие препараты, желательно вместе с витаминами А и С. Восполнить недостаток цинка можно, увеличив потребление фруктов (абрикосов, бананов, винограда, яблок, вишни, земляники, крыжовника, рябины, черники, шиповника), тыквы, гороха, пивных дрожжей, моркови, какао, шавеля, ржаного хлеба. В молоке *Zn* мало.

Самым богатым источником *Zn* являются устрицы (до 1000 мг/кг), а также креветки, сельдь, макрель, другие сорта рыбы, яйца, сухой порошок свиной крови. Богаты им также орехи (кунжут, грецкие, кедровые, фундук) и злаковые, семена тыквы, подсолнечника, грибы, зерновые.

Количество *Zn* в пище существенно снижается при чрезмерной очистке и переработке продуктов. Так, в коричневом рисе его в 6 раз больше, чем в белом после шлифовки. Фитиновая кислота, содержащаяся в зерновых и сое, связывает *Zn* и другие металлы, переводя их в неусвояемые производные. Поэтому дефицит цинка возможен при питании преимущественно растительной пищей.

### Показания для применения препаратов *Zn*

Многие заболевания (например, кожные, в том числе аллергические) сопровождаются дефицитом *Zn*, который для успеха лечения требуется скорректировать. Цинк-содержащие препараты рекомендуют для лечения и профилактики женского и мужского бесплодия, олигоспермии и импотенции у мужчин, дисфункции яичников у женщин, для лечения предменструального синдрома. Поскольку с каждой порцией спермы из организма мужчины выводится значительное количество *Zn*, этот дефицит, особенно пожилым, советуют восполнять. То же считают полезным при лечении простатита и аденомы простаты, причем как при обострениях заболевания, так и с целью профилактики лицам старше 35 лет.

Препараты цинка применяют для поддержания высокого уровня иммунитета и для профилактики злокачественных опухолей, при комплексной терапии рака, СПИДа, особенно на начальных стадиях. Считается, что прием *Zn* в самом начале заболевания способствует быстрому прекращению ОРВИ и гриппа. Поскольку *Zn* участвует в синтезе *инсулина*, его применяют для профилактики, а в комплексе с другими средствами — и для лечения диабета с целью поддержания нормального уровня гликемии.

Препараты *Zn* рекомендуют принимать при беременности для предупреждения осложнений, в том числе ранних токсикозов, выкидышей, при задержке роста и развития плода; при нервно-психических расстройствах и неврологических заболеваниях, таких как эпилепсия, рассеянный склероз, острые психозы, шизофрения, депрессия.

Для ускорения заживления любых ран, в том числе послеоперационных, для лучшего течения послеоперационного периода рекомендуют перед операцией провести курс приема препаратов *Zn*. Цинк способствует заживлению ожогов и любых хронических язв, в том числе язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, заживлению трофических язв у диабетиков и при варикозной болезни.

Препараты *Zn* используют для сохранения и улучшения зрения, при заболеваниях сетчатки, особенно на фоне сахарного диабета, для профилактики и лечения катаракты. В сочетании с кальцием *Zn* применяют для профилактики близорукости. Диарея любого происхождения, в частности, при дизентерии, сопровождается потерей значительного количества *Zn*, и его препараты применяют симптоматически.

Поскольку препараты *Zn* регулируют многие ферментативные процессы, их включают в программы снижения веса, а также в комплекс терапии в период климакса, в комплекс лечебных мероприятий при алкоголизме, для профилактики и лечения атеросклероза и гиперхолестеринемии, поскольку прием мочегонных препаратов значительно усиливает его выведение с мочой. *Zn* применяют при заболеваниях почек, поскольку он способствует сохранению их функции; при воспалительных заболеваниях суставов — для сохранения эластичности и подвижности суставов в пожилом возрасте.

Как антиоксидант, цинк применяют при проживании в экологически неблагоприятной среде, работе на вредном производстве, попадании в стрессовые ситуации. Препараты *Zn* считают полезными для профилактики радиационного повреждения организма, поскольку они конкурентно вытесняют из лигандов радиоактивные элементы. Цинк содержащие препараты назначают детям для улучшения костеобразования, при гиперплазии слизистой оболочки рта; взрослым — для повышения иммунитета и торможения процессов старения. Учитывая риск развития у матери и ребенка при дефиците *Zn* (особенно в сочетании с дефицитом витамина А) тяжелых осложнений, беременным женщинам также рекомендуют принимать препараты цинка (Щеплягина с соавт., 2002).

Дефицит *Zn* связан с таким тяжелым заболеванием, как энтеропатический акродерматит. Атопический дерматит на фоне недостаточного содержания *Zn* в организме чаще протекает тяжело, сопровождается очагами гиперкератоза, повреждениями ногтей и волос, а также периоральным и периорбитальным дерматитом, анемией. Дефицит *Zn* играет роль в патогенезе хронических болезней верхнего отдела пищеварительного тракта (в первую очередь желудка и двенадцатиперстной кишки), сопровождает болезни печени, почек, муковисцидоз, синдром мальабсорбции.

Из вышеприведенного можно сделать вывод, что по широте действия этот элемент напоминает гормон. Он участвует в таких многообразных процессах, что практически всегда оказывает положительное воздействие на большинство патологических состояний организма. Однако его бесконтрольное длительное применение может оказаться неблагоприятным. Избыток

элемента, в соответствии с законом замещения (см. ниже), может вызвать полимикрэлементоз, который очень трудно поддается излечению.

### Лечение и профилактика

В мировой практике профилактику и коррекцию дефицита *Zn* осуществляют с помощью цинксодержащих препаратов. Это моно- и многокомпонентные минеральные или витаминно-минеральные комплексы, содержащие множество солей (сульфат, ацетат, глюконат, карбонат и *ZnO*), изученных в экспериментах. О биодоступности этих препаратов известно немного. Как в большинстве подобных случаев, элемент более доступен не в виде солей и окислов, а в виде биоконплексов с белками и углеводами.

В инструкциях к многочисленным представленным на рынке препаратам подробно описаны способы приема и дозировки. Например, при хроническом гастродуодените назначают «цинктерал» (сульфат *Zn*), нормализующий процессы перекисного окисления липидов, повышающий устойчивость клеточных мембран, нормализующий абсолютное и относительное число лимфоцитов и иммуноглобулинов в сыворотке и в дуоденальном содержимом, активирующий фагоцитоз. Клинический эффект выражается в более быстром купировании болевого и диспепсического синдромов. Улучшаются аппетит и психоэмоциональный тонус, достигается более стойкая ремиссия, стабилизируются биохимические показатели. Препарат эффективен при гнездной и злокачественной алопеции, пустулезном и гноеточивом угрях, генерализованной почесухе — то есть заболеваниях, требующих длительного лечения кортикостероидами, а также при целиакии, хронических энтеритах, циррозе печени, болезни Вильсона-Коновалова, вторичных иммунодефицитах, аллергических болезнях, в том числе при атопическом дерматите, при задержке роста и полового созревания, нейтропении, лейкемии, остеопорозе, муковисцидозе.

Среди препаратов *Zn* активно рекламируют пищевую добавку в капсулах «тянь-ши». В ней содержатся лактат *Zn*, глюкоза и порошок белка куриного яйца. Считается, что у пожилых пациентов при употреблении этой добавки повышается иммунитет, восстанавливается нормальный вес тела, уменьшаются и анорексия (патологическое отвращение к пище), и булимия (патологическое переедание).

Упомянем также препарат «спирулина-сочи-цинк», состоящий из синезеленой водоросли, выращенной на обогащенной среде. Этот препарат реко-

мендуют для лечения угрей, СПИДа, нервной анорексии, катаракты, экземы, герпеса, иммунодефицита, мужского бесплодия, язв и инфекций кишечника, дегенерации желтого пятна, псориаза, плохого заживления ран, ревматоидного артрита. Для улучшения всасывания элемента в препарат «спирулина-сочи-цинк-3» добавлен витамин В<sub>6</sub>.

Существует несколько препаратов, полученных из дрожжей («Биоцинк» центра биотической медицины Москва и «Адрузен цинко» итальянской фирмы SIFI). В последнем содержатся *Zn* и *Se* в легкоусваиваемой дрожжевой форме, а также *Cu*, витамин Е и полиненасыщенные кислоты ряда омега-3. Поскольку *Zn* и *Se* антагонисты, их лучше принимать по очереди, через день.

### Особые случаи применения препаратов Zn

#### Остеопороз (снижение массы и нарушение структуры костей)

Это весьма распространенное заболевание (в промышленно развитых странах выявлено у 75 млн. человек) преимущественно женщин среднего и пожилого возраста, проявляющееся выраженными болями в спине, переломами костей (особенно бедра и ребер) при минимальной травме, деформацией позвонков.

Кроме наследственных факторов, остеопороз могут вызывать регулярный прием стероидных препаратов (нередко назначаемых при ревматоидном артрите, красной волчанке, других воспалительных и аутоиммунных заболеваниях), гиперфункция щитовидной железы с избытком тироксина, чрезмерное потребление витамина D<sub>3</sub>.

Для лечения остеопороза рекомендуют принимать по 1,5 г *Ca* ежедневно, чтобы восполнить (кажущийся!) дефицит этого макроэлемента. На самом деле содержание кальция в пище достаточное, но нарушается способность к его нормальному усвоению. В молодости репродуктивные гормоны, в частности, кальцитонин, стимулируют всасывание *Ca* в тонком кишечнике и тем самым укрепляют кости. Пожилым людям, помимо препаратов *Ca*, во многих случаях требуются также гормональные препараты. Поскольку для активации биохимических реакций при формировании новой костной ткани необходим *Mg*, на каждые 2 мг *Ca* рекомендуют принимать примерно по 1 мг *Mg*. Для образования костной ткани нужен также *Mn*, поэтому рекомендуют одновременно принимать по 20–40 мг аспартата (или другого аминокислотного комплекса) *Mn*. Для правильного формирования волокнистого каркаса

кости из коллагена необходимы также витамины: фолиевая кислота (5 мг) и витамины группы В (50 мг). Среди них должны присутствовать витамины В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, потому что недостаток В<sub>12</sub> тормозит работу строящих кость остеобластов, не влияя на деятельность разрушающих кость остеокластов, а В<sub>6</sub> необходим для синтеза коллагена. В организме должен содержаться также витамин D<sub>3</sub>, необходимый для всасывания кальция в кишечнике; причем из-за опасности получить обратный эффект нельзя допускать избытка этого витамина. Для лечения остеопороза необходим также витамин К, так как его дефицит способствует потере Ca с мочой. Как и В<sub>12</sub>, витамин К в достаточном количестве синтезируется кишечной флорой. Поэтому достаточно позаботиться о восстановлении этой флоры с помощью приема ацидофилина и других молочнокислых продуктов, в которых, кстати, содержится много Ca. При тяжелом остеопорозе рекомендуют принимать также препараты витамина В<sub>1</sub> (3 мг), которые препятствуют потере Ca и Mg с мочой.

Препараты Zn (20–50 мг) лучше всего принимать в виде комплексов с аспарагиновой или пиколиновой кислотами. В данном случае не рекомендуется принимать Zn<sup>2+</sup>, поскольку при этом возможно развитие дефицита других МЭ из-за подавления всасывания ионов других металлов в тонком кишечнике. Кроме того, при чрезмерном потреблении животного белка у пациентов может развиваться избыток фосфора, усиливающего выведение Ca с мочой. Оптимальное соотношение потребления Ca и P — 1:1.

Помимо указанных рекомендаций, для эффективного лечения остеопороза следует пересмотреть диету — исключить или сократить потребление газированных и кофеинсодержащих напитков, алкоголя, сладких и жирных продуктов, поскольку они препятствуют нормальному всасыванию Ca в кишечнике.

Несколько лет назад две фармацевтические фирмы (Roche и Glaxo) объявили о создании препарата для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Действующим началом препарата служит Na соль *ибандроновой* кислоты, представляющая собой мощный комплексон в виде единственной молекулы азотсодержащего бисфосфоната Ca и, по-видимому, еще нескольких металлов. Проведенные испытания показали, что при приеме всего 1 таблетки в месяц в течение года плотность костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника увеличивалась, то есть снижался риск переломов костей. Этот препарат рекомендован больным континентальных стран, но не Японии. При достаточном употреблении в пищу морепродуктов и водорослей остеопороз не развивается.

### Лечение волос

Анализ седых и выпадающих волос показал, что они содержат значительно меньше *Zn*, чем нормально окрашенные. Поэтому в клинике дерматологии при университете Гамбурга была проведена пробная терапия поселения солями *Zn*. Кроме того, при добавлении к рациону лысеющих мужчин сульфата *Zn* по 10 мг 3 р/сут по крайней мере у трети пациентов выявлено снижение скорости выпадения волос. По неподтвержденным данным, у людей с высокой интеллектуальной активностью в волосах увеличено содержание МЭ, в частности, *Zn* и *Cu*.

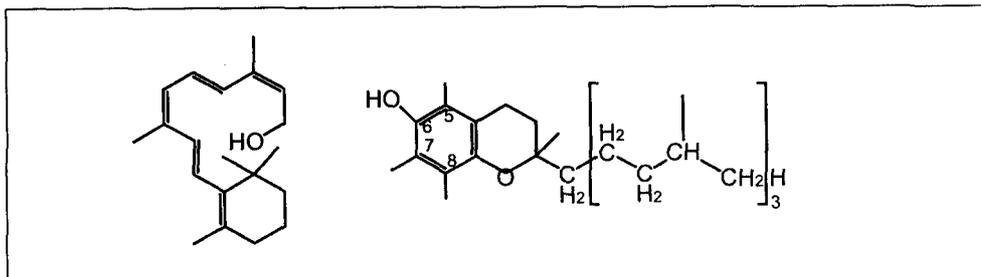
Дефицит *Zn* сопровождается появлением перхоти, кожного зуда, угревой сыпи. Для предотвращения этих явлений в современные шампуни добавляют *пиритионат Zn*, который не сушит кожу и обладает мощным антимикробным действием. Влияние цинксодержащих препаратов многофакторное. Как указано выше, цинк блокирует 5- $\alpha$ -редуктазу, дегидратирующую тестостерон, а следовательно, задерживает андрогенную алопецию. Помимо этого, *Zn* стимулирует рост и деление клеток, особенно в быстрорастущих тканях, в частности, в волосах и ногтях.

Как и в других подобных случаях, более эффективны органические биологически активные добавки с *Zn*; наружно применяемые препараты не могут преодолеть кожного барьера, и их эффективность ограничена местным действием. Детям при гнездом облысении назначают *ZnO* внутрь по 0,02–0,5 г 3 р/сут после еды курсами в комплексе с витаминотерапией. При нарушении всасывания в верхнем отделе тонкого кишечника в крови снижается уровень МЭ, а также белков и витаминов. Всасыванию *Zn* могут препятствовать карбонаты, с которыми металл образует малорастворимые соли. Если для решения проблемы увеличить дозы поливитаминов, то может развиваться гипервитаминоз.

### Улучшение зрения

Препараты *Zn* используются для улучшения зрения, в основном в сочетании с жирорастворимым витамином А (*ретинолом*). Этот витамин депонируется в печени, является антиоксидантом, хотя для реализации этого действия необходимо присутствие еще одного антиоксиданта, витамина Е ( *$\alpha$ -токоферола*), предотвращающего окисление ретинола в кишечнике и в тканях (рис. 80). Витамином А или его предшественником  $\beta$ -каротином богаты печень, морковь, тыква, дыня, сырые абрикосы и молоко.

Широко и давно известно свойство витамина А предотвращать развитие куриной слепоты. Он участвует в защите от свободных радикалов мембран

Рис. 80. Ретинол и  $\alpha$ -токоферол

эпителия слизистых оболочек кишечника, рта, дыхательных и половых путей, в образовании слизи в этих тканях, в выработке сперматозоидов и яйцеклеток; способствует росту костной ткани; сохраняет зрение. В группе риска (курильщики и работники асбестовой промышленности) прием ретинола снижал заболеваемость раком легких вдвое. Ежедневные дозы витамина А: для мужчин 1000 мкг, для женщин — 800 мкг, для детей и подростков — 375–700 мкг (Щеплягина с соавт., 2002).

При дефиците *Zn* превращение витамина А в активную форму нарушается, поскольку белок, связывающий витамин А и переносящий его через стенку кишечника с последующим высвобождением в крови, содержит *Zn*. При его недостатке проявляется дефицит витамина А в тканях, и наоборот, при дефиците витамина А нарушается всасывание *Zn*.

Использование препаратов *Zn* в дозах 100–200 мг/сут может замедлять разрушение сетчатки и вырождение желтого пятна — одну из основных причин слепоты. Кроме того, *Zn* эффективен для лечения и профилактики катаракты.

### Взаимодействие с другими МЭ

Поскольку *Zn* является «главным неорганическим гормоном», он взаимодействует практически со всеми эссенциальными микроэлементами, снижая, по закону замещения, их активность в различных реакциях обмена. Поэтому длительно и бесконтрольно употреблять цинксодержащие препараты очень нежелательно.

## 8.4. Дефицит селена (Se)

### Функции и механизмы действия

Селен Se (16 группа) считают элементом — антиокислителем. Так как в 16 группе находятся неметаллы, Se участвует в селеноорганических соединениях главным образом в виде анионов. В то же время он может проявлять свойства металла, и при некоторых состояниях входит в состав комплексов с биолигандами в виде катиона. Так, Se входит в состав селенопротеинов, в частности, в простетическую группу *глутатионпероксидазы*, которая вместе с токоферолами (витамином E) защищает клеточные мембраны от разрушающего действия свободных радикалов (СР), образующихся в организме спонтанно при ряде процессов, например, активации фагоцитирующих клеток, или под воздействием ионизирующего излучения.

Селенопротеины также регулируют процессы обмена йода (дейодиназа), от которых зависит гомеостаз тироксина и кальцитонина и, через него, Са. Селенопротеины осуществляют также антиоксидантную и противовирусную защиту организма (*глутатионпероксидаза* и *тиоредоксинредуктаза*), а селенопротеин N контролирует *регенерацию миоцитов*. Se, по-видимому, входит также в состав некоторых половых гормонов.

Изотоп  $^{77}\text{Se}$ , содержащийся в селеновом пуле в количестве 7,6%, имеет некомпенсированный ядерный спин ( $I = -1/2$ ), то есть парамагнитен. Это позволяет использовать этот изотоп в ЯМР-спектроскопии. При некоторых условиях Se может находиться в соединениях с галогенами ( $\text{Se}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Se}_2\text{Br}_2$ ) в виде кластерных ( $\text{Se}_4^{2+}$ ,  $\text{Se}_8^{2+}$ ) или одновалентных катионов.

«Свободный», то есть не связанный в комплекс с биолигандами, Se токсичен. Например,  $\text{H}_2\text{Se}$  на порядок токсичнее такого широко известного яда, как синильная кислота HCN.

### Проявления дефицита

Дефицит Se проявляется эндемической кардиомиопатией («болезнью Кешана») в некоторых районах Китая, остеоартропатией и кардиомиопатией у женщин и детей. Алиментарный дефицит Se способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, вызывает наследственные ферментопатии (дефицит глутатионпероксидазы, поражение мембран эритроцитов

и тромбоцитов), муковисцидоз с преимущественным поражением поджелудочной железы, наследственную миотоническую дистрофию. От содержания *Se* в организме зависят функционирование цитохрома  $P_{150}$  в эндоплазматической сети клеток печени, а также транспорт электронов в митохондриях.

Сочетание дефицитов *Se* и витамина Е наблюдается при *идиопатической эозинофильной инфильтрации* (эозинофильный энтерит). Возможна внутриутробная гибель плода, особенно мужского пола. Отмечен дефицит *Se* у недоношенных детей, что связано с гипоксией и поражением дыхательной системы. При дефиците *Se* у беременной повышается риск развития у плода и новорожденного сердечнососудистой патологии, злокачественных новообразований, синдрома внезапной смерти.

Дефицит селенопротеинов, в том числе глутатионпероксидазы, может быть спровоцирован длительным приемом лекарственных препаратов. Например, для лечения гиперхолестеринемии назначают *статины* (Betteridge, Khan, 2001; рис. 81). Всего статины принимают около 25 млн. человек. Их прием может осложняться *рабдомиолизом* (2–3 случая на 10000 больных) и *идиопатической полинейропатией* (4–5 случаев на 10000 больных). В целом, побочные эффекты от применения статинов развились у нескольких тысяч больных.

Механизм действия статинов известен. Холестерин синтезируется из *ацетил-КоА* через мевалонатный путь обмена изопреноидов в цепи превращений через *ацетоацетил-КоА* (ААСоА) (рис. 82). На схеме показано, что ААСоА с помощью соответствующей *синтазы* превращается в *3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА* (ГМГ-КоА), затем образуется *мевалонная кислота*, далее → *мевалонат-5-фосфат* → *мевалонат-5-пирофосфат* → *Δ<sub>3</sub>-изопентенилпирофосфат* → *Δ<sub>2</sub>-изопентенилпирофосфат* (Δ<sub>2</sub>IPP). Последний с помощью *фарнезилпирофосфатсинтазы* через геранилпирофосфат, фарнезилпирофосфат и сквален превращается в холестерин. Статины ингибируют *ГМГ-КоА-редуктазу*, разрывая путь синтеза холестерина.

Побочные эффекты длительного лечения статинами, как недавно предположили В. Моосман и С. Вейл (2004), могут быть связаны с нарушением пути биосинтеза *селенопротеинов*. На схеме видно, что они синтезируются в результате ферментативной изопентилации *селеноцистеин-tРНК* (sec-tRNA) с помощью *tРНК изопентенил-трансферазы*. Этот фермент использует в качестве субстрата Δ<sub>2</sub>-изопентенилпирофосфат (Δ<sub>2</sub>IPP). Таким образом, нормальный путь биосинтеза селенопротеинов извращается. В итоге из-за повреждения мембран клеток свободными радикалами и связанного с этим нарушения МЛГ развиваются рабдомиолиз и полинейропатия.

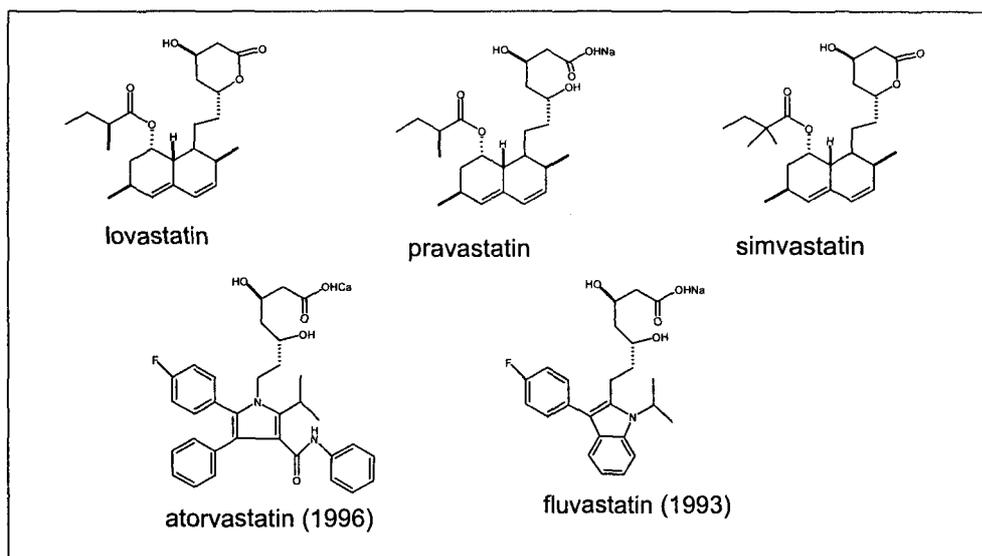


Рис. 81. Некоторые статины: из метаболитов грибов – ловастатин, правастатин, симвастатин (1980-е годы), синтетические – флувастатин и аторвастатин

Однако причины побочного действия статинов предложенной гипотезой не исчерпываются. Представленные на рис. 81 формулы свидетельствуют о наличии у молекул статинов реакционных групп. Природные статины содержат группы  $=O$  и  $-OH$ , способные отдавать электроны присутствующим молекулам металлов с образованием координационных соединений (КС). У синтетических статинов появляются также более активные группы  $=NH$  и  $\equiv N$ .

Результатом длительного действия этих лигандов становится индуцированный дефицит *Se*, *Mn* и *Mg*, а возможно, и других металлов (*Zn*, *Cu*, *Fe*), вызывающий подавление активности координируемых этими металлами ферментов, в частности, *полимераз*, а также негемовых *Fe*- и *Cu*-содержащих компонентов дыхательной цепи.

Кроме того, дефицит селенопротеинов приводит к дефициту йода и, следовательно, к нарушению гомеостаза *Ca* («главного неорганического мессенджера») со всеми вытекающими из этого последствиями. Таким образом, развивается статин-индуцированный патоморфоз полимикрорэлементоза. Побочных эффектов сравнительно немного, поскольку константы устойчивости образуемых статинами КС низкие. Однако, чтобы снизить риск, при назначении статинов для профилактики и лечения атеросклероза следует контролировать содержание и соотношение микроэлементов в крови.

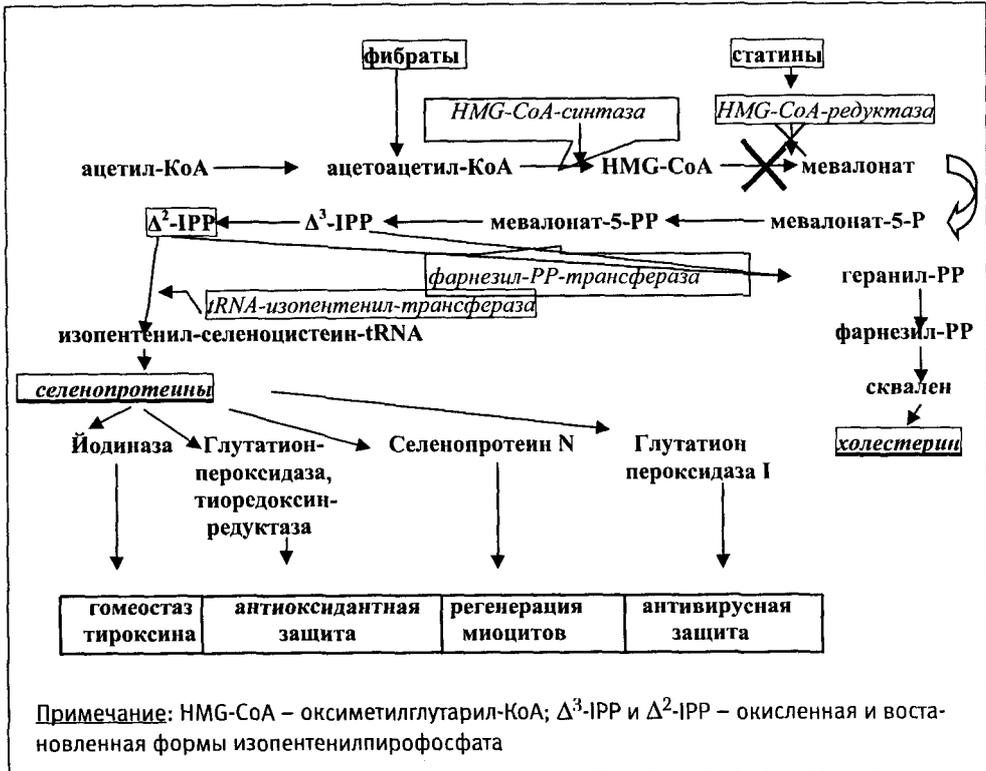


Рис. 82. Механизм синтеза холестерина и селенопротеинов

Кроме описанного механизма действия статинов, проявляется часто неучитываемый эффект реакции организма на искусственно вызываемый недостаток холестерина. Известно, что холестерин абсолютно необходим для нормальной деятельности мембран клеток. Рецепторы мембран, получив сигнал об уменьшении синтеза холестерина, заставляют клетки увеличивать его собственный синтез. Образуется замкнутый круг: потребление статинов, с одной стороны, снижает синтез холестерина, нарушая при этом синтез других важных соединений и процессов, а с другой, стимулирует его синтез. Эта реакция организма на внешние воздействия полностью соответствует принципу обратных связей. Искусство врача и состоит в том, чтобы максимально учесть возможные эффекты рекомендуемых препаратов у конкретного пациента.

Поскольку гомеостаз тироксина зависит от *Se*-содержащего фермента, очевидно, что бороться с йоддефицитом без ликвидации селенодефицита и его причины бессмысленно. Более того, это может быть опасно из-за взаимодействия избытка йода со многими эссенциальными элементами, а также

прямой токсичности «свободных» галогенов. Изучают также использование антиокислительной функции *Se* для профилактики рака.

### Суточная потребность и способы коррекции дефицита

В организме человека содержится 14 мг *Se*, в основном в ядрах клеток. У мужчин 50% селена содержится в яичках и семенных канатиках. Поскольку в волосах на лобке, бороде, в области солнечного сплетения и подмышечных впадин содержание *Se* значительно выше, чем в волосах шевелюры, предполагают связь уровня селена с содержанием половых гормонов.

Потребность взрослого человека в селене составляет 150–200 мкг/сут. Основным источником его в материковых странах служит пшеничная грубая необработанная мука. В зависимости от состава почвы, селен содержится также в чесноке, необработанной кукурузе, астрагале, укропе, отрубях, зеленом луке, рябине, бобовых, коричневом рисе, спарже, помидорах, цветной капусте, капусте брокколи, бразильских орехах кешью, чистотеле большом, подофиле щитовидном, землянике лесной, ромашке аптечной, карантусе розовом, тыкве, пастернаке, родиоле розовой. Особенно богаты этим микроэлементом морепродукты (морская соль, крабы, омáры, лангусты, креветки, кальмары, тунец), а также свиные, говяжьи и телячьи почки, печень, сердце, желтки яиц.

Российские продукты питания бедны селеном, поскольку его содержание в почвах низкое. Любая обработка пищевых продуктов уменьшает содержание *Se*. В присутствии сахара он фактически не усваивается организмом, поэтому избыток сладкого (особенно мучных продуктов) резко снижает содержание в организме *Se* и подавляет иммунитет.

При уровне в плазме крови менее 1 мкг/л развивается дефицит. При этом активность эритроцитарной *глутатионпероксидазы* (GPX) падает до нуля. Клинически глубокий алиментарный дефицит *Se* у человека проявляется *кардиомиопатией Кешана* и синдромом Кашин-Бека (*остеоартропатией*), а у домашних животных — *миодистрофией*, в основном беломышечной. Предполагается, что в отсутствие GPX в клетках накапливаются продукты свободнорадикального перекисного окисления липопротеинов низкой плотности. Их в большом количестве захватывают моноциты-макрофаги аорты, которые затем в зоне липоидоза трансформируются в пенистые клетки.

Для лечения таких состояний рекомендуют антиоксидантные препараты, например, БАД «селен-актив», в состав которой входит 50 мкг *Se* в виде

*Se*-содержащего органического вещества «селексен», и 50 мг аскорбиновой кислоты. Прием этой БАД сокращает сроки срастания костей. Например, у пожилых людей прием препарата после переломов сокращает время выздоровления до 52–75 дней. Зафиксированы случаи срастания даже переломов, в других случаях практически не поддающихся лечению, например, переломов локтевой кости и шейки бедра.

*Se* снижает риск развития рака кожи, легких, желудка и женских половых органов. Его препараты полезны при всех заболеваниях, сопровождающихся повреждением мембран клеток свободными радикалами, особенно при совместном приеме с другим мощным антиоксидантом — витамином Е. Механизм синергического действия этих антиоксидантов включает в себя захват токоферолами перекисных радикалов и их последующее разрушение *Se*-содержащей GPX. Этот тандем используют при профилактике рака от воздействия радиации или канцерогенов, для повышения иммунитета, контроля выработки антител, нормализации артериального давления при гипертонии. Подобный эффект наблюдается и в присутствии витамина С. Связь указанных антиоксидантов настолько тесная, что при дефиците витаминов организм не всегда может использовать принимаемый с пищей *Se*.

*Se* участвует в образовании эритроцитов; способствует поддержанию и продлению сексуальной активности. Поскольку немалая часть *Se*, содержащегося в мужском организме, теряется с эякулятом, мужчинам этого элемента требуется больше. Препараты *Se* способствуют дроблению почечных камней и выведению их из организма, предупреждают преждевременное старение, облегчают течение ревматических болезней, помогают в восстановлении нормального АД. Список положительных эффектов можно продолжить.

Однако передозировка этого элемента, как и других МЭ, опасна. При содержании *Se* в рационе более 2 мкг/кг у животных развиваются острые и хронические отравления. Избыток *Se* приводит к ингибированию окислительно-восстановительных ферментов, к нарушению биосинтеза коллагена и эластина, к анемии и алопеции.

### Взаимодействие с другими МЭ

*Se* увеличивает активность соответствующих серосодержащих ферментов. Из-за способности замещать *S* его используют в качестве антидота при отравлении *Hg*. Как сказано выше, *Se* необходим для выработки гормонов щитовидной железы, в обмене йода участвуют селенопротеины.

При гипотониях добавление небольших количеств других МЭ синергически способствует действию *Se*. Например, в эксперименте соли *Cs* и *Se* в оптимальных дозах способствуют быстрой нормализации артериального давления при различных видах шока и коллапса. Они усиливают и пролонгируют действие эндогенных вазомоторных средств.

Так как *Se* является антагонистом *F*, борьба с его «дефицитом» может легко привести к развитию полимикроэлементоза. Фтор необходим для усвоения *Fe* и укрепления костной ткани. Поэтому алиментарный селеновый токсикоз (селеноз) сопровождается дерматитом, повреждением эмали зубов, анемиями, неврологическими нарушениями. Кроме того, могут развиваться селенотоксическая дегенерация печени и увеличение селезенки, а также типичное поражение ногтей и волос. Описан профессиональный селеноз.

## 8.5. Дефицит железа (*Fe*)

### Функции и механизмы действия

Железо *Fe* (8 группа) в организме человека примерно на 70% находится в виде гемоглобина, остальное — в железопротеинах, цитохромах и ферментах. *Fe* является крайне необходимым элементом, играющим ключевую роль в процессах переноса кислорода от легких к тканям и удаления  $CO_2$  из организма, а также обеспечивающаю энергетические процессы при окислительном фосфорилировании. Первую функцию выполняет гемоглобин, гем которого содержит  $Fe^{2+}$  (рис. 4). Основной механизм действия гема в гемоглобине — перенос лигандов ( $O_2$  и  $CO_2$ ), причем ион  $Fe^{2+}$  не меняет валентности. В составе гема 4 лигандные группы порфирина образуют с  $Fe^{2+}$  комплекс плоского строения. Оставшиеся пятая и шестая координационные связи металла расположены перпендикулярно плоскости порфиринового кольца. В случае замещения в 5 и 6 положениях  $Fe^{2+}$  возникает структура гемохрома, причем 5 положение в гемо- и миоглобинах занято имидазольной группой гистидинового остатка. Шестое положение  $Fe^{2+}$  в этих гемах или остается незамещенным, или замещается каким-либо лигандом, например, кислородом, окисью углерода, цианидом и пр. Этими особенностями структуры гема объясняются биологические функции переноса лигандов этими белками.

Гем цитохромов  $b_5$  и  $P_{450}$ , участвующих в цепи переноса электронов, содержит металл в виде  $Fe^{3+}$ , поэтому его называют *гемин*, или *гематином*. Он участвует в энергетических процессах. В ходе окислительно-восстанови-

тельных процессов степень окисления иона металла изменяется, что и позволяет ему переносить электроны. По-видимому, процессу переноса электронов способствует уменьшение радиуса иона железа при изменении валентности от +II до +IV. Радиус  $Fe^{2+}$  составляет 82 пм,  $Fe^{3+}$  — 67 пм, а  $Fe^{4+}$  — около 55 пм. Особенностью структуры геминнов в цитохромах является связывание 5 и 6 положений  $Fe^{3+}$  в комплексе с порфирином аминокислотными остатками белка, что обеспечивает недоступность этих положений для обычных лигандов.

В организме взрослого человека содержится 3–5 г железа, две трети которого входят в состав гемоглобина, а остальное находится в железосодержащих белках, в основном в *ферритине* в виде феррифосфата. В отличие от других металлопротеинов, в ферритине содержание *Fe* очень высокое (23%). Некоторая часть *Fe* находится в составе *гемосидерина*. Гемосидерин нерастворим, и содержится в основном в макрофагах (в костном мозге, селезенке и печени); из субклеточных компонентов преобладают гемсодержащие белки и ферменты (гемоглобин, миоглобин, цитохромы).

$Fe^{2+}$  всасывается в двенадцатиперстной и в верхнем отделе тощей кишок. Для всасывания *Fe* требуется *Cu*. В отсутствие адекватного количества меди *Fe* не может перейти в свою наиболее широко используемую форму. В крови *Fe* связывается с *трансферрином* — транспортным белком, переносящим его в костный мозг для образования эритроцитов.

Обмен *Fe* в организме отличается от обмена других металлов, поскольку организм практически не выделяет *Fe*: суточное выделение составляет всего 1–2 мг. То есть обмен регулируется не равновесием между выделением и поступлением, как в случае других элементов, а тем, что всасывание всегда соответствует потребностям. Если потребности нет, излишек *Fe* выделяется с калом. Потеря крови, естественно, сопровождается потерей *Fe*. Потребность в нем выше также в растущем организме. То есть *Fe*, освобождаемый в результате постоянного распада гемо- и миоглобинов и цитохромов, сохраняется в организме и неоднократно снова используется для синтеза *Fe*-содержащих белков. В целом его роль в метаболических процессах организма универсальна. В терапевтическом отношении актуальны не только состояния дефицита различной этиологии, но и гиперхроматозы.

Как и у других элементов, в свободном состоянии ионы  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  токсичны, поскольку в их присутствии легко образуются свободные радикалы, повреждающие клетку, вплоть до ее гибели. Поэтому в организме выработались жесткие механизмы защиты клеток от избытка ионов *Fe*, например, снижение всасываемости, хранение в виде комплексов с белками. Эти механизмы

обеспечивают получение организмом оптимального количества *Fe* и его рациональное использование. Однако они же частично способствуют развитию дефицита элемента в организме.

### Суточная потребность

В среднем в сутки в организм человека поступает с пищей около 15 мг железа, из них всасывается всего 5–10%. Больше всего *Fe* поступает с мясом (до 20% от гема, содержащегося в мясе). Хотя в некоторых продуктах растительного происхождения (в овощах и фруктах) содержится довольно много металла, он усваивается не более чем на 2–3%. Существенное влияние на усвоение *Fe* оказывают вещества, содержащиеся в пище. Например, в отсутствие *F* усвоение *Fe* значительно замедляется, поэтому *железодефицитная анемия* (ЖДА, сидеропения) часто сочетается с кариесом. Аминокислоты, белки, витамин С и фруктоза способствуют усвоению, а соевые белки, танины в составе чая, кофе, кальций и вещества, содержащиеся в орехах и бобовых, а также богатые фосфатами, оксалатами и фитатами — препятствуют ему.

### Проявления дефицита

Хотя по распространенности в природе *Fe* уступает только *Al*, его дефицит во всем мире остается наиболее частой причиной анемии. По данным ВОЗ, на Земле около 1,8 млрд. человек страдают ЖДА, а дефицит железа испытывают 3,6 млрд. человек. Чаще всего дефицит *Fe* обнаруживают при обычном клиническом анализе крови. Количественные показатели нормы и дефицита имеются практически во всех руководствах по анализу. Часть из них приведены в табл. 86.

Анемия обусловлена нарушением синтеза гемоглобина. Поэтому эритроциты при ЖДА характеризуются меньшими размерами («микроцитоз») и сниженным содержанием гемоглобина («гипохромия»). При этом количество эритроцитов, как правило, остается в пределах нормы, хотя цветовой показатель снижается. Клетки организма получают меньше кислорода и начинают страдать от гипоксии, которая отражается на состоянии всех органов и систем организма, в первую очередь — головного мозга, сердца, почек.

У детей, особенно у девочек-подростков, дефицит *Fe* может быть обусловлен неадекватным питанием, сочетающимся с повышенными потребностями

Таблица 86

Некоторые показатели анализа крови, связанные с ЖДА (Хиггинс, 2010)

Показатель	Что измеряется	Единицы измерения, норма
Количество эритроцитов	Концентрация эритроцитов	$n \times 10^{12}$ /л. У муж. 4,5-6,5; у жен. 3,9-5,6
Гематокрит	Процентная доля эритроцитов	%. У муж. 40-52, у жен. 36-48
Гемоглобин	Концентрация гемоглобина	г/дл. У муж. 13,5-17,5, у жен. 11,5-15,5. При < 11 признак анемии, < 9 – легкая, < 9-7 – средняя, < 7 – тяжёлая форма
Fe в сыворотке	Концентрация Fe	мкмоль/л. 12-30. < 12 - ЖДА
Общая Fe-связывающая способность сыворотки (ОЖСС)	Концентрация трансферрина	мкмоль/л. 40-75. > 75 - ЖДА
Ферритин сыворотки	Концентрация ферритина (состояние общих запасов Fe)	мкмоль/л. 10-300.
Насыщенность трансферрина Fe (НТЖ)	Относительная оценка (Fe в сыворотке / ОЖСС)	%. 25-35. < 25 - ЖДА

в железе вследствие роста организма и с потерями крови после начала менструаций. Например, в США дефицит Fe выявлен у 9% подростков, причем среди девочек-подростков – у 11%. Симптомы дефицита – утомляемость, снижение аппетита, задержка психического развития, снижение сопротивляемости инфекциям. У детей, в младенческом возрасте страдавших дефицитом железа, снижен коэффициент интеллектуальности (IQ), особенно при проведении математических тестов. Предполагают, что познавательные функции человеческого мозга у таких детей повреждаются необратимо.

ЖДА может быть обусловлена несколькими причинами, вызывающими нарушение синтеза гемоглобина и потерю эритроцитов: недостатком в пище Fe, или витамина B<sub>12</sub>, или фолиевой кислоты. Эти причины могут быть физиологическими, например, активный рост в детском возрасте, преклонный возраст, беременность. Другая группа причин – особенности пищевых пристрастий, такие как вегетарианство, а также любые кровопотери и ряд заболеваний, чаще всего – ЖКТ (Frewin et al., 1997).

Известно, что основным источником витамина B<sub>12</sub> являются бактерии микрофлоры кишечника. Чаще всего среди заболеваний ЖКТ, сопровождающихся

ЖДА, отмечают воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, варикозное расширение вен пищевода, геморрой, септические язвы, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, рак любых отделов ЖКТ, геморрагическую наследственную ангиодисплазию, гемолиз эритроцитов. Нередко дефицит *Fe* развивается при мальабсорбции (целиакия, атрофический гастрит), сопровождающейся дефицитом фолата. У детей 3–15 лет дефицит *Fe* отмечается при хроническом и рецидивирующем бронхите.

В ряде случаев дефицит *Fe* может быть связан с генетическими факторами, например, с нарушениями синтеза полипептидов, участвующих в структурировании комплексов переноса электронов в процессе окислительного фосфорилирования, поскольку при этом нарушается функция ряда белков-переносчиков.

Надежными методами диагностики ЖДА считают определение содержания сывороточного *Fe* и общей железосвязывающей способности сыворотки. Реже для диагностики используют определение содержания *Fe* в костном мозге. Диагностировать анемию по содержанию ферритина неверно, поскольку при воспалительных или злокачественных заболеваниях, а также при болезнях печени, когда он высвобождается при цитолизе печеночных клеток, содержание ферритина, несмотря на дефицит *Fe*, может быть нормальным или даже повышенным.

### Лечение ЖДА

Имеющиеся рекомендации предусматривают устранение основных причин дефицита и проведение заместительной терапии препаратами *Fe*. Сформулированы 4 принципа лечения ЖДА:

- 1) Невозможно ликвидировать дефицит без назначения железосодержащих лекарственных средств,
- 2) Препараты следует назначать преимущественно внутрь,
- 3) Лечение необходимо продолжать и после нормализации уровня гемоглобина,
- 4) Переливание крови для лечения ЖДА следует применять только в экстренных случаях, например, при продолжающемся кровотечении или при декомпенсации сердечной деятельности вследствие резкого снижения уровня гемоглобина.

Внутрь назначают соли  $Fe^{2+}$  (фумарат, глюконат, сульфат и др.). Эти соли могут вызывать побочные явления — тошноту, запоры, диарею, особенно если препараты принимают до еды. Сульфат токсичен: развиваются рвота, понос,

морфологически выявляют повреждение стенки кишечника. Показателем эффективности терапии является увеличение содержания гемоглобина примерно на 1 г/л в день. Прием препарата рекомендуют продолжать в течение 3 месяцев, даже после достижения нормальной концентрации гемоглобина.

В ряде случаев, например, при плохой переносимости пероральных препаратов или при выраженных потерях металла, препараты вводят парентерально. Обычно требуется провести 20–30 внутримышечных инъекций; они болезненны, вызывают окрашивание кожи в месте введения, артралгии. Скорость восстановления уровня гемоглобина в этом случае примерно такая же, как при пероральном приеме.

Обязателен контроль эффективности терапии препаратом железа на 9–12 день лечения с помощью подсчета числа *ретикулоцитов* и сопоставления их с исходным уровнем. Ретикулоцитоз будет подтверждать правильность диагноза ЖДА и прогнозировать положительный эффект лечения препаратом железа. Средняя продолжительность курса лечения ЖДА составляет от 8 до 12 недель.

Как и в случаях борьбы с дефицитом других элементов, благоприятнее применять препараты, содержащие металл в органической форме, например, в мясных продуктах, в составе гематогена, в виде солей  $Fe^{2+}$  с глюкуроновой (биглюконат) или аспарагиновой (аспарагинат) кислотами. Недостаточную эффективность пероральных препаратов отмечают при кровотечениях, при комбинированных дефицитах (например,  $Fe$ , фолатов и витамина  $B_{12}$ ), при воспалении, при злокачественных опухолях. Богаты этим металлом свиная и говяжья печень, курица, яичный желток, тунец, черный чай, кунжутное семя, пророщенная пшеница, подсолнечные семечки, овес, шпинат, зеленый горошек, цветная капуста, малина, черника, кабачки.

Необходимо учитывать, что передозировка солей  $Fe$ , особенно для мужчин, не менее опасна. Ионы  $Fe$  токсичны, вызывают рвоту, понос и повреждение стенки кишечника. При избытке железа могут развиваться артрит, импотенция, бесплодие, гипотиреоз, хроническая утомляемость.

Не исключено, что бесконтрольный прием  $Fe$ -содержащих препаратов может даже привести к ухудшению здоровья больного ЖДА. Надо учитывать физиологическую особенность этого элемента — насытить им организм невозможно, если по какой-либо причине заблокировано его нормальное всасывание. В этом случае избыток свободного  $Fe$  может привести к гемохроматозу или, в соответствии с законом замещения, к полимикроэлементозу. Чтобы этого избежать, при лечении ЖДА препаратами железа следует регулярно анализировать состав и соотношение микроэлементов в крови больных.

### Профилактика ЖДА

В определенных ситуациях повышенного риска развития ЖДА можно принять профилактические меры. К таким ситуациям относятся, например, беременность и состояние после гастрэктомии, а также нерациональное кормление детей, например, ранний переход на искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, позже — диета с недостаточным содержанием мясных продуктов. В первый год жизни ребенка нужно поощрять грудное вскармливание или использование адаптированных смесей с *Fe*.

Риск развития ЖДА повышается при:

- наличии вредных привычек (курение, алкоголизм, токсикомания, наркомания),
- наличии профессиональных вредностей (работа с солями тяжелых металлов, лаками, красками, нефтепродуктами и пр.),
- проживании в экологически неблагоприятных регионах (радиация, загрязнение почвы и воды солями тяжелых металлов),
- ряде заболеваний кишечника, длительных маточных кровотечениях у девочек-подростков в период становления менструальной функции и у женщин в период гормональных дисбалансов.

Выделяют несколько стадий развития ЖДА. Вначале снижаются запасы *Fe* в тканях, однако клинических проявлений не развивается. Затем дефицит железа в тканях и в транспортных системах приводит к снижению активности железосодержащих ферментов, которое можно выявить лабораторно. На третьей стадии, при выраженном снижении уровня гемоглобина и появлении признаков кислородного голодания тканей, развиваются симптомы ЖДА: слабость, повышенная утомляемость, головные боли, одышка, сердцебиение, головокружение, обмороки.

Поскольку ЖДА в раннем детском возрасте может осложняться стойкими нарушениями психомоторного развития и снижением способности к обучению, необходимо проводить профилактику дефицита *Fe*. Она достаточно простая: прием органических препаратов железа во второй половине беременности в профилактических дозах, ввод мясного прикорма с 6–7 месяцев, использование адаптированных смесей и профилактическое назначение препаратов *Fe* недоношенным, быстро растущим и имеющим высокую массу тела детям.

Мнение о том, что в легких случаях дефицит *Fe* можно устранить с помощью диеты, в настоящее время подвергается сомнению. Исследования

показали, что даже полноценная и сбалансированная диета в лучшем случае лишь восполняет физиологическую потребность организма в Fe, но не устраняет его дефицит.

### Взаимодействие с другими МЭ

Из вышесказанного следует, что для нормального обмена Fe необходимо присутствие других элементов, содержание которых лабораторно обычно не определяют и, следовательно, не учитывают. К таким элементам относятся Cu, I, F, Co, Se, Ca, Zn.

## **8.6. Дефицит фтора (F)**

### Функции и механизмы действия

Фтор F, как и все галогены (группа 17), очень токсичен. В малых количествах играет важную роль в минеральном обмене, предупреждает атеросклероз и снижает риск развития сердечнососудистых заболеваний. Основное количество F в организме человека содержится в зубной и костной ткани. Фтор препятствует развитию кариеса, укрепляя зубную эмаль: в молекулах гидроксилапатита эмали анион F<sup>-</sup> замещает гидроксильную группу и превращает их в более прочный *фтороапатит*. От содержания этого элемента зависит прочность костей скелета. F обеспечивает нормальный рост волос и ногтей, принимает активное участие в обмене Ca и P, способствует выводу из организма вредных солей тяжелых металлов и радионуклидов.

F участвует в нескольких реакциях метаболизма, в частности, активирует при посредничестве G-белков (ГТФ-аз, в отечественной литературе называемых «N-белками») *аденилатциклазу*. Этот фермент катализирует синтез из АТФ вторичного мессенджера обмена гликогена — 3',5'-цикло-АМФ (цАМФ; сАМР). Образовавшийся цАМФ является стерическим эффектором *протеинкиназ* и ионных каналов, то есть вместе с Ca<sup>2+</sup> регулирует концентрации ионов внутри клеток. Известно, что протеинкиназы участвуют в образовании факторов транскрипции, проникая после фосфорилирования в клеточное ядро. Следовательно, дефицит F через аденилатциклазу тормозит синтез мРНК и последующий синтез полипептидной молекулы.

### Проявления дефицита

Дефицит *F*, как и *I*, носит эндемический характер и вызывает несколько синдромов, способствует раннему разрушению зубов и, что более опасно, костей скелета, вызывая остеопороз. Снижение содержания фтора в организме детей может вызывать развитие патологии миндалин, разрастание аденоидов, а также нарушения кальциевого обмена. ВОЗ рекомендует фторировать питьевую воду до концентрации 1 мг в литре, что на 30–50% снижает заболеваемость кариесом.

Кариес известен с доисторических времен. Однако у некоторых народов он развивается крайне редко, что связано с особенностями их питания. Например, народ «гунзу» на юге Памира питается довольно скудно — сырыми бобами и горохом, фруктами, овощами, молоком, постным мясом. Масла гунзу едят очень мало, сахара не потребляют вообще.

Главной причиной развития кариеса зубов является неправильный состав пищи, содержащей большое количество углеводов и недостаточное — минеральных веществ. Известно, что углеводы абсолютно необходимы для человека, и поджелудочная железа извлекает их из пищи ровно в том количестве, которое требуется для нормального функционирования организма. К сожалению, современные люди их потребляют избыточно. Мучные сладости стимулируют заболевание кариесом пропорционально увеличению потребления сахара. Под воздействием бактерий, обитающих в полости рта, углеводы превращаются в кислоту, которая разрушает твердые ткани зубов. Разрушительное действие микроорганизмов начинается спустя всего 20 минут после приема рафинированного сахара.

Кроме того, в процессе рафинирования из полуфабриката, например, белой муки или очищенного риса, удаляются минеральные соли и витамины. Возрастающее потребление рафинированных продуктов увеличивает дефицит основных минеральных веществ в пище. Это нарушает баланс *Ca* и *P*. Другие факторы риска для заболевания кариесом: дефицит витамина *C*, заболевания ЖКТ и эндокринных желез, нарушение *P-Ca* обмена при стрессах, интоксикациях и пр.

Интересно, что о коварстве сладкой пищи известно очень давно, и поэтому в традиционных диетах предусмотрены некоторые меры предосторожности, например, употребление продуктов, нейтрализующих образующуюся кислоту. Народы Востока после трапезы едят орехи, а французы традиционно заканчивают обед сыром. В наше время в средствах массовой информации в качестве средства защиты от кариеса часто рекламируют жевательные

резинки без сахара; однако их влияние неоднозначное: если зубы запломбированы, жевательная резинка противопоказана. Лучше после еды просто прополоскать рот или выпить стакан воды.

### Суточная потребность и способы коррекции дефицита

Среднесуточное поступление  $F$  с пищей составляет до 1,5 мг, хотя нормой считают 2–3 мг. Исследования показали, что, начиная с 4-х летнего возраста и в течение всей жизни, суточного поступления  $F$  с пищей организму обычно недостаточно.

Дефицит  $F$  можно снизить путем фторирования воды, приемом фторсодержащих продуктов или БАД. Лучше всего фтор усваивается из питьевой воды (примерно 65%), в меньшей степени — из продуктов питания. Наибольшее количество  $F$  содержат черный и особенно — зеленый чай, грецкие орехи, морская и пресноводная рыба, креветки, зерновые культуры (гречка, овес, кукуруза, соя), овощи, вино, мясо, цельное молоко, яйца, яблоки, грейпфруты.

Как и в случае других элементов, избыток  $F$  в организме опасен. Обычно он наблюдается в местностях, где вода содержит повышенное количество этого элемента, и человек вместо 2–4 мг/сут получает до 8–80 мг. В таких местностях распространен *флюороз*, клинически проявляющийся аналогично дефициту фтора (остеопорозу): на поверхности эмали зубов появляются мелово-белые пятна неправильной формы; затем они приобретают желтый или коричневый цвет, и внешне эмаль выглядит пятнистой (при дозах фтора свыше 5 мг на 1 кг пищи). При флюорозе также нарушаются функции щитовидной и паращитовидной желез, нервной и костной систем (при дозах фтора свыше 10 мг на 1 кг пищи), изменяется обмен веществ. Более того, высокое содержание  $F$  в воде может оказаться онкогенным.

При передозировке фтора может снижаться функция щитовидной железы, иногда развиваются герпес, насморк, эозинофилия, изменяется цвет зубной эмали, иногда формируются стойкие деформации костей. Дозы фтора до 2 г на кг пищи вызывают тяжелое отравление, а 5–10 г на кг пищи — смертельны.

### Взаимодействие с другими МЭ

Формирование эмали зубов и костей скелета нарушается не только при дефиците  $F$ , но и при избытке  $Se$ . Усвоение  $F$  замедляется в присутствии  $Al$ ,  $Se$ ,

*Ca, Mg*. С другой стороны, в отсутствие *F* резко снижается усвоение *Fe*, поэтому кариес обычно сочетается с ЖДА. Влияние перечисленных антагонистов на усвоение *F* не зависит от соединения, в котором они находятся. Например, *Al* поступает в организм с поверхности кухонной посуды или в составе антацидных лекарственных препаратов, связывает *F* пищи и вызывает его дефицит.

## 8.7. Дефицит остальных микроэлементов

В статье «Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка эссенциальных МЭ у человека и некоторых сельскохозяйственных животных» Авцын с соавт. (1991) упоминают также дефициты *Cu, Mn, Cr, Mo, Co, B, F, Li*. На практике потребность в них полностью удовлетворяется продуктами питания.

Отмечающиеся признаки их «дефицита» можно объяснить или дефицитом 5 элементов, перечисленных выше, или нарушением нормального обмена МЭ при различных патологических состояниях. Такого рода «дефициты» обычно «диагностируют» при несистемном подходе к анализу результатов определения МЭ без учёта их антагонистических или синергических свойств, и не принимают во внимание формы, в которых они находятся.

В рекламе часто содержатся утверждения, что отдельные элементы необходимы для выполнения едва ли не всех функций организма. Например, однозначно утверждается:

- *Mg* требуется для нормальной работы сердца (способствует расширению сосудов сердца и снижению свертываемости крови), почек, желчевыводящих путей, нервной системы. Дефицит *Mg* в организме приводит к иммунодефициту и хроническому грибковому поражению кишечника. Препараты магния рекомендуют принимать для профилактики инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, некоторых видов аритмий, атеросклероза, гипертонии. Действительно, препараты магния эффективны при некоторых патологических состояниях, например,  $Mg^{2+}$  купирует судороги в икроножных мышцах и снижает уровень холестерина и глюкозы в крови при сахарном диабете. Считают, что проникновению металла внутрь клеток способствует *оротовая* кислота;
- *Cu* необходим для обеспечения эластичности сосудов, суставов, для нормального функционирования щитовидной железы, нервной системы. Дефицит *Cu* может привести к нарушениям ритма сердца;

- *Cr* может подавлять клинические проявления диабета, снижая содержание сахара в крови, облегчает преодоление стресса, активизирует расщепление избыточного жира;
- *Sb* влияет на иммунодефицит, и так далее.

Почти все перечисленное приблизительно соответствует действительности. Но следует учитывать, что клинические проявления обусловлены действием не одного, а нескольких элементов, как эссенциальных, так и токсичных. Поэтому следует учитывать не просто содержание, а соотношения содержания элементов.

В здоровом организме формируется металл-лигандный гомеостаз (МЛГ), который поддерживается мощными биохимическими механизмами. Практически любой элемент содержится в тканях организма в довольно узких диапазонах концентраций. К тому же действие ионов металлов не в составе нормальных для этого металла комплексов (в «свободном» состоянии) может быть токсичным. Поэтому называть «дефицитом» недостаточное содержание какого-либо элемента в определенной цепи обмена какой-либо ткани, даже если оно сопровождается нарушением нормального содержания в этой ткани в данный момент времени, неправильно.

Прежде всего следует определить участок подобного нарушения, начиная с области всасывания и наполнения транспортной системы данным элементом и заканчивая областями его катаболизма и выделения из организма. И только после этого можно корректировать это нарушение фармакологически. С термином «дефицит микроэлементов», кроме 5 отмеченных выше МЭ, следует обращаться осторожнее. Элементограммы цельной крови или других тканей при патологических состояниях изменяются, прежде всего, содержанием определенных металлсодержащих комплексов, и только потом — абсолютным содержанием элемента.

Наилучший способ исправить дефицит и нарушения соотношения элементов — регулярно употреблять морепродукты: морскую капусту, рыбу, моллюски, креветки, трепанг («морской женьшень»), икру иглокожих. Морепродукты служат источником не только необходимых МЭ, но и ценных для метаболизма биолигандов. Чем разнообразнее принимаемые морепродукты, тем оптимальнее они корригируют обмен веществ у человека (Барашков, 2005).

Положительная роль морепродуктов особенно впечатляет в случае использования препаратов розового жемчуга. В Японии их считают наиболее действенным средством восстановления саморегуляции организма. Жемчуг состоит главным образом из карбоната *Ca* (до 92%) в нескольких модификациях, таких как *кальцит* и минерал *арagonит*. Своеобразный перламутровый

иризирующий блеск, мерцающие переливы радужных цветов на поверхности жемчужины объясняются наличием нескольких тысяч тончайших концентрических слоев арагонита. Минеральный состав этих слоев сходен с составом морской воды и сыворотки крови.

Слои арагонита и других модификаций  $\text{CaCO}_3$  скреплены молекулами специфического жемчужного белка *конхиолина* (до 6% массы). Он обладает важными антиоксидантными и антиаллергенными свойствами, увлажняет кожу, является естественным УФ (UV) протектором, регулирует pH, активизирует работу желез внутренней секреции. Комплекс конхиолина с арагонитом способствует синтезу кератина волос и ногтей, стимулирует жизнедеятельность клеток, способствует их росту и развитию, то есть омолаживает организм. Примером положительного эффекта препаратов розового жемчуга на организм служит неувядающая красота Клеопатры и Мэрилин Монро.

## 8.8. Заключение

Материалы этой главы позволяют сформулировать несколько правил, которые объясняют специфичность поведения элементов в живой системе:

1. Нормальное усвоение и обмен элементов происходят в соответствии с физико-химическими особенностями атомов и ионов, их размерами, зарядом, энергией ионизации, свойствами электронов внешних орбиталей, способности к образованию комплексов с ограниченным числом биолигандов, константами устойчивости этих комплексов и коэффициентами распределения в цельной крови.
2. Истинный дефицит известен для 5 элементов (*I, Se, Zn, Fe, F*). Бесконтрольная длительная борьба с дефицитом одного из них без учёта их тесного взаимодействия не только бесполезна, но и может приводить к развитию полимикрозоматоза.
3. Иногда определяют «дефицит» других элементов, однако он объясняется временным нарушением МЛГ, то есть недостатком или отсутствием необходимых биолигандов. Необходимые лиганды могут отсутствовать по двум причинам: либо вследствие ингибирования их синтеза при патологических процессах, либо вследствие включения в обмен веществ искусственных лигандов при фармакологическом воздействии. Искусственные лиганды могут образовывать комплексы, константы устойчивости которых превышают таковые эссенциальных металлов. В результате последние выводятся из нормального обмена, вызывая патологические проявления.

### ■ ТОКСИЧНОСТЬ ЭЛЕМЕНТОВ

**С**лово «токсичность» означает ядовитость какого-либо вещества, способность оказывать вредное влияние на живые организмы, поражать их, вызывать отравление. В организме человека действуют четыре пути выведения токсинов в зависимости от физико-химических свойств и источника отравления — через печень, почки, лимфатическую систему, кишечник. Их деятельность в борьбе с вирусами, микробами, переродившимися собственными клетками и другими патогенами объединяет *иммунная система*. В случае металлических ядов иммунная система практически недействительна, и яд требуется удалять из организма другими способами.

Токсичность описывают дозой вещества в мг на 1 кг живой массы, которая отражает степень отравления. Различают среднесмертельные дозы, обозначаемые  $LD_{50}$  (летальная доза для 50% отравленных организмов), и  $PD_{10}$  (пороговая доза для 10% отравленных организмов). Эти дозы устанавливают в основном в опытах на животных, после чего оформляют законодательно в виде ПДК (предельно-допустимая концентрация).

ПДК — это максимальное количество вредного вещества в единице объема воздуха или воды, которое при длительном воздействии на организм не вызывает заболеваний или нарушения нормальной жизнедеятельности. ПДК одного и того же вещества в разных объектах внешней среды может заметно отличаться. В силу явления «избирательной токсичности» (Альберт, 1989) установленные для животных ПДК у человека можно считать только ориентировочными.

Амплитуда содержания того или иного элемента в разных организмах может значительно выходить за пределы обычно встречаемых в данной популяции концентраций. Фактор концентрации имеет для оценки токсического действия элемента определяющий характер. В. Мертц (1982) установил, что:

- 1) Для каждого элемента существует диапазон безопасной экспозиции, при котором тканевые концентрации и функции этого элемента оптимальны;
- 2) У каждого элемента имеется токсический диапазон концентраций, при котором безопасная степень его экспозиции оказывается превышена.

*Правила Мертца* особенно важны для токсикологической химии. Механизмы действия ядов различаются в зависимости от способов их поступления в организм и от мишени, на которую яд действует (Голиков, 1968). Металлы с низкими значениями диапазона концентраций условно распределены по «степени опасности» (чем меньше диапазон экспозиции, тем металл опаснее) на следующие группы:

- I. *Cd, Hg, Tl, Pb, Be, As;*
- II. *B, Co, Cr, Cu, Mo, Ni, Sb, Sc, Zn;*
- III. *Ba, Mn, Sr, V, W.*

Примечание: 1) Выделенные в 1 группе 4 элемента считают наиболее опасными металлическими ядами,

2) Здесь не указан *Al*. Между тем он «недружествен» ко всем формам жизни и должен относиться к токсическим элементам 1 группы. Свое действие этот металл проявляет не сразу, а постепенно, накапливаясь в нервной ткани и вызывая в ней резкие изменения,

3) Наименьшую дозу, вызывающую физиологический эффект, называют *минимальной действующей*. Она не всегда токсична, и нередко ее назначают с лечебными целями.

Токсичность металла тесно связана с его физико-химическими свойствами. Считается, что токсичность возрастает с увеличением атомной массы, зависит от константы диссоциации металлокомплексов с белками, от их растворимости в воде и липидах и от константы их устойчивости с наиболее значимыми лигандами. К примеру, благодаря более медленной ионизации окислы металлов менее токсичны, чем соли тех же металлов. Учитывая правила Мертца, при оценке степени вредности того или иного элемента для организма необходимо учитывать возраст человека и наличие в среде или в пище антагонистов или синергистов данного элемента.

В предыдущей главе приведено несколько классификаций элементов в зависимости от их физиологического действия. Все они достаточно субъективны и почти не совпадают. Объяснение этому простое — общепризнанных критериев полезности или вредности элементов не существует. Как пример,

можно назвать простейшую из современных классификаций (Lobinski, 1998). В ней 15 наиболее важных элементов разделены на три группы по 5 элементов: «эссенциальные» (= необходимые) — *Fe, Cu, Co, Mo, Zn*; «бенефициальные» (= полезные) — *V, Cr, Ni, Se, B*, «токсичные» (= ядовитые) — *Cd, Hg, Pb, Al, As*. Среди перечисленных металлов не упомянуты по меньшей мере еще 20 необходимых для жизнедеятельности; однако, не учитывая их, диагностировать заболевания, а также судить о степени нарушения металл-лигандного гомеостаза (МЛГ) оказывается затруднительно.

С нашей точки зрения, «токсичными» следует считать металлы, имеющие наименьший токсичный диапазон, то есть элементы 12 группы длиннопериодной таблицы Менделеева *Cd, Hg* и элементы 6 периода 13 и 14 групп — *Tl, Pb*. К ним следует добавить элемент 13 группы *Al*, хотя его токсическое действие развивается не сразу (табл. 87). Известно, что токсичность металлов зависит от их потенциалов ионизации и отношения заряда к радиусу ионов, различающегося у мягких и твердых кислот Льюиса (I.2.2, Williams, 1990).

Диапазон токсичности у остальных элементов оказывается больше, и все они в разной степени, в зависимости от многих факторов, «эссенциальны» и «токсичны». Например, *As* считают токсичным, однако в виде углеводных комплексов морских организмов он вредных последствий у употребивших их животных и человека не вызывает. Также не всё просто обстоит с «токсичностью» большинства элементов, которые прежде вредными не считали. Согласно правилам Мертца, некоторый диапазон токсичности имеется практически у всех элементов. Всё зависит от их концентрации и экспозиции, с учётом валентности иона и природы лигандов, с которыми данный элемент связан в комплексном соединении в организме.

## 9.1. Токсичные металлы 1 группы опасности

Среди этих металлов наиболее широко распространён свинец *Pb*. Отравление его соединениями занимает первое место по частоте среди всех соединений металлов. Свинец принадлежит к 14 группе 6-го периода. В соединениях проявляет степень окисления +2 и +4. Уникальной особенностью *Pb* среди элементов 14 группы является образование оксида  $Pb_3O_4$  («сурик»), в молекулах которого сосуществуют обе указанные валентности. При этом  $Pb^{2+}$  ( $r=132$  пм) обладает повышенным сродством к *S* в любых ее формах, тогда как  $Pb^{4+}$  ( $r=84$  пм) к *S* практически индифферентен.  $Pb^{2+}$  образует устойчивые комплексы с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров;

Таблица 87

Токсичные металлы с наименьшим диапазоном безопасной экспозиции

Период	Группа		
	12	13	14
3		<i>Al</i>	<i>Si</i>
4	<i>Zn</i>	<i>Ga</i>	<i>Ge</i>
5	<i>Cd</i>	<i>In</i>	<i>Sn</i>
6	<i>Hg</i>	<i>Tl</i>	<i>Pb</i>

в частности, отмечена высокая устойчивость его комплексов с пиримидинами, особенно с цитидином. Это свойство проявляется в ингибировании *пиримидин-5-нуклеотидазы*, которая в физиологических условиях дефосфорилирует *пиримидин-5-рибозо-монофосфат*; в результате накопления этого субстрата в лейкоцитах крови появляется базофильная зернистость.

Как токсичное вещество *Pb* известен почти пять тысяч лет. Впервые его токсическое действие («сатурнизм») описали греческие и арабские ученые. Высокая частота отравлений *Pb* описана у древних римлян, которые пили воду из свинцового водопровода и хранили вино в сосудах из свинец-содержащих сплавов. Посудное олово, из которого изготовляли тарелки и пивные кружки, содержало 10–20% *Pb*. В современных условиях наибольшее загрязнение среды обитания свинцом вызывают выхлопы бензиновых двигателей автомашин, поскольку в бензин для повышения октанового числа добавляют тетраэтилсвинец  $Pb(C_2H_5)_4$ .

Отравление свинцом проявляется поражением ЦНС (клинически сопровождающимся агрессивностью), почек и печени, анемией, подагрой. У мужчин снижается воспроизводительная функция. Согласно одной из гипотез, именно свинцовое отравление явилось причиной физического вымирания римлян и падения Римской империи.

На субклеточном уровне повреждающее действие *Pb* зависит от его распределения среди органелл клетки. Например, в гепатоцитах 85% металла находится в митохондриях, около 5% — в эндоплазматическом ретикулуме, лизосомах и ядре, еще 8% связано с фосфолипидами, белками, АТФ и другими компонентами цитозоля, остальное — в плазматической мембране. Показано, что *Pb* блокирует активные центры ионных насосов клеток, кардинальным образом изменяя проницаемость мембран, а также резко снижает их устойчивость к осмотическому шоку и увеличивает механическую жесткость из-за связывания *SH-*, *OH-* и *PO<sub>3</sub>H-* групп мембран. Кроме того, *Pb* подавляет энергетическую функцию мембран, как клеточных, так и субклеточных (митохондриальных, ядерных и других).

*Pb* препятствует одной из ступеней биосинтеза гема, ингибируя в митохондриях *порфобилиногенсинтазу* (*дегидратазу δ-аминолевулиновой кислоты*) и прекращая синтез порфобилиногена. Поэтому при остром отравлении свинцом в крови и моче обнаруживают повышенную концентрацию 5-аминолевулината. Кроме того, ионы  $Pb^{2+}$  препятствуют включению ионов  $Fe^{2+}$  в молекулы протопорфирина IX, ингибируя *феррохелатазу*, что блокирует образование хелатной структуры гема. Отметим, что спирт *EtOH* является синергистом ионов свинца.

Хроническое отравление *Pb* постепенно приводит к нарушениям функций почек (аминоацидурия, гипофосфатемия), нервной системы (полинейропатия, энцефалопатия), развитию микроцитарной анемии, кардиомиопатии. Токсичность *Pb* увеличивается при недостатке в организме *Ca* и *Fe*.

*Pb* блокирует SH-группы белков, образует комплексы с фосфатными группами рибозы у нуклеотидов (особенно у цитидина) и тем самым быстро разрушает РНК, ингибирует ферменты, в частности, *карбоксипептидазу*. Большую роль в токсических проявлениях действия свинца играет его накопление в костной ткани, в частности, в остеокластах. Они значительно быстрее и активнее, чем остеобласты, абсорбируют ионы *Pb* из питательной среды, в результате чего метаболизм *Ca* в организме нарушается. Классификация степени отравления в зависимости от уровня *Pb* в крови у человека приведена в табл. 88.

ПДК свинца в крови равно 25 мкг/дл. При анализе крови у примерно 300 пациентов-москвичей обнаружена тесная связь среднего содержания *Pb* (7,96 мкг/дл) с наличием артериальной гипертонии (АГ); в контрольной группе содержание *Pb* составило 5,49 мкг/дл.

Таблица 88

Классификация степеней накопления свинца в организме человека, предложенная CDC (США)

Степень (класс) накопления	Уровень свинца в крови (мкг/дл)	Примечание:
1	менее 10	Отравления свинцом нет
2А	10–14,9	Рекомендуются частое проведение повторных анализов и профилактические меры
2В	15–19,9	Диетические и воспитательные меры
3	20–44	Оценка состояния окружающей среды, проведение терапии хелатами
4	45–69	Предотвращение неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды, терапия хелатами
5	более 69	Неотложная медицинская помощь

**Таллий  $Tl$**  — очень токсичный металл 13 группы 6 периода. Из-за высокой токсичности получил прозвище «химический СПИД». Отравление  $Tl$  поражает нервную систему, вызывает гастроэнтериты, периферическую нефропатию, а при дозах 6–10 мг/кг массы тела может быть смертельным. Через 2–3 недели после контакта с небольшим количеством металла у человека выпадают волосы.

В природе  $Tl$  содержится главным образом в виде одновалентного иона, хотя может находиться и в форме менее токсичного  $Tl^{3+}$ . По размеру ионы  $Tl^+$  близки к  $K^+$  (соответственно, 149 и 133 пм), аналогична и их проницаемость для клеточных мембран, но  $Tl$  вчетверо более поляризуем. При попадании в организм животных он нарушает электролитный гомеостаз, ионный баланс между  $Na^+$  и  $K^+$ , что приводит к ингибированию натриевого ионного насоса и энергетики клеток. Отмечено выраженное сродство  $Tl$  к сульфгидрильным группам, незначительное — к карбоксильным, amino- и фосфатным группам. Хотя  $Tl^+$  считают слабым комплексообразователем, с рибофлавином, например, он образует нерастворимый комплекс, нарушая метаболизм  $S$  и функции иммунной системы. В молекуле *пируваткиназы* он взаимодействует с центральным атомом фермента  $Mn$ , блокируя перенос концевой фосфорильной группы от АТФ к молекуле акцептора.

Из металлов **12 группы** наиболее токсичны  $Cd$  (5 период) и  $Hg$  (6 период).

**Ртуть  $Hg$** , как более тяжёлый элемент, во всех формах оказывается токсичнее. Токсическая доза для человека равна 0,4 мг, порог токсичности 50 мкг, а летальная доза 150–300 мг. Токсичность ртути зависит от химической формы, в которой она попадает в организм. В Южной Японии отравление этим металлом описано как «болезнь Минамото» (*меркуриализм*). Минамото — это залив, жители которого питались рыбой, содержавшей большое количество металла из сбросов находящегося на берегу завода уксусной кислоты. Технологически ртуть использовали в этом процессе как катализатор. Использование ртутных реагентов в терапии (например, бензоата для лечения сифилиса и гонореи), а также в качестве инсектицидов и фунгицидов привело к отравлениям тысяч людей. Поэтому ртутное загрязнение считается всемирно значимой проблемой.

$Hg$  образует прочные комплексы с большинством лигандов, обладающих единственным донорным атомом (особенно с  $N$  и  $S$ ). Молекулярный механизм токсического действия  $Hg^{2+}$  связан с его взаимодействием с сульфгидрильными группами, а также с  $C_5$ -атомами в молекулах пиримидинов. Ртуть блокирует ряд важнейших ферментов, в частности, *карбоангидразу*, *карбоксипептидазу*, *щелочную фосфатазу*. Она легко замещает  $Co$  в корриноидах, извращая метаболические реакции, связанные с витамином  $B_{12}$  (*мутазы*

аминокислот, диол- и глицерин-дегидратазы, этаноламиндезаминазы, ацетатсинтетазы, метилтрансферазы и др.). Нарушение синтеза ДНК при недостаточности витамина  $B_{12}$  приводит к дегенеративным изменениям в нервной системе и развитию мегалобластной анемии (в том числе ее наиболее распространенной формы — пернициозной анемии).

В природных условиях металлическая  $Hg$  быстро превращается в летучее высокотоксичное соединение — хлорид метилртути  $CH_3HgCl$  и метилртуть  $Hg(CH_3)_2$ . В организме ионы метилртути  $CH_3Hg^+$  быстро поступают в эритроциты, печень и почки, а также оседают в головном мозге, вызывая тяжелые необратимые кумулятивные изменения в центральной нервной системе (ЦНС, вплоть до общего и церебрального паралича), деформацию конечностей, особенно пальцев, нарушения глотания, судороги, смерть. Метилртуть (канцероген и нейротоксикант) накапливается в гидросфере и по пищевым цепям попадает в рыбу. В Финляндии беременным женщинам запрещено питаться рыбой, так как в её мясе содержание  $Hg$  превышает европейские ПДК (0,5 мг/кг). Здоровым людям при потреблении такой рыбы не рекомендовано употреблять её чаще 1 раза в неделю.

Отмечена связь аутизма, акродинии и болезни Альцхаймера с содержанием металла в организме (Haley, 2005). Антагонистами  $Hg$  являются пепсин, аминокислоты,  $Se$ ,  $Zn$  и витамин  $C$ . Поэтому при его незначительном накоплении в организме больным можно назначать мочегонные средства и препараты, содержащие эти антагонисты. Лечение комплексами, как правило, неэффективно.

**Кадмий  $Cd$**  — мягкий ковкий серебристый металл 5 периода с высокой токсичностью. Растворимые соединения  $Cd$  после всасывания в кровь поражают ЦНС, печень и почки, нарушают фосфорно-кальциевый обмен. Является кумулятивным ядом, вызывает отравление, описанное в Японии как болезнь «итай-итай» (в переводе — «ох-ох»). Название болезни связано с сопровождающими ее болями в спине и ногах вследствие остеомаляции (декальцификации) костей. При этом заболевании увеличивается ломкость костей; описан пациент с 72 переломами одновременно.

$Cd$  содержится в организме здоровых людей. Он легко накапливается в быстроразмножающихся клетках, например, в опухолевых или половых, что привлекло к нему внимание, как к возможному антиканцерогенному препарату. Однако он повреждает цитоплазматический и ядерный материал клеток, легко связываясь с сульфгидрильными группами многих гормонов и ферментов, с металлотионеином и с  $\alpha_2$  глобулином крови.  $Cd$  накапливается в почках (30–60%) и печени (20–25%).

Хроническое отравление *Cd* приводит к анемии и разрушению костей, повреждает ткань печени и почек, вызывая почечную недостаточность. Избыток *Cd* нарушает метаболизм металлов, особенно *Fe* и *Ca*, действие цинксодержащих и иных металлоферментов, синтез ДНК. *Cd* легко замещает другие металлы (главным образом,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  и  $Mo^{2+}$ ) в составе металлофлавопротеиновых комплексов, нарушая движение электронов от металла к лиганду, и останавливая двухстадийный процесс окисления. Среди важнейших *Fe*-содержащих флавиновых ферментов, блокируемых *Cd*, можно назвать *сукцинат-*, *глицерофосфат-*, *дигидрооротат-*, *холин-*, *НАДН-дегидрогеназы*, *сульфат-* и *сульфит-редуктазы*. Среди *Mo*-содержащих флавиновых ферментов — *ксантин-* и *альдегид-оксидазы*, а также *нитратредуктазу*.

Одним из наиболее значимых источников поступления *Cd* в организм людей оказывается табачный дым. Вместе с *Sr*, присутствующим в дыме, он, по законам межэлементного взаимодействия, замещает ковалентно-связанный  $Ca^{2+}$  ( $r = 174$  пм) в костях. Поскольку радиус ковалентно-связанных атомов  $Cd^{2+}$  (141 пм) меньше радиуса  $Ca^{2+}$ , а радиус  $Sr^{2+}$  (192 пм) больше него, кристаллическая решетка костей чисто механически разрыхляется. Результатом становится декальцификация костей и остеомалация, с одной стороны. С другой — ковалентно-связанный  $Ca^{2+}$ , вытесненный из костей, в ионной форме резко уменьшается в размерах до 106 пм. Этот ион цитотоксичен, и в условиях отсутствия в костной ткани гормонов гомеостаза *Ca* вызывает нарушения метаболизма, которые могут приводить, в конечном счёте, к раку.

**Алюминий *Al*** — легкий элемент 13 группы 3 периода, наиболее распространённый металл и третий по распространённости элемент на Земле. В земной коре больше содержится лишь  $O_2$  и *Si*. *Al* связан диагональным соотношением с *Be*. Авцын и др. (1991) относят *Al* к токсическим элементам. Он «недружелюбен» ко всем формам жизни. Широкое распространение алюминия в результате промышленного развития человечества чревато неблагоприятными последствиями для жизни. Вероятно, механизм вовлечения *Al* в биохимические реакции связан с его способностью легко формировать *гидроксилалюмосиликаты* с имеющимися во всех биологических средах слабыми кремниевыми кислотами.

Единственный стабильный изотоп  $^{27}Al$  имеет некомпенсированный ядерный спин  $+5/2$ . Возбуждение атомов и ионов этого парамагнитного изотопа слабыми магнитными полями (например, от мобильных телефонов), гипотетически может резко снизить гематоэнцефалический барьер, что приводит к проникновению  $Al^{3+}$  внутрь клеток. Увеличение концентрации *Al* в ткани мозга (особенно в ядрах мозга, где велико число нейронов,

формирующих нейрофибриллярные клубочки) сопровождается его нейротоксическим действием, по-видимому, связанным с образованием устойчивых комплексов с биомолекулами нервных волокон.  $Al$  легко координирует функциональные группы с  $O$  и  $F$ , образуя комплексные соединения, которые нарушают нормальные биохимические процессы. Кумулятивный эффект накопления металла зависит от того, что в нервные клетки проникает  $Al^{3+}$ , имеющий радиус 51 пм. Ион, вступая в реакции с присутствующими органическими лигандами, образует комплекс с ковалентными (или донорно-акцепторными) связями. В этом случае размер иона увеличивается до 118 пм. Для его изъятия из нервной ткани, таким образом, возникает стерическое препятствие, которое из-за гематоэнцефалического барьера почти непреодолимо.

Показано, что при нейродегенеративном заболевании — болезни Альцгеймера — концентрация  $Al$  в головном мозге повышена, и этот факт позволяет предполагать наличие причинной связи (Гладких, Сернов, 2002). Хотя эта гипотеза подвергается сомнению (Rondeau, 2002), свойства  $Al$  и его накопление в височных долях мозга у больных все же не позволяют отвергнуть наличие такой связи.

В костной ткани высокое содержание  $Al$  сопровождается образованием  $AlPO_4$  и истощением запаса фосфатов, что нарушает образование кристаллов гидроксилapatита при костной минерализации и приводит к остеомалации. Поглощенный  $Al^{3+}$  подавляет активность *кислой и щелочной фосфатаз*, снижая скорость образования кости, ингибирует синтез коллагена и гема, а в клетках печени соединяется с ДНК, запуская, по-видимому, механизм нарушения синтеза порфирина, подобно *порфирии*.

В кислых растворах  $Al$  может абсорбироваться в кишечнике, концентрируясь в головном и в костном мозге, а также в ретикулярных клетках островков эритробластов. Вдыхаемый в аэрозоле элементарный  $Al$  вызывает выраженный фиброз легочной ткани (Kerr, Ward, 1993).

В жидкости, используемой для гемодиализа, отмечали наличие  $Al$ . Поэтому у больных, находящихся на гемодиализе (например, при диабете с почечной недостаточностью) уровень  $Al$  в крови повышается, что приводит к заболеванию, называемому «диализной энцефалопатией». Накопление  $Al$  в организме при гемодиализе может вызывать также «диализную остеодистрофию» (Wills, Savory, 1993). Оба диализных заболевания представляют собой классические примеры хелатной патологии. При использовании для диализа деионизированной воды, полученной без  $Al$ -содержащих ионообменных смол, они не развиваются. Отравление проявляется запорами, неврологическими

нарушениями, гипофункцией околотитовидных желез, микроцитарной гипохромной анемией.

Обзор токсичности других элементов, вероятно, не имеет особого смысла, так как в гл. 1 основная информация приведена; кроме того, по токсикологической химии имеется обширная литература (Ершов, Плетенёва, 1989, Авцын и др., 1991, Плетенёва, 2006, Калетина, 2007). Можно повторить, что **все галогены**, в том числе *I*, в свободной форме токсичны. То же относится к ряду соединений **углерода, азота, фосфора и серы**. Немалую угрозу представляют анионы азотсодержащих кислот в силу их распространённости. Например, в плодах накапливаются нитраты из азотных удобрений в почве. Избыток нитратов в овощах или фруктах может привести в случае однократного употребления к отравлению, проявляющемуся по-разному — от лёгкой тошноты и крапивницы до коматозного состояния, например, в случае употребления ранних арбузов. Если же нитраты попадают в организм длительно, может развиваться хроническая интоксикация, чреватая развитием злокачественных опухолей ЖКТ, почечной и сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, поражений печени, мозга и иммунной системы.

Проявления токсичности всех элементов и их форм подчиняются правилам Мертца и различаются только деталями. Подчеркнём, что **все металлы в свободной форме**, то есть в комплексах с обычными неорганическими лигандами, в той или иной степени токсичны.

## 9.2. Способы нейтрализации токсичности элементов

Любое отравление требует принятия неотложных мер для ликвидации причин и вредных последствий для организма. В качестве общего подхода к детоксикации можно назвать прежде всего применение препаратов, связывающих яд (противоядий, антидотов). При небольшом краткосрочном отравлении действие металлических ядов может ослабить пища, богатая белком и витаминно-минеральными комплексами с *Zn, Cu, Fe, Se, Ca*, фосфатами, витаминами D, C, B<sub>6</sub>, метионином. Лечение различается в зависимости от природы металла.

При остром и хроническом отравлении металлическими ядами назначают **комплексоны** (комплексообразователи). Так называются **полиаминополикарбоновые** хелатообразующие кислоты, содержащие в молекуле реакционно-способные группы (гл. 2), а также способные к координации атомы *N, S* и/или *P*. Они образуют с металлами внутриклеточные соединения —

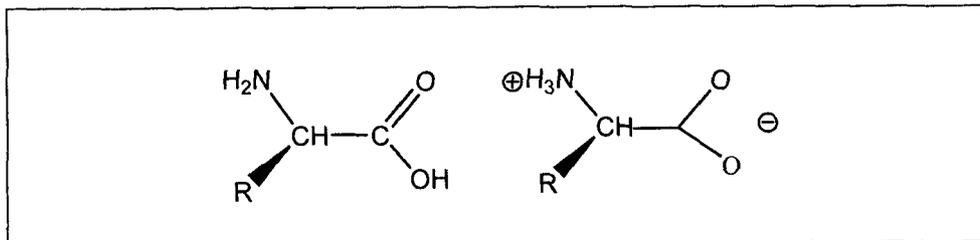


Рис. 83. Аминокислота в нормальной форме и в форме цвиттер-иона

*комплексонаты* — обладающие высокими значениями констант устойчивости из-за образования хелатных циклических структур (Дятлова и др., 1988). Некоторые комплексоны образуют в водных растворах при определённых значениях pH *цвиттер-ионы*, то есть биполярные ионы. Молекула при этом остаётся нейтральной, но её части становятся противоположно заряженными на разных атомах (рис. 83).

Большое значение в биохимических процессах имеют *амфолиты*, то есть молекулы с кислотными и основными группами. В изоэлектрической точке они находятся в форме цвиттер-ионов и обеспечивают постоянство pH, то есть обладают буферными свойствами. При добавлении кислот они поглощают из среды протоны, а в щелочных условиях высвобождают их. Свойства комплексонов варьируют в зависимости от свойств лигандов. Обычно комплексоны водорастворимы, поэтому плохо проникают через клеточные мембраны и их, кроме пеницилламина, вводят в инъекциях. Они малотоксичны и быстро выводятся из организма почками.

Побочные эффекты комплексонов являются следствием их лечебных свойств — они выводят не только вредные, но и необходимые ионы металлов. Поэтому при назначении хелатирующей терапии абсолютно необходим жёсткий контроль состояния больных с помощью полимикрэлементного анализа.

*Комплексоотерапия* включает в себя использование в первую очередь солей *этилендиаминтетрауксусной кислоты* (ЭДТА), в частности *динатриевой соли* («трилон Б»,  $\text{CaNa}_2\text{-ЭДТА}$ ). Этот препарат, связывая ионы Ca, превращается в кальциевую соль («тетацин»). Кроме того, широко применяют *диэтилентриаминпентауксусную* (ДТПА) и *триэтилентетраамингексауксусную* (ТТГА) кислоты. Для успешного выведения солей тяжёлых металлов из организма желательны знать или предполагать значения констант устойчивости комплексов этих металлов с препаратом и с реальным комплексом в организме. Например, Зеленин (2001) приводит значения отрицательных

Константы вытеснения 9 катионов из молекулы тетацина

Катион <sup>2+</sup>	$pK_a$	Катион <sup>2+</sup>	$pK_a$
<i>Sr</i>	-1,9	<i>Zn</i>	5,6
<i>Ca</i>	0	<i>Cd</i>	5,9
<i>Mn</i>	2,9	<i>Pb</i>	7,7
<i>Fe</i>	3,7	<i>Cu</i>	7,8
<i>Co</i>	5,6		

логарифмов констант вытеснения ( $pK_a$ ) ионов металлов из тетацина. Они характеризуют степень комплексообразования катиона с тетацином, то есть чем больше  $pK_a$ , тем сильнее катион вытесняет  $Ca^{2+}$  из препарата (табл. 89). Видно, что  $Sr^{2+}$  не будет извлекаться тетацином, а остальные катионы будут. Но это — теоретически. На практике всё оказывается значительно сложнее. Комплексы тетацина с *Cu*, *Cd*, *Hg* токсичны, и для их удаления его применять бессмысленно, зато для удаления *Pb* он оказался очень эффективным. Хорошим антидотом для *Pb* оказался также *d*-пеницилламин (диметилцистеин), применяемый при болезни Вильсона для удаления из крови избытка *Cu*, причём его можно применять долгое время.

Для удаления радиоактивных элементов оказалась эффективна соль  $CaNa_3$ ДТПА («пентацин»). Для удаления  $Fe^{2+}$  применяют дефероксамин (де-сферал DFO), для удаления *As* — британский антилюизит (БАЛ димеркапрол) (формулы — см. приложение),  $Be^{2+}$  — алюминон. Для удаления  $Sr^{2+}$  найден высокоселективный полициклический реагент — кританд, который «прячет» удаляемый ион в своём цикле, подобно ионофору (рис. 84).

Помимо хелатирующих препаратов, для удаления избыточных ионов можно использовать простые природные вещества. Среди них упоминают фитин — смесь *Ca* и *Mg* солей инозитфосфорных поликислот. Фитин выводит связанные ионы металлов через ЖКТ, в отличие от ЭДТА, выводящей их через почки.

В качестве мягких комплексонов можно применять также полиуроновые кислоты, например, пектин. Его мономером является галактуроновая кислота, почти не подвергающаяся разложению в ЖКТ. Наконец, хорошим средством для нормализации металл-лигандного гомеостаза является морская капуста (бурые морские водоросли рода *Laminaria*). Она на 70% сухого веса состоит из альгината — смеси маннуриновой и гулуриновой поликислот. В отличие от фитина и пектина, альгиновая кислота из состава необработанных водорослей содержит катионы морской воды в том же соотношении, как в воде и, по эволюционным причинам — как в сыворотке крови млекопитающих.

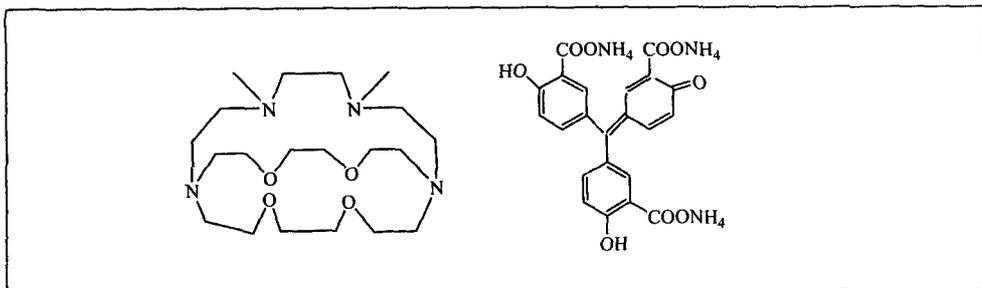


Рис. 84. Криптанд и алюминон

Проходя по ЖКТ, частицы ламинарий не только связывают избыточные ионы металлов, но и отдают дефицитные ионы. При этом небольшая часть белков водорослей переваривается, образуя в итоге йодсодержащие аминокислоты — готовые молекулы для синтеза тиреоидных гормонов. Применение хелатотерапии при отравлениях металлическими ядами обобщенно представлено в табл. 90.

Добавим, что для лечения отравлений ртутью и её соединениями используют препараты ДМСК (2,3-димеркаптосуцининовая кислота), ДМПС (2,3-димеркаптопропансульфоновая кислота *Na* соль). В случае острых отравлений — также  $\text{CaNa}_2$ -ЭДТА, в комбинации с гемодиализом и введением *глутатиона*, а также симптоматические средства — *диуретики*, *стероиды* и пр. Наконец, в диагностических целях можно использовать тетацин, который вызывает выделение *Pb* из депо в мочу.

При острых и хронических отравлениях радионуклидами, *Pb*, *Al*, *Zn*, *Ce* используют пентацин и соль *диэтилентриаминпентафосфоновой* кислоты ( $\text{NaCa}_2$ -ДТПФ) — *тримефацин*. Соль *этилендиаминдиизопропилфосфоновой* кислоты ( $\text{Na}_2\text{Ca}$ -ЭДТФ) *фосфицин* используют для выведения из организма *Hg*, *Pb*, *Be*, *Mn* и актиноидов.

*Комплексонаты* можно применять для удаления некоторых токсичных *анионов*. Например,  $\text{Co(II)}$ -ЭДТА, образующий смешанно-лигандный комплекс с  $\text{CN}^-$ , может служить антитодом при отравлениях цианидами. Такой же принцип используется для выведения токсических органических веществ, в том числе пестицидов с функциональными группировками, содержащими донорные атомы, которые могут взаимодействовать с металлом комплексоната. Эффективен *сукцимер* (*димеркаптоянтарная* кислота) (формула — см. приложение). Он прочно связывает практически все токсиканты (*Hg*, *As*, *Pb*, *Cd*), но выводит также ионы *Cu*, *Fe*, *Zn*, *Co*, и поэтому широко не применяется.

Применение комплексонов в медицине (по Зеленину, 2001)

Болезнь	Избыточный ион	Комплексон
Гемохроматоз, гемосидероз	<i>Fe</i>	Дефероксамин, пеницилламин
Катаракта, атеросклероз	<i>Ca</i>	Трилон Б, пеницилламин
Болезнь Вильсона	<i>Cu</i>	Пеницилламин + тетацин
Болезнь итай-итай	<i>Cd</i>	Крипганд, тетацин, БАЛ
Болезнь Минимото	<i>Hg</i>	Тетацин, пеницилламин, БАЛ
Интоксикация плутонием	<i>Pu</i>	Пентацин
Свинцовая интоксикация	<i>Pb</i>	БАЛ, тетацин
Бериллиоз, бериллиевый рахит	<i>Be</i>	Алюминон
Газовая гангрена	<i>Zn, Co</i>	Тетацин — ингибирует лецитиназу
Интоксикация алюминием	<i>Al</i>	Дефероксамин

Кристаллообразование фосфатов и оксалатов кальция ингибируют *фосфорсодержащие* комплексоны. В качестве антикальцифицирующего препарата при лечении мочекаменной болезни предложено применять *ксидифон* (*KNa-ОЭДФ*) (*гидроксиэтилидендифосфоновая* кислота). *Дифосфонаты* в минимальных дозах увеличивают включение кальция в костную ткань, предотвращают развитие различных видов остеопороза, включая почечную остеодистрофию и деструкцию пересаженной кости у животных. В США *ОЭДФ* предложено применять у человека и животных для лечения метастазов опухолей в кости. Регулируя проницаемость мембран, дифосфонаты способствуют транспортировке антиканцерогенов в клетку (Жолнин, 2000).

### 9.3. Заключение

1. Все элементы и их соединения подчиняются правилам токсичности Мерцта, и при превышении нормального диапазона экспозиции и концентрации токсичны.
2. К металлам 1 группы опасности относятся элементы с наименьшими диапазонами концентрации и экспозиции — это элементы 12 группы 5 и 6 периодов (*Cd, Hg*), элементы 13 группы 3 и 6 периодов (*Al, Tl*), элемент 14 группы 6 периода (*Pb*).
3. Для лечения отравлений металлическими ядами используют комплексоны, как правило, полиаминокарбоновые кислоты — водорастворимые, малотоксичные, выводящие металлокомплексы через почки.

4. Для выведения небольших количеств избытка металлов применяют растительные полиуроновые кислоты в виде солей инозитфосфорных (фитин), галактуроновой (пектин) и маннуриновой кислот (морская капуста). Они выделяют избыток ионов через ЖКТ.
5. В случаях острого отравления необходимо применять сильные комплексоны в сочетании с гемодиализом, введением глутатиона и назначением диуретиков и симптоматических средств.

---

## ЗАКОНЫ МЕЖЭЛЕМЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

---

**В** реальной биологической системе (при  $pH > 5$ ) тот или иной элемент обязательно вступает во взаимодействие не только с имеющимися лигандами, но и с другими элементами и их комплексами. Поэтому рассмотрение судьбы отдельных элементов без учёта роли других, в первую очередь переходных металлов, всегда останется неполным и, значит, неверным. Существенное значение имеет величина константы устойчивости ( $K_{уст}$ ) комплекса (в моль/дм<sup>3</sup>)<sup>-n</sup>, где n координационное число центрального атома. Определение логарифмов  $K_{уст}$  октаэдрических комплексов с лигандом *en* (этилендиамин) ряда переходных металлов 4 периода показало увеличение  $K_{уст}$  слева направо (табл. 6). Аналогичная закономерность наблюдается для переходных металлов двух других периодов, а также для комплексов с другими лигандами (Фримантл, 1991).

В гл. 2 сформулирован **закон замещения**: с увеличением номера группы металла в координационных соединениях (КС) с одинаковыми лигандами их  $K_{уст}$  возрастает. Это значит, что левые переходные металлы каждого периода замещаются правыми в КС с одинаковыми лигандами. В случае высокомолекулярных биолигандов, которые образуют КС с несколькими атомами металлов (церулоплазмин, трансферрин, ферритин),  $K_{уст}$  этих комплексов зависит от числа связанных атомов металла, степени насыщения биолигандов. Чем выше насыщенность белка металлом, тем ниже  $K_{уст}$ . При изъятии первого атома металла у второго  $K_{уст}$  ступенчато возрастает, причём значительно. То же наблюдается при последующей потере очередного атома — у каждого остающегося  $K_{уст}$  заметно выше. Определение насыщения молекул трансферрина атомами  $Fe^{2+}$  имеет значение для диагностики ряда болезней, например, гемохроматоза, гипохромных анемий, талассемии. Заметим,

что  $K_{уст}$  КС возрастает при повышении степени окисленности иона металла, а также зависит от химической силы активных групп биологандов, например, связь с  $CN^-$  сильнее, чем с  $OH^-$  или  $Cl^-$ .

Из закона замещения, с учётом принципа обратных связей, вытекает несколько следствий. **Первое:** правые члены периода могут замещаться левыми при их избыточном поступлении в организм. **Второе:** неконтролируемый избыток какого-либо элемента вызывает дефицит метаболически взаимодействующих с ним элементов. Эти следствия проявляются в случае бесконтрольного избыточного поступления в организм металлов в лекарственных препаратах, или БАДах, или с пищевыми продуктами. Как крайний случай действия следствий закона замещения можно рассматривать изъятие необходимых металлов из активных центров ферментов или из других координированных структур веществами с активными лигандными группами, например, теми же лекарственными препаратами и БАДами, а также антигенами патогенных бактерий, грибов и вирусов или аутоантигенами при нарушении нормальных процессов метаболизма, в частности, при коллагеновых болезнях.

Материалы этой главы – попытка показать взаимодействие в метаболизме эссенциальных металлов в виде схемы (Мухин с соавт., 2005) (рис. 85).

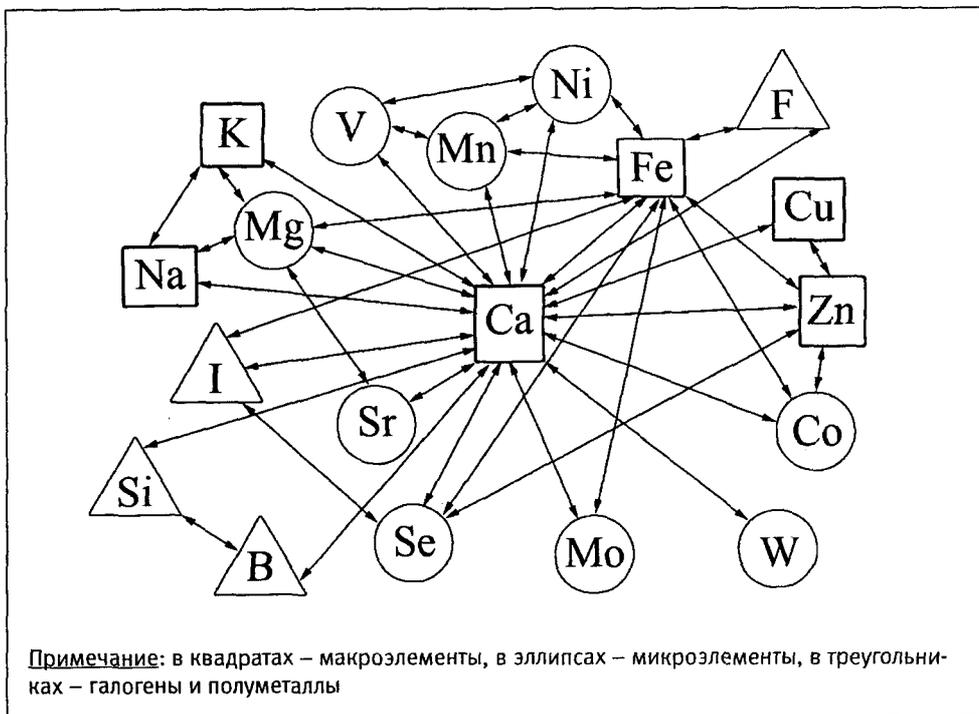


Рис. 85. Схема взаимодействия эссенциальных элементов

В основу было заложено ключевое понятие кибернетики — *принцип обратной связи* — во взаимодействии элементов, независимо от того, являются они антагонистами или синергистами. Ни одна система без обратной связи не способна к саморазвитию и самосовершенствованию. Этот принцип является *неотъемлемым свойством всех живых систем*. Усвоение и обмен любого элемента регулируются обменом одного или нескольких других, связанных с ним метаболически.

1. *Ca* играет главную роль в процессах усвоения всех остальных элементов, выполняя структурные, нейромышечные, ферментативные и сигнальные функции. Поэтому его считают *главным неорганическим посредником* («внутриклеточным вторичным мессенджером») в метаболических процессах. В свою очередь концентрация *Ca* в клетках регулируется йодсодержащим гормоном *кальцитонином*. В виде *Ca-фруктобората* повышает синтез коллагена и увеличивает поступление *Ca* в кости и хрящи, благодаря чему его применяют для профилактики артритов и артрозов, при противовоспалительной терапии и для снятия отека.

Ещё раз выдающаяся роль *Ca* была подтверждена присуждением Нобелевской премии по химии в 2008 г. О. Shimomura, М. Chalfie и R.Y. Tsien. Шимомура обнаружил, что биолюминесценция у медузы *Aequorea victoria* зависит от специфической люциферазы («экворина»), которая окисляет люциферин («целенторазин») в присутствии ионов  $Ca^{2+}$ . Возбуждённый экворин испускает квант синего света, который поглощается «зелёным флуоресцирующим белком GFP». GFP излучает поглощённый квант зелёным светом, освобождая при этом  $Ca^{2+}$ . При освещении не только синим светом, но и УФ, GFP испускает яркий зелёный свет. Чалфи придумал, как ген этого белка можно использовать в качестве метки для слежения за биологическими процессами, а Циен получил модификации GFP, светящиеся всеми цветами радуги, путём замены в нём разных аминокислотных остатков. Стало возможным метить разноцветными белками клетки разных типов и видеть их судьбу в разных процессах, таких как рост патогенных бактерий, раковых клеток или развитие в мозге болезни Альцгеймера.

2. *Zn* входит в состав большого количества важнейших ферментов и выполняет функцию *главного неорганического гормона*. На схеме отмечена роль *Zn* в синтезе селенопротеинов, поскольку они синтезируются с помощью цинксодержащих ДНК- и РНК-полимераз. Ключевая роль цинксодержащей АЛА-синтазы в синтезе гема позволяет считать *Zn* регулятором обмена *Fe*. Этот случай может служить примером действия принципа ингибирования по обратной связи, так как экспрессия синтеза этого фермента тормозится

гемом. В свою очередь активность цинксодержащих ферментов зависит от активности селенопротеинов, контролирующих синтез мРНК на пути синтеза НК-полимераз. Кроме того, усвоение и обмен *Zn* контролируются медью, связанной с цинком антагонистическими отношениями.

3. *Se* также регулирует обмен нескольких элементов, прежде всего йода, поскольку *йодиназа* — селенопротеин. Через *I*-содержащий гормон кальцитонин *Se* регулирует концентрацию *Ca*. Кроме того, *Se*-содержащий фермент *глутатионпероксидаза* защищает клетки от свободных радикалов. Эти активные формы кислорода (АФК) образуются в результате работы дыхательной цепи, содержащей *Fe* и *Cu*. В свою очередь, *Se* непосредственно подавляет усвоение *F*, который контролирует усвоение *Fe*. То есть, с одной стороны, *Se* стимулирует синтез гема, а с другой — через *F* подавляет усвоение *Fe*. Разнонаправленные процессы в метаболизме от, казалось бы, однозначно полезных элементов позволяют живой клетке очень тонко регулировать процессы метаболизма и МЛГ.

4. *Fe* — основной элемент, обеспечивающий энергетический обмен в клетках. Синтез гема и образование АТФ в процессе окислительного фосфорилирования зависят от нескольких элементов. Синтез гема контролируется *Zn* и *Cu*, а также *Co*, который входит в состав витамина  $B_{12}$ , и *Se*, поскольку селенопротеины определяют уровень метаболизма и защищают клетки от АФК. Усвоение *Fe* регулируется *Ca* и *F*. Кроме того, синтез АТФ в дыхательной цепи регулируется *I*-содержащими тиреоидными гормонами.

5. *I* является обязательным структурным элементом *тиреоидных* гормонов. Роль таких гормонов в обмене веществ общеизвестна. Она затрагивает важнейшие процессы метаболизма, в частности, обеспечивает гомеостаз *Ca*.

6. *Mg* и *Mn* активируют несколько важных ферментов, участвующих в синтезе белков, рецепторов, гема, АТФ. Свойства *Mg* объясняют его участие в процессах переноса фосфатных групп, в *киназах*, *фосфатазах*, во многих ферментах *гликолиза* и *фоторецепции*. Константы устойчивости его комплексов невысоки, поэтому в опытах *in vitro* необходимо вводить  $Mg^{2+}$  в раствор для активирования ферментов. В некоторой степени они могут быть заменены  $Mn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$ . В настоящее время *Mn* имеет значение в связи с *детоксикацией свободных радикалов*, в цикле мочевины в виде *аргиназы* и в процессах *фотосинтетического окисления воды* (в фотосистеме II).

7. *V*, *Cr*, *Mo*, *W*, являются переходными металлами, первые два из первого ряда, *Mo* — из второго, а *W* из третьего ряда. Последние три элемента могут заменять друг друга в некоторых процессах, в которых участвует *Mo*, напри-

мер, в бактериальных нитрогеназах с кофактором  $FeMo$ . Они имеют промежуточные редокс-потенциальные свойства и способны участвовать в катализе гидроксирования атомов  $C$  с  $H_2O$ , как источнике  $O_2$ . Ферментные системы с  $Mo$  разделены на три семейства – *ксантин-оксидазы*, *сульфит-оксидазы* и *ДМСО-оксидазы* (DMSO), активные центры которых представлены  $Mo$  в окисленной (VI) или в восстановленной (IV) форме. Подобные ферменты с  $W$  встречаются в термофильных бактериях и в гипертермофильных археобактериях.

7.  $Ni$  и  $Co$  считаются эволюционными *реликтами*. В ранние периоды появления жизни, когда атмосфера планеты не имела кислорода, а состояла из метана,  $CO$  и  $H_2$ , эти металлы входили в состав ферментов, обеспечивающих метаболизм образовавшихся анаэробных бактерий. По сравнению с содержанием  $Zn$ ,  $Fe$ ,  $Cu$  в плазме крови современных млекопитающих содержание отмеченных двух элементов почти на два порядка меньше. Их электронные свойства сходны с таковыми перечисленных переходных 3d-металлов и поэтому легко заменяются ими в процессах метаболизма. Сейчас роль  $Co$  связана с *кобаламиновыми корриноидами* и  $B_{12}$ -зависимыми *изомеразами* и *метилтрансферазами*, *некорриновыми Со-содержащими ферментами* (*метионинаминопептидаза*, *пролидаза*, *нитрил-гидратаза*, *глюкозо-изомераза*), а  $Ni$  в связи с *уреазой*, *гидрогеназой*, *СО-дегидрогеназой* (CODH), *ацетилСоА-синтазой* (ACS) и *никель-железными белками*.

8. Щелочные металлы ( $Na$ ,  $K$ ) поглощаются клетками, как правило, с участием  $Mg$ -АТФ и эти процессы контролируются протеинами, координированными  $Ca$ . Наличие одновалентных ионов снижает электростатическое отталкивание между фосфатными группами в НК, увеличивая температуру плавления ДНК. Большая часть  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  оказывается связанной с рибосомами. С помощью ЯМР-спектроскопии выяснено, что моновалентные катионы оказываются связанными в центре G-квартетов теломеров в виде мультислойных структур изомеров. Они ингибируют активность теломеразы.

9.  $Al$  и  $Ga$  имеют очень близкие размеры атомов (ионные радиусы, соответственно, 0,57 и 0,62 Å) и легко замещают друг друга.  $Al$  является биологическим конкурентом  $Fe$ ,  $Ca$ ,  $Mg$ ,  $P$ , опасен из-за кумулятивного накопления и быстрого разрушения ЦНС при превышении фракционного порога. Имеет отношение к болезням Паркинсона и Альцхаймера.

10. Эту схему следует дополнить примечанием, что все ионы металлов в «свободном» виде токсичны. «Свободный» в данном контексте означает состояние иона, не связанного с обычным для него биолигандом органической природы. Указанные и не указанные на схеме элементы оказывают био-

логическое действие, когда они связываются с биолигандами, образуя КС с определенными для каждого процесса  $K_{уст}$ . Отмечено влияние на физиологические проявления элементов такие важнейшие физико-химические параметры, как их размер, заряд, энергия ионизации атомов, свойства электронов внешних орбиталей, спин изотопов, коэффициенты распределения ( $K_p$ ) этих комплексов в цельной крови.

Схема отражает взаимодействие элементов в организме лишь приблизительно, поскольку не учитывает особенности биолигандов с характерными электронными свойствами, размерами и стереохимией. Показать все взаимодействия элементов с помощью двумерной картинки невозможно, для этого требуются иные изобразительные средства.

## ❖ 10. Заключение

- 1) Атомы и ионы всех элементов, в первую очередь металлов и полуметаллов, в «свободном» виде токсичны, в соответствии с правилами Мертца. Степень токсичности увеличивается по мере возрастания атомного номера и валентности.

*Примечание:* Термин «свободный» вид элемента понимается как неустойчивое соединение элемента с простыми неорганическими лигандами в своем окружении.

- 2) Взаимодействие элементов подчиняется **закону замещения в комплексах с одинаковыми лигандами левых членов каждого периода правыми членами периода**. Для разных лигандов, например, при избыточном поступлении в организм с пищей или в виде лекарственных препаратов, в соответствии с ключевым понятием кибернетики — *принципом обратной связи* — проявляется **первое следствие** закона замещения, а именно: *замещение правых членов периода левыми при их избыточном поступлении в организм*. **Второе следствие** закона замещения: *неконтролируемый избыток какого-либо элемента вызывает дефицит взаимодействующих с ним элементов*.

# ■ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



Материалы этой главы основаны главным образом на работах Р. Марри и др. (1993), Б. и А. Гринстейн (2004), С.П. Гладких и Л.Н. Сернова (2002), В.К. Подымова (1981), Л.А. Алексеева (1997), А.И. Мартынова, Н.А. Мухина и др. (2001–2002), О.Г. Кривошеева и др. (2009–2010). Они касаются роли соединительной ткани в процессах поддержания металл-лигандного гомеостаза. Именно эта ткань определяет состояние оболочек клеток в разных органах, следовательно, — и их функционирование.

Соединительная ткань составляет около 85% массы тела. Она представлена в организме несколькими фазовыми состояниями: твердыми (кости, хрящи), жидкими (кровь, лимфа и др.) и гелеподобными (в суставах, глазах). Она определяет работу биологических насосов и формирование тканей всех органов человека. Синтез *экстрацеллюлярного матрикса (коллагенов, эластина, сетчатых адгезивных белков, тропомиозина,  $\alpha$ -кератина, протеогликанов и гистонов)* непосредственным образом сказывается на общем метаболизме и здоровье организма. Не менее важна бионеорганика мембран клеток и их органелл, которая будет рассмотрена в следующей главе.

Соединительная ткань состоит из нескольких типов клеток, различающихся функционально. Среди них — *фибробласты*, дающие начало другим клеткам соединительной ткани, например, *адипоцитам* (жировая ткань), *гладкомышечным* клеткам, *остеобластам*, *остеоцитам*, *хондробластам*, *хондроцитам* (кости и хрящи). Клетки крови (*эритроциты*, *тромбоциты*, *лейкоциты* — *моноциты*, *нейтрофилы*, *базофилы*, *эозинофилы*) образуются из клеток соединительной миелоидной ткани во внутренних отделах костей (в костном мозге). По составу и функциям с миелоидной тканью очень схожи клетки нервной ткани — клетки *глии*, хотя формально их к соединительной

ткани не относят. *Гистоны* являются структурными специфическими белками, обеспечивающими организацию ДНК и РНК в хроматине.

### 11.1. Биосинтез коллагена. Обмен меди (Cu)

Коллаген, основной внеклеточный компонент соединительной ткани, представляет собой фибриллярный секреторный белок. Он входит в состав всех тканей организма, обеспечивая им структурную прочность. Молекулы коллагена имеют характерную структуру в виде длинной жесткой тройной спирали. Три полипептидные цепи ( $\alpha$ -цепи) белка скручены друг с другом в правостороннюю суперспираль, образующую стержневидную структуру. В общей массе белков у млекопитающих коллаген составляет около 30%, и содержится в коже, костях скелета и строме внутренних органов в примерном соотношении 4:5:1. В тканях коллаген находится в основном в виде волокон, образуя нити, фибриллы, сетки и связки. Для коллагена, а также *эластина*, характерны прочность на разрыв и гибкость.

По составу коллагену свойствен ряд особенностей:

- 1) Формирование тройной спирали обусловлено большим количеством *пролиновых* и *глициновых* остатков. Треть всех остатков  $\alpha$ -цепи — глицин. Эта аминокислота — единственная, которая может формировать центральный участок спирали;
- 2) Обнаружено около 25 различных белков  $\alpha$ -цепей, причем каждый кодируется отдельным геном. В разных тканях экспрессируются разные комбинации этих генов;
- 3) На сегодняшний день обнаружено около 15 типов коллагенов. Наиболее распространены коллагены I типа — фибриллярные, скрученные в канатовидную спираль. В табл. 91 приведены основные характеристики различных типов коллагенов по Д.М. Фаллер и Д. Шилдс (2004);
- 4) Богатство коллагенов остатками *гидроксипролина* и *гидроксилизина*, которые образуются при посттрансляционном гидроксилировании пролина и лизина соответствующими *гидроксилазами*, благодаря легкости образования преимущественно между остатками лизина дисульфидных мостиков обеспечивает прочность коллагеновых волокон.

Установлено, что синтез и стабилизация волокнистого компонента соединительной ткани, а именно, полимеризация коллагеновых и эластических волокон, происходит в несколько стадий. На *внутриклеточных* стадиях, проходящих вначале на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретику-

## Основные характеристики разных типов коллагена

Тип	Распределение в тканях	Отличительные черты	Ультраструктура	Место синтеза	Взаимодействие с гликозаминогликанами	Основная функция
I	Дерма, кости, сухожилия, фасции, склера, капсулы органов, волокнистые хрящи	Плотно упакованные, толстые волокна	Волокна различного диаметра	Фибробласт, остеобласт, хондробласт	Незначительные, в основном с дерматансульфатом	Препятствует растяжению
II	Гиалиновые и эластиновые хрящи	Рыхлая сеть коллагена	Нет волокон; очень тонкие фибриллы, погруженные в большое количество основного вещества	Хондробласт	Сильные взаимодействия, в основном с хондроитинсульфатом	Устойчивость к перепадам давления
III	Гладкая мускулатура, эндоневрий, артерии, матка, печень, селезенка, почки, легкие	Рыхлая сеть из тонких волокон; ретикулярные волокна	Рыхло упакованные тонкие фибриллы относительно постоянного диаметра	Фибробласт, гладкая мускулатура, ретикулярные и шванновские клетки, гепатоцит	Средняя активность взаимодействий, в основном с гепарансульфатом	Поддержание структуры крупных органов
IV	Эпителиальные и эндотелиальные базальные мембраны	Тонкая, аморфная мембрана	Нет ни волокон, ни фибрилл	Эндотелиальные и эпителиальные клетки, мышечные и шванновские клетки	Взаимодействие с гепарансульфатом	Поддержка и фильтрация
V	Мышечные базальные мембраны	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно

лума (ШЭР), синтезируются  $\alpha$ -цепи пропептида, которые затем поступают в полость ЭР. Здесь с помощью витамина С и Fe-содержащих проколлаген-гидроксилаз остатки пролина и лизина гидроксилируются, а гидроксизин дополнительно гликозилируется углеводными остатками глюкозы и галактозы. Уровень гликозилирования зависит от типа ткани, где образуется коллаген. По цистернам гладкого ЭР и аппарата Гольджи про- $\alpha$ -цепь перемещается к плазматической мембране. На последних стадиях гликозилирования  $\alpha$ -цепи соединяются дисульфидными мостиками по 3 в единый комплекс, который сворачивается в тройную спираль проколлагена. Он секретируется из клетки аппаратом Гольджи в везикулах путем экзоцитоза.

На внеклеточных стадиях проколлаген превращается в тропоколлаген, волокна которого с помощью Си- и пиридоксаль-содержащего фермента лизилоксидазы поперечно сшиваются в микрофибриллы, а затем в полимерные фибриллы коллагена. Образование внутри- и межмолекулярных поперечных связей происходит благодаря окислительному дезаминированию  $\epsilon$ -аминогрупп лизина и оксипролина (Гринстейн, 2004) (рис. 86).

При окислительном дезаминировании аминогрупп лизиновых остатков  $\beta$ -пептидных цепей коллагена образуются поперечные связи типа шиффовых оснований и альдольных конденсатов. Кроме лизилоксидазы, в этом процессе участвует Fe-содержащий фермент пролилгидроксилаза. Недостаточность в организме меди или пиридоксаля (витамина  $B_6$ ) приводит к снижению активности лизилоксидазы и, следовательно, к замедлению полимеризации при формировании волокнистого компонента соединительной ткани мономеров коллагена и эластина. То же происходит при недостатке в организме железа. Именно такие последствия наблюдаются при ангио-, остео- и дерматолатиризме, т.е. при заболеваниях, вызванных поступлением в организм ариламинов, например, латирогенов ( $\beta$ -аминопропионитрил,  $\beta$ -аминоацетонитрил и другие компоненты душистого горошка *Lathyrus odoratus* и других растений этого рода, в частности, чины — *L. sativa*).

Удаление ионов металлов из молекул ферментов с помощью хелатообразующих лигандов приводит к замедлению процесса окислительного дезаминирования отмеченных аминогрупп и к повреждению волокнистого компонента соединительной ткани, то есть к нарушению нормального фибриллогенеза. Ингибирование указанных ферментов лекарственными препаратами объясняется образованием хелатных комплексов, где ион Си в лизилоксидазе и Fe в пролилгидроксилазе являются центральным атомом, а молекулы ариламинов — лигандами. При длительном применении различных лекарств может развиваться волчаночноподобный синдром (Подымов, 1981).

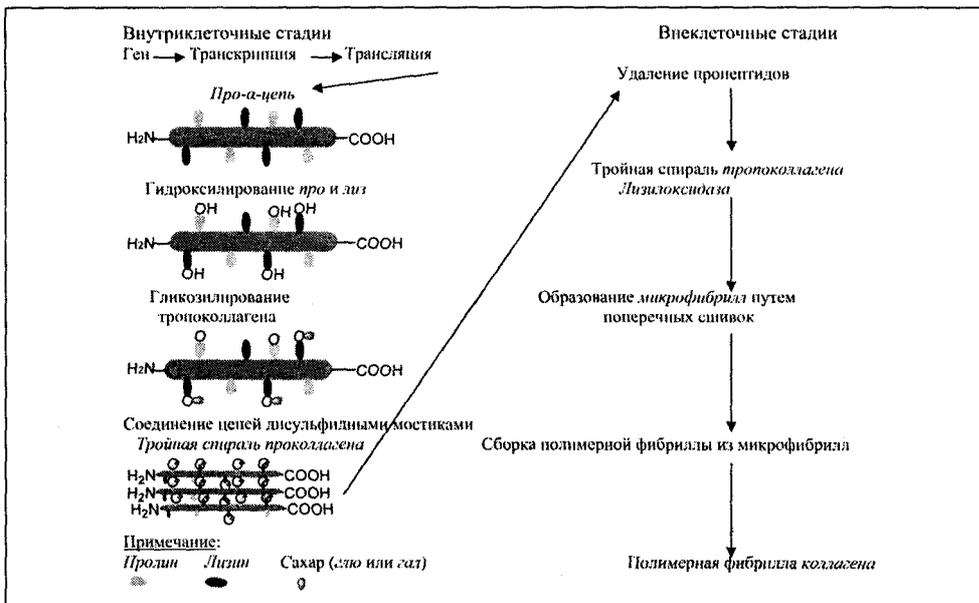


Рис. 86. Синтез коллагена

Следует оговориться, что степень комплексообразования лигандов (препаратов) с центральными атомами ферментов зависит от концентрации (дозы) лигандов, особенностей их фармакокинетики, физиологического состояния организма.

## 11.2. Биосинтез гликозиламинов

Помимо отмеченных процессов синтеза коллагена, в фибрилlogenезе существенное значение имеет сложный комплекс взаимодействий коллагена с гликозаминогликанами (ГАГ), протеогликанами и гликопротеинами, регулирующими окончательную стабилизацию фибрилл и формирующими волокна коллагена. Считается, что эти соединения регулируют фибрилlogenез внеклеточного компонента соединительной ткани, благодаря полианионным свойствам обеспечивая трофические свойства образуемых тканей. Этими свойствами объясняют транспорт воды, солей, аминокислот и липидов внутрь и из клеток. Особое значение при этом придают пространственному строению протеин-полисахаридных комплексов (ППК), которые образуют своеобразное молекулярное сито, регулирующее диффузию воды и низкомолекулярных веществ (Гладких, Сернов, 2002).

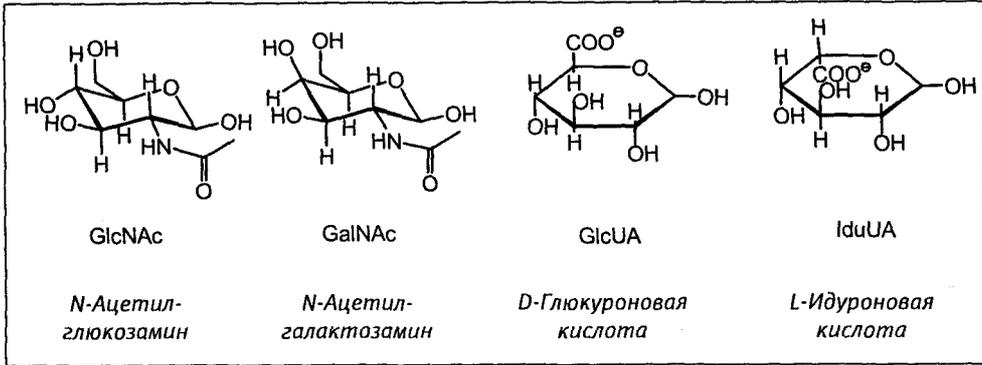


Рис. 87. Мономеры полиоз протеогликанов

Состав полисахаридных цепей ГАГ сходен. Они содержат повторяющиеся неразветвленные дисахаридные остатки, причем один из мономеров всегда является аминсахаром (*N*-ацетилглюкозамин или *N*-ацетилгалактозамин, часто — сульфатированные), а второй — глюкуроновой или идуруновой кислотой (рис. 87).

Наличие сульфатных и карбоксильных групп придает цепи ГАГ отрицательный заряд. Это обуславливает прочность связи ГАГ с катионами, а также способность даже в небольшой концентрации образовывать объемные гели. Благодаря высокой способности к гидратации гиалуроновая кислота и другие ГАГ при образовании гелей связывают объем воды, 10000-кратно превышающий их собственный вес.

От состава и структуры ППК, а также способа их взаимосвязи с волокнами коллагена зависят механические свойства соединительной ткани, ее прочность, упругость, занимаемый ею объем. По типу углеводных остатков гликозаминогликаны разделяют на группы: (1) *Гиалуроновая кислота*. Единственный *несульфатированный* ГАГ, *не связанный* ковалентно с белком. В стекловидном теле глаза стабилизацию геля обеспечивает всего 1% гиалуроновой кислоты.

(2) *Сульфатированные* ГАГ, *связанные* с коллагеном ковалентно:

(2а) *Хондроитин- и дерматансульфаты*;

(2б) *Гепарансульфат и гепарин*;

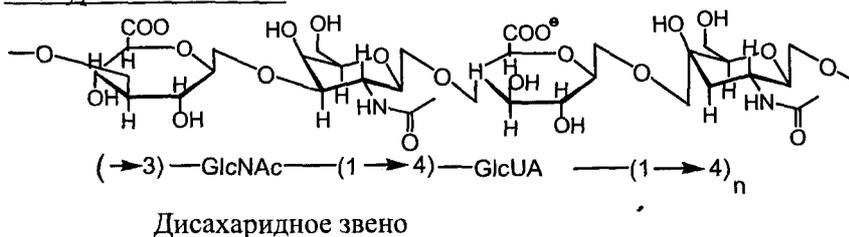
(2в) *Кератинсульфат*.

ГАГ 2а, 2б и 2в связаны с белком в виде *протеогликанов* (табл. 92).

Характерной особенностью нормального состояния этих полисахаридов является ацетилированное состояние обоих аминов обеих альдогексоз. Ацетилирование аминов осуществляет генетически детерминированная и постоянно

## Гликозаминогликаны (ГАГ)

Гликозаминогликан	Повторяющиеся дисахариды		Распределе-ние	Взаимодей-ние с колла-геном
	Гексуро-новая кислота	Гексозамин		
Гиалуроновая кислота	D-глюкуро-новая кислота	D-глюкоз-амин	Пупочный канатик, синовиальная жидкость, стекловидное тело, хрящ	Нет

Гиалуроновая кислота

синтезируемая *N*-ацетилтрансфераза (*N*-АТ), от активности которой зависит общая картина патологических процессов в соединительной ткани. Ацетилированные молекулы легче вступают в дальнейшие реакции синтеза (как альдогексозы), или катаболизма (как другие субстраты).

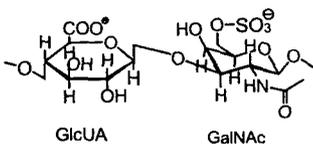
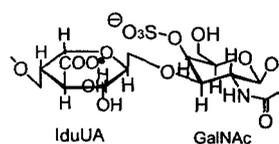
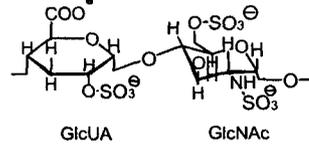
*N*-АТ переносит ацетильную группу с ацетил-КоА на первичные аминогруппы разных субстратов, в основном ариламинов. Этот фермент локализован в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Реакция, осуществляемая ферментом, заключается в ацетилировании первичной и вторичной аминогрупп у эндо- и экзогенных циклических соединений, например, у молекул апрессина и тубазида (рис. 88). По скорости ацетилирования сульфаниламидов среди людей по определенной методике (см. Приложение) выделяют *быстрых* и *медленных ацетилаторов*.

Все ГАГ, кроме гиалуроновой кислоты, ковалентно связаны с белковой сердцевиной в форме *протеогликанов*. Они выполняют функцию наполнителя, основного вещества межклеточного матрикса, связывающего катионы и основную часть воды. Молекулы протеогликанов очень крупные, размером более  $2 \times 10^6$  Да. Их состав — около 5% белка и 95% полисахаридов. По форме они напоминают очень пушистую нить или ершик для мытья колб и бутылок.

Таблица 92 (продолжение)

## Гликозаминогликаны (ГАГ)

Хондроитин-4-сульфат и Хондроитин-6-сульфат	D-глюкуроновая кислота	D-галактозамин	Хрящ, кости, роговица, хорда, аорта	Сильные взаимодействия, в основном с типом II
Дерматансульфат	D-глюкуроновая или D-идуруновая кислота	D-галактозамин	Сухожилия, кожа, аорта	Слабые взаимодействия, в основном с типом I
Гепарансульфат	D-глюкуроновая или D-идуруновая кислота	D-галактозамин	Легкие, печень, базальные мембраны, аорта	Средний уровень взаимодействий, в основном с типами III и IV
Кератансульфат (роговица)	D-галактоза	D-галактозамин	Роговица	Нет
Кератансульфат (скелет)	D-галактоза	D-глюкозамин	Хрящ, студенистое ядро, фиброзное кольцо	Нет

Хондроитин-6-сульфатДерматансульфатГепарин

Сердцевинный белок (коллаген) секретируется из рибосом и проходит с помощью сигнальных пептидов в эндоплазматический ретикулум (ЭР). После поступления белка в аппарат Гольджи он присоединяет цепи гликозаминогликанов. Первыми в этом процессе к остатку серина присоединяются 4 сердцевинных сахара *ксилоза-(галактоза)<sub>2</sub>-глюкуроновая кислота*. Поскольку серин связывается через атом кислорода, их еще называют *O-связанными*. К тетрасахаридному ядру с помощью специфических *гликозилтрансфераз* присоединяются углеводные мономеры. Так как возможно множество сочетаний повторяющихся дисахаридных единиц и различных сердцевинных белков, размер и состав протеогликанов оказываются чрезвычайно разнообразными. Поэтому они выполняют различные функции.

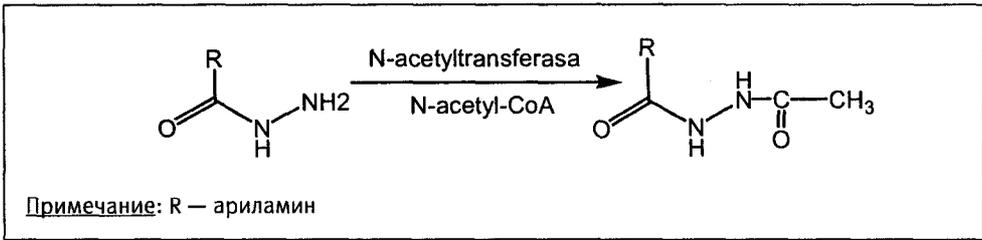


Рис. 88. Реакция ацетилирования

В частности, в виде гелей протеогликаны могут регулировать прохождение небольших молекул через внеклеточный матрикс. Они могут участвовать в межклеточной сигнализации, связываясь с факторами роста (например, фибробластов) и регулируя их активность. Они могут связывать другие секретируемые белки (протеазы и ингибиторы) и регулировать их активность, например, при воспалительных реакциях, репарации раневой поверхности, метастазировании опухолей.

Протеогликаны находятся не только во внеклеточном матриксе, но и в плазматической мембране, где выполняют функции рецепторов. Например, *синдеканы* имеют трансмембранный домен и функционируют как рецепторы коллагена и адгезивного белка *фибронектина*. Цитоплазматические концы этих протеогликанов могут связывать внеклеточный матрикс с корковым актиновым цитоскелетом, взаимодействуя с *кадгеринами* и *интегринами*.

Белки, находящиеся на наружной поверхности мембран, являются *гликопротеинами*. Они часто оканчиваются остатками *сиаловой кислоты*, что придает всей наружной поверхности клетки отрицательный заряд. Углеводные остатки этих белков осуществляют межклеточные контакты и, являясь поверхностными антигенами, обеспечивают *высокую иммуногенность* поверхности мембран. Поверхностные антигены у каждого человека специфичны и отличаются от таковых любого другого человека.

Свойство клеток и тканей не отторгаться другим организмом называется *гистосовместимостью*. Оно осуществляется *антигенами главного комплекса гистосовместимости* (HLA – антигены: HLA – human leucocyte antigens – *антигены тканевой совместимости*, синоним: MHC – major histocompatibility complex – *главный комплекс гистосовместимости*). HLA-антигены позволяют распознавать собственные и чужие клетки (бактерии, вирусы, раковые клетки и т.д.) и запускать иммунный ответ, то есть выработку специфических антител и уничтожение чужеродных агентов. Кроме HLA-антигенов, присутствующих на поверхности всех клеток организма, имеются антигенные

белки второго класса, которые имеются на клетках иммунной системы, макрофагах и клетках эпителия. Простейшие показатели гистосовместимости – неиндивидуальные 4 группы крови, резус-фактор и рецепторы на мембранах эритроцитов. Определение этих показателей является обязательным перед переливанием крови, пересадкой органов и искусственным оплодотворением ЭКО.

Влияние ионов металлов, в частности, токсикантов 1 группы (*Pb, Hg, Cd*) приводит к упрощению структуры внешних поверхностей мембран. Подвергнутые воздействию металлов мембраны под микроскопом выглядят как бы сглаженными, «подстриженными». Их функционирование извращается.

В здоровых организмах, как у быстрых, так и у медленных ацетиляторов, процессы биосинтеза и катаболизма всех внеклеточных компонентов соединительной ткани находятся в динамическом равновесии. При заболеваниях, вызванных внешними (микроорганизмы, грибки, вирусы, ранения, лекарственные препараты, загрязнение среды, однообразное питание) или внутренними (генные и иммунные нарушения) факторами, оно может нарушиться. Ошибки обменных процессов соединительной ткани проявляются, прежде всего, изменениями синтеза коллагена и эластина, вызывающими нарушения проницаемости и активности оболочек клеток с последующей разбалансировкой МЛГ и связанных с ним обменных процессов.

### ❄ 11.3. Заболевания, вызванные нарушениями синтеза коллагена

Благодаря многообразию возможных нарушений биосинтеза соединительной ткани рассмотреть все детали и последствия таких нарушений практически невозможно. Поэтому приведем только примеры наиболее распространенных и наиболее изученных заболеваний (табл. 93).

Рассмотрим некоторые заболевания с точки зрения бионеорганических механизмов их возникновения, развития и лечения. Другими словами, нарушения МЛГ, вызванные дефицитом или избытком биолигандов.

#### 11.3.1. Системная красная волчанка (СКВ)

Попытки объяснить причины возникновения тех или иных заболеваний воздействием какого-либо одного фактора часто оканчиваются неудачей. Поэтому В.К. Подымов (1981) рассматривает этиологию *системной красной*

## Заболевания, вызванные нарушением синтеза коллагена

<i>Стадия синтеза</i>	<i>Молекулярный дефект</i>	<i>Заболевание</i>	<i>Клинические последствия</i>
<u>Внутриклеточные стадии</u> <i>Гидроксилирование про-<math>\alpha</math>-цепи</i>	Недостаток аскорбиновой кислоты вызывает нарушение образования <i>гидроксипролина</i> . Снижается стабильность коллагена и связь структур организма с соединительной тканью	Цинга	Нарушение роста у детей, хрупкость капилляров, медленное и неполное заживление ран, расшатывание зубов
Точечные мутации $\alpha$ -цепи	Нарушается синтез <i>гидроксилизина</i> . Затрудняется образование спирали, происходит ферментативное разрушение молекул <i>тропоколлагена</i> , наблюдается недостаток <i>лизилгидроксилазы</i> и <i>лизилоксидазы</i>	Синдром Элерса-Данло (несовершенный остеогенез = десмогенез). Наследуемый дефект синтеза коллагена	Нарушается процесс заживления ран, наблюдаются множественные переломы, чрезмерная растяжимость гиперпигментированной кожи и разболтанность суставов, у детей — снижение скорости роста. Нередко имеются эпикант, сколиоз, синдактилия, бронхоэктазы, возможно нарушение интеллекта.
<u>Внеклеточные стадии</u> Образование микрофибрилл путем поперечных сшивок тропоколлагена. Сборка полимерной фибриллы из микрофибрилл и ее укрепление с помощью образования дисульфидных мостиков	Недостаток активности <i>лизилоксидазы</i> и <i>пролилгидроксилазы</i> приводит к снижению прочности микрофибрилл и полимерной фибриллы из-за рыхлости структур коллагена	Дерматозы, дискоидная и системная красная волчанка, васкулиты; БВК; спаечная болезнь; атеросклероз	См. 11.3.1.  См. 11.3.2 См. 11.3.3. См. 11.3.4.

*волчанки* (СКВ) как производное от взаимодействия ряда *внешних* (инсоляция, травма кожи, действие некоторых лекарственных препаратов, воздействие на ретикулярно-эндотелиальную систему, инфекции, в том числе вирусные) и *внутренних* (недостаточность N-ацетилтрансферазной системы,

как генетически обусловленная, так и вызванная физиологическими условиями, например, менструацией, беременностью, родами) факторов. Различные комбинации этих факторов определяют развитие двух вариантов красной волчанки — *дискоидной* и *системной* (ДКВ, СКВ), в рамках последней выделяют также *лекарственную* волчанку (ЛКВ).

Ведущим патологическим процессом при красной волчанке является поражение соединительной ткани, в частности, нарушение некоторых стадий синтеза коллагена. Вообще все системные заболевания соединительной ткани, хотя и различаются по ряду признаков, имеют общие патогенетические механизмы. Краеугольным камнем этих механизмов является взаимодействие ферментов, участвующих в синтезе коллагена и эластина. Кроме *лизилоксидазы* и *пролилгидроксилазы*, еще одним ключевым ферментом в механизме возникновения дерматозов является *N-ацетилтрансфераза* (N-АТ).

N-АТ — важнейший фермент нейтрализации активных аминных донорных групп лигандов различного происхождения. После ацетилирования первичные аминогруппы ариламинов полностью теряют способность к комплексообразованию. Поэтому они не могут блокировать металлсодержащие ферменты. Если ацетилирование поступивших в организм лигандов, образующих, например, с *Си* комплексы с константой устойчивости, превышающей константу устойчивости *лизилоксидазы*, происходит быстро, лекарственные волчаночноподобные синдромы не развиваются. Так же обстоит дело с другими переходными металлами.

В фармакогенетических исследованиях установлен бимодальный характер распределения способности организма к ацетилированию лекарственных препаратов, т.е. активности N-АТ. Вследствие полиморфизма этого фермента возникает необходимость учитывать генетический аспект реакции разных организмов на один и тот же лекарственный препарат. У медленных ацетиляторов патология может развиваться быстрее и от меньших доз препаратов, чем у быстрых ацетиляторов.

В физиологических условиях N-АТ осуществляет не ацетилирование внешних (лекарственных) лигандов, а нейтрализацию аминогруппы собственных лигандов. Прием лекарственных препаратов, в молекуле которых содержится аминогруппа, может приводить к конкуренции этой группы с собственными лигандами организма за N-АТ. Поскольку ацетилирование является механизмом детоксикации и осуществляется в основном ретикуло-эндотелиальной системой, при дополнительных нагрузках на эту систему её детоксицирующая функция подавляется. В результате высвобождающаяся

часть *аутолигандов* переключается на блокирование металлсодержащих ферментов. У больных функция ацетилирования может ослабляться инфекциями, в том числе вирусными.

С учетом вышеизложенного можно представить механизм сопряжения патогенеза ДКВ и СКВ. Рассмотрим, каким образом воздействие какого-либо внешнего фактора, например инсоляции, может в организме приводить к поражению кожи (ведущему патогенетическому процессу при ДКВ), а затем, при наличии определенных внутренних условий, к запуску СКВ.

*Сальные железы* (glandulae sebaceae) кожи человека и млекопитающих служат для синтеза жира, выделяемого на поверхность кожи в виде *кожного сала* (sebum cutaneum). Они состоят или из одной трубочки (выводного протока), оканчивающейся пузырьковидным расширением (секреторным отделом), или же (чаще) — из группы таких трубочек, открывающихся в одну широкую трубочку, и относятся к гроздевидным, или альвеолярным, железам.

Порфирины сальных желез, в частности, *копропорфирин III*, отличаются повышенной химической активностью и поглощают свет с длиной волны 400–410 нм. В норме они обеспечивают фотодинамическую защиту кожи от инфекции, поскольку энергия поглощенного света может активировать ферменты антиокислительной системы в лизосомах клеток сальных желез и улучшать иммунную защиту поверхности кожи.

Повышение фотодинамической активности порфиринов связано с изменениями гормонального профиля организма, в частности, с секрецией  $\beta$ -меланоцитстимулирующего и половых гормонов. Считают, что они регулируют саловыделительную функцию кожи. В норме протопорфирин *III* вновь возвращается в митохондрии, где превращается в протопорфириноген *IX* с последующим включением  $Fe^{2+}$  с помощью фермента *феррохелатазы* и образованием *гема*.

При снижении биосинтеза порфиринов под действием солей *Zn*, *Mg*, глюконата *Ca*, преднизолона, делагила, седуксена, а также при отравлениях *Pb*, могут возникать вульгарные угри. При повышенном биосинтезе порфиринов при воздействии алкоголя, хинина, барбитуратов, АТФ и витамина  $B_{12}$  может развиваться *фотодерматоз*.

Таким образом, механизм развития фотодерматоза выглядит следующим образом: повышенное содержание копропорфирина *III* в клетках эпителия сальных желез дестабилизирует мембраны лизосом. Высвобождающиеся лизосомальные гидролитические ферменты разрушают клетки сальных желез и базальные мембраны, а по мере прогрессирования процесса — даже клетки эпидермиса и дермы. В крови и лимфе появляются неизвестные иммунной

системе организма фрагменты кожного сала, то есть активные дополнительные биолиганды.

В целом они представляют собой поли-аутоантигены. В силу особенностей *голокринового* типа секреции (когда клетки желез полностью разрушаются и всё их содержимое превращается в секрет) в каждом сале содержатся не только липидный компонент — аналог адьюванта Фрейнда, но и набор фрагментов ДНК, РНК и белков клеточных органелл. Кроме того, в нем наличествуют «свободные» ионы металлов 4 периода, которые взаимодействуют между собой и с активными функциональными группами этих фрагментов. Вследствие реакции на них иммунной системы в крови больных появляется широкий спектр аутоантител. Внешне этот процесс вначале проявляется фотодинамическим воспалением отдельных волосяных фолликулов (*фотодинамический фолликулит*), а затем продолжается в виде фотодерматоза.

При ДКВ поражения кожи проявляются по описанному механизму только на участках кожи, содержащих в секрете кожного сала порфирины (лицо — преимущественно нос и щеки, шея, спина, грудь). Поражения кожи других частей тела, по-видимому, имеют другой генез, носят вторичный характер и могут быть обусловлены сосудистыми изменениями (васкулиты).

Далее процесс, приводящий к системному заболеванию, протекает следующим образом: увеличивается содержание аутолигандов в крови и лимфе; они, не успевая ацетилироваться, особенно у медленных ацетиляторов, вступают в конкуренцию за активные центры металлсодержащих ферментов, в частности, *Си* лизилоксидазы и *Fe* пролилгидроксилазы, блокируя их активность. Как следствие, мономеры коллагена и эластина не могут полимеризоваться в нормальную соединительную ткань, и это проявляется поражением разных органов.

При СКВ в 78% случаев поражается система крови, в 75% — кожа, в 73% — суставы, в 46% случаев развивается лихорадка, в 37% поражается ЦНС, в 29% — легкие, в 19% — отмечается антифосфолипидный синдром, в 17% поражается печень, в 15% развивается полисерозит; остальные органы поражаются в 29% случаев. То есть развивается картина *системного полимикрорэлементоза (ПМЭ)*. Последний отличается от СКВ повышенным содержанием какого-то элемента-инициатора заболевания и нарушением обычного соотношения элементов. Если на этой стадии процесса пациент получает препараты, представляющие собой ариламины и содержащие в молекуле аминогруппы, разрушение соединительной ткани будет усугубляться (рис. 89).

Подобный механизм может участвовать в развитии ряда других болезней, например, послеоперационной спаечной болезни и др.

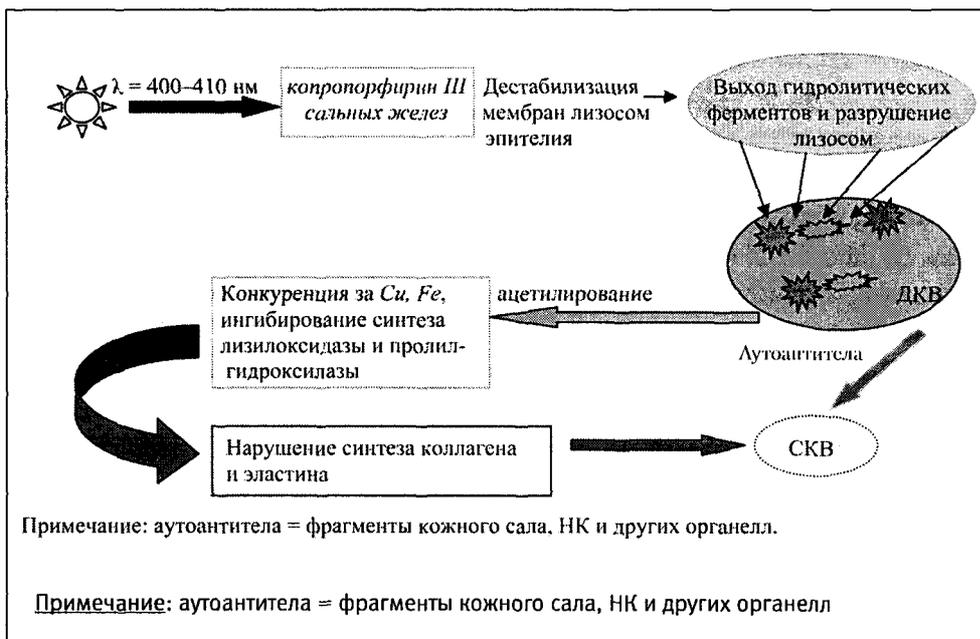


Рис. 89. Предполагаемый механизм развития ДКВ и СКВ

### 11.3.2. Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК)

Болезнь Вильсона-Коновалова [по Вильсону — *гепатолентикулярная дегенерация* (ГЛД), по Коновалову — *гепатоцеребральная дистрофия* (ГЦД)] является редким заболеванием (примерно 4 случая на миллион человек), вызванным генетически обусловленным нарушением металл-лигандного гомеостаза (МЛГ). Механизм развития болезни начинается с коллагеноза.

#### Патогенез БВК

Этиология заболевания связана с рецессивным геном на длинном плече 13 хромосомы, кодирующим *Си-транспортирующую* АТФ-азу Р-типа. На сегодняшний день обнаружено уже более 60 мутаций в различных отделах этого гена, чем объясняется значительный фенотипический полиморфизм БВК. У славян более чем в 60% случаев наблюдается мутация His1069Gln в 14 экзоне гена. Тем не менее, все эти мутации нарушают синтез *церулоплазмينا* (ЦП) — *Си*-содержащего гликопротеина (массой около 150 тыс. Да), относящегося к фракции  $\alpha_2$ -глобулинов и служащего метаболическим депо *Си* в организме.

Поскольку в норме в этом депо находится около 95% *Си* плазмы, все обменные процессы с участием меди видоизменяются, что приводит к многообразным нарушениям метаболизма. В частности, отмечается избыточное накопление  $Si^{2+}$  в печени, почках, мозге, задней пограничной пластинке глаза. Избыточное (более 92,7 мкмоль/г сухой массы = 5,9 ppm) накопление *Си* в ткани печени приводит к ее циррозу (Лекарь, Макарова, 1984). Таким образом, в основе болезни лежит дефицит многофункционального биолиганда — ЦП.

### Церулоплазмин

ЦП выполняет многообразные функции (Вавилова с соавт., 2005). Он является универсальным внеклеточным «гасителем» свободных радикалов, имеет выраженную *супероксиддисмутазную* активность, то есть восстанавливает в крови супероксидные радикалы до  $O_2$  и  $H_2O$ , защищая от повреждения липидные структуры мембран. Эти свободные радикалы образуются макрофагами и нейтрофилами во время фагоцитоза, а также при интенсификации окислительных процессов в очагах воспаления. ЦП также окисляет серотонин, катехоламины, полиамины, полифенолы,  $Fe^{2+}$ . Кроме того, ЦП участвует в синтезе *цитохром-с-редуктазы* в клетках печени.

Таким образом, этот металлопротеин является фактором естественной защиты организма при воспалении и аллергических процессах, при стрессовых состояниях и повреждении тканей, в частности, при инфаркте миокарда и ишемии. Снижение концентрации или активности ЦП в сыворотке крови до 100–150 мг/л и ниже (при норме 350 мг/л), то есть дефицит ЦП, приводит к депонированию *Си* в печени, мозге, почках и других органах, где этот металл блокирует активные центры ферментов тканевого дыхания. Клинически БВК проявляется главным образом печеночными и неврологическими расстройствами.

Синтез ЦП происходит в гепатоцитах из безмедного комплекса *аноЦП* на полирибосомах гладкого ЭР и в аппарате Гольджи (Пучкова с соавт., 1982). Экспрессия гена ЦП обнаружена также в лимфоцитах, мононуклеарных клетках селезенки, ткани мозга, бронхов и матки. Синтезированный ЦП состоит из 1000 аминокислотных остатков (около 132 кДа), содержит 6 доменов с 6 ионами *Си*. Углеводный компонент ЦП составляет до 8% массы молекулы и содержит глюкозамины (18%), маннозу (14%), галактозу (12%), фукозу (2%) и терминальные сиаловые кислоты (до 9%). Потеря части сиаловых кислот приводит к быстрому удалению ЦП из крови.

В соответствии с физико-химическими законами  $K_{уст}$  комплексов ионов металлов с белками и их функции заметно различаются. Так, ионы  $Cu^{2+}$  классифицируют на три типа. Ион *первого* типа определяет характерный цвет оксидаз, координируя 2 атома  $N$  гистидина и  $SH$ -группу цистеина и метионина в  $\alpha_2$ -глобулине. ЭПР-спектр  $Cu^{2+}$  *второго* типа аналогичен спектру *супероксиддисмутазы*. Два иона *третьего* типа образуют двоядерный комплекс — антиферромагнитную пару. Три иона второго и третьего типов в составе оксидаз образуют «трехъядерный кластер», координирующий 8 гистидиновых остатков в 4 пептидах.

Основное количество ЦП (300–850 мг/л) содержится в плазме крови, однако рецепторы к ЦП обнаружены также на купферовских клетках, фибробластах, астроцитах, эритроцитах, лейкоцитах, мембранах клеток аорты и кардиомиоцитах. Широкая распространенность рецепторов указывает на важную роль ЦП в организме. Действительно, известно несколько функций ЦП, которые сказываются на развитии патологического процесса. Среди физиологических функций, кроме участия в транспорте и депонировании  $Cu$ , отмечают его роль в обмене  $Fe$  (ферроксидазная активность), окислении биогенных аминов, антиоксидантной системе, в частности, в регуляции перекисного окисления липидов (рис. 90).

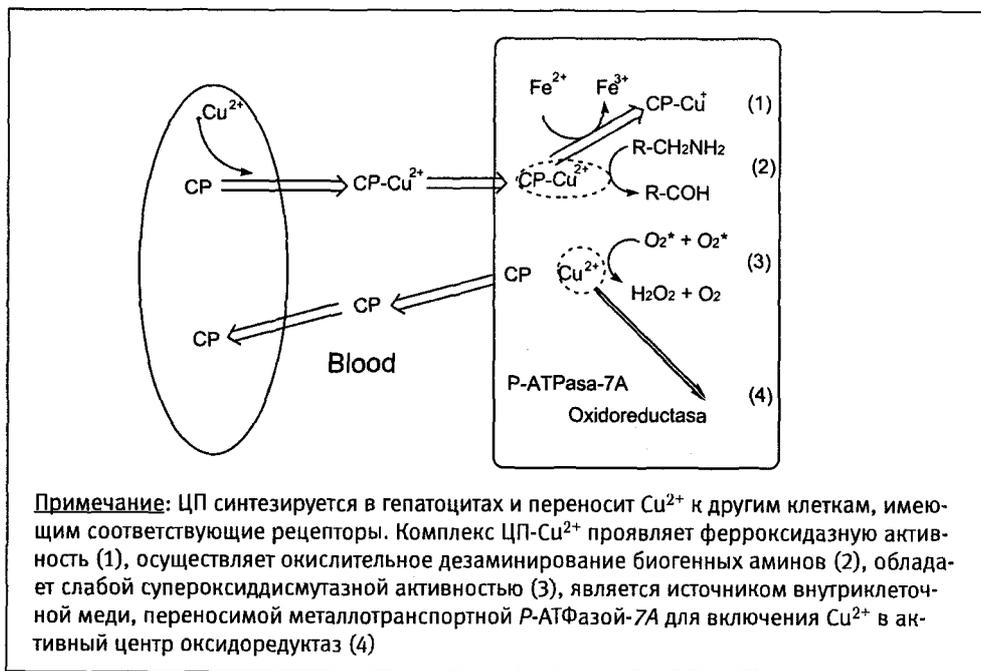


Рис. 90. Функции ЦП в метаболизме

Роль ЦП в обмене подтверждается также тем, что при дефиците *Си* у человека и у животных может развиваться железодефицитная анемия (ЖДА). На этом фоне введение ЦП приводит к тому, что уже через 5 мин. содержание *Fe* в крови животных быстро увеличивается. Ферроксидазная активность ЦП способствует мобилизации  $Fe^{3+}$  из печени и селезенки и встраиванию иона в молекулу *апо*трансферрина с дальнейшим переносом трансферрином в костный мозг для синтеза гемина и гема.

При *ацирулоплазминемии*, когда в крови отсутствует ЦП, в тканях мозга и внутренних органов накапливается *Fe*. Клинические проявления такого состояния — дегенеративные изменения сетчатки глаза, неврологические дефициты, диабет. Увеличенная концентрация *Fe* активирует перекисное окисление липидов в сыворотке крови, мембранах эритроцитов и в спинномозговой жидкости, а образовавшиеся свободные радикалы повреждают нервные клетки и нарушают функции митохондрий.

Известна также детоксицирующая функция ЦП, связанная с катаболизмом нейротоксина *6-гидроксидофамина* и адренергических медиаторов. При *болезни Паркинсона*, которая связана с нарушением обмена нейромедиаторов (дофамина) (рис. 91), уровень ЦП в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости снижается.

ЦП относится к белкам «острой фазы». Его недостаток наблюдается не только при БВК (накопление *Си*), но и при *болезни Менкеса* (недостаток *Си* в печени при нарушении адсорбции из ЖКТ), хроническом нефротическом синдроме с протеинурией, хроническом алкогольном отравлении. С другой стороны, при инфекциях и при раке уровень ЦП значительно возрастает. Препараты ЦП применяют при лечении онкологических заболеваний, используя его слабые супероксиддисмутазные свойства. Механизм действия ЦП в этом случае заключается не в нейтрализации супероксидрадикалов, а в окислении их предшественников.

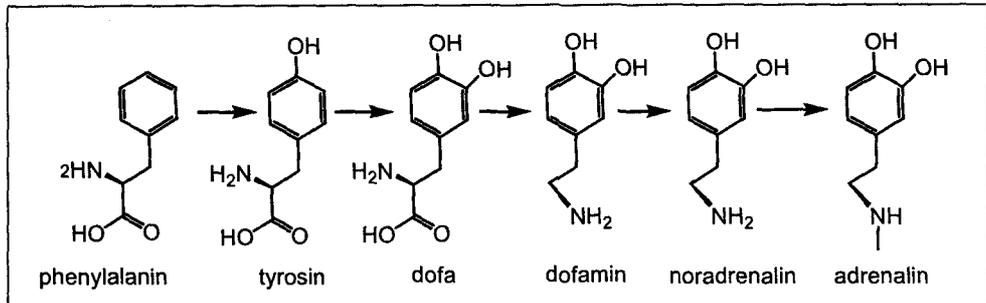


Рис. 91. Биосинтез нейромедиаторов

### Диагностика БВК

Поступающая с пищей и напитками медь (2,5–5 мг/сут) очень быстро, в течение часа, откладывается в печени в так называемые «медные депо», состоящие из белков с низкой (около 10 кДа — *металлотioneины*, и *L-6-D*) (Evans et al., 1973, Terao, Owen, 1974) и средней (около 35 кДа — *перекисные дисмутазы*) (Fridovich, 1974) относительной молекулярной массой. Кроме того, в печени ежедневно около 1 мг *Си* расходуется на синтез ЦП. Некоторая часть металла входит в состав высокомолекулярных ферментов — *моноаминоксидаз*, участвующих в инактивации разных аминов (серотонина, допамина, норадреналина), а также *допамин-3-гидроксилазы*, *тирозиназы*, *цитохромоксидазы* и *лизилоксидазы* (170 кДа). Последний фермент участвует в синтезе коллагена.

Не утилизированный *Си* выводится из организма двумя путями: с мочой (50–60 мкг) после абсорбции в почечных канальцах и — в основном — с калом. В последнем случае после разрушения ЦП его асиаловый остаток с 6–7 атомами *Си* поглощается клетками печени и с помощью лизосом экскретируется в желчь. В среднем за сутки выводится до 2 мг *Си*, что сохраняет его баланс нулевым и свидетельствует о достаточно совершенном гомеостазе этого элемента у человека.

Для диагностики БВК обычно принимают во внимание абсолютное содержание *Си* в крови и моче. Так, содержание меди в моче увеличивается с 0,76 до 5,29 мкмоль/л (соответственно, 48 мкг и 336 мкг) в сутки, т.е. в 7 раз. Считается, что выделение с мочой более 115 мкг/сут *Си* позволяет подтвердить диагноз БВ, например, в форме хронического гепатита, цирроза печени «вильсоновской» этиологии (Лойко, 1968).

Диагностическое значение определения содержания *Си* в цельной крови неоднозначно. Содержание *Си*, связанной с плазмой крови, при БВК оно снижается с 15,24 до 10,76 мкмоль/л (с 0,97 до 0,68 ppm), т.е. до 0,7 нормы. Напротив, содержание «неЦП-*Си*» («прямой» меди) увеличивается с 1,34 мкмоль (0,048 ppm) до 3,31 мкмоль/л при преневрологической стадии заболевания и до 5,1 мкмоль/л при неврологической стадии (соответственно, 0,21 и 0,32 ppm), т.е. в 2,5 и 3,8 раз. Таким образом, тенденция к изменению содержания *Си* в крови при БВК проявляется достаточно явно, если определять не абсолютное, а «фракционное» содержание: в составе ЦП оно уменьшается, а вне него — увеличивается. При этом общее содержание *Си* в крови остается примерно одинаковым и, следовательно, диагностического значения этот показатель не имеет.

Наиболее информативны для диагностики БВК следующие показатели:

а) Наличие пигментных колец Кайзера-Флейшера, образующихся в результате отложения свободных фракций *Си* в задней пограничной пластинке глаза; в неврологической стадии они имеют темно-зеленый цвет. Однако в преневрологической стадии их может не быть.

б) Наиболее простым и информативным тестом для выявления БВК является низкое содержание ЦП (менее 1,32 при норме 1,65–2,3 мкмоль/л). Однако снижение содержания ЦП может наблюдаться и у здоровых лиц, а также у больных с болезнями, фенотипически сходными с БВК (например, при хронических гепатитах, циррозах, некоторых хронических прогрессирующих заболеваниях нервной системы).

в) Суточное выделение *Си* с мочой. Гиперкупурия при БВК может достигать 11,57 мкмоль при норме 0,58–1,74 (соответственно, 735 и 37–110 мкг). Особенно резко выделение *Си* усиливается после назначения тиоловых препаратов, что позволяет использовать эти препараты для дифференциальной диагностики. Однако интенсивность гиперкупурии колеблется, а иногда она встречается при других заболеваниях.

г) Один из наиболее надежных методов диагностики — определение содержания *Си* в ткани печени. БВК диагностируют, если содержание *Си* выше 31,48 мкмоль/г сухой массы. Однако при билистазах любой этиологии содержание *Си* в печени также повышено.

Таким образом, абсолютно специфичных показателей обмена *Си*, позволяющих отличать БВК от ее возможных гепатогенно-обусловленных фенокопий, не существует. Поскольку БВК проявляется как типичное нарушение МЛГ, достаточно специфичным показателем при диагностике могут служить данные о содержании в организме, в первую очередь в крови и моче, не только *Си*, но и других тяжелых металлов (ТМ), а также их соотношение, пропорции.

Среди таких ТМ особое место занимают металлы со сходными внешними электронными оболочками, то есть того же 4 периода Периодической таблицы, поскольку в процессах метаболизма они проявляют антагонистические взаимоотношения. Для *Си* это в первую очередь *Zn* и *Fe*. Эти металлы конкурируют в процессах всасывания в ЖКТ, при проникновении через мембраны клеток, при комплексообразовании с одними и теми же лигандами и активации некоторых ферментов.

При БВК *Си*, благодаря увеличенной «прямой» фракции, вытесняет *Zn* из ряда комплексных соединений, в том числе ферментов. Это проявляется уменьшением содержания *Zn* и в крови, и в моче, т.е. наблюдается гипоцинкемия и гипоцинкурия. Содержание *Zn* в плазме крови и экскреция с мочой в сутки снижаются, соответственно, до 9,82 мкмоль/л (0,64) и до 34,8 мкмоль

(2,28 мкг). Поэтому при лечении БВК часто пользуются *Zn*-содержащими препаратами с двойной целью: с одной стороны, для восполнения запаса *Zn* в организме, с другой — для вытеснения избытка «прямого» *Cu* из крови.

Таким образом, в общем виде *патогенез БВК* представляется следующим (рис. 92): при БВК формируется порочный круг — уменьшение синтеза ЦП уменьшает количество  $Cu^{2+}$ , выводимого с деградированным (асиаловым) ЦП, приводя к накоплению иона. Создается парадоксальная ситуация избытка *Cu* в отдельных тканях при его недостатке в нормальной цепи метаболизма в большинстве других тканей. Токсичность металла приводит к многообразным последствиям, в зависимости от состояния разных тканей и организма в целом.

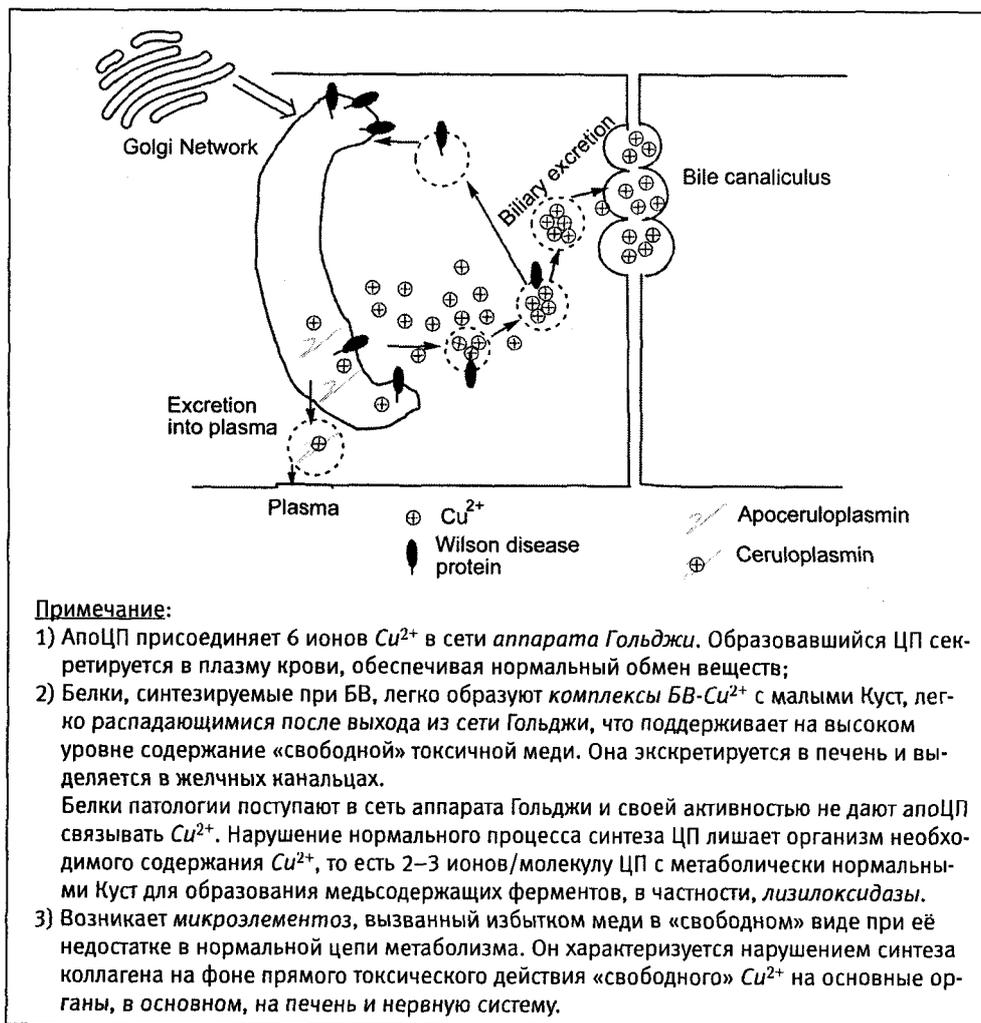


Рис. 92. Предполагаемый механизм патологии БВК

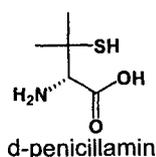


Рис. 93. d-пеницилламин

Эффективность *Си*-элиминирующей терапии значительно увеличилась после появления очень эффективного при этой болезни комплексона — *d-пеницилламина* (продукт гидролиза антибиотика пенициллина; препарат «купренил») (рис. 93). Он представляет собой аминокислоту с дополнительной SH-группой и является практически единственным препаратом для этиотропного лечения БВК.

Его действие можно объяснить следующим образом: многоэлементный комплекс ЦП имеет несколько  $K_{уст}$  для каждого из 6 ионов *Си*. При неполном насыщении ЦП при БВ  $K_{уст}$  комплекса *Си*-ЦП оказывается несколько большей, чем  $K_{уст}$  комплекса *Си*-препарат. В этом случае прием препарата удаляет излишек *Си* из фракций неЦП-*Си*, не влияя на основное транспортное депо металла. При этом чрезвычайно важно то, что близкие  $K_{уст}$  этих двух комплексов позволяют комплексу *Си*-препарат выполнять в организме основные функции ЦП, в первую очередь связанные с его антиокислительными свойствами. При всей простоте молекулы пеницилламина видно, что в нем имеется целых 3 группы, способных к взаимодействию с металлами: -SH, -NH<sub>2</sub> и -COOH.

В целом переходные металлы блокируют SH-группы ферментов, образуя хелатные комплексы (*меркаптиды*). В условиях хронического отравления *Си* при БВК содержание общих SH-групп в крови снижено. После назначения купренила количество общих SH-групп увеличивается при одновременном снижении общих дисульфидных групп. Из-за хелатных свойств препарата происходит выравнивание нарушенного при БВК тиолсульфидного равновесия. Реакционноспособные SH-группы препарата восстанавливают активность тиоловых ферментов, приводя к клиническому эффекту. Образующиеся хелаты *d-пеницилламина* с тяжелыми металлами нетоксичны и водорастворимы, то есть легко выводятся через почки.

Кроме того, SH-группы препарата помогают разлагать S-S переплетения высокомолекулярных иммунных комплексов макроглобулинов, способствуют снижению уровня нерастворимого коллагена, подавляют мезенхиматозные реакции, тормозят клеточный (Т-лимфоциты) и гуморальный (В-лимфоциты) иммунный ответ.

Изменения содержания элементов при БВК и при лечении купренилом следующие: в норме соотношение  $Zn/Cu$  в крови колеблется от 3,6 до 6,2 (Барашков с соавт., 2003,б), при БВК оно увеличивается до 15–21. При этом в моче это соотношение может превышать значение 120. При лечении купренилом оно снижается в моче до 3,8, причем абсолютное выделение обоих элементов увеличивается более чем в 10 раз. Длительный неконтролируемый прием купренила может усугубить микроэлементоз, приводя к снижению содержания  $Zn$  в крови до 8,9 мкмоль/л (0,58 мкг/г) и дополнительной потере с мочой до 50,3 мкмоль (3,29 мкг) металла.

При длительном приеме купренила могут возникать побочные эффекты, аналогичные наблюдаемым в случае неконтролируемого приема препаратов других элементов. Из-за смещения при БВК металл-лигандного равновесия в сторону  $Cu$  в нормальных комплексах возникает дефицит  $Zn$ , на фоне избытка  $Zn$  в ионной форме. Это проявляется дисбалансом аминокислот, нарушением тиолдисульфидной и аскорбатно-восстановительных систем (соотношение аскорбиновой кислоты к ее окисленным формам снижается в 3 раза).

Поскольку  $d$ -пеницилламин является мягким комплексоном, при длительном приеме он может вытянуть из крови (плазмы и даже клеток) другие ТМ, в том числе, эссенциальные  $Zn$ ,  $Fe$ ,  $Co$  и  $Mn$ . При этом возникают нарушения синтеза гема, дыхательной цепи (ДЦ) и реакций, катализируемых ферментами с указанными металлами, начиная с реакций синтеза коллагена.

Поэтому, назначая этот препарат при  $Cu$ -элиминирующей терапии, необходимо периодически контролировать элементограмму крови и принимать меры для восстановления нормального соотношения других элементов с учетом их распределения в плазме и клетках.

### 11.3.3. Васкулиты

Васкулитами (vasculitis; от лат. vasculum небольшой сосуд + -itis; «ангиит») называют воспаление стенок кровеносных сосудов различной этиологии. В зависимости от того, какие сосуды вовлечены в процесс, различают несколько видов васкулитов. Прежде всего, васкулиты подразделяют на *первичные* и *вторичные* (симптоматические), возникающие как проявление другого заболевания, например, ревматизма, СКВ, опухолей, аллергий, эндокринных заболеваний, некоторых инфекций, таких как скарлатина, сепсис, сыпной тиф и т.п. Кроме того, выделяют *системные* и *сегментарные* васкулиты. В первом случае это генерализованное поражение сосудов, во втором —

местный процесс. Наконец, васкулиты подразделяют по локализации воспаления — во внутреннем (*эндо-*), среднем (*мезо-*) или наружном слоях сосуда (*периваскулиты*), либо с поражением всех слоёв (*панваскулиты*), а для обозначения сочетанного поражения артерий и вен используют термин *ангиит*. Как правило, для васкулитов характерна *полиорганность* поражения (Семенкова, 1988).

Как было показано при описании СКВ, начавшийся по разным причинам *коллагеноз* развивается по *иммунокомплексному* механизму с нарушением процессов метаболизма, появлением в крови аутоиммунных антигенов, вызывающих образование аутоантител. Иммунные нарушения проявляются изменениями лабораторных показателей, такими как увеличение продукции иммуноглобулинов, криоглобулинемия, Т-лимфоцитопения, снижение уровня комплемента (сывороточного белка с ферментативной активностью), иногда — тромбгеморрагическим синдромом и пр. Наиболее часто встречающиеся формы васкулитов: *гигантоклеточный* (височный) *артериит*, васкулит геморрагический (болезнь Шенлейна-Геноха), гранулематоз *Вегенера* (некротизирующий ангиит с гранулематозом), болезнь *Мошковица* (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая микроангиопатия), *неспецифический аортоартериит* (облитерирующий брахицефальный артериит, синдром Такаясу, болезнь отсутствия пульса), *периартериит узелковый* (болезнь Куссмауля-Мейера), *системный артериит* (вариант узелкового периартериита), *тромбангиит облитерирующий* (болезнь Винивартера-Бюргера).

Основной причиной возникновения васкулитов считается иммунная дисфункция — поражение клетками иммунной системы организма и вырабатываемыми ими агрессивными веществами собственных тканей и органов. В свою очередь, такую дисфункцию могут вызвать разные факторы, в частности, инфекции. По крайней мере, при двух первичных системных васкулитах — узелковом и криоглобулинемическом полиартериите — доказана роль вирусов: соответственно, вирусов гепатита *B* и *C*. Кроме вирусов, вредны очаги хронической бактериальной (гношной) инфекции, особенно хронический тонзиллит. Способны вызвать васкулит также лекарственные препараты, бесконтрольное введение вакцин и сывороток, неумеренное пребывание на солнце или переохладение. Среди причин коллагенозов отмечены также особенности внутреннего гормонального статуса: некоторые васкулиты (неспецифический аортоартериит Такаясу и гигантоклеточный артериит) чаще развиваются у женщин, а узелковый полиартериит — у мужчин. По-видимому, дисбаланс в функции иммунной системы могут вызывать высокие концентрации в крови половых гормонов (эстрогенов у женщин, тестостерона

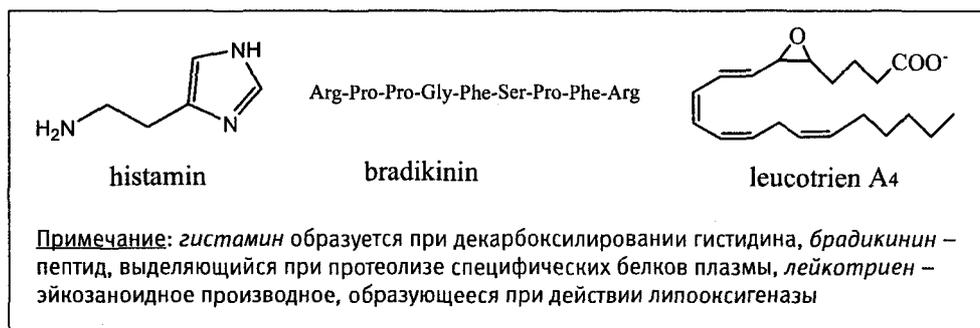


Рис. 94. Вещества, увеличивающие проницаемость сосудов, вызывающую отложение ИК

у мужчин). В большинстве случаев васкулиты не передаются по наследству, хотя идентифицированы некоторые гены, чаще встречающиеся у заболевших системными васкулитами. На сегодня научное объяснение всех этих процессов неполное и страдает логическими несоответствиями, требуются дополнительные наблюдения.

Механизм повреждения тканей иммунными комплексами при васкулитах такой же, как и при сывороточной болезни. В условиях избытка «ауто»-антигенов образуются иммунные комплексы (ИК), которые откладываются в стенках сосудов с повышенной проницаемостью. По Харрисону (2005), повышение проницаемости сосудов обуславливают *гистамин*, *брадикинин* и *лейкотриены*, высвобождаемые тромбоцитами и тучными клетками (рис. 94).

Отложение ИК активирует комплемент, образуется фрагмент C5a. Он привлекает нейтрофилы, которые инфильтрируют сосудистую стенку, фагоцитируют иммунные комплексы и высвобождают повреждающие сосудистую стенку ферменты. В дальнейшем в сосудистой стенке появляются лимфоциты и макрофаги. В конечном итоге просвет сосуда уменьшается и возникает ишемия тканей, с чем и связаны проявления болезни.

Для лечения васкулитов используют различные препараты; чаще всего — *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП), *глюкокортикоиды*, а при тяжелом течении заболевания — *иммуносупрессоры*, в частности, *циклоспорин А*. Практически при всех формах заболевания показан плазмаферез. Для восстановления регуляции иммунитета рекомендуют также *нормоксическую баротерапию*, обеспечивающую стойкое восстановление микроциркуляции и кровоснабжения, то есть энергетический обмен в иммунокомпетентных органах (костном мозге, тимусе, селезенке). Этот метод используют, в частности, в сочетании с противовоспалительными препаратами и *циклоспорином А*.

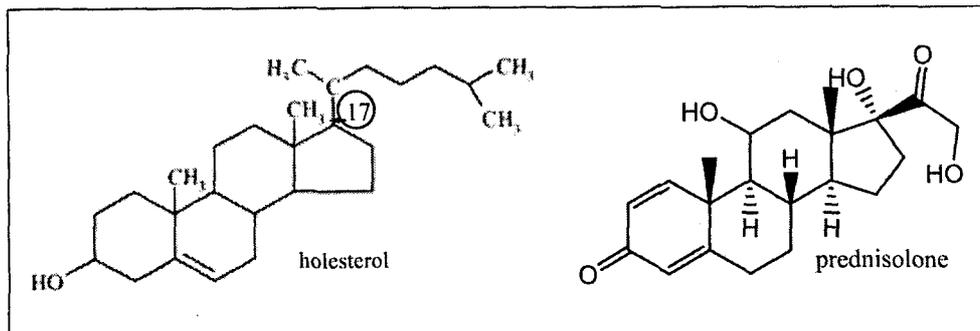


Рис. 95. Холестерин

Глюкокортикоиды (ГК) и минералокортикоиды (МК) химически являются очень близкими веществами, производными *циклопентанпергидрофенантрена* (эта структура синтезируется в организме млекопитающих в виде *холестерина*; рис. 95).

В дальнейших реакциях в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников образуются ГК (17-оксикортикостероиды, например, *кортизол*), а в клубочковой зоне — МК (17-дезоксикортикостероиды, например, *альдостерон*), то есть они отличаются всего лишь отсутствием кислородной группы в 17-положении. После проникновения в клетку кортикостероиды связываются с рецепторами в цитоплазме, получившийся комплекс перемещается в ядро, и в итоге регулирует синтез белков. Кроме того, по-видимому, имеется и другой механизм, так как эффект гормона проявляется быстрее, чем через сутки, как это должно происходить по описанному механизму. Основной ролью кортикостероидов считается регулировка электролитного баланса (Греннер, 2004).

Несмотря на почти одинаковые структуры ГК и МК, их секреция происходит с помощью разных механизмов. Выделение *кортизола* (ГК) зависит от *адренокортикотропного гормона* (АКТГ), синтез которого регулируется *кортикотропин рилизинг-гормоном* (КРГ). Выделение *альдостерона* (МК) регулируется системой *ренин-ангиотензин* с помощью *ангиотензин-превращающего фермента* (АПФ), а также  $K^+$ .

Кортикостероиды оказывают разнообразные эффекты на очень многие процессы обмена — на глюконеогенез, синтез гликогена, липидный обмен, обмен белков и НК. ГК в высокой концентрации тормозят иммунологический ответ организма и вызывают явно выраженный противовоспалительный ответ. Они необходимы для функционирования сердечно-сосудистой системы, поддержания водно-электролитного гомеостаза; усиливают задержку  $Na^+$  и выведение  $K^+$ , тормозят рост и развитие фибробластов, синтез коллагена

и фибронектина. Последствием этих эффектов становятся истончение кожи, её повреждаемость и плохое заживление ран. В костной ткани ГК тормозят деление клеток, отложение коллагена, усиливают действие *паратиреоидного гормона* (ПТГ), что увеличивает содержание  $Ca^{2+}$  в плазме, индуцируя остеопороз (Греннер, 2004).

Например, *преднизолон* задерживает  $Na^+$  и воду в организме, стимулирует выведение  $K^+$ , снижает абсорбцию  $Ca^{2+}$  из ЖКТ, «вымывает» его из костей, повышая выведение почками. Противовоспалительный эффект зависит от снижения выработки эозинофилами медиаторов воспаления, снижения числа тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, уменьшения проницаемости капилляров, стабилизации клеточных мембран и мембран органелл (лизосом). В целом препарат подавляет функцию и развитие лимфоидной и соединительной ткани.

МК воздействуют на почки, стимулируя активный транспорт  $Na^+$  в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, и тем самым задерживая этот ион в организме. При этом они способствуют выделению почками, потовыми железами, слизистой кишечника и слюнными железами ионов  $K^+$ ,  $H^+$  и  $NH_4^+$  со скоростью в 1000 раз большей, чем кортизол и кортикостерон. Таким образом, альдостерон образует комплекс с рецептором и индуцирует синтез белка, который стимулирует продукцию АТФ митохондриями, с одной стороны, и активность натриевого насоса, с другой, с помощью повышения активности пермеазы для  $Na^+$  в канальцевых клетках почек (Edelman, 1978).

Из-за побочных эффектов кортикостероиды, как противовоспалительные средства, можно заменить *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП = NSAID). Наиболее известные препараты из этой группы — *аспирин*, *ибупрофен* и *диклофенак* (рис. 96). Это производные, соответственно, ацетилсалициловой, пропионовой и фенилуксусной кислот. Все НПВП вызывают мало побочных эффектов и считаются относительно безопасными, хотя в некоторых случаях проявляют дозозависимые эффекты. В частности, их использование запрещено для детей до 6 лет, так как они могут вызвать язву желудка и астму.

Механизм действия большинства НПВП сходен. Они являются неселективными ингибиторами гемсодержащего фермента *простагландин-синтазы*, обладающей свойствами *циклооксигеназы* и *пероксидазы* (Cox 1 и Cox 2), которая из  $C_{20}$ -полиненасыщенной жирной кислоты (*арахидоновой* — компонента фосфолипидов плазматических мембран) вырабатывает *простагландины* и *тромбоксан* (рис. 97).

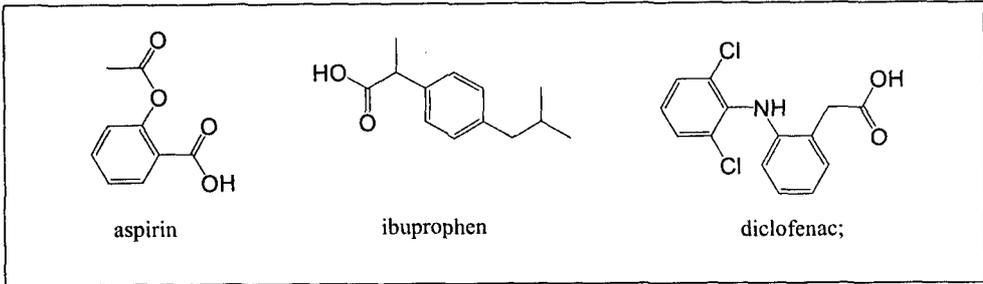


Рис. 96. Наиболее широко применяемые НПВП

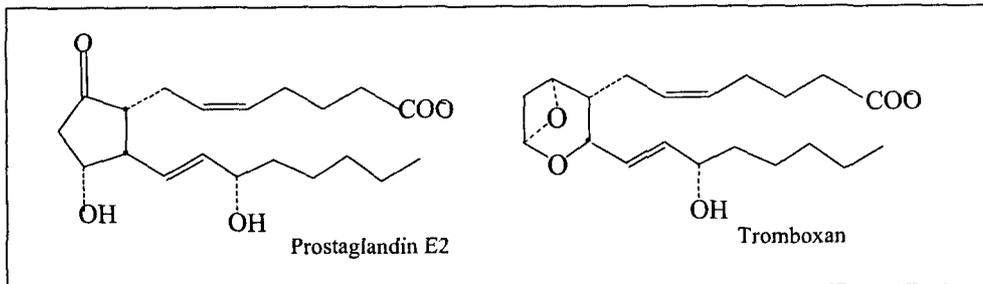


Рис. 97. Простагландин и тромбоксан

Поскольку простагландины регулируют развитие воспаления, их недостаток и обеспечивает болеутоляющее, жаропонижающее и антиревматическое действие НПВП. Развитие отмеченного выше побочного эффекта объясняется просто. Простагландины стимулируют выделение мукоидов, которые защищают слизистую оболочку желудка от действия пепсаза. Поэтому продолжительный приём аспирина может вызвать язвенную болезнь. За открытие механизма действия аспирина англичанин J.R. Vane получил Нобелевскую премию по физиологии-медицине в 1982 г.

Эту премию с ним разделили шведские учёные S.K. Bergström и B.I. Samuelsson, получившие ее за открытие механизма действия *эйкозаноидов*. Эти вещества участвуют в синтезе и выделении гормонов, контролирующих сокращение гладкомышечных клеток, в том числе в кровеносных сосудах, влияют на метаболизм костной ткани и иммунную функцию. В ряде случаев их действие опосредовано цАМФ и цГМФ, и развивается после связывания с рецепторами мембран. Поэтому применение НПВП при васкулитах может снижать действие аутоантигенов на иммунную систему.

Как отмечалось, при высокой активности аутоиммунных заболеваний назначают иммунодепрессант *циклоспорин А*, представляющий собой циклический полипептид из 11 аминокислот. Он подавляет синтез антител Т-лимфоци-

тами, задерживая образование лимфокинов, в частности, фактора роста лимфоцитов *интерлейкина 2*. Кроме того, он задерживает Т-лимфоциты в фазах  $G_0$  и  $G_1$  клеточного цикла, оказывая на них специфичное обратимое действие. В отличие от цитостатиков, циклоспорин не ингибирует гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов. Препарат широко применяют с целью уменьшить реакцию отторжения при пересадке органов и костного мозга.

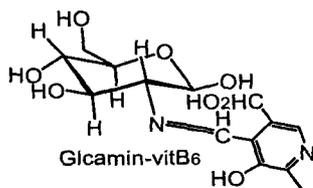
Наиболее известные побочные эффекты циклоспорина А — нарушение функции почек и артериальная гипертензия. Со стороны других систем организма также могут развиваться дозозависимые побочные реакции, но многие из них обратимы. Длительное применение иммунодепрессантов, причем не только циклоспорина, повышает риск развития *лимфом* и других злокачественных новообразований, а также инфекций, вызываемых различными возбудителями. Поэтому лечение васкулитов с помощью таких препаратов следует проводить под жёстким контролем.

#### ■ 11.4. Послеоперационная спаечная болезнь

Спаечная болезнь проявляется в результате усиленного биосинтеза проколлагена и тропоколлагена с одновременной недостаточностью коллагенолиза в области полостного хирургического вмешательства. На этот процесс большое влияние оказывает генетическая принадлежность пациента к быстрым или медленным ацетиляторам.

Патогенез процесса развития спаек в послеоперационном периоде представляется следующим: вследствие травмы (операции) и последующего воспаления с участием *гиалуронидазы* повышается проницаемость сосудов и базальных мембран. Это сопровождается экссудацией в брюшную полость лимфы, лейкоцитов, макрофагов и фибриногена. Из макрофагов дифференцируются фибробласты. Из мезотелия брюшины высвобождаются тромбопластические вещества, ускоряющие превращение фибриногена в фибрин. Последний оседает на поврежденный участок ткани и оказывает хемотаксическое действие на пролиферирующие клетки мезенхимы, направляя их рост вдоль волокон фибрина. Одновременно фибробласты синтезируют коллагеновые белки, которые вне клеток формируют волокна, за 3–4 дня образующие утолщенную соединительнотканную структуру. На нее оседают клетки мезотелия, и образуется спайка (Гладких, Сернов, 2002).

В здоровом организме биосинтез и катаболизм неклеточных компонентов соединительной ткани происходит в динамическом равновесии. При заболе-



Глюкозамин - пиридоксаль

Рис. 98. Шиффово основание пиридоксала и глюкозамина

вании или при специфических внешних воздействиях у медленных ацетиляторов нарушения обмена соединительной ткани развиваются активнее, чем у быстрых. Этими воздействиями могут быть: избыточное поступление в организм субстратов *N*-ацетилтрансферазы (*N*-АТ), например, лекарственных препаратов; травмы, нерациональное питание, воспаление, инфекции. Нарушения обмена могут быть обусловлены изменениями биосинтеза всех компонентов соединительной ткани.

В первую очередь, их вызывает недостаточное ацетилирование глюкозы и галактозаминов. Последствия этого процесса двоякие. С одной стороны, неацетилированные амины гексоз, как и другие ариламины, являются активными лигандами, которые образуют координационные соединения с переходными металлами, в данном случае с *Сu*. Источник металлов в этом случае — ферменты, в частности, *лизилоксидаза*. Кроме того, эти амины являются активными стерическими ингибиторами активного центра фермента, поскольку могут взаимодействовать с пиридоксалем с образованием прочных хелатных комплексов оснований Шиффа (рис. 98).

Так как пиридоксаль является кофактором лизилоксидазы, то, находясь в ее активном центре в виде хелата с амином, функционально он в качестве компонента лизилоксидазы оказывается неэффективен. Функция фермента нарушается. В итоге биосинтез коллагена извращается.

При длительном лечении больных, которые являются медленными ацетиляторами, препаратами-субстратами *N*-АТ, то есть имеющими в структуре первичные аминогруппы, у больных развивается волчаночноподобный синдром. Такими лекарствами являются *сульфаниламиды*, *изониазид*, *апрессин* и т.п. У быстрых ацетиляторов в этих условиях системного поражения соединительной ткани не происходит.

Помимо описанного механизма ингибирования лизилоксидазы, в здоровом организме может идти также процесс преобразования *полианионных* свойств

протеогликанов в ненормальные *поликатионные*. Это означает заметное изменение трофических, механических и репаративных свойств соединительной ткани. В итоге механизм возникновения патологии зависит от наследственной предрасположенности. Медленные ацетиляторы склонны к патологическим состояниям, которые зависят от нарушения биосинтеза и протеогликанов, и коллагена. То есть у них наблюдаются признаки патологии системного характера. У быстрых ацетиляторов, напротив, возникновение спаячной болезни связано с преобладанием биосинтеза коллагена над его катаболизмом.

Исходя из этого, лекарственные средства для профилактики и лечения спаячной болезни должны, с одной стороны, снижать ацетилирующую способность оперируемого организма, а с другой — ингибировать лизилоксидазу. Естественно, такие препараты должны быть малотоксичными. По мнению С.П. Гладких и Л.Н. Сернова (2002), наилучшим образом этим условиям удовлетворяет *изониазид*, обратимо блокирующий активный центр лизилоксидазы. При этом центральный атом *Си* и пиридоксаль-5-фосфат в активном центре фермента разобщаются, что стерически препятствует образованию связи активного центра с лизином и его окислению в цепях тропоколлагена. Образование нормальных волокон коллагена останавливается.

В соответствии с закономерностями взаимодействия металлов с лигандами акваионы железа ( $Fe^{3+}$ ) и комплекс пиридоксин- $Fe^{3+}$  восстанавливают активность лизилоксидазы. Это происходит в результате конкурентного комплексообразования  $Fe^{3+}$  с изониазидом и восстановления структуры активного центра фермента. Предполагаемый механизм развития описанного процесса показан на рис. 99.

Для предотвращения вредного действия препарата его следует применять только в лекарственной форме, всасывающейся в организм только в минимальной степени, но с максимальным местным эффектом. Этому требованию удовлетворяет раствор изониазиды в водно-солевом растворе *поливинилпирролидона* («гемодезе»). Полученный препарат («*изонидез*») оказывает оптимальный эффект в дозах 2–2,5 мл/кг. Для медленных ацетиляторов достаточно меньшей дозы, чем для быстрых.

## 11.5. Атеросклероз

*Атеросклерозом* (греч. *athere* — каша, *skleros* — твердый) называют патологический процесс с нарушением метаболизма, приводящий к изменению строения стенки артерий в результате накопления липидов, образования

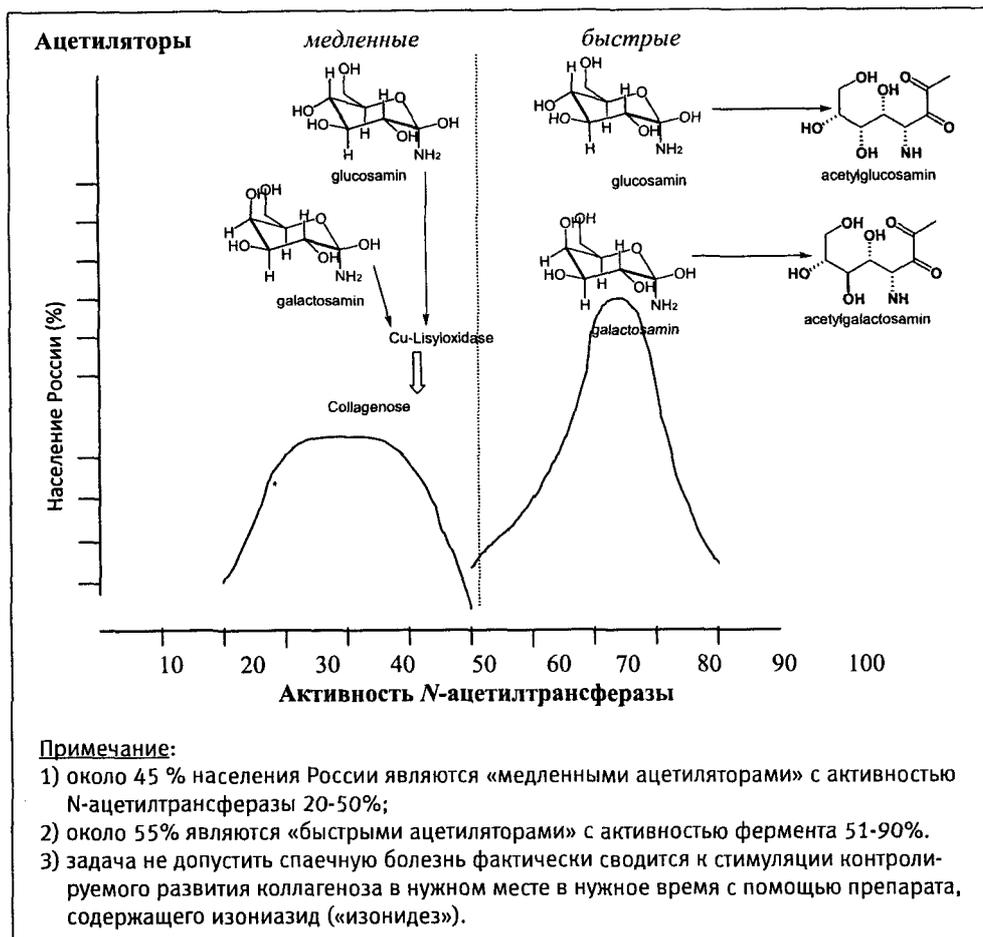


Рис. 99. Предполагаемый механизм патогенеза спаечной болезни

фиброзной ткани и формирования бляшек, сужающих просвет сосудов. В последнее столетие атеросклероз оборвал жизни миллионов людей, поэтому его называют «безмолвным убийцей».

В разных пораженных органах атеросклероз проявляется по-разному. Поражение головного мозга приводит к снижению внимания, памяти, головокружениям, изменениям психики. Поражение внутреннего уха — к снижению слуха, шуму в ушах, синдрому Меньера. Поражение глаз проявляется изменениями сетчатки с развитием катаракты, глаукомы, а поражение периферических сосудов — *облитерирующим эндартериитом* в артериях нижних конечностей, сердца, почек и экстракраниальных отделах сосудов головного мозга, а также болезнью Рейно. Гипертония и сахарный диабет отягчают

атеросклероз и ускоряют развитие тяжелых осложнений в виде инфарктов миокарда и инсультов головного мозга (Мартынов с соавт., 2001, 2002).

При развитии осложнений треть больных этими заболеваниями умирают, многие становятся инвалидами. Поэтому очень важно уловить начальные изменения в организме, которые затем развиваются в классический атеросклероз.

### 11.5.1. Начинающийся атеросклероз

Ранее считали, что первичным изменением при атеросклерозе является отложение липидов, в частности, холестерина и его эфиров, в неизмененную стенку артерий. На самом деле, важнейшую роль в процессе развития заболевания играет состояние сосудистой стенки. Липидной инфильтрации предшествует *долипидная* стадия.

К долипидным изменениям относится очаговый ограниченный желатинозный отек интимы, который развивается в аорте преимущественно после 40 лет. Под микроскопом он выглядит как полупрозрачный участок округлой формы, диаметром до 1,5 см, продолжающий фиброзную бляшку. Волокнистые структуры и клеточные элементы интимы на ограниченном участке оказываются разьединенными белоксодержащей жидкостью, причем в ней отмечают также фибриноген и липопротеины низкой плотности (ЛНП) в концентрации выше, чем в нормальной интимае.

Кроме того, наблюдаются накопление и полимеризация в интимае гликозаминогликанов (ГАГ) — *гиалуроновой кислоты, гепаринсульфата, хондроитинсульфатов В и С* — под микроскопом обнаруживаемых в виде очагов метахромазии основного вещества артерий. Известным свойством сульфатированных ГАГ является образование прочных комплексов с ЛНП.

На долипидной стадии отмечены также два вида изменений в сосудах, в частности, *мышечно-эластическая гиперплазия интимы венечных артерий* и образование *ритмических структур* в аорте. Эти изменения имеют одинаковую природу, проявляющуюся размножением в измененных эластических структурах стенок сосудов гладкомышечных клеток.

Процесс идет следующим образом: на отдельных участках сосудов происходят расщепление, разрывы и деструкция внутренней эластики мембраны с одновременным утолщением интимы и накоплением в ней кислых глюкозаминогликанов (ГАГ). Из-за неравномерности процесса вдоль сосуда возникают своеобразные «подушки». В них из медиа врастают гладкомышечные

клетки, которые, в отличие от меди, располагаются не тангенциально, а продольно по длине сосуда. Вначале они липидов не содержат.

Далее в гладких мышцах интимы появляются липиды в виде отдельных капель в цитоплазме. Ожиревшие клетки гладких мышц в последующем превращаются в перегруженные жиром пенистые клетки и гибнут, высвобождая в окружающие ткани липиды с образованием липидно-соединительнотканной бляшки. Начинается атеросклероз.

Исходя из теории лигандной патологии, описанная картина является следствием нарушения обмена волокнистого компонента соединительной ткани. Это нарушение может усиливаться при продолжительном применении лекарственных препаратов, представляющих собой активные бидентантные лиганды-гаптены, то есть содержащие в молекуле первичную аминогруппу, такие как *гидралазин*, *изониазид*, *прокаинамид*, *противосудорожные средства (дионы и производные гидантоина)* и *d-пеницилламин*. Среди названных препаратов имеются такие, у которых могут быть особенные проявления. Например *гидралазин* (апрессин, по ИЮПАК «1-гидразилинфталазин») в молекуле имеет 4 атома азота во всех трёх возможных функциональных группах. Он действует как вазодилататор, снижая давление в артериях и артериолах и препятствуя освобождению  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума гладкой мускулатуры. Оказалось, что он является донором *NO*, которая вызывает отмеченные эффекты (рис. 100).

Длительное присутствие в организме лигандов, связывающих ионы *Си* и *Fe* из активных центров ферментов, особенно в случае лизилоксидазы, приводит к накоплению в стенке сосудов *Си*-содержащих хелатов. Например, в аорте больных атеросклерозом отмечено увеличение содержания *Си* в 3 раза, хотя для нормальной активности фермента металла не хватает.

Естественно, что нарушение фибриллогенеза приводит к увеличению проницаемости мембран клеток, что обуславливает высвобождение ядерно-

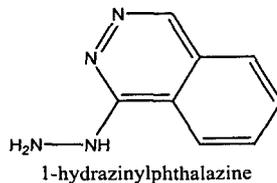


Рис. 100. Гидралазин (апрессин)

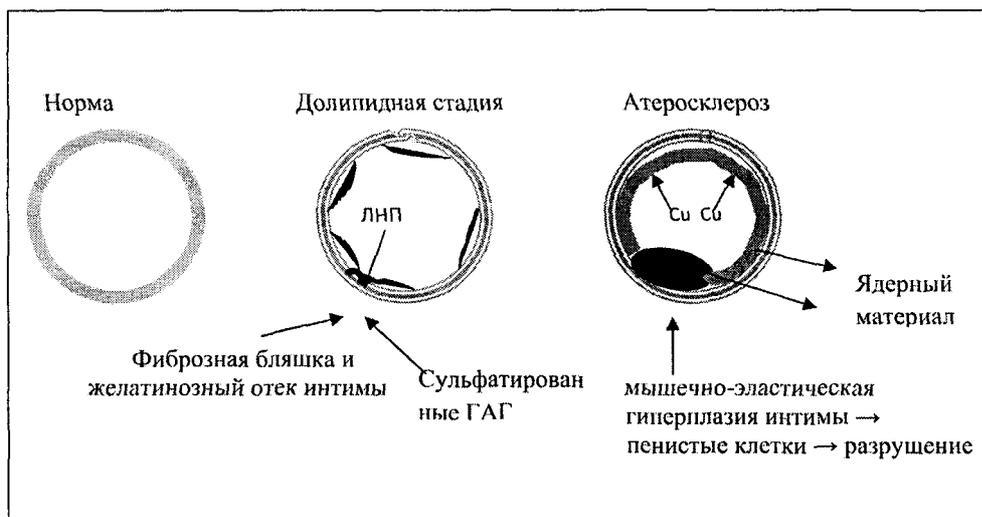


Рис. 101. Предполагаемый механизм развития атеросклероза

го материала и развитие аутоиммунных реакций. Необходимо подчеркнуть, что в развитии атеросклероза имеет значение генетический фактор, в частности, в отношении активности *N*-АТ. Фенотип медленного ацетилирования выступает генетическим фактором риска возникновения и развития атеросклероза (Гладких с соавт., 1990). Предполагаемый механизм развития атеросклероза показан на рис. 101.

## 11.6. Болезни наследственных дефектов цитоскелета эритроцитов

В зависимости от дефекта, нарушения формирования цитоскелета эритроцитов проявляются несколькими видами *сфероцитозов*, *овалоцитозов* (*эллиптоцитозов*), *пиропойкилоцитозов*. Они различаются дефицитом белков — *спектрина* ( $\alpha$ - или  $\beta$ -форм), *анкирина*, процесса связывания спектрина с интегральным белком, дефицита других периферических или интегральных белков, образующих комплексы в мембранах.

*Сфероцитозы* (другие названия — *врожденная гемолитическая желтуха*, *сфероцитарная анемия*, *микросфероцитарная анемия*, *анемия шаровидноклеточная*, *болезнь Минковского-Шоффара*) характеризуются дефектами спектрина и анкирина, повышающих проницаемость мембраны клетки для  $Na^+$ . Эритроциты приобретают шарообразную форму, и подвержены спонтанному гемолизу. Развивается хроническая анемия с ретикулоцитозом, эпи-

зодами умеренной желтухи. Возможны острые кризы с гипертермией и болями в животе.

*Овалоцитозы (эллиптоцитозы)* характеризуются наличием в крови более 15% эритроцитов эллипсоидной формы, обусловленным присутствием в их цитоплазме эластического образования — *плазмолеммы*. Сопровождаются *овалоцитарной гемолитической анемией*. *Пиропойкилоцитозы* обусловлены дефектами различных белков мембраны эритроцита, нарушающими её проницаемость и вызывающими *гемолитическую анемию*.

Дефект спектринового цитоскелета и нарушение свойств мембран клеток крови сопровождают анемии, аналогичные свойственным железодефицитной анемии, которая обусловлена нарушениями процессов поступления, усвоения или выведения *Fe*.

### 11.6.1. Болезни повреждения микротрубочек

Наиболее известной болезнью повреждения *микротрубочек* является *синдром Картагенера* — врожденный наследственно-семейный комбинированный порок развития структуры и функции реснитчатого эпителия дыхательных путей, обеспечивающего *мукоцилиарный клиренс*. Заболевание характеризуется триадой симптомов: *bronхоэктазией* (хронический бронхолегочный процесс), полным или частичным *обратным расположением* внутренних органов (легких, сердца, иногда — органов брюшной полости), *синуситом* (иногда в сочетании с *поликистозом* поджелудочной железы). В основе заболевания лежат микроструктурные изменения ресничек на фоне недостаточности синтеза в них АТФ. Это приводит к тяжелым нарушениям очистительной функции всего респираторного тракта, включая верхние дыхательные пути, полость среднего уха, слуховую трубу и придаточные пазухи носа. У мужчин порок развития может сопровождаться неподвижностью сперматозоидов.

Основной метод лечения синдрома Картагенера — консервативный: уменьшение активности воспалительного процесса и улучшение дренажной и вентиляционной функций бронхов и легких. При правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий прогноз относительно благоприятный.

## 11.7. Лекарственные болезни, аллергии

В настоящее время болезни, вызванные широким использованием безрецептурных лекарственных препаратов, особенно принимаемых без врачебного контроля, настолько распространены, что стали одной из наиболее опасных угроз для здоровья населения. Дело в том, что большинство лекарственных средств являются активными лигандами, и некоторые их побочные эффекты до настоящего времени остаются неизвестными.

Все побочные реакции на прием лекарств нередко называют «лекарственными аллергиями». Однако возможны как истинные аллергические, так и псевдоаллергические реакции. Различие между ними в том, что аллергические реакции сопровождаются иммунологическими реакциями, а псевдоаллергические иммунологического компонента не имеют. Однако при обоих типах реакций выделяются *гистамин* или другие *медиаторы аллергии*, которые и вызывают клинические проявления. Причиной лекарственной аллергии могут стать несколько групп препаратов (табл. 94).

Таблица 94

Лекарственные средства, вызывающие аллергию

Группы	Природа	Реакция
<b>1. Полноценные антигены</b> — ксеногенные сыворотки, иммуноглобулины, некоторые гормоны (адиуретин, инсулин, кортикотропин)	Гаптены	Микроэлементозы после насыщения N-ацетил-трансферазы
<b>2. Бета-лактамные антибиотики группы пенициллина</b>	Лекарственные аллергены	На промежуточные конъюгаты продуктов метаболизма. Избыточные лиганды для d-металлов.
<b>3. Сульфаниламидные препараты</b>	Сульфаниламиды	Микроэлементозы после насыщения N-ацетил-трансферазы
<b>4. Контактные сенсибилизаторы</b> (аминогликозиды, соединения металлов, формальдегид, анестезин, нитрофураны и др.)	Разной природы (перечислены в 1 столбце)	Аллергический дерматит. Взаимодействие металлов в соответствии с законом замещения
<b>5. Другие псевдоаллергены,</b> плазмозамещающие препараты с декстраном, производные пиразолона, другие антибиотики	Рентеноконтрастные средства, декстран, пиразолон и др.	Псевдоаллергические, вызывающие нарушения металл-лигандного гомеостаза.

Аллергические реакции следует дифференцировать с осложнениями лекарственной терапии в виде токсического действия вводимых веществ, их передозировки, побочными эффектами. В случае интоксикации, экзогенной или эндогенной, методы лечения, помимо устранения ее причины, включают специфическое обезвреживание токсических веществ (антидотная терапия, анти-токсические сыворотки и др.), а также ускорение их выведения из организма (обильное питье, промывание полостей тела, слабительные и мочегонные средства, адсорбенты, кислородотерапия, заместительные гемотрансфузии, переливание кровезаменителей). Широко применяют методы гемодиализа, перитонеального диализа и хемосорбции. Проводят также симптоматическую терапию, направленную на коррекцию нарушенных функций.

Многие (но не все) побочные эффекты лекарственных препаратов обусловлены нарушениями МЛГ, связанными, в основном, с неучитываемыми лигандными свойствами препаратов, а также с наличием в их составе того или иного металла, концентрация которого в зависимости от экспозиции может вызвать дисбаланс металлов в организме.

## ■ 11.8. Кожные болезни

Кожа — это наружный покров организма, защищающий тело от внешних факторов, участвующий в жизненно важных обменных процессах, дыхании и терморегуляции. Кроме того, кожа является массивным рецептором, связывающим организм с окружающей средой и обладающим поверхностной чувствительностью (боль, давление, температура). Она состоит из нескольких слоёв, образуемых разными видами тканей — эпидермальной (*эпидермиса*), соединительной (*дермы*), в том числе жировой (в подкожно-жировой клетчатке — *гиподермисе*). Кроме того, выделяют анатомические производные кожи — *ногти, волосы, сальные, потовые и молочные (у женщин) железы*. Масса кожного покрова у человека составляет около 15% массы тела.

Не углубляясь в функциональные особенности кожи, отметим, что в ней отражаются происходящие в организме внутренние процессы. Кожные болезни (КБ) — это показатель нарушения естественного пути выведения токсинов, причём многие из них образуются из паразитов, бактерий и грибов. Основные КБ и их лечение представлены в приложении. Механизм возникновения КБ сходен с механизмом возникновения аллергических болезней. Выделения паразитов представляют собой активные биолиганды — аллергены, которые должны обезвреживаться путём ацетилирования, в частности,

*N*-ацетилтрансферазой. По мере расходования этого ресурса, излишек биолигандов начинает вытягивать из активных центров ферментов нормально-го метаболизма необходимые для их функционирования металлы, и развиваются микроэлементозы. Этим объясняются полиорганные поражения и разнообразие проявлений КБ, в том числе проявлений коллагенозов ревматоидного характера.

### 11.9. Прионовые болезни

Как отмечено во Введении, присутствующие в мембранных белках всех животных низкомолекулярные белки (прионы) могут по неизвестной пока причине изменять свою структуру, становясь вирулентными. Такие молекулы способствуют превращению близлежащих прионов в подобные инфекционные молекулы, по-видимому, с помощью первичных механизмов передачи структурной информации без участия НК. В результате, в зависимости от области поражения мозга, развиваются такие смертельные энцефалопатии, как *губчатая энцефалопатия, болезни куру, Кройцфельда-Якоба, Гертсмана-Штрайхслера-Шайнкера, фатальная семейная бессонница* (рис. 102). Возможно, прионы участвуют также в возникновении *слабоумия Альцхаймера*.

В настоящее время способов этиотропного лечения этих болезней нет, поскольку не выяснен механизм их возникновения. По некоторым данным, прионы нарушают процессы, связанные с обменом  $\text{Cu}^{2+}$ , изымая этот металл из соответствующих ферментов.

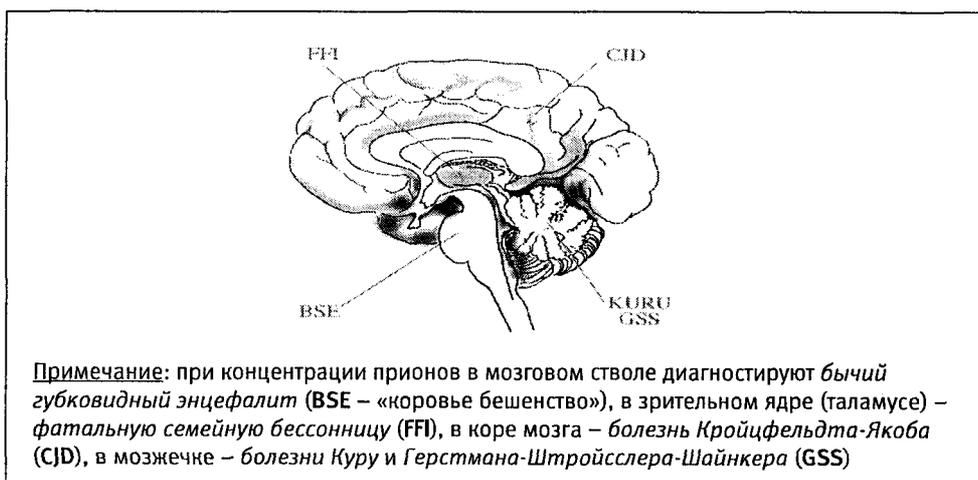


Рис. 102. Варианты прионовых болезней

## 11.10. Болезни нарушения обмена гистонов

*Гистоны* — это структурные щелочные белки, связанные в соматических клетках живых организмов с НК. У высших организмов они участвуют в организации укладки ДНК в составе *хроматина*. Структурные единицы хроматина (*нуклеосом*) на 30–45% состоят из ДНК, на 30–50% — из гистонов и на 4–33% — из негистоновых белков.

Нуклеосомы представляют собой октамерные комплексы, на которые навита молекула ДНК (менее 2 витков). Эти комплексы состоят из нескольких фрагментов, три из которых, с молекулярной массой 21 ( $H_1$ ), 14,5 и 13,7 тыс. Да ( $H_{2a}$  и  $H_{2b}$ ), богаты лизином, два других, с молекулярной массой 15,3 ( $H_3$ ) и 11,3 тыс. Да ( $H_4$ ) — аргинином. Функция гистонов заключается в стабилизации хроматиновой структуры, которая изменяется с помощью 5 типов ковалентной модификации — *метилования, ацетилирования, фосфорилирования, АДФ-рибозилирования, связывания  $H_{2a}$  с ядерным белком убиквитином*. Гистонам принадлежит важнейшая роль в регуляции экспрессии генов, происходящей с участием также и негистоновых белков. Состав гистонов очень консервативен, что предполагает их эволюционную стабильность.

Структурирование гистонов и связанной с ними ДНК осуществляется благодаря нейтрализации положительных зарядов аминокислотных остатков белков отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК. Поэтому ДНК в ядре упакована плотно. Например, 46 молекул ДНК диплоидного генома человека при общей длине около 2 м и содержании  $6 \times 10^9$  пар оснований (п.о.) помещаются в ядре сверхмалого диаметра (10 мкм). Даже наиболее мелкая хромосома содержит около 50 млн. п.о.

Гистоны в октамере (по 2 гистона  $H_{2a}$ ,  $H_{2b}$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ) имеют подвижный N-концевой фрагмент («хвост») из 20 аминокислот, который выступает из нуклеосомы. Он важен для поддержания структуры хроматина, и контролирует экспрессию генов. Так, формирование хромосом (*конденсация*) связано с фосфорилированием гистонов, а усиление *транскрипции* — с ацилированием в них остатков лизина.

Процессы *транскрипции* и *трансляции*, синтеза новых белков и ядерного материала самым тесным образом связаны с *функционированием мембран ядра*. После образования транскрибированной гетерогенной ядерной РНК она созревает (*процессинг*) до мРНК, теряя избыточные (*некодирующие*) участки (*интроны*), а оба ее конца модифицируются путем присоединения

дополнительных нуклеотидов. Там же синтезируется тРНК. Затем зрелые мРНК и тРНК через ядерные поры в оболочке, образованные белковым комплексом, поступают в цитоплазму, где мРНК связывается с рибосомами, и далее участвует в процессе трансляции.

Так как белки не могут синтезироваться в ядре, они импортируются из цитоплазмы. Роль двухслойной ядерной мембраны заключается в том, что она регулирует процесс поступления в ядро из цитоплазмы гистонов и негистоновых белков, полимераз, рецепторов гормонов, факторов транскрипции, рибосомных белков. Проникшие в ядро рибосомные белки, еще находясь в ядрышке, начинают соединяться с рРНК, образуя рибосомные частицы. Кроме того, нуклеотидные блоки, необходимые для репликации и транскрипции, также проникают в ядро из цитоплазмы. Специфической функцией ядра является биосинтез *никотинамидадениндинуклеотида* НАД<sup>+</sup> из поступающего в ядрышко из цитоплазмы *никотинамидмононуклеотида* НАМ с последующим возвращением динуклеотида в цитоплазму.

Напомним, что молекулы НК представляют собой полианионы. Они в действительности нейтрализованы катионами присутствующих металлов. В зависимости от их природы они могут влиять на схематически описанные выше процессы, как показано в гл. 4. К сожалению, имеющиеся схемы функционирования НК не показывают роль металлов в этих процессах.

### 11.11. Болезни, вызванные нарушениями метаболизма структурных белков

Представим все вышеизложенное в 11 главе в виде схемы на рис. 103.

На схеме представлена этиология лишь нескольких широко распространенных болезней. На самом деле число заболеваний, вызванных нарушениями синтеза и свойств соединительной ткани под влиянием экзо- и эндогенных факторов, значительно больше. В следующей главе приведены некоторые из них, связанные с преимущественными нарушениями метаболизма в мембранах. С точки зрения бионеорганики такие заболевания проявляются нарушениями металл-лигандного гомеостаза (МЛГ). Они могут быть выявлены с помощью анализа содержания микроэлементов и их соотношения в биологических жидкостях и тканях. При таком анализе обязательно следует учитывать, наряду с экологическими и генетическими факторами, от которых зависит состояние иммунной, детоксицирующей и антиокислительной систем, также законы межэлементного взаимодействия.

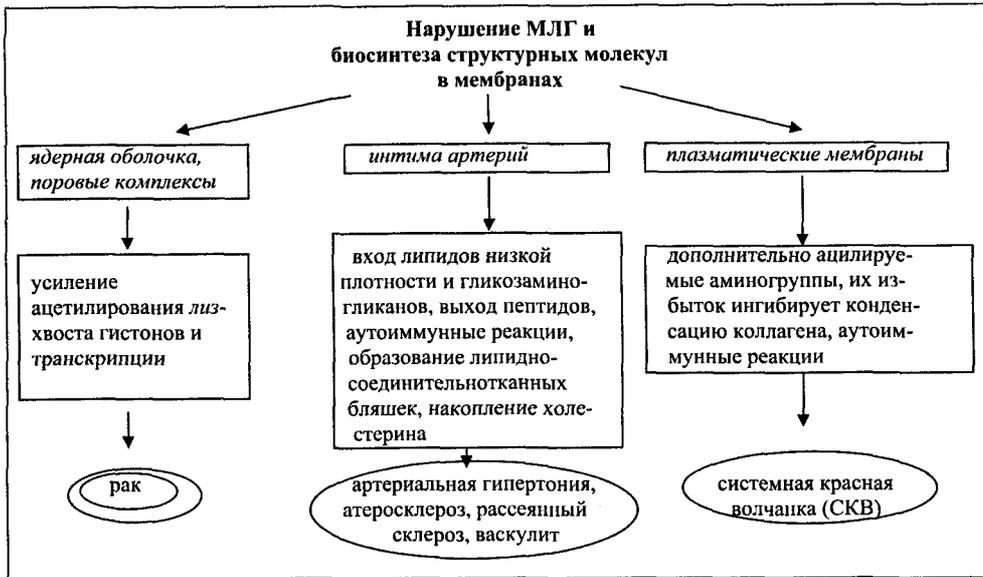


Рис. 103. Схема последствий нарушения МЛГ и биосинтеза структурных белков

## 11.12. Заключение

1. Рассмотренные в этой главе несколько наиболее известных болезней, значительно различающихся по клиническим проявлениям и методам лечения, имеют сходный бионеорганический механизм возникновения и развития: *нарушение МЛГ*, проявляющееся нарушениями синтеза и функционирования различных компонентов *соединительной ткани*, в первую очередь *коллагенов* и *протеогликанов*. Эти нарушения приводят к изменению структурных особенностей и функций мембран и оболочек клеток. Изменения структур, в зависимости от генетических и иммунных особенностей организма, вызывают весьма разнообразные патологические проявления, выявляемые врачами разных специальностей.
2. Рассмотренные примеры показывают, что при возникновении болезни важно не общее содержание элементов, а содержание их отдельных фракций (например, «свободного» иона или иона, депонированного в составе определенного белка). Можно сформулировать «правило фракционного порога»: *при превышении безопасного порога концентрации элемента в «свободной» фракции начинается микроэлементоз*. Этот процесс может перейти в *полимикроэлементоз* по механизму, сходному с механизмом *цепной реакции*, или, в случае своевременного восстановления МЛГ, вернуться к норме.

---

### ■ БОЛЕЗНИ ДИСБАЛАНСА МЕТАЛЛ-ЛИГАНД-НОГО ГОМЕОСТАЗА (МЛГ). АПОПТОЗ

---



стко разделить болезни, вызываемые нарушениями обмена соединительной ткани (гл. 11) и обусловленные патологией структурных белков и свойств мембран, в настоящее время трудно.

Материалы этой главы представляют собой краткое изложение бионеорганических механизмов реализации генетически запрограммированных нарушений функционирования мембран, связанных с искажением нормального соотношения щелочных (электролитный гомеостаз) и щелочноземельных (регуляция метаболизма) металлов, а также метаболизма компонентов мембран. Отдельно рассмотрен *апоптоз*, поскольку механизм его развития и методы воздействия на него наилучшим образом можно понять только с точки зрения бионеорганики. Возможно, этот подход позволит найти также новые способы лечения *рака*. В основном изложение базируется на работах В.Д. Маршалла (2000), Д.М. Фаллер, Д. Шилдс (2004), В.П. Скулачева (1989, 1996, 2001, 2005), и ряде других.

#### ■ 12.1. Нарушение соотношения макроэлементов

---

Изменения макроэлементного состава тканей человека при различных патологических состояниях широко известны, поскольку исследование содержания в крови и моче макроэлементов, в отличие от микроэлементов, несложное и широко применяется в клинической практике.

### 12.1.1. Металлы, обеспечивающие электролитный гомеостаз (Na/K)

Выше неоднократно упомянута роль этих элементов 1 группы в метаболизме, в частности, в поддержании электролитного гомеостаза. *Распределение  $Na^+$  и  $K^+$  в организме* противоположное. Примерно 70% из содержащихся в организме 3000 мМоль  $Na^+$  свободно обмениваются, а 30% связаны в костной ткани. При этом почти 95% обменивающегося запаса иона находятся *вне клеток*, тогда как около 98% свободного  $K^+$  находится *внутри клеток* (рис. 104). Такое распределение активно поддерживается натриевым насосом ( *$Na^+/K^+$ -обменивающей АТФ-азой*).

От гомеостаза обоих ионов зависит содержание *воды* в организме. Любая потеря воды повышает *осмоляльность* внеклеточной жидкости (в норме равную 282–295 мМоль/л воды), что вызывает, во-первых, диффузное перераспределение воды из внутриклеточной во внеклеточную жидкость. Во-вторых, изменение осмоляльности внеклеточной жидкости даже на 1% приводит к стимуляции гипоталамического центра жажды и гипоталамических рецепторов, от которых зависит высвобождение *вазопрессина* — антидиуретического гормона (АДГ). АДГ резко увеличивает проницаемость собирательных канальцев почек для воды, обеспечивая её реабсорбцию и концентрирование мочи.

В свою очередь, секреция АДГ стимулируется *ангиотензином II*, *артериальными и венозными барорецепторами*, а также *волюморекцепторами*. При снижении объема плазмы более чем на 10% гиповолемия мощно стимулирует секрецию АДГ, причем в этом случае для поддержания постоянного объема внеклеточной жидкости осмоляльный контроль перекрывается.

Соотношение Na/K в *моче* довольно изменчиво, и может зависеть не только от заболеваний, но и от пищевых привычек. Поэтому во внимание следует принимать главным образом данные по анализу суточной мочи, причем их интерпретация тоже может оказаться неоднозначной (табл. 95). Поскольку экскреция  $Na^+$  отражает состояние кровотока только в почках, а не в организме в целом, понять причины изменений определяемого показателя не всегда легко.

Почти 90%  $Na^+$  из первичной мочи реабсорбируется в проксимальных канальцах и вновь поступает в кровь. В дистальных канальцах происходит дополнительная реабсорбция иона, в значительной степени определяемая уровнем *альдостерона*, который выделяется клубочковым слоем коры надпочечников. В итоге из первичной мочи может реабсорбироваться практически весь ион. Несмотря на интенсивный внутренний оборот  $Na^+$ , даже при небольшой недостаточности реабсорбции его гомеостаз может нарушаться.

Общий объем воды (42 л)		
Внутриклеточная вода (28 л)	Внеклеточная вода (14 л)	
(прерывистая стрелка — диффузия, сплошная стрелка — натриевый насос)	Интерстициальная жидкость (10,5 л)	Плазма (3,5 л)
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 20px; margin: 5px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <math>K^+</math> (110 ммоль/л)         </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 20px; margin: 5px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <math>Na^+</math> (10 ммоль/л)         </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 20px; margin: 5px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <math>K^+</math> (4 ммоль/л)         </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 20px; margin: 5px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <math>Na^+</math> (1345 ммоль/л)         </div>	

Рис. 104. Распределение  $H_2O$ ,  $K^+$  и  $Na^+$  в организме мужчины массой 70 кг

В крови практически здоровых людей соотношение  $Na/K$  равно 1,5 (при 95%-ном доверительном интервале от 1,4 до 1,6). При этом коэффициент распределения  $K_p$  между плазмой и цельной кровью для этих элементов существенно различается: для  $Na$  он равен 1,93, а для  $K$  — 0,26, то есть  $Na$  (радиус иона 98 пм) находится главным образом в плазме, а  $K^+$  (радиус иона 133 пм) накапливается в основном в клетках крови (Барашков с соавт., 2003а).

Меньшее или большее значение этого соотношения может свидетельствовать о патологии, поскольку отражает состояние  $Na^+/K^+$ -обменивающей АТ-Фазы (натриевого насоса) в мембране клеток. Приведём некоторые данные относительно широко распространенных заболеваний от дисбаланса щелочных металлов (табл. 95).

Непосредственно изменения этой величины интерпретировать трудно, поскольку на нее влияют разнонаправленные процессы. Так, снижение соотношения  $Na/K$  может зависеть как от уменьшения содержания  $Na$ , так и от увеличения содержания  $K$ , и наоборот. Поэтому в данном случае принимают во внимание в первую очередь абсолютные значения содержания этих металлов в сыворотке (плазме) крови и в моче. У здоровых людей содержание  $K^+$  в сыворотке (плазме) составляет 3,5–5 ммоль/л (13,7–19,5 мг/л), а  $Na^+$  — 136–145 ммоль/л (312,8–333,5 мг/л). В цельной крови эти показатели равны:  $K^+$  — 13,5–19,2 ммоль/л (528–751 мг/л), а  $Na^+$  — 262–280 ммоль/л (1140–1218 мг/л).

Концентрация  $Na^+$  в плазме крови зависит от относительного содержания в ней иона и воды. Поэтому сама по себе она не характеризует содержание металла во внеклеточной жидкости, и оценивать результат следует с осторожностью. Содержание  $Na^+$  считают необходимым определять всего в нескольких случаях:

Таблица 95

Причины изменения соотношения  $Na/K$  в моче

Выделение в сутки	Изменения	Причина
$Na^+$ в норме 2–4 г	Ниже 2 г	Гиперкортицизм Отеки (сердечная недостаточность) Олигурия
	Выше 4 г	Почечная недостаточность Недостаточность минералокортикоидной функции надпочечников (гипоальдостеронизм) При лечении диуретиками При введении гипертонических растворов
$K^+$ в норме 1,5–2 г	Ниже 1,5 г	Гипоальдостеронизм
	Выше 2 г	Гиперальдостеронизм Длительный приём диуретиков Почечная недостаточность Интоксикация аспирином, парацетамолом Алкалоз и ацидоз

- при обезвоживании организма для выбора объема соответствующей заместительной терапии;
- при парентеральном введении жидкости пациентам, не способным сообщить о своем состоянии (младенцы, старики, больные в коме);
- при нарушениях сознания, поведения, при чрезмерной возбудимости ЦНС (Маршалл, 2000).

Клинические проявления нарушений метаболизма  $K^+$  обусловлены изменениями его внеклеточной концентрации. Ее снижение наблюдается при голодании, потере жидкости в ЖКТ, применении ряда лекарств. *Гипокалиемия* препятствует проведению нервных импульсов к мышцам, что сопровождается гипотонией, мышечной слабостью, сердечными аритмиями. Истощение резервов  $K^+$  внутри клеток проявляется внеклеточным *алкалозом*. Возможны судороги и тетанические сокращения мышц, повышение уровня бикарбонатов в плазме крови. Длительный дефицит приводит к поражению клеток почечных канальцев.

С другой стороны, резко выраженная *гиперкалиемия* сопровождается риском внезапной остановки сердца, причем без каких-либо предварительных симптомов. Уровень калия повышается при недостаточности функции почек и надпочечников, анафилактическом шоке, судорогах, диабетическом кетоацидозе, бронхиальной астме.

$Na^+$  — основной осмотически активный ион внеклеточного пространства (составляет около 140 из 155 мЭкв всех катионов плазмы). От него зависит

Болезни, связанные с изменениями соотношения  $Na/K$  в крови

Соотношение	Изменения	Заболевание
< 1,4	Гипонатриемия	<p>Снижение показателя при недостаточности функций надпочечников и При ХПН, особенно на фоне сниженного потребления соли;</p> <p>При снижении уровня альдостерона; при почечном канальцевом ацидозе;</p> <p>При физиологическом ответе на травму или ожог, сопровождающиеся перемещением иона в клетки;</p> <p>При потерях через ЖКТ, в частности, при острой и хронической диарее, кишечной непроходимости, фистуле;</p> <p>При избыточной потливости;</p> <p>при парентеральном вводе жидкостей с недостаточным содержанием электролитов;</p> <p>При плевральном выпоте и асците;</p> <p>Иногда содержание <math>Na^+</math> в сыворотке снижено, хотя общее содержание иона в организме может превышать норму — при сердечной или почечной недостаточности в результате задержки воды вследствие повышения концентрации антидиуретического гормона (АДГ), приводящего к нарушению распределения иона вне и внутри клеток.</p> <p>Иногда жидкость перемещается из внутриклеточного во внеклеточное пространство под влиянием гипергликемии. При этом концентрация <math>Na^+</math> снижается на 1,6 ммоль/л на каждые 100 мг/дл глюкозы при её общей концентрации выше 200 мг/дл. То же происходит при гиперлипидемии или гиперглобулинемии.</p>
	Гиперкалиемия	<p>Механизм процессов при этом сходный — объем, обычно занятый водой, заполняется другими веществами. В итоге содержание воды и электролитов в плазме снижается.</p> <p>Нарушение регуляции нервно-мышечного возбуждения и способности мышечной ткани к сокращению.</p> <p>Повышение содержания <math>K^+</math> отмечается при почечной недостаточности, особенно при увеличенном распаде белков и клеток;</p> <p>Анурии или олигурии; диабете с кетоацидозом;</p> <p>Диабетической коме до инсулинотерапии;</p> <p>Недостаточности функции надпочечников при гипоальдостеронизме;</p> <p>Слишком быстрое введение солевых растворов, особенно внутривенно;</p> <p>Под действием лекарственных препаратов (верошпирон, триамтерен и фенформин).</p>
1,4–1,6	Электролитный гомеостаз	Норма
> 1,6	Гипокалиемия	Нарушение регуляции нервно-мышечного возбуждения и способности мышечной ткани к сокращению.

Таблица 96 (продолжение)

Болезни, связанные с изменениями соотношения  $Na/K$  в крови

		<p>Снижение показателя при голодании, а также при нарушении деятельности ЖКТ (рвота, понос, синдром мальабсорбции) или при приёме полистирольной сульфированной смолы. То же — при аномальном распределении иона вне или внутри клеток при наследственном периодическом параличе и при применении <i>тестостерона</i>;</p> <p>При полиурии; диабетической коме;</p> <p>При аномалиях почечных канальцев и почечном канальцевом алкалозе;</p> <p>При приёме лекарственных препаратов, которые вызывают потерю иона через почки — при гипернадпочечниковости и кортикостероидной терапии, при метаболическом алкалозе, при использовании <i>ртутных диуретиков</i>, а также <i>хлортиазида</i> и его производных, при лечении антибиотиками, которые выводятся из организма в виде анионов (<i>карбенициллин, тикариллин, деградированный тетрациклин</i>), <i>фенотиазинами, амфотерицином В</i> и препаратами с высоким содержанием <math>Na^+</math> (или другими антагонистами).</p>
		<p>потерю иона через почки — при гипернадпочечниковости и кортикостероидной терапии, при метаболическом алкалозе, при использовании <i>ртутных диуретиков</i>, а также <i>хлортиазида</i> и его производных, при лечении антибиотиками, которые выводятся из организма в виде анионов (<i>карбенициллин, тикариллин, деградированный тетрациклин</i>), <i>фенотиазинами, амфотерицином В</i> и препаратами с высоким содержанием <math>Na^+</math> (или другими антагонистами).</p>
	Гипернатриемия	<p>Повышение содержания при дефиците воды, травмах и заболеваниях нервной системы, при избытке <i>кортикостероидов, гипернадпочечниковости с гиперальдостеронизмом</i>; при олигурии</p>

**Примечание:** нормальное содержание  $K^+$  в сыворотке (плазме) крови составляет 3,5–5 ммоль (13,7–19,5 мг/л); Содержание  $Na$  — 136–145 ммоль/л (312,8–333,5 мг/л).

работа натриевого насоса, который обеспечивает электрохимический градиент на мембранах клеток и, следовательно, энергетическое обеспечение метаболизма (*синтез АТФ*).

Повышение уровня натрия, *гипернатриемия*, всегда сопровождается потерей воды. Чаще всего она наблюдается при травмах, болезнях нервной системы, избытке кортикостероидов. Снижение содержания  $Na^+$ , *гипонатриемия*, обусловлено избытком жидкости при отеках и асците при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, циррозе печени, нефротическом синдроме, интерстициальном нефрите, голодании. Неудивительно развитие недостатка этого иона при нарушениях функции ЖКТ (рвотах, диарее), поносах, злоупотреблении диуретиками.

### 12.1.2. Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

*Почечная недостаточность* (ПН) характеризуется нарушением почечной регуляции химического гомеостаза организма с частичным или полным

нарушением образования мочи (*уремией*). Распространенность ПН не превышает 3 случаев на 100 тыс. населения. Уремия — это клинический синдром аутоинтоксикации задерживающимися в организме азотистыми метаболитами и другими токсическими веществами, сопровождающийся нарушением водно-солевого, кислотно-щелочного и осмотического гомеостаза, а также вторичными расстройствами обмена веществ, дистрофией тканей и дисфункцией всех органов и систем.

Различают *острую* (ОПН) и *хроническую* (ХПН) формы ПН. ОПН возникает внезапно вследствие обратимого поражения почек, и проявляется резким снижением *диуреза* (*олигурией*) вплоть до почти полного прекращения поступления мочи в мочевого пузыря (*анурия*).

ХПН обычно развивается медленно. При многих патологических процессах фильтрующая паренхима почек необратимо утрачивается, нефроны заменяются соединительной тканью, что вызывает прогрессирующее нарушение функции почек. Неповрежденные нефроны замещают функции погибших, и тем самым некоторое время маскируют заболевание. При дистрофии этих гиперфункционирующих нефронов недостаточность функции мочеобразования прогрессирует, проявляясь развитием уремии (табл. 97). ХПН диагностируют, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 3 мес. снижается до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (последняя цифра — средняя площадь поверхности тела взрослого человека). Наиболее надежным и простым биохимическим показателем функции клубочков является концентрация креатинина в плазме крови. Она обратно пропорциональна величине СКФ. Основные патологические и клинические симптомы при ХПН любой этиологии одинаковы.

Ведущую роль в развитии ХПН играет *интоксикация* продуктами обмена, которые в норме выводятся с мочой. В организме больных при уремии накапливается большое число органических веществ с лигандными свойствами, особенно азотсодержащих продуктов белкового метаболизма (*азотемия*), многие из которых токсичны. Среди них преобладают *мочевина*, *NH<sub>3</sub>*, *цианат*, *креатинин*, *мочевая кислота*, *алифатические и ароматические амины*, *производные гуанидина и ароматических кислот* (*триптофана*, *тирозина и фенилаланина*), *полиамины*, *индол*, *фенолы*, *миоинозитол*, *маннитол*, *ацетон*, *липохромы*, *циклический АМФ*, *глюкуроновая и щавелевая кислоты*, ряд *гормонов*, некоторые *ферменты*.

Интоксикация мочевиной развивается при её накоплении в плазме крови до уровня 33,3–50 ммоль/л (200–300 мг/100 мл) и проявляется нервными расстройствами, гипотермией, снижением толерантности к глюкозе,

Таблица 97

## Стадии развития ХПН

Стадия	Изменения	Скорость клубочковой фильтрации – СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
1	Повреждение почек при нормальной или повышенной СКФ	90
2	То же при умеренно сниженной СКФ	60–89
3	То же при снижении СКФ средней степени	30–59
4	То же при значительном снижении СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

кровоточивостью. Мочевина и образующиеся из неё цианат и аммиак ( $O=C=(NH_2)_2 \leftrightarrow N \equiv C-O^- + NH_4^+$ ) повышают проницаемость клеточных мембран и чувствительность миокарда к  $K^+$ , причем их токсическое действие усиливается *креатинином*. Интоксикация аммиаком проявляется угнетением ЦНС, а при тяжелом течении уремии – уремической комой.

При снижении СКФ до 50 мл/мин и ниже развивается *гиперкреатининемия*. Из-за интоксикации продуктами метаболизма креатинина, образующимися в кишечнике, могут появляться головокружение, адинамия, депрессия, ряд расстройств в ЖКТ: токсические *гастрит, энтерит, колит*, эрозивно-язвенные изменения слизистых оболочек желудка и кишечника. Снижение синтеза в почках *1,25-дигидроксихолекальциферола (витамина D<sub>3</sub>)* вызывает уменьшение всасывания *Ca* в кишечнике и, следовательно, *гипокальциемию*. Ее развитию способствует повышение концентрации  $PO_4^{3-}$  в сыворотке крови, проявляющееся увеличенным отложением  $Ca^{2+}$  в костях. Гипокальциемия стимулирует выработку *паратгормона*, развиваются *вторичный гиперпаратиреоз* и *почечная остеодистрофия*.

При ХПН, даже не связанной с *подагрой*, в организме накапливается *мочевая кислота*. Она образует в тканях солевые депозиты. При значительных нарушениях пуринового обмена уремия сопровождается вторичной подагрой: накоплением *индола* (продукта метаболизма *триптофана*), *индикана, фенолов, среднемолекулярных пептидов, рибонуклеаз*, вызывает нарушение *гемопозза, уремическую нейропатию, дислипидемию*, другие нарушения обмена. Задержка в организме *P-микроглобулина* способствует развитию *уремического амилоидоза*.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия сочетаются при уремии с расстройствами водно-электролитного баланса, когда в крови в токсических концентрациях накапливаются неорганические вещества. Усугубляют интоксикацию токсические вещества, содержащиеся в питьевой воде (соли

тяжелых металлов, пестициды) и примеси препаратов, используемых для улучшения качества питьевой воды (Al, F, хлорамин).

При ХПН иногда наблюдается отрицательный водный баланс, вплоть до обезвоживания, связанный с недостаточным восполнением *потерь воды внепочечными механизмами, либо с полиурией*, чаще наблюдаемой при *хронических тубулоинтерстициальных* поражениях почек (*пиелонефрит, поликистоз, «губчатые почки»*). Полиурия при хроническом пиелонефрите может приводить к *гипомагниемии*, проявляющейся нервно-мышечными расстройствами (тремором, мышечными подергиваниями, судорогами), анорексией, рвотой, спутанностью сознания.

При уремии нарушаются окислительно-восстановительные процессы, развиваются *гипоксемия* и тканевая *гипоксия*, усугубляемые *ацидозом* и *анемией*. В тканях образуется индуцируемая эндотоксином *синтаза окиси азота (NO)* и увеличивается выделение *NO*. Уже на ранних стадиях нарушается белковый обмен, усиливается катаболизм, с чем может быть связано повышение температуры тела; однако обычно при уремии наблюдается *гипотермия*, обусловленная снижением утилизации энергии. Участие в патогенезе уремии *гормональных* нарушений во многом связано со снижением почечного клиренса и накоплением в крови *соматотропного гормона, пролактина, инсулина, глюкагона, метаболитов кортикостероидов*, избыточной секрецией *паратгормона*. Нарушается выработка в почках *ренина, эритропоэтина, простагландинов, витамина D<sub>3</sub>*, что выражается нефрогенной *артериальной гипертензией* и *остеодистрофией*. Нарушается липидный обмен, что связывают с ускоренным синтезом и замедленным метаболизмом триглицеридов, концентрация которых в крови повышается.

В условиях уремической интоксикации заметно укорочена продолжительность жизни лимфоцитов крови, ослаблен фагоцитоз. Это вызывает недостаточность иммунных реакций, склонность к респираторным инфекциям. Под действием токсических продуктов метаболизма в легких задерживается отечная жидкость, происходит ее трансудация в плевральную полость, нарушается функция внешнего дыхания. В большинстве случаев задержка воды в организме и недостаточность кровообращения приводят к отеку легких разной степени выраженности с увеличением в выдыхаемом воздухе содержания *NO*.

На фоне ХПН могут развиваться прогрессирующий *атеросклероз*, артериальная *гипертензия, дистрофия миокарда* с развитием сердечной недостаточности, *перикардит* в рамках поражения *серозных оболочек*. Развитие сердечной недостаточности ускоряется также вследствие дилатации камер сердца.

Таким образом, при ХПН существенно нарушается обмен веществ, поражение почек затрагивает почти все жизненно важные системы организма. Рекомендации по лечению ХПН приведены в монографии «Внутренние болезни» (Мартынов, Мухин и др., 2001, 2002). Они включают в себя в первую очередь лечение основного заболевания, полное исключение нефротоксичных препаратов, а также рентгеноконтрастных исследований. Чтобы уменьшить образование азотсодержащих отходов метаболизма, полезно ограничить содержание в диете белка до не более 0,8 г/кг/сут в составе риса, овощей, картофеля, сладостей. Чтобы снизить риск развития отрицательного азотного баланса, полезны незаменимые аминокислоты, принимаемые в виде 10–12 таблеток *кетостерила* в сутки. При этом важно, чтобы с пищей поступало достаточное количество углеводов и жиров.

Суточное потребление соли зависит от суточного выделения *Na* и от степени полиурии. При наличии гиповолемии и/или повышенной экскреции *Na* с мочой потребление соли не ограничивают. При оптимальном режиме объем потребляемой жидкости должен превышать суточный диурез на 0,5 л. *Гиперкалиемию* корректируют с помощью тиазидных *петлевых диуретиков*, таких как производное сульфамойлантраниловой кислоты *фуросемид* и близкий по строению *буметанид*, производное феноксиуксусной кислоты *этакриновая кислота*. Они вызывают диуретический эффект путем блокады активного транспорта *Cl*<sup>-</sup> в толстом отделе восходящей части петли нефрона. Тиазидные препараты — производные бензотиадиазина (*дихлотиазид*, *циклометиазид*) и *оксодолин*, напротив, действуют на начальную часть дистальных канальцев и обладают менее выраженным, чем фуросемид, диуретическим эффектом.

В качестве антагониста *K* рекомендуют вводить соли *Ca*, на терминальной стадии ХПН с этой целью проводят *гемодиализ*. При хронической гиперкалиемии показаны *ионообменные полистиреновые смолы* в натриевой или кальциевой форме по 40–80 мг/сут, иногда в комбинации с *сорбитом*, индуцирующим диарею. *Ацидоз* корректируют ежедневным введением 20–30 ммоль *NaHCO<sub>3</sub>* (в 1 мл 4,2% раствора содержится 0,5 ммоль бикарбоната). *Гиперфосфатемию* регулируют приемом внутрь солей *Al* или *Mg*. Предотвратить остео дистрофию можно с помощью кальцитриола или других 1 $\alpha$ -гидроксильированных производных витамина D.

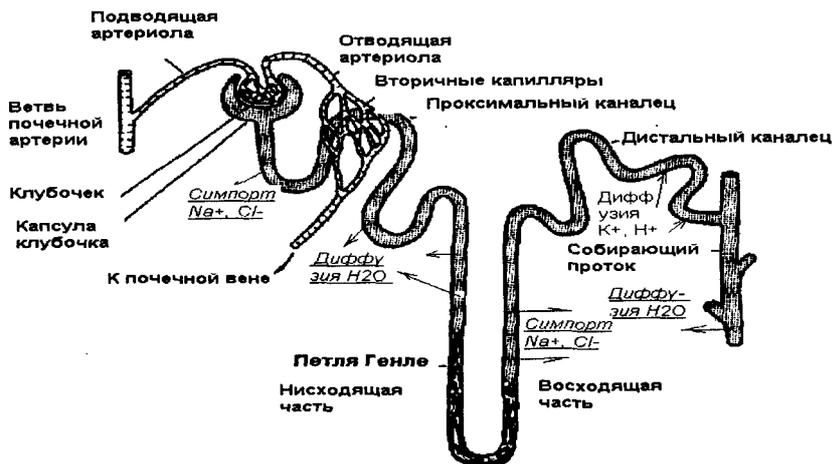
В большинстве случаев терминальной ПН необходимо проведение диализа по 10–15 ч в неделю. *Гемодиализ* приводит к обратному развитию большинства симптомов болезни, позволяя больным вернуться к рациону здоровых людей. Потребление соли следует ограничивать только при наличии АГ.

Поскольку при длительном гемодиализе в плазме крови пациентов за счет снижения концентрации эссенциальных *Cs*, *Rb*, *Mg* и *Mo* накапливаются токсичные элементы (*Cd*, *Co*, *Pb*), у таких больных необходим постоянный мониторинг состава крови для предотвращения нежелательных последствий дисбаланса элементов. *Кишечный диализ* с помощью энтеросорбентов значительно уступает по эффективности гемодиализу, но может использоваться на начальных стадиях терминальной ПН. Наконец, для излечения от ХПН показана *пересадка почек*, если к ней нет противопоказаний.

Бионеорганический механизм развития ХПН можно представить следующим образом. По некоторым причинам (инфекция, отравление, в том числе лекарственными препаратами, генетические нарушения) в клетках почек и печени нарушается детоксикация азотистых соединений. По-видимому, в этом процессе играет роль недостаточность *N-AT* и других ферментов катаболизма. Неразрушенные фрагменты молекул белков, особенно ароматической природы, вытягивают из металлосодержащих ферментов их центральные атомы, фактически прекращая их функционирование. Нарушается синтез коллагена и эластина, накапливаются их предшественники. В результате фиброзирования нефроны замещаются соединительнотканью клетками и полностью теряют фильтрационную способность.

Почки при ХПН не справляются со своими функциями *экскреции отходов жизнедеятельности, поддержания объема и состава внеклеточной жидкости, синтеза гормонов* — ренина ( $\rightarrow$  поддержание АД), кальцитриола ( $\rightarrow$  обмен *Ca*) и эритропоэтина ( $\rightarrow$  образование эритроцитов). Значительно снижается участие почек в *процессах промежуточного метаболизма*, в первую очередь в *глюконеогенезе* и в расщеплении пептидов и аминокислот. Например, известно, что в физиологических условиях почки служат основным источником *серина*, входящего в состав активных центров многих протеолитических ферментов, в заметных количествах они поставляют также *аланин*. Поэтому при ХПН нарушается функционирование практически всех систем организма.

Развивается *полимикрозлементоз* почти всех металлов 3 и 4 периодов, основным проявлением которого служит *анемия*. В плазме крови возрастает концентрация  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $Mg^{2+}$ , но снижается содержание *Ca*,  $Na^+$  и  $HCO_3^-$ , увеличивается содержание ионов d-металлов в «свободной», то есть в токсичной форме. Действуя совместно с азотсодержащими токсическими веществами, они нарушают проницаемость мембран (базальных и эпителиальных) клеток нефронов, а также мембран эндотелиальных клеток капилляров других органов, которые начинают пропускать в кровь макромолекулы с  $M > 68$  тыс. Да. Это приводит к развитию аутоиммунных проявлений,

**Примечание:**

1. При ХПН в клубочках накапливаются продукты неполного распада арильных азотсодержащих веществ;
2. Раздражение этими продуктами активирует синтез соединительной ткани и отложение в клубочках коллагена и эластина. Развиваются фиброз нефронов и снижение их фильтрационной функции;
3. В крови накапливается избыток «свободных» ионов тяжелых металлов, оказывающих токсическое воздействие на мембраны почек, печени и других органов;
4. Теряется способность проксимальных канальцев к обратному всасыванию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , глюкозы и аминокислот. В восходящей части петли Генле снижается симпорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в окружающую интерстициальную жидкость и, соответственно, их диффузия в нисходящую часть петли. В дистальных канальцах снижается реабсорбция  $\text{Na}^+$ , контролируемая альдостероном. Нарушается регуляция состава и объема внеклеточной жидкости;
5. Из-за нарушения электролитного гомеостаза в мембранах снижаются электрохимический градиент и мембранный потенциал. В митохондриях уменьшается синтез АТФ;
6. Возрастает проницаемость мембран для макромолекул;
7. Развиваются аутоиммунные реакции и полимикрозлементоз;
8. В результате снижения синтеза гормонов развиваются остеомалация и остеодистрофия (кальцитриол), артериальная гипертензия (ренин), анемия (эритропоэтин), что сопровождается кислородным голоданием клеток и органов. Повышение концентрации в крови паратормона (вторичный гиперпаратиреоз) приводит к снижению способности нефронов реабсорбировать фильтрованные бикарбонат и фосфат, появляется ацидоз.

Рис. 105. Схема строения нефрона и предполагаемый механизм развития ХПН

снижению на мембранах электрохимического градиента, нарушению ионного и кислотно-основного гомеостаза организма.

Напомним, что в норме нефрон выполняет 3 функции: 1) экскреция отходов жизнедеятельности, 2) поддержание объема и состава внеклеточной жидкости, 3) синтез гормонов (ренин, кальцитриол, эритропоэтин).

Единственный нехирургический метод лечения терминальной стадии ХПН *гемодиализ* вызывает снижение содержания в организме ионов *Fe* и фолиевой кислоты, а также некоторых других эссенциальных элементов, с одновременным увеличением концентрации токсичных ионов. Поэтому на фоне гемодиализа необходимо постоянно контролировать состав крови и корректировать его нежелательные изменения.

### 12.1.3. Металлы-посредники (Ca, Mg)

Щелочноземельные металлы играют в метаболизме всех живых существ заметную роль, в первую очередь — в качестве посредников и активаторов важнейших обменных процессов. *Ca* считают «основным неорганическим посредником (мессенджером)» действия различных гормонов, он необходим для свертывания крови и мышечного сокращения. От его концентрации зависит возбудимость нервов (действует как антагонист  $K^+$ ). Распределение *Ca* в организме человека показано на рис. 106.

Хотя почти половина *Ca* в плазме связана с белками (альбумином), а часть — с фосфатом и цитратом, наиболее физиологически активна третья, «свободная», фракция. Учитывая цитотоксичность  $Ca^{2+}$ , размер этой фракции строго контролируется системой гомеостаза: *кальцитриолом* (гидроксилированный витамин D), стимулирующим всасывание иона в кишечнике, *паратгормоном* (ПТГ), стимулирующим синтез кальцитриола, резорбцию *Ca* из костей, его реабсорбцию в почечных канальцах, фосфатурию, и *кальцитонином* (йодсодержащий полипептидный гормон), подавляющим активность остеокластов и блокирующим действие кальцитриола на костную ткань. Кальцитонин стимулирует вход фосфата в клетки кости и периостальную жидкость. При этом уменьшается выход  $Ca^{2+}$  из костей в плазму крови.

Комплекс *Mg* с АТФ служит субстратом для почти 300 АТФ-зависимых ферментов белкового синтеза, гликолиза и трансмембранного транспорта ионов (Ryan, 1991). Он необходим для поддержания структуры рибосом, НК и ряда белковых молекул. От взаимодействия *Ca* и *Mg* зависят электрические свойства и проницаемость возбудимых мембран. Оба металла в организме распределяются сходно: основная часть их запасов сосредоточена в костях. Из 1000 мМоль (около 25 г) *Mg* примерно половина находится в костях, остальное почти равномерно распределено между мышечной и другими мягкими тканями. Во внеклеточной жидкости содержится 15–29 мМоль, кон-



кальциемия, гипофосфатемия и гипокалиемия. При введении препаратов *Mg* эти нарушения обычно исчезают. Корректируют недостаток *Mg* перорально, а при тяжелой недостаточности и мальабсорбции — с помощью медленных внутривенных вливаний его препаратов.

Известно, что в условиях подавления окислительного фосфорилирования при острых ишемических состояниях и после значительных физических нагрузок угнетается АТФ-генерирующая деятельность митохондрий миокарда. Компенсируют дефицит АТФ внутри митохондрий с помощью препаратов *Mg*, которые активируют *креатинкиназный* запасной путь синтеза АТФ. Неожиданно выяснилось, что в этом случае препарат с парамагнитным изотопом  $^{25}\text{Mg}$  оказался в несколько раз эффективнее, чем препарат изотопов с нулевым ядерным спином (Кузнецов и др., 2006). Механизм этого спин-селективного феномена пока неясен.

Выше говорилось об основополагающем значении *Ca* практически для всех важнейших функций организма и о неравнозначной роли его фракций в метаболизме. Еще раз подчеркнем цитотоксичность  $\text{Ca}^{2+}$  и очень жесткую систему поддержания его гомеостаза. Последствия нарушений гомеостаза кальция всегда неблагоприятные. Устойчивое повышение концентрации «свободного» *Ca* внутри клеток предшествует их *апоптозу*, клинически проявляющемуся *остеопорозом*. Показано, что нарушением гомеостаза *Ca* сопровождается наличие 47 хромосомы при *синдроме Дауна* (лишняя копия 21 хромосомы), характеризующемся хроническим избытком иона в «свободной» фракции. Вероятно, то же наблюдается при *прогерии* и болезнях глаз (*глаукоме и катаракте*). Поэтому можно предполагать, что при этих заболеваниях снижение концентрации «свободного»  $\text{Ca}^{2+}$  в крови будет способствовать улучшению состояния больных.

## ■ 12.2. Апоптоз

*Апоптозом* (от греч. *apoptosis* — опадание) названо явление программируемой гибели клетки, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркёров апоптоза) и молекулярных процессов. Термин введён А. Керром с соавторами (Kerr et al., 1972). Принципиальным отличием апоптоза от *некроза* является то, что первый сопровождается характерным каскадом реакций процесса элиминации клетки, а некроз есть результат незапланированного события и происходит спонтанно (Harmon et al., 1998) (рис. 107).

Таблица 98

Болезни, связанные с изменениями содержания *Mg* и *Ca*

Соотношение <i>Mg/Ca</i>	Изменения	Заболевание
<0,55		<p><i>Повышение содержания Ca</i> наблюдается при:  Гиперпаратиреозе (экскреция превышает 200 мг/сут) в рамках гиперплазии, аденомы или рака паращитовидных желез;  Секреции паратиреоидоподобного гормона злокачественными опухолями (рак почек, яичников, щитовидной железы, матки);  Гипервитаминозе D и передозировке Ca;  Молочно-щелочном синдроме;  Остеолитических процессах — миеломе, метастазах опухолей в кости, болезнях Паже и Бенье-Беска-Шауманна, иммобилизации, семейной гипокальциурии, переломах костей;  Поллиартритах;  Недостаточности надпочечников;  Снижении выделения Ca с мочой из-за болезни почек;  Иногда — при гипертиреозе и приеме препаратов группы <i>тиазидов</i>.</p> <p><i>Снижение содержания Mg</i> отмечается при гипокалиемии, развивающейся по тем же причинам. Поэтому его добавляют в препараты солей K (панангин, аспаркам). Низкий уровень магния в плазме приводит к тетании, слабости, сонливости, дезориентации, способствует утяжелению течения наследственной гипофосфатемии. <i>Альдостерон</i> увеличивает, а ПТГ уменьшает выведение с мочой.</p>
0,55	Норма	
>0,55		<p><i>Повышение содержания Mg</i> сочетается с повышением содержания K и наблюдается в тех же случаях, что и гиперкалиемия (распад тканей, инфекции, уремия, диабетический ацидоз, тиреотоксикоз, хронический алкоголизм).  Гипермагниемия с гипотонией мышц отмечается при почечной недостаточности и при передозировке препаратов магния.</p> <p><i>Снижение содержания Ca</i> наблюдается при:  Гипопаратиреозе (например, после удаления паращитовидных желез);  Беременности;  Алиментарных дистрофиях;  Дефиците витамина D (рахит, остеомалация);  Почечной недостаточности;  Гипопротеинемии;  Желтухе;  Нефрозах и гломерулонефритах;  Синдроме мальабсорбции (илеит, недостаточность поджелудочной железы);  Тяжелом панкреатите с панкреонекрозом;  Псевдогипопаратиреозе;  Вливании больших количеств цитратной крови.</p>

**Примечание:** нормальное содержание Ca в сыворотке составляет: *общий* 2,1–2,6 ммоль/л (84–104 мг/л), *ионизированный* 1,05–1,3 ммоль/л (42–52 мг/л). Суточная экскреция составляет 50–150 мг. Общее содержание Mg в сыворотке равно 0,75–1,25 ммоль/л (18–30 мг/л).

Характерный каскад процессов при апоптозе включает: (а) конденсацию хроматина, (б) разрушение ядра, (в) вспучивание плазматической мембраны, (г) фрагментацию клетки с образованием дискретных апоптозных тел (АпТ). Апоптоз может быть вызван как внешними воздействиями (например, ядами), так и внутриклеточными сигналами, включая активацию «генов смерти». При этом механизмы апоптоза могут быть не только запрограммированными, но и спонтанными (Фильченков, Стойка, 1999).

Апоптоз в эволюции появился, по-видимому, вместе с появлением эукариотных многоклеточных организмов для регуляции численности клеток и установления между клетками в организме определенных взаимоотношений. Клетки взаимодействуют на разных стадиях жизненного цикла, например, при делении, росте, дифференцировке и гибели. Исследование молеку-

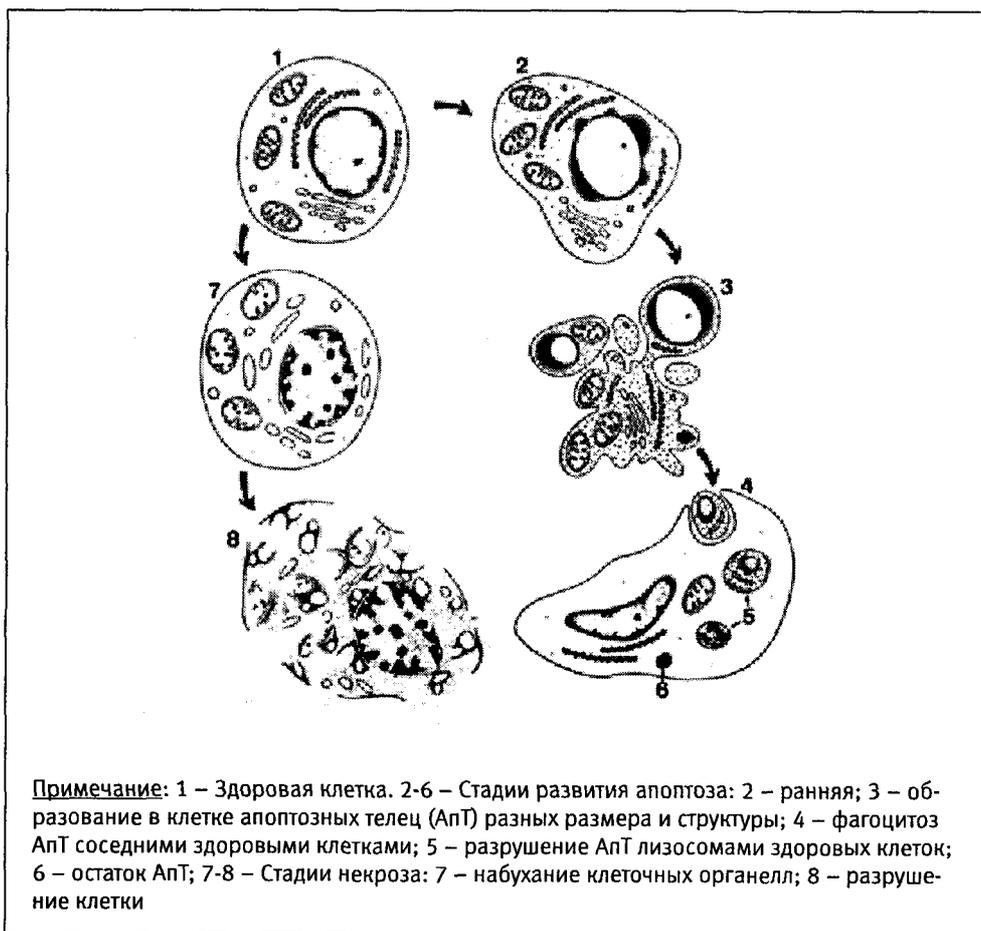


Рис. 107. Схема ультраструктурных изменений клетки при апоптозе и некрозе, предложенная лабораторией специальной микроскопии Донецкого ГМУ

лярных механизмов гибели (запрограммированной?) клетки стало в последние годы одной из самых трудных и актуальных проблем биологии.

Проблема апоптоза в настоящее время вызывает повышенный интерес со стороны специалистов разных научных дисциплин. Активацией апоптоза объясняют протекание СПИД, заболеваний локомоторного аппарата, нервной системы, болезней Вильсона, Паркинсона, Альцхаймера и Гетчинсона (*прогерия*, преждевременное старение). Вероятно, по механизму апоптоза отмирают клетки при ишемии мозга и инсульте, а также при анемиях (Белушкина, Белецкий, 2004).

В здоровом организме в норме в разных процессах также происходит удаление клеток путем апоптоза. Например, при росте и развитии организма. В процессе развития ЦНС нейронов образуется больше, чем необходимо, лишние удаляются. Апоптоз необходим также для реализации иммунного ответа. Один из механизмов защиты предполагает существенное увеличение количества лимфоцитов, которые при внедрении чужеродных микроорганизмов продуцируют антитела. После уничтожения этих микроорганизмов большинство таких специфических клеток соединительной ткани уничтожаются; таким образом, механизм удаления ненужных клеток необходим для выживания организма.

Этот механизм действует также при атрофии клеток под действием *цитокинов* (фактор некроза опухоли), при вирусных заболеваниях (например, при синдроме приобретенного иммунодефицита — СПИД), при нейрогенеративных заболеваниях. Недостаток апоптоза приводит к *раку* и другим опухолям; его избыток приводит к потере клеток. В молодом возрасте апоптоз является полезным, в дальнейшем он участвует в процессах старения.

Определены некоторые признаки апоптоза, отличающие его от некроза:

- *фосфатидилсерин* из внутреннего слоя цитоплазматической мембраны перемещается в наружный;
- *цитохром с* из межмембранного пространства митохондрий выходит в цитоплазму; активируются *цистеиновые протеиназы (каспазы)*;
- увеличивается образование *активных форм кислорода (АФК)*; *цитоплазматическая мембрана* сморщивается, а *объем клетки* уменьшается;
- нити *ядерной ДНК* в межнуклеосомных участках разрываются, *хроматин* конденсируется по периферии ядра, которое затем *распадается* на части;
- клетки фрагментируются на *везикулы* с внутриклеточным содержимым (*апоптотические тельца*). В отличие от некроза, в случае апоптоза целостность цитоплазматической мембраны сохраняется до поздних стадий процесса, несмотря на сморщивание.

Выявлены некоторые молекулярные процессы, наблюдаемые при апоптозе:

- 1) действие  $Ca^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  (главных *неорганических мессенджера* и *гормона*, соответственно), имеющее взаимно антагонистический характер,
- 2) изменение мембранных белков в апоптотических клетках,
- 3) активирование разных путей передачи сигнала для апоптоза.

При апоптозе изменяются мембраны, в частности, гликопротеины и гликолипиды теряют *сиаловую кислоту*, а на клеточной поверхности увеличивается количество рецептора *витронектина* и, как указывалось выше, *фосфатидилсерина* — факторов, привлекающих макрофаги.

При апоптозе активируются разные изоформы *фосфолипазы с*, затем образуются вторичные мессенджеры *диацилглицерин (DAG)* и *инозит-1,4,5-трифосфат (IP3)*. DAG активирует семейство сериновых и треониновых киназ (*протеинкиназа с*), а IP3 стимулирует освобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо в цитозоль. Вызывать апоптоз могут также *тирозинкиназы* и некоторые *токсины*, нарушающие гомеостаз *Ca*.

Предложена гипотеза о существовании генетической программы самоуничтожения митохондрий, клетки, органа, организма, соответственно — *митоптоз*, *апоптоз*, *органоптоз*, *феноптоз*. Эта программа названа «самурайским законом биологии» (В.П. Скулачев, 1996). При апоптозе в клетке образуется специфический «белок самоубийства» *p53*, который способствует реализации этой программы. Активация этого белка некоторыми интерферонами даёт эффект при лечении *рака*. В настоящее время проблему апоптоза исследуют весьма активно, так как она связана с решением проблемы старения. Если бы удалось регулировать апоптоз, можно было бы замедлить старение человека.

Исходя из гипотезы, что запуск программы самоуничтожения начинается вследствие снижения активности антиокислительной системы (АОС) в митохондриях и накопления в них активных форм кислорода (АФК), был предложен путь борьбы с этим явлением путем внедрения в органеллы клеток веществ с антиокислительными свойствами.

Однако действие известных естественных антиокислителей, в частности, витаминов С и Е, к успеху не приводило. Поэтому синтезировали вещества со свойствами АОС. После многочисленных испытаний оказалось, что оптимальным для этой цели являются *фенилфосфониевые катионы (ФФК)*. Из них было синтезировано вещество, названное «ионом Скулачева» (*SkQ*). Он представляет собой комплексное соединение *тетрафенилфосфониевого катиона*, где ионом-комплексобразователем является *P(III)* (рис. 108). Такая структура имеет делокализованный положительный заряд.

Видно, что SkQ алкилирован деканом  $C_{10}H_{22}$  с образованием поляризованной молекулы с положительно заряженной головкой иона и липофильным хвостом. Этот комплекс легко проникает в клетку через отрицательно заряженную плазматическую мембрану в цитоплазму и через еще более отрицательно заряженную митохондриальную мембрану в матрикс органеллы и накапливается там, предположительно, в результате простого взаимного притяжения разноименных зарядов по физическим законам. Пластохинон, по мнению авторов, увеличивает антиоксидантную активность иона.

Точечное воздействие даже при наноконцентрациях позволяет этому комплексу длительно находиться внутри митохондрий (до 4-суток). Ферменты, находясь в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), не могут разрушить этот комплекс внутри митохондрий, поскольку неспособны преодолеть мембранный барьер.

Скулачев полагает, что антиокислительные свойства иона SkQ позволяют нейтрализовать свободные радикалы внутри митохондрий и тем самым оказывают положительное фармакологическое действие, активируя АОС. Однако такое объяснение совсем не учитывает твердо установленное влияние на процессы апоптоза ионов металлов, в частности,  $Ca^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ , и законы межэлементных взаимодействий, в частности, их антагонизм.

С точки зрения бионеорганики механизм процессов апоптоза и влияния на них фенилфосфониевых катионов более сложен. В соответствии со *следствием закона замещения*, «свободный» Ca вытесняет ионы переходных металлов из комплексов с белками и нуклеопротеинами, нарушая их функционирование и вызывая *полимикрэлементоз*. Избыток  $Ca^{2+}$  вытесняет  $Mg^{2+}$ , инактивируя все обменные процессы, связанные с АТФ. В первую очередь это проявляется в снижении активности натриевого насоса и, следовательно, мембранного потенциала ( $\Psi$ ) и зависящих от него процессов нейтрализации

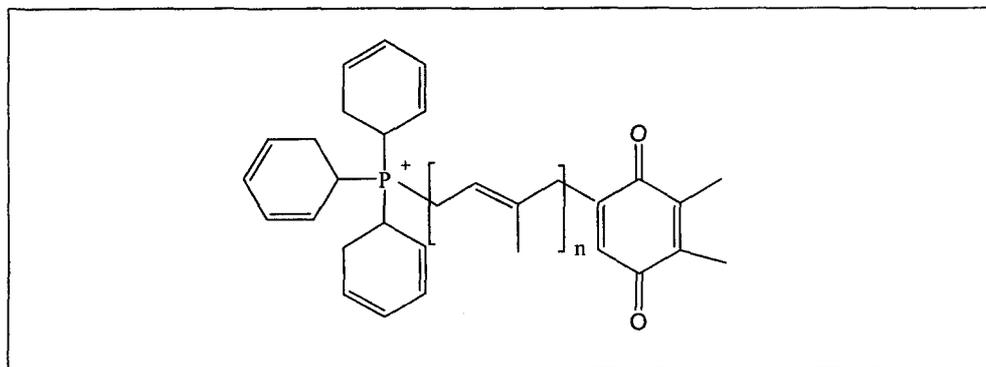


Рис. 108. Ион Скулачева — трифенилфосфин, связанный деканом с пластохиноном.

свободных радикалов. Из-за вытеснения из ферментов АОС ионов металлов-комплексобразователей (*Fe, Cu, Se, Zn*) активность этих ферментов по определению снижается (см.гл. 5).

Поскольку основные ферменты АОС (каталаза, пероксидаза, цитохромоксидаза, глутатионпероксидаза) содержат гемин с *Fe, Cu*, а селенопротеины — *Se* и *I*, избыток  $Ca^{2+}$  в цитоплазме автоматически приводит к резкому снижению антиокислительной активности без участия каких-либо генов. При преодолении *фракционного порога* начинается *цепная реакция*, то есть в каждом атоме с неспаренным электроном появляется свободный радикал. Запускается цепь превращений уже существующих валентнонасыщенных исходных молекул в более реакционноспособные продукты. Причем процессы апоптоза начинаются с нарушения деятельности мембран, вероятно, каким-то образом связанного с синтезом коллагена.

«Свободный»  $Ca^{2+}$  играет на начальных стадиях развития апоптоза ключевую роль, поскольку является *инициатором* цепной реакции. Его концентрация при апоптозе в клетках всегда увеличивается. «Свободный» *Ca* цитотоксичен, он нарушает многие процессы метаболизма. В частности, в результате активируются *эндонуклеаза*, расщепляющая ДНК во внутренних участках нуклеосом, и тканевая *трансглутаминаза*, ковалентно связывающая белки с мембраной изопептидными связями. Понятно, что при этом нарушается функционирование и нуклеопротеинов, и мембран.

$Zn^{2+}$ , в соответствии с *законом замещения*, будучи ионом непреходного металла 4 периода, образующим комплексы с биолигандами с наибольшими  $K_{уст}$ , способен снижать концентрацию *Ca* в клетках и, следовательно, отдалять начало апоптоза. Поэтому его считают *ингибитором* этого процесса, подавляющим, в частности, активность эндонуклеазы и трансглутаминазы. Отмеченное всеми исследователями апоптоза замедление процесса гибели клеток при поступлении в них  $Zn^{2+}$  объясняется тем, что содержание «свободного»  $Ca^{2+}$  в цитоплазме клеток уменьшается, а активность АОС возрастает. Поэтому можно полагать, что любое воздействие, снижающее фракцию «свободного»  $Ca^{2+}$  в клетке и её органеллах, будет замедлять процессы старения и оказывать положительный фармакологический эффект при заболеваниях, сопровождаемых накоплением этой фракции. Среди таких заболеваний можно назвать *болезни глаз, остеопороз, прогерия и болезнь Дауна*.

Механизм *цепной реакции*, как и его особенности, хорошо известны на примере атомной бомбы. Характерным свойством этой реакции является её *многостадийность*. Среди важнейших стадий — зарождение цепи

(иницирование), продолжение цепи (зарождение новых активных частиц = радикалов), обрыв цепи («гибель» активных частиц). Сами цепи могут быть *неразветвленными*, когда на каждую израсходованную активную частицу приходится одна вновь образованная, или *разветвленными*, когда на одну израсходованную активную частицу приходится две и более вновь образованных.

Разветвленные цепные реакции могут происходить в *стационарном* режиме, когда скорость разветвления меньше скорости гибели активных частиц, и в *нестационарном*, когда гибель происходит медленнее, чем разветвление. В этом случае скорость реакции возрастает по экспоненте и лимитируется только расходом исходных веществ. Причем переход от стационарного к нестационарному режиму происходит скачкообразно при очень небольшом изменении концентрации одного из исходных веществ — наблюдается цепной «взрыв».

Цепные реакции отличаются очень эффективным изменением их свойств, и даже направленности, при наличии ничтожных примесей веществ, способных выводить из системы активные частицы, то есть *ингибиторов*, или, напротив, облегчать их формирование — *инициаторов*. Именно по такому механизму, многостадийно и очень медленно на первых стадиях, развивается процесс апоптоза. Следовательно, при рассмотрении этой проблемы надо исходить из общих закономерностей, а не частных, связанных с «генами смерти» или «борьбой» со свободными радикалами. Именно по этой причине антиокислительные витамины Е и С не оказывают существенного воздействия на процессы апоптоза, так как воздействуют не на причину цепной реакции, а на её следствие.

$P(III)$  в SkQ, являясь комплексообразователем, не способен многократно изменять свою валентность — что совершенно необходимо для процесса переноса электронов, происходящего в АОС. В то же время известно, что  $P(V)$ , образуемый при окислении  $P(III)$ , является компонентом кислородных кислот, в частности фосфорной кислоты, которая легко связывается с  $Ca^{2+}$ , образуя трифосфат  $Ca_3(P_3O_{10})_2$ . Анион с пятивалентным фосфором в этом соединении является *секвестрирующим агентом*, а образовавшаяся соль устойчива, что выводит  $Ca^{2+}$  из «свободной» фракции.

С точки зрения бионеорганики фенилфосфониевые катионы, в случае их попадания внутрь клеток и митохондрий, служат эффективным *источником активного фосфора* для нейтрализации избытка «свободного»  $Ca^{2+}$ . То есть они, как и  $Zn^{2+}$ , оказываются *ингибитором* цепной реакции апоптоза, но с иным механизмом действия.

Описанным механизмом апоптоза объясняется, в частности, факт продления жизни атлантического лосося при заражении жабр личинками двусторчатого моллюска жемчужницы *Margarititera margarititera*. Эти личинки усиленно поглощают «свободный»  $Ca^{2+}$  для построения своей раковины, то есть в данном случае оказываются секвестрирующим агентом в цепной реакции начавшегося полимикрэлементоза, блокируя эту реакцию.

Альбатрос живет около 50 лет, и в течение его жизни признаков старения, в том числе репродуктивной функции, не появляется, после чего птица неожиданно умирает от спонтанного «взрывного» ускорения процессов апоптоза. Это объясняется тем, что согласно *правилу фракционного порога*, в некоторый момент возрастающая концентрация «свободного»  $Ca^{2+}$  преодолевает такой порог, наступает нестационарная стадия цепной реакции, приводящая к быстрому финалу — смерти организма.

Опыты на животных (лабораторных грызунах, кроликах, собаках, кошках, лошадях) с дистрофией сетчатки и катарактой, которым закапывали в глаза 20 нМ раствор SkQ, показали, что после нескольких недель лечения болезни глаз излечивались, причем прозревали даже некоторые слепые животные. Получены положительные предварительные данные об использовании SkQ для лечения 12 различных старческих заболеваний, в частности, *остеопороза, инфарктов* и болезней глаз — *глаукомы* и *катаракты*. Предполагаемый механизм развития апоптоза показан на рис. 109.

Проблема рака противоположна проблеме апоптоза. В отличие от старения, когда нужно замедлить процесс апоптоза, при раке нужно сделать прямо противоположное — ускорить этот процесс в раковых клетках. Наиболее эффективны для этого могут быть меры, увеличивающие содержание «свободной» фракции  $Ca$  в цитозоле клеток и в митохондриях выше фракционного порога, после которого начинается цепная реакция апоптоза в виде гибели раковых клеток. Исходя из особенностей механизмов цепной реакции, подобный эффект должен проявляться уже при наноконцентрациях действующих веществ.

Что касается теории об апоптозе, как генетически запрограммированной смерти, не менее вероятной представляется гипотеза о цепной реакции нарушения металл-лигандного гомеостаза. Цепные реакции отражают более фундаментальные природные процессы, чем сопутствующие им генетически закреплённые биологические проявления. Поэтому гипотезу о природе апоптоза, как проявлении цепной реакции микрэлементоза кальция, переходящего в полимикрэлементоз, нельзя отбросить без объяснения роли металлов в этом процессе с точки зрения общераспространённой теории.

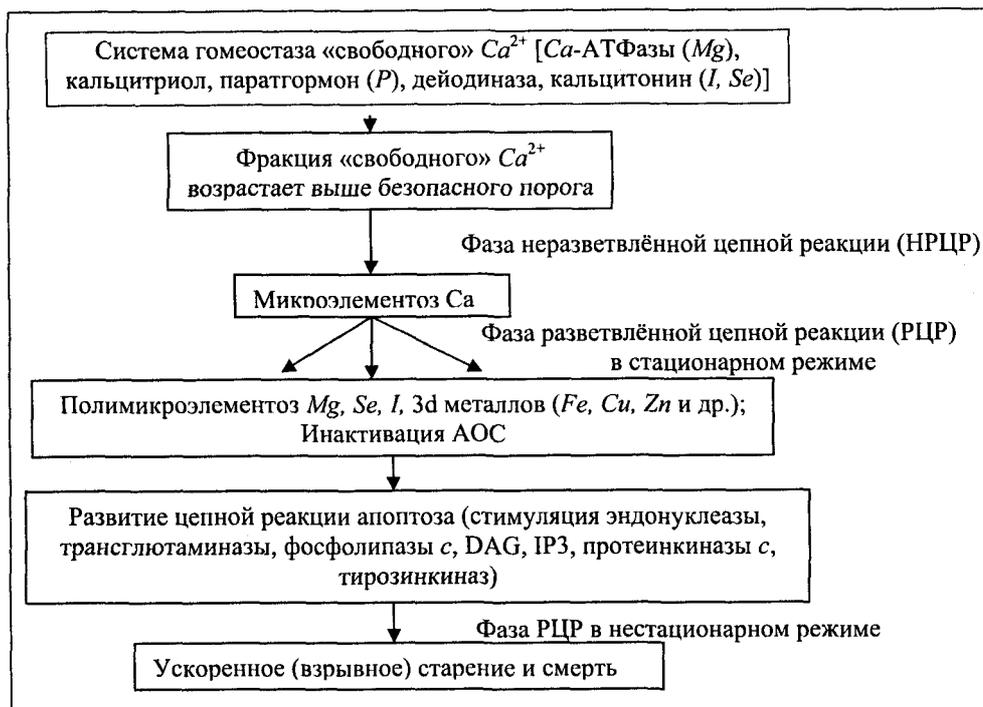


Рис. 109. Предполагаемый механизм развития апоптоза

Известно, что запись кода не всегда соответствует «центральной догме» биологии (ДНК > РНК > белок). Открытие отмеченных Шобелевскими премиями обратных ревертаз, в том числе теломераз (2009 г.), а также прионов (Prusiner, 1997), подтверждает правомерность такой точки зрения. Активация «спящих генов» вызывается тем или иным состоянием металл-лигандного гомеостаза. Например, соотношение металлов, связанных с нарушением обмена *Cu*, «будит» или ген синтеза белков болезни Вильсона, которая в настоящее время излечима, или ген синтеза белков болезни Менкеса, которая пока неизлечима. При этом «разбуженный» ген полностью подавляет другой (Bertini, 2008).

### 12.3. Рак

Рак представляет собой неконтролируемый автономный рост клеток (*опухоль*) и их внедрение в остальные части тела. *Злокачественные* клетки развиваются из клеток эпителия кожи, слизистых оболочек и паренхиматозных

органов, а процесс распространения раковых клеток называют *метастазированием*. Иногда термин «рак» используют для обозначения всех злокачественных новообразований.

Причиной рака чаще всего считают активацию деления клеток вирусами-*онкогенами*. По химическому составу генома онкогенные вирусы разделяют на две крупные группы: содержащие ДНК и содержащие РНК. Последние, кроме генома, содержат особый фермент *РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу)*, в связи с чем получили название «ретровирусы». Кроме того, опухоли могут возникать в результате действия некоторых химических веществ (*канцерогенов* разных классов) и ряда физических факторов (*ионизирующего излучения*).

При раке большое значение имеет *наследственная предрасположенность*. Детально описано более 200 наследуемых патологических состояний и синдромов, при которых повышена вероятность возникновения рака той или иной локализации. Причем наследуется именно состояние предрасположенности, реализующееся в развитие опухоли только при действии дополнительных (*промоторных*) факторов (например, рак кожи при наследственной пигментной ксеродерме развивается только под влиянием УФ-излучения).

Опухолевому росту свойствен один общий чрезвычайно важный признак: канцерогенное (инициирующее) воздействие меняет *генотип* клетки, а промоторные влияния эндо- или экзогенных факторов приводят к возникновению нового клеточного *фенотипа*. Это объясняется тем, что клетки эмбриональных тканей, а также камбиальные клеточные элементы, обладающие высокой пролиферативной активностью, отличаются нестабильностью генома, и поэтому при соответствующей индукции или даже спонтанно легко трансформируются. Опухолевая трансформация клеток приводит к значительным изменениям клеточной поверхности, что и определяет появление у опухолевых клеток таких свойств, как инвазивный рост и способность к метастазированию. Появившаяся опухоль подавляет иммунную реактивность организма.

Раковому перерождению клетки способствует нарушение обмена гистонов, проявляющееся во время митоза. По предположению Подымова и Гладких, механизм возникновения рака выглядит следующим образом. Запуск процессов, приводящих к раку, отличается некоторыми особенностями. Известно, что при ацетилировании остатков лизина в подвижном «хвосте» октамера транскрипция генов усиливается. Именно этот процесс выявлен при повреждении мембран ядра, приводящих к этой болезни. Ядерный материал высвобождается, лизин ацетируется, а активация транскрипции приводит ткань к эмбриональному состоянию безудержного деления.

В механизме возникновения эмбрионального состояния ткани немаловажную роль играют фрагменты не востребовавшего ядерного материала; в частности, в качестве аутоантигенов выступают мультивалентные внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы, которые воспринимаются иммунной системой организма, как чужеродный материал. Детоксикация с помощью ацетилтрансферазной системы быстро прекращается из-за ее перенасыщения, поскольку она не предназначена для ликвидации увеличенного в несколько раз количества аутоантигенов. Перенасыщение *N-AT* сопровождается разнообразными дефектами иммунорегуляции системного характера.

Выделяющийся в цитоплазму ядерный материал и его фрагменты — активные биолиганды, эффективно извлекающие ионы переходных металлов из металлосодержащих ферментов здоровых клеток. Наблюдаемые процессы, по-видимому, отражают своеобразие отдельных стадий цепной реакции, протекающей при этом патологическом состоянии.

С одной стороны, развивается *дефицит металлов* с симптомами *полимикрэлементоза*, о чем свидетельствуют глубокие нарушения обмена веществ. Отмечаемые при опухолях эндокринно-биохимические сдвиги формируют состояние своеобразного хронического стресса, вызывая нарушения кровообращения (тромбоэмболию, сердечную недостаточность и др.), нарушения углеводного обмена с глубокой гипогликемией, артропатии и др. Угнетение иммунитета приводит к развитию различных инфекционных процессов (абсцессов, пневмонии). На поздних стадиях рака развивается истощение, связанное с активацией систем катаболизма и подавлением всех остальных физиологических систем.

В настоящее время все представления о развитии заболевания можно назвать, как минимум, неполными. Практически отсутствуют данные о микроэлементном составе крови при раке. В нашей клинике проведено подобное исследование на группе пациентов с болезнями простаты. Пациентов разделили на 4 группы при следующих диагнозах: 1 — (26 человек) — рак простаты, 2 — (26 человек) — простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (предрак), 3 — (20 человек) хронический простатит и аденома, 4 — практически здоровые (контроль). Было показано, что наиболее выраженные и статистически достоверные изменения концентрации в крови при предраке и раке предстательной железы обнаружены для *Al* и *Ge*. Содержание *Al* увеличено, а *Ge* снижено. При канцерогенезе эпителия простаты уровень *S* и *Se* понижается, причём эти изменения проявляются уже на стадии предрака без дальнейшего их усиления на стадии сформированного рака простаты.

Обнаружена также тенденция к уменьшению содержания в крови  $Fe$ ,  $Si$ ,  $K$  и к увеличению  $Va$  при всех видах патологии простаты по сравнению с контролем (Глыбочко и др. 2011).

Таким образом, подтверждаются данные биохимических анализов о нарушении при раке *процессов синтеза НК и гема*, а также связанные с этим реакции дыхательной цепи, в первую очередь, *ферментов антиокислительной системы* (АОС). Это приводит к повреждению прилежащих к опухоли тканей и органов, а нередко и к некрозу и распаду ткани самой опухоли. Тяжелые осложнения возникают при метастазировании злокачественных опухолей в легкие, головной мозг, печень, кости и др.

Такое развитие событий, по-видимому, позволяет допустить терапевтическую эффективность *индукции апоптоза в раковых клетках для их уничтожения*. Для этого нужно найти способ подавить в митохондриях раковых клеток активность ферментов АОС, например, увеличивая фракцию «свободного»  $Ca$ , а также изымая ионы  $Fe$  и  $Cu$  из ферментов АОС, но не затрагивая здоровые клетки. Для этого можно использовать  $Ca$ -комплексы лигандов с разными  $K_{уст}$  и другими взаимодействующими металлами и физические воздействия, например, лазерное излучение. Очевидна сложность решения этой задачи.

#### 12.4. Болезни, связанные с митохондриями

К настоящему времени у человека выявлено множество мутаций генов, кодирующих ферменты окислительного фосфорилирования (ОФ). Они, как известно, обеспечивают энергетическую составляющую метаболизма, являясь типичными координационными соединениями с переходными металлами в качестве центральных атомов. Проявляющиеся генетические заболевания разделяют в зависимости от локализации мутаций вследствие дефектов *ядерной ДНК* (ядНК) или *митохондриальной ДНК* (мтДНК). Эти заболевания представлены в табл. 99 (Seashore, Wappner, 1996).

При внимательном рассмотрении заболевания, перечисленные в этой таблице, оказываются сходными с болезнями дефицита железа, что не удивительно, учитывая его роль в ДЦ. В данном случае мы имеем дело с нарушением МЛГ, вызванным по генетическим причинам недостатком каких-либо звеньев цепи транспорта электронов. Уточнение причины заболевания в каждом случае может позволить выбирать средства для исправления гомеостаза путем восполнения дефицита этих звеньев или стимулирования их биосинтеза.

Таблица 99

Болезни нарушений окислительного фосфорилирования от мутаций в ядерном (ядНК) или митохондриальном (мтДНК) геноме.

1. Нарушения вследствие дефектов ядНК

<b>Заболевание</b>	<b>Субъединицы комплекса</b>	<b>Клинические фенотипы</b>
Недостаточность I комплекса (NADH:убихинооксидоредуктаза)	Минимум 35 полипептидов; 7 кодируются мтДНК	1. Миопатия 2. Фатальное младенческое мультисистемное заболевание 3. Энцефаломиопатия
Недостаточность II комплекса (сукцинат:убихинооксидоредуктаза)	4 компонента, кодируемых ядНК	1. Энцефаломиопатия 2. Миопатия
Недостаточность III комплекса (убихинол:ферроцитохром с-оксидоредуктаза)	11 субъединиц; 1 кодируется мтДНК	1. Миопатия 2. Гистиоцитозидная кардиомиопатия у младенцев 3. Полисистемная энцефаломиопатия а. фатальная младенческая форма б. заболевание легкого течения
Недостаточность IV комплекса (цитохром с-оксидаза)	13 субъединиц; 3 кодируются мтДНК	1. Миопатическая форма а. фатальная младенческая миопатическая форма б. доброкачественная младенческая миопатическая форма 2. Энцефаломиопатическая форма а. синдром Лея б. синдром MNGIE в. синдром Альперса
Недостаточность V комплекса (АТФсинтаза)	12–14 субъединиц; 2 кодируются мтДНК	1. Миопатия 2. Полисистемное заболевание
Недостаточность коэнзима Q <sub>10</sub> (CoQ <sub>10</sub> )		Миопатия, судорожные припадки
Дефекты межгеномной сигнализации Делеция мтДНК		1. Врожденная младенческая митохондриальная миопатия 2. Фатальная младенческая гепатопатия 3. Младенческая и детская миопатия

Таблица 99 (продолжение)

Болезни нарушений окислительного фосфорилирования от мутаций в ядерном (ядНК) или митохондриальном (мтДНК) геноме.

Множественные делеции мтДНК		1. Аутосомно-доминантная форма хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии
-----------------------------	--	--

**Примечание:**

1. Синдром Лея – подострая некротизирующая энцефаломиопатия;
2. MNGIE – синдром митохондриальной нейропатии, желудочно-кишечных нарушений и энцефалопатии.

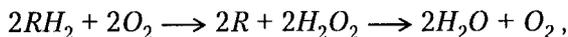
## 2. Нарушения вследствие дефектов мтДНК

<b>Заболевание</b>	<b>Клинические фенотипы</b>	<b>Тип наследования</b>
Крупные перестройки мтДНК (делеции или дупликации)	Синдром Кернса-Сейра Варианты синдрома КС (CPEO и CPEO-плюс) Синдром Пирсона Сахарный диабет и глухота	Спорадический, ненаследуемый То же То же По материнской линии
Точечные мутации мтДНК	<i>LHON</i> наследственная атрофия зрительных нервов (болезнь Лебера)	По материнской линии
Структурные гены мтДНК	<i>NARP</i> ; нейропатия, атаксия, пигментный ретинит <i>MELAS</i> ;	То же То же
Мутации при синтезе мтДНК (точечные, приводящие к повреждению тРНК)	митохондриальная энцефаломиопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами	То же
	<i>MERRF</i> ; миоклоническая эпилепсия, «рваные» красные волокна <i>MiMuCa</i> ; наследуемое по материнской линии	То же То же
	заболевание с миопатией и кардиомиопатией, возникающей во взрослом состоянии Наследуемые по материнской линии сахарный диабет и глухота	То же

**Примечание:** CPEO – прогрессирующая внешняя офтальмоплегия

## 12.5. Пероксисомные болезни

*Пероксисомы* — это одиночные мембраносодержащие органеллы, богатые *оксидазами* и *каталазой*. Эти ферменты являются комплексами с переходными металлами, в основном с *Fe* и *Cu*, и поэтому всегда участвуют в развитии *полимикрэлементоза*. Пероксисомы в клетке являются основным местом использования кислорода, и этим напоминают митохондрии. Оксидазы вырабатывают токсичный пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) в реакции:



где *R* — органический субстрат.

Образовавшаяся перекись водорода расщепляется каталазой до воды и кислорода. Подобные реакции детоксикации особенно важны для клеток печени и почек. Например, в гепатоцитах пероксисомы обезвреживают алкоголь, окисляя его до уксусного альдегида.

Всего в пероксисомах содержится около 50 ферментов, которые участвуют в различных реакциях метаболизма. В частности, они участвуют в  $\beta$ -*окислении* жирных кислот с образованием ацетил-кофермента А (CoA), а также начинают биосинтез *плазмалогенов* (эфиросодержащих фосфолипидов), которые в высоких концентрациях содержатся в головном мозге и сердце.

Нарушение биосинтеза пероксисом приводит к ряду болезней, различающихся видом дефицита и дефектом ферментов. В первую очередь, это поражения *оксидаз*, содержащих ионы *Fe* и *Cu* переменной валентности, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях переноса электрона и обеспечивают накопление энергии. При заболеваниях 1 группы в пероксисоме отсутствует несколько важных ферментов, в частности, *дигидрооксиацетон-фосфат-ацилтрансфераза* и *оксидазы ЖК* с длинной углеродной цепью. В результате развиваются *синдром Цельвегера*, *детская болезнь Рефсума*, *неонатальная адренолейкодистрофия*, *гипертипеколовая ацидемия*, приводящие к смерти пациента в детском возрасте. Менее тяжелые заболевания 2 группы (*цельвегероподобный синдром* и *ризомелическая точечная хондродисплазия*) наблюдаются при дефекте нескольких менее важных ферментов.

Дефект одного фермента проявляется наименее тяжелыми заболеваниями 3 группы, в частности, в виде *адреномиелонеуропатии* — при дефиците *лигноцерил-СоА-лигазы*, *псевдонеонатальной адренолейкодистрофии* — при дефиците *ацил-СоА-оксидазы*, *гипероксалурии 1 типа* — при дефиците *аланин-глиоксилатаминотрансферазы*, *акаталаземии* — при дефиците *каталазы*, а также

в виде других пероксисомных заболеваний при дефиците *глутарил-СоА оксидазы* и *бифункционального* фермента. *Синдром Рефсума (наследственная полиневропатическая атаксия)* — болезнь, характеризующаяся поражением периферической нервной системы, мозжечковой атаксией, нарушением зрения (пигментная дистрофия сетчатки).

Нередко заболевания развиваются в случае кровного родства родителей больных. При биохимическом исследовании выявляют повышение содержания в крови *фитановой* кислоты ( $C_{20}$  — ЖК с разветвленной цепью) и ее накопление в периферической нервной системе, головном и спинном мозге, печени, почках, сердце и других органах. То же наблюдается при других *липидозах*. Развиваются дегенеративные изменения в нервной системе — в основном, в нервах, их корешках, клетках передних рогов спинного мозга, мозжечковых путях, сетчатке глаза. Отмечается утолщение мягкой мозговой оболочки.

Лечение симптоматическое — витаминами группы В, антихолинэстеразными препаратами (прозерин, галантамином и др.), массажем, лечебной гимнастикой, ограничением употребления зелени (салата, лука). При порезах разгибателей стопы рекомендуют носить ортопедическую обувь. Хотя прогноз благоприятный, при поражении сердца возможна внезапная смерть.

*Остеохондродисплазия* (греч. *osteon* кость + *chondros* хрящ + *дисплазия*) — группа врожденных заболеваний скелета, вызванных нарушением эмбрионального развития костно-хрящевой системы и сопровождающихся системным поражением скелета, часто с патологией производных мезенхимы: укорочением конечностей, преимущественно за счет проксимальных отделов (*ризомелия*), карликовостью, непропорциональным телосложением. Прогноз благоприятный, но при больших физических нагрузках возможны развитие *дистрофии (остеоартроза)* и ранняя инвалидность.



## 12.6. Лизосомные болезни

*Лизосомные* болезни накопления (ЛБН) — класс наследственных болезней обмена веществ, включающий около 40 нозологических форм. Молекулярные механизмы обусловлены генетическими изменениями лизосомальных ферментов, от которых зависят процессы внутриклеточного расщепления *гликозаминогликанов*, *гликолипидов* и *гликопротеинов*. В результате внутри лизосом накапливаются нерасщепленные макромолекулы.

Будучи многоядерными *арильными лигандами*, они быстро вызывают развитие *полимикрозлементоза*. Являясь субстратом *N-ацетилтрансферазы*

(*N-AT*), они подавляют её активность и ингибируют остальные металлсодержащие ферменты, в том числе ферменты антиокислительной системы (АОС), изымая из них центральные атомы переходных металлов. Клетки, лишённые энергии в виде АТФ и нормального синтеза соединительнотканых белков, погибают. Морфологически лизосомные болезни проявляются возникновением в разных тканях «пенистых» клеток. Скорость развития процесса зависит от степени нарушения функции ферментов.

*Лейкодистрофии* (ЛД) (греч. *leukos* белый + *дистрофия*) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дистрофией белого вещества головного и спинного мозга. В основе патогенеза лежит генетически детерминированный дефект обмена липидов и миелина в *лизосомах*. Демиелинизация происходит в виде активной пролиферации микроглии с фагоцитозом продуктов распада миелина. *Метахроматическая* ЛД (основная) названа вследствие свойственной этим продуктам метахроматической окраски. Помимо нарушения психических функций, наблюдаются спастический тетрапарез, экстрапирамидные и мозжечковые симптомы, часто — атрофия зрительных нервов, судорожные припадки, причем течение болезни прогрессирующее.

Диагностика основана на определении степени снижения активности *арилсульфатазы А* в лейкоцитах. Возможна пренатальная диагностика в ранние сроки беременности по активности фермента в клетках амниотической жидкости. Лечение симптоматическое. Применяют противосудорожные, дегидратационные средства, витамины и др., но прогноз заболевания неблагоприятный.

*Адренолейкодистрофия* характеризуется сочетанием симптомов аддисоновой болезни (поражение надпочечников и прекращение синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов) и лейкодистрофии. Начинается в возрасте 4–8 лет с появления бронзовой окраски кожи, затем присоединяются деменция, спастический тетрапарез, мозжечковые и экстрапирамидные нарушения, гиперкалиемия. Течение прогрессирующее. Смерть наступает через 6–8 лет. При адекватном лечении и восстановлении электролитного баланса продолжительность жизни увеличивается более чем на 20 лет.

### **12.6.1. Гиперлиппротеинемии**

Важность обмена липидов мембран выявляется при нарушениях их транспорта и локализации на мембране, в результате чего в здоровой клетке на

разных сторонах мембраны образуется четкая асимметрия липидов. В плазматической мембране и в комплексе Гольджи АТФ-зависимая транслоказа (аминофосфолипидтранслоказа) переносит в цитозольный слой мембраны большую часть *глицеролфосфолипидов*, но не переносит *сфинголипиды*. В итоге дифференцированного перемещения липидов *фосфатидилсерин*, *фосфатидилхолин*, *фосфатидилэтаноламин* и *фосфатидилинозит* оказываются на *внутренней* стороне мембраны, а *церамиды* и *сфингозин* — на *внешней*.

При нарушении одного или обоих механизмов транспорта мембранных липидов (*везикулярного*, то есть отпочковывания от мембраны ЭР пузырьков, или *мономернообменного*, то есть процесса непосредственного переноса липидов с поверхности ЭР к митохондриям и пероксисомам с помощью *белков обмена липидов*) развиваются около 20 заболеваний, объединяемых под термином *гиперлипопроотеинемии*. Например, *общая  $\beta$ -болезнь*, *наследственная гиперхиломикронемия*, *болезнь Вольмана* (накопление эфиров холестерина), *семейная гипертриацилглицеринемия*, *гиперлипопроотеинемия*, *акантоцитоз* (отсутствие хиломикронов, липидов низкой и очень низкой плотности — ЛНП, ЛОНП), *семейные гиперальфалипопротеинемия* и *гиперапо- $\beta$ -липопротеинемия*, *дефицит гормонально-высвобождаемой липазы печени*, *семейная гипо- $\beta$ -липопротеинемия*, *болезнь Танжье*, или *болезнь рыбьего глаза* (семейная недостаточность  $\alpha$ -липопротеина).

Подобные нарушения обмена липопротеинов могут не только вызывать развитие заболеваний, но оказываться, напротив, полезными для здоровья. Например, очень редкое состояние — *семейная гипер- $\alpha$ -липопротеинемия* — сопровождается повышением уровня липидов высокой плотности (ЛВП) в крови, что оказывает благотворное влияние на состояние здоровья и продолжительность жизни.

По-видимому, обмен липидов можно фармакологически скорректировать не только для лечения вышеназванных болезней, но и для укрепления здоровья. Для этого нужно лишь на основе бионеорганических механизмов распределения липидов на мембранах клеток найти эффективные методы воздействия на это распределение.

## ■ 12.7. Болезнь Альцхаймера. Обмен Al, Si

Научное определение этой болезни (названной по фамилии впервые описавшего ее немецкого врача) — «разновидность пресенильного слабоумия

(*деменции*), проявляющаяся, наряду с прогрессирующим развитием амнестического слабоумия, афазическими, апраксическими и агностическими расстройствами». Другими словами, это разновидность старческого слабоумия с прогрессирующей утратой памяти, в частности, пространственной (*амнезия*), и корковыми очаговыми расстройствами, в частности, потерей практических навыков (*апраксия*), речи (*афазия*) и нарушением процессов узнавания и понимания значения предметов и явлений (*агнозия*).

Этими признаками болезнь Альцхаймера отличается от сенильной деменции, которая возникает в глубокой старости в результате дегенеративных изменений нейронов с уменьшением числа кортикальных нейронов, отложением *липофусцина*, явлениями нейрофибриллярной дегенерации с образованием сенильных бляшек, обусловленных атеросклерозом сосудов мозга.

В основе заболевания лежит диффузная атрофия преимущественно коры головного мозга. Отличием этой болезни от аналогичных (*болезни Пика* и *хореи Гентингтона*) являются более выраженная очаговость и более раннее начало. В среднем заболевание начинается в 54–56 лет, хотя нередко и после 60–70 лет. Женщины заболевают в 3–8 раз чаще, чем мужчины.

Авторы теории лигандной патологии считают первично-атрофические заболевания мозга следствием длительного кумулятивного воздействия на мозг человека определенных факторов внешней среды. В результате анализа данных по нейрохимическим механизмам обучения и памяти, а также по молекулярно-биологическим представлениям о структуре и функциях рецепторов ЦНС, в частности, циркуляции *Ca*, «рецепторах быстрого реагирования» (*m*-холинорецепторы,  $\alpha$ -адренорецепторы,  $P_1$ -пуринорецепторы и др.), механизмам внутриклеточной передачи внешних сигналов, Гладких и Сернов (2002) приходят к следующим выводам:

1. Ведущую роль в процессе обучения и закрепления приобретенных навыков на молекулярном уровне играют *m*-холинорецепторы. Остальные медиаторные системы модулируют действие ацетилхолина;
2. Действие ацетилхолина и других медиаторов осуществляется в основном путем активации мембранных ферментов *гуанилатциклазы* и *аденилатциклазы* с последующим синтезом циклических нуклеотидов и активацией *протеинкиназ*;
3. Эти ферменты играют центральную роль в процессе нейромедиации (в активных центрах находятся ионы *Mg*);
4. Обратимая блокада этих процессов приводит к развитию в ЦНС разнообразных патологических процессов (*интоксикационные амнезии* и *психозы*);

5. Необратимая блокада этих процессов приводит к гибели (*атрофии*) клеток.

Поскольку в мозгу людей, умерших от болезни Альцхаймера, обнаружено очень высокое содержание  $Al^{3+}$ , авторы считают этот факт ключевым для понимания механизма возникновения и патогенеза симптомокомплекса болезни (*прогрессирующее снижение памяти → глубокая деменция → смерть*). Физико-химические свойства  $Al$  позволяют считать его *блокатором метаболизма фосфорсодержащих соединений*. Энергетику тканевого метаболизма можно оценить по соотношению АТФ/АДФ. Это соотношение определяет цепочкой равновесия:  $AT\Phi \leftrightarrow AD\Phi + P \leftrightarrow AM\Phi + 2P$ .

Если в клетке активно проходят реакции  $Al + PO_4^{3-} \leftrightarrow AlPO_4$ , равновесие АТФ/АДФ смещается вправо, что приводит к снижению уровня АТФ и тяжелым нарушениям тканевого обмена. Активное изучение эффектов воздействия  $Al$  на метаболизм, начатое в 1980-х годах, привело к выводу, что органом-мишенью для ионов металла является ЦНС. Кроме гипогликемии и нарушений обмена фосфора, отмечены нарушения холинэргической передачи нервных импульсов. Помимо функциональных нарушений, хроническое воздействие  $Al^{3+}$  вызывает морфологические повреждения нейронов и нервных волокон в мозге.

Уже из простого сопоставления свойств основного рабочего иона мозга  $Mg^{2+}$  с  $Al^{3+}$  видно, что последний обладает лучшей проникаемостью и мощнее взаимодействует с лигандами. Ионные радиусы составляют, соответственно, 78 и 57 пм, а эффективный заряд ядра — 2,85 и 3,5 эВ. Ион  $Al^{3+}$  меньше, и поэтому проникает через клеточную мембрану легче, а больший заряд ядра позволяет ему образовывать комплексы с более высокими  $K_{уст}$ . В соответствии с законом замещения,  $Al^{3+}$  вытесняет  $Mg^{2+}$  из молекул специализированных белков, что приводит к образованию более прочных хелатных комплексов и тем самым — к блокаде активных центров.

Особенностью этой пары элементов является то, что каждый из них оказывается единственным конкурентом другого при связывании с активными центрами ферментов. Их конкуренцию предопределяет близость строения атомов  $Mg$  и  $Al$ . У ионов других металлов для такой конкуренции существуют препятствия в виде разного строения электронной оболочки, размеров, способности к образованию более прочных комплексов ( $Mg$  не образует хелатных комплексов). Поскольку ни ионы  $Al^{3+}$ , ни их заряженные комплексы не преодолевают гематоэнцефалический барьер, повреждающее действие  $Al$  может быть реализовано только при взаимодействии с мембранными  $Mg$ -зависимыми ферментами (*Na/K-АТФазой, аденилат- и гуанилатциклазами*).

$Al^{3+}$  поступает в организм человека в незначительных количествах и всасывается слабо. Поэтому его накопление в головном мозге до критических концентраций продолжается десятилетиями. Замещение им  $Mg^{2+}$  в активных центрах указанных ферментов приводит к постепенной остановке фундаментальных процессов жизнедеятельности нейронов. Нарушается передача информации, то есть формирование условных связей при обучении и формировании памяти. Поскольку нейроны, в отличие от клеток других тканей, восстанавливаются очень медленно, нервная система оказывается для действия  $Al$  наиболее уязвимой.

Вероятно, этот процесс вначале компенсируется образованием дополнительных межнейронных связей. Однако на некотором этапе эти компенсаторные механизмы исчерпываются, и после преодоления фракционного порога происходит быстрое развитие патологического процесса со снижением памяти и развитием глубокой деменции. Механизм процесса сходен с механизмом нестационарной цепной реакции. Скорость развития первичных проявлений зависит от генетической предрасположенности, питания, экологических факторов, длительности приема лекарственных препаратов, которые могут переносить  $Al^{3+}$ , а также от хронических заболеваний легких или курения — поскольку в легких  $Al$  депонируется.

Первичные атрофические заболевания ЦНС клинически протекают по-разному в зависимости от топографии поражения отделов мозга. Анализ содержания металла в различных отделах мозга при болезни Альцхаймера показал повышение содержания  $Al$  в височной доле почти в 2 раза, а в затылочной доле — в 1,4 раза по сравнению со здоровыми людьми (McDermott et al., 1979). Примерно то же имеет место при предраке и раке простаты.

Соединения  $Al$  могут проникать через гематоэнцефалический барьер через *сосудистое сплетение*, расположенное в нижних (височных) рогах боковых желудочков мозга, при уровне артериального давления выше 170 мм рт.ст. Давление, превышающее пороговое, растягивает в сосудистом сплетении плотные межклеточные контакты, и сплетение становится проницаемым не только для низкомолекулярных растворимых комплексных соединений металлов, но даже для макромолекул альбумина. Следовательно, *патофизиологическим условием развития первично-атрофических заболеваний мозга является гипертоническая болезнь* (рис. 110).

Поскольку  $Al$  не образует комплексов с альбуминами, в составе этого белка он проникать в мозг не может. Наиболее прочные комплексы  $Al$  образует с АТФ, чем и объясняется описанный выше молекулярный механизм повреждения ЦНС путем блокирования  $Mg$ -содержащих ферментов. Среди

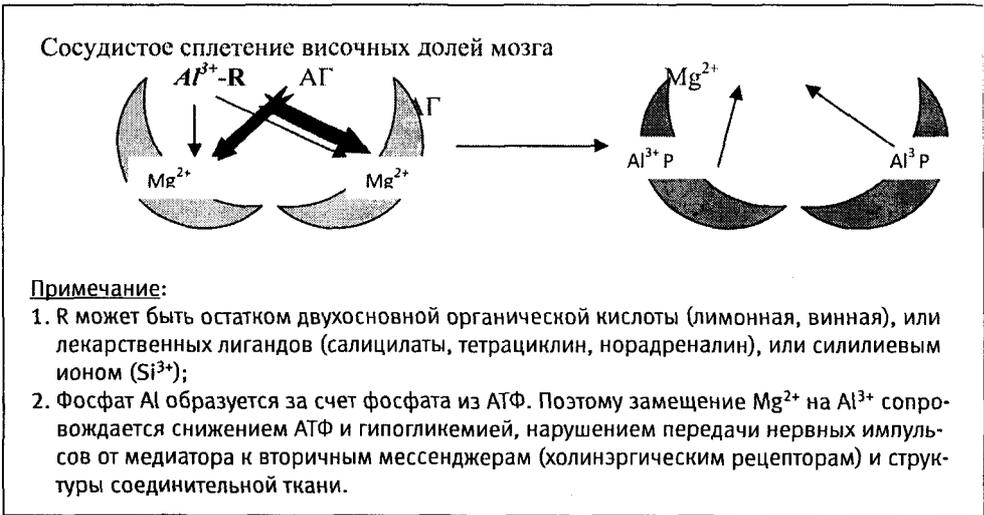


Рис. 110. Предполагаемый механизм развития болезни Альцгеймера

веществ, способствующих проникновению *Al* через мембранный барьер, следует упомянуть также *Si*-содержащие кислоты, а также алюмосиликаты, содержащие силилиевый катион  $Si^{3+}$  и ион  $(AlO_4)^{5-}$ .

Понятно, что величина артериального давления, нарушающего барьерную функцию сосудистого сплетения, индивидуальна и зависит от состояния соединительной ткани, прочности и плотности сети коллагенов и эластина. Постепенное накопление *Al* в височных долях мозга и замещение *Mg* в активных центрах ферментов с возрастом нарушает передачу информации от медиатора к вторичным мессенджерам. Клинически это выражается развитием прогрессирующей деменции.

На основании изложенной гипотезы можно предложить несколько способов лечения болезни Альцгеймера. Например, найти или синтезировать специфические лиганды для образования комплексов с *Al*, имеющие высокие  $K_{уст}$  и обеспечивающие его изъятие из заблокированных ферментов и комплексов *Al*-АТФ, обеспечить перенос этих лигандов через мембраны с помощью специальных переносчиков, например, иона фосфора. Этот путь переноса препаратов очень сложный, поскольку требуется преодолевать гематоэнцефалический барьер. Другой способ — повысить в височных долях мозга уровень *Mg*. Теоретически это возможно, но требует серьезных исследований на современном техническом уровне.

По-видимому, механизм возникновения и развития болезни Альцгеймера не исчерпывается вышеописанными данными. Предполагают также участие

в этих процессах прионов. Однако детали этого возможного участия пока неизвестны.

## 12.8. Рассеянный склероз (РС)

Sclerosis disseminata (то же: склероз множественный, болезнь Шарко-Вюльпиана) — хроническая прогрессирующая болезнь нервной системы, как предполагают, вирусной этиологии, характеризующаяся возникновением рассеянных очагов *демиелинизации* с образованием склеротических бляшек преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, с *интермиттирующим* (прерывистым) течением и локальными поражениями, например, двигательными, нарушениями функций тазовых органов, координации движений, зрения, психическими расстройствами.

По последним представлениям, РС является многофакторным заболеванием. В его этиопатогенезе участвуют не только генетически детерминированные нарушения метаболизма и персистирующая в нервной системе инфекция (вирус кори), но и экологические факторы, в частности, повышение содержания микроэлементов в воде, почве, растениях и продуктах питания. По-видимому, именно этим определяется неравномерное распространение РС среди населения планеты. В Северной Европе и Северной Америке РС встречается часто (30–60 случаев на 100 000 человек). В России РС чаще всего наблюдается в Северо-Западных регионах. В окружающей среде здесь наблюдается относительный недостаток *Ca, P, Co, Cu, I, Se, Mo, B, Zn*.

Было показано, что в цельной крови и плазме больных РС, *боковым амиотрофическим склерозом* (БАС) и *эссенциальным тремором* (ЭТ) в нормальных количествах содержатся почти все элементы, кроме *K, Zn, Cu*. Неспецифические изменения концентрации *K*, а именно, снижение в цельной крови и повышение в плазме, сопровождаются нарушением проницаемости внешних мембран клеток. Обычно эти мембраны для  $K^+$  непроницаемы. Поскольку система активного обмена ионов щелочных металлов (*K/Na-обменивающая АТФ-аза*) локализована на внутренней мембране клеток, эти изменения свидетельствуют о нарушении в системе электролитного гомеостаза, которая обеспечивает мембранный потенциал ( $\Psi$ ) нервной клетки (он зависит от наличия *Na* и *K*) и проведение нервного импульса. Подобные изменения содержания ионов щелочных металлов характерны для всех неврологических заболеваний, и неспецифичны для РС. Гиперкалиемию отмечают при ряде неврологических нарушений, например, при парестезиях и параличах.

Содержание *Zn* в крови при РС повышается, а в плазме — снижается по сравнению с нормой, причем в фазе обострения болезни эти изменения заметнее. С возрастом или с давностью болезни корреляции нет. Известно, что *Zn* является «главным неорганическим гормоном». Он обеспечивает действие многих ферментов, в частности, *карбоангидразы, карбопептидазы, ансериназы, енолазы, супероксиддисмутазы*. В эритроцитах высока активность карбоангидразы, причем она коррелирует с содержанием в них *Zn*. Поэтому при ряде патологических состояний (гипоксия, гипохромная анемия) *Zn* переходит из плазмы в эритроциты, увеличивая содержание и активность карбоангидразы, и тем самым стимулируя быстрое связывание и выведение  $CO_2$ . В процессе тканевого дыхания карбоангидраза и *Zn* играют большую роль, сравнимую с ролью гемоглобина и *Fe*.

При различных воспалительных процессах, например, при ревматоидном артрите и инфаркте миокарда, *Zn* также перераспределяется из плазмы в форменные элементы. При этом увеличивается активность карбоангидразы и супероксиддисмутазы, то есть подавляются свободнорадикальные процессы в клетке.

Снижение концентрации *Cu* в крови, достоверно показанное при РС, непосредственно связано с процессами демиелинизации. Недостаток этого металла сопровождается снижением активности *цитохромоксидаз* и нарушением деятельности *дыхательной цепи* (ДЦ) в целом, а следовательно — развитием *энергетической недостаточности* в нервной системе, органах кровообращения, коже, слизистых оболочках, костном мозге, железах внутренней секреции.

Аналогично на разные звенья ДЦ действует ряд моно-, би- и полидентантных лигандов. Среди них — *морфин, сульфамидные препараты, местно-анестезирующие средства, антигистаминные препараты, наркотические препараты, анальгетики, акрихин, хлортетрациклин, аминазин, этиленамины, оксинафтохиноны, метадон*. Механизм действия всех этих веществ простой — они образуют координационные соединения с ионами переходных металлов, находящихся в активных центрах ферментов ДЦ.

В организме человека и животных синтез миелина происходит в *олигодендроглии*. От состояния ферментов ДЦ *митохондрий* олигодендроглии зависит процесс синтеза миелина и его нарушение — демиелинизация. К нарушениям в ДЦ чаще всего приводит снижение содержания элементов ДЦ — *субстратов, ферментов,  $O_2$* , хотя не каждое такое снижение вызывает патологию.

Следует дополнить вышеизложенное данными о генетической предрасположенности к РС. При обследовании нескольких десятков больных выяснено,

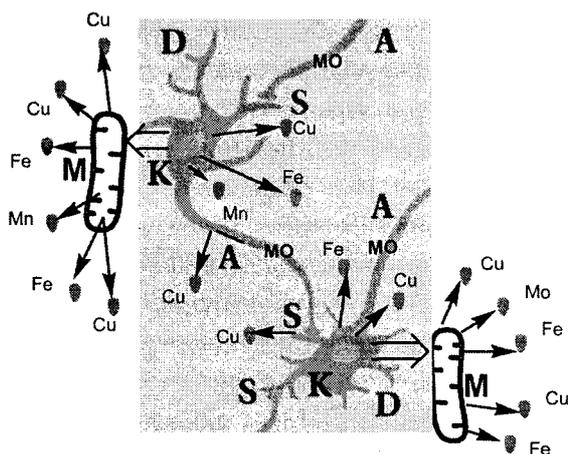
что среди больных с более тяжелым течением РС чаще (3:1), чем при более доброкачественном ремитирующем течении (2:1), наблюдался медленный тип ацетилирования с помощью *N*-ацетилтрансферазы (*N-AT*). *N-AT* локализуется в системе мононуклеарных фагоцитов, поэтому в развитии рассеянного склероза может играть роль патология этой системы. *Медленный тип ацетилирования* можно считать одним из ряда генетически детерминированных факторов, предрасполагающих к развитию этого заболевания (Гладких, Сернов, 2002).

Нарушения в ЦТК прежде всего проявляются недостатком *субстрата* для ДЦ. Например, при гипогликемии, когда недостаток глюкозы снижает биологическое окисление в мозге, возможны потеря сознания и судороги церебрального генеза. Нарушения в ДЦ, связанные с недостатком *никотинамидных* или *флавиновых ферментов*, яснее всего выражены при авитаминозах или гиповитаминозах РР и В<sub>2</sub>.

Субстраты *N-AT* (например, глюкозамин и галактозамин, которые участвуют в синтезе гликопротеинов, входя в состав главного полисахарида хрящей хондроитинсульфата) могут, подобно аминазину, блокировать активность *цитохромоксидазы*. Этими свойствами обладают также вышеперечисленные лекарственные препараты. Дефицит *цитохромов* и *цитохромоксидазы* может быть обусловлен нарушениями биосинтеза апофермента. При неполноценном питании — недостатке белковой пищи, например, при дефиците триптофана — нарушается биологическое окисление, что приводит к демиелинизации и разрушению соединительной ткани.

С точки зрения концепции лигандной патологии, при рассеянном склерозе в организме накапливается избыток *патогенных лигандов* — *субстратов N-AT*. Они нарушают процессы биосинтеза и катаболизма миелина. Патологический процесс, по-видимому, можно представить следующим образом. Инфекция (*персистирующий* = «постоянно возобновляемый» вирус) приводит к образованию в организме больного каких-то низкомолекулярных лигандов (возможно, *алифатических нитрилов*), которые в клетках олигодендроглии блокируют различные участки ДЦ митохондрий, невыясненным образом вызывая нарушения в цикле Кребса (рис. 111).

При лечении РС заместительной терапией — витаминами РР, В<sub>2</sub> и солями *Cu<sup>2+</sup>* — эффект выражен слабо, и существует риск токсического действия иона *Cu<sup>2+</sup>*. Положительный эффект наблюдается только при использовании *комплексных соединений* (КС) указанных витаминов с *Cu<sup>2+</sup>*, а также *Cu*-триптофаната. Эти КС малотоксичны, хорошо растворяются в липидах, то есть быстро проникают через мембраны и, главное, идеальным образом

**Примечание:**

1. К – тело нейрона, А – аксон, D – дендрит, S – синапс, М – митохондрия, МО – миелиновая оболочка;
2. Капли – низкомолекулярные лиганды, синтезируемые персистирующим вирусом и вымывающие переходные металлы из митохондрий олигодендроглии. Нарушение ДЦ в органеллах вызывает прекращение синтеза миелина и слом гематоэнцефалического барьера.

Рис. 111. Предполагаемый механизм развития рассеянного склероза

переносят основные компоненты ферментов ДЦ в очаги поражения. Кроме того, они хелатируют патогенные лиганды, образовавшиеся в организме или доставленные в него в виде лекарственных препаратов. Образующиеся хелаты являются растворимыми нетоксичными комплексами. В результате основные функции ДЦ митохондрий олигодендроглии и энергетическое обеспечение биосинтетических процессов в цепи синтеза миелина восстанавливаются.

## 12.9. Саркоидоз и легочные микроэлементозы

Саркоидоз (sarcoidosis; греч. *sarx, sarkos* = мясо, плоть + *eidosis* = вид + *-psis*; синонимы: болезнь Бенье-Бека-Шаумана, доброкачественный лимфогранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз и др.) — системное заболевание из группы гранулематозов. Характеризуется развитием в различных органах продуктивного воспаления с образованием эпителиоидно-клеточных гранулём, вызывающих дистрофию и некроз окружающих тканей,

и часто завершающегося фиброзом. Саркоидоз проявляется интерстициальным воспалением и фиброзом (*фиброзирующий альвеолит*) с образованием гранулём, напоминающих туберкулёзные, но без казеозного некроза.

Заболевание редкое (в России — до 10 случаев на 100 000 человек населения). Этиология не установлена. В качестве предполагаемых причин развития саркоидоза рассматривают многие инфекционные и неинфекционные факторы. Патогенез болезни связан с усиленным клеточным иммунным ответом на воздействие собственных или экзогенных антигенов (Мартынов с соавт., 2001, 2002).

Первоначально причиной болезни считали инфекцию, в частности, микобактерией туберкулеза, хламидиями, боррелиями и латентными вирусами. В настоящее время их этиологическая роль подвергается сомнению. Почти в 90% случаев саркоидные поражения локализуются в *легких* (bronхах), хотя возможно поражение также и других органов (сердца, почек, печени и селезенки, глаз, кожи, костей, различных отделов ЖКТ, слюнных желез, внегрудных лимфатических желез). Саркоидоз нервной системы обычно проявляется *невритами* периферических и/или черепно-мозговых нервов. Весьма редко наблюдаются саркоидный *менингит* с множественным поражением черепно-мозговых нервов и *менингоэнцефалит*, которые отличаются тяжелым течением с возможным смертельным исходом. Саркоидоз легких может проявляться *фиброзирующим альвеолитом*, который характеризуется прогрессирующим пневмофиброзом с развитием *дыхательной недостаточности, гипертензии малого круга кровообращения и легочного сердца*, а также *гиперкальциемией*, вызванной деятельностью активированных макрофагов.

Маркером активности болезни является повышенное содержание в выдыхаемом воздухе *NO*. Он образуется в клетках эндотелия сосудов, макрофагах, тромбоцитах и нейтрофильных лейкоцитах из аргинина, который дезаминируется до цитруллина ферментным комплексом *Ca-независимой кальмодулин-содержащей NO-синтазы*. Активация комплекса в данном случае индуцируется эндотоксинами в условиях *гипоксии*.

Образовавшиеся цитокины, в частности, фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкины, стимулируют длительную и активную выработку *NO*. Вначале *NO* оказывает выраженное положительное действие, подавляя иммунную систему, высвобождение гормонов, клеточную секрецию и деление клеток. *NO* является естественным сосудорасширяющим средством (*вазодилатором*), а также *медиатором* межклеточных взаимодействий в костях, мозге, эндотелии, в-клетках поджелудочной железы и периферических нервах.

Избыток  $NO$  токсичен для нейронов, вызываемая им стимуляция *гуанилатциклазы* может значительно нарушать передачу сигнала и вызывать коллапс, а по механизму обратных связей ингибировать межклеточные взаимодействия. Поэтому избыточное производство этого газа необходимо *подавлять*.

Гранулёматозные изменения в легких, напоминающие саркоидоз, развиваются также при вдыхании металлической пыли или дыма. Например, пыль  $Al, V, Be, Co, Cu, Au, Ti, Zr$  и *лантаноидов* вызывает образование гранулём. На рис. 112 показан предполагаемый механизм развития пневмосклероза, сходного с саркоидозом (Деньгин с соавт., 2005).

В крови больных саркоидозом отмечено повышение содержания  $Li, W, Mo, Al$ , преимущественно в виде синергических сочетаний  $Li - Ca, W - Co$ . Если при саркоидозе развивается гипоксическая плетора, то в случае пневмосклероза можно предположить нарушение МЛГ, то есть развитие *полимикроэлементоза*.

Повышенное содержание  $Co$  и  $Mo$  в присутствии  $W$  и  $Al$  приводит, в соответствии с законом замещения, к снижению активности  $Fe$ - и  $Cu$ -содержа-



Рис. 112. Предполагаемый механизм патогенеза пневмосклероза

щих ферментов, в первую очередь ферментов *антиокислительной системы* (АОС). Свободные радикалы (*супероксид, перекись водорода, гидроксид-радикал*), в избытке содержащиеся в богатой кислородом легочной ткани, и не удаляемые АОС, вызывают перекисное окисление липидов, липопротеинов и других биосубстратов, стимулируя выработку фактора некроза опухолей (ФНО- $\beta$ ). Результатом становится *некроз* пораженной ткани. Подробнее механизмы действия АОС рассмотрены выше, в разделе «апоптоз».

Кроме того, в очаге некроза свободные радикалы стимулируют выработку других *цитокинов*, запускающих воспалительную реакцию. В интерстиции легких она может привести либо к устранению повреждающего фактора и разрешению воспаления, например, при инфекционных пневмониях (*саногенная реакция*), либо к персистированию воспаления с развитием *фиброза*.

При этом в ткани легких при активном участии макрофагов легко образуются гранулёмы, то есть скопления этих клеток. На фоне усиленной выработки факторов роста — ИФР) и *фагоцитов* (ФРФ) — фагоциты поглощают часть инородных молекул микроэлементов (МЭ) и элиминируют их через бронхи с мокротой или через кровь в мочу. Такой механизм детоксикации позволяет легко выявить аэрогенные МЭ, попавшие в организм.

Примечание: Помимо указанных факторов роста, сходную аббревиатуру (*ИФР-1*) имеет инсулиноподобный фактор роста = *соматомедин С*, эндокринный посредник соматотропного гормона СТГ.

В свою очередь, интоксикация *Mo* активирует *ксантиноксидазу*, что клинически проявляется эпидемической молибденовой подагрой. Процесс сопровождается повышением содержания мочевой кислоты и *Mo* в сыворотке крови, полиартралгиями, образованием уратных камней в почках. Развитию подагры способствует также обусловленная поражением легких тканевая гипоксия, стимулирующая в тканях катаболизм, вызывающий гиперурикемию.

Интоксикация *Al* клинически проявляется *бронхитами* и *пневмонитом* (*алюминозом*), то есть микроэлементозом с аутоиммунными проявлениями.

## 12.10. Болезни, вызванные нарушением синтеза компонентов клеток

Наиболее известные болезни такого рода приведены в табл. 100.

Таблица 101

Заболевания, развивающиеся при нарушениях синтеза компонентов клеток

Поврежденные органеллы	Заболевание	Молекулярный дефект	Морфологические изменения	Клинические проявления
Митохондрия	Митохондриальная цитопатия	Дефект <i>окислительного фосфорилирования</i>	Увеличение размеров и числа митохондрий в мышцах	Высокий общий уровень метаболизма без гипертиреоза
Микротрубочка	Синдром Картагенера	Отсутствие <i>динеина</i> в ресничках и жгутиках	Отсутствие плечей в двойных микротрубочках. Неподвижность ресничек и жгутиков	Мужское бесплодие и хронические инфекции дыхательных путей
	Мышиный (Аcomys) диабет	Уменьшение количества количества <i>тубулина</i> в панкреатических $\beta$ -клетках	Уменьшение количества микротрубочек в $\beta$ -клетках	Сахарный диабет
Лизосома	Метахроматическая лейкоцисторфия	Недостаток <i>сульфатазы</i> в лизосомах	Накопление церсбродидов в тканях	Двигательные и психические нарушения
	Болезнь Гурлера	Недостаток <i><math>\alpha</math>-L-идурунидазы</i> в лизосомах	Накопление дерматансульфата в тканях	Задержка роста и умственного развития
Секреторная гранула	Проинсулиновый диабет	Дефект <i>проинсулин-расщепляющего фермента</i>	Нет	Высокая концентрация проинсулина в крови (сахарный диабет)
Комплекс Гольджи	I – клеточная болезнь	Дефицит <i>фосфотрансферазы</i>	Накопление включений в фибробластах	Задержка психомоторного развития, изменения в костях

### 12.10.1. Болезни нарушения внутриклеточного транспорта белков

Эти болезни можно также называть *ферментопатиями*. Синтезированные в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) белки и липиды перемещаются внутри клетки главным образом в виде *транспортных пузырьков*. Дефекты в системе внутриклеточного распределения становятся причиной многих заболеваний человека. Заболевания, вызванные нарушением сигналов внутриклеточного транспорта, представлены в табл. 101.

Известны основные принципы формирования пузырьков:

Таблица 101

Заболевания, развивающиеся при нарушениях внутриклеточного транспорта белков

Заболевание	Пораженные белки	Судьба белка
<i>Врожденная недостаточность сахароизомалятозы</i>	Сахароизомалятоза	ЭР, комплекс Гольджи, базолатеральная поверхность клеточных мембран
<i>Муковисцидоз</i>	Муковисцидозный трансмембранный регулятор (МТР)	Разрушается в ЭР
<i>Семейная гиперхолестеринемия</i>	Рецептор липопротеина низкой плотности (ЛНП)	Класс 2: нарушен выход из ЭР Класс 4: нарушено накопление в okayмленных ямках Класс 5: нарушена рециркуляция после эндоцитоза
<i>Наследственная эмфизема легких</i>	$\alpha$ -антитрипсин	Накапливается и разрушается в ЭР, не секретируется
<i>Болезнь I-клеток</i>	Лизосомные гидролазы	Секретируются
<i>Недостаточность адгезии лейкоцитов</i>	CD18	Не образуется или разрушается $\beta$ -субъединица рецептора, препятствуя образованию другой субъединицы
<i>Синдром Цельвегера</i>	Пероксисомные белки	Пероксисомы вследствие мутации фактора сборки не образуются

- а) синтезированные в ЭР вещества предназначены для частиц (*компартов*) в составе клетки, а не для цитозоля,
- б) основная гидролитическая частица клетки (*лизосома*) получает свои ферменты из различных источников, в том числе в результате *эндоцитоза*,
- в) вещества в составе пузырьков часто содержат *адресную метку*, с помощью которой концентрируются в определенных участках пузырька,
- г) находящиеся в пузырьках белки и липиды изменяются присутствующими в них *ферментами*,
- д) основным местом *гликозилирования* переносимых белков и липидов является *комплекс Гольджи*.

*Недостаточность сахароизомалятозы.* Этот фермент гидролизует (1 $\rightarrow$ 6)-связи  $\alpha$ -декстринов и (1 $\rightarrow$ 2)-связи в молекуле сахарозы. При недостатке фермента нарушаются усвоение сахарозы и расщепление амилопектина, развиваются диарея и метеоризм.

*Муковисцидоз (кистозный фиброз)* развивается вследствие врожденной аномалии трансмембранного регулятора, что нарушает метаболизм незаменимых

жирных кислот — ЖК (*линолевой, линоленовой и арахидоновой*). Из-за нарушения образования и транспорта фосфолипидов изменяется структура митохондриальных мембран, развиваются чешуйчатый дерматит и поражение мочевой системы.

При *семейной гиперхолестеринемии* нарушается рецепторно-опосредованный эндоцитоз, избирательно повышается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Последние представляют собой основной белок плазмы, который транспортирует *холестерин*, необходимый для синтеза клеточных мембран, стероидных гормонов и желчных кислот в печени. Однако если поглощение ЛНП клетками нарушается, ЛНП накапливаются в плазме крови, и в коронарных сосудах образуются атеросклеротические бляшки. Они сужают просвет сосудов, что сопровождается риском развития инфаркта миокарда. Известно три типа дефектов рецептора ЛНП, вызывающих болезнь разной степени тяжести. Гиперхолестеринемия лечат путем прерывания кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот, назначая *холестираминую смолу (квестран)* или хирургическим способом — выключением подвздошной кишки. В обоих случаях блокируется реабсорбция желчных кислот, по принципу обратной связи снимается ингибирование этими кислотами цепи реакций превращения холестерина в печени в желчные кислоты, а содержание холестерина снижается. При этом возрастает количество рецепторов ЛНП в печени, увеличивается их захват и понижается содержание холестерина в плазме крови.

*Врожденная эмфизема легких* возникает при дефекте метаболизма  $\alpha_1$ -*антитрипсина* — *мукопротеинового* фермента, ингибирующего трипсин и другие протеазы, содержащиеся в активном центре серин. Фракция  $\alpha_1$ -*глобулина* белков сыворотки крови состоит в основном из  $\alpha_1$ -антитрипсина. Он является белком острой фазы. Существует, по меньшей мере, 75 наследуемых вариантов этого белка. Когда фермент не секретируется из ЭР, возникает порок развития, при котором паренхима части легкого чрезмерно растягивается, хрящевые элементы бронхов подвергаются аплазии, эластические волокна и гладкие мышцы концевых и дыхательных бронхиол — гипоплазии; развиваются и другие нарушения в структурных единицах легочной ткани. Это по клапанному механизму способствует чрезмерному вздутию соответствующей части легких. Клинически эмфизема проявляется синдромами дыхательной и сердечнососудистой недостаточности разной степени выраженности. Выделяют *декомпенсированную, субкомпенсированную и компенсированную врожденную локализованную эмфизему*. Повышение уровня антитрипсина часто отмечается также при воспалении в ткани печени.

Единственный метод лечения этой болезни — оперативный (удаление пораженной доли легкого). Операция может быть выполнена в любом возрасте. Прогноз зависит главным образом от объема поражения.

### 12.11. Гемохроматоз. Обмен железа

*Гемохроматоз (haemochromatosis; греч. haima кровь + chroma, chromatosis цвет, + -osis; синонимы: первичный идиопатический гемохроматоз, бронзовый диабет, сидерофилия, пигментный цирроз, синдром Труазье-Ано-Шоффара)* — наследственное нарушение обмена Fe. Ионы металла усиленно всасываются в кишечнике и накапливаются в разных тканях и органах, главным образом в печени. Встречается редко, преимущественно у мужчин. Заболевание вызвано дефицитом необходимых лигандов.

Наследуется по рецессивному типу. Первичный биохимический дефект, приводящий к заболеванию, неизвестен. Возникновению болезни способствуют алкоголизм и высокое содержание Fe в пище. Металл, поступающий из кишечника, в избытке накапливается в виде пигмента *гемосидерина* в клетках печени, селезенки, поджелудочной железы, миокарда, кожи (пигментация), оказывает в этих органах цитотоксическое и склеротическое действие. При тяжелом течении болезнь осложняется *циррозом печени* (в 90–95% случаев).

Диагностируют гемохроматоз при содержании Fe, в 5–12 раз превышающем нормальное (4–5 г), обычно у больных старше 30 лет. При этом содержание Fe в плазме крови возрастает до 54–72 мкмоль/л (300–400 мкг/100 мл) при норме 14–32 мкмоль/л (78–178 мкг/100 мл). Ненасыщенная железосвязывающая способность плазмы значительно снижена, но при нагрузке *дефероксамином (десфералом)* резко возрастает выделение Fe с мочой (до более 2 мг/6 ч).

При гемохроматозе поражены большинство органов, а не только печень. Если клинически преобладают признаки поражения какого-либо одного органа (сердца, поджелудочной железы и др.), заболевание приходится дифференцировать с *миокардитом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ревматизмом, сахарным диабетом*.

Бионеорганический механизм развития гемохроматоза сходен с наблюдаемым при болезни Вильсона-Коновалова, но с другим металлом. При гемохроматозе также наблюдаются избыток металла в «свободном» виде и его токсическое действие при недостатке в нормальных цепях обмена. Это влечет

за собой *полимикрoэлементоз*, связанный с нарушением процесса образования соединительной ткани, ингибированием синтеза гема и ферментов антиокислительной системы (АОС). В итоге почти во всех органах накапливаются свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие.

Основа лечения — всемерное ограничение поступления металла в организм (ограничение в диете шоколада, яиц, фасоли, грибов и др.), а также повторные кровопускания и введение комплексона *дефероксамина*, способствующего выведению избытка *Fe*. Вероятно, полезен также *d-пеницилламин*. При отсутствии адекватного лечения продолжительность жизни больных после развития клинических проявлений может снижаться до 4–5 лет.

## 12.12. Гепатиты

*Гепатитами* (*hepatitis*; греч. *hepar, hepat* [os] печень + *-itis* — воспаление) называют воспалительные (очаговые или диффузные) заболевания печени различной этиологии. Их подразделяют примерно на 20 видов (Лекарь, Макарова, 1984): *вирусные* (острый, хронический и цирроз), *алкогольные* (стеатоз, острый и хронический, цирроз), *лекарственные, аутоиммунные, опухолевые*, а также *изменения* ткани печени при нарушениях обмена веществ и других заболеваниях. Эти болезни характеризуются дисбалансом металлов в организме. *Хронические гепатиты* подразделяют на несколько форм (табл. 102).

Ведущая роль в патогенезе принадлежит повреждению гепатоцитов в результате действия повреждающего агента (например, вируса или токсина), аутоиммунных процессов, реакций соединительной ткани. В ряде случаев гепатиты обусловлены приемом производных *фенотиазина* и *анаболических стероидов*. Часто развивается внутрипеченочный *холестаз*, при котором нарушается метаболизм желчных кислот и застаивается желчь, может увеличиваться содержание свободного билирубина, что проявляется *желтухой*.

При активном хроническом гепатите в крови в среднем в 2 раза возрастает содержание *γ-глобулинов*, и почти в 5 раз — *аминотрансфераз*. Морфологически развивается воспалительная инфильтрация со значительной примесью плазматических клеток и очаговыми некрозами паренхимы печени.

О содержании металлов в организме при вирусных гепатитах известно немного. Исследование сыворотки больных острым и хроническим гепатитами, а также циррозом показало, что при остром гепатите концентрация *Zn* в крови практически нормальная, а концентрация *Cd* значительно увеличена

Таблица 102

## Международная классификация хронических гепатитов

<b>По этиологии</b>
Вирусный В Вирусный С Вирусный D Аутоиммунный Вирусный неуточненной этиологии (воспалительное заболевание, длящееся 6 мес. и более, вызываемое неидентифицируемым или неизвестным вирусом) Не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный (воспалительное заболевание, длящееся 6 мес. или более, имеющее черты вирусного и/или аутоиммунного, но при котором точно установить этиологический фактор невозможно) Лекарственный Первичный билиарный цирроз Первичный склерозирующий холангит Поражение печени при болезни Вильсона-Коновалова Поражение печени при недостаточности $\alpha_1$ -антитрипсина
<b>По активности (по клинико-лабораторным данным, уровню АЛТ)</b>
<b>По морфологии</b> (гистологические изменения, подтверждающие этиологию и степень активности воспалительного процесса)

**Примечание.** Отсутствие алкогольного гепатита в классификации хронических гепатитов обусловлено тем, что некоторые ученые относят его к алкогольной болезни печени.

Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, поражения печени при болезни Вильсона-Коновалова и недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина включены в понятие «хронический гепатит» в связи со сходством морфологических изменений в печени.

Хронический вирусный гепатит (В, С, D) включает в себя три различающиеся по этиологии, патогенезу, течению и подходам к лечению заболевания. В случае вирусной этиологии должно быть указано наличие или отсутствие репликации вируса. В фазу репликации гепатита В в крови обнаруживают маркеры полного вириона: сывороточные – HbsAg, HBeAg, HBeAg IgM, HBV-ДНК и тканевые – HbsAg, HBcAg, HBV-ДНК. При репликации HCV выявляют HCV-RНК в сыворотке крови, при репликации HDV – HDV-Ag IgM, HDV-RНК.

(с 5,1 до 7,8 ppm). Концентрации *Cu* и *Mn* незначительно снижаются. При хроническом гепатите и циррозе содержание *Cu* и *Zn* в сыворотке уменьшено, соответственно, от 1 ppm у контрольной группы до 0,8 ppm, а *Cd* увеличено до 12,1 ppm. Содержание *Mn* при этом почти не изменяется.

Предполагают несколько возможных причин уменьшения содержания *Zn* в сыворотке при гепатитах:

- 1) Нарушение аппетита и функционирования кишечника и желудка приводит к снижению всасывания *Zn*;
- 2) На фоне инфекции клетки печени под действием LEM (лейкоцит-эндотенный медиатор) усваивают больше *Zn* для синтеза НК, белков и *Zn*-содержащих ферментов;

- 3) Снижение содержания в сыворотке альбумина уменьшает его взаимодействие с *Zn*;
- 4) Диффузия *Zn* из крови ускоряет его выделение с потом и мочой;
- 5) Развитие постгепатитного цирроза затрудняет выделение *Zn* из печени в кровь.

Поскольку на фоне лечения гепатитов и восстановления функции печени концентрация *Zn* в сыворотке повышается, а *Cd*, напротив, снижается до нормального уровня, полагают, что отслеживание содержания этих элементов может позволить оценивать нарушения функции печени и степень контроля течения болезни. *Cd* взаимодействует с окси-, amino- и сульфгидрильными группами белков и подавляет активность *Zn*- и *Cu*-содержащих ферментов. Исходя из того, что *Zn* подавляет токсическое действие *Cd*, соединения *Zn* считают возможным использовать для предотвращения хронизации гепатита (Minhe Lu et al., 1995). Кроме того, при гепатите С содержание  $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$  коррелирует с уровнем РНК вируса в крови.

Учитывая значительное разнообразие гепатитов, обобщить данные о влиянии металлов на процессы метаболизма в печени, их нарушениях и способах фармакологической коррекции сложно. Это делает актуальным дальнейшее изучение этих процессов.

### 12.13. Заключение

1. Описание бионеорганических механизмов приведенных в этой главе болезней неполное, в частности, вследствие недостаточности данных. Однако сходство механизмов развития этих болезней, объясняемое сходством нарушений МЛГ, по нашему мнению, очевидно.

То или иное воздействие на организм — физическое, химическое или биологическое (инфекция, наследственность) — преодолевает иммунную защиту организма, нарушает структуру и функции соединительной ткани, функции мембран (проницаемость), и приводит к поступлению в организм некоторого количества чужеродных лигандов. Это приводит к нарушению МЛГ, изъятию необходимых металлов из состава обычных ферментов и комплексов с белками и НК, нарушению их функций. Согласно законам взаимодействия элементов в метаболизме, в частности, закону замещения и его следствиям, возникают искусственный дефицит эссенциальных элементов, микроэлементоз и вызванное им патологическое состояние. В зависимости от индивидуальных особенностей иммунной системы, экологии

и наследственных факторов болезни проявляются разными патоморфологическими формами.

При построении схем бионеорганических механизмов различных патологий было выявлено **правило фракционного порога**: *превышение фракции «свободного» иона металла выше определенного порога инициирует патологический процесс по механизму цепной реакции* (например, при апоптозе, раке, СКВ, гемохроматозе, болезнях Вильсона и Альцхаймера).

2. Для фармакологической коррекции заболеваний необходимо подобрать конкретному больному препараты, способствующие исправлению исходного нарушения. В настоящее время разработаны подробные схемы лечения многих распространенных болезней. При их применении необходимо учитывать возможные побочные эффекты от долговременного приема лекарственных препаратов с выраженными комплексобразующими свойствами, то есть содержащих электроннодонорные группы. Исходя из конкретного механизма нарушения МЛГ, можно использовать дополнительные препараты — комплексы, содержащие «дефицитный» металл. Например, комплексы металлов с *N*-гликозиламины способны преодолевать гематоклеточный барьер (Калетина, 1988). Хелаты с необходимым активным элементом и с присоединенным арильным липофильным «хвостом» (например, SkQ) позволяют ввести необходимый элемент непосредственно в орган-мишень, что позволяет значительно снизить его дозу и продолжительность экспозиции.

3. Бионеорганический интегральный подход к любым процессам в живой клетке позволяет повысить продуктивность изучения заболеваний. Проблему апоптоза, рака и ряда системных болезней принципиально невозможно решить без учета принципов бионеорганики. Выявление деталей взаимодействия мембран с разными антигенами и наследственными факторами, а также изучение механизмов действия лекарственных препаратов с целью фармакологической коррекции МЛГ — одно из наиболее перспективных направлений исследований в современной медицине.

1) Биосорганика открывает перед медициной новые возможности коренного улучшения диагностики, мониторинга и прогноза заболеваний. Для фармакологической коррекции **металл-лигандного гомеостаза (МЛГ)** необходимо учитывать состав и соотношение МЭ, а также лигандные свойства лекарственных препаратов. В первую очередь речь идет о системных заболеваниях соединительной ткани, раке (и апоптозе), сердечно-сосудистых заболеваниях, болезни Альцхаймера (Альцгеймера).

2) Исследования элементного состава и изменений содержания металлов в биологических жидкостях и тканях при патологиях, в пище и воде показали значение этих данных в первую очередь для **диагностики профессиональных болезней**. Например, *интоксикаций Pb, Hg, Cd, Mn* и др., *пневмокониозов (Si, Be)*, *профессиональной бронхиальной астмы (Cr, Ni)*, *кардиомиопатии (Co, Pb, Ni, Tl* и пр.), *артериальной гипертензии (Pb, Cd* и пр.).

Важны эти данные также:

- в **клинике внутренних болезней** — для дифференциальной диагностики *гепатитов* и причин *цирроза печени* (включая *болезнь Вильсона-Коновалова — Cu, Zn, Fe, гемохроматоз — Fe*, и др.), *анемий* (железодефицитных и других гипохромных анемий, в том числе микроцитарных), для лечения *системных заболеваний соединительной ткани*;
- в **нефрологии** — для дифференциальной диагностики *интерстициальных нефритов*; (*Zn, Li* и др.), для мониторинга при ХПН (*Al, Mn, Pb*);
- в **гастроэнтерологии** — при отравлениях *As* и пр.;
- в **онкологии** и **геронтологии** — при контроле токсичности цитостатической терапии; (*Se, Hg, Pt, Bi, Ca, Se, I, Zn, Cu, Fe, Si* и пр.) и для решения проблемы **апоптоза**;
- в **кардиологии** (*Pb, Co, Ni* и пр.);
- в **педиатрии** (*Cu, Tl, Ti, Te* и пр.);
- в **урологии** (*Zn, Se* и др.);

- в гематологии (*Cu, Fe, Zn* и др.);
  - в стоматологии (*As, Fe, Au, Al, Ni, Co, Cr, Ti*);
  - в фармакологии — для контроля безопасности лекарств и пищевых добавок;
  - в судебной медицине (токсиканты);
  - в психиатрии (*Li, Ce, In, V* и т.д.);
  - в дерматологии — для контроля токсических добавок в кремах и мазях;
  - в эпидемиологии и экологии — при исследовании проб воды, почв, воздуха;
  - в санитарно-гигиенической службе — для контроля качества продуктов и напитков;
  - в токсикологической химии — для выявления природы ядов и разработки противоядий.
- 3) Наиболее информативными объектами для исследования элементного состава организма являются *цельная кровь, плазма или сыворотка*; другие объекты (моча, биоптаты, слюна, волосы, фекалии и др.) исследуют при ограниченном числе задач.
- 4) **Представление результатов** в абсолютных величинах и их сравнение с ПДК малоинформативно и сопровождается большими неучитываемыми погрешностями. Более информативно представление результатов относительно содержания репера в анализируемом образце. В этом качестве лучше всего использовать *Ca*.
- 5) В норме **усвоение и обмен элементов** происходят в соответствии с **физико-химическими особенностями** атомов и ионов (их размерами, зарядом, энергией ионизации, свойствами электронов внешних орбиталей и способности к образованию комплексов с ограниченным числом биолигандов). **Распределение металлов в крови** между плазмой и форменными элементами ( $K_p$  П/К) **неравномерное**. Пул элементов клеток крови состоит из нескольких элементов, в том числе *Fe, K, Zn, V*; пул элементов плазмы состоит из таких элементов, как *Ag, Ca, Cu, Li, Na, Mo, Se, Sr, Si*; к пулу элементов крови относятся остальные, распределенные в крови примерно равномерно.  $K_p$  оказались связанными только с радиусом ионов, причем у переходных металлов зависимость прямая, а у щелочных металлов и полуметаллов — обратная.
- 6) **В соответствии с правилами Мертца атомы и ионы всех элементов**, в первую очередь металлов и полуметаллов, в **«свободном» виде токсичны**. Степень токсичности увеличивается по мере возрастания атомного номера и валентности, достигая максимума у элементов 12–14 групп длиннопериодной таблицы ДИ Менделеева.

**Примечание:** Под «свободным» видом элемента понимается неустойчивое соединение иона элемента с простыми неорганическими лигандами в своем окружении.

7) Взаимодействие элементов имеет две особенности: оно подчиняется **закону замещения** и **принципу обратных связей**.

**Закон замещения** характеризует свойство элементов правой части периода таблицы Менделеева *замещать элементы левой части при взаимодействии с одними и теми же лигандами из-за спонтанного образования координационных соединений с большими константами устойчивости.*

**Принцип обратных связей** — основной принцип кибернетики, науки об управлении и связи в природе, который распространяется на все уровни организации. В соответствии с ним проявляется **следствие закона замещения**: *избыток элементов левой части периода вытесняет расположенные справа от них элементы из хелатных соединений* (с ферментами, НК, компонентами мембран), нарушая тем самым нормальные процессы метаболизма. В общем виде — *бесконтрольный избыток какого-либо элемента вызывает дефицит взаимодействующих с ним элементов.*

8) Бионеорганика лежит в основе **теории лигандной патологии**, описывающей МЛГ в живых системах и его нарушения при заболеваниях. Нарушение МЛГ, даже на уровне ниже наноконцентраций, может стать причиной развития побочных эффектов лекарственных средств. На основании имеющихся данных механизмы возникновения и развития патологических состояний теоретически можно представить следующим образом. На первой стадии заболевания всегда изменяются свойства соединительной ткани, оболочек и рецепторов клеток. Инициатором этих изменений являются воздействия разной природы, как внутренние (генетические), так и внешние (вирусы, микробы, грибки, яды, радиация, инсоляция, экологические факторы, избыток тяжелых металлов, лекарственные препараты).

На второй стадии развиваются микроэлементозы, нарушения деятельности генетического аппарата, синтез необычных веществ разной природы (белков, фрагментов НК, полисахаридов и жирных кислот), а также фрагментов оболочек клеток и органелл, аутоиммунные реакции, появление избытка свободных радикалов. На течение этой стадии существенное влияние оказывают присутствующие металлы, степень окисления и размер иона металла (например,  $Fe^{2+}$  или  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{6+}$  или  $Cr^{3+}$ ), спин изотопа ( $^{25}Mg$  или  $^{24}Mg$ ), степень нарушения функций иммунной и сердечнососудистой систем (АГ), почек и печени. При этом физиологическое действие элементов проявляется по-разному.

- 9) При возникновении болезней важнее не общее содержание элементов, а содержание их «свободной» фракции. Оно подчиняется правилу **«фракционного порога»**: *при превышении безопасного порога концентрации элемента в свободной фракции начинаются процессы микроэлементоза*. Механизм первой стадии микроэлементоза сходен с **механизмом цепной реакции** – начальной фазой *неразветвленной* цепной реакции, течение которой зависит как от состояния организма, так и от лечения. Течение заболевания на этой стадии чувствительно к наличию ингибиторов реакции (в том числе лекарственных препаратов) и к их побочным эффектам. Эти процессы могут перейти в *полимикроэлементоз* по механизму, сходному с фазой *разветвленной* цепной реакции. При отсутствии адекватного лечения далее процесс может переходить в *нестационарную фазу*, ведущему к смерти. В случае своевременного ингибирования цепной реакции, лечение приводит к благоприятному прогнозу.
- 10) Подавляющее большинство *лекарственных препаратов* являются **активными лигандами**, которые взаимодействуют с микроэлементами в зависимости от присутствующих в молекуле реакционных группировок. В результате длительного бесконтрольного приёма таких лекарств проявляются побочные эффекты системного характера. Внешне они могут сопровождаться симптомами, сходными с инфекционными заболеваниями, так как продукты жизнедеятельности бактерий, грибков и вирусов обладают свойствами лигандов.
- 11) Большинство существующих представлений о **механизме старения** на молекулярном уровне кладут в основу **свободнорадикальный фактор** повреждений в клетках и трансформации белков. Немаловажное значение придаётся также повреждению свободными радикалами ДНК и накоплению мутаций. Однако во всех теориях старения – энергетической, нейро-эндокринной, иммунной, молекулярно-генетической и свободно-радикальной, а также в смешанных гипотезах – практически не рассматриваются факты о роли микроэлементов МЭ в метаболизме и во всех процессах жизнедеятельности клетки, органа и организма в целом. Поэтому все эти теории и гипотезы, как минимум, неполны, следовательно, неверны. Если принять во внимание иерархию процессов эволюции, в их основе лежат фундаментальные законы взаимодействия элементов между собой и другими молекулами. Вполне логично допустить, что наиболее часто встречавшиеся комбинации образовавшихся комплексов в обмене живых организмов кодировались в НК и наблюдающаяся последовательность генетически обусловленных процессов есть следствие реакций межэлементных

взаимодействий, а не их причиной. Эта проблема требует более развёрнутого обсуждения в будущем.

- 12) **По Гиппократу**, «лечит врач, но излечивает природа». Отсюда следует, что наиболее действенным средством достижения здоровья остается соблюдение общеизвестных правил здорового образа жизни: отказ от курения, употребления наркотиков и крепкого алкоголя, физкультура, полноценный отдых, умеренное питание, благоприятная экология. Населению большинства континентальных стран, в том числе и России, необходимо употреблять в пищу морепродукты и водоросли, желательно не подвергнутые термической обработке. В них содержатся необходимые человеку дефицитные *Se, I* в органических комплексах и другие МЭ, находящиеся в том же соотношении, что и в морской воде и в крови человека. Кроме того, они богаты жирными полиненасыщенными кислотами, незаменимыми аминокислотами и полимерами, которые способны нормализовать МЛГ. Теоретически полезность тех или иных продуктов из различных животных, по-видимому, снижается в следующей последовательности: продукты из млекопитающих < птиц < пресмыкающихся < земноводных < рыб < моллюсков < крабов < насекомых < червей, то есть чем ниже организм находится на эволюционной лестнице, тем полезнее продукты из него для человека. Конечно, если этот организм не содержит ядов.

---

## GENERAL CONCLUSION

---

 Bioinorganics (bioinorganic chemistry) opens up new opportunities before medicine for radical improvement of diagnostics, monitoring and prognosis in treatment of patients. For pharmacological correction of **metal-ligand homeostasis (MLH)** it is necessary to take into account the structure and the ratio of microelements (ME) and to correctly select preparations with given ligand properties. This first of all concerns such diseases is systemic connective tissue, cancer (and apoptosis), cardiovascular diseases, Alzheimer's disease.

2. Studies of the element composition and changes in the content of metals in biological fluids and tissues depending on a pathology, in food and water have demonstrated the importance of these data first of all for **diagnostics of occupational diseases**, (for example, *intoxications* caused by *Pb, Hg, Cd, Mn* etc., *pneumoconiosis (Si, Be)*, *professional bronchial asthma (Cr, Ni)*, *cardiomyopathy (Co, Pb, Ni, Tl* etc.), *arterial hypertension AH (Pb, Cd* etc.).

These data are also important in **treatment of internal diseases** – for differential diagnostics of *hepatitis and cirrhoses*, including *Wilson's disease (Cu, Zn, Fe)* and *haemochromatosis (Fe* etc.), in differential diagnostics of *anemia's* (iron-deficiency and other hypo chromic anemia's, including *microcytar anemia*), for treatment of *systemic diseases of connective tissue*;

In **nephrology** – for differential diagnostics of *interstitial nephrites (Zn, Li* etc.), for monitoring of **CRI** (chronic renal insufficient) patients (*Al, Mn, Pb*);

In **gastroenterology** – *As* and other intoxications;

In **oncology** and **gerontology** – for control of toxicity of cytostatic therapy (*Se, Hg, Pt, Bi, Ca, Se, I, Zn, Cu, Fe* etc.) and for solution of the problem of **apoptosis**;

In **cardiology** (*Pb, Co, Ni* etc.);  
 In **pediatrics** (*Cu, Tl, Ti, Te* etc.);  
 In **urology** (*Zn, Se* etc.);  
 In **hematology** (*Cu, Fe, Zn* etc.);  
 In **stomatology** (*As, Fe, Au, Al, Ni, Co, Cr, Ti*);  
 In **pharmacology** – the control of safety of drugs and food additives;  
 In **forensic medicine** (toxicants);  
 In **psychiatry** (*Li, Ce, In, V* etc.);  
 In **dermatology** – the control of toxic additives in creams and ointments;  
 In **epidemiology and ecology** – for testing water, soils, air;  
 In **sanitary-and-hygienic service** – for quality control of products and drinks,  
 In **toxicological chemistry** – for determining the nature of poisons and creating antidotes.

3. The most informative **objects** for studying the element composition of the organism is *whole blood, plasma* or *serum*; other objects (urine, biopsies, saliva, hair, excrements etc.) can be investigated in a limited number of tasks.

4. **Representation of results** in absolute values and their comparison with maximum allowable concentrations (**MAC**) is not sufficiently informative and also has great errors. More information is provided by the presentation on of results concerning the contents of a reference point in an analyzed sample. *Ca* is best suited as a reference point.

5. Normal **assimilation and exchange of elements** occur in conformity with **physical and chemical characteristics** of atoms and ions (their sizes, charge, energy of ionization, properties of electrons of external orbital's and ability to form complexes with a limited number of bioligands).

**The distribution of metals in blood** between plasma and eritrocytic mass ( $K_d$  P/B, P = plasma, B = whole blood) is **no uniform**. The pool of *elements of blood cells* consists of several elements, including *Fe, K, Zn, V*; the pool of *plasma elements* consists of such elements as *Ag, Ca, Cu, Li, Na, Mo, Se, Sr, Si*; the pool of *blood elements* comprises the rest elements distributed in blood approximately evenly.  $K_d$  appeared to be dependent only on the radius of ions, transition metals having direct dependence and alkali metals and semi-metals having inverse dependence.

6. Atoms and ions of all elements, first of all metals and semi-metals, **are toxic in the «free» state**. The degree of toxicity increases with the atomic number and valence reaching a maximum in elements of groups 12 – 14 of the long-period Mendeleev's table.

Note: the term «free» state of an elements is understood as an unstable complex of the ion of the element with simple inorganic ligands in its surrounding.

7. The interaction of elements has two peculiarities: it agrees with **the law of replacement** and **the principle of feedback**.

**The law of replacement** characterizes the property of the elements of the right part of the period of the Mendeleev's table *to replace the elements of the left part upon interaction with the same ligands because of spontaneous formation of coordination compounds with higher constants of stability*.

**The principle of feedback** is basic in cybernetics, a science about control and relations in nature, and extends to all levels of organization. In conformity with it **the consequence of the law of replacement** is expressed: *an excess of elements of the left part of the period displaces elements to the right of them from biochelate (enzymes, nucleic acids NA and components of membranes), thus disrupting normal metabolism. In a general way – an uncontrolled excess of any element causes a deficiency of elements interacting with it.*

8. Bioinorganic underlies **the theory of ligand pathology** that states the fact of presence of MLH in living systems and its disturbances in diseases. Disturbances of MLH, even at level lower than nanoconcentrations, can cause side-effects of drugs. Etiology of many diseases, including hereditary ones, has similar bioinorganic characteristics associated with MLH disturbances cause of changes in metabolism of connective tissue and in the functioning of cell membranes.

9. The role of not total content of elements but of the "free" fraction in occurrence of diseases has been revealed. It is possible to formulate **«the rule of a fractional threshold»**: *with an excess or reduction of the safe threshold of the concentration of an element in the free fraction the processes of microelementosis begin.* These processes can transform in *polymicroelementosis* by the mechanism similar to **the mechanism of chain reaction** or become normal again in case of timely undertaken measures on restoration of MLH.

10. The overwhelming majority of *drugs* are **active ligands** interacting with microelements depending on the reaction groupings present in a molecule. As a result of long uncontrolled reception of such medicines side-effects of systemic character of the type *polymicroelementosis* are expressed. External manifestations of these effects can be accompanied by symptoms similar to infectious diseases, caused by viruses, microbes or fungi as they affect the human organism by their products of vital activity with the properties of ligands.

11. On the basis of available data it is theoretically possible to imagine the mechanisms of occurrence and development of pathologies in the following way. From the point of view of bioinorganic the overwhelming majority of these mechanisms are similar. The initial stage of a disease is always the alteration of the

properties of connective tissue, cell membranes and receptors. Such an alteration can be initiated by factors of different nature – internal (genetic) and external (viruses, microbes, fungi, poisons, radiation, insolation, ecology, an excess of heavy metals, drugs).

The second stage are microelementosis; disturbances in the functioning of the genetic apparatus; appearance of bioligands as unusual substances (proteins, NA fragments, polysaccharides and fatty acids) and fragments of cell membranes and organelles; autoimmune reactions; an excess of free radicals. At this stage an essential influence is made by metals, the degree of oxidation and the metal ion size (for instance,  $Fe^{2+}$  or  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{6+}$  or  $Cr^{3+}$ ), isotope spin ( $^{25}Mg$  or  $^{24}Mg$ ), the degree of functional disturbances of the immune and cardiovascular systems (AH), kidneys and liver.

The peculiar character of the physiological action of elements is expressed differently. For example, an excess of cuprum leads to Wilson's disease, an excess of aluminum – to Alzheimer's and Parkinson's diseases, an excess of iron – to haemochromatosis, an excess of beryllium – to sarcoidosis, and so on. This stage of a disease is the initial phase of a *nonbranching chain reaction* the course of which depends on the state of the organism and on treatment. The course of a disease at this stage is highly sensitive to reaction inhibitors – drugs – and also to their possible side-effects.

The disease can further pass into the phase of a *branching chain reaction* in the form of polymicroelementosis and, if the fractional threshold is exceeded, into the *no stationary phase*, to death.

Investigation of the bioinorganic mechanisms of different diseases is a promising way to search for complex compounds of metals and ligands able to interact with initiators of chain reactions and to find inhibitors of these reactions.

12. As all fields of science, bioinorganic demands appropriate **equipment and infrastructure**, in particular, precision liquid chromatographs with nanocolumns and mass-spectrometers with a direct reaction system (ICP-MS-DRC) with the limit of detection up to  $10^{-15}$  g. According to the recommendations of the Center for Disease Control and Prevention (CDC) it is allowable in some cases to use atomic absorption spectrophotometry with electro thermal atomization and Zeeman's effect (AA-SP-ETA), with the limit of detection up to  $10^{-9}$  g. It is undesirable to use other methods and devices with lower limits of detection.

13. **According to Hippocrates**, « the doctor treats, but the nature cures». It follows here from that the most effective means to be healthy is a banal observance of the well known rules of the healthy way of life: no smoking, drugs and strong alcohol; physical culture, good rest, moderate eating, good ecology.

For the populations of most continental countries, in particular, Russia, it is necessary to use seafood and seaweeds, possibly not subjected to thermal treatment. They contain deficient *Se, I* in organic complexes and other microelements in the same ratio as in seawater, that is as in human blood serum. Besides, they are rich in fatty polyunsaturated acids, indispensable the amino acids and polymers – bioligands capable to normalize MLH.

Theoretically the usefulness of products, apparently, corresponds to the order: mammals < birds < reptiles < amphibians < fish < mollusks < crabs < insects < worms, that is the lower is the organism on the evolutionary ladder, the more useful are products from it to humans, of course, if the object is not poisonous.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Справочные таблицы

Табл. П.1

Терминология в органической химии (Грандберг, 1974)

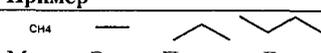
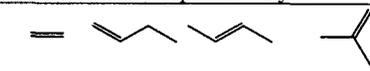
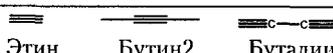
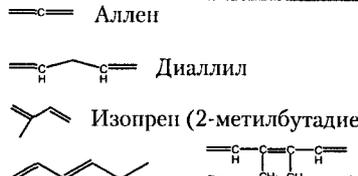
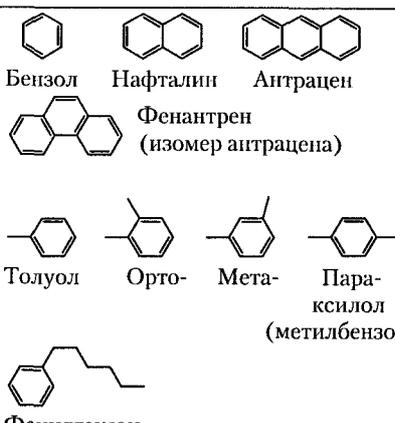
Название	Химическая природа	Пример
Алканы $C_nH_{2n+2}$	Предельные углеводороды (Радикалы – «алкилы»)	 Метан Этан Пропан Бутан
Алкены, олефины $C_nH_{2n}$	Этиленовые углеводороды («непредельные»). Одна двойная связь. Радикалы – «алкенилы»	 Этилен Бутилен1 Бутилен2 Изобутилен
Алкины $C_nH_{2n-2}$	Ацетиленовые углеводороды. Одна тройная связь. Радикалы – «алкинилы»	 Этин Бутин2 Бутадинн (ацетилен) (диметилацетилен)
Диены $C_nH_{2n-2}$	Диеновые углеводороды Две двойные связи I группа – «алленовые» II группа – «диены с изолированными связями» III группа – «1,3-сопряженные диены» Производные изопрена составляют основу эфирных масел растений	 Аллен Диаллил Изопрен (2-метилбутадиен-1,3) Гексадиен 3,4-Дипропилгексатриен-1,3,5
Арены	Ароматические углеводороды (Радикалы – «арилы»). Скелет фенантрена лежит в основе многих природных структур (терпенов, алкалоидов, стероидов и др.)	 Бензол Нафталин Антрацен Фенантрен (изомер антрацена) Толуол Орто- Мета- Пара-ксилол (метилбензол) Фенилгексан

Табл. П.1 (продолжение)

Терминология в органической химии (Грандберг, 1974)

<p><i>Альдегиды и кетоны</i> <math>C_nH_{2n}O</math></p>	<p>Оксосоединения (Названия альдегидов связаны с кислотами, которые образуются при их окислении. Окончание – «-аль». Названия кетонов составляются из названия радикалов и слова «кетон». Окончание «-он»).</p>	<p>Альдегиды Кетоны</p> <p>R и R<sub>1</sub> -алкильные радикалы</p> <p>Пропаналь 2-Метилпропаналь</p> <p>Пентанон-2 Пентанон-3 3-Метил-бутанон-2</p>
<p><i>Амины и аминспирты</i></p>	<p>Производные аммиака, в которых атомы H замещены углеводородными радикалами. Группа – NH<sub>2</sub> в составе первичных аминов – «аминогруппа», Группа =NH во вторичных аминах – «иминогруппа».</p>	<p><math>R-NH_2</math> <math>R_1R_2NH</math> <math>R_1R_2N</math></p> <p>первичный вторичный третичный амины</p>
<p><i>Карбоновые кислоты</i> <math>C_nH_{2n}O_2</math></p>	<p>Соединения с карбоксильной группой –COOH. Окончание названия «-овая кислота».</p>	<p><b>Одноосновные кислоты</b></p> <p>Метановая (муравьиная) Этановая (уксусная) Пропановая (пропионовая)</p> <p><b>Двухосновные кислоты</b></p> <p>Щавелевая Малоновая Янтарная</p>
<p><i>Карбоновые кислоты с другими функциональными группами</i></p>	<p><b>Галогензамещенные.</b> Атом галогена называется в качестве приставки в названии карбоновой кислоты</p> <p><b>Оксикислоты.</b> В молекуле содержится спиртовый гидроксил и карбонильная группа. В названии введен префикс «гидрокси-»</p> <p><b>Оксокислоты.</b> В молекуле имеется карбоксильная и альдегидная (или кетонная группы)</p>	<p>4-хлор-3,4-диметилгексановая кислота</p> <p><math>\alpha</math>-оксипропионовая (молочная) кислота = «2-гидроксипропановая»</p> <p><math>\alpha</math>-оксипропионовая (молочная) кислота = «2-гидроксипропановая»</p> <p>Глиокси-ловая Пировино-градная Ацетоук-сусная</p> <p>Ацетоуксусный эфир</p>
<p><i>Сульфоксиды</i> (Кукушкин, 1997)</p>	<p>Апротонные растворители («сверхрастворители»)</p>	<p>Диметил-сульфоксид Диметил-формамид</p>

Табл. П.2

Суточная потребность организма взрослого человека в микроэлементах (в мг)  
(Смоляр, 1989)

Алюминий	49,1	Олово	2
Бром	0,8	Ртуть	0,02
Ванадий	0,01–0,08	Рубидий	0,35–0,5
Железо	11–18	Свинец	0,35–0,5
Йод	0,1–0,2	Селен	0,05–0,2
Кадмий	0,02	Серебро	0,02–0,09
Кобальт	0,05–0,2	Стронций	1
Кремний	30	Сурьма	0,01–0,02
Марганец	5–7	Теллур	0,5–1
Медь	2–3	Титан	0,5
Медь (при парентеральном питании)	0,3	Фтор	2–3
Молибден	0,1–0,3	Хром	0,05–0,15
Мышьяк	0,01–0,03	Цинк	10–16
Никель	0,1–0,6	Цинк (для кормящих матерей)	25

Табл. П.3

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

#### Эссенциальные микроэлементы

Микроэлемент	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки дефицита микроэлементов	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки избытка микроэлементов
<b>Железо</b>	Гипохромная анемия. Миоглобиндефицитная миокардиопатия. Атрофический ринит. Атрофический глоссит. Дизгевзия и анорексия. Гингивит и хейлит. Наследственная и врожденная сидеропеническая атрофия слизистой оболочки носа, зловонный насморк (озена). Железодефицитная эзофагопатия (5–20% — дисфагия). Синдром Пламмера-Винсона (в 4–16% случаев предрак и рак пищевода). Атрофический гастрит. Миоглобиндефицитная атония скелетных мышц. Койлонихия и другие трофические изменения ногтей.	Наследственный гемохроматоз. Миокардиопатия с гиперэластозом эндокарда (сидероз сердца). Гепатоз с пигментным циррозом. Сидероз и фиброз поджелудочной железы. Бронзовый диабет. Силеномегалия. Гипогенитализм. Вторичный сидероз при талассемии и других заболеваниях. Профессиональный сидероз легких и сидероз глаза. Ятрогенный трансфузионный сидероз. Аллергическая пурпура. Локальная липо-миодистрофия на месте внутримышечных инъекций препаратов железа.
<b>Медь</b>	Наследственные формы гипо- и дискупреоза: болезнь Менкеса (болезнь «курчавых волос» с тяжелым поражением ЦНС); синдром Марфана (аномалии скелета, эластических и коллагеновых волокон, разрыв аневризмы аорты, арахнодактилия и	Неспецифические гиперкупремии при острых и хронических воспалительных заболеваниях, ревматизме, бронхиальной астме, заболеваниях почек, печени, инфаркте миокарда и пекоторых злокачественных новообразованиях. Профессиональный гиперкупреоз

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

	<p>др.). Болезнь Вильсона-Коновалова: размягчения в головном мозге, крупноузловой цирроз печени, гиперкупрурия; синдром Элерса-Данло (наследственная мезенхимная дисплазия, связанная с дефицитом лизилоксидазы). Первичная (идиопатическая) эмфизема легких (?). Медьдефицитные коллагено- и эластопатии (аортопатии, артериопатии, аневризмы, cutis laxa). Медьдефицитные заболевания костного скелета и суставов. Медьдефицитные анемии алиментарного происхождения. Дефицитное состояние при полностью парентеральном питании (анемия).</p>	<p>(медная лихорадка, пневмокониоз). Отравление медьсодержащими препаратами. Гемодиализный гиперкупреоз.</p>
<p><b>Цинк</b></p>	<p>Эндогенный дефицит цинка: врожденные пороки развития плодов и новорожденных (гидроцефалия, микро- и анофтальмия, расщепление неба, искривление позвоночника, пороки сердца и др.). Наследственный энтеропатический акродерматит. Нарушение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции при серповидно-клеточной анемии с цинкурией. Экзогенный дефицит цинка алиментарного происхождения, и, при нарушениях всасывания — болезнь Прасада (тяжелая желездефицитная анемия, карликовость, половое недоразвитие). Идиопатическая гипогевзия и дизосмия. Дерматит, гипогевзия и гипосмия при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после гастрэктомии и др., а также при алкогольном циррозе и других заболеваниях печени. Замедленное заживление ран. Цинкодефицитное атоническое кровотечение у матери, преждевременные роды и врожденные уродства плода. Ятрогенный дефицит цинка при парентеральном питании и</p>	<p>Отравления цинксодержащими соединениями.</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

	длительном лечении цитостатиками, L-пеницилламином и D-гистидином. Снижение активности нуклеозидфосфорилазы — маркера цинкдефицита в организме.	
<b>Марганец</b>	<p>Диабет у человека, нечувствительный к инсулину (эффективен хлорид марганца, что подтверждено экспериментально).</p> <p>Гипохолестеринемия у человека при марганцевой недостаточности.</p> <p>У крупного рогатого скота в природно-хозяйственных условиях манганодифицита наблюдается: отсутствие либидо при нормальной овуляции у коров, снижение оплодотворяемости, повышенная частота аборт и мертворождений, преобладание потомков мужского пола, удлинение сроков стерильности, пониженная упитанность, повышенная смертность новорожденных; выраженные нарушения в опорно-двигательном аппарате, особенно хрящевой ткани коленного сустава вследствие угнетения синтеза гликозаминогликанов; сокращение продолжительности жизни. Атаксия новорожденных (аномальное развитие отолитов). Перозис (соскальзывающее сухожилие) у цыплят.</p>	<p>Манганозы — техногенные микроэлементозы, обусловленные избыточным поступлением Mn в условиях производства.</p> <p>Крайнее выражение профессионального манганоза — синдром паркинсонизма: расстройства двигательной активности (маскообразность лица, дизартрия, нарушение письма, специфичная «петушиная» походка); психические нарушения (эйфория, благодушие, снижение критики к своему состоянию); астеновегетативный синдром с угнетением функции гонад.</p>
<b>Хром</b>	<p>Хромодифицитные состояния у человека характеризуются снижением толерантности к глюкозе, повышением концентрации инсулина в крови, гликозурией, гипергликемией натошак, задержкой роста, повышением концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, увеличением атеросклеротических бляшек в аорте, периферическими невропатиями, нарушением высшей нервной деятельности, снижением оплодотворяющей способности и числа сперматозоидов.</p>	<p>Шестивалентный хром обладает наиболее выраженным общетоксическим, нефротоксическим, гепатотоксическим, мутагенным и канцерогенным действием.</p> <p>Профессиональные хромовые дерматиты, изъязвление слизистой оболочки носа с перфорацией хрящевой носовой перегородки. Хромовый гепатоз.</p>
<b>Селен</b>	<p>Наследственные селенодефицитные ферментопатии (дефицит глутатионпероксидазы эритроцитов и тромбоцитов).</p> <p>Наследственный кистозный фиброз</p>	<p>Встречаются в обогащенных селеном регионах ряда стран: алиментарный селеновый токсикоз (селеноз) с дерматитом, повреждением эмали зубов, анемиями и нервными</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

	<p>поджелудочной железы (муковисцидоз).          Наследственная миотоническая дистрофия.          Алиментарный дефицит селена: эндемическая кардиомиопатия (болезнь Кешапа) в селенодефицитном поясе Китая, в Забайкалье; фактор патогенеза стойких кардиопатий и фактор риска коронарной болезни и инфаркта миокарда в Восточной Финляндии, в ряде штатов США и некоторых районах ФРГ, фактор риска возникновения и повышенной смертности при злокачественных новообразованиях желудка, кишечника, молочной железы, яичников, простаты, легких.          У животных селенодефицит характеризуется: алиментарной мышечной дистрофией (<i>беломышечная болезнь</i> сельскохозяйственных животных), алиментарным гепатозом свиней, экссудативным диатезом домашней птицы, некрозом и фиброзом поджелудочной железы у цыплят, задержкой роста и развития, нарушением репродуктивной функции со специфической дегенерацией сперматозоидов.</p>	<p>расстройствами; селенотоксическая дегенерация печени и увеличение селезенки; типичное поражение ногтей и волос. Профессиональный селеноз (?).          Для многих видов животных характерны проявление селеноза в виде «щелочной болезни», очагового некроза и цирроза печени, а также пороков развития у эмбрионов и плодов.</p>
<p><b>Молибден</b></p>	<p>Молибдендефицит характеризуется снижением активности трех молибденсодержащих ферментов: альдегидоксидазы, ксантиноксидазы и сульфитоксидазы.          При генетическом дефекте ксантиноксидазы и нарушении реабсорбции ксантина в почечных капиллярах возникает ксантинурия, при этом содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и моче резко снижено.</p>	<p>Эпидемическая молибденовая подагра (болезнь Ковальского) встречается в Армении.          Хронический профессиональный молибденоз характеризуется повышением содержания мочевой кислоты и молибдена в сыворотке крови, полиартралгиями, артрозами, гипотонией, анемией и лейкопенией.</p>
<p><b>Йод</b></p>	<p>Гипойодоз — эндемическое увеличение щитовидной железы и эндемический зоб. Длительно протекающий гипойодоз у детей вызывает кретинизм, недоразвитие мозга и костной системы.          Гипотиреоз взрослых — эндемический зоб, микседема.</p>	<p>Профессиональные и ятрогенные интоксикации йодидами.          Йодизм — аллергическая реакция организма на контакт и поступление йодидов.          Йододерма.</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

	<p>Гипотиреоз, возникающий под влиянием гойтерогенных (зобогенных) веществ.</p> <p>Генетические дефекты синтеза тиреоидных гормонов и обмена йода (семейный зоб, врожденный гипотиреоз):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) неспособность железы концентрировать йод;</li> <li>2) нарушение синтеза тиреоидных гормонов в результате дефекта синтеза тиройодпероксидазы;</li> <li>3) неспособность к дейодированию МИТ и ДИТ, вызванная дефектом синтеза специфической дейодазы;</li> <li>4) неспособность синтеза Т<sub>4</sub> из МИТ и ДИТ;</li> <li>5) циркуляция в крови белка, прочно связывающего йод.</li> </ol> <p>Аутоиммунное поражение щитовидной железы — болезнь Хасimoto. У многих животных гипойодоз проявляется эндемическим зобом.</p>	
<b>Кобальт</b>	<p>Недостаточность витамина В<sub>12</sub>.</p> <p>Наследственная пернициозная анемия, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, фуникулярный миелоз.</p> <p>Пернициозная анемия при инвазии широким лентецом.</p> <p>Акобальтоз (энзоотический маразм, кустарниковая болезнь, солевая болезнь, сухотка, болотная болезнь и др.) — эндемическое заболевание, особенно у овец, коз, крупного рогатого скота, характеризуется истощением, недостатком витамина В<sub>12</sub>, анемией, стеатозом печени, остеодистрофией</p>	<p>Профессиональные отравления с поражением органов дыхания, кроветворения, сердечнососудистой и нервной систем, сопровождающиеся аллергическим дерматитом, хроническим бронхитом, пневмонией и пневмосклерозом.</p> <p>Кобальтовая миокардиопатия.</p> <p>Алиментарно-токсическая кобальтовая миокардиодистрофия с декомпенсацией, полицитемией и гиперплазией щитовидной железы («болезнь любителей пива»).</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

Условно эссенциальные микроэлементы

Микро-элемент	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки дефицита микроэлементов	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки избытка микроэлементов
<b>Мышь-як</b>	Мышьякдефицитные состояния у человека не известны.	Арсенозы характеризуются диспепсическими расстройствами, конъюнктивитом, помутнением стекловидного тела и роговицы, изъязвлением носовой перегородки, стоматитом, ларингитом, трахеитом, бронхитом, папулезной и пустулезной сыпью (часто между пальцами), рецидивирующей экземой, атрофическим акродерматитом, симметричным точечным ладонно-подошвенным гиперкератозом и бронзовой гиперпигментацией, ломкостью ногтей, преждевременным поседением и выпадением волос. Неврологические нарушения в виде интеллектуально-мнестических расстройств, депрессии, полиневритов с атрофическим изменением мышц, ретроульбарного неврита, нарушения вкуса и обоняния. Эпидемическое отравление мышьяком, поступающим с питьевой водой и пищей — болезнь «черной стопы» (изменения периферических сосудов по типу облитерирующего эндартериита), бородавчатый кератоз ладоней и подошв, анемия, расстройства сердечной деятельности, периферические невралгии. Возможно развитие рака кожи и легких.
<b>Бор</b>	Признаки дефицита бора зарегистрированы только в эксперименте. Бор действует через паразитовидные железы на обмен кальция, фтора и особенно магния. Бор регулирует активность паратгормона на уровне клеточной мембраны; его отсутствие расстраивает эту регуляцию.	Бороз — острая интоксикация соединениями бора (синдром литейной лихорадки), нейрпатия, некроз и ожирение печени, повреждение почечных канальцев (гематурия). Хронический бороз — заболевание верхних дыхательных путей и легких; пневмокопоз. Борный энтерит — эпидемическое заболевание желудочно-кишечного тракта человека и животных, встречается в Западной Сибири и Алтайском крае (возможно, имеет полимикрoэлементное происхождение).
<b>Бром</b>	У человека признаки дефицита брома не зарегистрированы.	Острое и хроническое отравление бромом (катаральный ринит, бронхит, конъюнктивит, энтерит). Неврологический синдром бромизма (сонливость, атаксия, снижение болевой чувствительности, ослабление слуха, зрения и памяти, делирий с галлюцинациями). Бромодерма — специфическое поражение кожи у лиц с повышенной чувствительностью.

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

		Врожденная бромодерма у грудных детей, матери которых во время беременности принимали бромиды.
<b>Фтор</b>	<p>Врожденный гипофтороз (?). Гипофтороз детей грудного и дошкольного возраста — запаздывание прорезывания зубов и специфическое поражение зубов молочного прикуса кариесом.</p> <p>Гипофтороз у детей школьного возраста — типичное поражение зубов кариесом; нестоматологические проявления почти не изучены.</p> <p>Гипофтороз у взрослых — типичный кариес зубов в эндемических зонах с низким содержанием фтора в питьевой воде.</p> <p>Гипофтороз в старческом возрасте — прогрессирование типичного кариеса зубов, F-зависимый остеопороз скелета, склонность к переломам, особенно у женщин.</p> <p>Гипофтороз беременных (?). Акклиматизационный гипофтороз у приезжих жителей Севера.</p>	<p>Эндемический флюороз зубов.</p> <p>Эндемический флюороз костей скелета, в том числе калечащие его формы в Индии и Китае. Мнелорадикулопатии.</p> <p>Профессиональный флюороз: фторный ринит с носовыми кровотечениями; фторфарингит и фаринголарингит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки; остеосклероз скелета с петрификацией связочного аппарата; субатрофический и атрофический гастрит, фторный гепатоз, фторный гиперпаратиреоз, гипогонадизм, миокардиодистрофия, фторная панкреатопатия (?), ретинопатия (?).</p>
<b>Литий</b>	<p>Признаки недостаточности лития зарегистрированы только у коз и крыс, находившихся в условиях дефицита лития. Они выражались нарушением репродуктивной функции, повышением смертности и частоты выкидышей.</p>	<p>Отравление аэрозолями лития — трахеит, бронхит, межочечная пневмония, пневмосклероз; ожоги кожи и слизистых оболочек.</p> <p>Неврологический синдром при хронической интоксикации (сопливость, головокружение, боль при глотании, тремор, замедление пульса, гиперестезия и гипералгезия кожи).</p>
<b>Никель</b>	<p>Никельдефицитные состояния у человека не зарегистрированы.</p> <p>У животных отмечены задержка роста,</p>	<p>Нарушение подвижности сперматозоидов.</p> <p>Увеличение щитовидной железы. Угнетение активности аденилатциклазы.</p> <p>Профессиональные интоксикации никелем сопровождаются литейной лихорадкой,</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

	<p>повышенная смертность самок и их потомства, снижение уровня гемоглобина, гематокритного числа; паракератозоподобные изменения кожи на вымени лактирующих животных.</p> <p>Нарушение репродуктивной функции у коз, атрофия семенников у козлов.</p>	<p>недомоганием, слабостью, головной болью, головокружением, стеснением в груди, ринитом, носовыми кровотечениями, отеком легких, токсической пневмонией, пневмосклерозом, гепатитом, постнекротическим циррозом; никелевым дерматитом (никелевая чесотка, никелевая экзема); изъязвлением слизистой оболочки носа.</p> <p>Никелевый рак слизистой оболочки носа, его придаточных полостей, бронхогенный рак легких. У животных (овец) отмечена эндемическая катаракта в биогеохимических провинциях, обогащенных никелем.</p>
<b>Кремний</b>	<p>Убедительных данных о дефиците кремния у человека не имеется.</p> <p>Повышенная ломкость ногтей, которые утрачивают нормальную флуоресценцию в УФ.</p> <p>Гипотетические</p>	<p>Общий гиперсиликоз организма при избыточном поступлении кремния, а также при нарушении его экскреции.</p> <p>Локальные формы силикоза: пневмокопиоз (силикоз), нефросиликоз (эндемический кремниевый нефролитиаз), силикокальциноз лимфатических узлов корня легкого, окулосиликоз.</p>
	<p>силикопривные состояния: силикопривный дерматоз с недоразвитием придатков кожи, силикопривная онихопатия, силикопривная коллагенопатия, силикопривная ангиопатия (типа синдрома Марфана?), силикопривная аортопатия (атеросклероз?), силикопривная остеопатия (недоразвитие скелета).</p>	
<b>Ванадий</b>	<p>Ванадийдефицитные состояния у человека не зарегистрированы.</p> <p>Добавки ванадия при анемиях ускоряют процессы регенерации костного мозга у человека и животных.</p> <p>Однако этот эффект неспецифичен.</p> <p>У экспериментальных животных при дефиците ванадия усиливается кариес зубов.</p>	<p>В производственных условиях <math>V_2O_5</math> оказывает выраженное токсическое действие на дыхательную, сердечнососудистую системы, печень и почки.</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

## Токсичные и условно токсичные микроэлементы

Микроэлемент	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки дефицита микроэлемента	Важнейшие заболевания, синдромы и признаки избытка микроэлемента
<b>Алюминий</b>	Алюминийдефицитные состояния у человека не зарегистрированы.	Алюминиевый пневмокониоз в профессиональной патологии. Ятрогенные формы алюминоза: алюминиевая диализная энцефалопатия, алюминиевая остео дистрофия, Al-зависимая микроцитарная анемия, алюминиевый псевдогиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности, миопатический синдром, алюминиевая гастропатия, перитонеальный алюминоз. Алюминоз сердца, вызванный фосфидами алюминия.
<b>Кадмий</b>	Кадмийдефициты у человека не зарегистрированы. Дефицит Cd в эксперименте на козах вызывает задержку роста и полового созревания.	Острое отравление в производственных условиях характеризуется раздражением воздухоносных путей, сильным кашлем, одышкой, болезненностью в грудной клетке при дыхании, тошнотой, рвотой, цианозом, отеком легких, бронхопневмонией. Хронические формы кадмиоза: кадмиевый ринит, кадмиевая нефропатия с типичной протеинурией, кадмиевая остеомаляция (болезнь итай-итай), пейротоксический синдром. Описаны кадмиевая кардиомиопатия, гипертония, развитие эмфиземы легких, поражение печени и кадмиевый рак предстательной железы, но их связь с интоксикацией кадмием требует дополнительных доказательств.
<b>Свинец</b>	Свинцедефицитные состояния (гипосатурнизм) у человека не известны. В эксперименте при дефиците Pb у животных отмечено нарушение обмена железа с развитием признаков железодефицитного состояния. Это состояние корригировалось введением свинца в рацион.	Хроническое свинцовое отравление: микроцитарная анемия, морфологически не отличимая от железодефицитной анемии (ингибирование активности порфириногенсинтазы, появление в крови и моче предшественников гема, характерное повышенное выделение копропорфирина III с мочой). Неврологические расстройства — свинцовая энцефалопатия (заторможенность, беспокойство, раздражительность, головные боли, тремор, галлюцинации, потеря памяти). Периферическая свинцовая невропатия связана с нарушением проводимости по нервам. Свинцовая нефропатия (аминоацидурия, гипофосфатемия с относительной гиперфосфатурией, а также гликозурией) сопро-

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

		<p>вождастся медленным сморщиванием почки. Колики — ранний симптом отравления свинцом. Свинцовая кардиомиопатия. Канцерогенность свинца для человека не установлена.</p>
<b>Ртуть</b>	Ртутьдефицитные состояния (гипомеркуриализм) у человека не известны.	<p>Острые ингаляционные отравления <i>Hg</i> характеризуются признаками острого, нередко язвенного, бронхита, бронхиолита, пневмонии. Отравления ртутью при ее поступлении с пищей: язвенно-некротический гастроэнтерит, некротический нефроз.</p> <p>При хроническом отравлении развиваются астеновегетативный синдром, тремор, психические нарушения, эретизм, лабильный пульс, тахикардия, гингивит, изменения клеточного состава крови, протеинурия.</p> <p>При хроническом отравлении органическими соединениями ртути развиваются болезнь Минамото, энцефалопатия, мозжечковая атаксия, нарушение зрения и слуха, парестезии.</p> <p>Врожденный меркуриализм (микроцефалия с гипопластическими и диспластическими изменениями ЦНС) в результате трансплacentарного поступления метилртути от матери, подвергавшейся хронической интоксикации.</p>
<b>Бериллий</b>	Бериллийдефицитные состояния (гипобериллиоз) у человека не известны.	<p>Острые профессиональные отравления <i>Be</i>: симптомы лихорадки, раздражение дыхательных путей, конъюнктивиты, острый бронхит и бронхиолит, бронхоспазм.</p> <p>Хроническое отравление характеризуется хроническим бронхитом, бронхоэктазами, «химическими пневмониями», пневмосклерозом.</p> <p>Бериллиоз — особая форма профессиональной патологии, вызываемой нерастворимыми (малорастворимыми) соединениями. Это — хронический гранулематозный пролиферативный воспалительный процесс (бериллиоз легких, бериллиоз кожи).</p>
<b>Барий</b>	Барийдефицитные состояния (гипобаритозы) у человека не известны.	<p>Баритозы — вызываемые интоксикацией барием и его солями.</p> <p>Острый баритоз характеризуется обильным слюноотделением, жжением во рту и пищеводе, болями в животе, тошнотой, рвотой, поносом, повышением артериального давления, судорогами (возможны параличи), цианозом, «холодным» потом, расстройствами походки и речи, одышкой, нарушением зрения. Смерть в 1-е сутки.</p> <p>Хронический баритоз характеризуется резкой</p>

Табл. П.3 (продолжение)

Важнейшие заболевания и синдромы, развивающиеся при дефиците и избытке микроэлементов у человека и некоторых животных (Авцын с соавт., 1991)

		слабостью, одышкой, ринитом, конъюнктивитом, диареей, повышением артериального давления, неправильным пульсом, нарушением мочеиспускания, выпадением волос. Баритовый пневмокониоз с явлениями хронического бронхита и пневмонии.
<b>Висмут</b>	Висмутдефицитные состояния (гиповисмутозы) у человека не известны.	Хронические формы висмутоза, возникающие при длительном применении препаратов висмута (бийодхинол, бисмоверол, цеттабисмол; викалин, викаир и др.), энцефалопатия, висмутовый гингивит, стоматит.
<b>Стронций</b>	Стронцийдефицитные состояния у человека не известны.	Высокие концентрации стронция угнетают процессы оссификации. Болезнь Каппина-Бека — страдание биогеохимической природы с окончательно не установленной этиологией. Эндемические остео дистрофии (стронциевый рахит) у сельскохозяйственных животных. Причины: недостаток каротина, фосфата, <i>Mg, Mn, Zn, Cu, I, Co</i> .
<b>Сурьма</b>	Сурьмянодефицитные состояния у человека не известны.	В условиях сурьмяных биогеохимических провинций (Узбекистан) несколько увеличены рост, объем груди и масса тела детей обоего пола, свидетельствующие об улучшении физического развития. Специфическая сурьмяная патология в субрегионе биосферы не выявлена, однако отмечено повышенное накопление сурьмы в щитовидной железе в районах распространения эндемического зоба.

Табл. П.4

Предельно-допустимые концентрации (ПДК) элементов в крови и моче  
(в ppm = mkg/ml = mg/l) (Назаров, Макаренко, 1994)

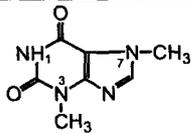
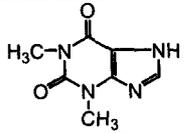
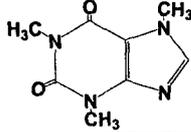
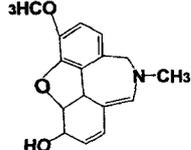
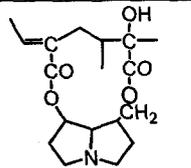
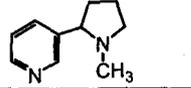
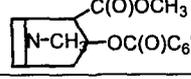
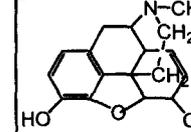
Элемент	Кровь	Моча
Ag	0,1	0,06
Al	0,4	0,5
As	0,2	0,004
B	0,2	0,24
Ba	0,08	0,09
Be	0,004	0,006
Bi	0,03	0,02
Ca	80	800
Cd	0,007	0,04
Co	0,01	0,02
Cr	0,04	0,02
Cu	0,9	0,1
Fe	500	1,2
Ge	1	1,2
Hg	0,001	0,002
K	1920	3640
Li	0,02	0,04
Mg	45	300
Mn	0,075	0,3
Mo	0,075	0,2
Na	2050	3550
Ni	0,1	0,08
P	500	600
S	1300	1600
Pb	0,25	0,08
Sb	0,01	0,04
Sc	0,02	0,006
Se	0,3	0,3
Si	8,8	5,1
Sr	0,1	0,14
Ti	0,1	0,4
Tl	0,01	0,002
V	0,01	0,1
W	0,02	0,04
Y	0,001	0,03
Zn	3,3	2,0
Zr	0,02	0,02

## Классификация ферментов, предложенная Комиссией по номенклатуре ферментов IUBMB

Класс	Функция	Примеры
1. Оксидоредуктазы	Окислительно-восстановительные реакции	Каталазы Дегидрогеназы Гидрогеназы Гидроксилазы Оксигеназы Пероксидазы Редуктазы (алкогольдегидрогеназа окисляет этанол до ацетальдегида)
2. Трансферазы	Реакции переноса групп (метильная, кетогруппа, аминогруппа, фосфорсодержащие)	Ацилтрансферазы Глюкозилтрансферазы Киназы Метилтрансферазы Фосфомутазы Фосфорилтрансферазы Трансальдолазы Трансмутазы
3. Гидролазы	Реакции гидролиза. Расщепляют связи O-P-, C-N-, C-O-	Амидазы Деаминазы Эстеразы Гликозидазы Фосфатазы Фосфолипидазы Рибонуклеазы Тиолазы Пептидазы
4. Лиазы	Обратимое добавление групп по местам двойных связей и наоборот — образование двойных связей после удаления групп	Альдолазы Декарбоксилазы Дегидратазы Гидратазы Лиазы Синтетазы
5. Изомеразы  Эпимеразы и рацемазы Мутазы	Различные виды изомеризации, включая изменяющие физические или химические свойства  Инверсия асимметричных атомов углерода (L-формы в D-форму) Перенос групп внутри одной молекулы	Эпимеразы Рацемазы Мутазы Изомеразы  (Фосфоглицератмутаза преобразует 2-фосфоглицерат в 3-фосфоглицерат)
6. Лиазы (синтетазы)	Конденсация двух молекул в реакции, сопряженной с расщеплением макроэргической фосфатной связи, например, в АТФ	Карбоксилазы Синтетазы (Пируваткарбоксилаза ускоряет конденсацию пирувата и бикарбоната с образованием оксалоацетата)

Табл. П.6

Некоторые важнейшие алкалоиды (Голиков, 1968)

Название	Формула	Примечание
<b>Теобромин</b> (3,7-диметилксантин)		Содержится в какао и чае. Спазмолитическое, сосудорасширяющее и мочегонное средство
<b>Теофиллин</b> (1,3-диметилксантин)		Содержится в чае и кофе. Бронхорасширяющее и мочегонное средство
<b>Кофеин</b> (1,3,7-триметилксантин)		Содержится в чае, кофе, орехах колы. Стимулятор центральной нервной системы.
<b>Галантамин</b> (нивалин)		Содержится в клубнях подснежников. Обратимый ингибитор холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы).
<b>Платифиллин</b>		Содержится в крестовнике широколистном. Холино- и спазмолитическое средство.
<b>Никотин</b> (3-метилпир-ролидин-2'-пиридин)		Содержится в табаке. Яд с LD <sub>100</sub> 6 мг/кг.
<b>Кокаин</b> (2-карбометокси-3-бензоилокси-тропан)		Наркотик из листьев коки.
<b>Морфин</b> (N-метил-3,6-диокси-7,8-дидегидро-4,5-эпоксиморфинан)		Наркотик из маковых растений. Диацетилморфин известен как героин, а метиловый эфир, как кодеин.

## Опасные сочетания продуктов и лекарств

Продукты	Лекарства	Механизм действия
Молоко и молочные продукты	Уменьшают всасывание антибиотиков группы <i>тетрациклинов</i> (метациклин, доксициклин и т.д.) и <i>хинолонов</i> (ципрофлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин и т.д.). Так же действуют на препараты <i>Fe</i> и противогрибковый <i>флуконазол</i> . При сочетании с большинством антидепрессантов и противоязвенным <i>циметидином</i> вызывают гипертонические кризы.	Содержащиеся в продуктах $Ca^{2+}$ и микроэлементы связывают лекарственные препараты в крупные комплексы со сниженной способностью проникать через мембраны и оболочки клеток, то есть <i>нейтрализуют</i> активные центры препаратов. Специфически взаимодействуют с $H_2$ -блокаторами гистидина при язвенной болезни.
Кофе (иногда чай и газированные напитки с кофеином)	Усиливают действие <i>теофиллина</i> (расширение бронхов) и <i>инсулина</i> , вызывая эффект передозировки. Ослабляют действие антибиотиков группы <i>пенициллина</i> и <i>эритромицина</i> . Препятствуют усвоению <i>Fe</i> , ослабляют действие <i>галоперидола</i> и других антипсихотических средств.	Усиливают проницаемость оболочек клеток, вызывая реакции взаимодействия с металлами – комплексобразователями.
Кислые фрукты и соки, вино и сиропы, маринады и блюда с уксусом	Ослабляют действие антибиотиков <i>пенициллинового ряда</i> и <i>эритромицина</i> , <i>антидепрессантов</i> . Сочетание обезболивающего Парацетамола с вином резко усиливает гепатотоксичность препарата.	Усиливают ацилирование препаратов с арильными группировками, <i>нейтрализуя</i> их и вызывая гипертонический криз. Накопление лекарственных препаратов в печени приводит к отравлению.
Грейпфрутовый сок	Усиливает всасывание веществ из ЖКТ, в том числе препаратов для лечения болезней сердца и гипертонии, антибиотиков и гормонов; может вызывать их передозировку.	Передозировка лекарства для снижения уровня холестерина ( <i>липримар</i> ) приводит к тяжелой почечной недостаточности из-за накопления в почках белка распавшейся мышечной массы.

Табл. П.8

Побочные эффекты лекарственных препаратов

Классификация	Специфические эффекты	Примеры
<p>I. Обусловленные химической природой препаратов</p>	<p>а) Действие на однотипные рецепторы в разных органах или на различные типы рецепторов, б) Изменение синтеза или биотрансформации эндогенных медиаторов, в) Влияние на гуморальные регуляторные механизмы, г) Цитотоксическое действие (общее или избирательное), д) Вторичные эффекты, вызванные изменением сапрофитной флоры в организме или гибелью возбудителей болезней, е) Взаимодействие компонентов лекарств друг с другом или с ингредиентами пищи, ж) Аллергическая зависимость, з) Лекарственная зависимость, и) Мутагенное, тератогенное или эмбриотоксическое действие.</p>	<p><i>Гипокалиемия</i>, возникающая при применении <i>салуретиков</i>, <i>Постуральная гипотензия</i>, вызываемая <i>ганглиоблокаторами</i> и некоторыми другими <i>гипотензивными</i> средствами, <i>Сонливость</i> при применении <i>фенобарбитала</i> в качестве противосудорожного средства, <i>Влияние на функции глаза</i> (паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления), <i>сердца</i> (тахикардия) и др. при назначении <i>м-холиноблокаторов</i> (<i>атропина</i>, <i>скополамина</i> и др.) в качестве <i>спазмолитиков</i>, <i>Бронхоспазм</i> при назначении <i>анаприлина</i> как противоаритмического блокатора <math>\alpha</math>-<i>адренорецепторов</i> сердца из-за неизбежной блокады <math>\alpha</math>-<i>адренорецепторов</i> бронхов, <i>Поражение слухового или вестибулярного аппаратов</i> антибиотиками <i>аминогликозидного</i> строения, <i>Развитие катаракты</i> при длительном лечении <i>хингамином</i>, <i>Гепатотоксическое</i> действие <i>моноацетилгидразина</i> — продукта биотрансформации <i>изониазида</i>, <i>Дисбактериоз</i>, <i>суперинфекция</i> и <i>нарушения витаминного баланса</i> при лечении антибиотиками широкого спектра действия, <i>Аллергические гломерулонефрит</i>, <i>перикардит</i>, <i>миокардит</i>, <i>менингит</i>, <i>менингоэнцефалит</i>, <i>периферические невриты</i> и <i>миелит</i> — могут вызвать препараты <i>пенициллина</i>, а также <i>стрептомицин</i>, <i>ПАСК</i>, <i>сульфаниламиды</i>. <i>Мутагенные</i> свойства обнаружены у ряда лекарственных веществ (<i>андрогенов</i>, <i>кортикостероидов</i>, <i>цитостатиков</i>, <i>эстрогенов</i>, <i>нитрофуранов</i>, некоторых <i>витаминов</i> и др.). <i>Тератогенность</i> и <i>эмбриотоксичность</i> лекарств у человека изучены слабо. Установлено, что тератогенный эффект у человека могут вызывать <i>варфарин</i>, <i>этанол</i>, препараты <i>кортикостероидов</i> и, предположительно, некоторые противосудорожные средства и препараты <i>половых гормонов</i>. Потенциально тератогенными являются многие препараты, нарушающие процессы деления клеток.</p>
<p>II. Обусловленные особенностями реакции организма на лекарства</p>	<p>а) Генетической природы: - ферментопатии, - наследственные заболевания б) Приобретенные особенности организма: - изменения чувствительности при некоторых физиологических состояниях (детство, старость, беременность, лактация), - заболевания органов, выводящих препараты</p>	<p>Генетически обусловленные быстро или медленно детоксицирующие реакции (окисление, гидролиз, ацетилирование) приводят к интоксикации при длительном применении некоторых препаратов, в частности <i>дифенина</i>, <i>бутадiona</i> и др. К редким вариантам генетически детерминированной аномалии метаболизма относится полное отсутствие способности метаболизировать дифенин путем гидроксилирования, что приводит к быстрой кумуляции этого препарата и развитию интоксикации. Неспособность печени метаболизировать <i>фенацетин</i> на стадии дегидрирования одного из его метаболитов (<i>ацетофенацетина</i>) является причиной <i>метгемоглинообразования</i>. С участием <i>N-ацетилтрансферазы</i> ацетируются <i>изониазид</i>, <i>диафенилсульфон</i>, <i>сульфасалазин</i>, <i>сульфадимезин</i>, <i>апрессин</i>, <i>новокаиамид</i> и некоторые другие препараты. Медленные ацети-ляторы склонны к системным заболеваниям аутоиммунного типа. Классическим примером полиморфизма плазматических</p>

Табл. П.8 (продолжение)

## Побочные эффекты лекарственных препаратов

	<p>из организма, - заболевания, изменяющие чувствительность к лекарствам, - особенности личности и привычек больного (курение, алкоголизм, плохая экология).</p>	<p>ферментов может служить <i>псевдохолинэстераза</i>, которая метаболизирует миорелаксант <i>дитилин</i>. У лиц с низкой активностью и малым сроком фермента к дитилину миопаралитическое действие этого препарата резко пролонгируется (до 2–3 ч и более). Напротив, лица с генетически обусловленным повышением активности фермента отличаются повышенной резистентностью к дитилину. Лекарственные средства со свойствами оксидантов (производные <i>8-аминохинолина</i>, <i>примахин</i>, <i>сульфа.иламиды</i>, <i>нитрофураны</i>, <i>сульфоны</i>, <i>хилин</i>, <i>хинидин</i>) вызывают острую <i>гемолитическую анемию</i> у лиц с генетически обусловленным дефицитом фермента <i>глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</i>. При <i>печеночной порфирии</i> лекарственные вещества (<i>барбитураты</i>, <i>глотетимид</i>, <i>амидопирин</i>, <i>гризеофульвин</i>, <i>бутамид</i>, <i>хлорпропамид</i>, <i>хлзепид</i>, <i>дифенин</i>, <i>оральные контрацептивы</i>), индуцирующие <i>синтазу – аминоклевулиновой кислоты</i>, даже после однократного приема могут вызывать обострение заболевания.</p> <p><i>Нарушения эритропоэза</i> при лечении <i>левомицетином</i>, как правило, исчезают после отмены препарата. Однако у некоторых больных с ферментативным дефектом развивается необратимая <i>апластическая анемия</i>.</p> <p>При <i>застойной сердечной недостаточности</i> большинство лекарственных средств чаще и в меньших дозах оказывают побочное и токсическое действие, что обусловлено снижением функций печени и почек вследствие <i>гиперфузии</i> этих органов при данной патологии. При снижении функции дыхательного центра (например, вследствие повышенного внутричерепного давления, тяжелой легочной недостаточности) любые средства, угнетающие дыхание, даже относительно малоактивные в этом отношении <i>транквилизаторы</i>, <i>седативные</i>, например, производные <i>бензодиазепина</i>, могут спровоцировать тяжелую дыхательную недостаточность. Чувствительность сердца к аритмогенному действию сердечных гликозидов, <i>симпатомиметиков</i> и <i>адреномиметиков</i> резко возрастает при <i>инфаркте миокарда</i>.</p> <p>Развитию побочных эффектов способствуют многие другие факторы, изменяющие реактивность организма на лекарства, например неблагоприятные воздействия внешней среды (ипсоляция и др.), накопление в организме токсичных веществ (<i>инсектицидов</i>, <i>гербицидов</i> и др.), индуцирующих <i>микросомальные ферменты печени</i>, и т.д. Курение и алкоголизм являются отягощающими факторами. Сенсibilизация организма под влиянием пищевых антибактериальных веществ и пищевых добавок может быть одной из причин возникновения аллергических реакций на препараты, обладающие перекрестными аллергогенными свойствами с этими веществами.</p> <p>Общими факторами, предрасполагающими к появлению побочных эффектов, являются: назначение лекарств в предельно высоких терапевтических дозах; дозирование без учета индивидуальных особенностей организма больного; длительное лечение; одновременное назначение большого числа лекарственных средств; детский или старческий возраст.</p>
--	--	--



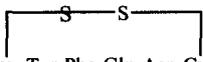
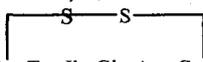
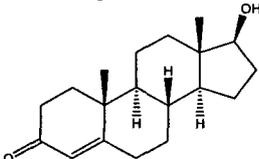
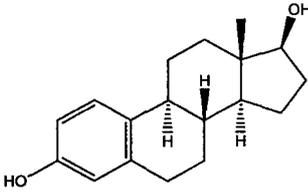


Табл. П.10

Кожные болезни, по Курдиной (2008)

Диагноз	Симптомы	Лечение
Дерматит	Воспаление от внешних факторов	Удаление раздражителя, мази, режимные мероприятия
Атопический дерматит	Аллергия с участием иммуноглобулина IgE	Глюкокортикоиды, антигистаминные препараты
Вирусные дерматозы Бородавки Простой герпес	Доброкачественные новообразования — вирус папилломы Пузырьковый лишай	Криодеструкция, электрокоагуляция, лазерное удаление. Микроволновая терапия, противовирусные препараты
Дерматозоозы Вшивость, акариаз Чесотка	Вызываются паразитами — вшами, клещами Чесоточный клещ	Чистота и противопаразитные препараты
Крапивница и ангионевротический отёк (отёк Квинке)	Гетерогенное заболевание или симптом соматической патологии. Наиболее опасны отёк гортани и асфиксия	Гипоаллергенная диета, кортикостероидные кремы, антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток
Микозы Дерматомикозы Кератомикозы Кандидоз Псевдомикозы	Грибковое поражение слизистых оболочек, молочница, паронихия, онихомикоз. Грибы родов <i>Candida</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Epidermophyton</i>	Антигрибковые препараты (нистатин, леворин, натамицин) и др.
Опухоли кожи (меланома)	Опухоли разных стадий	Онкологическое лечение
Пиодермии Импетиго Абсцессы кожи (фурункул, карбункул)	Стрепто- и стафилококки	Разнообразные препараты в зависимости от диагноза и стадии заболевания
Псориаз (чешуйчатый лишай)	Гиперпролиферация, нарушение кератинизации эпидермальных клеток, воспаление дермы	Кремы с салициловой кислотой и др.
Токсикодермия (токсидермия)  Синдром Лайелла	Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь  Токсико-аллергическое медикаментозно обусловленное полиорганное заболевание	Выведение раздражителя из организма, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, плазмаферез, гемосорбция То же, исключая антибиотики пенициллинового ряда
Угри обыкновенные	Гиперплазия и гиперсекреция сальных желёз	Комбинация препаратов салициловой кислоты, серы, резорцина и др.
Экзема	Воспаление кожи с выраженным полиморфизмом сыпи	Гипоаллергенная диета, примочки, антибиотики

## Некоторые гормоны

Гормон	Место синтеза	Механизм действия
<b>Пептидные</b>		
<b>Адренокортикотропный гормон АКТГ (АКТН)</b> – цепь из 39 аминокислот,	Передняя доля гипофиза	Стимуляция синтеза глюкокортикоидов надпочечниками через цАМФ,
<b>Антидиуретический гормон АДГ (АДН) (вазопрессин),</b>  Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH <sub>2</sub>	Гипоталамус, транспорт в заднюю долю гипофиза	Регуляция тоничности внеклеточной жидкости и водного баланса, стимуляция реабсорбции воды в дистальных почечных канальцах,
<b>Окситоцин,</b>  Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH <sub>2</sub>	То же	Вызывает сокращение гладких мышц матки и миоэпителиальных клеток вокруг альвеол молочной железы через ИФ <sub>3</sub> ,
<b>Кальцитонин КТ</b> – цепь из 22 аминокислот,	С-Клетки щитовидной железы	Подавляет активность остеокластов, блокирует действие кальцитриола на костную ткань,
<b>Гастрин</b> – цепь из 26 аминокислот	G-Клетки слизистой антральной части желудка и 12-перстной кишки	Секреция желудком соляной кислоты и пепсина,
<b>Паратиреоидный гормон ПТГ (PTH)</b> – цепь из 84 аминокислот	Паращитовидная железа	Повышение содержания Са и снижение содержания фосфата в плазме,
<b>Инсулин</b> – полипептид из 2 цепей (А, В) из 51 аминокислот, имеющих 3 дисульфидных мостика	β-Клетки островков Лангерганса поджелудочной железы	Вместе с глюкагоном регулирует углеводный обмен
<b>Стероидные</b>		
<b>Тестостерон</b> 	Яички	Ядерный рецептор
<b>Эстрадиол</b> 	Фолликулярный аппарат яичников	Прямой
<b>Прогестерон</b>	Желтое тело яичников	Ядерный рецептор



Нобелевские лауреаты с 1994 по 2010 гг., получившие премии за работы, имеющие отношение к бионеорганической химии

Год	Наука	ФИО, страна	Название	Годы жизни
1994	Физиология (медицина)	<b>Alfred G. Gilman</b> – США <b>Martin Rodbell</b> – США	G-белки и их роль в передаче сигнала в клетках	1941 (PhD в 1969) 1925–1998 (PhD в 1954)
1996	То же	<b>Peter C. Doherty</b> – Австралия <b>Rolf M. Zinkernagel</b> – Швейцария	Специфичность клеточно-опосредованной иммунной защиты	1940 (PhD в 1970) 1949 (PhD в 1975)
1997	То же	<b>Stanley B. Prusiner</b> – США	Прионы – новая биологическая основа инфекции	1942 (MD в 1970)
	Химия	<b>Paul D. Boyer</b> – США <b>John E. Walker</b> – Великобритания <b>Jens C. Skou</b> – Дания	Ферментативный механизм синтеза АТФ Открытие ионтранспортирующего фермента $Na^+, K^+$ -АТФазы	1918 (PhD в 1943) 1941 (PhD в 1967) 1918 (PhD в 1954)
1998	Физиология (медицина)	<b>Robert F. Furchgott</b> – США <b>Louis J. Ignarro</b> – США <b>Ferid Murad</b> – США	NO как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе	1916 (PhD в 1940) 1941 (PhD в 1966) 1936 (PhD в 1965)
1999	То же	<b>Günter Blobel</b> – США	Белки содержат внутренние сигналы, управляющие их транспортом и локализацией в клетке	1936 (PhD в 1967)
2000	То же	<b>Arvid Carlsson</b> – Швеция <b>Paul Greengard</b> – США <b>Eric R. Randal</b> – США	Трансдукция сигнала в нервной системе	1928 (PhD в 1951) 1925 (PhD в 1953) 1929 (PhD в 1954)
2001	То же	<b>Leland H. Hartwell</b> – США <b>R. Timothy Hunt</b> – Великобритания <b>Sir Paul M. Nurse</b> – Великобритания	Ключевые регуляторы клеточного цикла	1939 (PhD в 1964) 1943 (PhD в 1965) 1949 (PhD в 1973)
	Химия	<b>William S. Knowles</b> – США <b>Ryoji Noyori</b> – Япония <b>K. Barry Sharpless</b> – США	Работы по хирально-катализируемым реакциям восстановления и окисления	1917 (PhD в 1942) 1938 (PhD в 1967) 1941 (PhD в 1968)
2002	Физиология (медицина)	<b>Sydney Brenner</b> – США <b>H. Robert Horvitz</b> – США <b>John E. Sulston</b> – Великобритания	Генетическая регуляция развития органа и программируемой смерти клеток	1927 (PhD в 1954) 1947 (PhD в 1974) 1942 (PhD в 1966)
2003	Химия	<b>Peter Agre</b> – США <b>Roderick MacKinnon</b> – США	Исследование каналов в клеточных мембранах. Открытие водных каналов. Изучение структуры и механизма ионных каналов	1949 (MD в 1974) 1956 (MD в 1982)

Табл. П. 12 (продолжение)

Нобелевские лауреаты с 1994 по 2010 гг., получившие премии за работы, имеющие отношение к бионеорганической химии

2004	Физиология (медицина)	<b>Richard Axel</b> – США <b>Linda B. Buck</b> – США	Обонятельные рецепторы и организация системы обоняния	1946 (MD в 1970) 1947 (PhD в 1980)
	Химия	<b>Aaron Ciechanova</b> – Израиль <b>Avram Herschko</b> – Израиль <b>Irwin Rose</b> – США	Открытие убиквитин-опосредованной деградации белка	1947 (MD в 1975) 1937 (MD в 1969) 1926 (PhD в 1952)
2006	То же	<b>Roger Kornberg</b> – США	Молекулярные основы транскрипции у эукариот	1947 (PhD в 1967)
2008	То же	<b>Osamu Shimomura</b> – США <b>Martin Chalfie</b> – США	Открытие и изучение зелёного флуоресцирующего белка GFP	1928 (PhD в 1960) 1947 (PhD в 1977) 1952 (PhD в 1977)
		<b>Roger Y. Tsien</b> – США		
2009	То же	<b>Ada E. Yonath</b> – Израиль "Venki" <b>Ramakrishnan</b> – Великобритания <b>Thomas A. Steitz</b> – США	Исследование строения и работы рибосом	1939 (PhD в 1968) 1952 (PhD в 1976) 1940 (PhD в 1966)
	Физиология (медицина)	<b>Elizabeth H. Blackburn</b> – США <b>Carol W. Greider</b> – США <b>Jack W. Szostak</b> – США	Открытие механизмов защиты хромосом теломерами и фермента теломеразы	1948 (PhD в 1975) 1961 (PhD в 1987) 1952 (PhD в 1977)
2010	Химия	<b>Richard F. Heck</b> – США <b>Eiichi Negishi</b> – США  <b>Akira Suzuki</b> – Япония	За создание палладиевого катализатора реакций кросс-сочетания в органическом синтезе.	1931 (PhD в 1954) 1935 (PhD в 1963) 1930 (PhD в 1959)

Примечание: MD – доктор медицины, PhD – доктор философии; обе степени равнозначны во всех странах, кроме России.

## Методики

### П. 13. Тестирование посуды и устройств для сбора биологических жидкостей (Нечипоренко, 1999)

Тестирование контейнеров (пробирки, флаконы), шприцев, систем типа «бабочка» (пластиковых игл и трубок).

1. Растворитель: Смесь 1%  $\text{HNO}_3$  и 0,001% Тритона X-100. Готовят на дистиллированной воде. 10 мл  $\text{HNO}_3$  (хч) добавляют к 500 мл воды в чистой градуированной колбе 1 л. Затем добавляют 1 мл Тритона X-100. После растворения объем смеси доводят до 1 л.
2. Для тестирования пластиковых шприцев, контейнеров, капиллярных трубок внутрь объекта вносят 1 мл растворителя и переносят его в аналитическую пробирку. В случае контейнеров раствор выдерживают внутри перевернутого на крышку или пробку сосуда в течение 12–14 час. В случае проверки металлических игл через них пропускают 1 мл раствора. Затем все анализы по отдельности исследуют на содержание металлов.
3. Все расчеты производят на 1 мл раствора. Общее суммарное содержание металла во всех устройствах не должно превышать 5% эквивалента среднего расчетного уровня содержания металла в биологической пробе.

### П. 14. Альготест для количественной оценки биологической активности химических соединений (Барашков, Киристева, 1977)

На описанный ниже альготест в 1977 г. получено авторское свидетельство № 557098. Хотя технически этот метод не очень сложен, требуется выполнить несколько условий, в частности, обеспечить наличие *люминостата* (непрерывное освещение люминесцентными лампами дневного света с интенсивностью  $3700 \text{ эрг/см}^2 \times \text{сек}$ , температура инкубации  $29 \pm 3^\circ \text{C}$ ) и иметь опыт работы с водорослями.

Тестовым организмом служит мезофильный штамм зеленых водорослей *Chlorella pyrenoidosa* 82 из коллекции каф. микробиологии МГУ. Его выращивают 3 суток при непрерывном освещении лампой накаливания с интенсивностью  $1 \times 10^5 \text{ эрг/см}^2 \times \text{сек}$  при  $28^\circ \text{C}$  в *полной* среде Тамия с мочевиной и добавленными микроэлементами в растворе Арнона-4.

Перед опытом клетки водорослей (в середине лаг-фазы роста) отделяют от среды центрифугированием (3 тыс.об/мин, 1200г, 5 мин), промывают

0,01% раствором *NaCl* и разбавленной в 5 раз средой Успенского-1 с pH около 7,0, полностью лишенной органических добавок.

Оптимальная концентрация клеток водорослей для максимальной чувствительности ( $5 \times 10^5 - 4 \times 10^6$ /мл) соответствует 15–40 единицам «силикагелевого показателя» (СП), который равен массе суспензии тонкоизмельченного силикагеля КСК в мг/мл с такой же оптической плотностью при 578 нм, как и суспензия водорослей.

При оценке токсичности веществ или их смесей возможны варианты, связанные с растворимостью испытуемых веществ. Водорастворимые вещества вводят в суспензию в концентрациях, отличающихся на один порядок, например, 10, 1, 0,1, 0,01 мг/мл. Не растворимые в воде вещества вводят в сверхрастворителе, например, диметилсульфоксиде (ДМСО) или диметилформамиде (ДМФА). Концентрация сверхрастворителей не должна превышать 3% из-за свойственной им токсичности.

Приготовленные опытные и контрольные суспензии с одинаковым начальным СП<sub>0</sub> разливают по 20–25 мл или в широкогорлые колбы Эрленмейера (50–100 мл) или в стандартные пробирки в прозрачных штативах, закрывают ватными пробками и выдерживают в люминостате 85–95 час. Технически удобно и удовлетворительно для статистической обработки повторить каждый вариант 5-кратно.

После инкубации колбы (или пробирки) помещают в ванну УЗ-очистителя и облучают 10–15 сек ультразвуком мощностью 100 Вт для получения однородной суспензии. В них определяют СП опыта и контроля (СП<sub>к</sub>) по оптической плотности при 578 нм (или число клеток). Расчеты проводят по формуле:

$$\%T_2 = \frac{100 \lg (СП_к/СП_0)}{\lg (СП/СП_0)} - 100,$$

где %T<sub>2</sub> — процент изменения времени удвоения культуры. Положительный результат свидетельствует о задержке роста и наличии токсического эффекта, отрицательный — о стимулирующем эффекте.

Критическую концентрацию (K<sub>кр</sub>) находят графически. На оси ординат откладывают расчетные значения % T<sub>2</sub> (выше 0 — положительные, ниже — отрицательные), а на оси абсцисс — концентрацию испытуемого вещества по логарифмической шкале. Место пересечения отрезка прямой между точками с большим и меньшим значениями % T<sub>2</sub> с 5% уровнем, параллельным оси абсцисс, даёт величину K<sub>кр</sub>; 5% уровень принят как критический в связи с тем, что ряд веществ не вызывают четкого стимулирующего эффекта, а снижение уровня ниже 5 увеличивает относительную ошибку определения.

Весьма удобным выражением результата является, помимо  $K_{кр}$ , расчет токсичности пробы относительно токсичности сульфата меди в «токсах» ( $T_c$ ), выявленной в той же серии опытов:  $T_c = K_{кр}^c / K_{кр}$ . Выбор в качестве модельного стандарта токсичности  $CuSO_4$  объясняется тем, что это вещество удовлетворяет двум требованиям: 1) оно наиболее широко распространено в качестве модельного токсиканта и 2) обеспечивает четкую величину  $K_{кр}^c$  при минимальной разнице между токсичной и стимулирующей концентрациями.

**Примечание:** Из явления избирательной токсичности следует, что универсальных тест-организмов не существует. Известные тесты, например, тест с дафниями, основаны на определении  $LD_{50}$ , что практически не позволяет установить критическую концентрацию испытуемого вещества, то есть такую, выше которой жизнедеятельность организма угнетается. Кроме того, тест-организм для опытов должен находиться в стандартном физиологическом состоянии в любое время года. Этому требованию лучше всего удовлетворяют одноклеточные зеленые водоросли.

Использование мезофильного штамма хлореллы позволяет увеличить чувствительность биотеста по сравнению с любым другим более чем на два порядка, очень простым способом. Предварительно штамм выращивают на полной среде с мочевиной, то есть мезотрофно. Затем клетки отмывают от среды и перемещают в *бедные автотрофные* условия, то есть подвергают двойному физиологическому шоку.

Необходимость введения внутреннего стандарта токсичности вытекает из невозможности проводить опыты в разное время года в одинаковых условиях.  $K_{кр}^c$  колеблется от опыта к опыту, но в большинстве случаев составляет около 3 мг  $CuSO_4$ /л.

#### **П. 15. Пробоподготовка для многоэлементного анализа по методическим указаниям Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ МУК 4.1.1483-03**

Для пробоподготовки с помощью ИСП-МС следует использовать посуду из фторопласта, тщательно промытую в УЗ ванне разбавленной 1:1  $HNO_3$  и трижды ополоснутую деионизированной  $H_2O$ .

#### **Отбор, хранение и подготовка проб**

*Волосы* состригают с затылочной части головы в количестве  $>0,1$  г, обрабатывают ацетоном 10–15 мин, 3 раза промывают деионизированной  $H_2O$ .

*Ногти* срезают с обеих рук и обрабатывают так же. Оба объекта хранят в бумажных конвертах.

*Кровь* из локтевой вены в количестве  $>1$  мл хранят в холодильнике 3–5 суток, либо в морозильнике ( $-18^{\circ}\text{C}$ ), либо лиофилизуют. Для длительного хранения образцы помещают в одноразовые полипропиленовые пробирки с герметичными крышками.

Аналогичным образом обрабатывают кровь при получении препаратов *эритроцитарной массы, плазмы и сыворотки*, а также пробы *молока, спермы, лимфы, слюны*.

*Мочу* (утреннюю или суточную) в количестве не менее 5 мл помещают в герметичной пластиковой посуде в холодильник до 3 суток или замораживают.

*Биоптаты* мышц, кожи, эпителия, печени и др. сразу же после получения взвешивают, помещают в герметичную пластиковую посуду и хранят в холодильнике 3–5 суток или замораживают.

*Пробы зубов и костей* помещают в герметичную упаковку из лабораторного пластика.

*Препараты* аминокислот, поливитаминов, БАВ и сырья для их изготовления поступают в упаковке производителя. Минимальная масса твердых препаратов 10 г, жидких — 100 мл.

### **Открытое разложение проб**

*Волосы, ногти и др. твердые образцы.* Навеску пробы помещают во фторопластовый цилиндр, добавляют 0,2–1,0 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$ , накрывают защитной лабораторной пленкой и помещают в термоблок на 0,5–1,0 час при  $115^{\circ}\text{C}$  до полного растворения. Растворенный образец количественно переносят в мерную пробирку и доводят водными смывами до объема 10 мл, далее — на анализ.

*Жидкие образцы.* Точную навеску образца (0,1–0,5 мл) помещают во фторопластовый цилиндр, определяя массу навески по разнице массы пробирки до и после получения навески. Добавляют 0,3–1,0 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$  и гомогенизируют пробу, как описано выше.

Для предотвращения осаждения белков и компенсации высокой вязкости образцов допускается простое разбавление пробы деионизированной водой с последующим подкислением с фактором разбавления не менее 1:100.

### **Микроволновое разложение**

Точную навеску образца помещают во фторопластовый вкладыш, добавляют 5 мл  $\text{HNO}_3$  и ставят в микроволновую печь. Разложение проводят по

программе производителя (обычно 5 мин при 200°C), количественно переносят в пробирку и доводят до объема 10 мл водой. Отбирают 1 мл, доводят до объема 10 мл 0,5%  $HNO_3$  и анализируют.

Допускается непосредственный отбор аликвотной части разложенной пробы объемом 0,1–0,5 мл. Для компенсации погрешности разбавления перед разложением в пробу вводят внутренний стандарт (*In*, *Rh*), чтобы его концентрация в конечном растворе аналита составляла примерно 10 мкг/л. Раствор внутреннего стандарта нужно добавлять во все холостые и калибровочные растворы.

### **Коррекция изобарных наложений, полиатомных наложений и транспортных помех**

Помехи при отладке методики выявляют путем определения стандартных добавок и измерения серии последовательно разбавленных проб.

Коррекция *изобарных* наложений производится автоматически, в соответствии с программными пакетами приборов для ИСП-МС. Точные коэффициенты коррекции определяют экспериментально.

Коррекция *полиатомных* наложений требует внимания оператора для устранения помех. Приборы с реакционной ячейкой в принципе удаляют большинство полиатомных наложений. Конкретные способы для разных вариантов ручного удаления помех известны и приведены в соответствующих инструкциях к имеющемуся прибору.

*Транспортные помехи* корригируют путем максимально возможного разбавления и нормализации кислотного фона. Применение внутреннего стандарта позволяет устранить погрешности разбавления образцов и учесть многие матричные влияния на плазму и поток ионов.

**Градуировка прибора, выполнение измерений, обработка результатов измерений и проведение внутреннего оперативного контроля** описаны в соответствующих инструкциях к приборам. Производители приборов проводят соответствующее обучение операторов в рамках контрактов на поставку приборов.

### **П. 16. Пропись метода определения содержания свинца в цельной крови методом ИСП-МС с изотопным разбавлением (Paschal et al., 1995)**

Точно взвешивают две пробы цельной крови по 0,5 г. К одной добавляют около 100 мг раствора (около 100 мкл) из стандарта SRM 983, содержащего 92,15 ат.%  $^{206}Pb$  до конечной концентрации около 1 мг *Pb*/г. В обе аликвоты

добавляют по 2 мл ультрачистой концентрированной  $HNO_3$  и сжигают их в микроволновой печи во взвешенных фторопластовых сосудах.

Остатки охлаждают, переносят в 15 мл пробирки и разбавляют до 10 мл водой. Аликвоты анализируют с помощью ИСП-МС и определяют соотношение  $^{208}Pb/^{206}Pb$ . Концентрацию  $Pb$  в оригинальной пробе рассчитывают по формуле:

$$[Pb] = \frac{Kc_s m_{sp}}{m_{sm}} (0,01255 - 208/206(s)0,921497)/[208/206(s)(A_{206} - A_{208})],$$

где  $[Pb]$  — концентрация  $Pb$  в неизвестной пробе в мкг/г,

$K$  — соотношение относительной атомной массы натурального  $Pb$  к относительной атомной массе  $Pb$  в пробе с добавленным  $^{206}Pb$  ( $A_r = 206,063$ ),

$c_s$  — концентрация  $Pb$  в пробе с добавленным  $^{206}Pb$  в мкг/г,

$m_{sp}$  — масса (г) добавленного раствора  $^{206}Pb$ ,

$m_{sm}$  — масса (г) оригинальной пробы,

0,0125 — относительное содержание  $^{208}Pb$  в пробе с добавленным SRM 983,

0,921497 — относительное содержание  $^{206}Pb$  в том же растворе,

208/206(s) — отношение в добавленном растворе,

$A_{206}$  и  $A_{208}$  — природное содержание  $^{206}Pb$  и  $^{208}Pb$  в оригинальной пробе.

## П. 17. Методика многоэлементного анализа фракций крови

Для получения **плазмы** обычно в стандартную пластиковую пробирку с внесённым **антикоагулянтом** (*гепарин-Na* или *-Li* соли,  $K_2$ -ЭДТА = трилон Б,  $9NC$  *цитрат Na*, *оксалат K*) получают образец крови. Клетки необходимо отделить максимально быстро с помощью центрифугирования, так как действие гепарина непродолжительно, а антикоагулянты значительно изменяют элементный состав сыворотки. При длительном хранении образцов крови в холодильнике в ней неизбежно происходят процессы гемолиза, а в морозильнике клетки крови разрушаются.

Для получения **сыворотки** образцу крови позволяют **коагулировать** («свернуться»), после чего отделяют сгусток фибрина вместе с клетками. Если требуется получить **безбелковый фильтрат** (ББФ), то к 1 части крови добавляют 9 частей 5% **трихлоруксусной кислоты** (ТХУ). Белковый осадок удаляют центрифугированием (2 тыс. об/мин, 10 мин). Для определения элементов используют супернатант.

0,5 мл крови, или плазмы, или сыворотки помещают в сосуд микроволновой печи, добавляют 4,5 мл 30%  $\text{HNO}_3$ . Содержимое *минерализуется* (например, в микроволновой печи фирмы Berghof Speedwave™ MWS-2 по программе  $P_6$  в 3-стадийном процессе (25 мин)).

Программа	$T_1$	$t_1$	$P_1$	$T_2$	$t_2$	$P_2$	$T_3$	$t_3$	$P_3$
Ткани, кровь	130	8 мин	80%	155	5 мин	80%	170	12 мин	80%

Минерализованный раствор разбавляют 5%  $\text{HNO}_3$  до 10 мл (разбавление 20-крат) и используют для определения в ИСП-МС.

**Примечание:** В случае зашкаливания результатов по отдельным элементам аналит разбавляют. Все разбавления учитывают в окончательном протоколе результатов.

#### **П. 18. Определение сульфаниламидных соединений (метод Пребстинг и Гаврилова в модификации Тимофеевой для определения активности *N*-ацетилтрансферазы) (Першин, 1971)**

Необходимые реактивы:

- 1) 15% раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ)
- 2) 0,5% раствор  $\text{NaNO}_2$
- 3) Насыщенный раствор  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (1 часть соли растворяют в 2,8 частях  $\text{H}_2\text{O}$ )
- 4) 0,5% раствор ацетилированной *H*-кислоты (1,8-аминооксинафталин-3,6-дисульфокислота) (приготовленный в день проведения опыта)
- 5) 7–10% раствор  $\text{HCl}$
- 6) Основной стандартный раствор

10 мг сульфадимезина или норсульфазола помещают в мерную колбу на 100 мл и добавляют 1–2 мл 0,1 N  $\text{NaOH}$  до полного растворения сульфаниламида. Доливают дистиллированную  $\text{H}_2\text{O}$  до метки, то есть до концентрации препарата 100 мкг в 1 мл раствора. Раствор хранят в холодильнике.

Калибровочную кривую строят с помощью серии растворов взятого для исследования препарата для анализа на фотоэлектроколориметре (ФЭК) с синим фильтром, например, 10–8–6–4–2 мкг/мл.

Испытуемому дают 1–2 таблетки сульфаниламидного препарата, и собирают суточную мочу. В пробирку заливают 0,2 мл мочи, добавляют 2 мл раствора № 1 + 1 мл раствора № 5 и 6,8 мл дистиллированной  $\text{H}_2\text{O}$ . После перемешивания и фильтрования 1 мл фильтрата соответствует 0,02 мл мочи.

*Анализ свободного сульфаниламида.* В пробирку заливают 2,5 мл фильтрата мочи, приливают 0,1 мл раствора № 2, перемешивают и через 10 мин приливают 1,5 мл раствора № 3 и снова перемешивают. Сразу же добавляют 0,25 мл раствора № 4. После тщательного перемешивания появляется розовое окрашивание. Через 15 мин его интенсивность измеряют на ФЭК с синим фильтром.

Рабочие стандарты обрабатывают так же. По калибровочной кривой вычисляют концентрацию свободного препарата с учетом всех разведений.

*Анализ общего сульфаниламида.* После приема часть препарата в организме обследуемого ацетируется *N*-ацетилтрансферазой. Эту часть можно определить только после проведения гидролиза. В пробирку заливают 2,5 мл пробы и 0,25 мл раствора № 5. Подобным образом работают также со стандартными растворами. Пробирку со смесью помещают в кипящую водяную баню на 30 мин. После охлаждения объем жидкости в пробирке доводят до 2,5 мл дистиллированной  $H_2O$ . Далее работают с раствором по методике определения свободного сульфаниламида.

По калибровочной кривой, построенной с растворами рабочего стандарта после гидролиза, вычисляют общее количество препарата (свободного и ацетилированного) в данной пробе. После вычитания количества свободного препарата получают количество ацетилированного препарата в %% по отношению к общему.

---

**Полезная информация**

---

**Ведущие научные журналы в мире**

*Nature, Science, Cell, Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)*

**Журналы по бионеорганической химии (БНХ)**

*Journal of Biological Inorganic Chemistry (JBIC), Journal of Inorganic Biochemistry (JIB), Bio Metals*

**Химические журналы, где публикуются статьи по БНХ**

*Journal of the American Chemical Society (JACS), Angewandte Chemie International Edition,*

*Chemical Communications, Inorganic Chemistry, Dalton Transactions, European Journal of Inorganic Chemistry, Accounts of Chemical Research, Chemical Reviews, Trends in Biochemical Sciences, Current Opinion in Chemical Biology, Current Opinion in Structural Biology, Chemical Society Reviews*

**Другие журналы, где могут быть опубликованы статьи по БНХ**

*Journal of Biological Chemistry, Biochemistry, Nature Structural Biology, Journal of Molecular Biology, Biochimica et Biophysica Acta, Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC), Archives of Biochemistry and Biophysics, FEBS Letters, FEBS Journal*

**Специализированные журналы, где могут быть опубликованы статьи по БНХ**

*Applied and Environmental Microbiology, Archives of Microbiology, FEMS Letters, Geomicrobiology, Molecular Microbiology, Origins of Life and Evolution of Biospheres, Astrobiology, Global Biogeochemical Cycles, Environmental Science and Technology, Bioconjugate Chemistry, Journal of Medical Chemistry*

**Книжные серии с обзорами по БНХ**

*Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel et al. Eds., Vols. 1 – 42, Marcel Dekker, NY.

*Advances in Inorganic Biochemistry*, Elsevier Biomedical, [с 1995 г. новые тома не выпускаются: в печати находится около 10 томов]

*Progress in Inorganic Chemistry*, Vols. 1 – 52, John Wiley & Sons, NY [Регулярно публикуются ключевые статьи по бионеорганической химии].

*Advances in Inorganic Chemistry* (продолжение *Advances in Inorganic and Nuclear Chemistry*), Vols. 1–59, Academic Press, NY [Регулярно публикуются ключевые статьи по бионеорганической химии].

### **Журналы на русском языке, где могут быть статьи по БНХ**

*Доклады РАН, Биомедицинская химия, Микроэлементы в медицине, Биохимия, Вестник РАН, Вестник МГУ, Известия РАН, Природа, Успехи химии*

### **Website Protein Data Bank (PDB)**

<http://www.rcsb.org/pdb> (несколько программ — Rasmol, Swiss Protein Database Viewer, et al.)

### **Журналы по аналитической химии**

*Chemical Abstracts* (<http://info.cas.org>), *Analytica Chimica Acta*, *Analytical Chemistry*, *Analytical Letters*, *Analyst*, *Applied Spectroscopy*, *Clinica Chimica Acta*, *Clinical Chemistry*, *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, *Journal of Chromatography*, *Spectrochimica Acta*, *Talanta*

### **Важные сайты для химиков**

<http://www.sg-chem.net/chm4319/> — программа курса по бионеорганической химии

[www.society of biological inorganic chemistry](http://www.societyofbiologicalinorganicchemistry.org) — сайт общества бионеорганической химии

[www. arc.org](http://www.arc.org) — домашняя страница Американского химического общества

[www.chemweb.com](http://www.chemweb.com) — виртуальный клуб химиков. Регистрация бесплатная

[www.chemsoc.org](http://www.chemsoc.org) — сеть сайтов британского Королевского общества

[www.acs-analytical.dug.edu](http://www.acs-analytical.dug.edu) — домашняя страница Отделения аналитической химии Американского химического общества

[www.rsc.org/lap/rsccom/dab/analdiv.htm](http://www.rsc.org/lap/rsccom/dab/analdiv.htm) — страница аналитического отделения Королевского химического общества Великобритании

## **Паспорт специальности БНХ в номенклатуре ВАК РФ**

**Шифр специальности:** 02.00.12 Бионеорганическая химия

**Формула специальности:** Бионеорганическая химия (англ. bioinorganic chemistry, biological inorganic chemistry) — междисциплинарная область науки на стыке неорганической, координационной, металлоорганической, биологической химии, фармакологии и химии окружающей среды.

Бионеорганическую химию в настоящее время определяют как область химической науки, связанную с изучением роли металлов и их соединений в биологических процессах в живых организмах и в окружающей среде на молекулярном уровне. Интересы бионеорганической химии распространяются также на использование соединений металлов в медицине, биокатализе, биотехнологии и биоэлектронике.

**Предметом бионеорганической химии является:**

- структура и функции металлоферментов;
- взаимодействие металлов с биомолекулами;
- направленное создание биологически активных соединений металлов.

**Области исследований:**

1. Изучение химических особенностей, структуры и функций металлоферментов.
2. Изучение взаимодействия ионов металлов и координационных и металлоорганических соединений с белками, нуклеиновыми кислотами, углеводами, липидами и низкомолекулярными природными соединениями.
3. Создание структурных и функциональных моделей (биомиметиков) металлосодержащих биологических систем, изучение их свойств, структуры и механизма действия.
4. Использование комплекса спектральных методов с целью установления структуры биомолекул, содержащих один или несколько ионов металлов.
5. Изучение функций микроэлементов в живых организмах.
6. Поиск, структурный дизайн и синтез потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ на основе неорганических, координационных и металлоорганических соединений, изучение их физико-химических свойств и механизма действия.
7. Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозирования взаимодействия соединений металлов с предполагаемой биологической мишенью, а также для установления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью.
8. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование соединений металлов для изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями в организме.
9. Направленное создание и изучение биоматериалов, биозондов, радиофармацевтических препаратов и геносенсоров.

10. Создание новых физико-химических методов, основанных на использовании неорганических, координационных и металлоорганических соединений, для использования в биохимическом, ферментативном и иммунном анализе.
11. Направленный рациональный синтез соединений металлов для использования в биоинспирированном катализе.
12. Изучение механизмов токсичности экзогенных соединений металлов — ксенобиотиков, создание подходов к детоксификации и поиск детоксифицирующих агентов.

**Отрасль наук: химические науки**

### Курс Бионеорганической химии в Оттаве (Канада)

Веб-страница курса: <http://www.sg-chem.net/chm4319/> Bio-inorganic Chemistry, CHM4319

Преподаватель: **Serge Gorelsky**.

Адрес: BSC 431 (Bio-Sciences, 30 Marie Curie),

E-mail: [sgorelsk@uottawa.ca](mailto:sgorelsk@uottawa.ca)

*Программа обучения по Бионеорганической химии (БНХ=ВІС) студентов медицинских вузов и биологических факультетов Университетов в РФ (с 7 семестра).*

**Рекомендуемая литература:**

- 1) Bertini I., Gray HB, Stiefel EI, Valentini JS, Eds. **Biological Inorganic Chemistry. Structure & Reactivity**. Univ.Sci.Books. Sausalito, CA (2007). Адрес в интернете — [Amazon.ca](http://www.amazon.com).
- 2) McCleverty JA, Meyer TJ, Eds-in-Chief. **Comprehensive Coordination Chemistry-II**. Elsevier (2004). v. 2, (Fundamentals: Physical Methods et al.), v.8 (**Bio-coordination Chemistry**).
- 3) **Medicinal Inorganic Chemistry**. Chemical Reviews, 1999, v. 99, issue 9.
- 4) **Biomimetic Bioorganic Chemistry**. Chemical Reviews, 2004, v. 104, issue 2.
- 5) Соответствующие веб-ресурсы: **Protein data bank** (портал по биологическим макромолекулярным структурам), **Metalloprotein database**, **CATH database**.
- 6) Барашков ГК. **Основы медицинской бионеорганики**. ЧеРо, М. (2007).

- 7) **Чистяков ЮВ. Основы бионеорганической химии.** КолосС, М. (2007).
- 8) **Lippard SJ, Berg JM. Principles of Bioinorganic Chemistry.** Univ.Sci.Books, Mill Valley, (1994).
- 9) **Roat-Malone RM. Bioinorganic Chemistry. A Short Course.** Wiley, 2<sup>nd</sup> Edition (2007).
- 10) **Smith AB. Textbook of Organometallics.** Acad.Press. New York, 1993 pp 123-145.
- 11) **Doe JS, Smith J. «New Metalloproteins»** J.Am.Chem.Soc. 2002, 90, 234-241.
- 12) **Robert R. Crichton. Biological Inorganic Chemistry. An Introduction.** Elsevier, Amsterdam-Tokyo. (2008).

### Содержание курса:

**Введение в БНХ** (Элементы в биологии. Металлы в биосистемах; Основы биохимии и молекулярной биологии. Биомакромолекулы. Белки; Комплексы переходных металлов и химической связи (закрытые и открытые структуры (shell-species), теория жёстких и мягких кислот и оснований (HSAB); Компьютерная визуализация белковых структур на UCSF Chimera;

Теория кристаллического поля и теория лигандного поля. Спектрохимическая серия;

Тенденция периодичности. Серия Irving-Williams; Остатки белков как лиганды для ионов металлов. Донорные орбиты координируемых остатков; ДНК и РНК как лиганды; Периодичность структурных мотивов в БНХ; Кинетические эффекты и контроль. Элементы химической кинетики и катализ. Entatic state. Аллостерические взаимодействия.

**Физические методы в бионеорганической химии. Спектроскопическая характеристика бионеорганических соединений.** (Рентгенокристаллография для выяснения структуры белков. Синхротронное облучение. Разрешение и качество; Спектроскопия, ЯМР; Вибрационная спектроскопия (ИК, Раман, р-Раман), изотопные превращения; Рентген-абсорбционная спектроскопия (XAS) и изучение тонкой структуры (EXAFS); Электронная спектроскопия (УФ-Виз и PES); Электрохимия; Спектроскопия ЭПР; Другие значимые методы — замещение металлов, Биомиметические модели).

**Транспорт и депонирование металлов** (трансферрин, ферритин, сидерофилы, металлотионеины, Cu-транспортирующие АТФазы, металлошапероны).

**Катализ кислоты Льюиса и регуляция Zn-ферменты.**

**Перенос электрона в биологических системах.** Кинетика, преобразование энергии. Entatic state для Tr электронов, Теория Маркуса переноса элек-

тронов; Спаривание электронов, 2 объяснения долгосрочного транспорта в белках; Биоредокс-агенты и механизм транспорта электронов. Медные центры для переноса электронов, перенос электронов в голубых медных белках, нитритредуктазах, многомедных оксидазах и редуктазах NO. Fe-центры переноса электронов (цитохромы, Fe/S –центры).

**Цикл азота. Фиксация, нитрификация и денитрификация** (нитрогеназа, нитратредуктаза, нитритредуктаза, редуктаза NO, редуктаза N<sub>2</sub>O).

**Транспорт и перенос O<sub>2</sub>.** (Кооперация и транспорт O<sub>2</sub>, гемоглобины, гемоцианины, гемэритрины).

**Реактивность и токсичность O<sub>2</sub>. Антиокислительные ферменты** (супероксиддисмутаза – SOD, супероксидредуктаза – SOR, каталаза, пероксидаза).

**Токсикология.**

**Неорганическая лекарственная химия.**

9/10	Введение в курс
9/15	Основы биохимии и молекулярной биологии. Биомакромолекулы. Белки, Структура белков и их классификация. Координация металлов в белках
9/17	Координация металлов в белках. Протонирование аминокислот. Открытые и закрытые структуры (Shell)-виды. Реактивность O <sub>2</sub> .
9/22	Визуализация белковых структур по UCSF Chimera computer tutorial/ Commands
9/24	То же
9/29	Рентгенографическое исследование структуры белков. Идентификация условий координации металлов в белках
	Тестирование 1
10/1	Активные формы O <sub>2</sub> (АФК) и ферменты, которые их образуют. Химические связи в молекулах. Ионное и ковалентное взаимодействие. Электроотрицательность и орбитальные энергии.
10/6	Донорно-акцепторные взаимодействия. Жёсткость и мягкость химических элементов. Химическое связывание у переходных металлов. Теория кристаллического поля. Состояние высокого и низкого спина. Irving-Williams Серия. Спектроскопические методы в бионеорганической химии. Спектры абсорбции. Диаграммы Tanabe-Sugano. Сравнение теорий кристаллического поля и молекулярных орбит.
10/8	Координация металлов в белках. Абсорбционные спектры. Введение в теорию кристаллического поля.
10/13	То же и спектроскопия лигандов.
10/15	Железные центры в белках. Двухжелезный каталитический центр и его участие в дегидрогеназах и в гидроксилазах.
10/20	То же и Высоко-, низко- и промежуточно- спиновые центры. Ферромагнитные и антиферромагнитные системы.
10/22	Обсуждение проблем для тестирования 2
10/27	Промежуточный экзамен
10/29	Обсуждение
11/3	То же и свойства железо-серного кластера и железного центра в геме. Тестирование 2
11/5	Перенос электрона в биологии.
11/10	То же и Условия для переноса электрона. Туннелирование электрона и перепрыгивание (hopping). Суперобменный механизм. Пути переноса электрона. Моно- и биядерные центры меди для ПЭ. Их структурные и спектроскопические свойства.

11/12	То же	
11/17	Транспорт и депонирование ионов металлов в биологии.	
11/19	Моноядерные медные центры для ПЭ в белках. Электронная структура, спектроскопические свойства и функции (ЭПР, Раман, XAS).	
11/24	То же для биядерного медного центра.	
11/26	Металлопротеины для метаболизма $O_2$ . Переносчики $O_2$ . Ферменты, активирующие $O_2$ . Цитохром-с-оксидаза и многомедные оксидазы.	
12/1	Подготовка для теста 3. Повторение кислородных вопросов. Также – ферменты денитрификации, Фиксация азота и нитрификация. Метаболизм водорода и гидрогеназы.	
12/3.	Презентация студентами белков (см. ниже).	
12/15	Окончательный экзамен.	Всего 26 пар

### Структура учебного курса (2009 г.)

Разъяснение по вопросам для презентации белков:

- Когда данный белок был выделен впервые?
- Биологические функции белка.
- Когда была открыта структура белка?
- Представление структуры в 3D-формате (CATN).
- Сколько металлических центров имеется в белке и их местоположение (для центров переходных металлов) Состояние окисления (валентность), спин.
- То же и геометрия металлического центра.
- Как выяснена биологическая функция белка? Роль каждого металлического центра в белке (для каждого центра переходного металла). Спектроскопические свойства вероятного металлического центра.

Занятия у Кена Суслика (Ken Suslick)

Всего 31 пара. 2003 г.

#### Темы:

- Биохимический обзор металлобиомолекул
- Химия металлопорфиринов
- Гемовые протеины – Синтетические аналоги, миоглобин и гемоглобин, пероксидаза и каталаза, Цитохром  $P_{450}$ .
- Негемовые белки
- Метан-монооксигеназа
- $V_{12}$
- Металлопротеины транспорта электронов
- Медные ферменты
- Цитохром-с-оксидаза
- Мо-ферменты
- Модели нитрогеназы

- Цинковые ферменты
- Транспорт металлов и депонирование

**Кроме того, рассмотрены следующие вопросы:**

- Никелевые белки
- Аконитаза
- Компоненты крови
- Металло-содержащие препараты
- Токсичность тяжёлых металлов
- Высокоокисленное состояние железа
- Неорганические карциногены
- Перенос электронов дальний
- Контрастные вещества для магниторезонансных исследований (изображение)
- Другие металлопротеины, исследованные рентгеноскопией
- Синтетические аналоги фотосинтетических реакционных центров
- Фотосистема II
- Без-Zn/Cu-супероксиддисмутаза
- Zn пальцы

**Добавления: О мембранах, ионных насосах и рецепторах.**

---

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. – 496с.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Принципы классификации заболеваний биогеохимической природы //Арх.пат. – 1983; – N 9: 3-14.
3. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: КМК, 2001. – 84 с.
4. Алексеев А.А., Титов О.В. Соединительнотканная биология и медицина XXI века. М.: Марлена, 1997. – 128 с.
5. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. В 2 т., М.: Медицина, 1989. 1т. 399 с, 2т. 428 с.
6. Барашков Г.К. Химия водорослей. М.: Изд. АН СССР, 1963. – 143 с.
7. Барашков Г.К. Сравнительная биохимия водорослей. М.: Пищепромизд., 1972. – 336 с.
8. Барашков Г.К., Киристаева Н.М. Количественное определение токсичности различных агентов с помощью хлореллы как тест-объекта //Гидробиол.журн., 1977. – 13(2): 104-108.
9. Барашков Г.К., Рухадзе Е.Г., Талызенкова Г.П. Токсичность медных хелатов азометинов и аминокислот для *Chlorella pyrenoidosa* Beyer //Гидробиол.журн., 1979. – 15(4), 101-106.
10. Барашков Г.К. Возможные побочные эффекты металлосодержащих препаратов //Врач, 2005. – № 9, 44-46.

11. Барашков Г.К. Краткая медицинская бионеорганика. М.: Гэотармед, 1999. – 60 с.
12. Барашков Г.К., Зайцева Л.И., Кондахчан М.А., Константинова Е.А. Распределение химических элементов в цельной крови и плазме //Биомед. химия, 2003,а. – 49(3), 297-302.
13. Барашков Г.К., Балкаров И.М., Зайцева Л.И., Кондахчан М.А., Константинова Е.А., Деньгин В.В. Диапазон содержания тяжелых металлов (ТМ) в цельной крови взрослых россиян центра России //Микроэлты в мед., 2003,б. – 4(3), 1-5.
14. Барашков Г.К. Основы медицинской бионеорганики. М.: ЧеРо, 2007. – 507с.
15. Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза. Вопросы биол. мед. и фарм. хим. //1998. – №4, 15-23.
16. Белушкина Н.Н., Белецкий И.П. Молекулярно-медицинские аспекты клеточной гибели // Введение в молекулярную медицину, ред. М.А. Пальцев, М.: Медицина, 2004. – 414-445.
17. Бэгналл К. Химия селена, теллура и полония. М.: Атомиздат, 1971. – 216 с.
18. Вавилова Т.П., Гусарова Ю.Н., Королева О.В., Медведев А.Е. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов //Биомед. хим., 2005. – 51(3), 263-275.
19. Вернадский В.И. Живое вещество. М.: Наука, 1978. – 260 с.
20. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1997. – 624 с.
21. Гипзбург В.Л. Почему советские учёные не всегда получали заслуженные ими Нобелевские премии? // Вестник РАН, 1998 – 68(1), 51-54.
22. Гладких С.П., Ремиш В.В., Анестиади В.Х. Начинающийся атеросклероз и лигандная патология // Изв.АН Молд.ССР, сер. Биол.и хим. н., 1990. – N 1, 44-51.
23. Гладких С.П., Сернов Л.Н. Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции. М.: Наука, 2002. – 297 с.
24. Голиков С.Н. Яды и противоядия. М.: Знание, 1968. – 80 с.
25. Грандберг И.И. Органическая химия. М.: Высшая школа, 1974. – 416 с.
26. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия. М.: Гэотармед., 2004. – 119 с.

27. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи. С.-Петербург, Салит-Деан, 2000. – 124 с.
28. Деньгин В.В., Барашков Г.К., Корнев Б.М., Попова Е.Н. Дисбаланс микроэлементов (МЭ) в крови больных саркоидозом легких //Микроэл-ты в мед., 2005. – 6(1), 22-27.
29. Добрынина И.А. Биоорганическая химия (методическое пособие для студентов 1 курса). М.: МГУ, 2007. – 36 с.
30. Дятлова Н. М., Темкина В. Я., Попов К. И. Комплексоны и комплексонаты металлов. М.: Химия, 1988. – 544с.
31. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина, 1989. – 272 с.
32. Ершов Ю.А., Попков В.А., Берлянд А.С., Книжник А.З. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов. 5 изд., М.: Высшая школа, 2005. – 560 с.
33. Жаворопков П.М. Научное наследие Льва Александровича Чугаева //Сб. под ред. Н.М. Жаворонкова, Соловьева Ю.И. Химия комплексных соединений. Л-д: Наука, 1979. – 455-470.
34. Жолнин А.В., Комплексные соединения. 4 изд., Челябинск: ЧГМА, 2000.
35. Заживихина Е.И., Общая химия. Комплексные соединения. Чебоксары: Чуваш. ГУ им. И.Н. Ульянова, 2002. – 22 с.
36. Зеленин К.Н., Комплексоны в медицине //СОЖ, 2001. -7(1), 45-50.
37. Инге-Вечтомов С.Г., Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии //Вестник РАН, 2000. 70(4), 299-306.
38. Искусных И.Ю., Попова Т.Н. Роль магнитосом в нарушении клеточного гомеостаза и развития патологии //Биомед.хим., 2010, 56.
39. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев: Морион, 2004. – 160 с.
40. Калетина Н.И. N-Гликозиламины и микроэлементы. Ереван: Изд.АН Армянской ССР, 1988. – 160 с.
41. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007.
42. Кальвин М. Ред. А.И. Опарин. Химическая эволюция. Молекулярная эволюция, ведущая к возникновению живых систем на Земле и других планетах. М.: Мир, 1971. – 240 с.

43. Камшилов М.М. 2 изд. Эволюция биосферы. М.: Наука, 1979. – 256 с.
44. Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отто М., Видмер Г.М. Ред. Золотов Ю.А. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. В 2 т., М.: Мир-АСТ, 2004. т. 1 – 608 с, т. 2 – 728 с.
45. Кишгстон Г.М., Джесси Л.Б., Ред. Пробоподготовка в микроволновых печах. Теория и практика. М.: Мир, 1991. – 334 с.
46. Клаассен К. Тяжёлые металлы, мышьяк и их антитоды // Гудман и Гилман. Клиническая фармакология. 10 изд. М.:Практика, 2006. – 1648 с, 1419-1439.
47. Ковальский В.В. Геохимическая среда и жизнь. М.: Наука, 1982. – 72 с.
48. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. – 469 с.
49. Кочина Т.А., Вражнов Д.В., Синотова Е.П., Воронков М.Г. Силилисовые ионы //Успехи хим., 2006. 75(2), 107-124.
50. Кривошеев О.Г., Новиков О.И., Бородин О.О. Гранулёматоз Вегенера //Мед.вестник, 2009. – 25-26, 494-495.
51. Кривошеев О.Г., Гуляев С.В. Пуриура Шенлейна-Геноха //Мед.вестник, 2010. – 1-2, 14-15.
52. Кривошеев О.Г., Смитиенко И.О. Артериит Такаюсу //Мед.вестник, 2010. – 3, 12-13.
53. Кристиан Г., Аналитическая химия. 6 изд. В 2 т., М.: Бином, 2009. 1 т. – 623 с, 2 т. – 504 с.
54. Кузнецов Д.А., Аляутдин Р.Н., Маркарян А.А., Бердиева А.Г., Хасигов П.З., Гатагонова Т.М., Кцоева С.А., Орлова М.А. Влияние изотопии магниевого пула на восстановление митохондриального синтеза АТР, подавленного 1-метилникотинамидом //Биомед. хим., 2006. – 52(2), 146-152.
55. Курдина М.И., Ред. Кожные болезни. М. "Медицина", 2008. – 542 с.
56. Кукушкин ЮН Диметилсульфоксид – важнейший апротонный растворитель //СОЖ, 1997. – № 9, 54-59.
57. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. Л-д: "Медицина", 1984. – 206 с.
58. Леменовский Д.А. Соединения металлов в живой природе //СОЖ, 1997. – № 9, 48-53.

59. Ленинджер А.Л. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки. М.: Мир, 1974. – 957 с.
60. Ленский А.С. Введение в бионеорганическую и биофизическую химию. М.: Высшая школа, 1989. – 256 с.
61. Летавет А.А., Ред. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. М.: Медгиз, 1957. – 512с.
62. Литвинов А.В., Ред. Норма в медицинской практике. М.: МЕДпресс, 2000. – 144 с.
63. Лойко Е.А. Изменение содержания некоторых микроэлементов (меди, железа, цинка, марганца и молибдена) в сыворотке крови и в моче при гепатоцеребральной дистрофии //Журн.невропатол. и психиатр., 1968. – № 2, 188-192.
64. Марри Р, Грэннер Д., Мэйес П., Родуелл В. Биохимия человека. В 2 т., М.: Мир, 1993. – (1 т. 381 с., т. 414 с.).
65. Мартиросов С.М. Бионасосы – роботы клетки? М.: Радио и связь, 1981. – 144 с.
66. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Моисеев В.С., Галявич А.С., Внутренние болезни. В 2 т., М.: Геотармед, 2001. – т.1, 585 с, 2002. – т.2, 586-1227 с.
67. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. М.: Бином, С.-П.: Невский диалект, 2000. – 368 с.
68. Меллер Г.Д. Ред. Н.И. Вавилов. Ген как основа жизни. Избранные работы по генетике. М.-Л.: Сельхозгиз, 1937. – 231 с.
69. МУК 4.1.1483-03. Методические указания по определению химических элементов в биологических средах и препаратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. 2003, М.: Гос.сан.-эпид.норм. РФ, Минздрав РФ, 56 с.
70. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Барашков Г.К., Зайцева Л.И., Фомин В.В. Клиническое значение дисбаланса микроэлементов // Микроэл. в мед., 2005. – 6(1), 42-45.
71. Назаров Г.Н., Макаренко Т.Ф. Методы спектрального анализа в судебной медицине. М.: МНПП ЭСИ, 1994. – 359 с.
72. Нечипоренко С.П. Ред. Амбулаторная токсикология: проблемы, опыт, решения. Свинец и здоровье детей: лабораторная диагностика (дидактические материалы). Сб., С.-Петербург, 1999. – 92 с.

73. Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. М.-Л.: Биомедгиз, 1936. – 159 с.
74. Першин Г.Н., Ред. Методы экспериментальной химиотерапии (Практическое руководство), 2 изд., М.: Медицина, 540 с. Метод Пребстинг и Гаврилова (в модификации Тимофеевой), 1971. – 454-457.
75. Петрянов-Соколов И.В. Отв.ред. Популярная библиотека химических элементов. В 2 т., 2 изд., М.: Наука, 1977. – 1 т. 567 с., 2 т 519 с.
76. Плетенёва Т.В. Токсикологическая химия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 509 с.
77. Погосбекова М.Р., Сост. Анализ крови и мочи. Как его интерпретировать? М.: Мир, 2001. – 105 с.
78. Подымов В.К. Общие принципы молекулярной рецепторологии //Изв.АН СССР, сер. биол., 1980. – № 6, 831-835.
79. Подымов В.К. Красная волчанка. Общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии. Ереван: Айастан, 1981. – 168 с.
80. Подымов В.К., Пирузян Л.А., Гладких С.П., Кац М.М. Простагландины, стероиды и рецепция (опыт моделирования активных центров адренорецепторов) //Изв. АН СССР, сер.биол., 1980. – № 1, 27-44.
81. Подымов В.К., Гладких С.П., Пирузян Л.А. Лигандная патология. Проблемы изыскания, исследования и производства новых лекарственных средств. Каунас: Швиеса, 1979. – 47-49.
82. Прессман В.К. Ионофоры – хелатирующие агенты для щелочных металлов //В кн. Эйхгорн Г. Неорганическая биохимия. М.: Мир, 1978. – 246-273.
83. Пучкова Л.В., Вахарловский В.Г., Гайцхоки В.С. и др. Молекулярный дефект синтеза и созревания церулоплазмина при болезни Вильсона-Коновалова // Генетика, 1982. – 28(5), 703-713.
84. Рухадзе Е.Г., Барашков Г.К. О взаимосвязи между строением хелатных соединений переходных металлов и их токсичностью для хлореллы //Докл. АН СССР, 1978. – 240(1), 96-99.
85. Рухадзе Е.Г., Дунина В.В. Что такое хелаты? //Природа, 1969. – №2, 78-83.
86. Саут Р., Уиттик А. Основы альгологии. М.: Мир, 1990. 595 с.
87. Северин Е.С., Ред. Биохимия. Учебник для вузов. М.: Гэотармед., 2004. – 780 с.

88. Семенкова Е.Н., Системные васкулиты. М., 1988. – 240 с.
89. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. М.: Анахарсис, 2000. – 128 с.
90. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, 2004. – 272 с.
91. Скулачев В.П. Ред. А.А. Болдырев. Кн. 6. Биохимия мембран. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. М.: Высш. шк., 1989. – 270 с.
92. Скулачев В.П. В своем межмембранном пространстве митохондрия таит "белок самоубийства", который, войдя в цитозоль, вызывает апоптоз //Биохимия, 1996. – 61(11), 2060-2063.
93. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти //Рос.био-мед.журн., 2001. – № 5, 116-126.
94. Скулачев В.П. Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить //Вестник РАН, 2005. – 75(9), 831-843.
95. Слесарев В.И. Химия. Основы химии живого. 3 изд. С.-П.: Химиздат, 2005. – 784 с.
96. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикрэлементозы. Киев: Здоровья, 1989. – 152 с.
97. Спирин А.С. Биосинтез белков, мир РНК и происхождение жизни // Вест. РАН, 2001. – 71(4), 320-328.
98. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Атомовитозы. 2002. т. 3, М.: Гелиос АРВ, 2000. – 546 с.
99. Терентьев А.П., Рухадзе Е.Г., Дунина В.В. Металлы и нуклеиновые кислоты //Природа, 1968. – № 12, 19-27.
100. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. М.: , 1983.
101. Томпсон М., Уолш Д.Н. Руководство по спектрометрическому анализу с индуктивно-связанной плазмой. М.: Недра, 1988. – 288 с.
102. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. 4 изд., М.: Дрофа, 2005. – 543 с.
103. Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975. – 236 с.
104. Усов А.И., Чижов О.С. Химические исследования водорослей. Бр.об-ва "Знание", Химия, 1988. – №5, 3-37.

105. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М., Бином-Пресс, 2004. – 268 с.
106. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морион, 1999. – 184 с.
107. Фримантл М. Химия в действии. В 2 т., М.: Мир, 1991. – 1 т. 528 с., 2 т. 620 с.
108. Хаускрофт К., Констебл Э. Современный курс общей химии. М.: Мир, 2002. 1 т. – 540 с., 2 т. – 528 с.
109. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. 4 изд., М.: Бином, 2010. – 456 с.
110. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. В 7т., М., Практика, McGraw-Hill Comp. 2005. 6 т. – 662 с.
111. Цукерман А.М., Рухадзе Е.Г. Современные пути создания эффективных и экологически безопасных противообрастающих покрытий на основе кремнийорганических соединений //Сб. Биоповреждения, обрастание и защита от него. М.: Наука, 1996. – 96-107.
112. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. М.: Химия, КолосС, 2007.: – 554 с.
113. Чугаев Л.А. Химия комплексных соединений. Л-д: Наука, 1979. – 486 с.
114. Чудинов Э.Г. Атомно-эмиссионный анализ с индукционной плазмой //Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Анал. химия, т. 2, 1990. – 251 с.
115. Штрауб Ф.Б. Биохимия. Будапешт: Изд. АП Венгрии, 1963. – 716 с.
116. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики //Рос. мед. ж., 2002. 10(16).
117. Эйхгорн Г.Б., Ред., Неорганическая биохимия. В 2 т., М.: Мир, 1978. – т. 1 711 с., т. 2 736 с.
118. Эмсли Дж. Элементы. М.: Мир, 1993. – 256 с.
119. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию. К., Наук. думка, 1976. 144 с.
120. Berthon G. Ed. Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids. ("Bioinorganic medicine"). N.-Y., Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc., 1995. – v. I -666p., v. II 667-1523 p.

121. Bertini I., Gray H.B., Sticfel E.I., Valentini J.S. *Biological Inorganic Chemistry. Structure and Reactivity*. Sausalito, California: Univ.Sci.Books, 2007, – 737 p.
122. Bertini I., Cavallaro G. Metals in the "omics" world: copper homeostasis and cytochrome c oxidase assembly in a new light //JBIC, 2008. – 13(1), 3-14.
123. Betteridge D.J., Khan M. *Statins and Coronary Artery Disease*. London, Sci.Press Ltd., 2001. – 75 p.
124. Cohnen G. Arzneimittelinduzierte lupus erythematodesahnliche Syndrome //Med.Klin., 1976. – № 19, 785-798.
125. Cowan J.A. *Inorganic Biochemistry. An Introduction*. Chichester, N-Y, etc.: Wiley-VCH, 1993. – 440 p.
126. Crichton R.R. *Biological Inorganic Chemistry. An Introduction*. Amsterdam, Oxford, etc.: Elsevier, 2008. – 369 p.
127. Dugas H. Ed.-in-Chief. *Bioorganic Chemistry Frontiers*. v. 1, Berlin, Heidelberg, N.-Y., London, Paris, Tokyo, Hong-Kong: Springer-Verlag, 201p; 1991, v. 2, ibid, +Barcelona, Budapest, 253p.; Schmidtchen F.P. Ed., 1993, v. 3, ibid, 262 p.
128. Edelman S. Candidate mediators in the action of aldosterone on Na<sup>+</sup>-transport. In: *Membrane Transport Processes*, v.1. Hoffman J.F. Ed., Raven Press, 1978.
129. Evans G.W., Du Bois R.S., Hambidge K.M. Wilson's disease: identification of an abnormal copper-binding protein //Science, 1973. – 181(4005), 1175-1176.
130. Frausto da Silva J.J.R., Williams R.J.P. *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*. 2nd Ed., Oxford Univ. Press., 2001. – 575 p.
131. Frewin R, Henson A, Provan D. Iron deficiency anemia //BMJ, 1997. – 314, 360-363.
132. Fridovich J. Superoxide dismutases //Adv. Enzymol., 1974. – 41, 35-97.
133. Goyer R.A., Klaassen C.D., Waalkes M.P. 1995. (Цит. по Скальный А.В. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, Мир, 2004. – 271 с.).
134. Haley B.E. Toxicity of mercury: genetic predisposition and synergistic effects //Medical Veritas, 2005, 2: 535-542.
135. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy //Lancet, 1984. – 1396-98.

136. Harmon B. V., Winterford C. M., O'Brien B. A., Allan D. J. Morphological criteria for identifying apoptosis. In *Cell Biology: a Laboratory Handbook*, 2nd Ed., Ed. J. E. Celis, San Diego: CA Academic Press, 1998. – 327-340.
137. Ivanov A.A. Biofractionation of Carbone Isotopes and Photosynthesis. Turin-Varese-Milan: Turin Polytechnical Univ. Press., 2002. – 55 p.
138. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. *Basic Histology*. Stamford: Appleton & Lange, 1995. – 47 p.
139. Kaim W., Schwederski B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. Introduction and Guide*. Chichester: J.Wiley & Sons, 1994. – 401 p.
140. Kerr D.H.S., Ward M.K. Poisoning with aluminium: a history of its clinical definition // X. и А. Зигель, Ред. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов, М.: Мир, 1993. – Гл. 13, 304-323.
141. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer*, 1972. – 26(4), 239-257.
142. Kessissoglou D.P., Ed. *Bioinorganic Chemistry. An Inorganic Perspective of Life*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Acad. Publ., 1995. – 415 p.
143. Klaassen K. *Toxicology. Heavy Metals: As and their antidotes*. In *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed. N.-Y., Chicago, Toronto etc., McGraw-Hill, 2001, 1419.
144. Klyosov A.A., Witczak Z.J., and Platt D. *Carbohydrate Drug Design*. Oxford Univ.Press, 2006. – 340 p.
145. Kraatz H.-B. Ed., Metzler-Nolte N. Ed. *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*. 2006.
146. Krachler M., Wirnsberger G.H. Long-Term Changes of Plasma Trace Element Concentration in Chronic Hemodialysis Patients // *Blood Purif.*, 2000. – 18, 138-143.
147. Que L.Jr. Ed. *Physical Methods in Bioinorganic Chemistry. Spectroscopy and Magnetism*. Sausalito, Calif.: Univ.Sci.Books, 2000. – 556 p.
148. Lippard S.J., Berg J.M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*. California: Univ. Sci. Books, Mill Valey, 1994. – 250 p.

149. Lobinski R. Elemental Speciation and Coupled Techniques // *Appl. Spectr.*, 1997. – 51(7), 260A-278A.
150. Lobinski R., Ed. Editorial. Metals and Biomolecules – Bioinorganic analytical Chemistry // *Analisis Magazine*, 1998. – 26(6), M2-M6.
151. Lobinski R., Marczenko Z. *Spectrochemical Trace Analysis for Metals and Metalloids*, Amsterdam: Elsevier, 1996. – 243 p.
152. Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. Programmed and altruistic ageing // *Nature*, Nov., v.6, 2005. – 866-872.
153. Mathews M. Macromolecular evolution of connective tissue // *Biol.Rev.*, 1977. – 42, 499-551.
154. McDermott J.R., Smith A.I., Iqbal K., Wisniewski A.M. Brain aluminum in aging and Alzheimer disease // *Neurology*, 1979. – 29, 908.
155. Mellon F.A., Self R., Startin J.R. *Mass Spectrometry of Natural Substances in Food*. Cambridge: RSC, 2000. – 299 p.
156. Mertz W. Clinical and public health significance of chromium. Current topics in nutrition and disease. N.-Y.: 1982. – 315-323.
157. Miller M.C. Klyosov A., Mayo K.H. The  $\alpha$ -galactomannan Davanat binds galectin-1 at a site different from the conventional galectin carbohydrate binding domain // *Glycobiology*, 2009. – 19(9): 1034-1040.
158. Minhe L., Huimin J., Baiquan X, Xi C., Zhenqiang X. Взаимосвязь между вирусными гепатитами и микроэлементами в сыворотке крови. Практич. сертиф. // *Varian Instr. Applic.*, 1995 – 1(1), 7-8.
159. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by the chemiosmotic type of mechanism // *Nature*, 1961. – 191, 144.
160. Moosman B., Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins // *Lancet*, 2004. – 363, 892-94.
161. Nieboer E., Rossetto F.E., Menon C.R. Токсичность соединений никеля // Х. и А. Зигель, Ред. Некоторые вопросы токсичности металлов. М.: Мир, 1993. – гл. 12, 270-303.
162. Paschal D.C., Caldwell K.L., Ting B.G. Determination of Lead in Whole Blood Using Inductively Coupled Argon Plasma Mass Spectrometry with Isotope Dilution // *JAAS*, 1995. – 10, 367-370.

163. Prasad A.S. Zinc deficiency in women, infants and children // *J. Am. Coll. Nutr.*, 1996. – 15, 113-120.
164. Roat-Malone R.M. *Bioinorganic Chemistry: A Short Course*. 2002. Wiley-Intersci.
165. Rode B.M., Fitz D., Jakschitz T.A.E. Chemical Evolution towards the Origin of Life // *JBIC*, 2007, 12 (Suppl.1), SL122, 231.
166. Rondeau V (2002). A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders // *Rev. Environ Health*, 17 (2): 107-21
167. Ryan M.F. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview // *Annals Clin. Biochem.*, 1991. – 28, 19-26.
168. Salgueiro J, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Calmanovici G, Caro R, De Paoli T, Hager A, Weill eR, Boccio J. Zinc as an essential micronutrient: a review // *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam*. 1999. – 49(1), 1-12.
169. Seashore M.R., Wappner R.S. *Genetics in Primary Care and Clinical Medicine*. Chapter 16: Lactic acidosis & mitochondrial oxidative phosphorylation. Stamford: Appleton & Lange, 1996. – 212-215.
170. Silva P.C. *Thallobionta* // Parker S.P. *Synopsis and Classification of Living Organisms*, v. 1, N.-Y.: McGraw-Hill, 1982. – 59-60.
171. Sodupe M., Rimola A., Ugliengo P. Polymerization on the rocks. Aluminosilicate surfaces as promoters for the peptide bond formation // *JBIC*, 2007, 12 (suppl.1), O146, 231.
172. Terao T., Owen Ch.A. Copper in supernatant fractions of various rat tissues. Studies with  $^{67}\text{Cu}$  // *Mayo Clin. Proc.*, 1974. – 49(6), 376-381.
173. Thorp H.H., Pecoraro V.L., Eds. *Mechanistic Bioinorganic Chemistry*. Washington: DC(American Chem.Soc.), 1995. – 505 p.
174. Trautwein A.X., Ed. *Bioinorganic Chemistry: Transition Metals in Biology and Their Coordination Chemistry*. Weinheim, N.-Y., Chichester etc.: Wiley-VCH, 1997. – 767 p.
175. Vallee B.L., Warren E.G., Wacker N. *The Proteins Composition, Structure and Function* // Neurath H., Ed. *Metalloproteins*. 2nd Ed., N.Y., London: Acad. Press., 1970. – 34-36, 42-48, 132.

176. Wald G. The origin of life //Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964. – 52(2), 595.
177. Williams R.J.P., Frausto da Silva J.J.R. The Natural Selection of the Chemical Elements. The Environment and Life's Chemistry. Oxford: Clarendon Press, 1997. – 646 p.
178. Williams R.J.P., Frausto da Silva J.J.R. Bringing Chemistry to Life: From Matter to Man. Oxford: Univ. Press, 1999. – 548 p.
179. Williams R.J.P. Bioinorganic chemistry: Its conceptual evolution //Coord. Chem. Rev., 1990. – 100, 573-610.
180. Wills M.R., Savory J. Toxicity of aluminium and chronic renal failure // X. Зигель, А. Зигель, Ред. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов, М.: Мир, 1993. – Гл. 14, 336-358.
181. Zalups R.K., Koropatnick J. Molecular Biology and Toxicology of Metals. London, N-Y.: Taylor & Francis Lim., 2000. – 596 p.



## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

Авитаминоз В <sub>12</sub> .....	24
Азометины .....	177
-ванилин .....	177
Альгинат .....	155
Аминокислоты	
-глутатион .....	91
-гомоцистеин .....	176
-метионин .....	24
-цистеин .....	91
Аптиты .....	184
Апатиты .....	90
Апоптоз .....	403
Атом центральный .....	21

### Б

#### Белки

-гемопротейны .....	59
-гистоны .....	170
-глобулярные .....	164
-железо-серные .....	199
-кератины .....	164
-коллагены .....	164

-миозин .....	165
-промежуточные .....	164
-транспортные (пермеазы) .....	201
-трансферрин .....	183, 312
-фибриноген .....	164
-фибриллярные (структурные) .....	164
-церулоплазмин .....	164
-эластины .....	164

Биолиганды .....	137
Биомембраны .....	11
Бионеорганика .....	18
-медицинская .....	20

#### Болезни

-Альцгеймера .....	157
-анемия пернициозная .....	177
-микроцитарная .....	328
-аргироз .....	73
-бериллез .....	46
- васкулит .....	387
-Вильсона (Уилсона)- Коновалова .....	72, 144, 359
-ганглиозидоз .....	193
-деменции .....	421

- итай-итай ..... 76, 330
- красная волчанка ..... 183, 354, 356
- Менкеса ..... 144
- Минамото (меркуриализм) ..... 76, 329
- мукополисахаридозы ..... 193
- остеодистрофия ..... 395
- Паркинсона ..... 382, 404
- полимикрoэлементоз ..... 144, 386, 418
- порфирия алюминиевая ..... 332
- рак ..... 411
- сатурнизм ..... 327
- фотодерматоз ..... 357
- хризизм ..... 74
- энцефалопатия ..... 383
- В**
- Валентность ..... 121
- оболочка ..... 34
- электрон ..... 110
- Внутренний фактор ..... 22
- Водоросли ..... 147
- Г**
- Гем ..... 21
- Гематокрит ..... 258
- Гемоглобин ..... 21, 64, 152, 165
- Гемоцианин ..... 21, 152, 175
- Гидроксилалюмосиликаты ..... 84
- Гистидин ..... 152, 369
- Гликозиламины ..... 349
- Гликозаминогликаны  
    (протеогликаны) ..... 275, 350
- Гликолиз ..... 197
- Глюконеогенез ..... 24
- Гомеостаз ..... 27, 180, 187
- электролитный ..... 191
- Гомохиральность жизни ..... 158
- Гормоны ..... 208
- кальцитонин ..... 48, 208, 275
- кальцитриол ..... 48, 208, 277
- паратиреоидный (ПТГ) ..... 48, 208, 277, 371
- тироксин ..... 103
- трансферрин ..... 163
- Градиент
- мембранный ..... 190
- протонный ..... 196
- электрохимический ..... 189
- Группы лигандов реакционные  
    (электроннодонорные) ..... 181
- Д**
- Деградация ЖК ..... 24
- Диагональное соотношение ..... 39
- Диссимметрия ..... 143, 226
- Дихотомический ключ ..... 147
- ДНК ..... 64, 141, 165
- Дуга вольтова ..... 239
- глобулярная ..... 242
- З**
- Закон замещения ..... 130, 339, 340, 441
- следствия з.замещения ..... 340, 441
- И**
- Изомерия ..... 26, 154
- конформационная ..... 135, 157
- структурная ..... 135, 155
- хиральная (зеркальная) ..... 135, 158

-цис-транс ..... 136, 155  
 Ион-комплексобразователь ..... 333  
 Ионофоры ..... 40  
   -валиномицин ..... 40  
   -граммицидин ..... 40  
   -нонактин ..... 40  
 Искра ..... 242  
 ИСП-МС ..... 246

**Й**

Йодсодержащие аминокислоты ..... 336  
   -йодтирозин ..... 151, 293  
   -йодтирозин ..... 151, 293

**К**

Катенация ..... 80  
 Катехоламины ..... 217  
 Квантовые числа ..... 34  
   -главное *n* ..... 34  
   -магнитное *m* ..... 34  
   -орбитальное *l* ..... 34  
   -спиновое *s* ..... 35  
   -спиновое ядра *I* ..... 35  
 Кератины ..... 265  
 Кислоты ..... 112  
   -l-гулуриновая ..... 157  
   -d-маннуриновая ..... 157, 335  
   -малеиновая (малат) ..... 157  
   -салициловая ..... 176  
   -фумаровая (фумарат) ..... 157  
   -янтарная (сукцинат) ..... 157  
 Коацерватные капли ..... 140  
 Коллагены ..... 346  
 Комплексоны ..... 182, 333

Константа  
   -устойчивости ..... 130  
   -диссоциации ..... 130  
 Конформация ..... 155, 157  
   -ванна ..... 157  
   -кресло ..... 157  
 Координационная химия ..... 15  
   -ёмкость (дентатность) ..... 121  
   -принципы ..... 108  
   -соединение ..... 121  
   -классификация ..... 124  
   -стереохимия ..... 134  
   -сфера ..... 121  
   -число ..... 121  
 Коэффициенты распределения  
   элементов в крови ..... 279  
 Креатинфосфат ..... 22

**Л**

Лигапд ..... 120  
   -ауто- ..... 357  
   -антагонист рецептора ..... 212  
   -патология ..... 182  
 Лизосомы ..... 418  
 Липиды мембран ..... 419

**М**

Макроэлементы ..... 29  
 Масс-спектрометр ..... 246  
   -квадрупольный ..... 247  
 Матрикс экстрацеллюлярный ..... 345  
 Мембраны  
   -плазматическая ..... 180  
   -ядерная ..... 180

- Металл-лигандный гомеостаз ..... 180
- Металлопротеиды ..... 16
- алкогольдегидрогеназа Mn ..... 295
- ферритин ..... 163
- церулоплазмин ..... 163
- Металлы ..... 37
- актиноиды ..... 50
- лантаноиды ..... 50, 54
- платиновые ..... 66, 70
- переходные ..... 29
- тяжелые ..... 30
- щелочноземельные ..... 37, 45, 138, 280
- щелочные ..... 37, 42, 138, 280
- Метилмалонил-КоА ..... 175
- Методы анализа
- гибридные ..... 254
- добавок ..... 256
- эталонов ..... 257
- Механизм патологии ..... 365
- Микроэлементоз ..... 288
- Миоглобин ..... 283
- Молекулы, амфифильные ..... 188
- Молекулярная логика живого ..... 17
- Мочевина ..... 394
- Н**
- Насос ионный ..... 11, 195
- кальциевый ..... 206
- натриевый ..... 204
- протонный ..... 196
- Неметаллы ..... 29, 274
- углерод ..... 80
- азот ..... 87
- кислород ..... 94
- фосфор ..... 90
- сера ..... 96
- селен ..... 97
- галогены ..... 99
- Нуклеосомы ..... 384
- О**
- Объекты анализа ..... 264
- биоптаты ..... 265
- волосы, ногти ..... 265, 267
- зубы ..... 265
- кровь ..... 265
- моча ..... 264
- плазма ..... 265
- сперма ..... 265
- Озоление ..... 251
- Орбитали ..... 34
- Органогены ..... 29, 97
- Органомышьяковые соединения ..... 151
- арсениобетанин ..... 151
- арсеносахара ..... 151
- Основания ..... 112
- пуриновые
- аденин (А), гуанин (Г) ..... 167, 168
- пиримидиновые
- тимин (Т), урацил (У),  
цитозин (Ц) ..... 167, 168
- Шиффа ..... 176
- Остеоид ..... 275
- П**
- Патология
- лигандная ..... 182
- Периодическая система ..... 31

-группа ..... 31  
 -период ..... 31  
 Пероксисомы ..... 414  
 Плазма ..... 243  
   -индуктивно-связанная ..... 243  
   -микроволновая ..... 243  
   -постоянного тока ..... 243  
 Пламена ..... 242  
 Предельно-допустимая концентрация  
   (ПДК) ..... 270, 272, 324, 459  
 Полуметаллы ..... 30, 33  
   -бор ..... 77  
   -кремний ..... 84  
   -германий ..... 86  
   -мышьяк ..... 90  
   -теллур ..... 99  
 Помехи ..... 247, 250  
   -изобарные ..... 247  
   -полиатомные ..... 248  
   -транспортные ..... 248  
 Правило  
   -октета ..... 110  
   -циклов Чугаева ..... 128  
   -фракционного порога ..... 407, 409, 437  
 Принципы  
   -Кюри ..... 143, 226  
   -электронейтральности ..... 124  
   -Чугаева ..... 128  
 Прокариоты ..... 146, 162  
 Порфирин ..... 174, 332, 357

**Р**

Репликационная вилка ..... 174  
 Рецепторы ..... 188, 209

-агоцист ..... 212  
 -антагонист ..... 212  
 Рибосомы ..... 190  
 РНК ..... 141, 142, 165, 170

**С**

Селеноглутатион ..... 151  
 Селенопротеины ..... 305  
 Система транспорта электронов  
   (дыхательная цепь) ..... 197  
 Скрининг ..... 37, 237  
 Соединения комплексные ..... 120  
   -внутрикомплексные ..... 124, 333  
 Спектроскопия ..... 19, 238  
 Спектрометр ..... 238  
 Стереоизомеры (энантиомеры) ..... 158  
 Сукцинил-КоА ..... 24, 225

**Т**

Тсория  
   -кислот и оснований Льюиса ..... 115  
   -протонная (Бренстеда-Лоури) ..... 112  
   -хемоосмотическая ..... 197  
 Токсичность металлоциклов ..... 178  
   -кластеров ..... 178  
 Точность апализа ..... 255  
   -воспроизводимость ..... 256  
   -правильность ..... 256  
   -предел обнаружения ..... 256  
   -чувствительность ..... 255

**Ф**

Ферменты  
   -аденилаткиназа Мп ..... 64, 228

- АТРаза Na/K-обменивающая ..... 218
- альдегидоксидаза Mo ..... 61
- геликазы ..... 173
- глутатионпероксидаза Se ... 98, 305, 309
- глутатионредуктаза Cu ..... 72, 87
- дейодиназа Se ..... 99, 104, 305
- ДНК-полимераза ..... 64, 91, 174, 341
- ДНК-лигаза ..... 175
- енолаза Mn ..... 64
- карбоангидраза Zn ..... 74, 425
- карбоксипептидаза Mn ..... 64
- карбоксипептидаза A Ni ..... 68
- каталаза ..... 231, 283, 294, 414
- метилмалонилмутаза Co ..... 176
- оксидазы ..... 417
- пероксидаза ..... 59, 96, 98
- простагландин-синтаза Fe ..... 176, 371
- рибулезо-5-бис-фосфат-  
карбоксилаза Mg ..... 36
- сульфитоксидаза Mo ..... 61
- супероксиддисмутаза Cu-Zn ..... 152
- тирозиназа Cu ..... 363
- транскарбамилаза Zn ..... 76
- коллагеназа Au ..... 74
- креатинкиназа Mn ..... 48, 228, 401
- ксантипоксидаза Mo ..... 61, 430
- нитрогеназа Mo-Fe ..... 62
- пируваткиназа Mn ..... 64, 329
- полимеразы ДНК- и  
РНК- Mn, Zn ..... 64, 76
- флавиновые ..... 198, 331, 426
- фосфоглюкомутаза Mn ..... 64
- перулоплазмин Cu ..... 72, 93, 232
- цитохромоксидаза Cu ..... 70, 425
- эластаза Au ..... 74
- Фитол ..... 21
- Фосфорилирование  
окислительное ..... 36, 40, 101, 132
- Фрагмент Окадзаки ..... 174
- Х**
- Хелаты ..... 31, 127, 159, 176, 366, 427
- Хелатные узлы ..... 124, 127, 171
- Хелатная патология ..... 181
- Хелатирующие агенты  
(комплексоны) ..... 182, 185, 333
- Химическая связь ..... 110
- вандерваальсовая ..... 116
- водородная ..... 117
- ионная (анионы, катионы) ..... 110
- ковалентная ..... 113
- координационная  
(донорно-акцепторная) ..... 114
- металлическая ..... 118
- Хлорофилл ..... 21, 124, 175
- Хроматин ..... 384, 405
- Ц**
- Ценная реакция ..... 407
- Цианокобаламин ..... 22
- Цикл трикарбоновых кислот  
(лимонной кислоты, Кребса) .. 197, 229
- Цитохромы ..... 199
- Цитратный цикл ..... 227
- Э**
- Элементология ..... 9, 21
- частная ..... 30

- Элементы
- базовые
    - углерод ..... 80
    - азот ..... 89
    - кислород ..... 94
    - сера ..... 96
    - селен ..... 305
  - галогены ..... 99
    - фтор ..... 101, 318
    - хлор ..... 102
    - бром ..... 103
    - йод ..... 103
    - астат ..... 104
  - гематокрита, крови, плазмы ..... 279-280
  - пниктогены ..... 87
    - азот ..... 89
    - фосфор ..... 90
    - мышьяк ..... 90
    - сурьма ..... 92
    - висмут ..... 92
  - полезные ..... 30, 289, 326
  - реперный ..... 274
  - токсичные ..... 30, 289, 326
  - условно-токсичные ..... 30
  - условно-эссенциальные ..... 30, 289
  - халькогены ..... 93
    - кислород ..... 94
    - сера ..... 96
    - селен ..... 97, 305
    - теллур ..... 99
    - полоний ..... 99
  - эссенциальные ..... 30, 289, 326
  - Эйкозаноиды ..... 155, 176, 372
  - Эндоплазматический
    - ретикулум ..... 190, 228, 352
    - гладкий ..... 190
    - шероховатый ..... 190
  - Этилендиамин ..... 64, 127
  - Этилендиаминтетрауксусная
    - кислота ЭДТА ..... 39, 334
  - Эукариоты ..... 146, 188
  - Эффект
    - инертной пары ..... 80
    - хелатный ..... 159

*Научное издание*

Барашков Г.К.

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОНЕОРГАНИКА**  
ОСНОВЫ, АНАЛИТИКА, КЛИНИКА

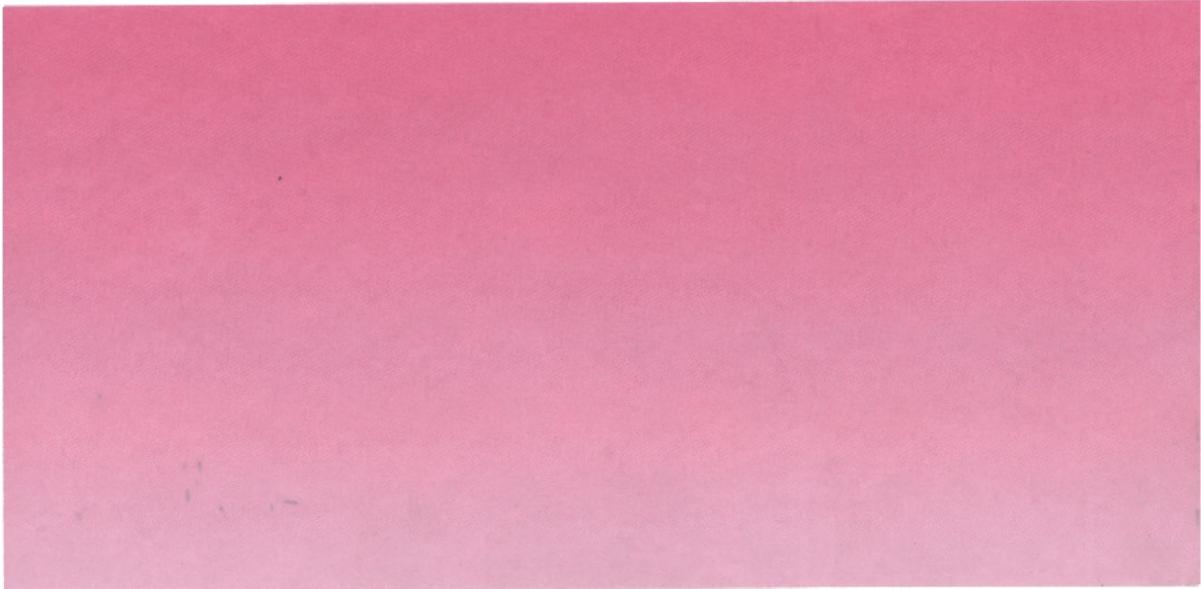
Зав. редакцией к.б.н. *Е.В. Мосткова*  
Редактор *В.В. Деньгин*  
Компьютерная верстка *К.В. Логинов*  
Корректор *К.Ю. Савинченко*

ISBN 978-5-9518-0455-6

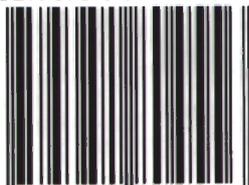
Подписано в печать 22.03.2011 г. Формат 70×100/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. 32 печ. л. Тираж 1000 экз. Зак. 3777

Издательство БИНОМ  
103473, Москва, ул. Краснопролетарская, 16  
E-mail: [info@binom-press.ru](mailto:info@binom-press.ru)

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ГУП «Типография «Наука»  
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12



ISBN 978-5-9518-0455-6



9 785951 804556

интернет-\*

**OZC**



87831433