

Химия биогенных элементов

СОДЕРЖАНИЕ

1. Химические элементы в окружающей среде и в организме человека

1.1. Распространенность элементов в природе. Биосфера. Биогенные элементы. Классификация биогенных элементов. Элементный состав человека

1.2. Токсичные и нетоксичные элементы. Положение их в периодической системе Д.И. Менделеева. Понятие токсичности.

2. Химические свойства и биологическая роль элементов

2.1. Общая характеристика элементов s-блока. Биологическая роль. Градиент концентрации.

2.2. Общая характеристика элементов d-блока.

2.3. Свойства соединений d-элементов

2.4. Биологическая роль d-элементов (переходных элементов)

2.5. Общая характеристика элементов p-блока

3. Экологические аспекты химии элементов

3.1. Роль среды обитания. Химия загрязнений атмосферы. Роль врача в охране окружающей среды и здоровья человека.

3.2. Биохимические провинции. Эндемические заболевания.

3.3. Возможные случаи нарушения металлолигандного гомеостаза организма

3.4. Механизм защиты внутренней среды организма от ксенобиотиков

3.5. Дезинтоксикационная терапия

А. В. Жолнин

конспект лекций по общей химии

Челябинск, 2001 г.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой общей химии ММА им. И.М.Сеченова, член Президиума НМС по химии КВШ РФ, Председатель ЦПУМК по химии МЗ РФ, академик РАО, профессор В.А.Попков.

заведующий кафедрой общей и биорганической химии ЧелГМА, д.б.н, профессор В. Е. Рябинин

Издание второе, переработанное и дополненное.

1. Химические элементы в окружающей среде и в организме человека

1. 1. Распространенность элементов в природе. Биосфера. Биогенные элементы. Классификация биогенных элементов. Элементный состав человека

Часть земной оболочки, занятой растительными и животными организмами и переработанная ими и космическими излучениями и приспособленная к жизни, называют биосферой (по Вернадскому).

Л. П. Виноградов считал, что концентрация элементов в живом веществе прямо пропорциональна его содержанию в среде обитания с учетом растворимости их соединений. По мнению А. П. Виноградова химический состав организма определяется составом окружающей среды. Биосфера содержит 100 млрд тонн живого вещества. Около 50% массы земной коры приходится на кислород, более 25% на кремний. Восемнадцать элементов (O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg, H, Ti, C, P, N, S, Cl, F, Mn, Ba) составляют 99,8% массы земной коры. Живые организмы принимают активное участие в перераспределении химических элементов в земной коре. Минералы, природные химические вещества, образуются в биосфере в различных количествах, благодаря деятельности живых веществ (образование железных руд, горных пород, в основе которых соединения кальция). Кроме этого, оказывают влияние техногенные загрязнения окружающей среды. Изменения, происходящие в верхних слоях земной коры, влияют на химический состав живых организмов. В организме можно обнаружить почти все элементы, которые есть в земной коре и морской воде. Пути поступления элементов в организм разнообразны. Согласно биогеохимической теории Вернадского существует «биогенная миграция атомов» по цепочке воздух > почва ö вода ö пища ö человек, в результате которой практически все элементы, окружающие человека во внешней среде, в большей или меньшей степени проникают внутрь организма.

Содержание некоторых элементов в организме по сравнению с окружающей средой повышенное – это называют биологическим концентрированием

элемента. Например, углерода в земной коре 0,35%, а по содержанию в живых организмах занимает второе место (21%). Однако эта закономерность соблюдается не всегда. Так, кремния в земной коре 27,6%, а в живых организмах мало, алюминия – 7,45%, а в живых организмах $1 \cdot 10^{-5}\%$.

В составе живого вещества найдено более 70 элементов.

Элементы необходимые организму для построения и жизнедеятельности клеток и органов, называют **биогенными элементами**.

Для 30 элементов биогенность установлена. Существует несколько классификаций биогенных элементов:

А) По их функциональной роли:

- 1) органогены, в организме их 97,4% (C, H, O, N, P, S),
- 2) элементы электролитного фона (Na, K, Ca, Mg, Cl). Данные ионы металлов составляют 99% общего содержания металлов в организме;
- 3) Микроэлементы – это биологически активные атомы центров ферментов, гормонов (переходные металлы).

Б) По концентрации элементов в организме биогенные элементы делят:

- 1) макроэлементы;
- 2) микроэлементы;
- 3) ультрамикроэлементы.

Биогенные элементы, содержание которых превышает 0,01% от массы тела, относят к **макроэлементам**. К ним отнесены 12 элементов: органогены, ионы электролитного фона и железо. Они составляют 99,99% живого субстрата. Еще более поразительно, что 99% живых тканей содержат только шесть элементов: C, H, O, N, P, Ca. Элементы K, Na, Mg, Fe, Cl, S относят к **олигобиогенным** элементам. Содержание их колеблется от 0,1 до 1%. Биогенные элементы, суммарное содержание которых составляет величину порядка 0,01%, относят к **микроэлементам**. Содержание каждого из них $0,001\%$ ($10^{-3} - 10^{-5}\%$). Большинство микроэлементов содержится в основном в тканях печени. Это депо микроэлементов. Некоторые микроэлементы проявляют сродство к определенным тканям (йод - к щитовидной железе, фтор - к эмали зубов, цинк - к поджелудочной железе, молибден - к почкам и т.д.). Элементы, содержание которых меньше чем $10^{-5}\%$, относят к **ультрамикроэлементам**. Данные о количестве и биологической роли многих элементов невыяснены до конца. Некоторые из них постоянно содержатся в организме животных и человека: Ga, Ti, F, Al, As, Cr, Ni, Se, Ge, Sn и другие. Биологическая роль их мало выяснена. Их относят к условно биогенным элементам. Другие примесные элементы (Te, Sc, In, W, Re и другие) обнаружены в организме человека и животных, и данные об их количестве и биологической роли не выяснены. Примесные элементы также делят на аккумулирующиеся (Hg, Pb, Cd) и не аккумулирующиеся (Al, Ag, Go, Ti, F). Известны

крылатые слова, сказанные в 40-х годах немецкими учеными Вальтером и Идой Ноддак: «В каждом булыжнике на мостовой присутствуют все элементы периодической системы». Если согласиться, что в каждом булыжнике содержатся все элементы, то тем более это должно быть справедливо для живого организма.

Все живые организмы имеют тесный контакт с окружающей средой. Жизнь требует постоянного обмена веществ в организме. Поступлению в организм химических элементов способствует питание и потребляемая вода. Организм состоит из воды на 60%, 34% приходится на органические вещества и 6% на неорганические. Основными компонентами органических веществ являются С, Н, О. В их состав входят также N, P, S. В составе неорганических веществ обязательно присутствуют 22 химических элемента (смотрите таблицу № 1). Например, если вес человека составляет 70 кг, то в нём содержится (в граммах): Са - 1700, К - 250, Na –70, Mg - 42, Fe - 5, Zn - 3. На долю металлов приходится 2,1 кг. Содержание в организме элементов IIIA–VIA групп, ковалентносвязанных с органической частью молекул, уменьшается с ростом заряда ядра атомов данной группы периодической системы Д. И. Менделеева. Например, $w(O) > w(S) > w(Se) > w(Fe)$. Количество элементов, находящихся в организме в виде ионов (s-элементы IA, IIA групп, p-элементы VIIA группы), с ростом заряда ядра атома в группе увеличивается до элемента с оптимальным ионным радиусом, а затем уменьшается. Например, во IIA группе при переходе от Be к Ca содержание в организме увеличивается, а затем от Ba к Ra снижается. Элементы, аналоги, имеющие близкое строение атомов, имеют много общего в биологическом действии. В соответствии с рекомендацией диетологической комиссии Национальной академии США ежедневное поступление химических элементов с пищей должно находиться на определенном уровне (таблица № 2).

Таблица 2. Суточное поступление химических элементов в организм человека

<i>Химический элемент</i>	<i>Суточное потребление, в мг</i>	
	<i>Взрослые</i>	<i>Дети</i>
Калий	2000-5500	530
Натрий	1100-3300	260
Кальций	800-1200	420
Магний	300-400	60
Цинк	15	5
Железо	10-15	7
Марганец	2-5	1,3
Медь	1,5-3,0	1,0
Титан	0,85	0,06
Молибден	0,075-0,250	-
Хром	0,05-0,20	0,04
Кобальт	Около 0,2 витамин В ₁₂	0,001
Хлор	3200	470
PO ₄ ³⁻	800-1200	210
SO ₄ ²⁻	10	–
Йод	0,15	0,07
Селен	0,05-0,07	–
Фтор	1,5-4,0	0,6

Столько же химических элементов должно выводиться, поскольку их содержание в организме находится в относительном постоянстве.

Современное состояние знаний о биологической роли элементов можно характеризовать как поверхностное прикосновение к этой проблеме. Накоплено много фактических данных по содержанию элементов в различных компонентах биосферы, ответные реакции организма на их недостаток и избыток. Составлены карты биогеохимического районирования и биогеохимических провинций. Но нет общей теории рассматривающей функции, механизм воздействия и роль микроэлементов в биосфере. Характерным признаком жизненной необходимости элемента является колокообразный характер кривой, построенной в координатах, ответная реакция организма (R) - доза элемента (Д).

При недостаточном поступлении элемента в организм (г) наносится существенный ущерб росту и развитию организма. Это объясняется снижением активности ферментов, в состав которых входит элемент. При повышении дозы этого элемента (в) ответная реакция организма возрастает, достигает нормы (биотическая концентрация элемента). Чем больше ширина плато (а), тем меньше токсичность элемента. Дальнейшее увеличение дозы (с) приводит к снижению функционирования вследствие токсического действия избытка элемента вплоть до летального исхода (г). Дефицит и избыток биогенного элемента наносит вред организму. Все живые организмы реагируют на недостаток и избыток или неблагоприятное соотношение элементов.

Обычные микроэлементы, когда их концентрация в организме превышает биотическую концентрацию, проявляют токсическое действие на организм. Токсичные элементы при очень малых концентрациях не оказывают вредного воздействия на растения и животных. Например, мышьяк при микроконцентрациях оказывает биостимулирующее действие. Следовательно, нет токсичных элементов, а есть токсичные дозы. Таким образом, малые дозы элемента - лекарство, большие дозы - яд. «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости, одна лишь доза делает яд незаметным» - Парацельс. Уместно вспомнить слова таджикского поэта Рудаки: «Что нынче снадобьем слывет, то завтра станет ядом».

Итак, биогенность 30 элементов установлена. Относительно постоянно содержание в организме человека 70 элементов (в пределах порядка). Отмечаются сильные колебания уровня (несколько порядков) примесных элементов и относительно низкий уровень примесных элементов у сельских жителей. Постоянство содержания необходимых элементов вероятнее всего определяется эффективными механизмами гомеостаза. Предположения ученых идут еще дальше. В живом организме не только присутствуют все элементы, но каждый из них выполняет какую-то функцию. Учитывая строение атома, формы и свойства соединений титана, содержание в организме выполняемые им функции и ответные реакции организма на его введение, мы считаем этот элемент жизненно необходимым элементом. Титан относится к числу наиболее распространенных в природе элементов. В земной коре содержание только девяти элементов (O, Fe, Si, Ca, Mg, K, Na, Al, H) превышает содержание титана, массовая доля которого составляет 0,61%. Среди переходных металлов титан по распространенности в земной коре занимает второе место после железа. Содержание титана в тканях рыб составляет $10^{-4}\%$, в организме животных, обитающих на суше, равно $9 \cdot 10^{-4}\%$. В организме человека он обнаружен еще 19 веке. Титан постоянно содержится в организме человека. Концентрация его в пределах $10^{-6}\%$. В органах человека содержание титана составляет в среднем 1 мг на 100 г золы или 0,02 мг на 100 г сырого вещества. В 1937г. В.И. Вернадский сделал предположение о том, что титан нужен организму и выполняет определенные жизненно важные функции. Изучение

биологической значимости титана проводили в хроническом эксперименте на растениях и животных путем определения реакции организма на добавку титана. Кривая ответной реакции организма на дозу титана имеет аналогичный биогенным элементам колоколообразный характер. Отмечено возникновение ряда заболеваний при нарушении обмена титана. В развернутой фазе острого лейкоза, при гастрогенной железодефицитной анемии, постгеморрагической анемии, раке, язвенной болезни желудка и при оперативном вмешательстве в ранние послеоперационные сроки содержание титана в крови снижается. Нарушение обмена титана отмечено также при болезни Боткина, токсикозе и нефропатии беременных, у больных микробной экземой и нейродермитом, при ожогах. При повышении дозы титана в организме ответная реакция возрастает, затем достигает нормы. В эксперименте на крысах при изучении иммунорегуляторных свойств комплексонов титана на основе гидроксипропилидифосфоновой кислоты установлен дозозависимый эффект на показатели клеточного и гуморального иммунитета. Биотическая концентрация 10 мг/кг живой массы. При данной дозе эффективность иммуностимулирующего действия повышается до 60%. Нормальное функционирование наблюдается в широком интервале концентраций (до 80 мг/кг). Дальнейшее повышение дозы приводит к иммунодепрессивному эффекту и токсическому действию.

Титан является постоянной составной частью организма и выполняет определенные жизненно важные функции: повышает эритропоэз, катализирует синтез гемоглобина, иммуногенез. Комплексоны титана не только как фагоцитоз стимулирующие агенты, но и как вещества активирующие реакции клеточного и гуморального иммунитета. Содержание титана в крови человека колеблется от 2,3 до 20,7 мг, % на золу. Цельная кровь содержит 6,53 мкг % титана, эритроциты 2,34 мкг, %, плазма - 2,39 мкг, %, лейкоциты - 0,0067 мкг, %. Распределение титана в различных отделах головного мозга неравномерно. Наибольшее количество его обнаружено в слуховом центре и зрительном бугре. Он постоянно присутствует в женском молоке в количестве 14,7 мг, %. Самое высокое содержание титана в кобыльем молоке. Постоянное присутствие титана в эмбрионе указывает на проходимость плаценты для циркулирующих в крови соединений титана, и является собирателем соединений титана. Хелаты титана влияют на воспроизводительные функции свиноматок. При введении 0,05 мг/кг живой массы титана многоплодие свиноматок повышается на 16%. Выживаемость поросят к отъему увеличивается на 37,5%. Рост живой массы максимальный при концентрации хелата 0,15 мг Ti/kg (45,2%). Отмечается интенсификация анаболических процессов обмена веществ, усиление белкового, липидного и углеводного обмена, улучшение общих физиологических показателей крови. В сыворотке крови повышается концентрация аминного азота, общих липидов, b-липопротеидов и снижается содержание мочевины и холестерина.

Фосфорсодержащие комплексоны титана интенсифицируют рост и развитие растений. Применение их в производстве картофеля повышает урожайность до 30-40%, снижает нитраты на 25-30%, нейтрализует вредное воздействие неблагоприятных экологических и метеорологических факторов. Соединения титана ускоряют биосинтез аминокислот, активизируют липоксигеназную активность. Сопrotивляемость к разным заболеваниям повышается в два раза.

Учитывая единство иммунной и метаболической систем резистентности организма, объяснено участие гетеровалентных и гетероядерных соединений титана в защите организма от «окислительного стресса» и в окислении субстратов. Ферментативное действие комплексонов титана аналогично и более эффективно действию пероксидазы и каталазы. Соединения титана участвуют в поддержании антиокислительного гомеостаза организма, являются активными регуляторами свободно радикальных процессов и систем утилизации активных форм кислорода.

В хронических экспериментах на мышах установлен ряд элементов, расположенных в порядке снижения их элиминации из организма: Ti>>Al>Cr. Следовательно, титан можно отнести к жизненно необходимым не аккумулирующимся элементам. Содержание микроэлементов является характерным признаком вида и зависит от ряда условий: возраста, пола, времени года и суток, условий труда, вида трудовой деятельности человека, а также различных физиологических (беременность, лактация) и патологических состояний. Есть закономерные и упорядоченные этапы их поступления и утилизации. Для нормального функционирования организма микроэлементный состав должен быть постоянным, т.е. должен поддерживаться микроэлементный гомеостаз, что осуществляется с помощью гормонов. Дефицит и избыток микроэлементов отрицательно влияет на здоровье человека. Установлены биоритмы колебаний их содержания. Отмечены значительные колебания (в 3 часовом интервале до 100%) для микро- и макроэлементов (Na, K, P, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mo, Al, Pb, Cr, Mn). Однако в нормально функционирующей системе нет хаоса в элементном составе.

1.2 Токсичные и нетоксичные элементы. Положение их в периодической системе Д.И. Менделеева. Понятие токсичности.

Условно элементы можно разделить на токсичные и нетоксичные. **Токсичные элементы** – химические элементы, оказывающие отрицательное влияние на живые организмы, которое проявляется только при достижении некоторой концентрации, определяемой природой организма. Наиболее токсичные элементы расположены в таблице Д.И. Менделеева компактно и представлены в таблице 3.

Таблица 3. Положение токсичных элементов в периодической системе Д.И.Менделеева.

<i>Период</i>	<i>ГРУППА</i>							
	<i>VIII</i>	<i>IB</i>	<i>IIB</i>	<i>IIA</i>	<i>IIIA</i>	<i>IVA</i>	<i>VA</i>	<i>VIA</i>
II	–	–	–	Be	–	–	–	–
IV	Ni	Cu	Zn	–	–	–	As	–
V	Pd	Ag	Cd	–	–	Sn	Sb	Te
VI	Pt	Au	Hg	Ba	Tl	Pb	Bi	–

За исключением Be и Ba, эти элементы образуют прочные сульфидные соединения. Существует мнение, что основная причина токсического действия этих элементов связана с блокированием определенных функциональных групп (в частности сульфгидрильных протеина) или же вытеснением из некоторых ферментов ионов металлов, например Cu, Zn. Особой токсичностью и распространенностью отличаются Hg, Pb, Be, Cu, Cd, Cr, Ni, которые конкурируют в процессе комплексообразования с биометаллами и могут их вытеснять из биокомплексов.

Схема реакции: $M_6L_6 + M_T \ll M_6 + M_TL_6$ где M_6 - ион биогенного металла; L_6 - биолиганд.

Токсичность определяют как меру любого аномального изменения функции организма под действием химического агента. Токсичность представляет собой сравнительную характеристику. Эта величина позволяет сопоставить ядовитые свойства различных веществ. Необходимые элементы обеспечивают поддержание динамического равновесия процессов жизнедеятельности организма. Токсичные элементы, а также избыток необходимых элементов могут вызвать необратимые изменения динамического равновесия биологических систем, приводящие к развитию патологии.

Повреждающее действие вещества проявляется на различных структурных уровнях: молекулярном, клеточном и на уровне организма. Наиболее важные аномальные эффекты происходят на молекулярном уровне: ингибирование ферментов, необратимые конформационные изменения макромолекул и как следствие изменение скорости метаболизма и синтеза, возникновение мутаций. Токсические проявления зависят от концентрации и дозы вещества. Дозы могут быть качественно подразделены на категории по степени возрастания эффекта:

1) без заметных эффектов, 2) стимуляция, 3) терапевтический эффект, 4) токсический или повреждающий эффект; 5) летальный исход. Стимуляцию и терапевтические эффекты могут вызывать не все вещества.

Максимальную токсичность проявляют наиболее химически активные частицы, координационно ненасыщенные ионы, к числу которых следует отнести ионы свободных металлов. Снижение электрофильных свойств иона соответственно приводит к снижению его токсического действия на организм. Хелатирование свободных ионов металла полидентатными лигандами превращает их в устойчивые, более координационно насыщенные частицы не способные разрушить бикомплексы, а следовательно малотоксичные. Они мембранопроницаемы, способны к транспортировке, и выведению из организма. **Итак, токсичность элемента определяется его природой, дозой и молекулярной формой в составе которой находится элемент.**

Микроэлементология выделяет две группы микроэлементов (МЭ): во первых это биогенные элементы, являющиеся незаменимыми нутриентами, значение которых сравнимо со значением витаминов, во-вторых, они не синтезируются в организме, во-вторых, среди них есть токсичные элементы, которые сейчас являются одними из основных загрязнителей окружающей среды. При гипомикроэлементозах - заболеваниях вызванных дефицитом МЭ, возникают болезни недостаточности. При разнообразных формах контакта организмов с данными элементами возникают болезни и синдромы интоксикации - токсикопатии. Сложность проблемы состоит не только в том, что проявления недостаточности и интоксикации крайне разнообразны, но и в том, что сами эссенциальные МЭ при определенных условиях вызывают токсические реакции, а при других (определенной дозе и экспозиции) обнаруживают свойства эссенциальных МЭ, т.е. оказываются полезными. Это тесно сопрягается с их взаимовлиянием, которые могут быть как синергическими, так и антагонистическими. Многие в микроэлементологии, особенно в проблеме дисбаланса МЭ в организме, еще недостаточно исследовано.

2. Химические свойства и биологическая роль элементов

2.1. Общая характеристика элементов s-блока. Биологическая роль. Градиент концентрации.

Биогенные элементы подразделяют на три блока: s-, p-, d- блока. Химические элементы, в атомах которых заполняются электронами, s-подуровень внешнего уровня, называют s-элементами. Строение их валентного уровня ns^{1-2} . Небольшой заряд ядра, большой размер атома способствуют тому, что атомы s-элементов – типичные активные металлы; показателем этого является невысокий потенциал их ионизации. Катионы IIA группы имеют меньший радиус и больший заряд и обладают, следовательно, более высоким поляризующим действием, образуют более ковалентные и менее растворимые соединения. Атомы стремятся принять конфигурацию предшествующего инертного газа. При этом элементы IA и IIA групп

образуют соответственно ионы M^+ и M^{2+} . Химия таких элементов является в основном ионной химией, за исключением лития и бериллия, которые обладают более сильным поляризирующим действием.

В водном растворе ионы способны в небольшой степени к реакциям комплексообразования, образованию донорно-акцепторных связей с монодентатными лигандами (с водой - аквакомплексы) и даже с полидентатными лигандами (эндогенными и экзогенными комплексонами). Большинство образующихся комплексов обладают невысокой устойчивостью. Более прочные комплексы образуют с циклическими полиэфирами – краунэфирами, которые представляют собой плоский многоугольник. Ионы s-элементов имеют связи сразу с несколькими атомами кислорода соединения типа циклической молекулы, которые называют **макрогетероциклическими соединениями** (смотрите лекцию по теме: «Комплексные соединения», раздел 5.2). Это **мембраноактивные комплексоны (ионофоры) - соединения переносящие ионы s-элементов через липидные барьеры мембран**. Молекулы ионофоров имеют внутримолекулярную полость, в которую может войти ион определенного размера, геометрии по принципу ключа и замка. Полость окаймлена активными центрами (эндорецепторами). В зависимости от природы металла может происходить нековалентное взаимодействие (электростатическое, образование водородных связей, проявление Ван-дер-Ваальсовых сил) со щелочными металлами (валиномицин с K^+) и ковалентное - со щелочноземельными металлами. Образуются при этом супрамолекулы – сложные ассоциаты, состоящие из двух или более химических частиц, удерживаемых вместе межмолекулярными силами. Двухзарядные ионы элементов IIA группы являются более сильными комплексообразователями. Для них наиболее характерно образование координационных связей с донорными атомами кислорода, а для магния – также азота (порфириновая система). Из макроциклических соединений высокоселективен, по отношению к стронцию, криптанд.

Криптанд – это макроциклический лиганд, который связывает катионы еще более специфично, чем циклические эфиры. В название криптанда входит обозначение числа атомов кислорода в каждой из трех цепей, связывающих головные мостиковые атомы азота. Размер полости криптанда задается по трем направлениям, а не в плоскости, как это было в случае краун-эфира. Это обуславливает тот факт, что комплекс K^+ с 2, 2, 3 – криптандом в 10^4 раза более устойчив, чем комплекс калия с ионофором валиномицином.

Механизм действия антибиотика тетрациклина - эндогенного комплексона, заключается в разрушении рибосом микроорганизмов за счет связывания ионов магния тетрациклином. Это определяет лечебный эффект данного антибиотика.

Биологические функции s-элементов очень разнообразны: активация ферментов, участие в процессах свертывания крови, в различных реакциях организма, связанных с изменением проницаемости мембран по отношению к ионам калия, натрия и кальция, участие в образовании мембранного потенциала, в запуске внутриклеточных процессов, таких как обмен веществ, рост, развитие, сокращение, деление и секреция. Обеспечивают перенос в клетке информации. Чувствительность клеток к данным ионам обеспечивается разностью их содержания вне и внутри клетки, градиентом концентрации (ионной асимметрией). Старение – понижение градиента концентрации, смерть – выравнивание концентрации вне и внутри клетки. Градиент концентрации обеспечивается связыванием свободных ионов клетки специфическими

белками. Одним из немногих универсальных регуляторов жизнедеятельности клеток являются ионы кальция. Градиент концентраций Ca^{2+} между цитоплазмой и средой на уровне 4 порядков и обеспечивается связыванием Ca^{2+} в хелатное соединение специфическими белками. Кальмодулин – один из наиболее изученных кальцийсвязывающих белков, широко распространенных и встречается в клетках животных, растений и грибов. Этот белок способен регулировать большое число (более 30 описанных в настоящее время) различных процессов, происходящих в клетке.

Вещества, регулирующие поток ионов, называются **эффекторами**, которые делятся на блокаторы и активаторы. В клинической практике применяются блокаторы в сердечно-сосудистой терапии (стенокардия, аритмия, инфаркт, миокарда), иммунологии, химиотерапии онкологических заболеваний. Верапамил, дигидропиридил ингибируют на 80-90% образование метастазов меланомы, значительно снижают адгезию (прилипание) опухолевых клеток к эндотелию и образованию колоний. Система регуляции градиента концентрации вне и внутри клеток, является перспективным направлением в биотехнологии (химической ионике) для получения важных веществ из клеток-продуцентов (b-клетки – источник инсулина, гипофизарные клетки – продуценты гормонов, фибробласты – источники факторов роста). Кроме активации ферментов, ионы щелочных металлов играют важную роль в осмотическом давлении, действуют как переносчики зарядов при передаче нервного импульса. стабилизируют структуру нуклеиновых кислот. Ионы кальция инициируют некоторые физиологические процессы, такие, как сокращение мышц, секрецию гормонов, свертывание крови и другие. Содержание ионов натрия, кальция и хлора во внеклеточной среде выше, а ионов калия и магния наоборот. Стационарное состояние достигается при равенстве потоков ионов калия внутрь клетки (активный транспорт) и из клетки за счет диффузии. Обратное явление наблюдается при транспорте ионов натрия. Существование калиево-натриевого градиента концентраций приводит к возникновению мембранного потенциала, величина которого около 80 мВ. Благодаря ему нервные волокна способны передавать импульсы, а мышцы – сокращаться. Увеличение концентрации калия вне клетки в два раза, несмотря на наличие градиента концентрации ионов калия приводит к нарушению сердечного ритма и смерти. Биологическая роль других ионов s-элементов пока неясна. Известно, что введением в организм ионов лития, удается лечить одну из форм маниакально-депрессивного психоза.

2. 2. Общая характеристика элементов d-блока.

Элементы d-блока – это элементы, у которых происходит достройка d-подуровня предвнешнего уровня. Они образуют B – группы. Электронное строение валентного уровня d-элементов: $(n-1)d^{1-10}, ns^{1-2}$. Они расположены между s- и p-элементами, поэтому получили название «переходные элементы», d-элементы образуют 3 семейства в больших периодах и включают по 10 элементов (4-й период семейство $\text{Sc}^{21} - \text{Zn}^{30}$, 5-й период – $\text{Y}^{39} - \text{Cd}^{48}$, 6-й период - $\text{La}^{57} - \text{Hg}^{80}$, 7-й период $\text{Ac}^{89} - \text{Mt}^{109}$).

Таблица 4. Положение d-элементов в периодической системе и их биогенность.

Период	Группы							
	IB	IIВ	IIIВ	IVВ	VB	VIB	VIIВ	VIIIВ
4	(Cu)	(Zn)	Sc	[Ti]	[V]	[Cr]	(Mn)	(Fe)(Co)[Ni]
5	[Ag]	Cd	Y	Zr	Nb	(Mo)	Tc	Ru Rh Pd

6	Au	Hg	La	Hf	Ta	W	Re	Os Ir Pt
() – металлы жизни [] – биогенные элементы								

Вслед за лантаном $5d^1 6s^2$ следовало ожидать появление ещё 8 элементов с всё возрастающим количеством $5d$ электронов. Но оказывается, что теперь $4f$ оболочка несколько более устойчива, чем $5d$, так что у последующих 14 элементов электроны заполняют $4f$ оболочку, пока она целиком не застроится. Эти элементы называются f -элементами, они занимают в периодической системе одну клетку с лантаном, так как имеют общие с ними свойства и называются лантаноиды.

Особенности d -элементов определяются электронным строением их атомов: во внешнем электронном слое содержится, как правило, не более 2 s -электронов, p -подуровень свободный, происходит заполнение d -подуровня предвнешнего уровня. Свойства простых веществ d -элементов определяется в первую очередь структурой внешнего слоя, и лишь в меньшей степени зависят от строения предшествующих электронных слоев. Невысокие значения энергии ионизации этих атомов указывают на сравнительно слабую связь внешних электронов с ядром. Это определяет их общие физические и химические свойства, исходя из которых следует отнести простые вещества d -элементов к типичным металлам. Для V , Cr , Mn , Fe , Co энергия ионизации составляет соответственно от 6,74 до 7,87 эв. Именно поэтому переходные элементы в образуемых ими соединениях проявляют только положительную степень окисления и проявляют свойства металлов. Большая часть d -элементов – это тугоплавкие металлы. По химической активности d -элементы весьма разнообразны. Такие как Sc , Mn , Zn наиболее химически активны (как щелочноземельные). Наиболее химически устойчивы Au , Pt , Ag , Cu . В 1 ряду инертны Ti , Cr . В семействе Sc , Zn и наблюдается плавный переход в изменении химических свойств слева направо, так как возрастание порядкового номера не сопровождается существенным изменением структуры внешнего электронного слоя, происходит только достройка d -подуровня предпоследнего уровня. Поэтому химические свойства в периоде хотя и закономерно, но гораздо менее резко изменяются, чем у элементов A групп, в которых ряд начинается активным металлом и заканчивается неметаллом. По мере увеличения заряда ядра d -элементов слева направо возрастает энергия ионизации, необходимая для отрыва электрона. В пределах одного семейства (декады) устойчивая максимальная степень окисления элементов сначала возрастает, благодаря увеличению числа d -электронов, способных участвовать в образовании химических связей, а затем убывает (вследствие усиления взаимодействия d -электронов с ядром по мере увеличения его заряда). Так максимальная степень окисления Sc , Ti , V , Cr , Mn совпадает с номером группы, в которой они находятся, у последнего не совпадает, для Fe равна 6, для Co , Ni , Cu -3, а для Zn -2 и соответственно меняется устойчивость соединений, отвечающих определенной степени окисления. В степени окисления +2 оксиды TiO и VO – сильные восстановители, неустойчивы, а CuO и ZnO не проявляют восстановительных свойств и устойчивы. Водородных соединений не образуют.

Как изменяются свойства элементов в различных семействах сверху вниз? Размеры атомов сверху вниз от d -элементов 4 периода к d -элементам 5 периода возрастают, энергия ионизации уменьшается и металлические свойства увеличиваются. Когда переходим от 5 к 6 периоду, то размер атомов остается практически без изменений, свойства атомов также близки, например, Zn и Hf по свойствам очень близки и их трудно разделить. То же можно сказать о Mo и W , Te и Re . Элементы 6 периода идут после семейства лантаноидов, за счет этого дополнительное возрастание заряда ядра атома, а это приводит к оттягиванию электронов, более плотной их упаковке – происходит лантаноидное сжатие.

2. 3. Свойства соединений d-элементов

2.3.1. Окислительно-восстановительные свойства

В физических и химических свойствах простых веществ d-элементов много общего для типичных металлов. Общность и различие их проявляется особенно в химических свойствах соединений d-элементов. d-Элементы имеют довольно много валентных электронов (Mn от 2 до 7 e), энергия которых различна, и они не всегда и не все принимают участие в образовании связей. Поэтому d-элементы проявляют переменную степень окисления, а следовательно для них характерны реакции окисления-восстановления. Степени окисления элементов Sc-Zn представлены в таблице 5. d-Элементы способны проявлять степень окисления +2 за счет потери 2s-электронов, характерна также степень окисления +3 (исключение Zn). Высшая степень окисления большинства d-элементов соответствует номеру группы, в которой они находятся. С увеличением порядкового номера d-элемента значение устойчивой степени окисления возрастает. Отрицательную степень окисления не проявляют, следовательно, водородных соединений не образуют.

Таблица 5. Характеристика степени окисления d-элементов 4 периода

Элемент	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Zn
Степень окисления								
+2		+	+	+	+	A	A	A
+3	+	+	+	A	+	A	A	-
+4		A	A	+	A			
+5			A	+				
+6				A	+	+		
+7					A			

A – устойчивая степень окисления

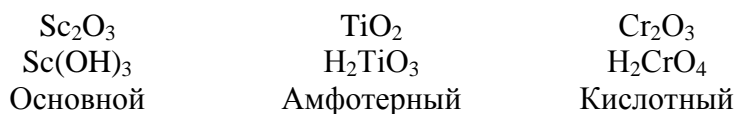
Как следует из таблицы наибольшее число переменных степеней окисления у элементов VB, VIIB групп. Поэтому для элементов этих групп наиболее характерны реакции окисления-восстановления.

2. 3. 2. Кислотно-основные свойства (свойства оксидов и гидроксидов, образуемых d-элементами)

В связи с тем, что d-элементы способны проявлять различные степени окисления, они способны образовывать соединения, резко отличающихся по кислотно-основным свойствам. Свойства оксидов и гидроксидов зависят от степени окисления образующего их d-элемента. По мере повышения степени окисления d-элемента ослабевают основные свойства и усиливается кислотный характер. В степени окисления +2 проявляют только основные свойства, промежуточной степени окисления – амфотерный характер и в высшей степени – кислотный характер:

+ 2	+ 4	+ 7
Mn	Mn	Mn
MnO	MnO ₂	Mn ₂ O ₇
Mn(OH) ₂	Mn(OH) ₄	HMnO ₄
Основной	Амфотерный	Кислотный

В ряду d-элементов в высшей степени окисления в периоде слева направо кислотный характер соединений возрастает от Sc к Zn:



В низшей степени окисления +2 соединения проявляют основные свойства. В группах сверху вниз усиливается основной характер:

2.3.3. Реакции комплексообразования

В организме d-элементы представлены как микроэлементы, существующие или в виде гидратированных, гидролизированных ионов; но чаще в виде бионеорганических комплексов. Они выступают в качестве сильных комплексообразователей, что обусловлено наличием на d-подуровне предвнешнего уровня валентных электронов. Например, в комплексе $[\text{CdCl}_4]^{2-}$. Но чаще способность образовывать комплексные соединения обусловлена наличием в их атомах свободных орбиталей (одной s-, трех p- и пяти d-орбиталей), проявляя координационное число равное 6, реже 2, 3, 5 и 8 для образования координационной связи с полидентными лигандами с образованием комплексных соединений хелатного типа (биокастеров, металлопорфириновых комплексов, гетеровалентных и гетероядерных соединений). (Смотрите тему «Комплексные соединения», раздел 5.2 и 5.3).

2.3.4. Склонность ионов d-элементов к гидролизу и полимеризации

В кислых средах ионы d-элемента находятся в виде гидратированных ионов $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_m]^{n+}$. При повышении pH гидратированные ионы многих d-элементов вследствие большого заряда и небольшого размера иона обладают высоким поляризирующим влиянием на молекулы воды, акцепторной способностью к гидроксид-ионам, подвергаются гидролизу катионного типа, образуют прочные ковалентные связи с OH^- . Процесс заканчивается либо образованием основных солей $[\text{M}(\text{OH})_m]^{(m-n)+}$, либо нерастворимых гидроксидов $\text{M}(\text{OH})_n$, либо гидроксокомплексов $[\text{M}(\text{OH})_m]^{(n-m)-}$. Процесс гидролитического взаимодействия может протекать с образованием многоядерных комплексов в результате реакции полимеризации.

2.4. Биологическая роль d-элементов (переходных элементов)

2.4.1. Микроэлементы и ферменты. Представление о металлоферментах. Специфические и неспецифические ферменты. Роль ионов металлов в ферментах. Горизонтальное сходство в биологическом действии d-элементов. Синергизм и антагонизм элементов.

Элементы, содержание которых не превышает $10^{-3}\%$, входят в состав [ферментов](#), гормонов, витаминов и других жизненно важных соединений. Для белкового, углеводного и жирового обмена веществ необходимы: Fe, Co, Mn, Zn, Mo, V, B, W; в синтезе белков участвуют: Mg, Mn, Fe, Co, Si, Ni, Cr, в кроветворении – Co, Ti, Si, Mn, Ni, Zn; в дыхании - Mg, Fe, Cu, Zn, Mn и Co. Поэтому микроэлементы нашли широкое применение в медицине, в качестве

микроудобрений для полевых культур, подкормки в животноводстве, птицеводстве и рыбоводстве. Микроэлементы входят в состав большого числа биорегуляторов живых систем, в основе которых лежат биокомплексы. Ферменты – это особые белки, которые действуют как катализаторы в биологических системах. Ферменты – уникальные катализаторы, обладающие непревзойденной эффективностью действия и высокой селективностью. Пример эффективности протекания реакции разложения перекиси водорода $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ в присутствии ферментов приведен в таблице 6.

Таблица 6. Энергия активации (E_a) и относительная скорость реакции разложения H_2O_2 при отсутствии и в присутствии различных катализаторов

<i>Катализатор</i>	<i>E_a кДж/моль</i>	<i>Относительная скорость реакция при 300 к.</i>
Без катализатора	70	1
Pt (гетерогенный)	45	$2 \cdot 10^3$
Ионы железа (гомогенный)	42	$8 \cdot 10^3$
Каталаза	7	$9 \cdot 10^3$

В настоящее время известно более 2000 ферментов, многие из которых катализируют одну реакцию. Активность большой группы ферментов проявляется только в присутствии определенных соединений небелковой природы, называемых кофакторами. В качестве кофакторов выступают ионы металлов или органические соединения. Примерно третья часть ферментов активируется переходными металлами.

Ионы металлов в ферментах выполняют ряд функций: являются электрофильной группой активного центра фермента и облегчают взаимодействие с отрицательно заряженными участками молекул субстрата, формируют каталитически активную конформацию структуры фермента (в формировании спиральной структуры РНК, участвуют ионы цинка и марганца), участвуют в транспорте электронов (комплексы переноса электрона). Способность иона металла выполнять свою роль в активном центре соответствующего фермента зависит от способности иона металла к комплексообразованию, геометрии и устойчивости образуемого комплекса. Это обеспечивает повышение селективности фермента по отношению к субстратам, активации связей в ферменте или субстрате посредством координации и изменении формы субстрата в соответствии со стерическими требованиями активного центра.

Биокомплексы различаются по устойчивости. Одни из них настолько прочны, что постоянно находятся в организме и выполняют определенную функцию. В тех случаях, когда связь кофактора и белка фермента прочна и разделить их трудно, его называют «простетической группой». Такие связи обнаружены в ферментах, содержащих гем-комплексное соединение железа с производным порфина. Роль металлов таких комплексов высокоспецифична: замена его даже на близкий по свойствам элемент приводит к значительной или полной утрате физиологической активности. Данные ферменты относят к **специфическим ферментам**.

Примерами таких соединений является хлорофилл, полифенилоксидаза, витамин B_{12} , гемоглобин и некоторые металлоферменты (специфические ферменты). Немногие ферменты участвуют только в одной определенной или единственной реакции.

Каталитические свойства большинства ферментов определяются активным центром, образуемым разными микроэлементами. Ферменты синтезируются на период выполнения функции. Ион металла выполняет роль активатора и его можно заменить ионом другого металла без потери физиологической активности фермента. Такие отнесены к **неспецифическим ферментам**.

Ниже приведены ферменты, в которых ионы различных металлов выполняют сходные функции.

Таблица 7. Ферменты, в которых ионы различных металлов выполняют сходные функции

<i>Фермент</i>	<i>Микроэлементы, активирующие фермент</i>
Карбоксилаза	$Mn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+}$
Полипептидаза	Zn^{2+}, Co^{2+}
Лецитиназа	$Zn^{2+}, Mg^{2+}, Co^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+}$
Аргиназа	$Co^{2+}, Mn^{2+}, Ni^{2+}, Fe^{2+}$

Один микроэлемент может активировать работу различных ферментов, а один фермент может быть активирован различными микроэлементами. Наибольшую близость в биологическом действии оказывают ферменты с микроэлементами в одинаковой степени окисления +2. Как видно для микроэлементов переходных элементов в их биологическом действии характерно больше горизонтальное сходство, чем вертикальное в периодической системе Д.И. Менделеева (в ряду Ti-Zn). При решении вопроса о применении того или иного микроэлемента необходимо учитывать не только наличие подвижных форм этого элемента, но и других, имеющих одинаковую степень окисления и способных заменять друг друга в составе ферментов.

Промежуточное положение между специфическими и неспецифическими ферментами занимают некоторые металлоферменты. Ионы металлов выполняют функцию кофактора. Повышение прочности биоконплекса фермента повышает специфичность его биологического действия. На эффективность ферментативного действия иона металла фермента оказывает влияние его степень окисления. По интенсивности влияния микроэлементы расположены в следующий ряд:

$Ti^{4+} \rightarrow Fe^{3+} \rightarrow Cu^{2+} \rightarrow Fe^{2+} \rightarrow Mg^{2+} \rightarrow Mn^{2+}$. Ион Mn^{3+} в отличии от иона Mn^{2+} , очень прочно связан с белками, причем преимущественно с кислородосодержащими группами совместно Fe^{3+} входит в состав металлопротеинов.

Микроэлементы в комплексонатной форме выступают в организме в качестве фактора, определяющего, по-видимому, высокую чувствительность клеток к микроэлементам путем их участия в создании высокого градиента концентрации. Значения атомных и ионных радиусов, энергий ионизации, координационных чисел, склонность к образованию связей с одними и теми же элементами в молекулах биолигандов обуславливают эффекты, наблюдаемые при взаимном замещении ионов: может происходить с усилением (**синергизм**), **так и с угнетением их биологической активности (антагонизм)** замещаемого элемента. Ионы d-элементов в степени окисления +2 (Mn, Fe, Co, Ni, Zn) имеют сходные физико-химические характеристики атомов (электронную структуру внешнего уровня, близкие радиусы ионов, тип гибридизации орбиталей, близкие значения констант устойчивости с биолигандами). Сходство физико-химических характеристик комплексообразователя определяет близость их

биологического действия и взаимозаменяемость. Указанные выше переходные элементы стимулируют процессы кроветворения, усиливают процессы обмена веществ. Синергизм элементов в процессах кроветворения связан возможно, с участием ионов этих элементов в различных этапах процесса синтеза форменных элементов крови человека.

Для s - элементов I группы характерен по сравнению с другими элементами своего периода небольшой заряд ядер атомов, невысокий потенциал ионизации валентных электронов, большой размер атома и увеличение его в группе сверху вниз. Все это определяет состояние их ионов в водных растворах в виде гидратированных ионов. Наибольшее сходство лития с натрием обуславливает их взаимозаменяемость, синергизм их действия. Деструктурирующие свойства в водных растворах ионов калия, рубидия и цезия, обеспечивает их лучшую мембранопроницаемость, взаимозаменяемость и синергизм их действия. Концентрация K^+ внутри клеток в 35 раз выше чем вне ее, а концентрация Na^+ во внеклеточной жидкости в 15 раз больше чем внутри клетки. Эти ионы в биологических системах являются антагонистами. s - Элементы II группы в организме находятся в виде соединений образованных фосфорной, угольной и карбоновых кислотами. Кальций, содержащийся в основном в костной ткани, по своим свойствам близок к стронцию и барию, которые могут замещать его в костях. При этом наблюдаются как случаи синергизма, так и антагонизма. Ионы кальция являются также антагонистами ионов натрия, калия и магния. Сходство физико-химических характеристик ионов Be^{2+} и Mg^{2+} обуславливает их взаимозаменяемость в соединениях, содержащих связи $Mg-N$ и $Mg-O$. Этим можно объяснить ингибирование магнийсодержащих ферментов при попадании в организм бериллия. Бериллий - антагонист магния. Следовательно, физико-химические свойства и биологическое действие микроэлементов определяются строением атомов. Большинство биогенных элементов - это члены второго, третьего и четвертого периодов периодической системе Д.И. Менделеева. Это относительно легкие атомы, со сравнительно небольшим зарядом ядер их атомов.

2. 4. 2. Роль соединений переходных элементов в переносе электронов в живых системах.

В живом организме многие процессы имеют циклический, волнообразный характер. Химические процессы, лежащие в их основе, должны быть обратимы. Обратимость процессов определяется взаимодействием термодинамических и кинетических факторов. К обратимым относятся реакции, имеющие константы от 10^{-3} до 10^3 и с небольшим значением ΔG^0 и ΔE^0 процесса. При этих условиях концентрации исходных веществ и продуктов реакции могут находиться в соизмеримых концентрациях и при изменении их в некотором диапазоне можно добиваться обратимости процесса. С кинетических позиций должны быть низкие значения энергии активации. Поэтому удобным переносчиком электронов в живых системах являются ионы металлов (железо, медь, марганец, кобальт, молибден, титан и другие). Присоединение и отдача электрона вызывают изменения лишь электронной конфигурации иона металла, не изменяя, существенно, структуру органической составляющей комплекса. Уникальная роль в живых системах отведена двум окислительно-восстановительным системам: Fe^{3+}/Fe^{2+} и Cu^{2+}/Cu^+ . Биолиганды стабилизируют в большей степени в первой паре окисленную форму, а во второй паре – преимущественно восстановленную. Поэтому у систем, содержащих железо, формальный потенциал всегда ниже, а у систем, содержащих медь, часто выше окислительно-восстановительные системы, имеющие в своем составе медь и железо, перекрывают широкий диапазон потенциалов, что позволяет им со многими субстратами вступать во взаимодействие, сопровождающиеся умеренными изменениями ΔG^0 и ΔE^0 , что отвечает условиям обратимости. Важным этапом обмена веществ является отщепление водорода от питательных веществ. Атомы водорода

переходят при этом в ионное состояние, а отделенные от них электроны поступают в дыхательную цепь; в этой цепи, переходя из одного соединения к другому, они отдают свою энергию на образование одного из основных источников энергии аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), а сами, в конечном счете, попадают к молекуле кислорода и присоединяются к ней, образуя молекулы вода. Мостиком, по которому осциллируют электроны, служат комплексные соединения железа с порфириновым ядром, аналогичные по составу гемоглобину [4, раздел 3.2].

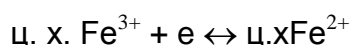
Большая группа железосодержащих ферментов, которые катализируют процесс переноса электронов в митохондриях, называется **цитохромами** (ц. х.), Всего известно около 50 цитохромов. Цитохромы представляют собой железопорфирины, в которых все шесть орбиталей иона железа заняты донорными атомами, биолиганда. Различие цитохромов только в составе боковых цепей порфиринового кольца. Вариации в структуре биолиганда вызывает различие в величине формальных потенциалов. Все клетки содержат по крайней мере три близких по строению белка, названных цитохромами а, b, с. В цитохроме с связь с гистидиновым остатком полипептидной цепи, осуществляется через порфириновое ядро Свободное координационное место в ионе железа занято метиониновым остатком полипептидной цепи:

Гистидиновы Порфиринов Метиониновый остаток
й остаток ое ядро полипептидной цепи

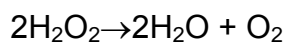
Одним из механизмов функционирования цитохромов, составляющих одно из звеньев электронно-транспортной цепи является перенос электрона от одного субстрата другому.

С химической точки зрения цитохромы являются соединениями, проявляющими в обратимых условиях окислительно-восстановительную двойственность.

Перенос электрона цитохромом сопровождается изменением степени окисления железа:



Ионы кислорода реагируют с ионами водорода окружающей среды и образуют воду или перекись водорода. Пероксид быстро разлагается специальным ферментом каталазой на воду и кислород по схеме:



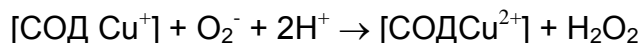
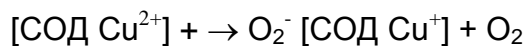
Фермент пероксидаза ускоряет реакции окисления органических веществ перекисью водорода по схеме:

Эти ферменты в своей структуре имеют гем, в центре которого имеется железо со степенью окисления +3 (2 раздел 7.7).

В цепи переноса электронов цитохром с передает электроны цитохромам, называемых цитохромоксидазами. Они имеют в своем составе ионы меди. Цитохром – одноэлектронный переносчик. Наличие наряду с железом в составе одного из

цитохромов меди превращает его в двухэлектронный переносчик, что позволяет регулировать скорость процесса.

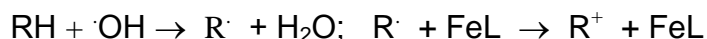
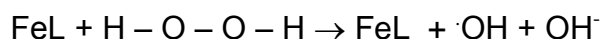
Медь входит в состав важного фермента – супероксиддисмутазы (СОД), которая утилизирует в организме токсичный супероксид-ион O_2^- путем реакции



Водородпероксид разлагается в организме под действием каталазы.

В настоящее время известно около 25 медьсодержащих ферментов. Они составляют группу оксигеназ и гидроксилаз. Состав, механизм их действия описан в работе (2, раздел 7.9.).

Комплексы переходных элементов являются источником микроэлементов в биологически активной форме, обладающих высокой мембранопроницаемостью и ферментативной активностью. Они участвуют в защите организма от « окислительного стресса». Это связано с их участием в утилизации продуктов метаболизма, определяющих неконтролируемый процесс окисления (перекисями, свободными радикалами и другими кислородоактивными частицами), а также в окислении субстратов. Механизм свободно-радикальной реакции окисления субстрата (RH) перекисью водорода с участием в качестве катализатора комплекса железа (FeL) можно представить схемами реакций.



Субстрат



Окисленный субстрат

Дальнейшее протекание радикальной реакции приводит к образованию продуктов с более высокой степенью гидроксилирования. Аналогично действуют и другие радикалы: $HO_2\cdot$, $O_2\cdot$, $\cdot O_2^-$.

2. 5. Общая характеристика элементов р-блока

Элементы у которых происходит достройка р-подуровня внешнего валентного уровня называют **р-элементами**. Электронное строение валентного уровня ns^2p^{1-6} . Валентными являются электроны s- и р-подуровней.

Таблица 8. Положение р-элементов в периодической системе элементов.

Период	Группа					
	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
2	[Br]	(C)	(N)	(O)	(F)	Ne
3	[Al]	[Si]	(P)	(S)	(Cl)	Ar
4	Ga	[Ge]	[As]	[Se]	[Br]	Kr
5	In	Sn	Sb	Te	(I)	Xe
6	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶

() - незаменимые элементы, [] – биогенные элементы

В периодах слева направо возрастает заряд ядер, влияние которого превалирует над увеличением сил взаимного отталкивания между электронами. Поэтому потенциал ионизации, сродство к электрону, а, следовательно, и акцепторная способность и неметаллические свойства в периодах увеличиваются. Все элементы, лежащие на диагонали Br – At и выше являются неметаллами и образуют только ковалентные соединения и анионы. Все остальные р-элементы (за исключением индия, талия, полония, висмута которые проявляют металлические свойства) являются амфотерными элементами и образуют как катионы, так и анионы, причем и те, и другие сильно гидролизуются. Большинство р-элементов-неметаллов – биогенные (исключение – благородные газы, теллур и астат). Из р-элементов - металлов – к биогенным относят только алюминий. Различия в свойствах соседних элементов, как внутри; так и по периоду: выражены значительно сильнее, чем у s-элементов. р-Элементы второго периода – азот, кислород, фтор обладают ярко выраженной способностью участвовать в образовании водородных связей. Элементы третьего и последующего периодов эту способность теряют. Их сходство заключается только в строении внешних электронных оболочек и тех валентных состояний, которые возникают за счет неспаренных электронов в невозбужденных атомах. Бор, углерод и особенно азот, сильно отличаются от остальных элементов своих групп (наличие d- и f-подуровней).

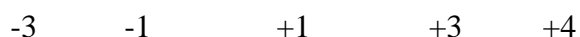
Все р-элементы и в особенности р-элементы второго и третьего периодов (C, N, P, O, S, Si, Cl) образуют многочисленные соединения между собой и с s-, d- и f-элементами. Большинство известных на Земле соединений – это соединения р-элементов. Пять главных (макробиогенных) р-элементов жизни – O, P, C, N и S – это основной строительный материал, из которого сложены молекулы белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Из низкомолекулярных соединений р-элементов наибольшее значение имеют оксоанионы: CO_3^{2-} , HCO_3^- , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, CH_3COO^- , PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , SO_4^{2-} и галогенид-ионы. р-Элементы имеют много валентных электронов, обладающих различной энергией. Поэтому в соединениях проявляют различную степень окисления. Например, углерод проявляет различные степени окисления от – 4 до +4. Азот – от -3 до +5, хлор – от -1 до +7.

В процессе реакции р-элемент может отдавать и принимать электроны, выступая соответственно восстановителем или окислителем в зависимости от свойств элемента с которым вступает во взаимодействие. Это порождает широкий ассортимент образуемых ими соединений. Взаимопереход атомов р-элементов различных степеней окисления, в том числе и за счет метаболических окислительно-восстановительных процессов (например, окисление спиртовой группы в их альдегидную и далее в карбоксильную и так далее) вызывает богатство их химических превращений.

Соединение углерода проявляет окислительные свойства, если в результате реакции атомы углерода увеличивают число его связей с атомами менее электроотрицательных элементов (металл, водород) потому, что притягивая к себе общие электроны связей атом углерода понижает свою степень окисления.



Соединения углерода проявляют восстановительные свойства, если в результате реакции атомы углерода увеличивают число его связей с атомами более электроотрицательных элементов (O, N, S) потому что, отталкивая от себя общие электроны этих связей атом углерода повышает свою степень окисления

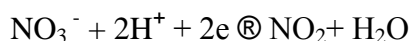


Перераспределение электронов между окислителем и восстановителем в органических соединениях может сопровождаться лишь смещением общей электронной плотности химической связи к атому, выполняющему роль окислителя. В случае сильной поляризации эта связь может и разорваться.

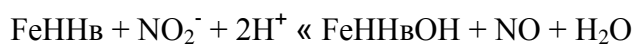
Фосфаты в живых организмах служат структурными компонентами скелета, клеточных мембран и нуклеиновых кислот. Костная ткань построена главным образом из гидроксиапатита $Ca_5(PO_4)_3OH$. Основу клеточных мембран составляют фосфолипиды. Нуклеиновые кислоты состоят из рибозо- или дезоксирибозофосфатных цепей. Кроме того полифосфаты являются основным источником энергии.

В организме человека обязательно синтезируется NO с помощью фермента NO-синтазы из аминокислоты аргинина. Время жизни NO в клетках организма порядка секунды, но их нормальное функционирование не возможно без NO. Это соединение обеспечивает: расслабление гладкой мускулатуры мышц сосудов, регуляцию работы сердца, эффективную работу иммунной системы, передачу нервных импульсов. Предполагают, что NO обеспечивает важную роль в обучении и запоминании.

Окислительно-восстановительные реакции, в которых участвуют р-элементы, лежат в основе их токсического действия на организм. Токсическое действие оксидов азота связано с их высокой окислительно-восстановительной способностью. Нитраты, попадающие в продукты питания, в организме восстанавливаются до нитритов.



Нитриты обладают высоко токсичными свойствами. Они превращают гемоглобин в метгемоглобин, который является продуктом гидролиза и окисления гемоглобина.



Метгемоглобин

ОН

В результате гемоглобин теряет способность транспорта кислорода к клеткам организма. В организме развивается гипоксия. Кроме того, нитриты, как соли слабой кислоты, реагируют с соляной кислотой в желудочном содержимом, образуя при этом азотистую кислоту, которая с вторичными аминами образует канцерогенные нитрозамины:

Биологическое действие высокомолекулярных органических соединений (аминокислот, полипептидов, белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот) определяется атомами (N, P, S, O) или образуемыми группами атомов (функциональными группами), в которых они выступают в качестве химически активных центров, доноров электронных пар способных к образованию координационных связей с ионами металлов и органическими молекулами. Следовательно, р-элементы образуют полидентатные хелатирующие соединения (аминокислоты, полипептиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты). Для них характерны реакции комплексообразования, амфотерные свойства, реакции гидролиза анионного типа. Данные свойства определяют их участие в основных биохимических процессах, в обеспечении состояния изогидрии. Они образуют белковые, фосфатные, водородкарбонатные буферные системы. Участвуют в транспорте питательных веществ, продуктов метаболизма, и других процессах.

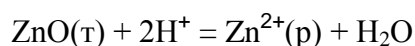
3. Экологические аспекты химии элементов

3. 1. Роль среды обитания. Химия загрязнений атмосферы. Роль врача в охране окружающей среды и здоровья человека.

А. П. Виноградов показал, что поверхность земли неоднородна по химическому составу. Растения и животные, а также и человек, находящиеся на территории различных зон, используют неодинаковые по химическому составу питательные вещества и отвечают на это определенными физиологическими реакциями и определенным химическим составом организма. Эффекты, вызываемые микроэлементами, зависят от их поступления в организм. Концентрации биометаллов с организме при нормальном его функционировании поддерживаются на строго определенном уровне (биотическая доза) с помощью соответствующих протеинов и гормонов. Запасы биометаллов в организме систематически пополняются. Они содержатся в достаточном количестве в принимаемой пище. Химический состав растений и животных, идущих на питание, влияет на организм.

Интенсивное промышленное производство привело к загрязнению природной среды «вредными» веществами, в том числе и соединениями переходных элементов. В природе наблюдается интенсивное перераспределение элементов в биогеохимических провинциях. Основным путем (до 80%) их поступления с организм является наша пища. С учетом антропогенного загрязнения окружающей среды необходимо принимать радикальные меры по реабилитации среды обитания и человека, живущего в ней. Эта проблема во многих европейских странах поставлена впереди проблем экономического роста и находится в числе приоритетных. В последние годы выброс различных загрязнений увеличился. Прогноз развития промышленности позволяет сделать вывод о дальнейшем возрастании количества выбросов и загрязнителей окружающей среды.

Реальные зоны, в которых в результате жизнедеятельности осуществляется круговорот элементов, называются **экосистемами** или, как называл академик В.Н. Сукачев, **биогеоценозами**. Человек является составной частью экосистем на нашей планете. В своей жизнедеятельности человек может нарушать ход естественного биогенного круговорота. Окружающую среду загрязняют многие отрасли промышленности. Согласно учения В. И. Вернадского оболочку нашей планеты, измененную хозяйственной деятельностью человека, называют **ноосферой**. Она охватывает всю биосферу и выходит за ее пределы (стратосферу, глубокие шахты, скважины и т.д.). Главную роль в ноосфере играет техногенная миграция элементов - техногенез. Исследования по геохимии ноосферы являются теоретической основой рационального использования природных ресурсов и борьбы с загрязнениями окружающей среды. Газообразные, жидкие, твердые загрязнения окружающей среды образуют токсические аэрозоли (туман, дым) в приземном слое атмосферы. При загрязнении атмосферы сернистым газом, высокой влажности при отсутствии температуры, образуется токсический смог. Основной вред окружающей среде наносят продукты окисления SO_2 , SO_3 и кислоты H_2SO_3 и H_2SO_4 . В результате выбросов оксида серы, азота в промышленных регионах наблюдаются «кислотные» дожди. Дождевая вода, содержащая большие концентрации ионов водорода, может выщелачивать токсичные ионы металлов:



При работе двигателя внутреннего сгорания выделяются оксиды азота, продуктом превращения которых является озон:



Большую озабоченность общества вызывают экологические проблемы, химическая суть которых состоит в охране биосферы от избытка оксидов углерода и метана, создающих «парниковый эффект», оксидов серы и азота, приводящих к «кислотным дождям»; галогенпроизводных (хлор, фтор) углеводородов, нарушающих «озоновый щит Земли»; канцерогенных веществ (полиароматических углеводородов и продуктов их неполного сгорания) и других продуктов. В наши дни становится актуальной не только проблема охраны окружающей среды, но и охрана внутренней среды. Растет число веществ, поступающих в живой организм, которые являются чужеродными, чуждыми жизни и называемых **ксенобиотиками**. По данным всемирной организации здравоохранения их насчитывается около 4 млн. Они попадают в организм с пищей, водой и воздухом, а также в виде лекарств (лекарственных форм).

Это связано с низкой культурой производителей и потребителей химических препаратов, которые не обладают профессиональными химическими знаниями. Действительно, лишь незнание свойств веществ, неспособность предвидеть последствия их чрезмерного применения может служить причиной невосполнимых потерь природы, составным элементом которой является человек. Ведь до сих пор некоторые производители, да и медицинские работники, уподобляются булгаковскому мельнику, который хотел сразу вылечиться от малярии невероятной (ударной) дозой хинина, но не успел – умер. Роль различных химических элементов в загрязнении окружающей среды и возникновении заболеваний, в том числе и профессиональных, до сих пор недостаточно изучена. Необходимо проанализировать поступление в окружающую среду различных веществ в результате деятельности человека, пути попадания их в организм человека, растения, взаимодействие их с живыми организмами на разных уровнях и разработать систему эффективных мероприятий, направленных как на

предотвращение дальнейшего загрязнения окружающей среды, так и создание необходимых биологических средств защиты внутренней среды организма. Медицинские работники обязаны принимать участие в разработке и внедрении технических, профилактических, санитарно-гигиенических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

3.2 Биохимические провинции. Эндемические заболевания.

Зоны, в пределах которых животные и растения характеризуются определенным химическим элементным составом, называют **биогеохимическими провинциями**. Биогеохимические провинции - это таксоны биосферы третьего порядка - территории различных размеров в составе субрегионов биосферы с постоянными характерными реакциями организмов (например эндемические заболевания). Различают - два рода биогеохимических провинций - естественные и техногенные, возникающие в результате [разработки рудных месторождений, выбросов металлургической и химической промышленности, применения удобрений в сельском хозяйстве. Нужно обращать внимание на роль микроорганизмов в создании геохимических особенностей окружающей среды. Дефицит и избыток элементов может приводить к формированию биогеохимических провинций, обусловленных как недостатком элементов (йодные, фторные, кальциевые, медные и др. провинции) так и их избытком (борные, молибденовые, фторные, медные и пр.). Интересна и важна проблема дефицита брома внутри континентальных областей, горных районов и избытка брома в прибрежных и вулканических ландшафтах. В этих регионах и эволюция центральной нервной системы протекала качественно по разному. На Южном Урале открыта биогеохимическая провинция на породах обогащенных никелем. Для нее характерны уродливые формы трав, болезни овец, связанные с повышенным содержанием никеля в среде.

Соотношение биогеохимических провинций с их экологическим состоянием позволило выделить следующие территории: а) с относительно удовлетворительной экологической обстановкой - (**зона относительного благополучия**); б) с обратимыми, ограниченными, и в большинстве случаев устранимыми экологическими нарушениями - (**зона экологического риска**); в) с достаточно высокой степенью неблагополучия наблюдаемого в течении длительного периода на значительной территории, устранение которого требует значительных затрат и времени - (**зона экологического кризиса**); г) с очень высокой степенью экологического неблагополучия, практически необратимыми экологическими нарушениями, имеющими четкую локализацию - (**зона экологического бедствия**).

По фактору воздействия, его уровня, длительности действия и площади распространения выделены как зоны риска и кризиса следующие природно-техногенные биогеохимические провинции:

1. полиметаллические (Pb, Cd, Hg, Cu, Zn) с доминирующими ассоциациями Cu-Zn, Cu-Ni, Pb-Zn, в том числе:

- обогащенные медью (Южный Урал, Башкортостан, Норильск, Медногорск);
- обогащенные никелем (Норильск, Мончегорск, Никель, Полярный, Тува, Южный Урал);
- обогащенные свинцом (Алтай, Кавказ, Забайкалье);
- обогащенные фтором (Кировск, Красноярск, Братск);

- с повышенным содержанием урана и радионуклидов в среде (Забайкалье, Алтай, Южный Урал).

2. биогеохимические провинции с недостатками микроэлементов (Se, I, Cu, Zn и др.).

3. 2. 1. Эндемические заболевания

Наряду с заболеваниями, обусловленными антропогенными факторами загрязнения окружающей среды, существуют заболевания связанные с особенностями биогеохимических провинций.

Заболевания и синдромы, в этиологии которых главную роль играет недостаток биогенных (эссенциальных) элементов или избыток как биогенных, так и токсических микроэлементов, а также их дисбаланс, в том числе аномальные соотношения микро- и макроэлементов. Предложена рабочая классификация микроэлементозов человека (таблица 9).

Таблица 9. Микроэлементозы человека

<i>Основные группы</i>	<i>Основные формы заболеваний</i>	<i>Краткая характеристика</i>
1. Природные, эндогенные	Врожденные, наследственные	В основе заболевания микроэлементоз матери. Недостаток, избыток, дисбаланс МЭ вызван патологией хромосом или генов.
2. Природные, экзогенные	Вызванные а) МЭ – дефицитом б) МЭ – избытком в) МЭ - дисбалансом	Природные, не связанные с деятельностью человека и приуроченные к определенным географическим локациям. Эндемические заболевания людей, сопровождающиеся теми или иными признаками у животных и растений.
3. Техногенные	Промышленные (профессиональные)	Заболевания связанные с производственной деятельностью человека; болезни и синдромы, вызванные избытком микроэлементов в зоне производства
	Соседские	По соседству с производством за счет воздушного или водного переноса МЭ
4. Ятрогенные	Вызванные а) МЭ – дефицитные б) МЭ – избытком в) МЭ -	Быстро увеличивающееся число заболеваний связанных с интенсивным лечением разных болезней препаратами, содержащими микроэлементы, а также с поддерживающей терапией не обеспечивающей организм необходимым

дисбалансом	уровнем МЭ.
-------------	-------------

Установлено, что в некоторых биогеохимических провинциях бывает избыток или недостаток определенных микроэлементов, не обеспечивается сбалансированное минеральное питание организма, что приводит к возникновению заболеваний на данной территории. **Заболевания, вызываемые избытком или недостатком элементов в определенной зоне, называют эндемическими заболеваниями. Они носят характер эндемий.** Симптомы заболеваний, вызванных недостатком химических элементов в организме - гипомикроэлементозов, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Характерные симптомы дефицита химических элементов в организме человека.

<i>Элемент</i>	<i>Типичный симптом при дефиците</i>
Co	Замедление роста скелета
Mg	Мышечные судороги
Fe	Анемия, нарушение иммунной системы.
Zn	Повреждение кожи, замедление роста, замедление сексуального созревания
Cu	Слабость артерий, нарушение деятельности печени, вторичная анемия
Mn	Бесплодность, ухудшение роста скелета
Mo	Замедление клеточного роста, склонность к кариесу.
Co	Злокачественная анемия
Ni	Учащение депрессия, дерматиты
Cr	Симптомы диабета
Si	Нарушение роста скелета
F	Кариес зубов
I	Нарушение работы щитовидной железы.
Se	Мышечная (в частности сердечная) слабость

Как следует из таблицы, при недостатке железа в организме развивается анемия, так как оно входит в состав гемоглобина крови. Суточное поступление в организм этого элемента должно быть 12 мг. Однако, избыток железа вызывает сидероз глаз и легких, что связано с отложением соединений железа в тканях этих органов на Урале в горных районах Сатки. В Армении в почвах повышенное содержание молибдена, поэтому 37% населения страдает подагрой. Недостаток в организме меди приводит к деструкции кровеносных сосудов, патологическому росту костей, дефектам в соединительной ткани. Кроме того, дефицит меди способствует раковым заболеваниям у людей пожилого возраста. Избыток меди в организме (гипермикроэлементоз) приводит к нарушению психики и параличу некоторых органов (болезнь Вильсона). Дефицит меди вызывает заболевание мозга у детей (синдром Мениеса), так как в мозге не хватает цитохромоксидазы. На Урале дефицит в пище йода – от недостатка йода развивается «базедова болезнь». В Забайкалье, Китае, Корее население поражается деформирующими артрозами (уровская болезнь). Особенность болезни – размягчение и искривление костей. Почвы этих территорий имеют повышенное содержание Sr, Ba, и пониженное - концентрации Co, Ca, Cu. Установлено существование корреляции между пониженным содержанием Ca и повышенным содержанием Sr, аналога кальция, который более химически активный. Поэтому нарушается Ca- Sr обмен в костной ткани при уровской болезни. Происходит

внутреннее перераспределение элементов, кальций вытесняется стронцием. В результате развивается стронциевый рахит. Замена одних элементов другими обусловлено близостью их физико-химических характеристик (радиус иона, энергия ионизации, координационное число), разностью их концентраций и химической активности. Натрий замещается литием, калий-рубидием, барием, молибден-ванадием. Барий имея одинаковый радиус с калием, конкурирует в биохимических процессах. В результате такой взаимозамещаемости развивается гипокалиемия. Ионы бария, проникая в костные ткани, вызывают эндемическое заболевание – Па-пинг.

3. 3. Возможные случаи нарушения металлолигандного гомеостаза организма

Для организма характерно поддержание на постоянном уровне концентрации ионов металлов и лигандов, то есть поддержание металлолигандного равновесия (металло-лигандного гомеостаза). Нарушение его возможно по ряду причин.

Первая причина. В организм поступают ионы токсиканта (Mт) из окружающей среды (Be, He, Cd, Te, Pb, Sr и другие). Они образуют более прочные комплексные соединения с биолигандами, чем биометаллы. В результате более высокой химической активности и меньшей растворимости образующихся соединений, в узлах кристаллической решетки наряду с гидроксидфосфатом кальция $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ и взамен его могут осаждаться соединения и других металлов, близких по свойствам к кальцию (изоморфизм): бериллия, кадмия, бария, стронция. В этом конкурирующем комплексобразовании за фосфат ион они выигрывают у кальция, Присутствие даже небольших концентраций данных элементов в окружающей среде вызывает патологические изменения в организме. Предельно допустимая концентрация соединений кадмия в питьевой воде, равна 0, 01 мг/л, бериллия - 0,0002 мг/л, ртути 0,005 мг/л, свинца – 0,1 мг/л. Ионы бериллия нарушают процесс включения кальция в костную ткань, вызывая её размягчение, что приводит к бериллозу (бериллиевому рахиту). Замещение ионов кальция стронцием приводит к образованию менее растворимого соединения $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Особенно опасно замещение ионов кальция ионами радионуклида стронция – 90. Радионуклид включаясь в костную ткань, становится внутренним источником облучения, что приводит к развитию лейкемии, саркомы.

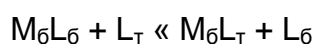
Ионы Hg, Pb, Fe являются мягкими кислотами и с ионами серы образуют более прочные соединения, чем ионы биометаллов, представляющие собой жесткие кислоты. Таким образом возникает конкуренция за лиганд – S – Н между токсикантом и микроэлементом. Первый выигрывает конкуренцию, блокирует активные центры ферментов и исключает их из управления метаболизмом. Металлы Hg, Pb, Bi, Fe и As называют тиоловыми ядами. Соединения мышьяка (V), и особенно, мышьяка (III) очень токсичны. Химизм токсичности можно объяснить способностью мышьяка блокировать сульфгидрильные группы ферментов и других биологически активных соединений.

Вторая причина. В организм поступает микроэлемент, необходимый для жизнедеятельности организма, но в значительно больших концентрациях, что может быть связано с особенностями биогеохимических провинций, либо в результате неразумной деятельности человека. Например, для борьбы с вредителями винограда используются препараты, действующим началом которых являются ионы меди. В результате в почве, воде и винограде повышенное содержание ионов меди.

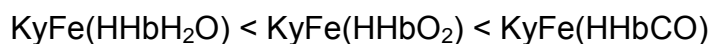
Повышенное содержание меди в организме приводит к поражению ряда органов (воспаление почек, печени, инфаркт миокарда, ревматизм, бронхиальную астму). Заболевания, вызванные повышенным содержанием меди в организме, называют гиперкупремиями. Имеет место и профессиональный гиперкупреоз. Избыточное содержание железа в организме приводит к развитию сидероза.

Третья причина. Нарушение баланса микроэлементов, возможно в результате не поступления или недостаточного поступления, что также может быть связано и с особенностями биогеохимических провинций, либо с производством. Например, почти две трети территории нашей страны характеризуются недостатком йода, в частности, в гористых местностях, по долинам рек это вызывает эндемическое увеличение щитовидной железы и зоба у людей и животных. Профилактическое йодирование способствует предотвращению эндемий и эпизоотии. Недостаток фтора приводит к флюорозу. В местах добычи нефти наблюдаются дефицит иона кобальта.

Четвертая причина. Повышение концентрации токсичных комплексообразующих групп, содержащих азот, фосфор, кислород и серу, способных образовывать прочные связи с ионами биометаллов (CO, CN⁻, -SH). В системе несколько лигандов и один ион металла способный образовывать комплексное соединение с данными лигандами. При этом наблюдаются конкурирующие процессы – конкуренция между лигандами за ион металла. Преобладающим будет процесс образования наиболее прочного комплекса.



Комплекс образует лиганд, обладающий большей комплексообразующей способностью. Кроме того имеется возможность образования разнолигандного комплекса например, ион железа (II) гемоглобином – Fe (H₂NbH₂O) образует с монооксидом углерода – CO разнолигандный комплекс, который в триста раз прочнее, чем комплекс с кислородом, т.е.



Токсичность монооксида углерода объясняется с точки зрения конкурирующего комплексообразования, возможности смещения лиганднообменного равновесия.

Пятая причина. Изменения степени окисления центрального атома микроэлемента или изменения конформационной структуры биокомплекса, изменения его способности к образованию водородных связей. Например, токсичное действие нитратов и нитритов проявляется и в том, что под их воздействием гемоглобин превращается в метгемоглобин, который не способен транспортировать кислород. Попадая в кровь они приводят к гипоксии организма.

3. 4. Механизм защиты внутренней среды организма от ксенобиотиков

Природа проявила большую заботу о поддержании металлолигандного гомеостаза организма, о сохранении чистоты внутренней среды организма. Обеспечить удаление отходов, порой даже важнее, чем накормить клетку. Питательные вещества доставляет одна система – кровеносная, а отходы удаляют две: кровеносная и лимфатическая. Мелкий «мусор» как бы уходит прямо в кровь, а крупный – в лимфу. В лимфатических узлах лимфа очищается от токсических отходов.

Существуют следующие механизмы защиты внутренней среды организма:

1) Барьеры, мешающие ксенобиотикам войти во внутреннюю среду организма и в особо важные органы (мозг, половую и некоторые другие железы внутренней секреции). Эти барьеры образованы одно- или многослойными пластами клеток. Каждая клетка одета мембраной, непроницаемой для многих веществ. Роль барьеров у животных и человека, выполняет кожа, внутренняя поверхность желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Если ксенобиотик проникает в кровь, то в центральной нервной системе, железах внутренней секреции, его встретят гистогематические барьеры, то есть, барьеры между тканью и кровью.

2) Транспортные механизмы обеспечивают выведение ксенобиотиков из организма. Они обнаружены во многих органах человека. Наиболее мощные находятся в клетках печени и почечных канальцах. Особые образования обнаружены в желудочках головного мозга, которые перемещают чужеродные вещества из ликвора (жидкость, омывающая мозг) в кровь. Имеется как бы два вида выведения ксенобиотиков: те, что очищают внутреннюю среду всего организма, и те, что поддерживают чистоту внутренней среды одного органа. Принцип работы системы выведения одинаков: транспортные клетки образуют слой, одна сторона которого граничит с внутренней средой организма, а другая с внешней. Мембрана клеток не пропускает ксенобиотики, но в этой мембране имеется белок-переносчик, который опознает «вредное» вещество и переводит его во внешнюю среду. Анионы выводятся одним видом переносчиков, а катионы – другим. Описано более двухсот переносчиков, комплексоны s-элементов относятся к их числу. Но транспортные системы не всемогущи. При высокой концентрации яда в крови они не успевают утилизировать полностью токсичные частицы и на помощь приходит третий механизм защиты.

3) Ферментные системы, которые превращают ксенобиотики в соединения, менее токсичные и легче удаляемые из организма. Они катализируют процессы взаимодействия ксенобиотика с молекулами других веществ. Продукты взаимодействия легко удаляются из организма. Наиболее мощные ферментные системы находятся в клетках печени. В большинстве случаев она может справиться с этой задачей и обезвреживать опасные вещества.

4) Тканевое депо, где как бы под арестом, могут накапливаться нейтрализованные ксенобиотики и сохраняться там длительное время. Но это не является средством полной защиты от ксенобиотиков в экстремальных условиях.

Поэтому возникла мысль искусственно создать системы защиты, аналогичные лучшим образцам природных биологических систем. Химическая экология дает реальные возможности справиться с проблемой загрязнения среды и нарушением экологического равновесия.

3. 5. Дезинтоксикационная терапия

Дезинтоксикационная терапия – это, комплекс лечебных мер, имеющих целью выведение яда из организма или обезвреживание яда с помощью антидотов. Вещества, устраняющие последствия взаимодействия ядов на биологические структуры и инактивирующие яды посредством химических реакций, называют антидотами.

Развитие физико-химической биологии создало возможности разработки и

применения разнообразных методов очищения организма от токсичных молекул и ионов. Для дезинтоксикации организма применяют методы диализа, сорбционные и химические реакции. Диализ относят к почечным методам. При гемодиализе, кровь от диализата отделяется полупроницаемой мембраной и токсичные частицы из крови пассивно переходят через мембрану в жидкость в соответствии с градиентом концентрации. Применяют компенсационный диализ, вивидиализ. **Сущность компенсационного диализа** заключается в том, что жидкость в диализаторе отмывается не чистым растворителем, а растворами с различными концентрациями веществ. На принципе компенсационной вивидиффузии был сконструирован аппарат, получивший название **«искусственная почка»**, при помощи которой можно очищать кровь от продуктов обмена веществ и, следовательно, временно защищать функцию больной почки. Показаниями к применению «искусственной почки» является острая почечная недостаточность, при уремии после переливания крови, при ожогах, токсикозе беременности и так далее. Моделирование естественных механизмов детоксикации крови в различных сорбционных устройствах с использованием углеродных сорбентов, иммуносорбентов, ионообменных смол и других, называется **гемосорбцией**. Она так же, как и ее разновидности плазмо- и лимфосорбция используется для удаления из крови различных токсичных веществ, вирусов, бактерий. Созданы высокоспецифические сорбенты на конкретные метаболиты, ионы, токсины. Они обладают уникальной способностью удалять из организма гидрофобные крупномолекулярные соединения, среди которых много высоко токсичных и балластных веществ (холестерин, билирубин и другие). Сорбционные методы позволяют воздействовать на иммунореактивность организма, путем удаления иммуноглобулинов, комплемента, комплексов антиген-антитело.

Из сорбционных методов нашла широкое применение энтеросорбция [9]. Энтеросорбция (ЭС) – метод основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. Энтеросорбенты – лечебные препараты различной структуры осуществляют связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путем адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования.

Классифицируются энтеросорбенты по химической структуре: активированные угли, силикагели, цеолиты, алюмогели, алюмосиликаты, оксидные и другие неорганические сорбенты, пищевые волокна, органоминеральные и композиционные сорбенты.

Бактериальные токсины, биоактивные кишечные пептиды, токсичные метаболиты, радионуклиды удаляются из организма методом энтеросорбции с помощью угольных сорбентов или углеродминеральных сорбентов с положительно заряженной поверхностью. Используется в комплексной терапии ряда заболеваний: псориаза, бронхиальной астмы, желудочно-кишечных заболеваний. Хорошие результаты дала плазмосорбция, сочетающая два способа детоксикации: гемосорбцию и плазмоферез.

Одно из важнейших направлений решения проблемы детоксикации организма – разработка и применение искусственных органов очистки: «искусственная почка» и «вспомогательная печень». Аппарат «вспомогательная печень», разработанный профессором Рябининым В. Е., берет на себя большую часть работы по детоксикации организма и улучшению обмена веществ. Им создан препарат, изготовленный из свиной печени, который взаимодействует с кровью пациента через полупроницаемую мембрану. Действие препарата основано на принципах функционирования цитохрома P-450. Он сохраняет свою функциональную активность при непрерывной работе в

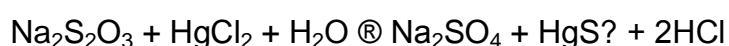
печени 6-8 часов. Уже через час после начала эксперимента из крови удаляется до 84% аммиака, а через два часа - 91%. Данный метод может применяться при острых и хронических заболеваниях печени, инфекционных заболеваниях, при травмах и ожогах.

Одним из наиболее широко применяемым, доступным и простым методом детоксикации является химический метод. Химические методы биотрансформации «вредных» для организма частиц весьма разнообразны: 1. обезвреживание токсиканта путем химическою взаимодействия с ним. то есть непосредственного действия на токсичную частицу; 2. устранение токсического эффекта путем влияния на ферменты, рецепторы организма, которые управляют физиологическими процессами утилизации токсикантов в организме, то есть опосредованное воздействие на токсикант.

Вещества, используемые с качестве детоксикантов, позволяют изменить состав, размер, знак заряда, свойства, растворимость токсичной частицы, превратить ее в малотоксичную, купировать ее токсическое действие на организм, вывести ее из организма.

Из химических методов детоксикации широко используется хелатотерапия, основанная на хелатировании токсичных частиц комплексонатами s-элементов (смотри методическое пособие по теме «Комплексные соединения»). Хелатирующие агенты обеспечивают детоксикацию организма путем их непосредственного взаимодействия с токсикантом, образования связанной, прочной формы подходящей для транспортировки и выведения из организма. Таков механизм детоксикации ионов тяжелых металлов тетаццином, тримефацином и пентаццином [4,8].

Для дезоксидации используются и реакции осаждения. Простейшим противоядием ионов бария, стронция является водный раствор сульфата натрия. Окислительно-восстановительные реакции также применяют для детоксикации. С солями тяжелых металлов тиосульфат натрия дает плохо растворимые сульфиды и его применяют в качестве антидота при отравлениях тяжелыми металлами:



Тиосульфат-ион отдает атом серы цианид-иону, тем самым превращая его в нетоксичный роданид-ион.



В качестве противоядия соединений тяжелых металлов применяют и водные растворы сульфида натрия, так называемое щелочное сероводородное питье. В результате образования малорастворимых соединений токсичные ионы изолируются и выводятся из желудочно-кишечного тракта. При отравлении сероводородом пострадавшему дают подышать увлажненной хлорной известью, из которой выделяются небольшие количества хлора. При отравлении бромом дают вдыхать пары аммиака.

Разрушительными для белков являются биотрансформации, связанные с действием сильных окислителей, которые переводят соединения серы до степени окисления +6. Такие окислители, как например, пероксид водорода, окисляют дисульфидные мостики и сульфгидрильные группы белков в сульфогруппы R-SO₃H, что означает их

денатурацию. При лучевом поражении клеток изменяется их окислительно-восстановительный потенциал. Для сохранения потенциала в качестве радиопротектора – препарата, предохраняющего организм от лучевого поражения, применяют бета-меркаптоэтиламин (меркамин) $\text{NH}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, окисление которого активными формами кислорода при радиоллизе воды приводит к образованию цистамина:

Сульфидная группа может участвовать в гомолитических процессах с образованием мало реакционноспособных радикалов R-S. Это свойство меркамина также служит защитой от действия свободнорадикальных частиц – продуктов радиоллиза воды. Следовательно, равновесие тиол-дисульфид связано с регуляцией активности ферментов и гормонов, приспособлением тканей к действию окислителей, восстановителей и радикальных частиц.

В интенсивной терапии эндотоксикозов используются совместно химические методы (протекторы, антидоты) и эфферентные методы детоксикации - плазмаферез с непрямым, электрохимическим окислением крови и плазмы. Данный комплекс методов детоксикации образует своеобразный аппарат «печень-почка», что уже находит применение в клинике.

Список литературы:

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. и др. Микроэлементы человека. -М.: Медицина, 1991. -496 с.
2. Ершов Ю.А., Попков В.А., Берлянд А.С., Книжник А.З., Михайличенко Н.И. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов. -М.: Высшая школа, 1993. -560 с.
3. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. -М.: Медицина, 1989. -272 с.
4. Жолнин А.В. Комплексные соединения. Челябинск: ЧГМА, 2000. –28 с.
5. Бингам Ф.Г., Коста М., Эйхенберг Э. И др. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. -М.: Медицина, 1993. -368 с.
6. Фримантл М. Химия в действии. -М.: Мир, 1991. т.2, 620 с.
7. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. -М.: Мир, 1983. - 416 с.
8. Жолнин А.В., Арбузина Р.Ф., Констанц Э.В., Рыльникова Г.И. Методическое пособие к лабораторным занятиям по общей химии. ч. II. –Челябинск: ЧГМА, 1993. – 176 с.
9. Энтеросорбция. /Под. ред. проф. Н.А. Белякова. Центр сорбционной технологии. -Л., 1991. – 336 с.

Таблица Менделеева. Марганец. Железо, Кобальт, Никель. Ферменты

