



ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Е.В. Антина, Н.А. Фомина
Н.А. Футерман, Е.В. Румянцев

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Ивановский государственный химико–технологический университет
Институт химии растворов им Г.А. Крестова РАН

ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Учебное пособие

Иваново 2018

УДК 546:577 (07)
ББК 24.1:28.0 я7
Х465

Авторы: Е.В. Антина, Н.А. Фомина, Н.А. Футерман, Е.В. Румянцев

Химия элементов в биологических системах: учеб. пособие / [Е.В. Антина и др.]; Иван. гос. хим.–технол. ун-т. – Иваново, 2018. – 338 с.

Учебное пособие содержит курс лекций и учебные материалы для организации эффективной подготовки студентов 1–2-х курсов магистратуры направления 04.04.01 «Химия» высших учебных заведений, изучающих биохимию. Значительное внимание уделено вопросам, смежным с программным материалом по основным разделам неорганической, органической, физической и координационной химии.

Предназначено для студентов, аспирантов и преподавателей.

Коллектив авторов выражает благодарность за помощь в оформлении и апробации материала учебного пособия магистрам направления 04.04.01 «Химия»: Разумову Михаилу Игоревичу, Усольцеву Сергею Дмитриевичу, Баско Андрею Викторовичу, Гончаренко Александру Александровичу, Калягину Александру Алексеевичу, Боброву Александру Валерьевичу и др.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Ивановского государственного химико-технологического университета

Рецензенты:

кафедра неорганической и аналитической химии
Ивановского государственного университета;

доктор химических наук, профессор А.М. Колкер
(Институт химии растворов им Г.А. Крестова РАН)

© ФГБОУ ВО «Ивановский государственный
химико-технологический университет», 2018

© Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт химии растворов им Г.А. Крестова РАН»,
2018

Оглавление

Введение					4
Глава 1. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr)	IA	группы			7
Глава 2. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra)	IIA	группы			26
Глава 3. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (B, Al, Ga, In, Ta)	IIIA	группы			49
Глава 4. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (C, Si, Ge, Sn, Pb)	IVA	группы			67
Глава 5. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (N, P, As, Sb, Bi)	VA	группы			90
Глава 6. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (O, S, Se, Te, Po)	VIA	группы			139
Глава 7. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (F, Cl, Br, I, At)	VIIA	группы			164
Глава 8. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn)	VIIIA	группы			190
Глава 9. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (Cu, Ag, Au)	IB	группы			198
Глава 10. Бионеорганическая химия элементов периодической системы (Zn, Cd, Hg)	IIB	группы			222
Глава 11. Бионеорганическая химия элементов V, Cr, Mn					250
Глава 12. Бионеорганическая химия элементов Mo, Pd, Pt					277
Глава 13. Бионеорганическая химия элементов Fe, Co, Ni, платиновых металлов					294

Введение

Химия элементов в биосистемах или бионеорганическая химия – это наука, возникшая на стыке неорганической химии и биологии и сфокусированная на вопросах, связанных с ролью биологически важных элементов в живой природе.

Сейчас уже достаточно хорошо изучены основные биологические функции макроэлементов, например, серы или кальция, также, как и токсическое воздействие других элементов, например, свинца или ртути. В то же время с развитием науки появляются свидетельства того, что многие элементы, токсичные в больших количествах, также играют важную роль в биосистемах. Их полное отсутствие, равно как и избыток может привести к различным заболеваниям или подавлению некоторых функций организма. Примерами таких элементов служат селен, хром, цинк и др. На рубеже XX/XXI веков было показано противораковое действие оксида мышьяка (III), который ранее воспринимался в научной среде лишь как токсичное вещество. Учитывая этот факт, нельзя исключать возможности того, что с развитием методов обнаружения и анализа, в будущем будут обнаружены биологические функции других элементов, находящихся в организме человека, животных и растений в очень малых количествах.

Таким образом, в качестве основных задач бионеорганической химии можно выделить:

- формирование экспериментальных подходов к изучению роли отдельных элементов в жизнедеятельности;
- моделирование биоконплексов и биопроцессов;
- изучение взаимодействия между металлами и биолигандами (протеинами, нуклеиновыми кислотами, витаминами, гормонами, ферментами, метаболитами и антиметаболитами, а также лекарственными препаратами) на молекулярном уровне;
- поиск закономерностей в действии лекарственных препаратов;
- решение вопросов, связанных с эффективным использованием микроудобрений, защитой окружающей среды от загрязнения токсическими соединениями.

Осознание того, насколько разносторонне влияние, например, металлов на биологические процессы, позволяет заключить, что жизнь основана на неорганической химии ничуть не в меньшей степени, чем на органической. Так, например, уже установлено, что биологическая активность большинства ферментов (биохимических катализаторов белковой природы) регулируется ионами металлов. Причем, в зависимости от процесса, наблюдаются как очень жесткие требования к радиусу иона металла (соответственно, природе металла) и его степени окисления, так и менее специфичные процессы, в которых возможна замена одного металла другим. Кроме того, именно на металлических центрах металлоорганических соединений происходит активация малых неорганических молекул, таких как CO, H₂O, NO, O₂ за счет координации.

Таким образом, бионеорганическая химия как пограничная область между неорганической химией и науками о жизни является той сферой научной деятельности, в которой химики могли бы применить свои возросшие знания к созданию модельных систем, способных объяснить поведение неорганических объектов в биологических системах, что способствовало бы развитию биохимии

Введение

и сделало бы возможным продвижение вперед от чисто химического подхода к рассмотрению биопроцессов на молекулярном уровне.

Закономерности распределения биогенных элементов в живых организмах можно объяснить тем, что жизнь впервые зародилась в морской воде, содержащей растворы солей почти всех металлов периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева. Соли морской воды питали простейшие организмы. В ходе усложнения организма они стали входить в состав его тканей и жидкостей. Когда в процессе эволюции морские животные превратились в сухопутных, их тканевая жидкость и кровь сохранили примерный солевой состав океана. Разницу между концентрацией солей в воде современного океана и жидкости организма можно объяснить тем, что воды океана на протяжении многих миллионов лет обогащались солями, смытыми реками с земной поверхности.

И наоборот, тот факт, что в результате естественного отбора химических элементов всего 6 элементов (углерод, водород, кислород, азот, фосфор, сера) составили 97.4% массы живого организма хорошо согласуется с тем фактом, что именно эти элементы имели наибольшую концентрацию в среде, где зародилась жизнь. Номером 1, несомненно, является углерод, что связано с особенностями его атомарной структуры и свойств. Кислород и водород можно рассматривать в качестве носителей окислительных и восстановительных свойств органических соединений углерода. Соотношение кислорода и водорода в биомолекулах определяет тенденцию этих соединений к диспропорционированию и взаимодействию их со средой живых организмов. Остальные три элемента – азот, фосфор и сера составляют активные центры ферментов.

На металлы приходится менее 3% массы тела человека, однако, как было сказано выше, они играют важную роль в различных процессах и реакциях, протекающих в организмах.

Десять металлов, жизненно необходимых для организма получили название "металлы жизни". К ним относятся: кальций, калий, натрий, магний, железо, цинк, медь, марганец, молибден и кобальт.

Биологическая роль химических элементов в живых организмах чрезвычайно разнообразна. Главная функция макроэлементов состоит в построении тканей, поддержании постоянства осмотического давления, ионного и кислотно-основного равновесия.

В пищевых продуктах и в живых организмах атомы одного и того же элемента могут входить в состав самых различных неорганических и органических соединений. Различные соединения одного и того же элемента часто называют его химическими формами. На молекулярном уровне человеческий организм имеет следующий состав: вода (60%), органические вещества (34%), неорганические вещества (6%).

Неорганические соединения различных элементов демонстрируют широкий спектр биологической активности, определяемой химическими свойствами

этих соединений. Многие данные по количественной токсикологии неорганических соединений получены на основе их терапевтического применения. Если биологическая активность обусловлена катионной формой элемента, в качестве соединений обычно используются хлориды, так как

Введение

биологическая активность хлорид-иона весьма низка. Если активна анионная форма элемента, применяют, как правило, натриевые соли, учитывая низкую токсичность иона натрия. При этом используется предположение о независимости биологического действия ионов, входящих в состав полностью диссоциирующих солей.

Суммарное токсическое и стимулирующее действие элементов в организмах является результатом множества сложных процессов и физико-химических факторов. Причем следует учитывать возможность перехода элементов из одной химической формы в другую. Элемент в различной химической форме может проявлять различные и даже противоположные функции или не проявлять их вообще в определенной форме.

В данном учебном пособии рассмотрены биологические функции элементов периодической системы в различных химических формах, суточные нормы, содержание в организме, предельно допустимые концентрации, летальные дозы, пути поступления и выведения, симптомы и способы компенсации их дефицита или избытка, а также применение их соединений в медицине и фармацевтике.

Глава 1. Бионеорганическая химия элементов IA группы периодической системы (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr)

Общие физико-химические свойства элементов IA подгруппы

Металлы IA группы называются щелочными, поскольку все они реагируют с водой, образуя щелочи. Франций, завершающий IA группу, является радиоактивным элементом.

Все s-металлы имеют во внешней оболочке атомов один или два электрона. Эти металлы могут легко отдавать свои s-электроны, образуя ионы с устойчивыми электронными конфигурациями благородных газов.

Диаграммы "pH - потенциал" разных щелочных металлов очень схожи между собой. На рис. 1.1 в качестве примера приведена диаграмма "pH - потенциал" для лития, из которой следует, что в области физиологических значений E и pH для элементов IA группы единственной устойчивой химической формой является однозарядный катион M^+

Натрий и калий - два элемента первой группы периодической системы. Важнейшая биологическая функция определяется их природой, Na^+ и K^+ в физиологических условиях - типичные одновалентные катионы, выступающие в роли противоионов в клеточных буферах, электролитах и ДНК, а также в виде носителей заряда в процессах обмена и переноса. Три других стабильных элемента IA группы - литий, рубидий и цезий, вследствие естественной эволюции биосистем, практически не принимают участия в биологических процессах, поскольку крайне мало распространены в природе. По содержанию в живых организмах, в том числе и в организме человека (массовая доля), натрий (0.08%) и калий (0.23%) относятся к макроэлементам, а остальные щелочные металлы - литий ($10^{-4}\%$), рубидий ($10^{-5}\%$), цезий ($10^{-4}\%$) - к микроэлементам. Физиологическая и биохимическая роль лития, рубидия и цезия выяснена недостаточно и их можно отнести к примесным элементам.. При переходе от лития к францию в группе IA орбитальный атомный радиус возрастает от 0.16 до 0.24 нм, падает энергия ионизации и электроотрицательность уменьшается от 1.0 до 0.7 (табл. 1.1).

В подгруппе IA атом лития имеет наивысшую энергию ионизации и наибольшее сродство к электрону. Из-за этого энергия образуемой ковалентной связи крайне велика в соединениях лития по сравнению с остальными металлами IA группы. Благодаря этому, соединения лития хорошо растворимы в органических растворителях и фосфолипидах, и литий может влиять на работу мозга и генетического аппарата через внутриклеточные процессы.

Интересный факт

Единственный самый долгоживущий природный изотоп франция ^{223}Fr имеет малый период полураспада (22.3 минуты), входит в одну из побочных ветвей природного радиоактивного ряда ^{235}U и содержится в крайне малых количествах в урановых минералах, поэтому о его химических свойствах известно не так уж много.

Таблица 1.1. Некоторые атомные и физические свойства щелочных металлов

Свойство	Li	Na	K	Rb	Cs
Металлический радиус атома, нм	0.152	0.189	0.231	0.248	0.265
Условный радиус иона Э^+ , нм	0.078	0.098	0.133	0.149	0.165
Энергия ионизации, кДж/моль	513.3	495.8	418.8	403	375.7
Сродство к электрону, кДж/моль	59.6	52.9	48.4	46.9	45.5
Относительная ЭО по Полингу	0.98	0.93	0.82	0.82	0.79
$-\Delta_f G$, кДж/моль	959.43	844.2	760.61	736.05	711.7
$\Phi_{0.298}(\text{Э}^+/\text{Э})$, В	-3.04	-2.713	-2.925	-2.924	-2.923

За счёт малого условного радиуса ион Li^+ сильно гидратирован, кроме того, радиус гидратированного иона Li^+ близок по радиусу гидратированному иону Na^+ , этим во многом обусловлено токсическое действие ионов Li^+ на организм.

Соединения Na^+ и K^+ имеют преимущественно ионный характер связи. Резко отрицательные значения ox/red -потенциалов также свидетельствуют о существовании этих элементов в растворе только в форме гидратированных катионов. Радиус катиона Na^+ значительно меньше, чем катиона K^+ , поэтому электростатическое поле Na^+ сильнее удерживает молекулы воды в гидратной оболочке. Ионы Na^+ и K^+ способны к образованию координационных соединений.

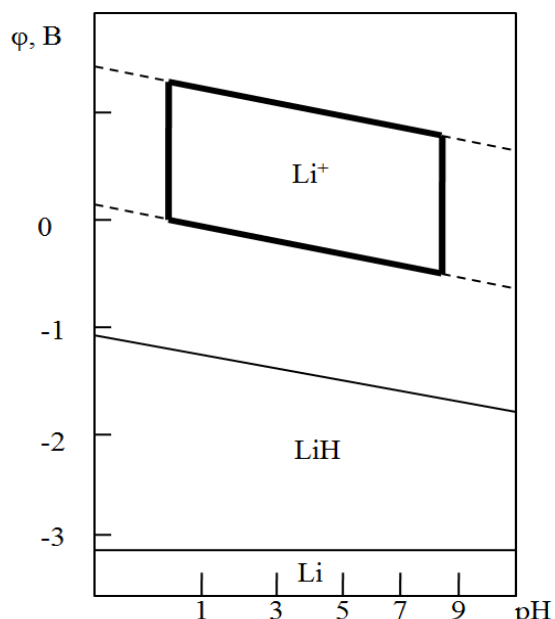
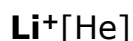
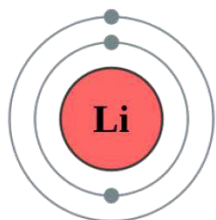


Рис. 1.1. Диаграмма pH-потенциал для Li

Биохимия соединений лития



Ионы лития могут существенно изменять активность различных ферментов как активаторы или ингибиторы.

Поступление в организм (сут): 0.1 мг

Источники: некоторые растения (томаты), рыба и морепродукты, а также печень и легкие.

Содержание в организме: 70 мг.

Валентный электрон в атоме лития ($2s^1$) довольно прочно связан с ядром (энергия ионизации 520 кДж/моль), поэтому ковалентный характер связей в соединениях лития наиболее заметно выражен по сравнению с таковыми у других щелочных металлов.

Соединения лития концентрируются в печени, почках, легких, селезенке, крови, молоке. Максимальное количество лития найдено в мышцах, в лимфоузлах (200 мг/кг), легких (60 мг/кг), печени (7 мг/кг).

Ионы лития влияют на механизмы гомеостаза¹ ионов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Доказано, что ионы лития (при достаточных концентрациях) конкурируют с ионами натрия в пассивном мембранном транспорте. Замещение натрия на литий может изменять работу Na^+/K^+ -АТФазы и понижать активность нейронов. Ионы лития провоцируют высвобождение ионов магния из клеточных депо, что тормозит передачу нервных импульсов.

Соединения лития поэтому широко используются в психотерапии для лечения маниакально-депрессивных психозов. Установлено, что соединения лития в лечебных концентрациях оказывает влияние на процессы метаболизма нейроаминов (триптофана, тирозина, дофамина). Однако превышение допустимой концентрации лития в плазме крови ($2 \cdot 10^{-6}$ моль/л) приводит к побочным действиям, связанным с конкурентным ингибированием мишеней натрия – нарушению нервной проводимости, обезвоживанию организма,

Интересный факт

Ученые из Парижского университета Декарта во Франции (Paris Descartes University in France) установили, что хлорид лития способствует восстановлению поврежденных нейронов. Руководитель исследования Шарбель Масаад совместно с коллегами воссоздал у мышей повреждения нервов, вызываемые обычно спортивными травмами и диабетом. При подобных повреждениях нейроны теряют миелиновую оболочку (оболочка мякотного нервного волокна, которая обеспечивает проведение электрических импульсов по нервным волокнам с большой скоростью и точностью), точность и принципиальная возможность функционирования мышечных волокон при этом резко падает. После того, как специалисты повредили лицевые нервы у мышей, усы грызунов были парализованы. Хлорид лития, добавленный в питьевую воду фокус-группы привёл к восстановлению двигательной способности за восемь дней. Грызунам, которые пили воду без добавки, удалось восстановить двигательную функцию за 20 дней. При более детальном исследовании обнаружилось, что миелиновые оболочки были значительно толще у мышей, пивших воду с хлоридом лития.

заболеваниям ЖКТ и почек.

Ионы лития могут существенно изменять активность различных ферментов как активаторы или ингибиторы.

Ионы лития увеличивают активность:

- аденилатдезаминазы мозга (анаболизм NH_3 и глутамина);
- поли- β -гидроксibuтиратдеполимеразы;
- сукцинатдегидрогеназы головного мозга (оксидоредуктаза, участвует в энергетическом обмене).

Ионы лития ингибируют:

- аконитазу мозга (отвечает за превращение цитрата в изоцитрат в цикле Кребса);
- миозин-АТФазу;
- лактатдегидрогеназу (катализирует превращение лактата в пируват с образованием NADH^+);
- трипсин - фермент класса гидролаз, расщепляющий пептиды и белки, обладает эстеразной (гидролиз сложных эфиров) активностью.

Дефицита лития, как правило, не наблюдается.

Избыток лития:

Причины - чрезмерное поступление лития с пищей, водой или из окружающей среды, прием препаратов лития.

Последствия избытка лития:

- общая слабость;
- сонливость, головокружение;
- потеря аппетита и отвращение к пище;
- боль при глотании;
- нарушения сердечно-сосудистой системы;
- тремор, атаксия;
- повышенная возбудимость мышц;
- повышение болевой чувствительности кожи;
- нарушения центральной нервной системы;
- нарушения работы почек.

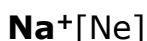
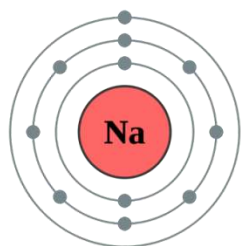
Применение соединений лития в медицине

Соли лития, в частности, лития карбонат, применяются в психиатрии при маниакальных состояниях (проявляющихся в повышенной, но нецелесообразной, непроизводительной активности, неадекватном энтузиазме, быстрой смене мыслей, идей, исключительной самонадеянности, нарушении суждений).

Соли лития быстро всасываются после приёма внутрь и диссоциируют в организме. Ионы лития обнаруживаются в различных органах и тканях через 2-4 ч после однократного приема.

Выделяются они почками, причем этот процесс зависит от концентраций ионов натрия (и калия): при недостаточном количестве натрия в организме литий подвергается реабсорбции² в почечных канальцах, и его концентрация в крови сохраняется. При избытке натрия (или калия) выделение лития усиливается. Поэтому в процессе лечения важно поддерживать нормальный водно-солевой баланс, а естественным противоядием при отравлении солями лития служит хлорид натрия — поваренная соль.

Биохимия соединений натрия



Натрий – один из важнейших макроэлементов. Причина возникновения жизни на земле

Поступление в организм (сут): 4-7 г

Источники: высокое содержание – в морской капусте, мидиях и других морепродуктах

Содержание в организме: 60 г.

Большой по сравнению с литием атомный радиус обуславливает меньшие значения энергии ионизации (495 кДж/моль) и ярко выраженный ионный характер связи в химических соединениях натрия. В области существования водных растворов диаграмма "рН – Е" натрия аналогична диаграмме лития, т.е. при физиологических условиях он существует в виде катиона Na^+ . При взаимодействии с биоорганическими лигандами ионы Na^+ могут образовывать координационные соединения, некоторые натриевые соли органических кислот (ураты, тарtratoы) плохо растворимы в воде.

Содержание натрия в организме человека массой 70 кг составляет около 60 г. Из этого количества 44% натрия находится во внеклеточной жидкости и 9% - во внутриклеточной, остальное количество натрия депонируется в костной ткани.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг на 100г продукта)				
Морская капуста	Мидия	Лобстер (омар)	Осьминог	Камбала
				
520	290	280	230	200
Анчоусы	Креветка	Сардина	Корюшка	Яйцо
				
160	150	140	135	134
Краб	Рак	Кальмар	Осетр	Луфарь
				
130	120	110	100	100

Суточная потребность в натрии, поступающем с пищей в основном в виде поваренной соли, составляет около 1.3 г, хотя среднее потребление этого элемента достигает 4-7 г. Непрерывное избыточное потребление NaCl способствует появлению гипертензии. Минимальная летальная доза NaCl – 8.2 г/кг, т.е. около 570 г на организм массой 70 кг. Постоянный избыток натрия в пище вызывает некоторое повышение уровня инсулина. Среднее содержание натрия в большинстве продуктов питания около 100-200 мг на 100 г, высокое содержание – в морской капусте, мидиях и других морепродуктах.

Обмен натрия регулируется гормонами щитовидной железы: при ее гипофункции натрий задерживается в тканях, а при гиперфункции – натрий усиленно выводится из организма.

Биологическая роль натрия

- Поддерживает осмотическое давление и pH среды.
- Совместно с калием формирует электрический потенциал мембран клеток.
- Участвует в транспорте через мембраны клеток аминокислот, сахаров, неорганических и органических анионов.
- Участвует в переносе диоксида углерода в крови.
- Усиливает выделение почками различных продуктов метаболизма.
- Участвует в гидратации белков и растворении органических кислот.
- Участвует в образовании желудочного сока.
- Активирует ферменты слюны и поджелудочного сока.

Дефицит натрия

В норме дефицита натрия не наблюдается – наоборот, во всем мире медики борются с чрезмерным его потреблением.

Причины возможного дефицита натрия:

- недостаточное поступление с пищей (вегетарианская диета, голодание);
- болезни гипофиза, надпочечников;
- усиленное выделение натрия вследствие болезней почек, повышенной потливости, поноса, рвоты;
- длительный прием мочегонных препаратов, кортикостероидов, препаратов лития;
- избыточное потребление калия или кальция;
- нарушение обмена натрия.

Последствия дефицита натрия:

- расстройства центральной нервной системы;
- судорожные сокращения скелетных мышц;
- слабость, понос, кишечные колики;
- расстройства кровообращения;
- кожные сыпи, выпадение волос.

Избыток натрия

Причины избытка натрия:

- избыточное потребление натрия (одна из наиболее важных проблем современного человека);
- нарушение обмена;
- недостаточное содержание воды в организме.

Последствия избытка натрия:

- артериальная гипертензия³ и гипертоническая болезнь (следствие при избыточном потреблении натрия);
- различные отеки;
- усиленное выведение калия;
- повышенная утомляемость и возбудимость, невроты;
- дисфункция надпочечников;
- нарушение выделительной функции почек, образование камней в почках;
- остеопороз.

Применение соединений хлора в медицине

Изотонический (0.9%) и гипертонический (3.5-10%) растворы NaCl применяются соответственно подкожно (внутривенно) и наружно при различных заболеваниях. Например, при отравлении нитратом серебра вводят 2-5% раствор NaCl, при этом образуется малорастворимый и нетоксичный хлорид серебра.

Гидрокарбонат натрия используется при заболеваниях, сопровождающихся повышением кислотности (ацидоз). Взаимодействие NaHCO_3 с кислыми продуктами сопровождается образованием натриевых солей и углекислого газа, который выводится из организма через легкие:



При повышенной кислотности желудка соль NaHCO_3 используется для нейтрализации избыточного содержания соляной кислоты. Слишком большая доза NaHCO_3 вследствие гидролиза приводит к алкалозу, что не менее вредно, чем ацидоз.

Вследствие гидролиза водные растворы NaHCO_3 характеризуются слабощелочной реакцией и используются в качестве антисептического средства.

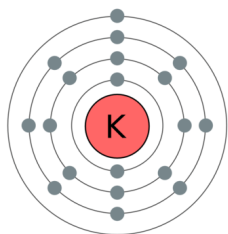
Сульфат натрия $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ применяется в качестве слабительного средства. Эта соль медленно всасывается в кишечнике, что приводит к поддержанию повышенного осмотического давления в полости кишечника в течение длительного времени. В результате осмоса происходит накопление воды в кишечнике.

Антисептическое⁴ действие $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, применяемого наружно для полосканий, аналогично NaHCO_3 и связано с щелочной реакцией среды водного раствора этой соли вследствие ее гидролиза, а также с образованием борной кислоты.

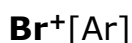
Радиоактивный изотоп ^{24}Na в качестве метки применяют для определения скорости кровотока и лечения некоторых форм лейкемии.

Токсичность солей натрия, как правило, определяется токсичностью их анионов. Механизм токсического действия NaCl при избыточном поступлении его в организм может быть обусловлен высоким осмотическим давлением.

Биохимия соединений калия



Калий – один из важнейших макроэлементов, значение его эквивалентно такому у натрия



Поступление в организм (сут): 2-3 г

Источники: петрушка, курага, сухое молоко, шоколад, различные орехи, картофель, бананы, авокадо, соя, отруби

Содержание в организме: 160 г

Большой по сравнению с литием атомный радиус обуславливает низкие значения энергии ионизации (420 кДж/моль) и ярко выраженный ионный характер связи в химических соединениях калия. Диаграмма "pH – E" калия аналогична диаграмме лития, т.е. при физиологических условиях он существует в виде катиона K^+ . Различия физико-химических и биохимических свойств натрия и калия главным образом связаны с различием орбитальных ионных радиусов и энергий гидратации (0.028 и 0.059 нм; -380 и -310 кДж/моль, соответственно). Координационное число Na^+ обычно равно 6, у иона калия координационные числа и длины связей варьируются в зависимости от лиганда.

Содержание калия в организме человека массой 70 кг составляет около 160 г. Калий является основным внутриклеточным катионом. Около 96% калия содержится внутри клеток и только 2% – во внеклеточной жидкости, поэтому данный элемент распределён по всему организму.

Калий вместе с другими важнейшими электролитами обеспечивает необходимое осмотическое давление в биологических жидкостях организма и в клетках, является компонентом буферных систем, поддерживает электрический потенциал на мембранах клеток всех тканей. Ионы калия играют важную роль в процессах активирования ферментов, сокращения мышц, нормального функционирования сердца, проведения нервных импульсов, обменных реакциях. Комплексообразование с ферментами играет важную роль в транспорте ионов калия. Антибиотики, подобные валиномицину, образуют прочные комплексы с ионами калия (рис. 1.2), в то время как натрий лишь в незначительной степени связывается этими полидентатными кислородсодержащими хелатными лигандами. Вследствие этого валиномицин можно рассматривать как биологическую модель переносчика ионов калия через плазматические мембраны.

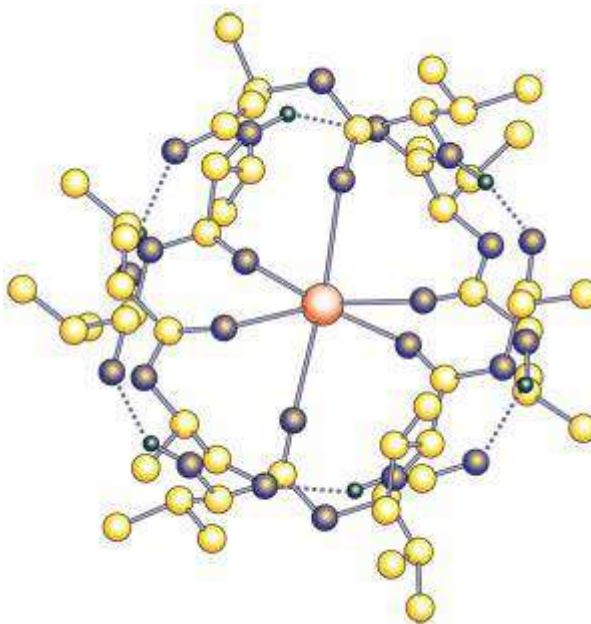


Рис. 1.2. K^+ -комплекс Валиномицина

Главная биологическая функция калия — создание совместно с другими электролитами (натрий, хлор) градиента электрического потенциала на мембранах клеток, обеспечивающего передачу нервного импульса по нейронам и работу мышечных клеток и волокон. Специальные системы (ионные насосы) обеспечивают гомеостаз, т.е. постоянство качественного и количественного состава сред организма, в том числе, концентраций и соотношения концентраций натрия и калия во внеклеточных и внутриклеточных жидкостях. Нарушение равновесия между калием и натрием ведет к патологии водного обмена, обезвоживанию или задержке избытка жидкости, гипертонии, отекам, мышечной слабости и пр.

Суточная потребность в калии: 2.5 г. Взрослый человек потребляет с пищей 2-3 г калия в сутки.

Калий в основном содержится в растительных продуктах, однако некоторые виды животных продуктов также могут быть источником калия.

Наиболее богаты калием такие продукты, как: петрушка, курага, сухое молоко, шоколад, различные орехи (особенно миндаль и фисташки), картофель, бананы, авокадо, соя, отруби.

Калий также присутствует в значительном количестве в большинстве фруктов, овощей, мясе и рыбе.

Необходимо помнить, что в организме существует определенный баланс между калием и натрием. Если он был нарушен (чаще всего наблюдается дефицит калия), то прием продуктов - источников калия приводит к увеличению выведения натрия, и наоборот.

При потреблении в основном продуктов животного происхождения человек получает калий и натрий в уже сбалансированном соотношении.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг на 100г продукта)				
Курага	Фасоль	Морская капуста	Горох	Чернослив
				
1717	1100	970	873	864
Изюм	Миндаль	Фундук	Чечевица	Арахис
				
860	748	717	672	658
Кедровые орехи	Горчица	Картофель	Кешью	Грецкий орех
				
628	608	568	553	474

Основные функции калия в организме:

- обеспечение возбудимости и проводимости клеток нервной системы и мышечных клеток, участие в передаче нервных импульсов и сокращении мышечных тканей;
- участие в нервной регуляции сердечных сокращений;
- поддержка осмотического давления в клетках, тканях и биологических жидкостях;
- обеспечение кислотно-щелочного равновесия.

Дефицит калия

Основные причины:

- недостаточное поступление в результате нерационального питания;
- нарушения обмена.

Последствия:

- общая слабость, быстрое утомление;
- мышечные судороги (часто возникают судороги ног по ночам);
- депрессия, снижение работоспособности;

- снижение иммунитета и адаптационных возможностей организма к воздействию внешних факторов;
- нарушения сердечнососудистой системы (нарушение ритма сердечных сокращений, сердечная недостаточность, обменные и функциональные нарушения в миокарде);
- ломкость волос, сухость кожи;
- диспептические явления (тошнота, рвота, запор);
- нарушение функции почек;
- невынашиваемость беременности.

При калиевом истощении применяют KCl 4-5 раз в день по 1г.

Избыток калия

Механизм токсического действия калия, в общем, аналогичен таковому для натрия.

Основные причины:

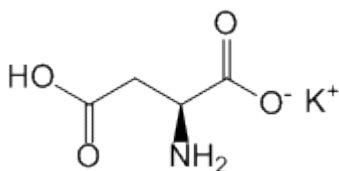
- избыточное потребление с пищевыми продуктами (длительный прием препаратов калия, потребление соответствующих минеральных вод и др.);
- нарушение обмена;
- быстрый и значительный выход калия из клеток (при гемолизе, цитолизе, синдроме раздавливания тканей);
- нарушение функции почек (почечная недостаточность).

Последствия:

- повышенная возбудимость нервной системы, раздражительность, беспокойство;
- потливость;
- слабость;
- нейроциркуляторная дистония;
- нарушения сердечно-сосудистой системы (аритмии, ослабление сократительной способности мышцы сердца);
- паралич скелетной мускулатуры;
- кишечные колики;
- частое мочеиспускание;
- манифестация⁵ сахарного диабета.

Применение соединений калия в медицине

Нитрат калия KNO_3 и ацетат калия CH_3COOK применяются в качестве мочегонных и слабительных средств.



Калиевые соли: иодид KI , бромид KBr , хлорид KCl , перманганат KMnO_4 , аспарагинат $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOK}$, оротат (6-карбокси-1H-пиримидин-2,4-дион) - используются в медицине для широкого спектра целей, их фармацевтическое действие определяется анионом.

Биохимия соединений рубидия и цезия

Рубидий и цезий – наиболее типичные щелочные металлы, электронная конфигурация валентных оболочек $5s^1$ и $6s^1$. По своим атомным характеристикам и физико-химическим свойствам ионов рубидий и цезий близки к калию. Диаграмма "рН – Е" сходна с таковой для калия, т.е. в физиологических условиях рубидий и цезий устойчивы лишь в форме однозарядных катионов. С биоорганическими лигандами катионы Rb^+ и Cs^+ могут образовывать координационные соединения.

По содержанию в организме человека рубидий (0.3 мг) и цезий (1.5 г) относятся к малоизученным микроэлементам. Эти элементы находятся в окружающей среде и поступают в организм различными путями, в основном с пищей. Установлено их постоянное наличие в организме, но биологическая роль их еще не выяснена. До сих пор эти элементы не считаются биотическими.

Рубидий и цезий найдены во всех исследованных органах млекопитающих и человека. Поступая в организм с пищей, они быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта в кровь. Средний уровень рубидия в крови составляет 2.3-2.7 мг/л, причем его концентрация в эритроцитах почти в три раза выше, чем в плазме. Рубидий и цезий весьма равномерно распределяются в органах и тканях, причем, рубидий, в основном, накапливается в мышцах, а цезий поступает в кишечник и вновь реабсорбируется в его нисходящих отделах.

Рубидий, являясь полным аналогом калия, накапливается во внутриклеточной жидкости и может в различных процессах замещать эквивалентное количество калия.

Известна роль рубидия и цезия в некоторых физиологических процессах. В настоящее время установлено стимулирующее влияние этих элементов на функции кровообращения и эффективность применения их солей при гипотониях различного происхождения. Исходя из выраженного гипертензивного и сосудосуживающего действия, соли цезия еще в 1888 г.

впервые были применены С. С. Боткиным при нарушениях функции сердечно-сосудистой системы. В лаборатории И. П. Павлова при проведении исследований С. С. Боткиным было установлено, что хлориды цезия и рубидия вызывают повышение артериального давления на длительное время и, что это действие связано, главным образом, с усилением сердечно-сосудистой деятельности и сужением периферических сосудов.

Установлено адреноблокирующее и симпатомиметическое действие солей цезия и рубидия на центральные и периферические адренореактивные структуры, которое особенно ярко выражено при подавлении тонуса симпатического отдела центральной нервной системы и дефиците катехоламинов. Солям этих металлов свойственен, главным образом, бета-адреностимулирующий эффект.

Соли рубидия и цезия оказывают влияние на неспецифические показатели иммунобиологической резистентности - они вызывают значительное увеличение титра комплемента, активности лизоцима, фагоцитарной активности лейкоцитов. Есть указание на стимулирующее влияние солей рубидия и цезия на функции кроветворных органов. В микродозах они вызывают стимуляцию эритро- и лейкопоэза⁶ (на 20-25%), заметно повышают резистентность эритроцитов, увеличивают содержание гемоглобина в них.

Хлорид рубидия и хлорид цезия участвуют в газовом обмене, активируя деятельность окислительных ферментов, соли этих элементов повышают устойчивость организма к гипоксии.

Регуляция натрий-калиевого баланса

Натрий и калий наряду с хлором эволюционно имеют самое большое значение в существовании жизни на земле. Подтверждение лежит на поверхности. Достаточно сравнить состав среды обитания древних простейших с циркулирующими внутренними жидкостями многоклеточных организмов. Важнейшим связующим звеном окажется именно повышенная концентрация натрия и хлора, и низкая – калия, в контрасте с совершенно обратной ситуацией внутри клетки.

При этом основной жизнеобеспечивающий механизм со стороны мембранных биомолекул – их селективность по отношению к натрию, калию и другим физиологически важным катионам. Причины селективности, столь важной в поддержании гомеостаза, кроме очевидных электронных параметров, лежат в растворной химии этих элементов – разнице объёмных и зарядных свойств свободных ионов их гидратов, предпочтительных координационных полиэдрах.

Очевидна уникальная адаптивность природы в части авторегуляции уже в устройстве ионных каналов. Канал Na^+ гораздо меньше по размеру канала K^+ , но, в полную противоположность поверхностной логике, обладает низкой селективностью (в частности к H^+), вызванной высокой гидратированностью внутренней поверхности. Внутренняя поверхность калиевого же канала, в свою очередь, мало гидратирована и имеет размер, строго соответствующий иону, а потому – канал более селективен. При этом оба канала бывают разных типов, в

зависимости от активирующих их факторов - потенциал-зависимые, лиганд-зависимые, ион-зависимые, совместно-управляемые, стимул-управляемые, актин-управляемые, коннексоны (двойные поры) или неактивируемые. Такое разнообразие возможных актуаторов определяет широчайший предел адаптации и предел вариации мембранного потенциала.

Эффективное поддержание градиента Na^+ и K^+ достигается за счёт действия натрий/калий аденозинтрифосфатазы – так называемого “натрий-калиевого насоса” и натриевых /калиевых каналов – компенсаторов, активного и пассивного транспорта, соответственно. У развитых многоклеточных организмов, в частности – человека, формирование и закрытие каналов, активность Na^+/K^+ АТФазы – кроме равновесия Доннана (постулирующего прямую зависимость концентрации электролита по разные стороны мембраны и мембранного потенциала от концентрации непроникающих через мембрану ионов), обеспечиваются сложными механизмами секреции.

Как уже было упомянуто ранее, в норме, внеклеточная концентрация натрия значительно превосходит внутриклеточную, поддерживаемую гомеостатическими процессами в очень узком диапазоне. Нарушение натриевого градиента вызывается неконтролируемым движением ионов через каналы (при дисфункции запирающих) или через мембрану (под действием ионофоров - молекул, способствующих проникновению Na^+ в липидный бислой за счёт эффективного экранирования заряда). Такой стресс вызывает лизис клетки вследствие осмотического дисбаланса.

Концентрация калия же, в свою очередь, поддерживается на высоком уровне внутри клетки. Однако совокупная мембранная разность потенциала в ~ 70 мВ при осмотическом балансе открывает широкие возможности для реализации мембранного транспорта и электрического отклика на различного рода возбуждение.

Na^+/K^+ АТФаза (натрий-калиевый насос) - основная причина существования мембранного потенциала. Внутри клетки сосредоточен частичный отрицательный заряд, вне клетки – частичный положительный. Причина тому – стехиометрия антипорта посредством этого фермента. Из двух энергетически выгодных конформаций NaK АТФазы (Е), одна Е1 имеет полость, обращенную внутрь клетки и высокое сродство к Na^+ ; вторая Е2 – полость, направленную в межклеточное пространство с высоким сродством к ионам K^+ (рис. 1.3, а). Изменение конформации фермента в ходе реакции происходит таким образом, чтобы связывание ионов осуществлялось по одну сторону мембраны, а освобождение – по другую.

Транспорт реализуется набором условных стадий:

- присоединение трёх ионов Na^+ к ферменту с внутренней стороны мембраны;
- изменение конформации за счёт перехода АДФ-АМФ с закреплением фосфата в рецептор фермента;
- высвобождение трёх ионов Na^+ ;
- присоединение двух ионов K^+ снаружи мембраны, высвобождение фосфата, влекущее обратное изменение конформации фермента;

- высвобождение двух ионов K^+ с внутренней стороны мембраны;
- в совокупности, этот антипорт вызывает перенос трёх ионов натрия и фосфат-иона за пределы клетки, и двух ионов калия – внутрь;

Активность Na^+/K^+ -АТФазы возрастает при повышении внутриклеточной концентрации ионов натрия. Подавление же ее активности наблюдается при передозировке дигоксина, а также при сердечной недостаточности и почечной недостаточности.

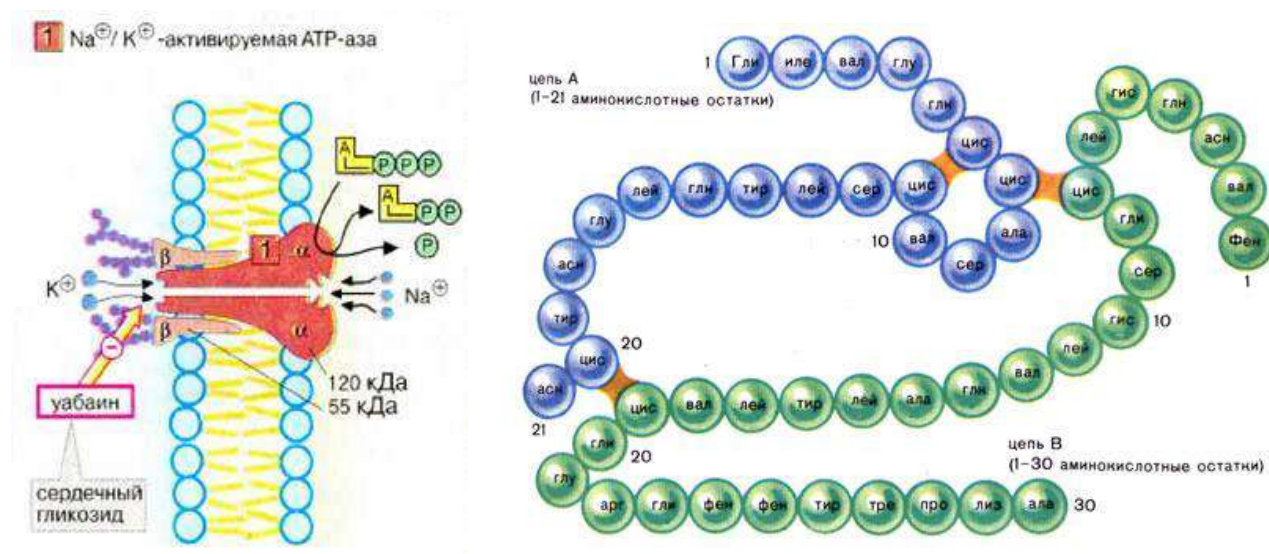


Рис. 1.3. Схема натрий-калиевого насоса(а), инсулин (б)

Опосредованно повышает активность Na^+/K^+ -АТФазы инсулин (рис. 1.3, б). Он способствует входу калия в мышечные клетки и клетки печени, причем этот эффект не связан с влиянием инсулина на транспорт глюкозы. При недостаточности инсулина, напротив, калий выходит из клеток.

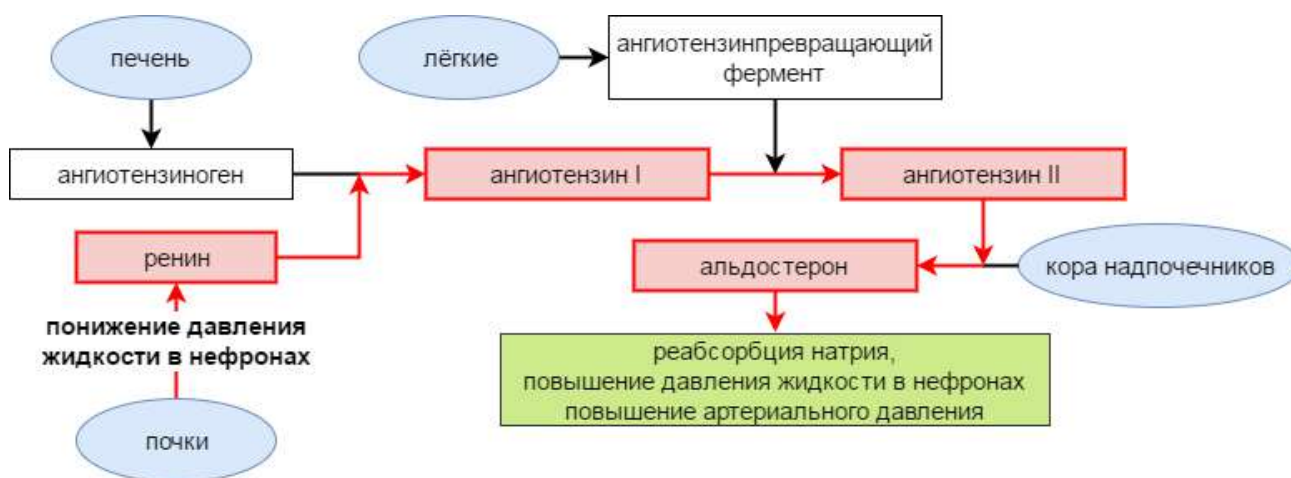
Катехоламины влияют на распределение калия по-разному. Бета2-адреностимуляторы повышают активность Na^+,K^+ -АТФазы, стимулируют секрецию инсулина и усиливают поступление калия в клетки, а альфа-адреностимуляторы оказывают противоположное действие.

Водно-солевой обмен

Система ренин – ангиотензин – альдостерон

Регулирование функции водно-солевого обмена и, следовательно, артериального давления, осуществляется в организме человека посредством ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС, рис. 1.4).

При снижении давления жидкости в нефроне⁷ (косвенно – и при понижении артериального давления) раздражаются клетки юктагломерулярного аппарата⁸ почек. Они начинают синтезировать ренин, белок, способный гидролизовать по пептидным связям ангиотензиноген, который постоянно синтезируется в некоторых количествах в печени. При его расщеплении образуется декапептид ангиотензин I, который затем под действием карбоксипептидазы (ангиотензинпревращающего фермента) плазмы крови переходит в октапептид ангиотензин II, провоцирующий синтез альдостерона в надпочечниках. Альдостерон уже, в свою очередь, повышает концентрацию и активность митохондриальных ферментов клеток эпителия почечных канальцев. За счет повышения концентрации Na^+ и АТФ происходит активация Na^+, K^+ -АТФазы. Как следствие – усиливается реабсорбция натрия и выделение калия и протонов с мочой. Реабсорбция натрия в конечном итоге вызывает увеличение осмотического давления крови и усиление пассивного



транспорта воды.

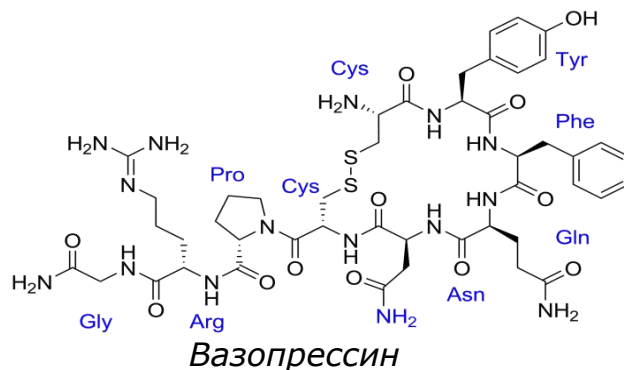
Рис. 1.4. Ренин – ангиотензин – альдостероновая система

Вазопрессин (антидиуретический гормон)

Антидиуретический гормон (АДГ) – вазопрессин – нейрогормон человека, который вырабатывается в гипоталамусе, поступает в гипофиз, а затем выделяется в кровь. Стимулирует обратное всасывание воды в почечных канальцах и таким образом уменьшает диурез⁹. Вызывает сокращения капилляров кровеносной системы. Вазопрессин является основным веществом, регулирующим осмолярность и осмотическое давление жидкостей организма.

Синтез и высвобождение вазопрессина способствует повышению осмолярности жидкостей организма, гипокалиемии, гипокальциемии, увеличению концентрации натрия в спинномозговой жидкости, снижению артериального давления, уменьшению объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, стимуляции РААС, повышению температуры тела и гипоталамуса.

Секреция вазопрессина угнетается при снижении концентрации натрия в спинномозговой жидкости, повышении артериального давления и увеличении объема крови, снижении температуры тела в области гипоталамуса, приеме антихолинергических веществ, угнетении РААС, при приеме алкоголя, глюкокортикоидов, морфина (низкие дозы), прометазина и пр.



Заболевания, связанные с гормональными нарушениями водно-солевого обмена

Болезнь Кона (гиперальдостеронизм); проявляется в появлении отеков из-за задержки ионов Na^+ , а, следовательно, и воды, повышенной возбудимости миокарда из-за потери калия, повышении артериального давления. Возможная причина — высокий уровень альдостерона, вызванный опухолью, продуцирующими альдостерон;

Болезнь Аддисона (гипокортицизм); проявляется в одновременной недостаточности глюко- и минералокортикоидов, что приводит к чрезмерной потере натрия и воды и вызывает гипотонию, резкую мышечную слабость, прогрессирующую утомляемость. Последнее может быть обусловлено нарушением натрий-калиевого градиента на мембранах.

Несахарный диабет. Причина — недостаточная секреция вазопрессина. Проявляется в обильном диурезе (до 10л мочи низкой плотности в сутки), отсутствии глюкозы в моче; стенозирование почечных артерий; приводит к включению системы ренин — ангиотензин — альдостерон.

Действие многих диуретических средств (лекарственных веществ, применяемых при отеках и уменьшающих содержание жидкости в организме) основано на усилении выделения из тканей ионов натрия, вместе с которыми выводится значительное количество воды.

Среди диуретиков с таким типом действия можно выделить несколько групп, в том числе салуретики, усиливающие выведение из организма ионов Na^+ , K^+ , Cl^- и т. п. (фуросемид, этакриновая кислота, дихлотиазид, теofilлин, теобромин и др.). Применение этих средств имеет негативные последствия: при приеме возможна интенсивная потеря ионов K^+ .

Однако предпочтительно использовать калийсберегающие диуретики, обладающие способностью задерживать выведение ионов K^+ - антагонисты альдостерона (спиронолактон, производные аминоптеридина).

Глоссарий

1. **Антагонисты** – вещества, которые ослабляют действие другого вещества или проявляют противоположные эффекты.
2. **Гомеостаз** (др.-греч. ὁμοιοστάσις от ὁμοιος — одинаковый, подобный и στάσις — стояние, неподвижность) — саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.
3. **Реабсорбция** (лат. re обратное + лат. absorptio поглощение, всасывание) — обратное всасывание жидкости из полостей и полых анатомических структур организма. Термин часто употребляется для характеристики процессов, протекающих в выделительной системе животных во II фазу мочеобразования.
4. **Артериальная гипертензия** – стойкое повышение артериального давления от 140/90 мм рт.ст. и выше.
5. **Антисептики** - противогнилостные средства, предназначенные для предупреждения процессов разложения на поверхности открытых ран, например в ранах, образующихся после больших операций или ушибов, или для задержания уже начавшихся изменений в крови.
6. **Манифестация** (лат. manifestatio обнаружение, проявление) — развитие выраженных клинических проявлений болезни после ее бессимптомного или стертого течения
7. **Поэз** – суффикс, обозначающий образование, создание, напр. эритропоэз – процесс формирования красных кровяных телец, лейкопоэз – лейкоцитов и т.д.
8. **Нефрон** (от греческого νεφρός (нефрос) — «почка») — структурно-функциональная единица почки. Нейрон состоит из почечного тельца, где происходит фильтрация, и системы канальцев, в которых осуществляются реабсорбция (обратное всасывание) и секреция веществ.
9. **Юкстагломерулярный аппарат** – часть эндокринной системы почек. Расположен вблизи клубочка, в стенке приносящих и выносящих артериол под эндотелием. Юкстагломерулярный аппарат участвует в регуляции кровообращения и мочеобразования в почках, влияет на общую гемодинамику и водно-солевой обмен в организме.
10. **Диурез** – объём мочи, образуемой за определённый промежуток времени.

Список литературы

1. Румянцев, Е.В. Химические основы жизни / Е.В. Румянцев, Е.В. Антипа, Ю.В. Чистяков. – М.: Химия, КолосС, 2007. – 560 с.
2. Maret W., Wedd A. (ed.) Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells. – Royal Society of Chemistry, 2014. – Т. 2.
3. Da Silva J. J. R. F., Williams R. J. P. The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life. – Oxford University Press, 2001.

Глава 2. Бионеорганическая химия элементов IIA группы периодической системы (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra)

Общие физико-химические свойства элементов IIA подгруппы

К группе IIA периодической системы относятся бериллий, магний, кальций, стронций, барий и радий. Все элементные вещества этой группы – типичные металлы за исключением Be. Электронная конфигурация валентной оболочки атомов щелочноземельных металлов ns^2 . Внешние s-электроны связаны с атомом более прочно, чем у щелочных металлов. Поэтому щелочноземельные металлы характеризуются более высокой электроотрицательностью, но относятся к активным металлам и обладают восстановительными свойствами. В соединениях для элементов данной группы характерна степень окисления +2. В отличие от бериллия и магния, атомы кальция, стронция, бария и радия имеют незаполненные внутренние орбитали с низкой энергией. При переходе от бериллия к радю в группе IIA ионный радиус возрастает от 0.03 до 0.14 нм (табл. 1). Соответственно снижается энергия ионизации, а электроотрицательность уменьшается от 1.57 до 0.89.

Бериллий по своим свойствам существенно отличается от остальных элементов группы IIA. Отличие свойств бериллия связано с тем, что его валентным электронам предшествует двухэлектронная оболочка. Малые радиусы атома и иона бериллия объясняют склонность этого элемента к образованию ковалентных соединений. В растворах этот ион существует только в форме комплексов. Кроме того, химические свойства бериллия и магния отличаются от свойств других щелочноземельных металлов вследствие того, что кальций, стронций, барий и радий имеют свободные d-орбитали, близкие по энергии к ns-орбиталям.

Ионы M^{2+} характеризуются способностью образовывать координационные соединения с биоорганическими лигандами. Прочность биokoординационных соединений с кислородсодержащими лигандами, например, с альбумином, уменьшается с увеличением ионного радиуса в ряду $Be^{2+} - Mg^{2+} - Ca^{2+} - Sr^{2+} - Ba^{2+}$.

Глава 2

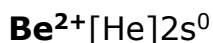
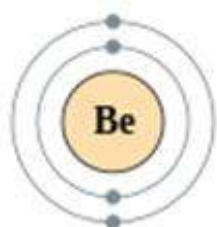
В табл. 2.1 приведены некоторые атомные и физические свойства данных элементов.

Наиболее важными среди элементов группы IIA для живых организмов являются макроэлементы магний и кальций и микроэлементы стронций и барий. Магний входит в состав некоторых ферментативных⁴ систем, кальций является главным компонентом костной ткани. Стронций оказывает влияние на процессы в костной ткани, а барий, очевидно, играет определенную роль в функционировании органов зрения. Влияние микроэлементов стронция, бария и радия на живые организмы малоизучено.

Таблица 2.1. Некоторые атомные и физические свойства щелочноземельных металлов

Атомный номер	4	12	20	38	56	88
Название, символ	Бериллий Be	Магний Mg	Кальций Ca	Стронций Sr	Барий Ba	Радий Ra
Атомная масса	9.012182	24.305	40.078	87.62	137.327	226.025
Энергия ионизации, кДж·моль ⁻¹	898.8	737.3	589.4	549.0	502.5	509.3
Сродство к электрону, кДж·моль ⁻¹	0.19	0.32	0.40	1.51	13.95	-
Относительная электротрицательность по Полингу	1.57	1.31	1.00	0.95	0.89	0.9
Металл. радиус, нм	0.169	0.245	0.279	0.304	0.251	0.257
Ионный радиус, нм	0.034	0.066	0.099	0.112	0.134	0.143
$t_{пл}$, °C	1278	650	839	769	729	700
$t_{кип}$, °C	2970	1105	1484	1384	1637	1737
ρ , г/см ³	1.85	1.74	1.55	2.54	3.5	5.5
$\Delta H_{пл}$, кДж·моль ⁻¹	12.21	9.20	9.20	9.2	7.66	8.5
$\Delta H_{кип}$, кДж·моль ⁻¹	309	131.8	153.6	144	142	113

Биохимия соединений бериллия



Бериллий – примесный
токсичный
микроэлемент.

Поступление в организм (сут):
0.4-40 мкг

ПДК (воздух)=1 мг/м³

ПДК(вода)=0.02мкг/л

Бериллий – самый легкий щелочноземельный металл, электронная конфигурация валентной оболочки 2s². Электронная конфигурация атома бериллия в основном состоянии [He]2s², в возбужденном - [He]2s¹2p¹, иона Be²⁺- 1s².

Радиус атома и катиона бериллия значительно меньше, чем у других ns²-элементов. Соответственно и энергия ионизации атома Be намного выше, чем у остальных щелочноземельных металлов. Поэтому бериллий является амфотерным элементом, для него характерна более высокая ковалентность связей по сравнению с атомами других элементов группы IIA.

Бериллий во многом сходен с алюминием (диагональное сходство в периодической системе).

Бериллий - токсичный химический микроэлемент. В организм человека бериллий может поступать как с пищей, так и через легкие.

Среднесуточное поступление: 10-20 мкг. Содержание в организме: 0.4-40 мкг. В ЖКТ всасывается только 4-10% вследствие образования плохо растворимых фосфатов Be₃(PO₄)₂ или протеинатов бериллия. Диаграмма "рН-Е" бериллия (рис. 2.1) показывает, что практически во всей области физиологических значений рН устойчивой формой является твердый гидроксид Be(OH)₂. Лишь при повышенной кислотности в желудке бериллий может переходить в катионную (в виде аквакомплекса) форму.

Для остальных элементов устойчивой формой в организме является катионная в виде положительно гидратированных ионов, аквакомплексов и других форм координационных соединений.

Бериллий постоянно присутствует в крови, мышечной ткани, костях (0.001-0.003 мкг/г). Депонируется в печени, легких, костях, миокарде. Выводится бериллий из организма преимущественно с мочой (более 90%).

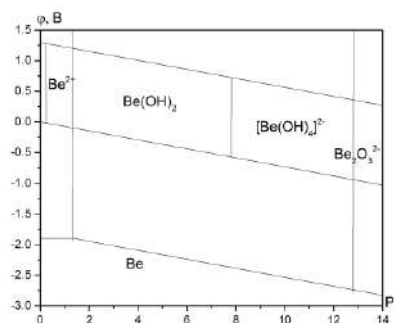


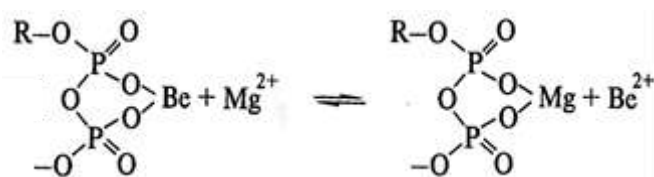
Рис. 2.1. Диаграмма "рН-потенциал" бериллия.

Поступление бериллия с пищей незначительно. Отравления соединениями бериллия происходят главным образом путем ингаляции промышленных газов и пыли и носят сложный характер. Токсическое действие бериллия на живые организмы обусловлено способностью иона Be^{2+} образовывать весьма устойчивые координационные структуры со многими, особенно с кислородсодержащими биолигандами.

Магний и бериллий являются антагонистами¹, и их ионы замещают друг друга. Например, ион бериллия подавляет активность многих ферментов, активируемых ионом Mg^{2+} , что вызвано замещением на ионы бериллия ионов магния в комплексах с ферментами, нуклеиновыми кислотами и другими содержащими фосфатные группы биолигандами.

Высокопрочные тетраэдрические комплексы бериллия (sp^3 -гибридизация) с фосфатами хорошо растворимы в воде по сравнению с менее прочными октаэдрическими комплексами магния (sp^3d^2 -гибридизация). В результате фосфор выводится из организма бериллием в виде прочного комплекса. В свою очередь, это приводит к уменьшению содержания кальция в организме (бериллиевый рахит).

Введение избытка солей магния смещает равновесие в обратимом обменном процессе (по принципу Ле Шателье) в сторону образования магниевых комплексов и приводит к восстановлению активности ферментов. Схема такой равновесной системы представлена ниже:



Поэтому при отравлении солями бериллия вводят избыток солей магния.

В силу отмеченных выше причин ион бериллия является самым сильным из известных ингибиторов² щелочной фосфатазы – фермента, катализирующего гидролиз фосфорных эфиров, в активный центр которой входят ионы Zn^{2+} (неконкурентное ингибирование), а также и других фосфатаз, активируемых ионами Mg^{2+} или K^+ : фосфатазу фосфатидной кислоты (синтез жирных кислот), пирогосфатазу (метаболизм, регуляция процессов биосинтеза).

Механизмы

ингибирующего действия:

1) неконкурентное присоединение иона бериллия к центру связывания ионов магния или других активирующих ионов;

2) замещение входящих в активный центр ионов;

3) взаимодействие иона бериллия с белком с образованием протеината.

Кроме того, ионы бериллия действуют на иммуноглобулины и ингибируют процесс транскрипции ДНК. Летучие и растворимые соединения бериллия, в том числе и пыль, содержащая соединения бериллия, высокотоксичны.

Для воздуха ПДК в пересчёте на бериллий составляет 0.001 мг/м³. Вдыхание атмосферного воздуха, содержащего бериллий, приводит к тяжёлому заболеванию органов дыхания — бериллиозу, так как бериллий обладает ярко выраженным аллергическим и канцерогенным³ действием.

Вследствие токсичности соединения бериллия не применяются в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

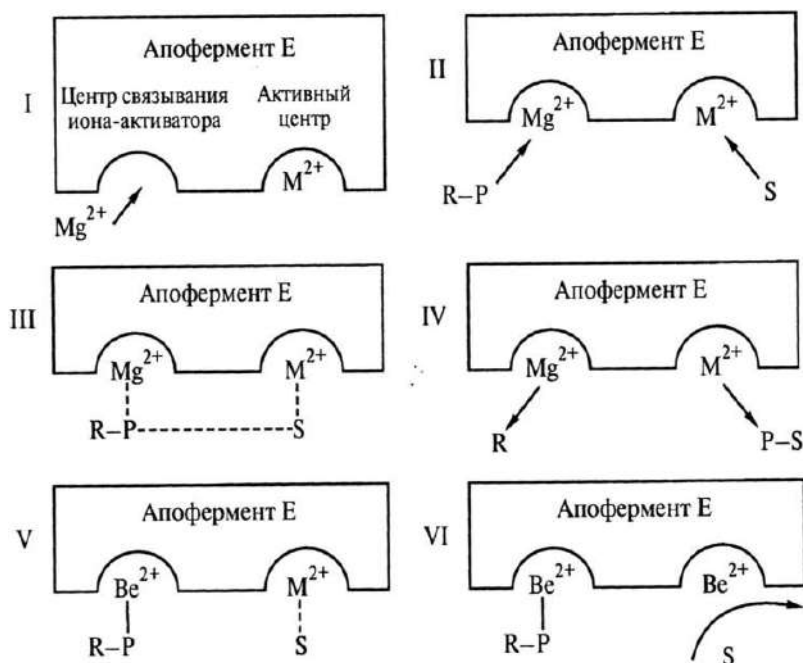


Рис. 2.2. Механизмы ингибирующего действия ионов бериллия.

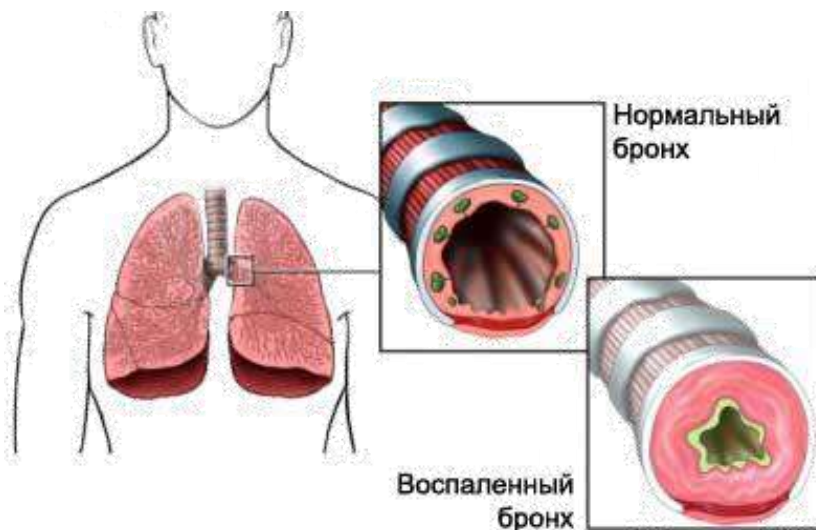
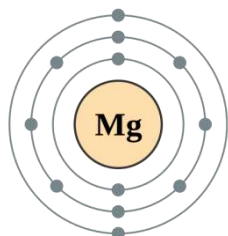


Рис. 2.3. Нормальный и воспаленный бронхи.

Биохимия соединений магния



Магний – жизненно необходимый макроэлемент. Необходим для активности некоторых ферментов

Поступление в организм (сут): 0.7 г

Источники: пов. соль, горох, морепродукты



Содержание в организме: 20 г

Магний — один из важных биогенных элементов, который в значительных количествах содержится в тканях животных и растений (хлорофиллы). Его биологическая роль сформировалась исторически, в период зарождения и развития протозоизма на нашей планете в связи с тем, что морская среда первобытной земли была преимущественно хлоридно-магниевая, в отличие от нынешней — хлоридно-натриевой.

Магний относится к жизненно необходимым макроэлементам. В организме взрослого человека содержится около 20 г магния (59% из них в костях, дентине и эмали зубов). Суточная потребность в магнии - 400-500 мг. Ежедневное потребление магния – 0.70 г.

Магнием богаты многие растительные продукты. Соли магния содержатся в питьевой воде. Поступление магния в кровь усиливается при увеличении содержания в пище белков, витамина D, соединений кальция. Транспорт магния из ЖКТ осуществляется с помощью специального белка-переносчика (транспортера).

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг на 100г продукта)		
		
Тыквенные семечки 534	Семечки подсолнечника 400	Пророщенная пшеница 250
		
Арахис 126	Овес 129	Шпинат 51

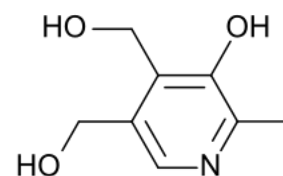
Магний всасывается в основном в двенадцатиперстной и немного в толстой кишке. Хорошо всасываются как многие растворимые неорганические соли, так и органические соединения магния, например, комплексы с органическими кислотами (лактат магния, цитрат магния), аминокислотами и пр.

Магний необходим для обмена глюкозы, аминокислот, жиров, транспорта питательных веществ, требуется для выработки энергии. Магний участвует в

процессе синтеза белков, передаче генетической информации, нервных сигналов. Необходим для поддержания сердечно-сосудистой системы в здоровом состоянии. Адекватный уровень магния уменьшает вероятность сердечных приступов. Ионы магния участвуют в активации большинства ферментов, активировании аминокислот в процессах синтеза белка в рибосомах⁸, ферментов репликации ДНК, транскрипции РНК и минерализации костной ткани.

Вместе с кальцием и фосфором магний участвует в формировании костных тканей.

Вместе с витамином В₆ (пиридоксин) магний предупреждает образование камней в почках. Если не хватает только магния, почечные камни чаще всего бывают фосфатными (кальция фосфаты), а если не хватает только Витамина В₆ - появляются оксалатные камни (соль кальция с щавелевой кислотой).



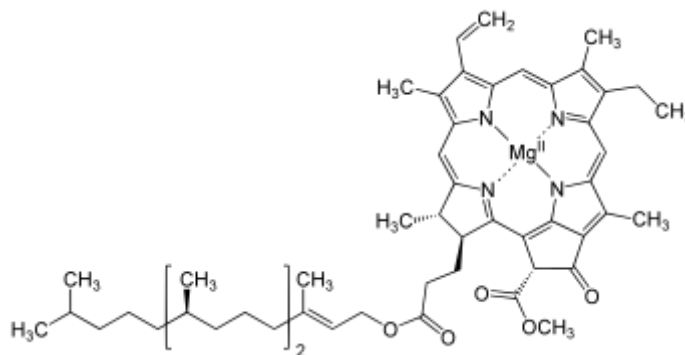
Пиридоксин

Достаточно близкие физико-химические свойства ионов магния Mg^{2+} и Mn^{2+} позволяют последнему выступать синергистом⁵ иона магния. Оба эти катиона активируют различные фосфатазы.

Между содержаниями в организме магния и кальция (Ca) наблюдается обратная зависимость. Так, при дефиците ионов магния преобладает кальций, что может вызывать его отложение в стенках сосудов и внутренних органов, нарушив тем самым их правильную работу. Отложения кальция наблюдаются также при нехватке витамина Е.

В организме человека имеются системы поддержания постоянного соотношения концентраций кальция и магния в пределах $Ca/Mg = 5/3$. Так, при дефиците магния, кальций будет выводиться с мочой, а избыток кальция, в свою очередь, вызывает задержку магния.

В биологических жидкостях и в тканях организма магний преимущественно находится в виде аквакомплексного $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ и гидроксокомплексного $[Mg(OH)(H_2O)_5]^+$ катионов или в связанном с белками, нуклеиновыми кислотами и другими биолигандами состоянии. Например, ион магния



Хлорофилл а

является комплексообразователем в пигменте зеленых растений – хлорофилле. В крови до 60% магния существует в форме подвижного гидратированного иона, остальной магний входит в состав белков и комплексов с фосфолипидами и нуклеотидами. Магний преимущественно координирует азот- и кислородсодержащие лиганды, и его комплексы имеют октаэдрическое строение. Ион магния образует преимущественно соединения с координационным числом 6 регулярной структуры, которые играют огромную роль в жизнедеятельности растений

и животных организмов. В этом заключается важное отличие иона магния от большего по размеру иона кальция (координационное число 6-7-8). Отметим, что ион кальция обычно бывает антагонистом иона магния в биохимических процессах.

Вследствие меньшего ионного радиуса и большей энергии ионизации ион магния образует более прочные связи, чем ион кальция, и поэтому является более активным катализатором многих ферментативных процессов.

Магний стабилизирует ДНК, катализирует транскрипцию РНК, участвует в образовании активной формы АТФ и АМФ в виде комплексов $[MgATP]^{2-}$, $[MgADP]^-$ и $[MgAMP]$, которые выполняют функцию донора фосфатной группы во многих ферментативных реакциях.

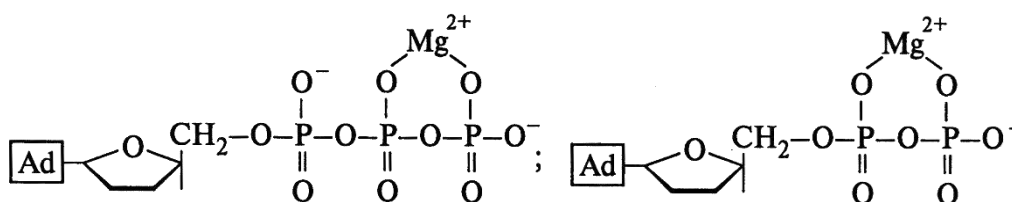
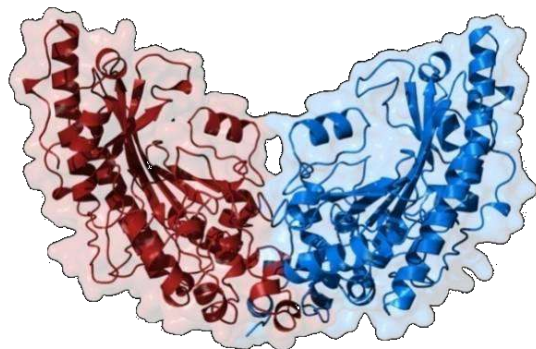
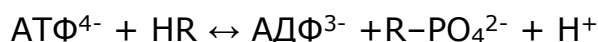


Рис. 2.4. Аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат магния



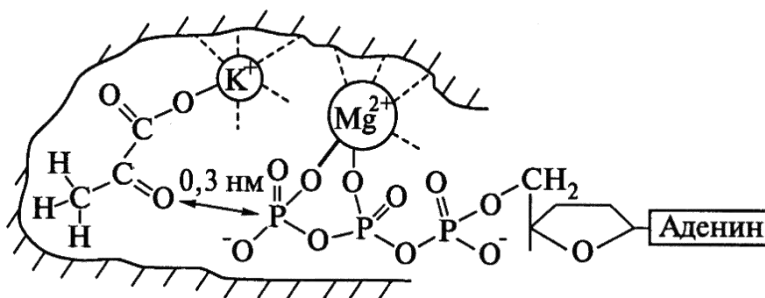
Тип М-С-Е (креатинкиназа)

Магний необходим для нормального функционирования более 300 ферментов. Ионы Mg^{2+} активируют аминопептидазы, глутаминсинтетазы, альдегиддегидрогеназы, карбоксипептидазы и арилсульфотрансферазы и пр. Ион магния необходим для активности фосфатаз – ферментов, катализирующих процесс переноса простых (киназы⁶) и сложных (синтетазы⁷) фосфорильных групп от АТФ к акцептору (HR):



1. Тип М-С-Е. Киназы этого типа отличаются низкой специфичностью к иону металла, роль которого сводится лишь к нейтрализации заряда. К ним относятся фосфоглицераткиназа, креатинкиназа – фермент, катализирующий синтез из АТФ и креатина высокоэнергетического

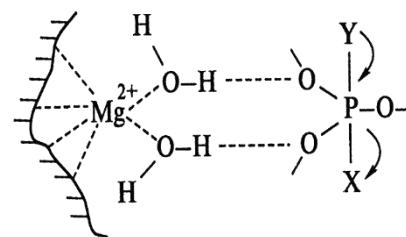
соединения креатинфосфата, который расходуется организмом при увеличенных физических нагрузках, и др.



Тип С-М-Е (пируваткиназа)

2. Тип S-M-E. Типичный представитель киназ второго типа – пируваткиназа катализирует перенос фосфата на пируват.

Фосфоглюкомутазы тоже активируются ионами магния и катализируют перенос фосфата от одной части молекулы к другой. В данном случае образуется комплекс: фермент-металл-вода-субстрат.



Фосфоглюкомутаза

Недостаток магния

Дефицит магния является самым распространенным видом минеральной недостаточности у населения во многих странах, в частности в США.

Дефицит магния может возникнуть при поносах, болезнях почек, лечении мочегонными средствами, при приемах эстрогенов и контрацептивов, фолиевой кислоты, злоупотреблении кофе, алкоголем. Потери магния с мочой увеличиваются при стрессах, из-за выделяющегося при стрессе адреналина⁹, который усиливает выведение магния через почки. Пониженное содержание магния в крови так же может наблюдаться при голодании, токсикозе, диабете. С потом магний выводится из организма в незначительных количествах, хотя при обильном потоотделении потери могут значительно возрасти.

Дефицит магния может проявляться по-разному: бессонница, хроническая усталость, остеопороз¹⁰, артрит¹¹, фибромиалгия¹², мигрень¹³, мышечные судороги и спазмы, сердечная аритмия, запоры, предменструальный синдром. При потливости, частом употреблении слабительных и мочегонных, алкоголя, больших психических и физических нагрузках (в первую очередь при стрессах и у спортсменов) потребность в магнии увеличивается.

Избыток магния

Основные признаки избытка магния:

- сонливость, нарушение координации, речи;
- заторможенность;
- замедление пульса;
- тошнота, рвота, понос;
- сухость слизистых оболочек (особенно полости рта).

К повышенному содержанию магния в крови (гипермагниемия) приводит избыточный прием препаратов магния, без компенсации добавками солей кальция.

Токсический эффект солей магния плохо изучен. Однако, учитывая взаимозамещаемость ионов кальция и магния во множестве биологически активных соединений, можно сделать вывод, что токсическое действия избытка магния основано на замещении ионов кальция. Отсюда следует наиболее распространенный способ устранения последствий отравления солями магния – прием хлорида кальция. Это позволяет восстановить количественное отношение ионов кальция к ионам магния 5/3 и не влияет на остальные процессы из-за низкой биологической активности хлорид-анионов.

Соединения магния, применяемые в медицине

Оксид магния, основной карбонат магния $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (белая магнезия) – антацидные средства для понижения кислотности желудочного сока.

Смесь 85% оксида магния и 15% пероксида магния MgO_2 (магний перекись) – лекарство при расстройствах ЖКТ.

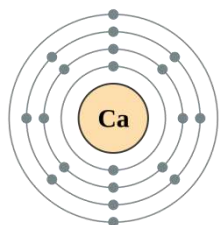
Оксид магния MgO – в составе цемента, применяемых в стоматологии.

Сульфат магния $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (горькая соль) – как слабительное и желчегонное средство, а также как успокаивающее. При больших концентрациях в крови может вызвать наркоз. Также применяется как противосудорожное и антиспастическое средство.

Хорошо известное слабительное действие соли MgSO_4 возникает при введении ее в желудочно-кишечный тракт. Вследствие медленного всасывания этой соли создаются высокое осмотическое давление и усиленный приток воды внутрь кишечника.

Аспарагинат, цитрат и соли других органических кислот – для лечения сердечно-сосудистой системы, мочекаменной болезни и т.п.

Биохимия соединений кальция



Кальций – распространенный макроэлемент, большая часть которого находится в костях и зубах.

Поступление в организм (сут): 1г

Источники: мак, сыр, капуста



Содержание в организме: 1 кг

Кальций – типичный щелочноземельный металл. Электронная конфигурация валентных оболочек $4s^2$. Химические связи в соединениях преимущественно ионные.

Кальций относится к макроэлементам, общее содержание в организме около 1 кг. Большая часть в виде апатитов и карбонатов содержится в костях.

Кальций относится к трудно усваиваемым элементам, и, хотя он содержится во многих пищевых продуктах, обеспечить им организм не так-то просто. В злаках и продуктах их переработки, шпинате и щавеле содержатся вещества, образующие с кальцием нерастворимые и не усваивающиеся соединения.

Хотя потребность организма в кальции составляет 0.5 г, ежедневное потребление кальция должно составлять более 1 г, так как менее 50% вводимого с пищей кальция усваивается организмом человека. Лицам старше 60 лет и интенсивно тренирующимся спортсменам необходимо увеличивать ее до 1200 мг. Сравнительно плохое всасывание является следствием образования в желудочно-кишечном тракте труднорастворимых фосфатов $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и кальциевых солей жирных кислот $\text{Ca}(\text{RCOO})_2$.

Кальций хорошо всасывается из молочных продуктов, этому способствует молочный сахар – лактоза¹⁴, содержащийся в молоке и продуктах из него, превращающийся в молочную кислоту благодаря кишечным бактериям.

Аминокислоты и лимонная кислота, образуя с кальцием хорошо растворимые и легко всасываемые соединения, также способствуют усвоению кальция. Жир, вообще, повышает усвоение кальция, но недостаток, как и избыток жира препятствует его усвоению. Это связано с тем, что для перевода солей кальция в растворимое состояние в первом случае недостает жирных кислот, а во втором – желчных кислот. Оптимальным считается соотношение кальция и жира в одном приеме пищи 1:100, например, как в 10% сливках.

Содержание элемента (мг на 100г продукта)



Мак
1448



Сыр
1300



Кунжут
975



Молоко
120



Капуста
116

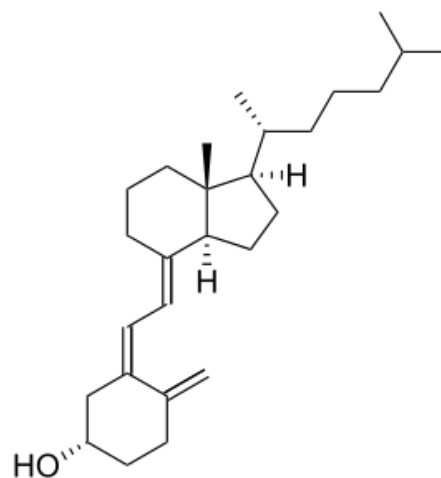


Яйца
57

Витамин D улучшает всасывание кальция в кишечнике.

Прием добавок кальция (например, карбонат кальция) во время еды препятствует всасыванию железа (Fe) из его препаратов (сульфата железа), пищевого негемового и гемового железа. Раздельный прием карбоната кальция (без пищи) даже в высоких дозах не препятствует всасыванию железа из сульфата железа.

Ниже приведена схема метаболизма кальция. Лишь около 30% кальция, поступившего с пищей абсорбируется в ЖКТ и попадает в костную ткань. Под действием паратгормона кальций из костной ткани может попадать в плазму крови и связываться с белками или оставаться в свободном состоянии (в виде гидратированных ионов). Неабсорбированный в ЖКТ кальций выводится с калом, а избыток – с мочой через почки.



Холекальциферол
(витамин D)

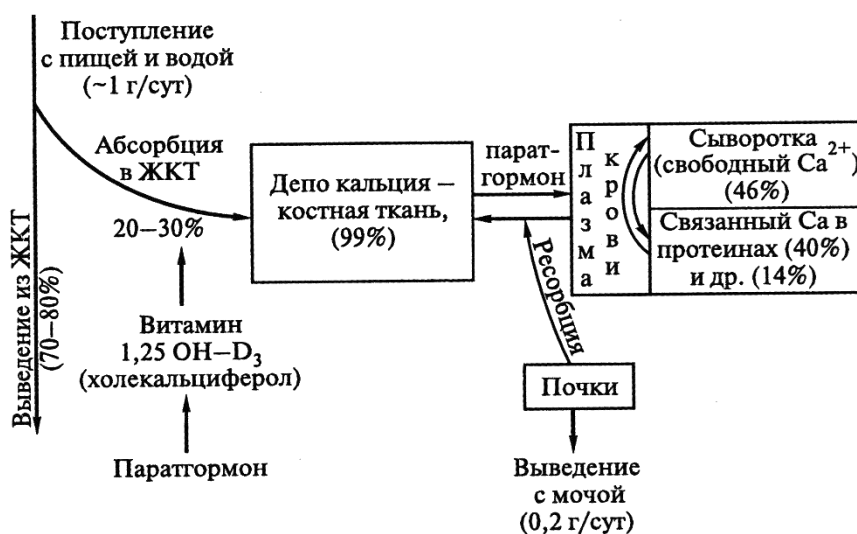


Рис. 2.5. Схема метаболизма кальция в организме

В отличие от магния кальций является внеклеточным ионом. В крови и лимфе катион кальция находится как в гидратированном виде, так и в связанном (с белками, углеводами и др.) состоянии.

Биоактивность кальция связана со способностью ионов взаимодействовать с анионными и полярными группами белков и биополимеров. Например, ионы кальция образуют с анионными группами белков мостиковые связи, за счет чего осуществляется регуляция активности белков.

Ионы Ca^{2+} образуют также прочные связи с гликопротеинами клеточных мембран (через гидроксильные группы), поэтому являются компонентом клеточных стенок.

В некоторых ферментах (например, в трипсине, α -амилазе) кальций выполняет защитную роль, препятствуя денатурации¹⁵ фермента.

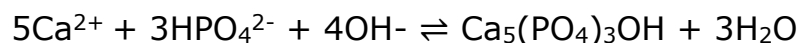
Существенные различия в физико-химических свойствах магния и кальция, (координационные числа 6 и 6-7-8, энергии ионизации 740 и 590 кДж/моль соответственно) обуславливают тот факт, что ион кальция обычно выступает в роли антагониста иона магния. Способность кальция образовывать несимметричные комплексные соединения различного строения позволяет им легко приспосабливаться к окружающим их донорным атомам биолигандов и служить мостиком между лигандами. Поэтому ионы кальция подавляют активность многих ферментов, активируемых ионами магния, например, аденозинтрифосфатазу.

При длительном введении в организм избыточных количеств солей магния наблюдается усиленное выделение кальция из костной ткани и белков. При отравлении солями магния используется хлорид кальция.

Синергизм ионов магния и кальция наблюдается в активации небольшого числа ферментов, однако, как правило, ион магния активирует внутриклеточные, а ион кальция – внеклеточные ферменты.

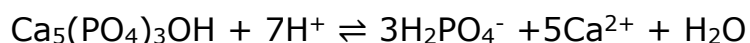
Соединения кальция выступают в качестве строительного материала в организме, скелет – основное хранилище кальция. Около 99% кальция локализовано в костной и зубной тканях в виде гидроксилапатита $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ или $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и фторапатита. Кальций запасается в пористой структуре длинных трубчатых костей. Для поддержания нужного уровня кальция в крови, при его недостаточном поступлении с пищей, организм запускает мобилизацию кальция (и фосфора) из костной ткани с помощью гормона щитовидной железы кальцитонина.

Образование костной ткани (минерализация) происходит на белковой матрице – коллагене, где при участии гетерополисахаридов (хондроитинсульфатов) протекает реакция:



Минерализация эффективно протекает при $\text{pH} > 8.3$. Деминерализация – при $\text{pH} < 8.3$ за счет образования лактатных и цитратных комплексов.

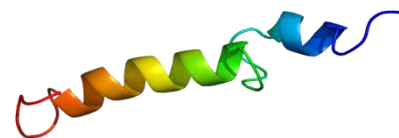
В кислых средах возможен полный распад костной ткани:



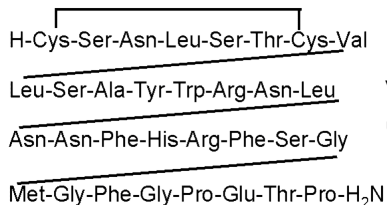
Данный процесс протекает в ротовой полости, где в результате жизнедеятельности организмов образуются пировиноградная, молочная и др. кислоты.

Витамин D управляет процессами всасывания ионов кальция и фосфата.

Гормоны - процессами депонирования в костную ткань и мобилизации из неё.



*Паратиреоидный
гормон*



Кальцитонин

Паратгормон действует при понижении концентрации ионов кальция. Кальцитонин – при увеличении содержания ионов кальция, в результате чего кальций откладывается в костной ткани.

Для поддержания низкой концентрации ионов кальция в цитозоле существуют системы активного и пассивного транспорта.

В организме кальций также накапливается в кальцийсвязывающих белках: кальмодулине, кальсеквестерине.

Ионы кальция участвуют в процессах релаксации и сокращения мышц: при достижении нервным импульсом двигательного нерва происходит освобождение из него запасов кальция и их специфическое взаимодействие с регуляторным белком (тропонином).

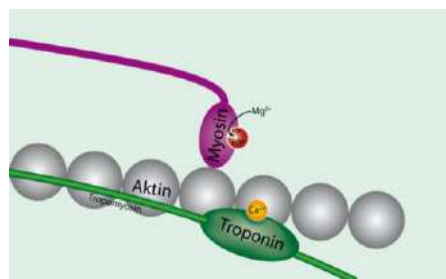
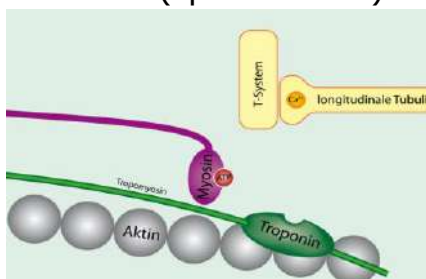


Рис. 2.6. Мышечное сокращение

Тропонин присоединен к белку тропомиозину и расположен в желобке между актиновыми нитями в мышечном волокне. В расслабленной мышце тропомиозин блокирует место присоединения миозиновой головки к актину, предотвращая таким образом мышечное сокращение.

Кальций присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого тропомиозин сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение.

Важную роль играют ионы кальция и в обеспечении процесса свертывания крови, механизм которого состоит из ряда стадий, в большинстве своем требующих наличия свободных ионов Ca^{2+} . Эти ионы активируют превращение протромбина в тромбин¹⁶, ускоряют превращение фибриногена в

фибрин¹⁷, что в итоге способствует агрегации тромбоцитов. Механизм свертывания крови представляет собой каскадный процесс, многие этапы которого являются Ca^{2+} -зависимыми.

Существует множество причин, как «внешних», так и «внутренних», пониженного содержания кальция в организме.

Ионы Ca^{2+} являются биологическими антагонистами ионов Na^+ , K^+ и Mg^{2+} . Нарушение содержания кальция в межклеточных жидкостях, а также в цитозоле может приводить к различным заболеваниям, как хроническим, так и острым.

Токсическое действие кальция проявляется только при длительном приеме и обычно у лиц с нарушенным обменом этого биоэлемента (например, при гиперпаратиреозе).

Недостаток кальция

Основные причины дефицита кальция:

- низкое содержание кальция в пищевых продуктах и воде;
- неадекватное питание, голодание;
- нарушения абсорбции кальция в кишечнике (дисбактериоз, кандидоз, пищевые аллергии и т.д.);
- избыточное поступление в организм фосфора, свинца, цинка, магния, кобальта, железа, калия, натрия;
- недостаток кальциферолов (витамина D);
- заболевания щитовидной железы;
- дисфункция околощитовидных желез;
- повышенная потребность в кальции в период роста, при беременности и лактации;
- усиленный расход кальция в результате стрессорных воздействий; чрезмерного употребления кофеин-содержащих продуктов, курения;
- усиленное выведение кальция из организма в результате длительного применения мочегонных и слабительных средств;
- заболевания почек;
- панкреатит.

Основные проявления дефицита кальция:

- общая слабость, повышенная утомляемость;
- боли, судороги в мышцах;
- боли в костях, нарушения походки;
- нарушения процессов роста;
- гипокальциемия, гипокальциноз;
- декальцинация скелета, деформирующий остеоартроз, остеопороз, деформация позвонков, переломы костей;
- мочекаменная болезнь;
- нарушения иммунитета;
- аллергии;

- снижение свертываемости крови, кровоточивость.

Избыток кальция

Основные причины повышенного содержания кальция:

- избыточное поступление;
- нарушения метаболизма кальция, в том числе связанные с расстройствами регуляции (заболевания и травмы нервной системы, нарушения функции околощитовидных желез и щитовидной железы и т.д.);
- длительный прием в больших дозах кальцийсодержащих лекарственных препаратов и БАД;
- гипервитаминоз D.

Основные проявления избытка кальция:

- подавление возбудимости скелетных мышц и нервных волокон;
- уменьшение тонуса гладких мышц;
- гиперкальциемия, повышение содержания кальция в плазме крови;
- повышение кислотности желудочного сока, гиперацидный гастрит, язвы желудка;
- кальциноз, отложение кальция в органах и тканях (в коже и подкожной клетчатке; соединительной ткани по ходу фасций, сухожилий, апоневрозов; мышцах; стенках кровеносных сосудов; нервах);
- подагра, обызвествление туберкулезных очагов и т.д.;
- увеличение содержания солей кальция в моче;
- нефрокальциноз, почечнокаменная болезнь;
- увеличение свертываемости крови;
- увеличение риска развития дисфункции щитовидной и околощитовидных желез, аутоиммунного тиреоидита;
- вытеснение из организма фосфора,
- магния, цинка, железа.



Рис. 2.7.
Кальциноз

Соединения кальция, применяемые в медицине

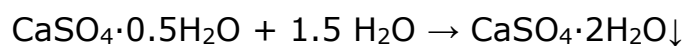
Хлорид кальция CaCl_2 (хлористый кальций) в виде 10% раствора используется как противовоспалительное и антиаллергическое средство, также для снятия мышечных спазмов, улучшения свертываемости крови.

Карбонат кальция (мел осажденный) для уменьшения кислотности желудка.

Соли органических кислот – как общеукрепляющие средства.

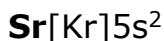
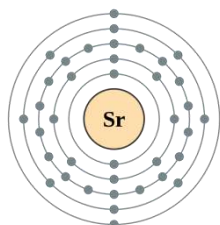
Гипс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ применяется в травматологии для фиксации при переломах.

При смешивании с водой происходит быстрое затвердевание массы и увеличения её в объеме:



В основе стоматологического применения оксидов CaO , MgO , ZnO и др. лежит реакция образования малорастворимых фосфатов $\text{M}_3(\text{PO}_4)_2$.

Биохимия соединений стронция, бария, радия



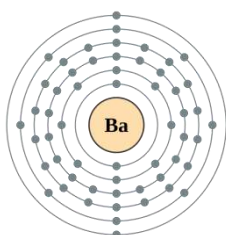
Стронций – примесный микроэлемент, в основном содержится в костях

Поступление в организм (сут): 20 мг

Источники: морепродукты, морская соль, овощи



Содержание в организме: 320 мг



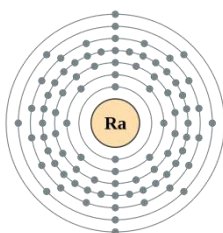
Барий – примесный микроэлемент, в основном содержится в костях

Поступление в организм (сут): 10 мг

Источники: морепродукты, морская соль, морепродукты



Содержание в организме: 220 мг



Радий – примесный радиоактивный элемент

Поступление в организм (сут): 20 мг

Источники: пища с загрязненной территории



Содержание в организме: 2.3 мкг

Ввиду подобия и низкой биологической активности этих элементов, их имеет смысл рассмотреть вместе.

В области существования водных растворов диаграммы "pH-E" стронция, бария и радия аналогичны диаграмме магния и кальция. В физиологических условиях существуют в форме гидратированных катионов Sr²⁺, Ba²⁺, Ra²⁺.

В связи с увеличением от кальция к радю орбитального размера атомов (от 0.17 до 0.24 нм) в этом же направлении снижается электроотрицательность, энергия гидратации ионов, растворимость солей (особенно сульфатов), устойчивость координационных соединений.

Сходство физико-химических свойств определяет однотипный характер превращения этих элементов в организме, но имеющиеся различия отражаются на токсических свойствах. Так известно, что в сравнимых условиях токсичность ионов стронция оказывается наименьшей; ионов бария – наибольшей.

Стронций относится к примесным микроэлементам. Его содержание в организме 0.32 г (99.9% в костях). С пищей и водой ежедневно в организм

поступает 0.019 г стронция, который концентрируется главным образом в костях, частично замещая кальций.

Образующийся при ядерных взрывах радиоактивный изотоп ^{90}Sr вызывает лучевую болезнь. Он поражает костную ткань, в особенности костный мозг. Накопление ^{90}Sr способствует развитию лейкемии и рака костей.

Не следует путать действие на организм человека природного стронция (нерадиоактивного, малотоксичного и более того, широко используемого для лечения остеопороза) и радиоактивных изотопов стронция.

Стронций природный — составная часть микроорганизмов, растений и животных. Стронций является аналогом кальция, поэтому он наиболее эффективно откладывается в костной ткани. В мягких тканях задерживается менее 1%.

Стронций с большой скоростью накапливается в организме детей до четырёхлетнего возраста, когда идет активное формирование костной ткани. Обмен стронция изменяется при некоторых заболеваниях органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы.

Пути попадания:

- с водой (предельно допустимая концентрация стронция в воде в РФ — 8 мг/л, а в США — 4 мг/л);
- с пищей (томаты, свёкла, укроп, петрушка, редька, редис, лук, капуста, ячмень, рожь, пшеница);
- интратрахеальное поступление;
- через кожу (накожное);
- ингаляционное (через лёгкие).

В медицине радиоактивный стронций используют в качестве аппликаторов при лечении кожных и глазных болезней.

Влияние нерадиоактивного стронция проявляется крайне редко и только при воздействии других факторов (дефицит кальция и витамина D, неполноценное питание, нарушения соотношения микроэлементов таких как барий, молибден, селен и др.). Тогда он может вызывать у детей «стронциевый рахит» и «уровскую болезнь» — поражение и деформация суставов, задержка роста и другие нарушения.

Радиоактивный стронций практически всегда негативно воздействует на организм человека. Откладываясь в костной ткани, он облучает костную ткань и костный мозг, что увеличивает риск заболевания раком костного мозга, а при поступлении большого количества может вызвать лучевую болезнь.

Пониженное содержание стронция.

Данные о пониженном содержании стронция у человека в литературе отсутствуют. У крыс и морских свинок потребление рациона с пониженным содержанием стронция приводит к угнетению роста, повреждению кальцификации костей и зубов, повышению частоты кариеса зубов.

Барий также относится к примесным микроэлементам. Общее содержание его в организме 0.022 г (91% в костях). Кроме скелета, отмечается также высокая концентрация бария в радужной оболочке глаз животных и человека (порядка 1 ммоль/кг).

Биологическая роль бария пока еще изучена недостаточно.

В число жизненно важных микроэлементов барий не входит.

Известно, что ионы Ba^{2+} являются токсичными для организма. Вследствие близких значений ионных радиусов ион бария Ba^{2+} конкурирует с ионами калия K^{+} и замещает их в биохимических процессах. В результате возникает гипокалиемия. Ионы бария могут проникать и в костные ткани, вызывая эндемические заболевания (например, болезнь па-пинг).

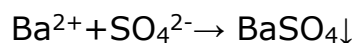
Все растворимые в воде соединения бария высокотоксичны. Вследствие хорошей растворимости в воде из солей бария опасны хлорид, нитрат, нитрит, хлорат и перхлорат. Хорошо растворимые в воде соли бария быстро адсорбируются в кишечнике. Смерть может наступить уже через несколько часов от паралича сердца.

Симптомы острого отравления солями бария: слюнотечение, жжение во рту и пищеводе, боли в желудке, колики, тошнота, рвота, понос, повышенное кровяное давление, твердый неправильный пульс, судороги, позже возможны и параличи, синюха лица и конечностей (конечности холодные), обильный холодный пот, мышечная слабость, в особенности конечностей, доходящая до того, что отравленный не может кивнуть головой. Расстройство походки, а также речи вследствие паралича мышц глотки и языка. Одышка, головокружение, шум в ушах, расстройство зрения.

В случае тяжелого отравления смерть наступает внезапно или в течение одних суток.

Тяжелые отравления наступают при приеме внутрь 0.2-0.5 г, смертельная доза 0.8-0.9 г солей бария.

Для оказания первой помощи необходимо промыть желудок 1%-м раствором сульфата натрия или магния. Клизмы из 10%-х растворов тех же солей. Приём внутрь раствора тех же солей (20 ч. соли на 150 ч. воды) по столовой ложке каждые 5 мин. Рвотные средства для удаления из желудка образовавшегося нерастворимого сульфата бария. Внутривенно 10-20 мл 3%-го раствора сульфата натрия. Подкожно — камфора, кофеин, лобелин — по показаниям. Тепло на ноги. Внутрь слизистые супы и молоко.



Нерастворимый в воде, а потому и не токсичный сульфат бария используют в рентгеновских исследованиях как радиоcontrastное вещество, за счет хорошего поглощения атомами бария рентгеновского излучения. Для исследования органов пищеварения пациент принимает внутрь суспензию сульфата бария (баритовую кашу) с содержанием бария 58.7%.

Интересный факт

Сульфат бария добавляли в детали детских конструкторов «лего» для простоты диагностики случаев проглатывания ребенком детали методом рентгенографии. Однако в дальнейшем от этой идеи отказались ввиду снижения прочности деталей и низкой чистоты сульфата бария, предлагаемого для промышленности.

Радий относится к примесным элементам. Общее содержание радия в организме 2.3 мкг (10^{-11} - $10^{-12}\%$). Максимально допустимое содержание радия в организме $1 \cdot 10^{-7} \text{ г}$. Радий концентрируется преимущественно в костной ткани.

Радий чрезвычайно радиотоксичен. В организме он ведёт себя подобно кальцию — около 80% поступившего в организм радия накапливается в костной ткани. Большие концентрации радия вызывают остеопороз, самопроизвольные переломы костей и злокачественные опухоли костей и кроветворной ткани.

Опасность представляет также радон — газообразный радиоактивный продукт распада радия.

Таким образом, жизненно необходимыми элементами IIA-группы являются кальций и магний.

Близость физико-химических свойств Ca, Sr и Ba, обусловленная сходством электронного строения, проявляется и в биологическом поведении их ионов (взаимозамещаемости).

Вместе с тем различия в электронном строении элементов данной IIA-группы, проявляются прежде всего в способности к комплексообразованию и обуславливают индивидуальность биологического поведения их ионов, в частности, токсичность бериллиевых и бариевых солей.

Интересный факт

Преждевременная смерть Марии Кюри произошла вследствие хронического отравления радием, так как в то время опасность облучения ещё не была осознана. В начале XX века, после своего открытия, радий считался полезным и включался в состав многих продуктов и бытовых предметов: хлеб, шоколад, питьевая вода, зубная паста, пудры и кремы для лица, краска циферблатов наручных часов, средство для повышения тонуса и потенции.

Глоссарий

1. **Антагонисты** – вещества, которые ослабляют действие другого вещества или проявляют противоположные эффекты.
2. **Ингибиторы** - соединения, тормозящие каталитический процесс
3. **Канцерогенное действие** - способность химических веществ при воздействии на организм человека вызывать появление злокачественных или доброкачественных образований
4. **Фермент** - белковые молекулы, реже молекулы РНК или их комплексы, ускоряющие (катализирующие) химические реакции в живых системах.
5. **Синергисты** - вещества, которые усиливают действие других веществ, сами будучи при этом неактивными.
6. **Киназа** - ферменты, относящиеся к классу трансфераз, подклассу фосфотрансфераз и катализирующие реакции переноса фосфорильного остатка АТФ на различные субстраты.
7. **Синтетаза** (лигаза) - фермент, катализирующий соединение двух молекул с образованием новой химической связи.
8. **Рибосома** - важнейший немембранный органоид живой клетки, служащий для биосинтеза белка из аминокислот по заданной матрице на основе генетической информации, предоставляемой матричной РНК (мРНК).
9. **Адреналин** - основной гормон мозгового вещества надпочечников, а также нейромедиатор.
10. **Остеопороз** - хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усиление хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов.
11. **Артрит** - собирательное обозначение любых болезней (поражений) суставов.
12. **Фибромиалгия** - состояние организма, вызванное постоянной, а иногда и изнурительной болью в мышцах, которая сопровождается усталостью всего тела.
13. **Мигрень** - неврологическое заболевание, наиболее частым и характерным симптомом которого являются эпизодические или регулярные сильные и мучительные приступы головной боли в одной (редко в обеих) половине головы.
14. **Лактоза** - углевод группы дисахаридов, содержится в молоке и молочных продуктах.
15. **Денатурация** - изменение нативной конформации белковой молекулы под действием различных дестабилизирующих факторов.
16. **Тромбин** - сериновая протеаза, важнейший компонент системы свёртывания крови человека и животных.
17. **Фибрин** - высокомолекулярный, неглобулярный белок, образующийся из фибриногена плазмы крови в печени под действием фермента тромбина; имеет форму гладких или поперечноисчерченных волокон, сгустки которых составляют основу тромба при свёртывании крови.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Основы бионеорганической химии/ Ю.В. Чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Угай, Я.А. Общая и неорганическая химия / Я.А. Угай. – М.: Высш. Шк., 1997. – 526 с.
3. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического воздействия неорганических соединений / Ю.А.Ершов, Т.В. Плетнева. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

Глава 3. Бионеорганическая химия элементов IIIA группы периодической системы (B, Al, Ga, In, Tl)

Общие физико-химические свойства элементов IIIA подгруппы

Атомы элементов IIIA-группы периодической системы: бор, алюминий, галлий, индий, таллий в основном состоянии имеют электронную конфигурацию внешнего уровня ns^2np^1 .

Бор значительно отличается от своих соседей по подгруппе. Он является единственным неметаллом среди них, образуя соединения или ковалентного типа, или ионного, входя в последнем случае в состав анионов.

Таблица 3.1. Свойства элементов IIIA группы

Основные сведения	B	Al	Ga	In	Tl
Электронная конфигурация в основном состоянии	$1s^22s^22p^1$	$[\text{Ne}]3s^23p^1$	$[\text{Ar}]4s^24p^1$	$[\text{Kr}]5s^24d^{10}5p^1$	$[\text{Xe}]6s^25d^{10}4f^{14}6p^1$
Ковалентный радиус атома, нм	0.088	0.125	0.125	0.15	0.155
Энергия ионизации, кДж/моль	800.6	577.4	578.8	558.3	589.3
Сродство к электрону, кДж/моль	26.7	44	~ 30	~ 30	~ 20
Относительная электроотрицательность по Полингу	2.04	1.61	1.81	1.78	1.62(Tl ^I) 2.04(Tl ^{III})
Энтальпия гидратации ионов E ³⁺ ($-\Delta_h H^\circ$), кДж/моль	-	5994	6002.8	5455.9	5420.8(Tl ³⁺) 762.3(Tl ⁺)
$\varphi_{298}^\circ(E^{3+}/E)$, В	-	-1.676	-0.53	-0.338	+0.72 (-0.336)

Продолжение **табл. 3.1.**

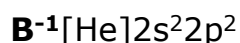
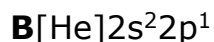
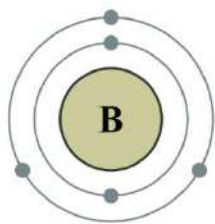
Среднее содержание элементов, % (по массе) в:					
• Земной коре	$5 \cdot 10^{-3}$	7.45	$1.8 \cdot 10^{-3}$	$4.9 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^{-5}$
• Почвах	$5 \cdot 10^{-4}$	7.12	$1.5 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-4}$
• Мировом океане	$4.4 \cdot 10^{-4}$	$(0.5-1) \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-11}$	$1.4 \cdot 10^{-9}$
• Растениях	$1 \cdot 10^{-4}$	0.02	?	?	?
• Животных организмах	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-5}$?
• Организме человека	$3 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$?
В том числе в:					
• Мышечной ткани	$(0.3-1) \cdot 10^{-4}$	$(0.7-2.8) \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^{-7}$	$\sim 1.5 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-6}$
• Костной ткани	$(1-3) \cdot 10^{-4}$	$(4-27) \cdot 10^{-4}$?	?	$2 \cdot 10^{-7}$
• Крови, мг/мл	0.13	0.39	< 0.08	?	$4.8 \cdot 10^{-4}$
Общая масса в организме человека*, г	0.02	~ 0.2	$\sim 5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Суточное потребление*, г	$(1-3) \cdot 10^{-3}$	$(2.5-47) \cdot 10^{-3}$	ультрамикродо-количества		$1.5 \cdot 10^{-6}$

* – в расчете на человека массой 70 кг.

Оксид бора, а также другие бинарные соединения (галогениды, гидриды, сульфиды) являются кислотными, как и гидроксиды. Аналогичные соединения Al, Ga, а также In и Tl(III) амфотерны, причем кислотные свойства их ослабевают сверху вниз по подгруппе. Соединения Tl(I) преимущественно основные (TlOH — сильное основание).

Ни один из элементов рассматриваемой подгруппы, кроме бора, не относится к необходимым для жизнедеятельности человека и высших животных. Токсичность Al и других металлов подгруппы во многом определяется их высоким сродством к фосфатным группам, в том числе в составе костной ткани. По этой же причине они имеют тенденцию к накоплению в ней и относятся к остеотропным.

Биохимия соединений бора



Бор — важный микроэлемент, необходимый для нормальной жизнедеятельности растений. Роль бора в животном организме не выяснена.

Поступление в организм (сут): 1-3 мг

Источники: абрикос, гречка, горох

Содержание в организме: 20 мг

Бор – самый легкий p-элемент. Атом бора в основном состоянии имеет электронную конфигурацию [He]2s²2p¹, в возбужденном - [He]2s¹2p², таким образом, в ковалентных соединениях валентные орбитали атома бора могут находиться в sp² – гибридном состоянии и принимать участие в образовании молекул треугольной формы BX₃ с валентным углом ХВХ = 120°. Первая энергия ионизации 800 кДж/моль существенно ниже, чем у соседнего бериллия. Устойчивая степень окисления +3.

При образовании комплексов типа [BX₄]⁻, за счет участия в гибридизации вакантной p-орбитали атома бора имеет место sp³-гибридизация. Форма таких комплексов — тетраэдр.

Источниками бора для человека являются, в основном, продукты растительного происхождения. В некоторых районах источником бора является питьевая вода, что положительно влияет на живые организмы. Например, в Израиле, где вода богата бором, только 10% населения знает, что такое болезни суставов. А в странах, где бора мало - и в воде, и в продуктах питания, артритами и артрозами болеют до 70% людей.

Интересный факт

Открытие этого элемента приходится на 1808 г. Сначала новый элемент в ходе испытаний получили французские ученые Жозеф Гей-Люссак и Луи Тенар. А спустя несколько месяцев его вторично открыл английский химик Хэмфри Дэви при электролизе расплавленного борного ангидрида. Исследования, связанные с этим элементом и его соединениями, продолжают и сегодня. С одним из соединений бора – бурой (натриевая соль тетраборной кислоты Na₂B₄O₇ · 10H₂O) люди знакомы более тысячи лет. Другое распространенное природное соединение бора — борную кислоту — обнаружили в природе уже в 1777 г.

Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником бора (указано ориентировочное наличие элемента в 100 г продукта):

Содержание элемента (мкг на 100г продукта)				
Абрикос	Гречка	Горох	Чечевица	Фасоль
				
1050	730	670	610	490
Ячневая крупа	Свекла	Овсянка	Кукуруза	Яблоко
				
290	280	274	270	245

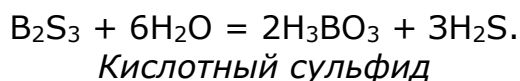
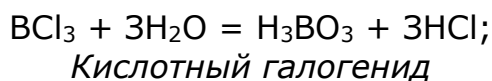
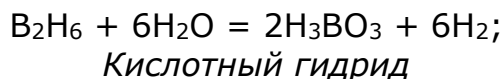
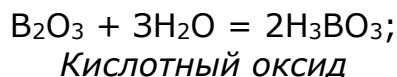
Верхний предел безопасной среднесуточной дозы бора для взрослого человека составляет 13 мг, токсическая доза – 4 г.

В сутки человеку необходимо от 1 до 3 мг бора, в зависимости от пола, возраста и состояния здоровья. Людям, склонным к мочекаменной болезни, а также женщинам в период менопаузы его требуется больше, и в этом случае может быть рекомендован его дополнительный прием.

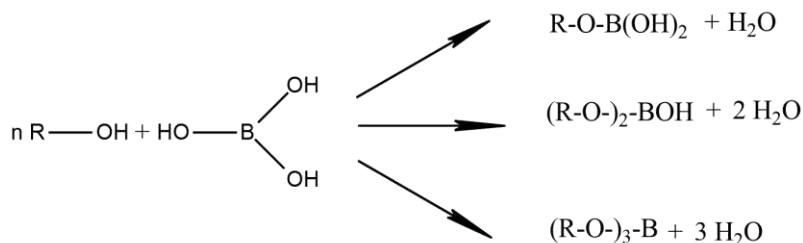
Около 97% поступающего с пищей бора легко всасывается в кровь. Он быстро распределяется по всем тканям, но более половины его накапливается в скелете. Физиологическая норма бора в крови, тканях и органах человеческого организма имеет очень низкий уровень: в костях 16—18 мг, в почках 0.21 мг, сердечной мышце 0.2 мг, мозге 0.22 мг, легких 0.34 мг, печени 0.22 мг. В состав костной ткани скелета и зубов он входит в форме труднорастворимых солей борной кислоты.

Выводится бор из клеток, органов и организма в целом довольно быстро. Установлено, что при разовом пероральном потреблении 3 г борной кислоты (H_3BO_3), бор обнаруживается в моче уже в течение первого часа после приема. Скорость выведения достигает максимума через 3 часа.

Бор образует с другими неметаллами соединения кислотного типа, полностью гидролизующиеся водой:



В метаболизме бора важную роль играют реакции взаимодействия борной кислоты и гидроксиборат-ионов с гидроксогруппами органических соединений (одноатомных и многоатомных спиртов, полифенолов, сахаров и т.д.):



Получающиеся продукты – эфиры борной кислоты — очень устойчивы.

Известно, что избыток бора в организме снижает активность адреналина. Это может быть связано с механизмом, аналогичным механизму взаимодействия борной кислоты с адреналином, который является производным полифенола.

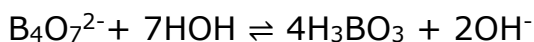
Бор играет существенную роль в обмене углеводов и липидов, ряда гормонов и витаминов. Так в присутствии повышенных концентраций боратов инактивируются витамины B₂ и B₁₂.

Важным для живых организмов свойством борной кислоты является ее высокая растворимость не только в водных, но и в органических гидрофобных средах, в том числе, в липидах. Благодаря этому борная кислота способна быстро проникать через биологические мембраны, поступать в различные органы и выводиться из организма.

Опыты показали, что H₃BO₃ при концентрациях около 10⁻² моль·л⁻¹ ингибирует ряд ферментов¹: уреазу, аргиназу, холинэстеразу, ксантиноксидазу, щелочную фосфатазу, пепсин. Причем ингибирование может проходить как конкурентно, так и неконкурентно. В большинстве случаев действие H₃BO₃ аналогично ингибирующему действию других анионов (карбонатов, фосфатов). Можно было бы предположить, что причиной токсического действия H₃BO₃ и боратов является образование устойчивых комплексов с гидроксильными группами ферментов и коферментов (витамина C, рибофлавина, АТФ). Однако результаты многочисленных экспериментов пока не дали на сей счет однозначного ответа.

Применение соединений бора в медицине

Тетраборат натрия, декагидрат Na₂B₄O₇ · 10H₂O (бура). Используется как антисептическое средство, действие которого основано на образовании в результате гидролиза ортоборной кислоты и щелочной среды:



Высокая щелочность получающихся растворов позволяет использовать препарат только наружно. Бура применяется также при эпилепсии.

Ортоборная кислота H₃BO₃. Применяется как антисептик², дающий слабокислую реакцию, в форме мазей, глазных и ушных капель, присыпок и

т.д. Антисептическое действие борной кислоты обусловлено ее высокой растворимостью во всех средах организма, способностью быстро проникать через липидные мембраны микроорганизмов. При этом в результате понижения pH происходит свертывание белков цитоплазмы и гибель микроорганизмов.

Изотопы бора ^{10}B и $^{11}\text{B}^*$. Используются для нейтронной терапии раковых опухолей. Остальные изотопы являются нестабильными и имеют периоды полураспада от 10^{-3} - 10^{-24} .

Нейтронзахватная терапия (Neutron Capture Therapy).

Метод радиотерапии лечения рака с использованием реакций между радиочувствительными медикаментами и нейтронами. Терапия представляет собой бинарный метод, состоящий из двух компонентов, которые только в совокупности способны проявлять необходимый терапевтический эффект для уничтожения раковых клеток.

Луч эпитеpmальных нейтронов (с энергией от 0.025 до 1 эВ), проникая в ткани мозга и достигая злокачественной области (Рис. 3.1), начинает облучать нерадиоактивный изотоп ^{10}B . В результате возбуждения образуется изотоп $^{11}\text{B}^*$, который, в свою очередь, распадается на α -частицы и $^7\text{Li}^{[2]}$:

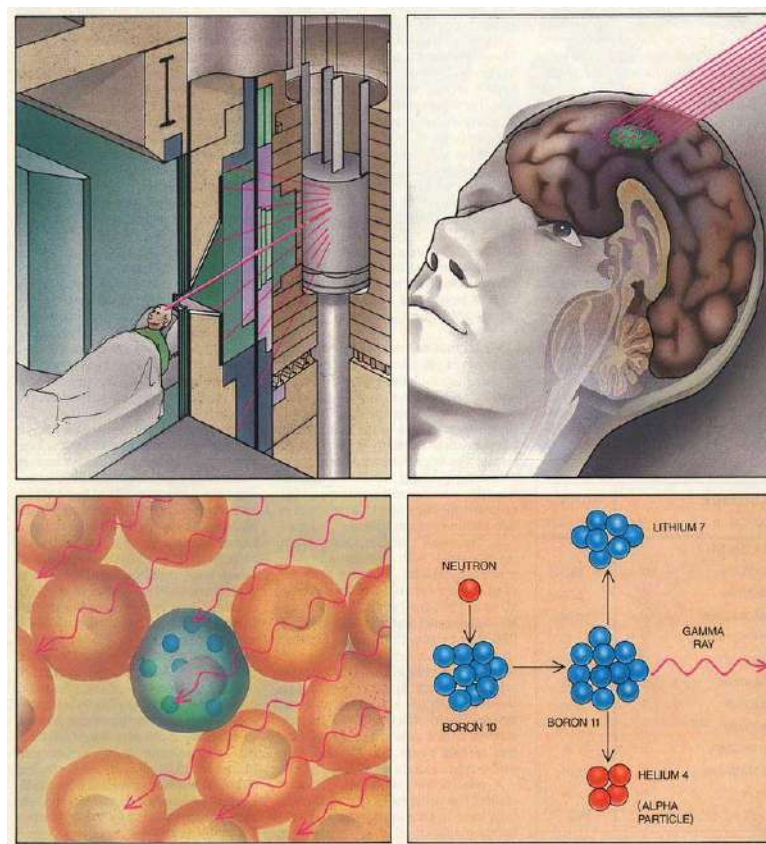
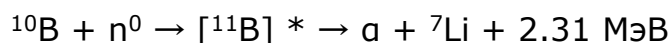


Рис. 3.1. Схема облучения ^{10}B и образование $^{11}\text{B}^*$ в злокачественной области головного мозга

Идея была сформулирована в 1936 году американским рентгенологом Локером. Независимо, в конце 40-х годов в СССР, А. Т. Качугиным было предложено использование противоопухолевых медикаментов, действующих по нейтронзахватному принципу. В 1950-е годы в СССР проводилось первое экспериментальное лечение онкологических больных. В 1960-е годы разработка моделей терапии была проведена в Обнинском радиологическом центре и в Институте биофизики (Ю. С. Рябухин, Ф. С. Баранова, Н. А. Васильева, В. А. Успенский, Э. Ф. Филин). Исследования получили развитие в США и Японии.

В Японии базовые исследования по нейтронозахватной терапии были начаты в 1959 году проф. Миякава Т. (отделение радиологии Клиники Токийского университета), Ватанабэ Н. и др., а в 1968 году проф. Хатанака Х. (медицинский факультет Университета Тэйкё) впервые в Японии осуществил радиотерапию с применением реактора производства «Хитахи» (HTR). Затем на этом реакторе было проведено 13 клинических испытаний по лечению злокачественных образований головного мозга с применением соединений бора, который отличается выдающимися свойствами избирательного накопления в раковых клетках.

К 1989 году было проведено около 100 клинических испытаний по лечению злокачественных опухолей мозга, а с 1993 года — экспериментальное лечение 61 пациента на реакторе KUR. Японским ученым удалось повысить эффективность метода за счет применения эпитеpmальных нейтронов, обладающих высокой энергией и способных проникать в глубоко расположенные опухоли. Кроме того, применение двух соединений бора, отличных по своим качествам, позволяет аккумулировать большой объем этого вещества в опухоли. Затем было внедрено компьютерное моделирование объема нейтронных лучей.

Этот вид терапии уже применяется для лечения опухолей мозга. В Институте ядерной физики им. Г. И. Будкера в 2007 году был создан нейтронный источник для проведения экспериментов по бор-нейтронозахватной терапии.

Боромицин – макролидный³ антибиотик⁴ (рис. 3.2, а). Первоначально он был выделен из рода бактерий *Streptomyces antibioticus* (рис. 3.2, б), и отличается тем, что является первым природным продуктом, содержащим бор. Он эффективен по отношению большинства грамположительных бактерий, но не эффективен для грамотрицательных бактерий. Боромицин убивает паразитов, которые негативно влияют на цитоплазматическую мембрану, приводя ее к потере ионов калия из клетки.

Интересный факт

Недавние исследования показали, что боромицин обладает мощной анти-ВИЧ активностью. Было обнаружено сильное ингибирование репликации клинически изолированного штамма ВИЧ-1, а также культивируемого в пробирке. Для борьбы с ВИЧ-инфекцией предложено использовать боромицин не только в поздней стадии, но и во время созревания для репликации ВИЧ^[3].

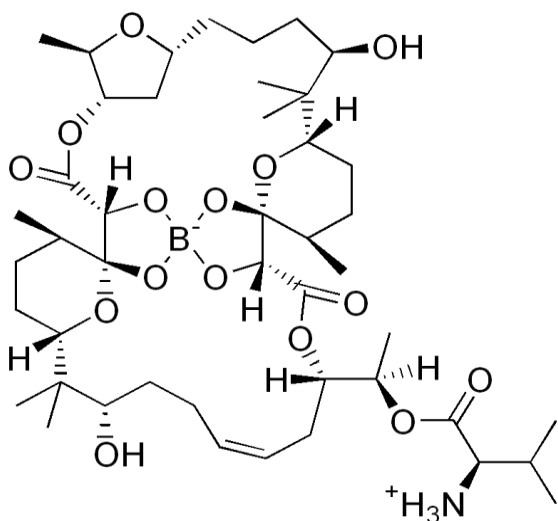


Рис. 3.2, а. Боромицин

Рис. 3.2, б. Бактерия *Streptomyces antibioticus*

Диагностика. В настоящее время набирает обороты новое перспективное направление – по созданию флуоресцентных «маркеров» на основе бор(III)дипиррометенатов (*boron-dipyrromethene*, BODIPY). BODIPY – не токсичны, вступают в метаболические пути порфиринов, идеальных для окрашивания липидов, витаминов, гормонов и любых других малых и больших биомолекул с целью изучения их метаболизма, пула, а также для оценки вязкости мембран (рис. 3.3). Другое перспективное направление применения BODIPY – фотодинамическая терапия рака.

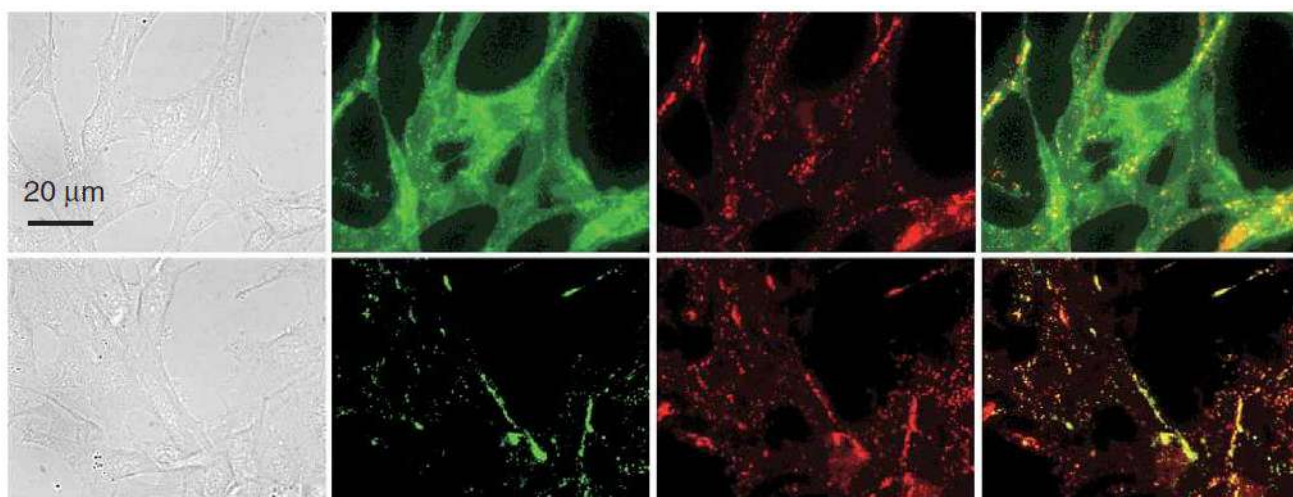
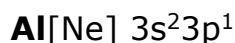
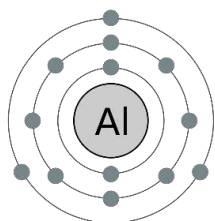


Рис. 3.3. Примеры использования бор-фторидных комплексов для диагностики клеток

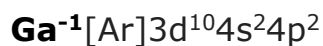
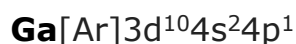
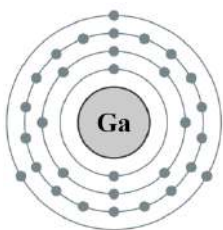
Биохимия соединений алюминия, галлия и индия

Соединения данных элементов довольно близки по свойствам. Это связано с небольшим различием в значениях электроотрицательности, радиусов ионов E^{3+} (особенно алюминия и галлия) и ряда других характеристик атомов и ионов. Устойчивой степенью окисления в соединениях является +3. Гидроксиды этих элементов плохо растворимы в воде, амфотерны, причем в ряду $Al(OH)_3$, $Ga(OH)_3$, $In(OH)_3$ кислотно-основные свойства гидроксидов изменяются немонотонно.



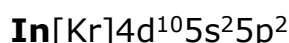
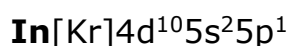
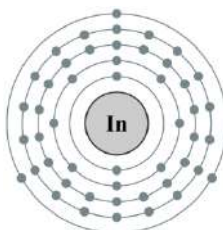
Несмотря на широкую распространённость в природе, ни одно живое существо не использует алюминий в метаболизме — это мёртвый металл. Отличается незначительным токсическим действием, но многие растворимые в воде неорганические соединения алюминия сохраняются в растворённом состоянии длительное время и могут оказывать вредное воздействие на человека и теплокровных животных через питьевую воду. Наиболее ядовиты хлориды, нитраты, ацетаты, сульфаты и др.

Для человека токсическое действие при попадании внутрь оказывают следующие дозы соединений алюминия (мг/кг массы тела): ацетат алюминия — 0,2—0,4; гидроксид алюминия — 3,7—7,3; алюминиевые квасцы — 2,9.



Не играет биологической роли. Контакт кожи с галлием приводит к тому, что сверхмалые дисперсные частицы металла остаются на ней. Внешне это выглядит как серое пятно.

Ингаляционное воздействие галлий-содержащего аэрозоля в концентрации 50 мг/м³ вызывает у человека поражение почек, равно как и внутривенное введение 10—25 мг/кг солей галлия.

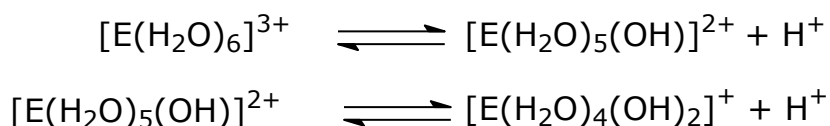


Индий не обнаружен в составе каких-либо жизненно важных соединений.

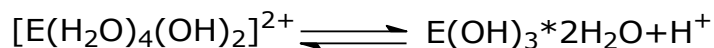
Наиболее кислотным является гидроксид галлия, который можно считать «идеально амфотерным», так как его ступенчатые константы диссоциации по кислотному и основному типу практически не различаются:

H_3GaO_3	$K^{\text{II}}_{\text{a}} = 4.8 \cdot 10^{-11}$	$K^{\text{III}}_{\text{a}} = 2 \cdot 10^{-12}$
$\text{Ga}(\text{OH})_3$	$K^{\text{II}}_{\text{b}} = 1.6 \cdot 10^{-11}$	$K^{\text{III}}_{\text{b}} = 4 \cdot 10^{-12}$

В кислых водных растворах рассматриваемые элементы существуют в виде октаэдрических комплексов $[\text{E}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, где $\text{E}=\text{Al}, \text{Ga}, \text{In}$. При повышении pH растворимые соли в значительной степени гидролизуются:

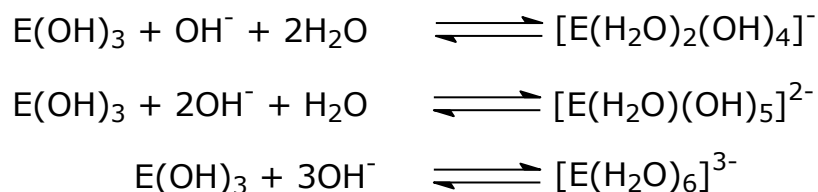


и, наконец, происходит образование коллоидных растворов с последующей коагуляцией гидроксидов:



Этот процесс начинает проявляться для алюминия при pH 4.1, а для галлия при pH=3.4 (его гидроксид является наиболее кислотным).

При дальнейшем повышении pH происходит растворение осадков с образованием алюминатов, индатов и галлатов различного состава:



Значения pH, при которых идут эти процессы, равны: 9.7 для $\text{Ga}(\text{OH})_3$, 10.6 для $\text{Al}(\text{OH})_3$, а растворение гидроксида индия возможно лишь в сильнощелочных растворах.

Алюминий – примесный токсичный микроэлемент, попадет в организм человека в основном с водой. Из воды поступает 5-8% алюминия. Элемент зарегистрирован как пищевая добавка, краситель под номером E173. Растительные продукты содержат в 50-100 раз больше алюминия, чем продукты животного происхождения. Известно, что при горячей обработке кислых пищевых продуктов или выпечке хлеба в алюминиевой посуде происходит загрязнение пищи этим металлом. Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником алюминия:

Содержание элемента (мкг на 100г продукта)

Овсянка  1970	Пшеница  1445	Горох  1180	Рис  912	Картофель  860
Авокадо  815	Артишок  815	Баклажан  815	Капуста савойская  815	Киви  815

Суточное поступление алюминия в организм взрослого человека достигает 30-50 мкг, токсическая доза – 5 г. Физиологическая норма алюминия в тканях и органах человека и высших животных находится на очень низком уровне.

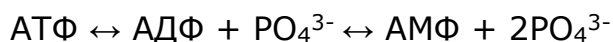
Его содержание в организме человека около 60 мкг, из которых 30% содержится в костях, остальное количество концентрируется в лимфатических узлах (32.5 мкг/г), почках, оболочке мозга (0.4 мкг/г), волосах, ногтях и, особенно, легких (18.2 мкг/г), куда значительное количество алюминия попадает с пылью.

Из поступающих в ЖКТ растворимых соединений рассматриваемых E^{3+} , в кровь всасывается не более 5%, остальное связывается с фосфатами, входящими в состав пищевых продуктов, или гидролизуется до труднорастворимых гидроксидов $E(OH)_3$ и выводится. Основной путь выведения соединений Al, Ga и In – с желчью в ЖКТ.

В тканях алюминий находится в форме хелатных комплексов⁵ с фосфорной и другими гидроксикислотами, полифенолами, углеводами и липидами.

Аналогичные данные для галлия и индия отсутствуют, однако они, как и алюминий, могут накапливаться в виде малорастворимых фосфатов в костной и других тканях.

Энергетика тканевого уровня метаболизма во многом зависит от соотношения концентраций АТФ и АДФ, которое определяется последовательными равновесиями:



При связывании образующихся при гидролизе АТФ, а также АДФ фосфат – ионов ионами Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} равновесие диссоциации эфирных связей фосфатов сильно смещается вправо, уровень АТФ падает, что приводит к тяжелым нарушениям тканевого метаболизма.

Однозначно установлено, что алюминий оказывает негативное воздействие на многие ферментативные процессы. Ион Al^{3+} , имея размеры, близкие к размерам Mg^{2+} и Ca^{2+} –активаторов многих ферментов, но более высокую комплексообразующую способность, может замещать их в ферментных комплексах и блокировать активные центры ферментов.

В связи с этим, следующим фактором токсического действия рассматриваемых элементов является нарушение холинэргической передачи нервного импульса, то есть мишенью их воздействия является ЦНС.

Еще один фактор токсического действия алюминия и галлия на организм высших животных связан с нарушением транспорта железа. Благодаря близости радиусов иона Fe^{3+} и ионов Al^{3+} и Ga^{3+} последние могут конкурировать за Fe^{3+} -связывающие центры трансферрина⁶. При токсических дозах Al, Ga может развиваться железодефицитная анемия. В результате этого избыток Al^{3+} в организме тормозит синтез гемоглобина вследствие конкуренции с ионами железа в реакции комплексообразования с порфиринами.

При отравлении соединениями Al, Ga и In применяются лекарственные препараты, содержащие элементы-антагонисты, например, «Магне В6», «Берокка-Са+Mg», «Феррохель», «Биомедь» и пр.

О возможной значимости алюминия для организмов животных свидетельствуют результаты последних исследований. Так показано, что при дефиците алюминия у животных наблюдаются снижение продуктивности, задержка роста, нарушение координации движения, слабость в конечностях. Имеются данные о том, что алюминий влияет на развитие и регенерацию эпителиальной и соединительной тканей, регенерацию костной ткани, может катализировать реакции трансаминирования, активировать некоторые дегидрогеназы⁷.

Галлий и индий относятся к *потенциально токсичным*, а алюминий — к однозначно *токсичным* элементам для животных и человека. Галлий – примесный ультрамикроэлемент (содержание в организме человека 10^{-6} - $10^{-5}\%$), токсичен для человека и животных, но является жизненно необходимым для растений. Биологическая роль галлия в живых организмах практически не выяснена.

Пищевые источники галлия: пшеничная крупа, мед.

Суточная потребность и летальная доза галлия для человека не определены. Галлий содержится в тканях в незначительных количествах, хотя имеются некоторые сведения о концентрировании его в железах внутренней секреции, в частности в гипофизе.

Индий также относится к примесным ультрамикроэлементам. Биологическое действие индия в настоящее время неизвестно. Учитывая близость атомного строения и физико-химических свойств, можно

прогнозировать сходство биохимического действия индия, галлия и алюминия, которое, очевидно, связано с образованием малорастворимых фосфатов.

Применение соединений алюминия, галлия и индия в медицине

Алюминий

Гидроксид алюминия $\text{Al}(\text{OH})_3$. Может быть использован в качестве антацидного средства при повышенной кислотности желудка. Следует учитывать отрицательное влияние соединений алюминия на усвоение фосфора из кишечника.

Квасцы алюмокалиевые $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, сульфат калия-алюминия $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$ («жженые квасцы»). Применяются для полосканий, промываний и примочек при воспалениях слизистых оболочек и кожи. Фармакологическое действие их основано на образовании ионами Al^{3+} комплексов с белками, осаждающихся в виде гелей, что приводит к гибели клеток микробов. На этом же основано их использование в препаратах кровоостанавливающего действия.

Гидроксоацетат алюминия $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{AlOH}$. Применяется в форме 10%-го водного раствора (жидкость Бурова) как вяжущее и антисептическое средство.

Оксид алюминия Al_2O_3 и каолин $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ входят в состав зубных цемента.

Препараты на основе алюминия. В основном, средства от изжоги, гастритов и язвы желудка: «Антацид», «Алюмаг», «Алмагель», «Алмагель-а», «Гастал» «Гастралюгель», «Алюгастрин» и другие.

Галлий

Выше упоминалось о том, что Ga не играет никакой биологической роли в организме человека, а напротив проявляет высокую токсичность. Клиническая картина отравления: кратковременное возбуждение, затем заторможенность, нарушение координации движений, адинамия⁸, арефлексия, замедление дыхания, нарушение его ритма. На этом фоне наблюдается паралич нижних конечностей, далее — кома, летальный исход. Ингаляционное воздействие галлий-содержащих аэрозолей в концентрации 50 мг/м³ вызывает у человека поражение почек, равно как и внутривенное введение 10—25 мг/кг солей галлия.

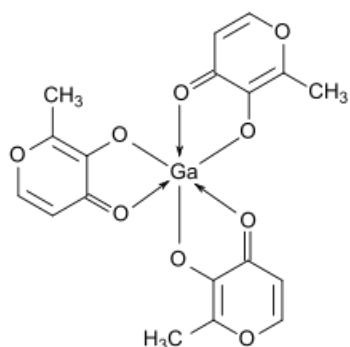
Несмотря на это, проводятся многочисленные исследования в области

Интересный факт

Израильское издание The Jerusalem Post проинформировало о том, что специалисты Ариэльского университета разработали революционный метод остановки кровотечения при помощи галлия. Директор Центра по борьбе с наркотиками при университете Моше Рогосницкий случайно выяснил, что галлий в жидком виде может быстро остановить кровотечение из глубоких ран, не вызывая образование тромбов. Обширные исследования показали, что галлий является очень мощным антибактериальным средством и ускоряет заживление ран.

применения соединений галлия в качестве лекарственных препаратов и им подобных.

Нитрат галлия (торговая марка Ganite) используется как внутривенное лекарственное средство для лечения гиперкальциемии (потеря костной массы), связанной с метастазированием опухоли в костях. Данная терапия является перспективной и эффективной в этой области по сравнению с другими методами лечения. Выяснилось, что галлий тормозит функцию остеокластов (костных макрофагов)^[4].



Малтолат галлия

Малтолат галлия представляет собой координационное соединение, имеющее в качестве комплексообразователя Ga^{3+} , который координирует три малтолат – лиганда. Соединение проходит клинические и доклинические испытания в качестве потенциального терапевтического средства для лечения раковых, инфекционных и воспалительных заболеваний.

В результате исследования обнаружилось, что галлий, главным образом, проявляет способность имитировать действие трехвалентного железа (Fe^{3+}). Это весьма актуально, так как катион Fe^{3+} присутствует в активном центре фермента рибонуклеотидредуктазы, который катализирует превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, необходимых для синтеза ДНК.

Ион Ga^{3+} , в силу своей комлементарности с ионом Fe^{3+} , тормозит процессы образования нуклеотидов и размножения клеток, что приводит к апоптозу^{9.[5]}

Диагностика. Изотоп ^{68}Ga , так называемый, позитрон-излучатель с периодом полураспада 68 мин в настоящее время используется в качестве диагностического радионуклида в ПЭТ-КТ (Positron emission tomography-computed tomography). Позитрон связывается с фармацевтическими препаратами, такими как: DOTATOC (аналог соматостатина, используемый для нейроэндокринных исследований опухолей)^[6].



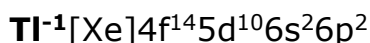
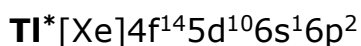
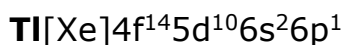
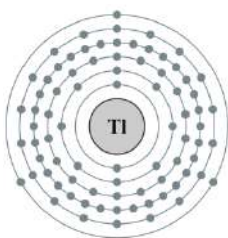
Рис. 3.4 Сканнер ПЭТ-КТ

Индий

Соединения индия, а в особенности его соли по своей природе очень токсичны, и пока никакой информации о роли In в метаболизме не имеется.

Радиоактивный изотоп ^{111}In (в очень небольших количествах) используется в тестах в области ядерной медицины, в качестве РФП (радиофармацевтический препарат – индикатор), чтобы отслеживать движение меченых белков и белых кровяных клеток в организме.

Биохимия соединений таллия



Как сам таллий, так и его соединения высокотоксичны (в особенности растворимые в воде — хлорид, нитрат, ацетат и тд.).

В организме взрослого человека содержится около 100 мкг таллия, который относится к примесным микроэлементам, поступление с пищей незначительно (1.5 мкг/сутки).

Пищевые источники таллия: свекла, шпинат, виноград, гранат, груша, рис, пшеница, корни цикория, табак.

С возрастом содержание таллия в организме постоянно повышается в связи с отсутствием у млекопитающих механизма, эффективно регулирующего его гомеостаз. Соединения таллия легко проникают в кровь через слизистую оболочку дыхательных путей и через кожу при контакте с их растворами. Ионы Tl^+ очень быстро распространяются по всем тканям, т.к. в крови они находятся преимущественно в свободном виде, не связанные с альбумином и другими транспортными белками плазмы вследствие низкой комплексообразующей способности. Небольшая часть таллия накапливается в эритроцитах. Выводится таллий из организма в основном через почки (до 70%), в меньшей степени — через кишечник, а также с потом, слезами и молоком.

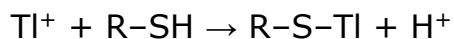
По своему биохимическому действию на организм человека и животных таллий относится к примесным высокотоксичным микроэлементам.

Хотя таллий и считается электронным аналогом галлия и индия, однако, в отличие от них он имеет завершённый 4f-подуровень. Вследствие эффекта проникновения к ядру 6s-электронов в образовании химических связей участвует в основном 6p-электрон, поэтому в большинстве устойчивых соединений таллий имеет степень окисления +1. Соединения Tl^{3+} значительно менее устойчивы, особенно в физиологических условиях, так как проявляют довольно сильные окислительные свойства:

$$\varphi_{\text{Tl}^{3+}/\text{Tl}^+}^0 = +1.247 \text{ В}$$

В восстановительных физиологических условиях формы Tl^{3+} переходят в формы Tl^+ . Ион Tl^+ в некоторых проявлениях подобен ионам Rb^+ и K^+ (близость ионных радиусов), а в других — ионам Ag^+ и Au^+ . Близость ионных радиусов и других физико-химических свойств Tl^+ и K^+ позволяет им замещать друг друга в некоторых ферментативных системах (оба иона не чувствительны к pH, многие их соли хорошо растворимы в воде). Данные ионы являются синергистами. Этим объясняется тот факт, что ферменты пируваткиназа и диолдегидратаза активируются не только ионами калия, но и однозарядными ионами таллия. Синергизм таллия и калия проявляется еще и в том, что их ионы накапливаются в эритроцитах.

Сходство таллия (I) и серебра (I) проявляется в образовании малорастворимых осадков при взаимодействии с хлоридами, в линейности комплексных соединений. В организме ион таллия Tl^+ прочно связывает сульфгидрильные группы ферментов, что приводит к инактивации последних:



Высокое сродство таллия к серосодержащим лигандам позволяет в качестве противоядия при отравлении ионами Tl^+ использовать аминокислоту цистин $HS-CH_2CH(NH_2)COOH$. Несмотря на сильно выраженные окислительные свойства, соединения таллия(III) менее токсичны, чем соединения таллия (I). Токсическая доза Tl_2O_3 для разных животных составляет от 9 до 92 мг/кг. Единичный смертельный случай отравления человека ацетатом таллия (I) позволяет оценить, как летальную, дозу в 8-10 мг/кг.

На данный момент одним из достоверно установленных механизмов токсического действия соединений таллия является нарушение ионного баланса Na^+ и K^+ . Ионы Tl^+ , несмотря на сходство с ионами K^+ , обладают более высокой способностью по сравнению с ионами щелочных металлов (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+) проникать через плазматическую мембрану как во внутрь клеток, так и из клеток: скорость трансмембранного переноса ионов Tl^+ как минимум на два порядка выше. При этом соотношение концентраций ионов Tl^+ внутри и вне клетки определяется лишь значением трансмембранного потенциала и практически не зависит от соотношения концентраций Na^+ и K^+ . Трансмембранное равновесие $3Na^+/2K^+$ и его смещение под действием различных факторов являются одним из универсальных способов регулирования функций клеток, следовательно, его резкое нарушение под воздействием ионов Tl^+ приводит к функциональным аномалиям в тканях и органах. В этом отношении особенно чувствительны нейроны – возбудимые клетки ЦНС и мышечные волокна. Токсическое действие таллия по этому механизму может быть существенно ослаблено введением в организм избыточных количеств калия (конкурентное замещение).

Таллий отрицательно влияет на функционирование ферментных систем: нарушает синтез белков, ингибирует щелочную фосфатазу и сукцинатдегидрогеназу, разобщает окислительное фосфорилирование. Ионы Tl^+ значительно снижают активность каталазы, что возможно, происходит в результате замещения геминового железа на ионы таллия. Под действием биогенных окислителей Tl^+ может окисляться до ионов Tl^{3+} , которые также могут оказывать токсическое действие, нарушая процессы клеточного дыхания.

Таким образом, таллий проявляет себя, как клеточный яд общего действия, влияя на митоз.

При остром отравлении соединениями таллия наблюдаются следующие симптомы: сильные боли в конечностях, паралич, истерия, бессонница, спутанность сознания, тахикардия, выпадение волос.

Радиоактивный изотоп ^{201}Tl используется в новых высокочувствительных методах исследования коронарного кровообращения (коронарография).

Глоссарий

1. **Ферменты (энзимы)** – обычно белковые молекулы или молекулы РНК (рибозимы) или их комплексы, ускоряющие (катализирующие) химические реакции в живых системах.
2. **Антисептики** - противогнилостные средства, предназначенные для предупреждения процессов разложения на поверхности открытых ран, например в ранах, образующихся после больших операций или ушибов, или для задержания уже начавшихся изменений в крови.
3. **Макролиды** - большая группа антибиотиков (природных и полусинтетических), основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеводными остатками. Макролиды относятся к классу поликетидов, соединениям естественного происхождения. Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизацию, а ряд нежелательных лекарственных реакций, свойственных другим классам антимикробных препаратов.
4. **Антибиотики** – вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших.
5. **Хелаты** - комплексные соединения - клешневидные комплексные соединения, которые образуются при взаимодействии ионов металлов с полидентатными (то есть имеющими несколько донорных центров) лигандами^{6,7}. Хелаты содержат центральный ион (частицу) - комплексообразователь и координированные вокруг него лиганды.
6. **Трансферин** - главный белок-переносчик железа в плазме крови. Он образуется в печени из аминокислот, которые всасываются из пищи в процессе переваривания.
7. **Дегидрогеназы** – группа ферментов, катализирующих перенос протонов от субстрата и пары электронов – к акцептору.
8. **Адинамия** - резкий упадок сил, мышечная слабость, сопровождающаяся значительным уменьшением или полным прекращением двигательной активности.
9. **Апоптоз** – регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Основы бионеорганической химии /Ю. В. Чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Zimmermann R. Nuclear Medicine: Radioactivity for diagnosis and therapy. – EDP sciences, 2012. – 184 с.
3. Kohno J, Kawahata T, Otake T. "Boromycin, an anti-HIV antibiotic", 1996. – Т. 60. – №. 6. – С. 1036-1037.
4. Руденко, Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика. Практическое руководство для врачей / Э.В. Руденко. — Минск: Белнаука, 2001. – 153 с.
5. Chitambar C. R. Medical applications and toxicities of gallium compounds. International journal of environmental research and public health. – 2010. – Т. 7. – №. 5. – С. 2337-2361.
6. Townsend D. W. Positron emission tomography/computed tomography. Seminars in nuclear medicine. – WB Saunders, 2008. – Т. 38. – №. 3. – С. 152-166.

Глава 4. Бионеорганическая химия элементов IVA группы периодической системы (C, Si, Ge, Sn, Pb)

Общие физико-химические свойства элементов IVA подгруппы

Углерод, кремний, германий, олово, свинец являются представителями IVA подгруппы периодической системы элементов Д.И. Менделеева. Атомы данных элементов содержат по четыре валентных электрона на s- и p-орбиталях внешнего энергетического уровня. В основном состоянии атомов два p-электрона остаются неспаренными, поэтому в различных соединениях эти элементы могут проявлять степень окисления +2. В возбужденном состоянии атомы элементов приобретают электронную конфигурацию ns^1np^3 , и все 4 электрона оказываются неспаренными, в связи с чем, в соединениях эти элементы могут проявлять валентность, равную 2 и 4. Четырехвалентное состояние является наиболее характерным для всех элементов, за исключением свинца. Ввиду относительно невысоких показателей электроотрицательности, в соединениях с большинством неметаллов элементы IVA подгруппы имеют степень окисления +4. Степень окисления -2 встречается реже, однако для свинца и олова в физиологических условиях она является основной и наиболее устойчивой. Степень окисления -4 и промежуточные от 0 до -3 (характерные для углерода) проявляются только в соединениях с металлами или с менее электроотрицательными неметаллами в случае углерода.

В живых организмах углерод, кремний и германий находятся в степени окисления +4, для олова и свинца характерна степень окисления +2.

Таблица 4.1. Свойства элементов IVA подгруппы

Основные сведения	C	Si	Ge	Sn	Pb
Электронная конфигурация в основном состоянии	$1s^2 2s^2 2p^2$	$[\text{Ne}] 3s^2 3p^2$	$[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10} 4p^2$	$[\text{Kr}] 5s^2 4d^{10} 5p^2$	$[\text{Xe}] 6s^2 5d^{10} 4f^{14} 6p^2$
Ковалентный радиус атома, нм	0.077	0.117	0.122	0.140	0.154
Энергия ионизации, кДж/моль	1086.2	786.5	762.1	708.6	715.5
Сродство к электрону, кДж/моль	121.9	133.6	116	116	35.1
Относительная электроотрицательность по Полингу	2.55	1.90	2.01	1.96	2.33
Плотность, г/см ³	3.52(алмаз) 2.26(графит)	2.42(крист.)	5.32	7.30(белое) 5.85(серое)	11.34

Следует отметить, что в группе сверху вниз наблюдается усиление металлических свойств простых веществ. Так, углерод и кремний представляют собой неметаллы, германий, олово и свинец - "амфотерные" элементы с ярко выраженными металлическими свойствами у последнего. В обычных условиях углерод, кремний, германий и олово, устойчивы по отношению к воздуху и воде, чего нельзя сказать о свинце, который на воздухе окисляется.

Глава 4

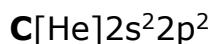
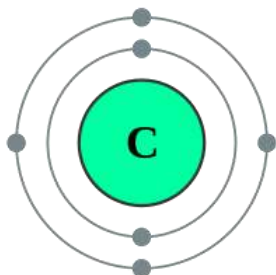
Оксиды CO и SiO являются несолеобразующими, а GeO, SnO, PbO и соответствующие им гидроксиды - амфотерны; основные свойства усиливаются при переходе от оксидов германия к оксидам свинца.

В группе сверху вниз наблюдается тенденция к усилению образования катионных и уменьшению образования анионных форм. Интересной особенностью гидроксидов, за исключением угольной кислоты, является способность образовывать коллоидные системы (золи, гели) переменного состава $x\text{EO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$.

Таблица 4.2. Распространенность элементов

Среднее содержание элементов, % (по массе) в:	C	Si	Ge	Sn	Pb
• земной коре	0.15	27.6	$1.8 \cdot 10^{-4}$	0.04	$1.6 \cdot 10^{-4}$
• почвах	2.0	33.0	-	$7 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$
• Мировом океане	$2.3-2.8 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-6}-4.1 \cdot 10^{-4}$	$(0.07-7) \cdot 10^{-10}$	$4 \cdot 10^{-10}$	$(1-10) \cdot 10^{-10}$
• растениях	18	0.15	-	-	$1 \cdot 10^{-5}$
• животных организмах	21	$1 \cdot 10^{-5}$	-	-	$1 \cdot 10^{-6}$
• организме человека	23	$2.5 \cdot 10^{-2}$	-	$2.5 \cdot 10^{-5}$	$1.7 \cdot 10^{-4}$
В том числе в:					
• мышечной ткани	67	$(1-2) \cdot 10^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-5}$	$(3.3-24) \cdot 10^{-5}$	$(2.3-33) \cdot 10^{-5}$
• костной ткани	36	$1.7 \cdot 10^{-3}$	-	$1.4 \cdot 10^{-4}$	$(3.6-30) \cdot 10^{-4}$
• крови, мг/л	-	3.9	~ 0.44	~ 0.38	0.21
Общая масса в организме человека (в расчете на человека массой 70 кг), г	$16 \cdot 10^3$	18	-	0.017	0.12
Суточное потребление (в расчете на человека массой 70 кг), г	300	0.018-1.2	$(0.4-1.5) \cdot 10^{-3}$	$(0.2-17) \cdot 10^{-3}$	$(0.6-5) \cdot 10^{-4}$

Биохимия соединений углерода



Атомы углерода являются структурной основой всех органических соединений, образуя бесконечное множество различных веществ.

Углерод является элементом-органогеном. Его содержание в организме составляет 18 % от общего веса, то есть более 12 кг для взрослого.

Атом углерода в основном состоянии имеет электронную конфигурацию $1s^22s^22p^2$, в соответствии с которой он может быть двух или трехвалентным (с учетом химической связи, образуемой по донорно-акцепторному механизму, например, в оксиде углерода(II)).

В возбужденном состоянии электронная конфигурация атома углерода записывается в виде $1s^22s^12p^3$, что соответствует четырехвалентному состоянию элемента. Гибридизация атомных орбиталей в этом случае может сопровождаться образованием гибридных орбиталей трех типов: $sp^3(\text{CH}_4)$, $sp^2(\text{C}_2\text{H}_4)$ или sp (например, CO_2 , C_2H_2). В результате, возможны одинарные, двойные и тройные связи между атомом углерода и атомами других элементов, что, в совокупности со способностью к катенации¹, обуславливает многообразие соединений углерода.

Уникальная совокупность перечисленных особенностей атомарного строения и свойств обеспечивают углероду роль главного элемента-органогена². По содержанию в организме человека (18%) углерод относится к макроэлементам. Он входит в состав всех клеток и тканей, являясь главной составной частью всех классов биологически значимых органических соединений: белков, углеводов, липидов, азотистых оснований, нуклеотидов, витаминов, гормонов, промежуточных продуктов их метаболизма и т.д. Поэтому с биологической точки зрения углерод и считается **органогеном номер 1**.

Источником углерода для человеческого организма служат все органические компоненты пищевых продуктов и оксид углерода(IV). Следует отметить, что другие неорганические соединения углерода человеческий организм не усваивает. Суточная потребность в углероде не нормирована, избыток или дефицит этого макроэлемента не наблюдается. Возможно отравление такими токсическими соединениями углерода, как CO , CCl_4 , CS_2 , C_6H_6 и др.

Круговорот углерода в биосфере

Углерод - основа жизни. Он способен, взаимодействуя с другими элементами, образовывать как неорганические, так и простые или сложные органические молекулы, которые являются составными частями живых клеток. Углерод занимает одиннадцатое место (0.35% веса земной коры) по своей распространенности на планете. В живом веществе его содержание может достигать 45% сухой биомассы.

В атмосфере наиболее велико содержание углерода в составе углекислого газа CO_2 , в меньшей степени в составе метана CH_4 . В гидросфере CO_2 находится в виде водного раствора, и количество его намного превышает атмосферное. Океан является важнейшим регулятором концентрации углекислого газа в атмосфере. С увеличением в воздухе общего количества углекислого газа наблюдается повышение его поглощения водой. Часть молекул CO_2 взаимодействует с водой, образуя при этом угольную кислоту, которая частично диссоциирует на ионы HCO_3^- и CO_3^{2-} . Данные ионы вступают в реакцию с катионами кальция или магния с выпадением в осадок карбонатов. Эти реакции формируют основу буферной системы океана, которая поддерживает постоянное значение pH воды.

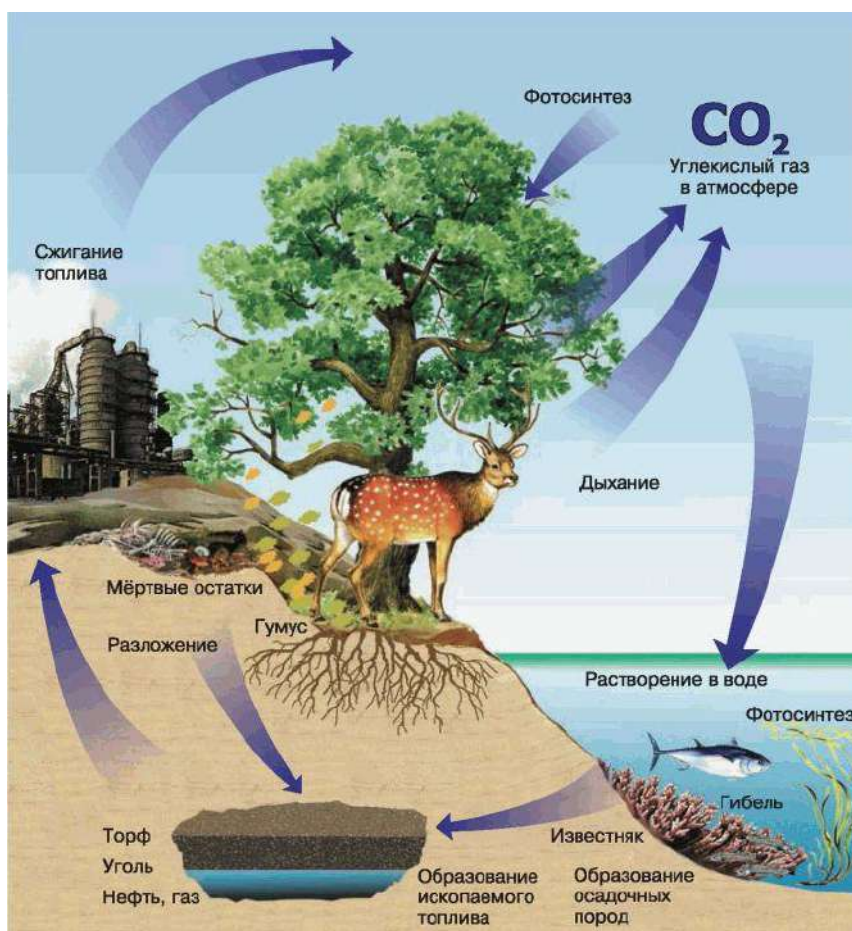


Рис. 4.1. Круговорот углерода в природе

Углекислый газ, находящийся в атмосфере и гидросфере, является обменным фондом в круговороте углерода и источником потребления наземных растений и водорослей. Основой круговорота углерода в живой природе служит фотосинтез. В растениях в процессе фотосинтеза из CO_2 образуются глюкоза и другие органические соединения, которые далее попадают в биологические пищевые цепи гетеротрофов³ (человека, животных и некоторых растений).

Благодаря процессам дыхания животных и растений, гниения останков животных и отмерших растений углекислый газ возвращается в атмосферу и гидросферу, откуда переходит в литосферу в виде полезных ископаемых путем минерализации останков с образованием торфа, ископаемых углей, сланцев, нефти и газа.

Наравне с процессами минерализации органического вещества в почвах происходит образование гумуса, сложного молекулярного комплекса богатого углеродом. Гумус почв - один из главных запасов углерода на суше.

Однако главнейший резервный фонд углерода на планете представлен не живыми организмами и горючими ископаемыми, он образован осадочными минеральными породами. Углерод, заключенный в карбонатах, захоронен в недрах Земли и вступает в круговорот только в случае эрозии⁴ при обнажении пород. Тем не менее, формирование данных пород изначально также связано с деятельностью живых организмов.

Следует отметить, что в биогеохимическом круговороте участвуют ничтожные количества углерода от общего его содержания на Земле. На сегодняшний день мощным фактором перевода углерода из резервного в обменный фонд биосферы является добыча и сжигание запасов горючих ископаемых, так как углерод в виде ископаемого топлива (угля, нефти) – один из важнейших источников энергии для человечества.

Токсическое действие

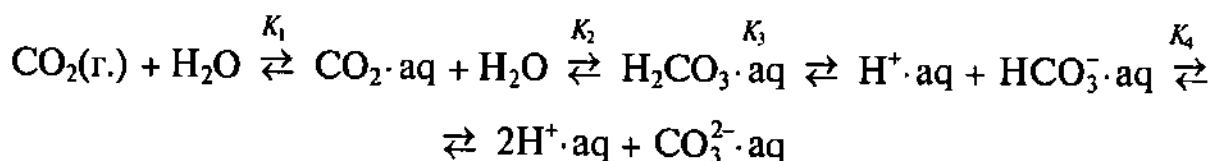
Углерод поступает в окружающую среду в виде сажи в составе выхлопных газов автотранспорта, при сжигании угля на ТЭС, при открытых разработках угля, подземной его газификации, получении угольных концентратов и др. Углерод входит в состав атмосферных аэрозолей, в результате чего может изменяться региональный климат, уменьшаться количество солнечных дней. Высокое содержание углерода в атмосферных аэрозолях ведет к повышению заболеваемости населения, особенно верхних дыхательных путей и легких. Вызванные этими причинами основные профессиональные заболевания — антракоз⁵ и пылевой бронхит.

Рассмотрим основные неорганические соединения углерода и их биохимическое воздействие на организм человека.

Оксид углерода (IV) и гидрокарбонатная буферная система

Оксид углерода(IV) CO_2 является как исходным веществом для фотосинтеза глюкозы растениями, так и одним из конечных продуктов метаболизма животных организмов.

Другой важной биофункцией CO_2 является участие в работе гидрокарбонатной буферной системы. Линейные и неполярные молекулы углекислого газа плохо растворяются в воде. В растворе существуют следующие взаимодействия:



$$K_1 = [\text{CO}_2 \cdot \text{aq}] / p(\text{CO}_2) = 3,6 \cdot 10^{-2}; \quad K_2 = [\text{H}_2\text{CO}_3] / [\text{CO}_2 \cdot \text{aq}] = 3 \cdot 10^{-2}; \\ K_3 = [\text{H}^+][\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] = 2,5 \cdot 10^{-4}; \quad K_4 = [\text{H}^+][\text{CO}_3^{2-}] / [\text{HCO}_3^-] = 5 \cdot 10^{-11}$$

Гидрат $\text{CO}_2 \cdot \text{aq}$ является соединением клатратного⁶ типа, в котором молекулы CO_2 находятся в полостях ассоциатов из молекул воды. Переход этого гидрата в молекулярную форму H_2CO_3 происходит медленно и в незначительной степени вследствие малого значения K_2 . Ускорение этой реакции в физиологических условиях происходит за счет действия фермента карбоангидразы, содержащейся в эритроцитах. Диссоциация угольной кислоты в физиологических условиях происходит по реакции:



В эритроцитах под действием фермента карбоангидразы равновесие между гидратом и молекулами кислоты устанавливается очень быстро. В крови молекулы угольной кислоты и гидрокарбонат-ионы образуют гидрокарбонатную буферную систему — главную буферную систему плазмы крови.

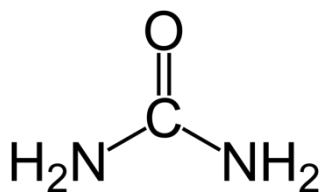
Гидрокарбонатный буфер обеспечивает постоянное значение pH крови 7.40 ± 0.04 при отношении концентраций составляющих его донора и акцептора протонов $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] = 20:1$. За счет этого буферная система выполняет свою главную задачу — оперативную нейтрализацию органических кислот, поступающих в кровь из кишечника и тканей, за счет связывания протонов. Равновесие диссоциации угольной кислоты сдвигается в сторону молекулярной формы, которая разлагается до воды и CO_2 . Углекислый газ поступает в легкие и выводится из организма.

Из нетоксичных неорганических соединений углерода, применяемых живыми организмами, большое значение имеет продукт взаимодействия оксида углерода с минерализованной водой карбонат кальция CaCO_3 .

Животные, использующие карбонат кальция для построения минерального скелета, наиболее распространены в жесткой пресной воде и в воде мелких морей.

Мочевина $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$

Мочевина или амид угольной кислоты $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ является конечным продуктом белкового обмена у большинства позвоночных животных, а также у многих беспозвоночных. В



животных организмах небольшие количества мочевины содержатся в мышцах, крови, лимфе, слюне, молоке, слезах. Концентрация мочевины

в крови человека может зависеть от его питания. *Мочевина*

При употреблении белковой пищи (мясо, рыба, яйца, молочные продукты) содержание мочевины в крови повышается, при употреблении растительной пищи — снижается. В целом, уровень мочевины в крови дает представление о выделительной функции почек, т.е. способности удалять ненужные вещества с мочой.

Мочевина находит широкое применение в сельском хозяйстве как высококонцентрированное (46.55% N), легко усваиваемое азотное удобрение. Также мочевина используется в качестве добавки к кормам, позволяющей заменять до 25-30% белковых веществ в пищевом рационе жвачных животных. Этот эффект объясняется тем, что при гидролизе $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ в рубце⁷ животных образуется аммиак, из которого с помощью бактерий микрофлоры синтезируется белок.

Из токсичных неорганических соединений углерода наиболее интересны оксид углерода (II) (CO), водород-цианид (HCN) и соли металл-цианиды (MCN). Общая причина токсичности CO и CN^- — способность присоединяться в качестве дополнительных лигандов к протопорфирилату железа — простетической группе гемоглобина, метгемоглобина и цитохромов. Молекула CO координируется ионом Fe^{2+} гемоглобина прочнее, чем кислород, что нарушает эффективность переноса последнего от легких к клеткам тканей. Ион CN^- образует эффективные координационные связи с Fe^{3+} в составе метгемоглобина и цитохромов, останавливая процессы переноса электронов в дыхательных цепях митохондрий клеток.

Интересный факт

Мочевина является сырьём для изготовления дегидратационных средств. Данные лекарства применяются при лечении отёков мозга различной этиологии. Карбамид, помимо этого, используют для изготовления снотворных. В настоящее время мочевина также используется при производстве продуктов питания. В данной области её применяют в качестве пищевой добавки, E927b — популярный вкусовой и ароматический усилитель. Его добавляют при производстве жевательной резинки, для улучшения качества муки и хлебобулочных изделий. Благодаря своей способности связывать воду, карбамид очень часто можно встретить в качестве компонента увлажняющих косметических средств, т.к. главная его функция заключается в регулировании водного баланса в клетках.

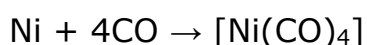
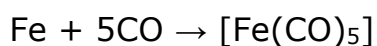
Оксид углерода (II)

СО - газ без цвета и запаха, образующийся при неполном сгорании органического топлива в топках, двигателях, доменном производстве.

Молекула СО очень устойчива. Величина порядка связи ПС = 3, а $E(\text{C}\equiv\text{O}) = 1070$ кДж/моль, что больше $E(\text{N}\equiv\text{N}) = 939$ кДж/моль. Высокая кратность связи обуславливает высокую стабильность и инертность молекулы при обычных условиях к кислотно-основным и окислительно-восстановительным взаимодействиям.

В молекуле оксида углерода (II) 10 валентных электронов расположены на четырех связывающих МО (1σ , 2σ , 1π , 3σ) и одной разрыхляющей 2σ -МО. Вследствие этого молекула СО является σ -донором (пара электронов на 3σ -МО) и π -акцептором (вакантная пара 2π -МО). Последнее свойство определяет способность СО образовывать прочные комплексы с ионами d-металлов в результате донорно-акцепторного взаимодействия.

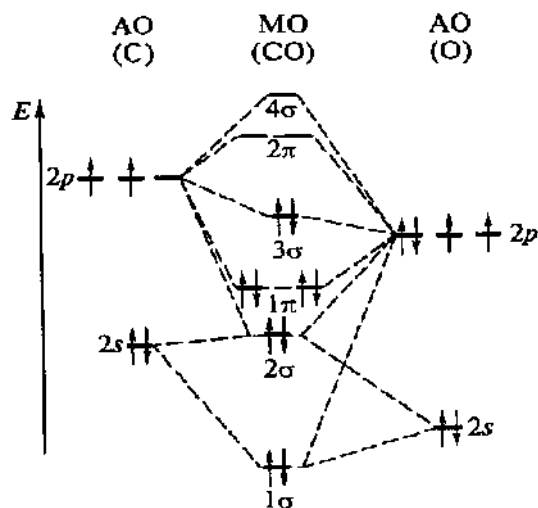
При взаимодействии СО с нейтральными атомами d-элементов образуются очень прочные комплексы - карбонилы:

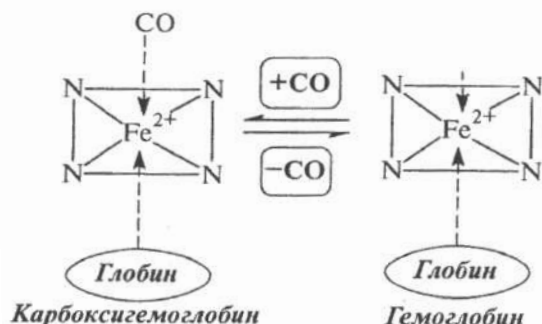


Карбонилы железа и никеля очень ядовиты. Так, ПДК для $\text{Fe}(\text{CO})_5$ не превышает 0.8 мг/м³.

Поступая в легкие, СО быстро проникает в плазму крови и связывается с гемоглобином Нb, замещая кислород в оксигемоглобине HbO_2 (конкурентное ингибирование). Образующийся карбоксигемоглобин HbCO в 210 раз устойчивее, чем HbO_2 . Более высокое сродство молекулы СО к иону Fe^{2+} гема обусловлено образованием двух типов взаимодействий как σ -донора и π -акцептора, в отличие от молекулы O_2 , координируемой ионом Fe^{2+} только за счет обратных дативных π -связей.

В результате энергия Гиббса реакции присоединения СО к гемоглобину примерно на порядок выше, чем для аналогичной реакции присоединения кислорода. Поэтому кислородная емкость крови уменьшается пропорционально количеству поступившего в организм СО.





В результате комплексообразования CO ингибирует железосодержащие ферменты митохондрий цитохромы и цитохромоксидазы, блокируя, таким образом, дыхательную цепь и нарушая работу протонных насосов⁸.

Еще одним эффектом воздействия CO является ингибирование синтеза АТФ и, как следствие, аномальные изменения электролитного состава крови и клеток. Недостаток O_2 в тканях вызывает усиление гликолиза и уменьшает интенсивность аэробной фазы обмена углеводов, служащей основным источником энергии для организма. При этом в тканях накапливается лактат и пируват, что приводит к закислению жидкостей организма. При высоких дозах CO снижается активность цинксодержащей карбоангидразы, что влечет за собой накопление CO_2 и развитие газового цианоза⁹.

Летальная доза CO накапливается в организме в зависимости от исходной концентрации и времени воздействия угарного газа. Так, при концентрации CO в воздухе 7 мг/л смертельный исход наступает через 1-2 мин, а при концентрации 1.8 мг/л - через 2 ч.

Симптомы отравления угарным газом зависят от того, какая доля Hb связана в HbCO: головная боль, тошнота – признаки легкого отравления, когда 10-15% Hb связано в HbCO; нарушение координации, помутнение сознания, синюшность кожи лица – отравление средней тяжести, при котором связано 25-30% Hb; потеря сознания, судороги – тяжелое отравление, вызванное инактивацией более 60% Hb.

Выведение CO из организма происходит в 2 стадии. На первой стадии CO перераспределяется из кровеносной системы в кровь селезенки, миоглобин и цитохромы. На второй, лимитирующей стадии, происходит распад комплекса карбоксигемоглобина HbCO в этих органах.

Следует отметить, что в небольших количествах CO образуется непосредственно в организме человека при катаболизме гема и в перекисном окислении липидов. А в крови человека, выкуривающего пачку сигарет в день, накапливается в среднем до 4.7% HbCO.

Интересный факт

Курящий человек во время затяжек вдыхает 3.5% угарного газа, который в нормальных условиях в воздухе отсутствует. Отравляющее действие CO проявляется при его соединении с гемоглобином крови, после чего гемоглобин уже не способен переносить кислород от легких к тканям. В результате, организм испытывает недостаток кислорода и запускает «аварийное» производство эритроцитов костным мозгом. Однако попадая в легкие, новые клетки эритроцитов вместо кислорода захватывают молекулы CO. Увеличение числа эритроцитов со временем ведет к замедлению кровообращения.

Циановодород, синильная кислота и цианиды

Циановодород представляет собой бесцветную легкоподвижную жидкость с характерным запахом горького миндаля. По причине того, что молекула HCN очень полярна, циановодород смешивается с водой в любых соотношениях, а образующиеся при этом растворы сильно ассоциированы за счет межмолекулярных водородных связей.

Из приведенных ниже двух таутомерных форм циановодорода:



– форма HCN более стабильна из-за меньших значений эффективных зарядов на атомах.

В водном растворе синильная кислота очень слабо диссоциирует:



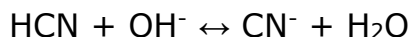
Ее соли цианиды подвергаются сильному гидролизу:



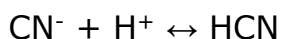
Циановодород и цианиды являются сильнейшими ядами.

Токсические свойства HCN проявляются очень быстро в связи с его высокой растворимостью в водных и липидных средах, и, как следствие, большой скоростью транспорта через биомембраны и в жидкостях организма.

Если летучий циановодород поступает в организм через легкие, то он быстро проникает в кровь с pH=7.4, где происходит реакция:



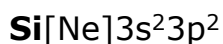
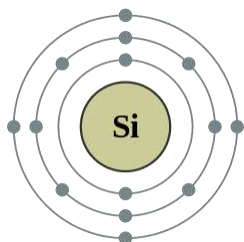
Далее цианид-ионы, попадая в кислую среду желудка, подвергаются гидролизу с образованием кислоты:



Регенерированный циановодород затем разносится с кровью по всем тканям организма. Летальная доза цианидов для человека находится в пределах 0.033-0.237 г.

Цианид-анион CN^- изоэлектронен молекуле CO, что обуславливает его способность аналогичным образом координироваться катионами d-металлов. В связи с тем, что ион Fe^{2+} в составе гема крови способен дополнительно координировать только нейтральные молекулы, ионы CN^- связываются комплексообразователями гемов цитохромов Fe^{3+} с более высокой степенью окисления и координационной ненасыщенностью. Эффективность связывания цианид-лигандов цитохромами очень высока, так как координационные взаимодействия σ - и π -типа дополняются значительным электростатическим вкладом. В результате перенос электронов по окислительной цепи митохондрий прекращается. И эти внутриклеточные «электрические станции» выходят из строя, а клетки оказываются отключенными от источников энергии.

Биохимия соединений кремния



Кремний - биогенный микроэлемент, необходимый как растениям, так и животным.

Поступление в организм (сут): 20-50 мг

Источники: рис, молоко, лук, яйца и др.

Содержание в организме: 1г

Электронная конфигурация валентной оболочки кремния $3s^23p^2$. По сравнению с углеродом С, атом Si очень легко переходит в возбужденное состояние $[\text{Ne}]3s^23p^2 \rightarrow [\text{Ne}]3s^13p^3$. Вследствие этого валентность кремния в соединениях обычно равна 4. Координационное число Si равно 4 (при sp^3 - гибридизации) или 6 (sp^3d^2 -гибридизация). Химические связи Si имеют ярко выраженный ковалентный характер.

В отличие от углерода, кремний не формирует устойчивых цепочек типа -Si-Si-Si- и образует прочные связи лишь с кислородом. Поэтому существует достаточно много кислородных соединений Si, например, силикаты и алюмосиликаты, составляющие основу земной коры.

По современным представлениям кремний - биогенный микроэлемент, необходимый как растениям, так и животным. Кремний содержится в растительных продуктах (сельдерей, лук-порей, редис, семена подсолнуха, помидоры и др.), некоторых продуктах животного происхождения (икра, яйца, кислое молоко) и лекарственных травах (полевой хвощ, цикорий, пырей и др.). Суточная потребность в кремнии составляет 20-50 мг.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг на 100г продукта)

Ячневая крупа



600

Гречка



120

Фасоль



92

Жимолость



90

Горох



83

Чечевица



80

Кукуруза



60

Фисташки



50

Пшеница



48

Овсянка



43

В больших количествах кремний накапливают морские организмы — диатомовые водоросли, радиолярии, губки. Среди растений большие количества кремния концентрируют осоки, пальмы, хвощи и злаки, в первую очередь — подсемейства бамбуковых и рисовых.

В организме взрослого человека содержится около 1 грамма кремния, который концентрируется в печени, волосах, хрусталике, надпочечниках, почках, поджелудочной железе.

Функции кремния в организме человека

Кремний играет существенную роль в метаболизме растений и не только. В настоящее время доказано, что он необходим для нормального роста, развития и регенерации тканей человека, животных и микроорганизмов.

Недавно было установлено, что кремний содержится в коже, хрящах, связках млекопитающих и входит в состав мукополисахаридов, где он прочно связан эфирными связями, возникающими при взаимодействии ортокремниевой кислоты с гидроксильными группами углеводов: $R_1-O-Si(OH)_2-O-Si(OH)_2-O-R_2$. В отличие от углерода, в составе биомолекул кремний связан только с атомами кислорода, так как энергия связи Si-O существенно выше, чем энергии связей Si-H, Si-C и Si-S. Недостаток кремния приводит к нарушению структуры костей и соединительной ткани. С нарушениями обмена кремния связывают возникновение гипертонии¹⁰, ревматизма¹¹, язвы, малокровия.

Без соединений кремния теряют эластичность: соединительная ткань сухожилий, стенки сосудов и ЖКТ, хрящи, клапаны сердечно-сосудистой системы. Велика роль кремния в процессах усвоения других элементов, таких, как Ca, P, Mg, S, K, Al, Na и др.

Следует отметить, что при переломах костей содержание в них Si возрастает в 50 раз. После срастания тканей кости нормальное содержание кремния восстанавливается.

Кремний усиливает антиоксидантные свойства витаминов A, E, C. Может образовывать устойчивые соединения с токсичными металлами (Pb), которые затем выводятся из организма. Антагонистом кремния является алюминий.

Интересный факт

На Руси специально выкладывали дно колодца кремнием для получения чистой и обеззараженной воды, свободной от микробов. Вода, «активированная» кремнием, становится более вкусной и может долгое время существовать без изменения своего состава. В такой воде жизнь вирусов, болезнетворных микробов и гнилостной микрофлоры просто невозможна. Кремний прекрасно адсорбирует такие опасные для человека вещества, как соли тяжёлых металлов, пестициды, и др.

Заболевания, связанные с нарушением обмена, дефицитом и избытком кремния

При нарушении обмена кремния наблюдаются разнообразные тяжелые заболевания, среди которых туберкулез, катаракта, энцефалит, дерматиты, гепатиты, проказа¹². При атеросклерозе в стенках сосудов наблюдается пониженное содержание кремния. Введение данного микроэлемента предотвращает формирование атеросклеротических бляшек. В связи с гибелью волосяных фолликулов наблюдается аллопеция (облысение).



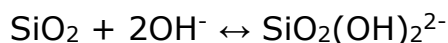
Дефицит кремния приводит к сахарному диабету, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, расстройствам координации движений, воспалительным заболеваниям ЖКТ.

При избытке этого микроэлемента развивается мочекаменная болезнь и силикоз (затрудненное дыхание).

В медицинской практике используются карборунд SiC (шлифовка пломб и зубных протезов), SiO₂ (изготовление пломб), а также некоторые кремнийорганические соединения (в качестве лекарственных средств).

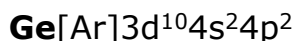
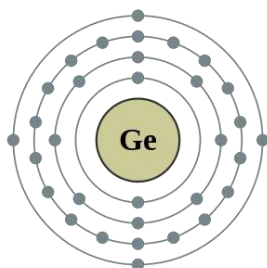
Токсичность соединений кремния

Соединения кремния относительно *нетоксичны*. Но очень опасно вдыхание высокодисперсных частиц силикатов и диоксида кремния, образующихся, например, при взрывных работах, при долблении пород в шахтах, при работе пескоструйных аппаратов, в производстве силикатных материалов. Природный диоксид кремния плохо растворим в воде, в организм человека он попадает не столько через пищеварительный тракт, сколько воздушным путем через легкие в виде пылеобразных частиц SiO₂. При вдыхании пыли, содержащей SiO₂, возникает заболевание легких – силикоз. Механизм развития силикоза во многом не ясен. Очевидно, при взаимодействии SiO₂ с биосредой происходит перевод кремния в другие формы, такие, как кремниевые кислоты и кремнийорганические соединения. Например, при pH=7.8 протекает реакция:



Предполагается, что при длительном контакте силикатных песчинок с биологическими жидкостями образуется гелеобразная поликремниевая кислота, отложение которой в клетках ведет к их гибели. Химический механизм токсичности кремния обусловлен взаимодействием мембран клеток с коллоидным раствором H₂SiO₃, который является сильным гемолитическим агентом¹³.

Биохимия соединений германия



Этот микроэлемент содержится во всех тканях и органах организма. Наибольшее количество германия содержится в крови, костном мозге, желудке, селезенке и в тонком кишечнике.

Поступление в организм (сут): 0.5-1.5 мг

Источники: чеснок, рыба, отруби, бобы,

Содержание в организме: -

Электронная конфигурация валентной оболочки германия $4s^24p^2$. В соединениях проявляет степень окисления +2 и +4. Катионные формы нестабильны, более устойчивы анионные формы – германаты, в которых германий имеет степень окисления +4. Координационное число Ge(IV) в соединениях может быть равным 4 и 6.

С органическими хелатагентами германий (IV) образует октаэдрические комплексы. С гидроксильными и сульфгидрильными лигандами взаимодействует слабо.

Соединения германия(II), будучи сильными восстановителями, легко окисляются до соединений германия(IV).

Оксиды германия: GeO , GeO_2 и соответствующие им гидроксиды имеют амфотерный характер, причем GeO и $\text{Ge}(\text{OH})_2$ – основные, а GeO_2 и $\text{Ge}(\text{OH})_4$ – кислотные. При изменении pH среды возможно смещение равновесий диссоциации соответствующих гидроксидов:



$\xrightarrow{\text{Уменьшение pH}}$

В физиологических условиях германий находится, главным образом, в форме GeO_2 и его гидратированных производных – $x\text{GeO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$.

Пищевыми источниками германия служат чеснок (750 мкг Ge на 1 г сухой массы зубков чеснока), а также рыба, отруби, бобы, молоко.

В сутки в организм человека поступает до 0.5-1.5 мг германия в форме оксида GeO_2 и германатов щелочных металлов. Соединения германия переносятся кровью и равномерно распределяются по всем органам и тканям. В крови происходит распределение германия между эритроцитами (~40 %) и плазмой (~60 %). Соединения германия довольно быстро выводятся из организма, в основном, с мочой.

Биологические функции германия

Считается, что соединения германия играют довольно значительную роль в жизнедеятельности водорослей и других растений, а также, возможно, и животных, включая человека. Германий приписывают широкий спектр биологического действия:

- оказывает антигипоксическое действие – обеспечивает перенос кислорода к тканям организма;
- стимулирует иммунитет, подавляя процессы размножения микробных клеток, активируя макрофаги¹⁴ и специфические клетки иммунитета;
- имеет противогрибковые, противовирусные и антибактериальные свойства (стимулирует продуцирование интерферона¹⁵ для защиты от чужеродных микроорганизмов);
- является мощным антиоксидантом – блокатором свободных радикалов в организме;
- проявляет антиопухолевую активность. Задерживает развитие злокачественных новообразований и препятствует появлению метастазов (нейтрализует отрицательно заряженные частицы опухоли, тем самым подавляя ее развитие);
- регулирует все клапанные системы пищеварения, перистальтики и венозной системы;
- уменьшает проявления болевого синдрома.

Опыты на лабораторных животных позволили установить, что германий продлевает их жизнь на 25-30%. Этот элемент может помочь при инфекциях различного происхождения, общем сниженном тонусе организма, при восстановлении после перенесенных заболеваний.

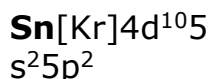
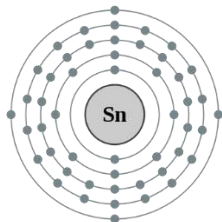
Дефицит германия вызывает остеопороз¹⁶, повышение риска онкологических заболеваний, повреждения костного матрикса. Избыток германия практически не встречается. Возможным симптомом является раздражение кожи и, при высоких дозах, поражения печени и почек.

Растворимые соединения германия малотоксичные.

Применение германия в медицинской практике

В медицинской практике используются сплавы германия с золотом, обладающие высокой твердостью и прочностью, для изготовления прецизионных отливок. С середины 20 века интенсивно проводятся исследования германийорганических соединений, ввиду проявляемой ими высокой биологической активности, а также малой токсичности.

Биохимия соединений олова



Олово - один из немногих тяжелых металлов, токсичных человека допустимых пределах.

Поступление в организм (сут): 2-10 мг

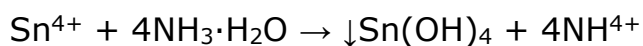
Источники: жирная рыба, свекла, картофель

Содержание в организме: 17 мг

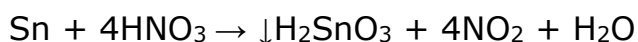
Электронная конфигурация валентной оболочки 5s²5p². В соединениях олово проявляет степень окисления +2 и +4. Оксиды и гидроксиды олова являются амфотерными, они труднорастворимы в воде. В физиологических условиях олово может существовать в форме катионов Sn²⁺, гидроксидов Sn(OH)₂ и xSnO₂·yH₂O.

Олово образует значительное число оловоорганических соединений, в которых есть как минимум одна связь Sn-C: тетраалкильные соединения R₄Sn, алкилгалогенводороды R₃SnГ, R₂SnГ₂, RSnГ₃, гидроксиды R₃SnOH и многие другие кислородсодержащие вещества, сульфиды R₂SnS и т.д.

SnO и Sn(OH)₂ – вещества у которых преобладают основные свойства, а гидроксиды олова (IV) xSnO₂·yH₂O – вещества переменного состава. Среди гидроксидов олова выделяют β –оловянную кислоту, образующую гелеобразные осадки:



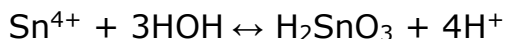
и α –оловянную кислоту, являющуюся кристаллическим веществом:



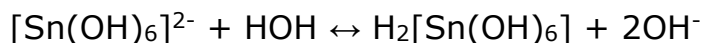
Соли Sn²⁺ и особенно Sn⁴⁺ в водных средах гидролизуются с образованием полиядерных гидроксокомплексов, к примеру:



или гидроксидов олова (IV):



Что касается гидроксостаннитов [Sn(OH)₄]²⁻ и гидроксостаннатов [Sn(OH)₆]²⁻, то в средах близких к нейтральной, протекает практически полный их гидролиз:



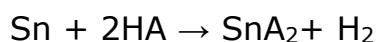
В организме взрослого человека содержится около 17 мг олова. Он относится к примесным микроэлементам. Олово содержится в жирной рыбе (до 130 мкг/г), семенах подсолнечника, свекле и картофеле.

Суточная потребность составляет 2-10 мг. В течение суток в организм взрослого человека попадает до 15 мг олова; 3–10% от этого количества всасывается в желудочно-кишечном тракте. В тканях олово присутствует в концентрациях от 0.5 до 4.0 мкг/г. На кости приходится 0.8 мкг/г олова, на почки, сердце и тонкий кишечник – 0.1 мкг/г.

Сведения о биологической роли противоречивы. Известно, что олово входит в состав желудочного фермента гастриина, влияет на активность флавиновых ферментов и ускоряет процессы роста (для животных).

Токсическое действие олова

Один из путей попадания олова в организм человека – с кислыми продуктами, консервированными в жестяных банках, покрытых слоем олова. Органические кислоты, уксусная, лимонная и винная, взаимодействуя с оловом, образуют токсичные растворимые соли:



Данный процесс может приводить к желудочно-кишечным расстройствам. В кишечнике в результате гидролиза образуются труднорастворимые неорганические соединения олова, что препятствует его активному всасыванию в кровь.

Другой способ поступления олова в организм заключается во вдыхании мелкодисперсных аэрозолей, которые являются источниками соединений олова. В легких олово задерживается надолго, но поступление его в кровяное русло данным путем происходит очень медленно.

У млекопитающих (в том числе и человека) олово, главным образом, выводится с мочой, в меньшей степени - желчным и кишечным путем.

Следует отметить, что причины токсичности и механизмы токсического действия соединений олова изучены в недостаточной степени, тем не менее, достоверно доказано, что ионы Sn^{2+} оказывают ингибирующее действие на ряд SH-содержащих ферментов. Ион Sn^{2+} как мягкая кислота Льюиса довольно прочно связывается с мягким основанием – SH-группой, вследствие чего возможно образование устойчивых соединений Sn^{2+} с субстратами, содержащими тиольные группы.

Другой механизм токсического действия олова заключается в ингибировании ферментов, принимающих участие в биосинтезе гема, в том числе δ-аминолевулинатдегидратазы (АЛКД). Поэтому один из главных симптомов отравления оловом - анемия. Её появлению способствует снижение воспроизводства эритроцитов и, как следствие, уменьшение их количества в крови и понижение уровня гемоглобина.

Зависимости "концентрации Sn(II) – активности ферментов" показывают, что ингибирующий эффект ионов Sn^{2+} начинает проявляться только с концентрации 2.5 мкмоль/л.

Установлено, что олово в малых количествах стимулирует рост организмов крыс, это позволяет предположить его необходимость и для человека.

Дефицит олова исследовался только на животных. Наблюдалось замедление роста и прироста, нарушения минерального состава внутренних органов и ухудшение слуха. Избыток олова опасен и приводит к головным болям, расстройствам слуха, зрения, раздражению кожи, снижению аппетита и воспалительным процессам в ЖКТ.



Применение в медицинской практике

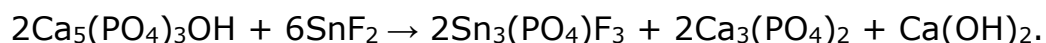
В медицинской практике находят применение пломбировочные и другие материалы, содержащие олово. Например, металлическое олово используется как компонент серебряной амальгамы для изготовления пломб.

Применение фторида олова, как средства против кариеса зубов, основано на превращении гидроксилапатита в $\text{Sn}_2\text{PO}_4(\text{OH})$ (образуется при низкой концентрации SnF_2) или $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)\text{F}_3$ (образуется при высокой концентрации SnF_2):

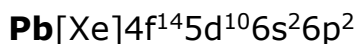
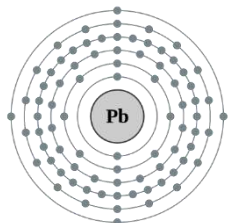


Интересный факт

Существуют такие аллотропные модификации олова, как белое и серое. Чем ниже температура окружающей среды, тем быстрее происходит превращение белого олова в порошкообразное серое. При температуре -39°C скорость данного процесса максимальна. Причём при соприкосновении серого и белого олова происходит «заражение» последнего. Совокупность этих явлений получила название «оловянной чумы». «Оловянная чума» является причиной катастрофы, произошедшей в 1912 г. с экспедицией Роберта Скотта, направлявшейся к Южному полюсу. Она лишилась топлива из-за того, что оно вытекло из запаянных оловом баков, поражённых «оловянной чумой».



Биохимия соединений свинца



В настоящее время биологическая роль свинца исследована очень мало.	Поступление в организм (сут): 10-20 мкг Источники: вишня, орехи, желатин Содержание в организме: 2 мкг
---	--

Свинец – амфотерный элемент. Электронная конфигурация валентной оболочки $6s^26p^2$. В соединениях свинец может проявлять степень окисления +2 (более устойчивая) и +4. В физиологических условиях преобладают формы гидратированного иона Pb^{2+} при $\text{pH} < 6.0$ (в желудке) и при $\text{pH} > 6.0$ – гидратированного гидроксида $\text{Pb}(\text{OH})_2$ (продукт гидролиза). Неорганические соли, особенно фосфаты, плохо растворимы в воде, а при растворении гидролизуются. Ионы Pb^{2+} образуют весьма прочные соединения с серой, что вызывает блокирование SH-содержащих ферментов. Вещьма стабильны соединения Pb^{2+} с нуклеотидами. Более жесткие основания – аминокруппы слабо связываются со свинцом. Указанные свойства лежат в основе токсического действия свинца.

Содержание свинца в организме взрослого человека составляет около 2 мг. Существуют многочисленные доказательства постепенного накопления свинца в растениях и тканях животных и человека в результате повседневного загрязнения окружающей среды. С пищей, водой, атмосферным воздухом человек ежедневно поглощает до 100 мкг свинца. Свинец депонируется в основном в скелете (до 90%) в форме труднорастворимого фосфата $\text{Pb}_3(\text{PO}_4)_2$.

Пищевыми источниками служат растительная пища (особенно корень имбиря, вишни, груши, черешни и т.д.), орехи, семена кунжута, свежая и мороженая рыба, желатин. Суточная потребность свинца составляет 10-15 мкг. В организм человека свинец, в основном, попадает через пищеварительный тракт. Однако соединения свинца могут попадать в организм человека и со вдыхаемым воздухом.

В настоящее время биологическая роль свинца исследована очень мало. Однако имеются данные о том, что он является жизненно необходимым, поскольку влияет на синтез белка, энергетический баланс клетки и ее генетический аппарат, участвует в обменных процессах костной ткани. На примере крыс было доказано, что этот металл жизненно необходим для животных организмов, поэтому на сегодня свинец относят к вероятно эссенциальным (биогенным) элементам.

Токсическое действие свинца

Свинец и его соединения, особенно органические, весьма токсичны. Многие факторы говорят в пользу денатурационного механизма действия ионов свинца. Среди катионов, образуемых ns^2np^2 -элементами, ионы Pb^{2+} можно выделить как самые сильные комплексообразователи. Они формируют очень прочные комплексы с участием различных биолигандов, таких как аминокислоты, пептиды и белки, содержащие сульфгидрильные группы, а также с биополимерами, содержащими карбоксилатные и фосфатные группы (в качестве примера можно привести фосфолипиды), с нуклеозидами особенно цитидином; при этом происходит денатурация биополимеров. В результате связывания ангидридов со свинцом подавляется синтез белков и активность ферментов, например, АТФазы.

Очень опасными являются аэрозоли, образующиеся при испарении расплавленного свинца. При вдыхании паров свинца скорость его всасывания в кровь зависит от различных факторов. Большую роль играют форма соединений и размеры частиц, оседающих в легких. Соединения, которые не всосались в кровь, транспортируются из легких с помощью мерцательного эпителия в ЖКТ. В солянокислой среде желудка растворяются даже труднорастворимые соединения свинца такие, как сульфат, карбонат. Происходит образование хлоридных комплексов $[PbCl_4]^{2-}$. Тем не менее, в следующих отделах пищеварительной системы наблюдается повышение pH среды и вновь образование труднорастворимых веществ, поэтому из ЖКТ всасывается не более 10% введенного свинца. Повышение абсорбции свинца происходит при дефиците в пище кальция и железа и избытке витамина D.

Свинец, поступивший в кровь, быстро распределяется по органам, а затем происходит его перераспределение. Таким образом, возникают два обменных пула - быстрый (кровь и мягкие ткани) и медленный (костная ткань), где свинец концентрируется в форме труднорастворимого $Pb_3(PO_4)_2$. Свинец является кумулятивным ядом. Ввиду того, что в скелете происходит накопление

Интересный факт

Из истории мы помним ситуацию, связанную со всеобщим падением нравов в Древнем Риме. Как полагают некоторые ученые, причиной морального разложения послужило систематическое употребление свинца. Оно, как известно, снижает интеллект, выводит на первый план животные инстинкты, что и проявилось в случае разнузданных римских оргий. Дело в том, что материалом, из которого был изготовлен водопровод в Древнем Риме, был свинец. Строители-инженеры предпочли этот металл для транспортировки воды для горожан ввиду его долговечности и лёгкости в обработке. Таким образом, неосознанное систематическое употребление свинца в Древнем Риме приняло огромные масштабы. Позднее ситуация повторилась в 1633 году в Русском царстве. В Москве был построен водопровод из свинца. Вода, закачиваемая из реки Неглинной, скапливалась в большом баке, откуда далее поступала в Кремль. И трубы и бак были изготовлены из свинца. К счастью, московский свинцовый водопровод прослужил немногим больше века, а затем был уничтожен пожаром.

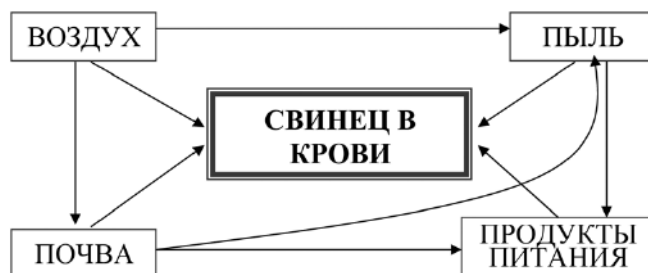
отложений свинца, костная ткань при её деминерализации выступает в качестве постоянного источника интоксикации организма.

У млекопитающих, включая и человека, главный путь выведения свинца реализуется через почки. Данный процесс является двухфазным: быстрая фаза – выведение свинца из крови и мягких тканей (период полувыведения – 20 дней) и медленная фаза – выведение его из костной ткани (период полувыведения – около 20 лет).

Свинец и его соединения являются ядами, которые оказывают мощное влияние на нервную систему, кровеносные сосуды и непосредственно на кровь. Основным симптомом хронического отравления свинцом, как и в случае отравления оловом, является анемия: увеличивается доля незрелых эритроцитов и уменьшается содержание гемоглобина в крови. Это происходит из-за ингибирования свинцом ряда ферментов в костном мозге.

Отравление свинцом вызывает не только аномальные изменения клеток костного мозга, продуцирующих эритроциты, но и эпителиальных клеток ЖКТ, что способствует появлению желудочно-кишечного синдрома.

В настоящее время основной проблемой во многих странах мира является избыточное поступление свинца. Для всех регионов Украины и России свинец является основным антропогенным токсичным элементом из группы тяжелых металлов. Это связано с высоким индустриальным загрязнением и выбросами выхлопных газов автомобильного транспорта, работающего на этилированном бензине. От 5% до 30% населения в разных городах страдают от избытка свинца.



Заболевания, связанные с дефицитом и избытком свинца

При избытке свинца проявляется целый ряд симптомов: повышенная возбудимость, слабость, утомляемость, снижение памяти, головные боли, поражения периферической нервной системы, кариес и др.

Дефицит свинца исследовался на животных. Наблюдалось снижение роста, нарушение метаболизма железа, изменения в действии некоторых ферментов.

Применение в медицинской практике

В медицине используют "свинцовый сахар" $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в качестве вяжущего антисептического средства при гнойничковых заболеваниях кожи. В составе свинцовых пластырей применяется "свинцовый глет" PbO как противовоспалительное средство при фурункулах и карбункулах.

В данных препаратах ионы свинца взаимодействуют с альбуминами цитоплазмы стафилококков, микробов и пораженных тканей, в результате чего образуются гелеобразные альбуминаты. Гелеобразование уничтожает микробы и препятствует их проникновению в клетки организма.

Глоссарий

1. **Катенация** – это способность атомов химического элемента образовывать разветвленные и неразветвленные цепи.
2. **Элементы-органогены** – главные химические элементы, которые составляют основу органических соединений.
3. **Гетеротрофы** – это организмы, не способные самостоятельно синтезировать органические вещества из неорганических путём фотосинтеза или хемосинтеза.
4. **Эрозия** – разрушение горных пород и почв, которое включает в себя отрыв и вынос обломков материала, сопровождающееся их отложением.
5. **Антракоз** – поражение легких, развивающееся в результате вдыхания частиц угольной пыли и характеризующееся развитием легочного фиброза.
6. **Клатраты** — соединения включения. Клатрат формируется путем включения молекулы вещества («гость») в полость кристаллической решётки, образованной молекулой другого типа («хозяин»).
7. **Рубец** – это начальный отдел четырехкамерного желудка жвачного животного.
8. **Протонный насос** — интегральный мембранный белок, обеспечивающий перенос протонов через клеточную мембрану.
9. **Цианоз** — синюшная окраска кожи и слизистых оболочек, причина которой – высокое содержание в крови восстановленного гемоглобина.
10. **Гипертония** – это стойкое повышение артериального давления выше нормы, как правило, выше 140/90 миллиметров ртутного столба.
11. **Ревматизм** — системное воспалительное заболевание соединительной ткани, которое локализовано преимущественно в оболочках сердца.
12. **Проказа** (лепра) – это инфекционное заболевание, поражающее кожные покровы и периферическую нервную систему человека.
13. **Гемолитический агент** — вещество, вызывающее разрушение эритроцитов.
14. **Макрофаги** — клетки в организме животных и человека, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.
15. **Интерфероны** — группа белков, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса.
16. **Остеопороз** — прогрессирующее заболевание скелета, при котором уменьшается плотность костей и увеличивается риск переломов.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Химия элементов в биологических системах: учеб. Пособие / Ю.В. Чистяков; Иван.гос.хим.-технол. ун-т. Иваново, 2004. - 452 с.
2. Ершов, Ю.А., Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Ю.А. Ершов, В.А. Попков, А.С. Берлянд. - М.: Высш. шк., 2003. - 560 с.
3. Угай, Я.А. Общая и неорганическая химия / Я.А. Угай. - М.: Высш. шк., 1997. - 526 с.
4. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического воздействия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. - М.: Медицина, 1989. - 272 с.
5. Чиркин, А.А. Учебное пособие для студентов и магистрантов высших учебных заведений по биологическим и медицинским специальностям / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. - М.: Медицинская литература, 2010. - XVI, 605 с.

Глава 5. Бионеорганическая химия элементов VA группы периодической системы (N, P, As, Sb, Bi)

Общие физико-химические свойства элементов VA подгруппы

Атомы элементов VA-группы периодической системы: азот, фосфор, мышьяк, сурьма, висмут в основном состоянии имеют электронную конфигурацию внешнего уровня ns^2np^3 .

Из табл. 5.1. видно, что с ростом заряда ядра радиусы атомов увеличиваются, а энергия ионизации и электроотрицательность уменьшаются.

Сродство к электрону в отличие от элементов других главных подгрупп при этом увеличивается и имеет намного меньшие значения, чем у соседних по периоду элементов, а у азота оно даже отрицательно. Атомы данной подгруппы в основном состоянии имеют наполовину заверченный внешний p-подуровень; присоединение и отрыв электрона с такой устойчивой конфигурацией энергетически невыгодно.

Атом азота может образовывать лишь три ковалентные связи по обменному механизму и еще одну связь по донорно-акцепторному механизму за счет неподеленной электронной пары. Атомы остальных элементов подгруппы довольно легко переходят в возбужденное состояние с электронной конфигурацией $ns^1np^3nd^1$ и способны в связи с этим проявлять валентность равную трем и пяти. Способность к образованию донорно-акцепторной связи за счет неподеленной электронной пары сильно уменьшается при переходе от азота к фосфору и далее.

Основные степени окисления с более электроотрицательными элементами равные +3 и +5, а с менее электроотрицательными элементами -3.

При переходе от соединений фосфора (V) к соединениям висмута (V) уменьшается их устойчивость, а окислительные свойства усиливаются.

В данной группе биологическая активность и токсичность элементов снижаются в ряду $As > Sb > Bi$. Это связано с образованием труднорастворимых солей антимонила (SbO^+) и висмутила (BiO^+), которые очень слабо усваиваются живыми организмами.

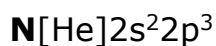
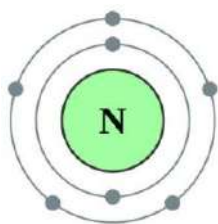
Глава 5

Таблица 5.1. Свойства элементов VA группы

Параметры	Азот (N)	Фосфор (P)	Мышьяк (As)	Сурьма (Sb)	Висмут (Bi)
Электронная конфигурация	$1s^2 2s^2 2p^3$	$[\text{Ne}] 3s^2 3p^3$	$[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10} 4p^3$	$[\text{Kr}] 5s^2 4d^{10} 5p^3$	$[\text{Xe}] 6s^2 5d^{10} 4f^{14} 6p^3$
Энергия связи, ЭЭЭ. кДж/моль	941	480	380	295	192
Среднее содержание элементов %(мас.):					
В земной коре	0.02	0.08	$5 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$4.8 \cdot 10^{-6}$
В почвах	0.1	0.08	$4 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-8}$
В мировом океане	$(1.3 \div 2.7) \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$1.5 \cdot 10^{-7}$	$\sim 3 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-8}$
В растениях	0.3	0.07	$3 \cdot 10^{-5}$	$10^{-5} - 10^{-4}$	$(2 \div 6) \cdot 10^{-5}$
В животных организмах	3.1	0.95	$10^{-6} - 10^{-5}$	$10^{-7} - 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-6}$
В организме человека	3.0	1.1	$\sim 2 \cdot 10^{-5}$	10^{-6}	10^{-6}
Содержание в тканях человека %(мас.):					
В мышечной	7.2	0.3 – 0.85	$(0.9 \div 65) \cdot 10^{-6}$	$(4.2 \div 191) \cdot 10^{-7}$	$3.2 \cdot 10^{-6}$
В костной	4.3	6.7 – 7.1	$(0.8 \div 16) \cdot 10^{-5}$	$(1 \div 60) \cdot 10^{-5}$	$< 2 \cdot 10^{-5}$
В крови, мг/л	200-375.2	345	$(1.7 \div 90) \cdot 10^{-3}$	$3.3 \cdot 10^{-3}$	~ 0.016
Общ. масс. в организме чел.*. г	2100	780	$18 \cdot 10^{-3}$	$\sim 10^{-3}$	$\sim 10^{-3}$
Суточное потребление*, г	7 – 16	0.9 – 1.9	$(4 \div 140) \cdot 10^{-5}$	$(2 \div 1300) \cdot 10^{-6}$	$(5 \div 20) \cdot 10^{-6}$

* – в расчете на человека массой 70 кг.

Биохимия соединений азота



Азот – органоген. Массовая доля в организме человека составляет до 2.5%. Азот является составной частью аминокислот.

Поступление в организм (сут): 7-16 мг

Источники: пищевые белки

Содержание в организме: 2.1 кг

Азот – химический элемент второго периода VA группы периодической системы, атомный номер 7, атомная масса 14.0067. В свободном виде — газ без цвета, запаха и вкуса, плохо растворим в воде. Состоит из двухатомных молекул N_2 , обладающих высокой прочностью. Относится к неметаллам.

Азот в организме человека

В организме человека содержится в среднем 2.1 кг азота, потребление его с пищей зависит от пола и возраста человека, а также от содержания в пище белков и составляет от 7 до 16 г в сутки. Основной источник азота для организмов животных – пищевые белки, которые в процессе переваривания подвергаются гидролизу с образованием аминокислот и низкомолекулярных пептидов (табл. 5.2). Эти продукты переносятся в ткани, где происходит синтез биомолекул.

Азот входит в состав аминокислот, белков, витаминов, гормонов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Наиболее важным для жизнедеятельности свойством азота является способность образовывать пептидные связи и как следствие этого – формировать все многообразие белков. Азот входит в состав различных биологически значимых гетероциклов, в том числе нуклеотидов (рис 5.1.).

Интересный факт

Жидкий азот способен за считанные секунды заморозить всё, что угодно, без образования кристалликов льда. Поэтому медики применяют его в криотерапии для удаления отмерших клеток, а также в криосохранении сперматозоидов, яйцеклеток и образцов тканей.

Глава 5

Таблица 5.2. Содержание незаменимых аминокислот в животных и растительных продуктах питания

Продукт	Белок. %	Аминокислоты (мг на 100 г продукта)								
		Триптофан	Лизин	Метионин	Валин	Треонин	Лейцин	Изолейцин	Фенилаланин	Гистидин
Яйцо куриное	12.7	204	903	424	772	610	1081	597	652	340
Молоко коровье	3.2	50	261	87	191	153	324	189	171	90
Мясо										
Говядина 1-й категории	18.6	210	1589	445	1035	803	1478	782	795	710
Говядина 2-й категории	20.0	228	1672	515	1100	859	1657	862	803	718
Телятина 1-й категории	19.7	245	1683	414	1156	855	1484	998	791	739
Телятина 2-й категории	20.4	260	1755	453	1177	892	1566	1050	828	740
Свинина мясная	14.3	191	1239	342	831	654	1074	708	580	575
Кролики	21.1	327	2199	499	1064	913	1734	864	512	626
Колбаса										
Докторская	12.8	151	945	177	672	529	913	547	508	318
Сосиски молочные	11.4	203	839	111	630	357	757	313	369	302
Рыба										
Треска	16.0	210	1500	500	900	900	1300	1500	800	450
Минтай	15.9	200	1800	600	900	900	1300	1100	700	400
Морской окунь	18.2	170	1700	500	1000	900	1600	1100	700	400
Карп	16.0	180	1900	500	1100	900	1800	800	800	300
Судак	18.4	184	1619	534	975	791	1398	938	681	400
Сельдь атлантическая	19.0	250	1800	350	1000	900	1600	900	700	500
Кальмары	18.0	324	2005	521	500	648	2070	432	216	324



Рис. 5.1. Азота в организме человека

Распределение азота в биосфере

Азот относится к элементам, выделившимся в атмосферу уже на этапе формирования Земли в процессе ударной дегазации. Сейчас выделение азотсодержащих соединений продолжается при извержении вулканов и гейзеров. Поскольку самой устойчивой формой азота является молекулярный газ N_2 , азот изначально аккумулировался в атмосфере и не концентрировался в других оболочках биосферы – в океане в растворенном состоянии или в земной коре. Таким образом, главным источником азота в биосфере являются недра Земли, а основным накопителем его – атмосфера. Поскольку азот не образует труднорастворимых в воде неорганических соединений, в осадочных отложениях Мирового океана он практически не накапливается. В осадки уходит в основном азот, связанный в органическом веществе растительного происхождения^[1] (табл. 5.3.).

Таблица 5.3. Распределение азота в биосфере

Оболочка	Масса*10 ⁻⁹ . т
Земная кора:	
Всего	765000
Из них	
Гранитный континентальной коры	165000
Осадочная порода	600000
Мировой океан	
Всего	~21000
Из них	
Растворенный N ₂	20000
Растворенные ионы (NO ⁻³ , NO ⁻² , NH ⁺⁴)	685
Мертвое органическое вещество (растворенное и взвешенное)	300
В составе фотосинтетиков	0.20
В составе консументов	0.35
Живое вещество суши (растительность)	25
Педосфера (мертвое органическое вещество)	200
Атмосфера (в виде N ₂)	3870000

Круговорот азота в природе

Современная структура глобального круговорота азота очень сложна и состоит из нескольких взаимосвязанных циклов (рис. 5.2).

Большой круг связан с фотохимическими реакциями в тропосфере, куда наряду с N₂ систематически поступают и другие газообразные соединения азота (NH₃, N₂O, NO₂, NO), которые превращаются (взаимодействуя с радикалами OH· и оксидами серы) в нитраты и нитриты, аммиак – в сульфат аммония.

Данные соединения легко вымываются осадками из атмосферы.

В настоящее время ведущую роль в процессе выведения азота из атмосферы играет биогеохимическая деятельность бактерий.

Микробиологические процессы создали предпосылки для появления наземных растений с системой почвенного питания. Далее с появлением наземной растительности завершилось формирование большого круга и началось формирование педосферы¹ – главного регулятора глобального цикла азота.

Производство и использование аммиака и нитратсодержащих удобрений вносит заметный вклад в малый круг, что требует строгого контроля содержания нитратов в почвах во избежание глобальных нарушений круговорота.

Интересный факт

Пищевая добавка E941 — является азотом, используемым в пищевой промышленности как газовая среда для упаковки и хранения.

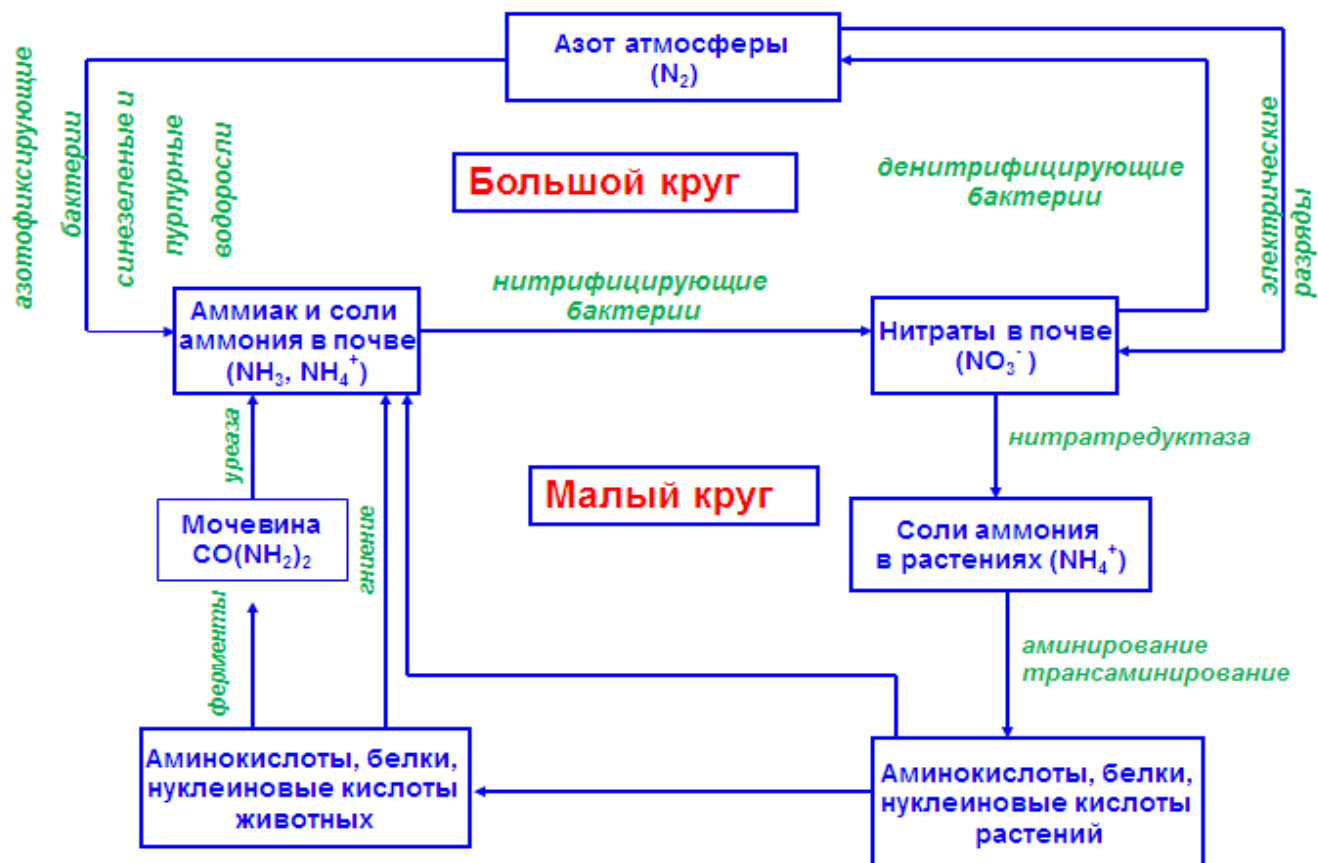


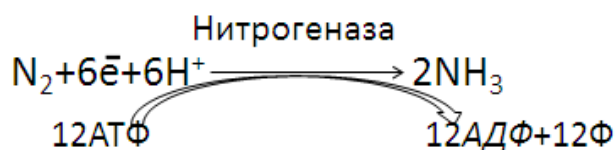
Рис. 5.2. Схема круговорот азота в природе

Фиксация азота в природе

Азот является основным компонентом воздуха. Устойчивость молекул азота делает его нереакционноспособным при обычных условиях. Большинство живых организмов его не усваивает. Но азот является составным элементом многих биологически необходимых веществ, поэтому возникает проблема связывания (фиксации) его из воздуха^[2].

В природе процесс фиксации азота проходит двумя путями.

Первый (основной) из них осуществляется за счет жизнедеятельности азотфиксирующих бактерий, живущих в симбиозе с бобовыми растениями, а также сине-зеленых и пурпурных водорослей. В целом, на Земле, в год, почвенными бактериями фиксируется от 50 до 200 млн. т атмосферного азота. Микроорганизмы превращают молекулярный азот в аммиак и ионы аммония под действием фермента нитрогеназы, использующего энергию гидролиза АТФ.



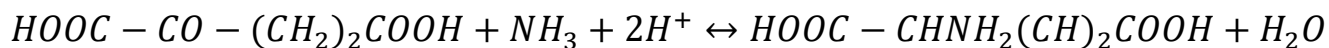
Источники энергии в форме высокоэнергетических связей АТФ различны у разных микроорганизмов. У анаэробных бактерий – это процесс брожения с образованием пирувата и последующим его превращением в ацетилфосфат.

У аэробных организмов источником АТФ и электронов является процесс дыхания, а у фотосинтезирующих азотфиксирующих бактерий – процесс фотосинтеза.

Необходимо отметить, что процесс фиксации азота клубеньковыми бактериями стимулируется кобальтом. Нитрогеназа катализирует также восстановление N_2O до N_2 и воды, азидов – до NH_3 и водорода, ионов H^+ – до молекулярного водорода. Водород при участии фермента гидрогеназы окисляется, давая энергию для синтеза АТФ. Перенос электронов от их источника к нитрогеназе происходит при участии негеминовых железопротеинов – ферредоксинов.

Аммиак, получившийся в результате фиксации азота, используется затем клубеньковыми бактериями для синтеза азотсодержащих органических соединений, прежде всего аминокислот.

На первом этапе – это синтез глутаминовой кислоты.



α -Кетоглутаровая кислота

Глутаминовая кислота

Глутаминовая кислота дает начало ряду других аминокислот.

В результате жизнедеятельности нитрифицирующих бактерий (*Nitrosomonas*, *Nitrobacter*) под действием кислорода образующийся аммиак окисляется до нитритов, а нитриты до нитратов. Данная реакция идет с участием фермента нитрогенаксоксидазы.

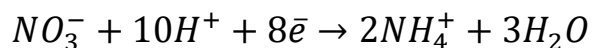
Нитрогенаксоксидаза



(Гидроксиламиноксидоредуктаза)

Получившиеся нитраты легко усваиваются корнями растений из почвы.

Нитратредуктаза



После гибели и разложения растительных и животных организмов, а также продуктов их жизнедеятельности, образуются аммиак и соли аммония. Процесс разложения в почве белков, аминокислот, мочевины и других органических азотсодержащих соединений осуществляется микроорганизмами – аммонификаторами, имеющими очень активные ферменты, в том числе протеолитические, которые гидролизуют белки растительных и животных остатков до свободных аминокислот, а затем подвергаются ферментативному дезаминированию одним из следующих путей:

$$\text{HRC}(\text{NH}_2)\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{HCR}(\text{O})\text{COOH} + \text{NH}_3$$

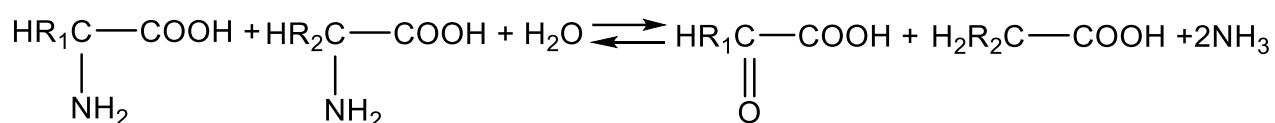
Гидроксикислота

$$\begin{array}{c} \text{HRC}-\text{COOH} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{HCR}-\text{COOH} + \text{NH}_3 \\ | \qquad \qquad \qquad || \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \text{O} \end{array}$$

Кетокислота

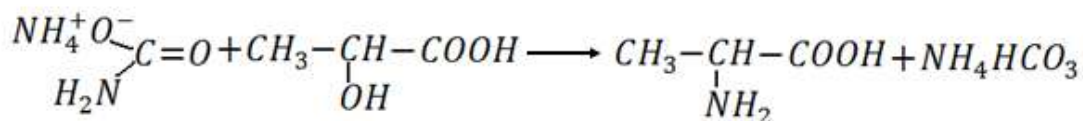
$$\text{HRC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{COOH}} + \text{H}^+ \xrightarrow{+2\text{e}} \text{H}_2\text{RC}-\text{COOH} + \text{NH}_3$$

Сопряженное окислительно-восстановительное (в анаэробных условиях):



При анаэробных условиях в почве может происходить также декарбоксилирование аминокислот, образующиеся при этом амины разлагаются бактериями до CO_2 , H_2O , NH_3 .

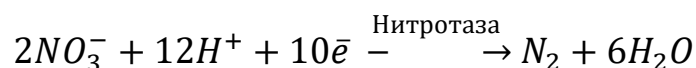
Попадая в почву с продуктами жизнедеятельности животных, мочевины аммонифицируются уробактериями.



Образовавшаяся соль далее взаимодействует с какой-либо гидроксикислотой (продуктом жизнедеятельности бактерий), например молочной.

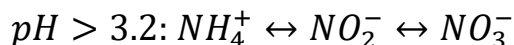
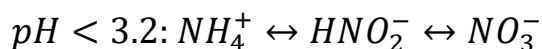
Получающиеся в приведенных реакциях аммиак и ионы аммония или поглощаются корневой системой растений, или окисляются до нитритов и нитратов нитрифицирующими бактериями.

Нитраты, содержащиеся в почве, восстанавливаются денитрифицирующими анаэробными бактериями под действием фермента нитротазы до молекулярного азота, возвращающегося в атмосферу.



Неорганические соединения азота – аммиак и соли аммония, гдиразин и соли с катионами гадризония, гидроксиламин и соли гидроксиламмония, азотистоводородная кислота, оксиды (I, II, III, IV, V), азотистая кислота и ее соли, соли азотной кислоты – проявляют в отношении организмов животных токсические свойства.

В крови при pH 7.4 гидрат аммиака ($NH_3 \cdot H_2O$) на 98.6% будет находиться в виде ионов аммония, для которого $p_{KA}(NH_4^+) = 9.25$. Нормальная концентрация аммиака в крови человека 200-375.2 мг/л.



Ионы аммония, несмотря на большой избыток их в крови, не проникают через клеточные мембраны, молекулы аммиака, напротив, делают это очень легко и могут воздействовать на организм (клетки мозга). Под действием избытка аммиака замедляется реакция дезаминирования глутаминовой кислоты с образованием 2-оксо-глутарата и как следствие – реакции цикла Кребса, окисления глюкозы и синтеза АТФ, которые обеспечивают мозг энергией. Кроме этого, попадая в нервные ткани, аммиак вступает в реакции комплексообразования, составляя конкуренцию катионам биометаллов и нарушая металлолигандный гомеостаз в этих тканях.

Выведение аммиака из организмов животных

В организмах животных, в результате эволюции, сложились различные способы выведения аммиака.

У костистых рыб выведение осуществляется через жабры, куда аминный азот транспортируется в виде глутамина. В жабрах под действием фермента глутаминазы происходит его гидролиз с образованием глутаминовой кислоты и аммиака, который, проникая через клеточные мембраны жабр, уносится потоком воды (аммониегелический способ).

В организмах птиц и пресмыкающихся аммиак переводится в мочевую кислоту (2.6.8-триоксипурин), которая выводится в виде кристаллов в составе помета (гуано) – урикотелический способ.

У млекопитающих выведение аммиака из организма происходит в основном через почки в форме мочевины, которая синтезируется в печени. Синтез совершается в форме цикла (орнитиновый цикл) (уреотелический способ). Из выделяемого человеком с мочой количества азота в норме на долю мочевины приходится 85%, креатина 5%, солей аммония – 3–6%, мочевой кислоты – 1%, других форм – 3–6%.

Механизмы обезвреживания аммиака

Механизмы обезвреживания аммиака у млекопитающих условно подразделяют на местные (временные) и общие (конечное обезвреживание).

Местное обезвреживание аммиака осуществляется в тканях, где он образуется, тремя основными путями:

- связыванием аммиака со свободными кислыми аминокислотами (глутаминовой, аспарагиновой) с образованием соответствующих амидов – основных аминокислот (глутамина, аспарагина) при участии фермента глутаминсинтазы;

- связыванием аммиака с остатками аминокислот в составе белков;

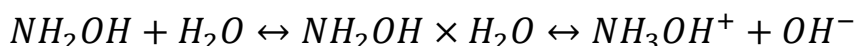
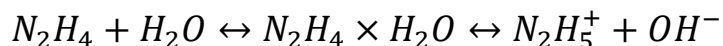
-восстановительным аминированием – кетоглутарата с образованием глутамата, который в дальнейшем может быть трансаминирован с пируватом в аланин (характерно для мышечной ткани).

Соединения, получающиеся при обезвреживании аммиака этими способами, являются резервными, а также транспортными формами аммиака. Глутамин служит донором амидной группы при биосинтезах триптофана, пуриновых оснований, глюкозамина, карбамоилфосфата и других соединений.

В почках происходит конечное обезвреживание аммиака, поступающего туда в составе глутамина, с помощью фермента глутаминазы.

Аммиак удаляется с мочой в виде ионов аммония в составе солей – фосфатов: оксалата, уралата и др.

Другие водородные соединения азота – гидразин и гидроксилламин также имеют в молекулах неподелённые электронные пары у атомов азота, поэтому подобно аммиаку очень хорошо растворяются в воде, создавая щелочную среду.

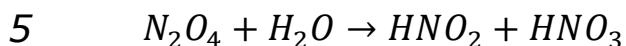
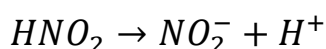
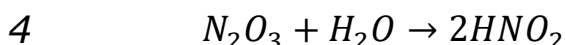
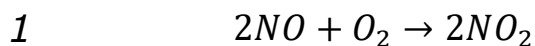


В кислой среде они образуют соли гидразония и гидроксилламмония, которые являются лигандами, способными прочно связывать в комплексы многие катионы биометаллов. По этой причине гидразин, гидроксилламин и их производные относятся к сильно ядовитым веществам. В газообразном состоянии и в виде растворов они раздражают слизистые оболочки, кожу, вызывая экземы² и нагноения; при попадании в кровь переводят гемоглобин в метгемоглобин³, поражают ЦНС⁴ и печень.

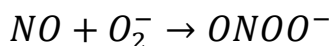
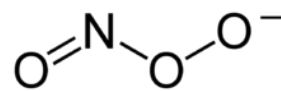
Оксид азота (II), NO

NO – несолеобразующий оксид; малорастворим в воде и с ней химически не взаимодействует.

В водных растворах, в присутствии кислорода, NO превращается преимущественно в ион NO_2^- . Так как реакции 3 и 4 протекают существенно быстрее, чем 5, количество образующихся нитрат-ионов незначительно.



Одной из наиболее важных для живых организмов является реакция NO с супероксид-радикалом, в результате которой образуется анион пероксонитрит, являющийся сильным окислителем, окисляющим липиды до пероксидных соединений и способным, кроме того, нитрозировать белки и нуклеиновые кислоты.



Образует большое число комплексных соединений, в том числе с катионом Fe^{2+} гемоглобина. Является токсичным. Оксид азота (II) негативно действует на ЦНС.

Установлено, что NO синтезируется в организме человека как вещество, необходимое для жизнедеятельности. Это очень токсичное вещество, образованное свободными радикалами, оказывает ключевое воздействие на разнообразные физиологические и патофизиологические процессы.

Ему отводят роль одного из важнейших иммунотропных медиаторов. Установлено, что он выполняет большое число самых разнообразных функций. Он участвует:

- в поддержании гемодинамики, нормализации тонуса гладких мышц сосудов и поддержании нормального артериального давления;
- выполнении роли нейротрансмиттера в ЖКТ, мочеполовой системе, активируя цГМФ;
- стимуляции фагоцитоза;
- включении механизмов катаболизма «состарившихся» молекул гемоглобина, цитохромов, каталазы.

Интересный факт

Только в 1844 году, спустя 72 года после открытия, у закиси азота был обнаружен обезболивающий эффект. Это произошло по чистой случайности на «эфирных посиделках». Один из гостей серьезно повредил ногу, но так как был под воздействием закиси азота, даже не моргнул глазом.

Функции: обеспечивает работу иммунной системы (используется для устранения ксенобиотиков), расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и регуляцию кровяного давления, передачу нервных импульсов, регуляцию работы сердца, сексуальное возбуждение, угнетает агрегацию тромбоцитов, координирует взаимодействия тромбоцитов с эндотелиальными клетками. Имеется предположение, что NO играет важную роль и в процессах запоминания и обучения (это единственный интермедиат работы сердечной мышцы).

Большой ряд патологических состояний организма – сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, злокачественные опухоли, заболевания мочеполовой системы, тромбозы, мозговые повреждения при инсультах и многие другие – может быть связан с недостатком NO в организме. Первостепенной задачей является отбор и поиск различных соединений, которые могли бы выполнять в организме роль экзогенных доноров NO (табл. 5.4.)

Таблица 5.4. Краткие сведения об экзогенных донорах NO

Название донора NO	Примеры структуры	Путь генерации NO	
		неферментативный	ферментативный
Гуанидины	$RC(=NH)NH_2$	Окисление	НОС.цитохром P ₄₅₀
Гидроксиламины	NH_2OH	Окисление в присутствии металлов	Каталаза/ H_2O_2
Оксимы	$R_2C=NOH$	Окисление	-
Нитраты	$RONO_2$	Восстановление (тиолы)	Цитохром P ₄₅₀ . глутатион-S-трансфераза, мембранносвязанные ферменты
Нитриты	$RONO$	Гидролиз. траснитрозирование. фотолиз. термолиз	Ферменты цитозоля или микросом, ксантиноксидаза
S-Нитрозотиолы	$RSNO$	Спонтанно (тиолы), фотолиз (ионы металла)	-

При чрезмерном образовании NO возможно истощение внутриклеточных запасов восстановленного железа и таких биологически важных тиоловых соединений, как, например, глутатион и цистеин. Перепроизводство NO организмом сопровождается усиленным образованием супероксид-радикала. Взаимодействуя с супероксид-радикалом, NO образует цитотоксичный пероксонитрит.

Избыток NO приводит к увеличению частоты апоптоза лимфоцитов и макрофагов и как следствие – к развитию вторичных иммунодефицитов⁴.

«Вездесущая» природа NO, способного проникать через любые биомембраны в результате простой диффузии, чрезмерное образование его приводят к возникновению ряда заболеваний, в том числе и тяжелых: снижение артериального давления, церебральная ишемия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, мигрень, псориаз), множественный склероз, диабет и др.

Оксид азота (I), N₂O

Оксид азота (I) является несолеобразующим оксидом. При обычных условиях малоактивен. В воде относительно малорастворим и с ней химически не взаимодействует.

Наименее токсичен из всех оксидов азота. В медицинской практике используется для наркоза.

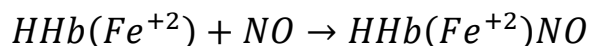
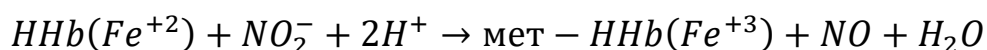
Один из возможных механизмов наркотического действия N₂O основан на гипотезе Л. Полинга основанной на том, что в присутствии подобных веществ (неполярных или малополярных) происходит обратимое расслоение водной среды в биосистемах. Предполагается, что молекулы оксида азота (I), попадая в клетки головного мозга, гидратируются «неструктурированной» водой и создают в своем окружении оболочку из «структурированной» воды. Это приводит к дегидратации мембрановыстилающих белков и уменьшению их

гидрофильности, в результате чего происходит отслоение белков и появление новой границы раздела. При этом нарушается ионная проводимость клеточной мембраны и происходит потеря чувствительности клеток мозга к нервным импульсам от болевых точек. При прекращении вдыхания N_2O его молекулы диффундируют из клеток, состояние внутриклеточной водной среды восстанавливается, исчезает расслоение мембраны и чувствительность восстанавливается.

Оксид азота (III), азотистая кислота, нитриты

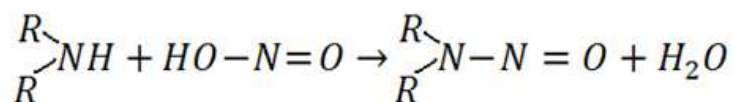
При вдыхании N_2O_3, NO_2, NO на влажной поверхности легких образуются азотистая и азотная кислоты, что приводит к отеку и другим поражениям.

Одним из механизмов токсического действия нитритов является окисление Fe^{2+} гемоглобина с образованием метгемоглобина, который не способен связывать и переносить кислород. При этом получающийся оксид азота (II) образует устойчивый комплекс с гемоглобином – нитрозогемоглобин.



Таким образом, попадая в кровь, нитриты вызывают метгемоглобинемию – острое кислородное голодание тканей вследствие недостатка гемоглобина в крови.

Нитриты, попадающие с пищей в ЖКТ, в кислой среде желудка образуют азотистую кислоту, которая при взаимодействии с вторичными аминами дает сильные канцерогены – нитрозамины.

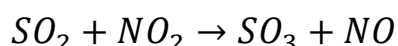


Нитриты и азотистая кислота являются дезаминирующими агентами, способствующими окислению аминогрупп азотистых оснований ДНК. При этом изменяется их структура, способность к образованию водородных связей, т.е. повреждается ДНК. Нитриты усиливают свободнорадикальное окисление в организме.

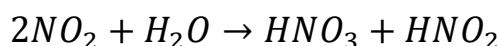
Оксид азота (IV) NO_2

Химические свойства

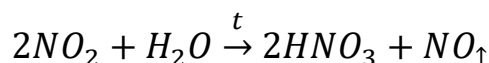
Кислотный оксид, дающий при взаимодействии с водой азотную HNO_3 и азотистую HNO_2 кислоты, NO_2 отличается высокой химической активностью. Он взаимодействует с неметаллами (фосфор, сера и углерод горят в нём). В этих реакциях NO_2 — окислитель. Окисляет SO_2 в SO_3 — на этой реакции основан нитрозный метод получения серной кислоты:



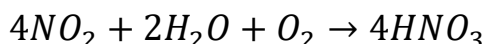
При растворении оксида азота(IV) в воде образуются азотная и азотистая кислоты (реакция диспропорционирования):



Поскольку азотистая кислота неустойчива, при растворении NO_2 в тёплой воде образуются HNO_3 и NO :



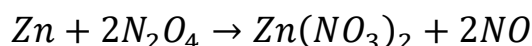
Если растворение проводить в избытке кислорода, образуется только азотная кислота (NO_2 проявляет свойства восстановителя):



При растворении NO_2 в щелочах образуются как нитраты, так и нитриты:



Жидкий NO_2 применяется для получения безводных нитратов:



Физиологическое действие

Оксид азота (IV) высокотоксичен. Попадание в легкие оксидов азота, в том числе NO_2 и N_2O_4 приводит к сложным расстройствам. Даже в небольших концентрациях он раздражает дыхательные пути, а в больших концентрациях вызывает отёк лёгких.

Вредное воздействие

Оксиды азота, улетучивающиеся в атмосферу, представляют серьёзную опасность для экологической ситуации, так как способны вызывать кислотные дожди, а также сами по себе являются токсичными веществами, вызывающими раздражение слизистых оболочек.

Двуокись азота воздействует в основном на дыхательные пути и легкие, а также вызывает изменения состава крови, в частности, уменьшает содержание в крови гемоглобина.

Воздействие на организм человека диоксида азота снижает сопротивляемость к заболеваниям, вызывает кислородное голодание тканей, особенно у детей. Усиливает действие канцерогенных веществ, способствуя возникновению злокачественных новообразований.

Образующаяся в результате взаимодействия диоксида азота с водой азотная кислота является сильным коррозионным агентом.

Оксид азота (V), азотная кислота, нитраты

Действие на организм

Азотная кислота и её пары очень вредны. Пары азотной кислоты вызывают раздражение дыхательных путей, а сама кислота оставляет на коже долгозаживающие язвы. При действии на кожу возникает характерное желтое окрашивание кожи. При нагреве или под действием света кислота разлагается с образованием высокотоксичного диоксида азота NO_2 (газа бурого цвета). ПДК для азотной кислоты в воздухе рабочей зоны 2мг/м^3 .

Соединения азота, применяющиеся в медицинской практике

Название	Применение	Структурная формула
Нашатырный спирт	Для выведения человека из обморочного состояния	
Хлорид аммония, бромид аммония	При алкалозе (увеличении кислотной буферной емкости физиологической системы по сравнению с нормой) в качестве мочегонного средства	
Оксид азота (I) («веселящий газ»)	Ранее применялся для общего наркоза	${}^+\text{N}=\text{N}-\text{O}^-$
Экзогенные доноры NO	Эффективный регулятор систем кровообращения в организме человека на всех его уровнях, от центральной системы до микроциркуляции в кожных тканях ^[3]	

Недостаток азота в организме

Так как азот является составной частью аминокислот, его дефицит может привести к симптомам, похожим на квашиоркор – вид тяжелой дистрофии, возникающей в связи с недостатком белка в рационе. Человек может испытывать следующие симптомы недостатка азота в организме:

- изменение цвета кожи и сыпь;
- диарея;
- уменьшение мышечной массы, неспособность набирать вес и нормально расти;
- усталость и общая слабость;
- отеки и припухлости;
- большой выступающий живот;
- вялость, апатия и раздражительность;
- повышенная восприимчивость к тяжелым инфекциям из-за снижения иммунитета.

При физическом обследовании человека с дефицитом азота может быть выявлено увеличение печени. Дефицит азота может быть обнаружен с помощью различных диагностических процедур, таких как сывороточный креатинин, анализ газов артериальной крови и измерение общего содержания белка в крови. Дефицит азота может привести к необратимым физическим и психическим повреждениям.

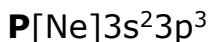
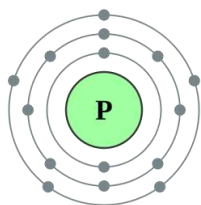
Избыток азота в организме

Можно говорить только об избытке азотсодержащих веществ, а не азота. У людей также встречается избыток белка, например, когда человек долгое время находится на белковой диете. В результате нарушается деятельность почек и печени, симптомами чего обычно бывают отеки, темные круги под глазами, неприятный запах изо рта, мутная моча; возникает отвращение к мясной пище; присутствуют многие признаки отравления (тошнота и рвота, слабость, расстройство умственной деятельности и т.п.).

Интересный факт

Название азот, что значит «лишенный жизни», появилось с легкой руки Антуана Лавуазье в конце XVIII века, когда экспериментально было установлено, что азот не может поддерживать горение и им нельзя дышать. Теперь же мы знаем, что, будучи «безжизненным» по названию, азот чрезвычайно важен для поддержания жизни всех существ. Латинское название азота «нитрогениум» переводится как «селитру рождающий» и напоминает о важнейшем значении этого элемента для промышленности.

Биохимия соединений фосфора



Фосфор входит в состав — фосфолипидов, белков и других соединений (АТФ, ДНК). Содержится в животных тканях.

Поступление в организм (сут): 1 г

Источники: сыр, мясо, рыба, творог, фасоль.

Содержание в организме: 500-700 г

Фосфор ($[Ne]3s^23p^3$) - химический элемент третьего периода VA группы периодической системы; атомный номер 15, атомная масса 30.9738. Это один из распространённых элементов земной коры. В свободном состоянии не встречается из-за высокой химической активности.

Наиболее характерным и устойчивым является состояние с высшей степенью окисления +5.

Все соединения фосфора с более низкой степенью окисления в живых организмах играют роль сильных восстановителей, что в первую очередь определяет их токсические свойства.

-3	-2	0	+1	+3	+5
PH_3	P_2H_4	P_4	H_3PO_2	H_3PO_3	H_3PO_4

Круговорот фосфора в природе

Таблица 5.5. Распределение фосфора в биосфере

Оболочка	Масса* 10^{-9} . т
Земная кора:	
Всего	7007900
В частности	
гранитный слой континентальной коры	5768000
осадочная оболочка	1311000
Мировой океан:	
Всего	120.04
В частности	
растворенные формы	120
в составе фотосинтетиков	0.04
Мировая суша:	
Всего	12
В частности	
биомасса растительности	5
мертвое органическое вещество педосферы	7

Содержание фосфора в земной коре невелико, однако в биосфере он играет исключительно важную роль в связи с тем, что без этого элемента невозможен синтез белков и нуклеиновых кислот. Экзотермическая реакция АТФ с фотосинтезированными углеводами обеспечивает энергией практически все биохимические реакции.

Необходимо отметить, что именно фосфор “лимитирует” массу живого вещества на Земле.

Глобальный цикл фосфора в биосфере образован двумя основными составляющими: континентальным стоком в океан и биологическим круговоротом.

Так как большинство неорганических соединений фосфора трудно растворимо в воде, лишь небольшая часть твердого компонента введена в биологический круговорот, большая же их часть внедряется в осадочную оболочку. Постоянное, хоть и медленное, осаждение соединений фосфора в океане приводит к неуклонному выводу его из глобального цикла^[4]. Мобилизация фосфора из осадочной оболочки в круговорот может произойти лишь при разрушении осадочных пород и перемещении их в результате тектонических процессов в зону выветривания на суше. Однако этот процесс возврата фосфора в глобальный цикл может занимать несколько десятков миллионов лет.

Соединения фосфора (V) в виде фосфатов имеют большое значение в жизнедеятельности животных и растений, играя в ней две ключевые роли:

- в качестве структурных компонентов скелета, клеточных мембран (фосфолипиды), нуклеиновых кислот;
- как высокоэнергетические соединения для аккумуляции и переноса энергии от экзергонических реакций и процессов к эндэргоническим.

Следует также отметить, что одной из основных буферных систем крови является фосфатная.

Фосфор в организме человека

По содержанию в организме человека фосфор является макроэлементом-органогеном. Он присутствует во всех тканях. Около 90% всего фосфора в человеческом организме находится в костной ткани, в форме гидроксиапатита $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Суточное потребление фосфора взрослым мужчиной составляет около 1.2 г; из этого количества примерно 70% всасывается из ЖКТ, причем абсорбция его уменьшается при потреблении пищи с большим содержанием ионов Ca^{2+} . Mg^{2+} . Fe^{3+} . Al^{3+} . Ba^{2+} . Sr^{2+} вследствие образования

Интересный факт

В 1669 году немецкий алхимик Бранд Хенниг в поисках философского камня синтезировал золото из человеческой мочи. В процессе её выпаривания, дистилляции и прокаливания он получил белый порошок, светящийся в темноте. Хенниг принял его за «первичную материю» золота и назвал «светоносец» (что по-гречески произносится как «фосфор»). Когда дальнейшие манипуляции с этой материей так и не привели к получению драгоценного металла, он начал продавать новое вещество ещё дороже, чем само золото.

труднорастворимых фосфатов. Всасывание фосфора зависит также от pH, наличия в пище жирных кислот и в первую очередь от содержания витамина D, а также синергистов фосфора – калия и марганца; 30% абсорбированного из ЖКТ фосфора расходуется на образование минеральной составляющей костей, 15% выводится из организма (в основном через почки), 40% распределяется в мягких тканях и 15% – во внутриклеточных жидкостях в виде органических и неорганических фосфатов (рис. 5.3.). В крови соотношение этих фосфатов составляет в среднем 9:1. Обмен фосфора в организме тесно связан с обменом кальция, однако эти элементы являются антагонистами: при увеличении в крови содержания кальция уменьшается содержание фосфатов, в первую очередь неорганических.

Источники фосфора для организма человека

Суточная потребность человека в фосфоре 1200 мг.

При недостаточном поступлении фосфора с пищей организм начинает расходовать фосфор костей скелета, в результате кости теряют свою прочность и упругость. Чрезмерное же потребление фосфора вызывает нарушения обмена кальция, и приводит к выводу кальция из костной ткани.

Хорошими источниками фосфора являются: сыр, мясо, рыба, творог, фасоль, овсяная и гречневая крупы, хлеб из муки грубого помола.

Содержание элемента (мг на 100г продукта)				
Сыр плавленый  600	Камбала  400	Брынза  375	Сардина  280	Тунец  280
Скумбрия  280	Осетр  270	Краб  260	Ставрида  250	Кальмар  250
Мойва  240	Минтай  240	Корюшка  240	Креветка  225	Творог  220

Интересный факт

Ортофосфорная кислота (E338); фосфат калия (E340); фосфат кальция (E341); фосфат аммония (E342); фосфат магния (E343). Именно благодаря этим соединениям не слеживаются и не комкаются сыпучие продукты питания: кофе, какао, сухое молоко и сухие сливки, не кристаллизуется сгущенное молоко, обеспечивается мягкая консистенция плавленых сыров, увеличивается срок хранения молочных и мясных продуктов. Ими подкисляются безалкогольные напитки, повышается вес и объем колбас и копченостей.

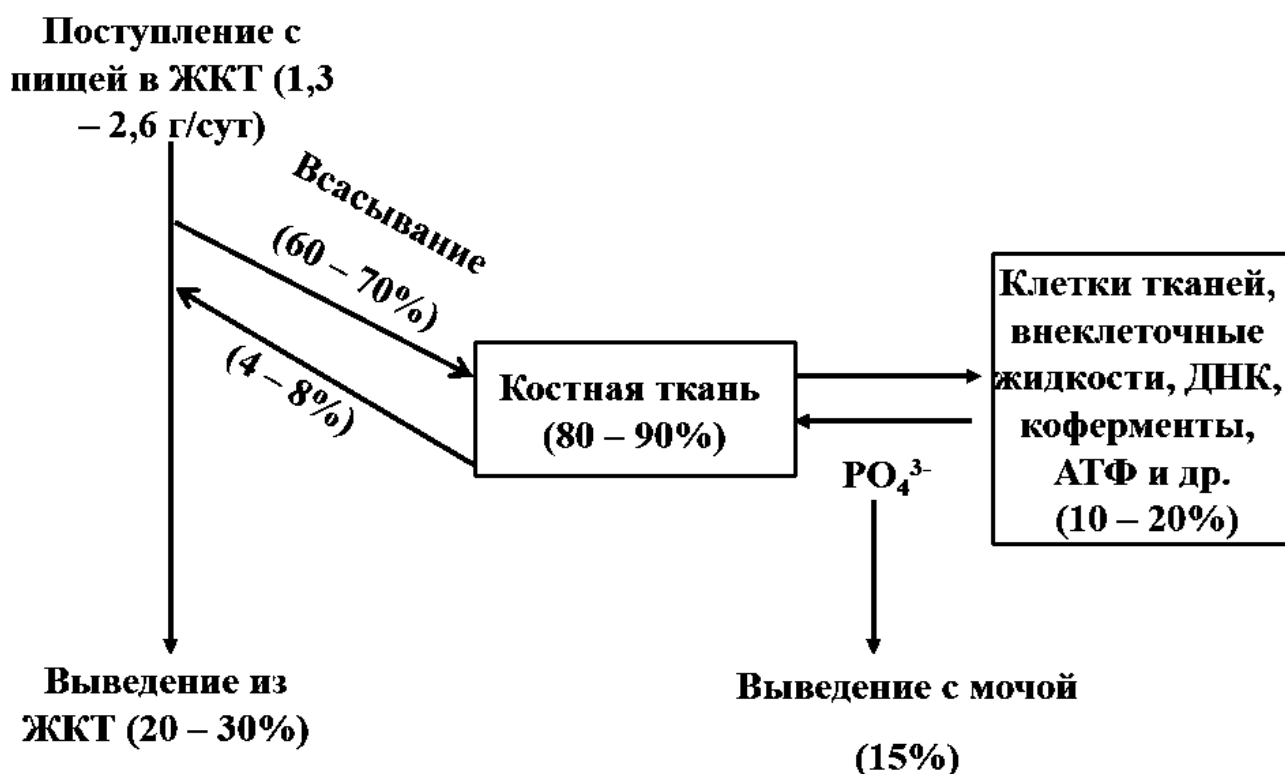


Рис. 5.3. Схема обмена фосфора в организме человека

Недостаток фосфора в организме

С недостатком фосфора в организме человека связаны астеническое состояние, слабость, недомогание, интеллектуальная активность, быстро сменяющаяся нервным истощением (апатия, депрессия); при дефиците фосфора появляются боли в мышцах, происходят дистрофические изменения в миокарде, кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, снижается сопротивляемость к инфекциям и простудным заболеваниям, нарушаются функции печени по синтезу белков.

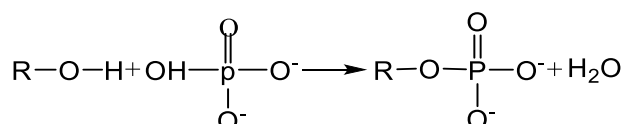
Для восполнения дефицита фосфора кроме диеты, богатой фосфором, применяются фосфорсодержащие препараты: АТФ, рибоксин, фосфоколин, глицерофосфаты.

Интересный факт

Академик Семён Вольфович был в числе первых советских химиков, проводивших опыты с фосфором. Тогда необходимые меры предосторожности ещё не принимались, и газообразный фосфор в ходе работы пропитывал одежду. Когда Вольфович возвращался домой по тёмным улицам, его одежда излучала голубоватое свечение, а из-под ботинок высекались искры. Каждый раз за ним собиралась толпа и принимала учёного за потустороннее существо, что привело к распространению по Москве слухов о «светящемся монахе».

Химические свойства

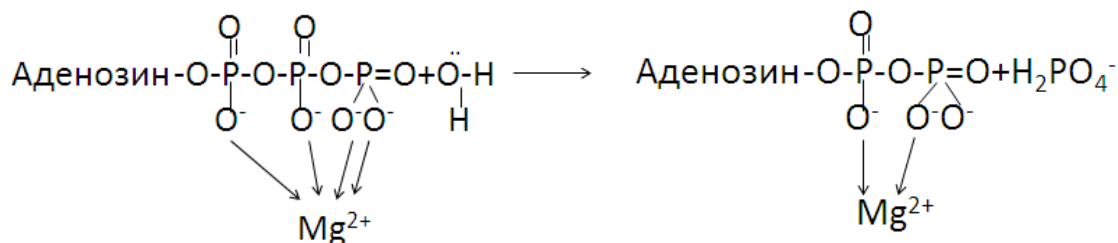
Органические фосфаты (эфиры) получаются в организме в результате реакций ферментативного фосфорилирования различных биосубстратов, которые без этого не могут быть использованы клетками как источники энергии^[5].



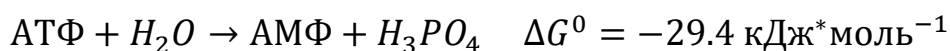
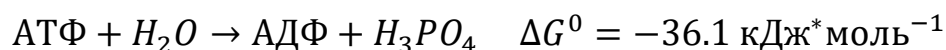
Полная нейтрализация органических полифосфатов происходит в среде близкой к нейтральной. По этой причине фосфатные группы таких полифосфатов, как АТФ и АДФ, в физиологических условиях находятся в почти полностью ионизированном состоянии, т.е. в форме полианионов ATP^{4-} и ADP^{3-} . Также практически полностью ионизированы в условиях организма фосфатные группы нуклеиновых кислот и других органических фосфатов, поскольку такие анионы являются довольно «жесткими» лигандами, они образуют комплексы преимущественно с «жесткими» комплексообразователями. В связи с этим во внутриклеточных жидкостях присутствуют в основном магниевые комплексы АТФ и АДФ, являющиеся активной формой АТФ в ферментативных реакциях фосфорилирования. Нуклеиновые кислоты преимущественно активируются за счет образования лабильных комплексов калия и магния с участием их фосфатных групп.

В органических полифосфатах так называемые ангидридные группы имеют связь $\text{P}-\text{O}-\text{P}$, которая характеризуется большей длиной, чем обычная связь $\text{P}-\text{O}$, и значительным избыточным положительным зарядом на атоме фосфора. Все это делает данную группу удобной для атаки нуклеофилом, например, H_2O при гидролизе.

Данному процессу способствует также то, что полифосфат АТФ связан в комплекс с ионом Mg^{2+} , а атом фосфора имеет вакантные $3d$ -орбитали, необходимые для принятия электронной пары нуклеофила.



Реакции гидролиза АТФ, а также АДФ сопровождаются выделением значительного количества энергии.



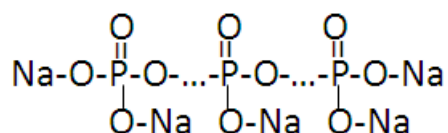
В организме взрослого мужчины содержится около 30 г АТФ, следовательно, для удовлетворения его потребностей в химической энергии в течение суток вся АТФ должна гидролизаться и вновь синтезироваться из АДФ и фосфата десятки тысяч раз. Таким образом, в процессах метаболизма концевые фосфатные группы АТФ непрерывно обмениваются на ортофосфат-ионы внутриклеточной жидкости. Ресинтез АТФ происходит в митохондриях за счет энергии, выделяющейся при биологическом окислении.

Помимо участия в энергетическом обмене в роли аккумулятора и переносчика энергии для обеспечения биосинтеза, нервных импульсов, мышечного сокращения и других процессов жизнедеятельности АТФ является субстратом в синтезе нуклеиновых кислот.

Кроме АТФ и АДФ высокоэнергетические фосфатные связи содержат и некоторые другие органические соединения, а также другие нуклеозидтрифосфаты и нуклеозидифосфаты – аналоги АТФ и АДФ, такие как:

Название	Структура	Энергия фосфатной связи
Фосфоенолпировиноградная кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{O}-\text{фосфат} \end{array}$	(61.9 кДж*моль ⁻¹)
Ацетилфосфат	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C} \\ \\ \text{O}-\text{фосфат} \end{array}$	(32.2 кДж*моль ⁻¹)
1.3-дифосфоглицериновая кислота	$\begin{array}{c} \text{фосфат}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{O}-\text{фосфат} \end{array}$	(49.3 кДж* моль ⁻¹)

Неорганические полифосфаты (у некоторых низших организмов)



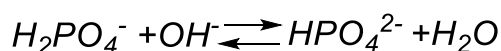
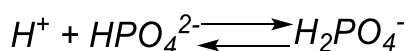
В некоторых низших организмах (дрожжи, плесневелые грибы, ряд водорослей) роль высокоэнергетических соединений выполняют неорганические полифосфаты низкомолекулярные (число атомов фосфора 3-10) и высокомолекулярные (40-70).

Важные функции фосфорной кислоты

Очень важными функциями фосфорной кислоты в живых системах являются ее участие в разложении крахмала, гликогена, декстринов, поли- и дисахаридов с образованием глюкозо-1-фосфата – фосфоролизе (процесс, аналогичный гидролизу) при участии ферментов – фосфорилаз, например в фосфоролизе крахмала и сахарозы, а также в качестве структурного компонента фосфопротеинов, фосфолипидов и других биологически важных веществ.

Важной особенностью ортофосфорной кислоты для живых организмов является ее многоосновность, а точнее возможность образовывать в физиологических условиях дигидрофосфаты $H_2PO_4^-$ ($pK_A^I = 7.21$) и гидрофосфаты HPO_4^{2-} ($pK_A^{II} = 12.38$), совместное существование которых в крови образует гидрофосфатную буферную систему, которая наряду с другими буферными системами поддерживает постоянство pH крови. Эта буферная система действует также в клеточных жидкостях других тканей, например почек. В крови и межклеточных жидкостях ее образуют натриевые, а в клетках – калиевые соли. Донор протона – дигидрофосфат-ион (в физиологических условиях), акцептор – гидрофосфат-ион.

При снижении pH внутриклеточной жидкости (например, при потреблении больших количеств мясной пищи) равновесие в системе смещается вправо. Образующийся при этом избыточный дигидрофосфат выводится почками, что приводит к снижению pH мочи.



При потреблении растительной пищи, приводящей к увеличению содержания оснований в организме, они нейтрализуются дигидрофосфат-ионами.

Избыточный гидрофосфат выводится почками, при этом pH мочи повышается.

В отличие от гидрокарбонатной системы, быстро восстанавливающей нормальное соотношение кислотной и основной форм, гидрофосфатной системе для этого требуется 2-3 сут.

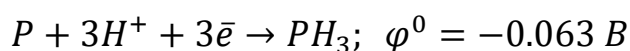
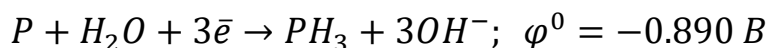
Хотя соединения фосфора (V) не проявляют токсичности, обусловленной окислительно-восстановительными свойствами, однако фосфорные кислоты, а также их ангидриды, галогениды и оксигалогениды фосфора (V) токсичны.

Токсичность кислот обусловлена резким снижением pH биологических жидкостей (ацидоз крови), P_2O_5 , $PHal_5$, $POHal_3$ – чрезвычайно гигроскопичные вещества, при их попадании на кожу и в легкие происходит обезвоживание тканей. Реакции их с водой сопровождаются выделением большого количества теплоты, что вызывает глубокие ожоги, вплоть до некроза костей, их гидролиз приводит к образованию сильно-кислой среды.

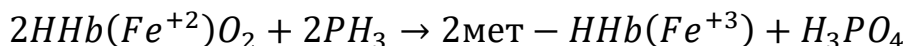
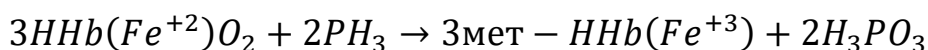
Токсичные соединения фосфора

Соединения фосфора, где он имеет степень окисления ниже +5 (включая и простое вещество в форме белого фосфора), являются высокотоксичными веществами. Это связано с их высокими отрицательными окислительно-восстановительными потенциалами.

Фосфин (PH_3) является аналогом аммиака, однако электронодонорные свойства у него выражены исключительно слабо. Фосфин обладает низкой устойчивостью и довольно сильными восстановительными свойствами как в кислой, так и в щелочной среде.

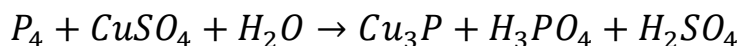


Фосфин является чрезвычайно токсичным ядом гемолитического действия, поражая в первую очередь гемм в гемоглобине, ПДК в воздухе 0.1 мг/м³. При этом возможно взаимодействие его с кислородом с образованием метгемоглобина и продуктов окисления фосфина:

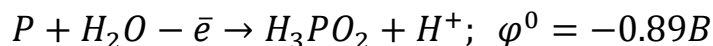
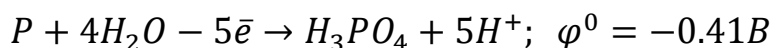
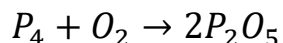


Признаками отравления фосфином: слабость, холодный пот, резкое удушье.

Белый фосфор – наиболее активная из аллотропных модификаций фосфора. Для организма человека и животных является сильным ядом. Летальная доза для человека 0.05 – 0.15 г. в виде паров P_4 – 60 мг. ПДК = 0.03 мг/м³. Продолжительное нахождение в воздухе, содержащем пары белого фосфора, может привести к заболеваниям костных тканей, омертвлению участков челюстей. Легко воспламеняясь, белый фосфор вызывает болезненные, долго незаживающие ожоги. Противоядием служит сильно разбавленный раствор сульфата меди (II). Он обезвреживает фосфор, переводя его в фосфид меди(I):



Токсичность белого фосфора обусловлена его чрезвычайной способностью к окислению как на воздухе, так и в растворах с образованием различных соединений:

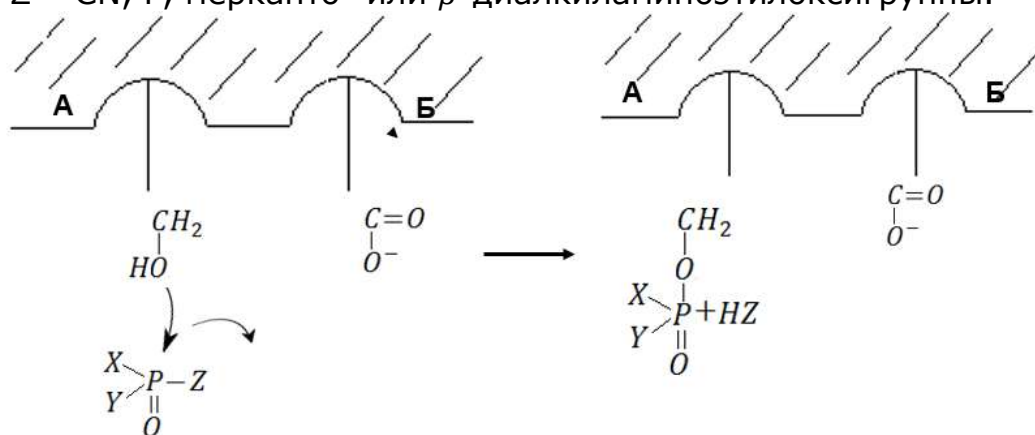


Красный фосфор – более термодинамически стабильная модификация элементарного фосфора. Впервые был получен в 1847 году в Швеции австрийским химиком А. Шрёттером при нагревании белого фосфора при 500°C в атмосфере угарного газа (CO) в запаянной стеклянной ампуле. Ядовитость красного фосфора в несколько тысяч раз меньше, чем у белого.

Фосфорорганические соединения

Фосфорорганические соединения, содержащие лабильную связь C-P, являются сильными нервнопаралитическими ядами⁵ и входят в состав боевых отравляющих веществ.

Это группа веществ – производных кислот фосфора, где X и Y – алкокси – или алкильные группы в сочетании с алкокси– или диалкиламинными группами. а Z – CN, F, меркапто- или β-диалкиламиноэтилоксигруппы.



Они обладают специфическим мышечным, судорожно-паралитическим действием на организм, которое обусловлено ингибированием фермента холинэстеразы⁶, содержащегося в нервных тканях и катализирующего гидролитическое расщепление ацетилхолина – медиатора передачи нервного импульса.

Активный центр холинэстеразы представлен эстеразным участком (А), включающим гидроксигруппу серина, и анионным участком (Б), содержащим ионизированный карбоксил аспарагиновой или глутаминовой кислоты.

Фосфорорганические вещества, взаимодействуют с холинэстеразой, фосфорилируют ее эстеразный участок, в результате чего фермент теряет способность к расщеплению ацетилхолина. Это, по-видимому, и является причиной отравления. К отравляющим веществам такого типа относятся табун, зарин и зоман. Даже при очень малых концентрациях в воздухе они проявляют миотический эффект (сужение зрачка), приводящий к сильному снижению зрения или почти полной его потере. При вдыхании их паров наблюдаются очень сильный загридинный эффект, чувство страха, мышечные судороги, слюнотечение. При больших концентрациях для смертельного поражения достаточно одного вдоха.

Некоторые фосфорорганические соединения используются в медицине как противоглаукомные препараты, механизм действия которых также основан на ингибировании холинэстеразы.

Применение соединений фосфора

Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), динатриевая соль участвуют в различных метаболических процессах в качестве основного аккумулятора и переносчика энергии. Применяется при спазмах сосудов сердца, периферических сосудов, дистрофических изменениях сердечной мышцы, мышечной дистрофии и т.п.

Ортофосфорная кислота и труднорастворимые ортофосфаты алюминия и цинка применяются в стоматологии, в составе фосфат-цементов, в качестве пломбировочного материала.

Соли фосфорноватистой кислоты применяются в составе лекарств, против рахита, золотухи и др.

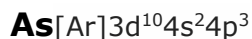
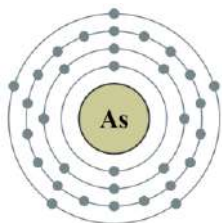
Фосфэстрол, в виде тетранатриевой соли, используют при лечении рака предстательной железы.

Белый фосфор используется при изготовлении фосфорной кислоты H_3PO_4 . Применяется при изготовлении зажигательных и дымовых снарядов, бомб.

Красный фосфор используют в изготовлении минеральных удобрений, спичечном производстве.

Фосфор применяется в производстве сплавов цветных металлов как раскислитель, служит легирующей добавкой. Используется в производстве магнитомягких сплавов, при получении полупроводниковых фосфидов. Соединения фосфора – исходные вещества для производства медикаментов.

Биохимия соединений мышьяка



Мышьяк –
жизненно
необходимый
макроэлемент.
Участвует в
пищеваритель-
ном процессе.

Поступление в организм (сут): 50–
100 мкг

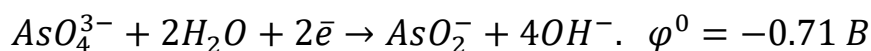
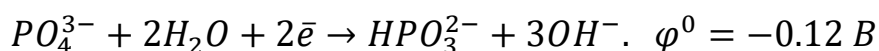
Источники: рыбий жир, морская
рыба, вино

Содержание в организме: 15–20 мг

Мышьяк ([Ar]3d¹⁰4s²4p³) – химический элемент четвертого периода VA подгруппы периодической системы; атомный номер 33, атомная масса 74.9216. Простое вещество представляет собой хрупкий полуметалл стального цвета с зеленоватым оттенком (в серой аллотропной модификации).

Название мышьяка в русском языке связывают с употреблением его соединений для истребления мышей и крыс.

Валентные возможности мышьяка совпадают с фосфором (в основном III и V и намного менее характерная IV за счет донорно-акцепторного взаимодействия), однако, наблюдается существенная разница в устойчивости степеней окисления +3 и +5, связанная с эффектом проникновения 4s-электронов к ядру. Этот эффект приводит к тому, что по сравнению с фосфором у мышьяка возрастает устойчивость промежуточной степени окисления +3 и несколько уменьшается устойчивость соединений со степенью окисления +5.



Таким образом, соединения мышьяка (V), особенно в кислой среде, в отличие от аналогичных соединений фосфора (V) обладают заметно выраженными окислительными свойствами и не являются инертными в отношении окислительно-восстановительных потенциалов.

Аналогично этому снижается и устойчивость низшей степени окисления и наблюдается усиление восстановительных свойств, проявляемых соответствующими соединениями. Все соединения мышьяка способны проявлять в той или иной степени токсические свойства по отношению к живым организмам.

Нахождение в природе

Мышьяк — рассеянный элемент. Содержание в земной коре $1.7 \cdot 10^{-4}\%$ по массе. В морской воде 0.003 мг/л. Это вещество может встречаться в самородном состоянии, имеет вид металлически блестящих серых скорлупок или плотных масс, состоящих из маленьких зернышек. Известно около 200 мышьяксодержащих минералов. В небольших концентрациях часто содержится в свинцовых, медных и серебряных рудах. Довольно часто встречаются два природных соединения мышьяка с серой: оранжево-красный прозрачный реальгар AsS и лимонно-жёлтый аурипигмент As_2S_3 . Минерал, имеющий промышленное значение — арсенопирит (мышьяковый колчедан) $FeAsS$ или $FeS_2 \cdot FeAs_2$ (46% As), также добывают мышьяковистый колчедан — лёллинит ($FeAs_2$) (72.8% As), скородит $FeAsO_4$ (27-36% As). Большая часть мышьяка добывается попутно при переработке мышьяксодержащих золотых, свинцово-цинковых, медноколчеданных и других руд.

Интересный факт

Сульфидные соединения мышьяка — аурипигмент и реальгар — используются в живописи в качестве красок и в кожевенной отрасли промышленности для удаления волос с кожи.

Мышьяк в организме человека

Соединения мышьяка постоянно присутствуют в живых организмах, однако их биохимическая и физиологическая роль практически не выяснена.

По содержанию в организме человека (около 15-20 мг) мышьяк относят к микроэлементам. Дневная доза потребления колеблется в довольно широких пределах в зависимости от его содержания в продуктах питания и питьевой воде. Оптимальным для человека считается поступление 50-100 мг мышьяка в сутки. Дефицит этого элемента в организме может развиваться при его недостаточном поступлении (1 мкг/день и менее), а порог токсичности равен 20 мг. В производственных условиях соединения мышьяка могут поступать в организм через легкие и пищевод в составе пыли, а также через кожу. Острые отравления мышьяком, обычно происходят при применении медикаментов, мышьяксодержащих препаратов, используемых в сельском хозяйстве, употреблении отравленной пищи и воды.

Абсорбция из ЖКТ и распределение мышьяка в тканях зависят от формы его соединений. Однако в целом он концентрируется в печени, почках, селезенке, легких и больше всего — ногтях и волосах.

Токсические свойства соединений мышьяка, механизмы их действия на живые организмы хорошо изучены в связи с длительным в историческом плане и широким использованием их в практической деятельности человечества.

Мышьяк в форме простого вещества практически не ядовит, но может взаимодействовать при определенных условиях с физиологическими средами, образуя соединения. Так, в коллоидном состоянии при попадании в ЖКТ он может окисляться водой с образованием мышьяковистой кислоты, которая является токсикантом.

Источники мышьяка в организм человека

Он находится во всех продуктах растительного и животного происхождения, за исключением рафинированного сахара. Кроме того, количество мышьяка, которое обычно присутствует в растениях, вполне достаточно для человека.

Самым богатым источником мышьяка в пище можно считать съедобные моллюски, некоторые виды морских рыб.

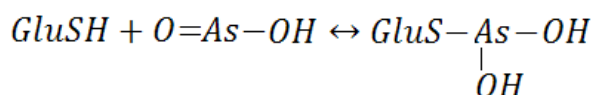
 <p>съедобные моллюски (более 10мг/кг)</p>	 <p>морские рыбы (до 10 мг/кг)</p>	 <p>виноградные вина (до 1 мг/л и более)</p>	 <p>Минеральная вода (менее 10 мкг/л)</p>
---	---	--	--

В организм человека соединения мышьяка поступают с питьевой и минеральной водой, виноградными винами и соками, морепродуктами, медицинскими препаратами, пестицидами и гербицидами. Депонируется мышьяк преимущественно в ретикуло-эндотелиальной системе.

Значительные количества мышьяка содержатся в рыбьем жире и морской рыбе (до 10 мг/кг), винах (до 1 мг/л и более). В питьевой воде содержание мышьяка составляет менее 10 мкг/л, однако в некоторых регионах мира (Индия, Бангладеш, Тайвань, Мексика) содержание этого элемента достигает более 1 мг/л, что является причиной массовых хронических отравлений мышьяком и вызывает так называемую болезнь «черной стопы».

Механизм токсического действия соединений мышьяка (III)

Механизм токсического действия соединений мышьяка (III) объясняется способностью блокировать сульфгидрильные группы различных ферментов и других биологических субстратов, ингибируя тем самым протекание многих реакций, т.е. эти соединения, являются тиоловыми ядами^[6]. Мышьяковистые кислоты и арсениты реагируют с тиоловыми группами белков, цистеина, липоевой кислоты, глутатиона, кофермента А. Одной из функций липоевой кислоты является участие в окислительном декарбоксилировании кетокислот, включающем отщепление от кетокислоты CO_2 , и присоединении остающейся ацильной группы к коферменту А, также содержащему тиоловую группу. Таким образом, атакуя эти мишени, арсенит нарушает цикл трикарбоновых кислот:



Соединения As(III) влияют на митоз, синтез и распаривание ДНК за счет блокирования тиоловых групп ДНК-полимеразы, кроме указанных выше воздействий, установлено ингибирование арсенитами моноаминоксидазы, уреазы, глюкозооксидазы, холиноксидазы, пирвуксидазы, аланинаминотрансферазы, пируватдегидрогеназы, ДНК-активированной АТФазы и ряда других ферментов.

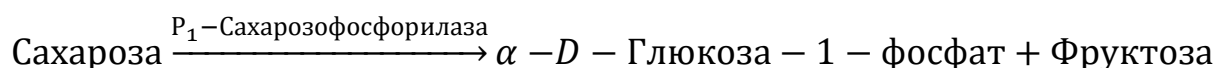
Оксид мышьяка (V), мышьяковые кислоты, арсенаты

Соединения мышьяка (V), если исключить проявление ими окислительных свойств, во многом похожи на соединения фосфора (V).

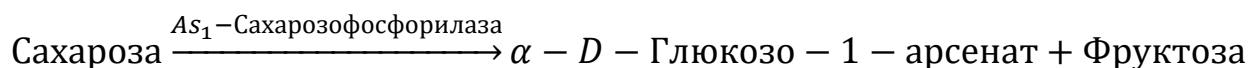
По растворимости арсенаты также похожи на фосфаты. Являясь электронными и структурными аналогами фосфатов, арсенаты легко проникают по транспортным системам фосфатов в клетки, где конкурируют с фосфатами в процессах этерификации и окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибируя ферменты, обеспечивающие эти процессы.

Участие арсенатов в фосфоролитических реакциях приводит к разобщению процессов фосфорилирования и окисления.

Норма



Конкуренция со стороны арсената



Влияют арсенаты и на последующие стадии гликолиза.

Соединения мышьяка (V) изменяют метаболизм пирувата – важного промежуточного продукта внутриклеточного метаболизма, образующегося в процессе гликолиза. Начальная стадия метаболизма пирувата – образование ацетилкофермента А (Ацетил-КоА)



катализируется полиферментным комплексом, включающим пируватдегидрогеназу, пируваткарбоксилазу и дегидролипоатацетилтрансферазу, которые действуют последовательно. Пируватдегидрогеназа активируется при фосфорилировании. Два других ферментативных комплекса, содержащие в активных центрах дитиоловые фрагменты, могут инактивироваться при действии арсенитов. Таким образом, соединения мышьяка, ингибируя пируватдегидрогеназный комплекс, нарушают в клеточном гомеостазе метаболические пути углеводов, аминокислот и жиров. Замена фосфата арсенатом приводит к ингибированию ДНК-полимеразы, и как следствие – нарушение репликации ДНК.

Арсин и его производные

Его устойчивость ниже, а восстановительные свойства выражены в большей степени, чем у фосфина. Область его существования находится вне физиологических значений pH, поэтому он восстанавливает большинство биогенных соединений.

Арсин (AsH_3), попадая в организм человека, вследствие высокого значения редокс-потенциала действует как сильнейший восстановитель. В первую очередь он поражает гем:



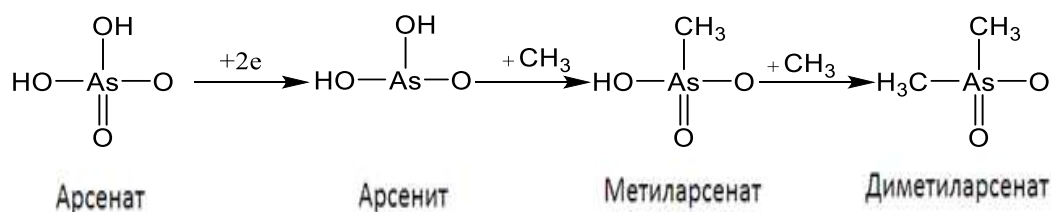
т.е. является ядом гемолитического действия более сильным, чем фосфин. Взаимодействуя с оксигемоглобином, он активирует связанный кислород, который окисляет не только арсин, но и железо гемоглобина, переводя в метгемоглобин.

При действии арсина поражаются нервная система и выделительные органы. При отравлениях арсином, препараты, применяемые при поражении арсенитами, не эффективны; рекомендуется переливание крови.

К производным арсина и его гомологов можно отнести мышьякорганические соединения, многие из которых являются высокотоксичными веществами: первичные, вторичные и третичные арсины, а также соединения, имеющие общую формулу $RAsX_2$ или R_2AsX . Наиболее токсичны первичные арсины жирного ряда, напоминающие по характеру действия арсин.

Детоксикация арсенатов и арсенитов в организме

При абсорбции организмом человека дозы арсенита, эквивалентной 0.5 мг As, в течение часа в моче обнаруживаются только неорганические соединения мышьяка, а затем в основном – диметиларсоновая кислота. Вероятно, метилирование начинается в микрофлоре кишечника, а завершается в печени с участием ферментов.



Действие мышьяка на человека

В средние века, в конце династии Мин, в Китае была опубликована книга по ремеслам; в ней говорилось, что рабочие, занятые приготовлением мышьяковых пестицидов, не выдерживают более двух лет: у них вылезают волосы, проявляются другие признаки отравления. В современных

медицинских справочниках можно прочитать, что мышьяк вызывает при отравлении «общетоксическое (нефротоксическое, гепатотоксическое, энтеротоксическое, нейротоксическое) действие». При остром отравлении, когда в организм попадают сразу десятки или сотни миллиграммов яда, организм выглядит как при заболевании холерой: сильные боли по всему пищеварительному каналу, рвота и понос, синюшная окраска кожи лица, судороги, нитевидный пульс, затруднение дыхания. Такое отравление часто заканчивается смертью в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Самое ядовитое производное мышьяка – газообразный мышьяковистый водород (арсин) AsH_3 , один из сильнейших неорганических ядов. При содержании в воздухе всего 0.05 мг/л смертельная доза попадает в организм за полчаса, а концентрация 5 мг/л убивает мгновенно. Активированный уголь сорбирует арсин слабо, поэтому против него обычный противогаз не защитник. В виде простого вещества, мышьяк менее опасен ввиду его малой химической активности.

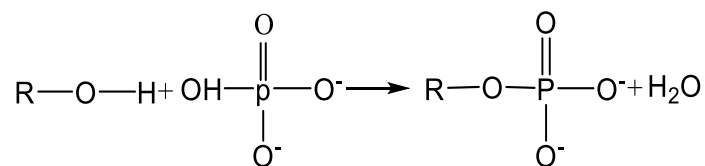
Соединения As(III) в 25–60 раз токсичнее, чем As(V), т.к. они способны связываться с тиольными (сульфгидрильными) группами – SH цистеина и метионина в составе белков-ферментов, блокируя их работу. Газообразный арсин, попадая в кровь через легкие, разрушает эритроциты и повреждает почки; при этом моча становится черной. Смерть может наступить при попадании в легкие всего нескольких миллиграммов арсина.

Иначе проявляется хроническое отравление малыми дозами. Человек постепенно слабеет, страдает от анемии, поносов или запоров; у него наблюдается сероватый цвет лица, исхудание, потеря сил, шелушение кожи и образование язв, кровоточивость десен; постепенно атрофируются мышцы ног и рук, кожа пигментируется и шелушится, в ней возможны злокачественные изменения, а на ногтях появляются характерные полосы. При легких отравлениях наблюдаются потеря аппетита, неприятный вкус во рту, слабость, озноб, ослабление пульса, нарушения сна.

Антидоты при отравлении мышьяком

В 1834 немецкий физик Роберт Бунзент обнаружил, что антидотом при отравлении мышьяком может служить свежесажженный гидроксид железа. В настоящее время средством при остром отравлении мышьяком служит промывание желудка и немедленное введение веществ, содержащих тиольные группы, которые конкурируют с аминокислотами в ферментах и «перехватывают» ионы мышьяка. Среди таких веществ – унитиол $SH-CH_2-CH(SH)-CH_2-SO_3Na$ и дитиоглицерин $SH-CH_2-CH(SH)-CH_2-OH$, известный как БАЛ («британский антилюизит»). Эти соединения образуют с мышьяком более прочные комплексы, чем ферменты и таким образом высвобождают последние из «мышьякового плена».

Взаимодействие мышьяка с унитиолом:



Токсичность различных соединений мышьяка снижается в ряду:
арсины > арсениты > арсенаты > металлический мышьяк.

Интересный факт

«Конец эры мышьяка»

На протяжении веков двумя наиболее распространенными ядами были цианид и мышьяк. В то время как цианид оставляет хорошо различимый запах миндаля на теле жертвы, мышьяк было невозможно обнаружить. Его симптомы напоминали симптомы холеры, и поскольку многие распространенные бытовые изделия содержали мышьяк, достать его было очень легко. Во Франции он был известен как «poudre de succession», или «порошок наследования».

В 1775 году был разработан первый метод обнаружения мышьяка при помощи добавления азотной кислоты и цинка в жидкости, полученные из тела отравленного человека. Если в организме присутствовал мышьяк, полученный раствор испускал газ, который обладал запахом чеснока^[7].

Следующий прорыв произошёл в 1832 году, когда Джон Бодл был отдан под суд за отравление кофе своего деда. Химика по имени Джеймс Марш попросили протестировать кофе на наличие мышьяка, но присяжных не убедили его методы. Бодл позже сознался, Марш решил разработать более устойчивый тест. «Проба Марша», как она стала известна, создавала серебристо-чёрный осадок, когда мышьяк присутствовал в организме. Метод был простым и дешёвым, и с его помощью можно было обнаружить даже небольшое количество мышьяка в организме жертвы, кроме того, он не давал ложных результатов.

Мышьяк в медицине

Мышьяк, как и многие другие микроэлементы, необходим для нормального функционирования организма, хотя окончательно его роль не выяснена. Известно, что полное отсутствие мышьяка в рационе мышей, крыс, овец и свиней снижает репродуктивность, вес новорожденных и скорость прироста массы.

Присутствуя в организме в очень малых количествах, мышьяк благотворно влияет на процессы кроветворения, обмен веществ, скорость роста тканей, толщину костей; предполагают, что микродозы мышьяка повышают устойчивость организма к действию вредных микробов.

Лекарственное действие соединений мышьяка:

- дигидроарсенат натрия, гептагидрат $\text{NaH}_2\text{AsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в виде 1%-го раствора – при нервных расстройствах, истощении, легких формах малокровия;
- оксид мышьяка (III) As_2O_3 – в стоматологии для омертвления мягких тканей зуба;
- ортоарсенит калия K_3AsO_3 – в микродозах при малокровии, истощении, нервных расстройствах;

- в Древнем Китае эликсиром «трех желтых субстанций» – смесью порошков природных минералов – аурипигмента, реальгара As_4S_4 и серы лечили душевные расстройства;

- «Отец медицины» Гиппократ рекомендовал пасту из сульфида мышьяка для лечения язв;

- в 16 в. Парацельс рекомендовал для лечения «огнепостоянный мышьяк». представляющий собой арсенат калия;

- «фаулерова раствора». Это был 1%-й водно-спиртовой раствор арсенита калия, полученный растворением As_2O_3 с добавкой лаванды (чтобы его не спутали с водой). Его применяли для лечения эпилепсии и астмы, псориаза и экземы, сифилиса и ревматизма, заболеваний нервной системы и даже лейкопролия (лейкемии);

- органические соединения (сальварсан и его производные) – для лечения сифилиса и ряда других болезней, вызываемых спирохетами.

Это лекарство было синтезировано Эрлихом в Германии, что неслучайно. Сальварсан обладал нужными свойствами – он оказался летальным для микроорганизмов, вызывающих сифилис и ряд других сходных заболеваний. Его единственная инъекция могла излечить и некоторые тропические болезни, родственные сифилису.

Успешное применение в медицинской практике сальварсана ознаменовало начало новой эпохи в медицине – химиотерапии, т.е. лечения инфекционных, паразитарных и опухолевых заболеваний химическими веществами, которые нарушают жизнедеятельность возбудителя болезни или воздействуют на опухолевую клетку. Сальварсан оказался первой «магической пулей»: он убивал бледную спирохету – возбудитель сифилиса.

Интересный факт

В 1906 году на основе мышьяка был изобретен препарат 606 или сальварсан, который положил начало новой эре в лечении инфекционных болезней при помощи лекарственных средств. К настоящему времени медики доказали, что мышьяк оказывает положительный эффект и в борьбе с лейкемией. Китайские ученые обнаружили, что мышьяк атакует белки, которые отвечают за рост раковых клеток. При длительном потреблении небольших доз мышьяка у организма вырабатывается иммунитет. Этот факт установлен как для людей, так и для животных.

Правильную формулу установил лишь в 1950-х отечественный химик М. Я. Крафт. Оказалось, что сальварсан (рис. 5.4.) имеет полимерное строение, в котором атомы мышьяка связаны друг с другом в цепочку.

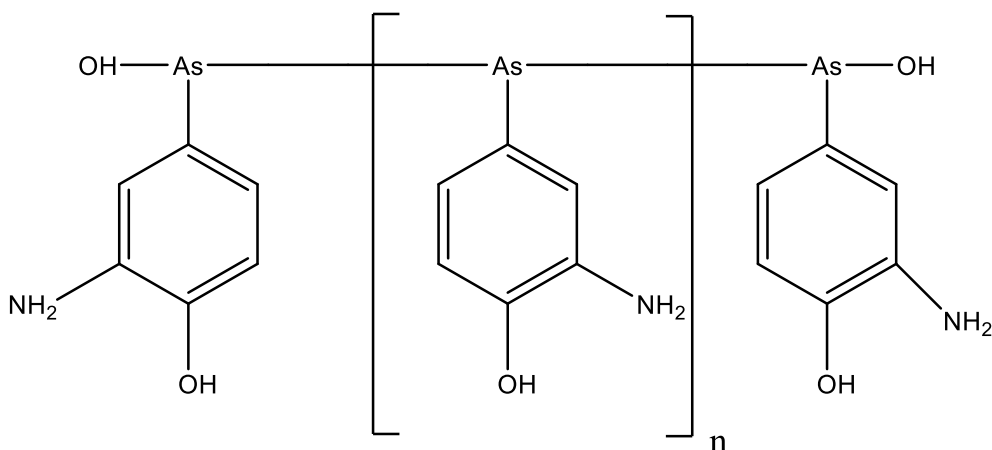


Рис. 5.4. Полимерное строение сальварсана

Величина X в зависимости от способа получения может колебаться от 8 до 40.

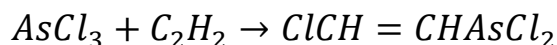
Мышьяк давно и с успехом используется врачами для эффективного лечения некоторых форм лейкемии – ракового заболевания белых кровяных телец. Однако длительное применение мышьяка нередко становилось результатом развития других форм раковых заболеваний, включая рак предстательной железы, легких, почек, желчного пузыря и носоглотки. Оказалось, что мышьяк препятствует дупликации гена, который, в свою очередь, подавляет активность одного из ключевых ферментов – теломеразы⁷. В результате возникают различные генетические нарушения. Эти нарушения, с одной стороны, становятся возможной причиной ракового перерождения здоровых клеток, а с другой – приводят к отмиранию клеток, уже пораженных раком.

Это вещество нередко применяют для лечения такого стоматологического заболевания, как кариес. Кариес начинается с того, что известковые соли зубной эмали начинают разрушаться, и ослабевший зуб атакуют болезнетворные микроорганизмы. Поражая мягкую внутреннюю часть зуба, микробы образуют кариозную полость. Стоматологическим инструментом обнажается пульпа, на неё кладут крупинку пасты, содержащей мышьяковистую кислоту, и она практически мгновенно диффундирует в пульпу. Спустя сутки, зуб мертвеет. Затем пульпу удаляют совершенно безболезненно, и далее заполняют корневые каналы и пульповую камеру специальной антисептической пастой, и запломбировывают зуб.



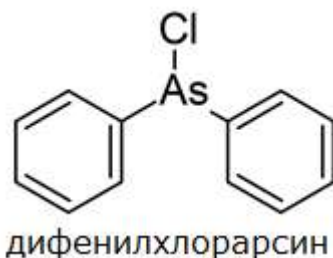
«Военный мышьяк»

В 1918 американский химик У. Дж. Льюис в поисках новых компонентов для химического оружия провел реакцию ацетилена с хлоридом мышьяка в присутствии хлорида алюминия. В результате у него образовалась темно-бурая жидкость с запахом герани, которая содержала в виде основного компонента b-хлорвинилдихлорарсин:



а также b.b'-дихлордивинилдихлорарсин $(ClCH = CH)_2AsCl_2$ и b.b'.b''-трихлортривиниларсин $(ClCH = CH)_3As$. Эта приятно пахнущая смесь, названная по имени химика люизитом, обладала ужасным кожно-нарывным, общеядовитым и раздражающим действием. Уже в концентрации 0.3 мг/м³ пары люизита вызывают раздражение верхних дыхательных путей, а при увеличении концентрации – поражение глаз, кожи и смерть. При попадании на кожу капелек люизита он быстро впитывается в нее, нарушая ход многих биохимических процессов и вызывая тяжелейшее поражение организма, особенно сосудистой системы. Это обстоятельство в свое время дало повод американцам назвать люизит «росой смерти».

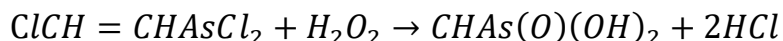
Вскоре были синтезированы и другие мышьяковые отравляющие вещества. В их числе была группа веществ раздражающего действия, ее типичные представители – дифенилхлорарсин $(C_6H_5)_2AsCl$, дифенилцианарсин $(C_6H_5)_2AsCN$, адамсит $HN(C_6H_4)_2AsCl$:



Вещества этой группы избирательно действуют на нервные окончания слизистых оболочек – главным образом оболочек верхних дыхательных путей. Это вызывает рефлекторную реакцию организма освободиться от раздражителя, чихая или кашляя. В отличие от слезоточивых отравляющих веществ, эти вещества даже при легком отравлении действуют и после того, как пораженный выбрался из отравленной атмосферы. В течение нескольких часов человека сотрясает мучительный кашель, появляется боль в груди и в голове, начинают непроизвольно течь слезы. Возникает рвота, одышка, чувство страха; все это доводит до совершенного изнурения. И вдобавок эти вещества вызывают общее отравление организма.

К счастью, люизит и другие мышьяковые отравляющие вещества не успели применить в войне, но во всех странах, в том числе и в СССР, люизит

накопили в огромных количествах – десятки тысяч тонн. Обезвредить его безопасным способом непросто. Один из способов – окисление до малотоксичных мышьяковых кислот:



другой путь – хлорирование с образованием AsCl_3 , который находит применение в промышленности.

Мышьяк в питьевой воде

Во второй половине 20-го столетия оказалось, что мышьяком травятся миллионы людей. Он попадал к ним с питьевой водой. Что стало настоящей экологической проблемой.

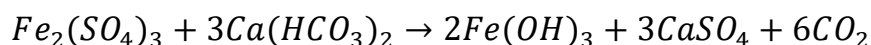
Службой США и Всемирной организацией здравоохранения была установлена предельно допустимая концентрация (ПДК) мышьяка в питьевой воде, равная 50 мкг (0.05 мг) в одном литре.

Однако эпидемиологические исследования показали, что даже при такой малой концентрации заметно повышается риск онкологических заболеваний, поэтому в 2002 в США была принята более жесткая норма: не более 10 мкг/л.

В питьевой воде (таких стран, как Тайвань, Китай, Индия, Бангладеш, Вьетнам, США) содержится много мышьяка (от 100 до 1800 мкг/л мышьяка т.е. в ряде случаев было 180-кратное превышение новой «американской нормы»). При этом в воде преобладали неорганические соединения мышьяка, среди которых больше было более опасного трехвалентного. Употребление в этих местах «мышьяковой воды» связали с частым в этом регионе так называемым синдромом «черных ног». При этой болезни у человека на конечностях, особенно на ступнях, появляются белые пятна, которые потом становятся коричневыми и, в конце концов, черными. Кожа на этом месте становится грубой, она трескается и покрывается язвами. Если болезнь заходит далеко, то для спасения жизни приходится прибегать к ампутации.

Очистка воды от мышьяка

Естественно, встал вопрос о том, как очистить воду от мышьяка. Самый простой способ – окислить As(III) до As(V) и снизить, таким образом, токсичность в десятки раз. Очень быстро окисление идет под действием хлора, озона или диоксида марганца. Затем образовавшийся As(V) можно удалить методом коагуляции и соосаждения, который обычно применяется на водопроводных станциях для очистки питьевой воды. Для этого подходят соли алюминия и железа(III). При их добавлении к воде с обычной жесткостью идет реакция:



Осадок гидроксида металла захватывает с собой мышьяк. Таким образом, принципиальных затруднений, кроме соответствующих затрат, для очистки воды от мышьяка нет.

Недостатка мышьяка в организме человека

Недостаток данного микроэлемента встречается крайне редко и, соответственно, способен повлечь за собой замедление развития всего организма. К тому же, недостаток мышьяка в организме способен спровоцировать снижение в крови жиров, которые отвечают за работу энергии организма. Одни из более серьезных симптомов недостатка мышьяка – влияние на рост человека, понижение уровня зачатия ребенка, повышение абсорбции плода во время беременности и, что самое страшное, повышение коэффициента смертности.

Избыток мышьяка в организме человека

При поступлении в организм ежедневно дозы в пятьдесят миллиграмм или больше наступает летальный исход. При избытке мышьяка наблюдаются следующие симптомы:

- развитие гастрита или гепатита;
- сухость в носоглотке, постоянный насморк;
- появляется слезотечение, боязнь света, а также отекают веки;
- развитие трахеита или бронхита;
- появление сыпи, экземы;
- нарушение функция печени;
- выпадение волос, пигментация кожи;
- постоянные депрессии и перемены в настроении;
- нарушение вкусовых качеств и обоняния;
- поражение кровеносных сосудов.

Интересный факт

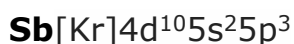
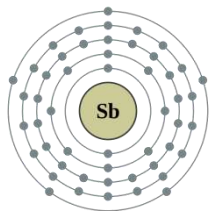
«Оружие первой мировой войны»

Соединения мышьяка входят во все основные группы известных боевых отравляющих веществ (ОВ). Среди ОВ общеядовитого действия – арсин – мышьяковистый водород AsH_3 . Это самое ядовитое из всех соединений мышьяка: концентрация AsH_3 0.005 г/л убивает мгновенно^[8]. Считают, что биохимический механизм действия AsH_3 состоит в том, что его молекулы "блокируют" молекулы фермента эритроцитов – каталазы; из-за этого в крови накапливается перекись водорода, разрушающая кровь. Активированный уголь сорбирует арсин слабо, поэтому против арсина обычный противогаз – не защитник.

Другая большая группа ОВ – вещества раздражающего действия. Ее типичные представители – дифенилхлорарсин $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{AsCl}$ и дифенилцианарсин $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{AsCN}$.

Вещества этой группы избирательно действуют на нервные окончания слизистых оболочек, главным образом оболочек верхних дыхательных путей. Это вызывает рефлекторную реакцию организма – кашель. Эти вещества даже при легком отравлении действуют после того, как пораженный выбрался из отравленной атмосферы. В течение нескольких часов человека сотрясает мучительный кашель, появляется боль в груди и в голове, начинают непроизвольно течь слезы. Плюс к этому – рвота, одышка, чувство страха; все это доводит до полного изнурения.

Биохимия соединений сурьмы и висмута

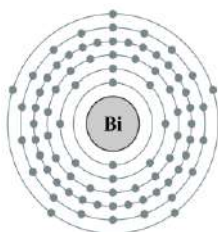


Сурьма - токсичный микроэлемент. Проявляет раздражающее и кумулятивное действие.

Поступление в организм (сут. г.): $(2 \div 1300) \cdot 10^{-6}$

Источники: Мучные изделия, фасоль, куриное и говяжье мясо.

Содержание в организме: 10^{-3} г.



Висмут - тяжелый металл, умеренно токсичный ультрамикроэлемент.

Поступление в организм (сут. г.): $(5 \div 20) \cdot 10^{-6}$

Источники: пресная вода, лекарственные препараты

Содержание в организме: 10^{-3} г.

Сурьма ([Kr]4d¹⁰5s²5p³) - химический элемент пятого периода VA группы периодической системы; атомный номер 51, атомная масса 121.760. Простое вещество—полуметалл серебристо-белого цвета с синеватым оттенком, грубозернистого строения. Известны четыре металлических аллотропных модификаций сурьмы, существующих при различных давлениях, и три аморфные модификации (взрывчатая, чёрная и жёлтая сурьма).

Висмут ([Xe]4f¹⁴5d¹⁰6s²6p³) -химический элемент шестого периода VA группы периодической системы; атомный номер 83, атомная масса 208.9804. Простое вещество представляет собой при нормальных условиях блестящий серебристый с розоватым оттенком металл.

Физиологическая и биохимическая роль этих элементов выяснена плохо. Поскольку устойчивость элементов группы VA в высшей степени окисления +5 уменьшается при переходе от фосфора к висмуту. Поэтому химические формы, содержащие сурьму и, особенно, висмут в высшей степени окисления проявляют свойства очень сильных окислителей. В противоположность им висмутин (BiH_3) и стибин (SbH_3) - сильные восстановители биогенных соединений.

При попадании большинства соединений висмута и сурьмы в пищеварительный тракт они практически не оказывают ядовитого действия. Понижение токсичности обусловлено тем, что соли *Bi* (III) и *Sb* (III) в пищеварительном тракте подвергаются гидролизу с образованием малорастворимых продуктов, которые не всасываются через стенки желудочно-кишечного тракта.

Сурьма в биологических средах

Сурьма (III) – метасурьмянистая кислота $HSbO_2$, сурьма (V) – встречается в форме антимонат-ионов SbO_3^{3-} , $H[Sb(OH)_6]$. Однако более вероятно существование труднорастворимых оксидов Sb_2O_3 и Sb_2O_5 или их гидратированных форм. Таким образом, в реакциях с биосубстратами могут участвовать лишь растворимые в воде формы: $HSbO_2$ и $H[Sb(OH)_6]$.

Соединения Sb (III) подобно арсенитам, содержащим As (III), взаимодействуют с SH - группами биогенных аминов.

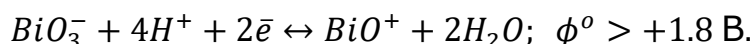
По содержанию в организмах животных сурьма относится к примесным микроэлементам, а по биохимическим функциям не является необходимым для жизни элементом, однако в очень малых количествах, как и мышьяк, является стимулятором.

Физиологическая роль сурьмы, очевидно, подобна мышьяку. Мышьяк, и сурьма являются синергистами. Известно, что в биогеохимических провинциях с избытком мышьяка в организме увеличивается содержание не только мышьяка, но и сурьмы. При этом оба элемента накапливаются в щитовидной железе, угнетая ее функцию и вызывая эндемический зоб. Синергизм мышьяка и сурьмы связан с их способностью к образованию соединений с серосодержащими лигандами.

Висмут в биологических средах

Висмут склонен связываться с лигандами, содержащими аминогруппы. При попадании в организм соединения висмута угнетают амино - и карбоксиполипептидазы.

При pH биологических сред, особенно в кислой среде желудка, висмутаты являются сильнейшими окислителями способными окислять различные биосубстраты.



Висмут – металл, поэтому соединения с низшей отрицательной степенью окисления и водородные соединения для него также не характерны – они являются сильнейшими восстановителями:



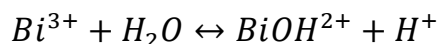
Их токсичность связана с восстановлением биогенных соединений.

Таким образом, в биосредах, устойчивыми формами висмута являются простое вещество и соединения Bi (III), получающиеся в результате гидролиза солей Bi (III):

соли висмутила BiO^+ (при pH > 3.2)

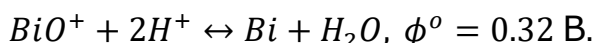


соединения гидроксовисмута $BiOH^{2+}$ (при $3.2 > pH > 1.8$)



оксид и его гидратированные формы $Bi_2O_3, BiOOH, Bi(OH)_3$ в нейтральных и слабощелочных средах. Лишь в сильноокислой среде желудка ($pH < 1.8$) могут существовать ионы Bi^{3+} .

Сильными восстановителями соединения висмута (III) могут восстанавливаться с образованием элементного висмута:



Висмут обладает довольно высоким сродством к сере и серосодержащим органическим соединениям, образует прочные соединения с тиоловыми группами, однако в отличие от мышьяка и сурьмы более характерным для него является образование комплексов с лигандами, содержащими группы $-NH_2$.

Висмут для организма человека является примесным токсичным ультрамикроэлементом. Он является неотъемлемой частью живых организмов, но биохимическая роль его окончательно не выяснена. В отличие от мышьяка и сурьмы микроколичества висмута не обладают стимулирующим действием. Возможно, он обладает мутагенными свойствами.

Источники поступления сурьмы в организм

В организме человека находится около 1 мг сурьмы. Она находится в продуктах растительного и животного происхождения. Кроме того, количество сурьмы, которое обычно присутствует в растениях, вполне достаточно для человека.

Самым богатым источником сурьмы в пище можно считать мучные изделия, крупы, фасоль, куриное и говяжье мясо (табл. 5.6.).

Попадая в организм, сурьма концентрируется в щитовидной железе, печени, почках, селезенке, костях скелета и красных кровяных тельцах (эритроцитах). В организме человека содержится около 2.5 мг сурьмы, среднесуточное поступление составляет около 50 мкг, наступление токсического действия возможно при дозе 100 мг/сутки.

Таблица 5.6. Продукты, содержащие сурьму

<p>Пшено 0.045±0.011(мг/кг)</p> 	<p>Манка 0.035±0.018 (мг/кг)</p> 	<p>Макароны 0.075±0.04 (мг/кг)</p> 	<p>Хлеб пшеничный 0.053±0.011 (мг/кг)</p> 	<p>Хлеб ржаной 0.067±0.035 (мг/кг)</p> 
<p>Фасоль 0.021±0.013 (мг/кг)</p> 	<p>Белый гриб 0.06±0.05 (мг/кг)</p> 	<p>Креветки 0.063±0.02 (мг/кг)</p> 	<p>Куриное мясо 0.015±0.001 (мг/кг)</p> 	<p>Говяжье мясо 0.013±0.003 (мг/кг)</p> 

Источники поступления висмута в организм

Поступление висмута в организм человека происходит путем приема пресной воды. Естественными источниками поступления висмута в природные воды являются процессы выщелачивания висмутсодержащих минералов. Также висмут может поступать в пресную воду через стоки фармацевтических и парфюмерных производств, некоторых предприятий стекольной промышленности.

Растворимые неорганические соли висмута, подвергаясь гидролизу, в незначительной степени абсорбируются из ЖКТ. Большая их часть выводится в основном в виде Bi_2S_3 . Растворимые соли органических кислот, (тарtrat калия-висмута, цитрат и салицилат висмута, тиогликолат натрия-висмута) напротив, легко всасываются в кровь, связываются с белками плазмы и распределяются по всем органам, создавая наибольшую концентрацию в печени и почках. Абсорбированный организмом висмут преимущественно выводится через почки, При суточном потреблении 20 мкг висмута из ЖКТ выводится 18 мкг, почками – 1.6 мкг.

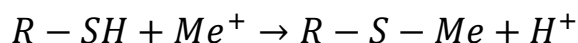
Механизмы токсического действия сурьмы

Стибин SbH_3 – летучий гидрид, как и арсин, гемолитический яд, превращает гемоглобин в метгемоглобин^[9]:

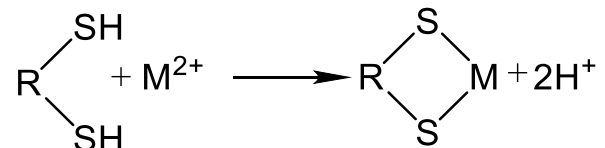


однако он еще более токсичен, чем арсин. Отравления стибином возможны в производственных условиях при рафинировании металлов и зарядке аккумуляторов в закрытых помещениях.

Элементарная сурьма является промежуточным продуктом окисления стибина в физиологических условиях до антимонита. Она менее токсична, чем стибин. Соединения сурьмы (III) – сурьмянистая кислота и антимониты – подробно арсенитам являются тиоловыми ядами⁹. В результате реакции металл ионов, группы тиоловых ядов, с группами SH образуются слабо диссоциирующие и, как правило, нерастворимые соединения — меркаптиды. При этом одновалентные металлы реагируют по такой общей схеме:



Если металлический ион двухвалентный, то он блокирует одновременно две SH группы:



Различные тяжелые металлы обладают разным химическим сродством к сульфгидрильным группам. Сильнее всего оно выражено у ртути, трехвалентного мышьяка, серебра, а также у свинца и трехвалентной сурьмы.

Механизмы детоксикации соединений сурьмы в организме не известны, однако при отравлениях наблюдается повышение содержания глутатиона в крови, как и при отравлении арсенитами. В случае хронического отравления возможно лечение с помощью высокоэффективных хелатирующих лигандов.

Механизмы токсического действия висмута

Механизмы токсического действия висмута практически не изучены. Однозначно установлен ряд фактов^[10]:

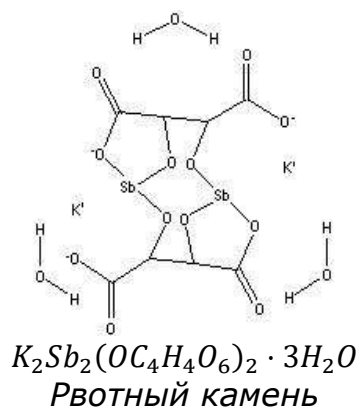
- газообразный гидрид висмута – висмутин BiH_3 как сильный восстановитель при попадании в легкие проявляет свойства гемолитического яда, сходного по токсическому действию с AsH_3 и SbH_3 ;
- растворимые соединения висмута снижают активность таких ферментов, как амино- и карбоксиполипептидазы, в связи с образованием устойчивых комплексов с участием аминогрупп;

- по-видимому, в организмах животных имеется механизм детоксикации соединений висмута, сходный с таковым для соединений цинка, кадмия, меди и ртути и связанный с иницированием синтеза низкомолекулярных белков типа металлотионеинов в печени.

В связи с низкой абсорбцией соединений висмута при поступлении их в ЖКТ наблюдается лишь хроническая интоксикация при длительном воздействии на организм больших доз его солей.

Соединения сурьмы, применяющиеся в медицине

Сурьма и ее соединения использовались как медикаменты уже в Древнем мире. В настоящее время в составе лечебных препаратов используются: тартрат калия-сурьмы $K_2Sb_2(OC_4H_4O_6)_2 \cdot 3H_2O$ («рвотный камень»); ранее применялся при кожных заболеваниях. Элементоорганические соединения сурьмы, являющиеся производными органических соединений, используются как лекарственные средства против некоторых инфекционных болезней – стибозан (натриевая соль м-хлор-п-



ацетиламинофенилстибиовой кислоты) для лечения эндемической болезни «кала-азар», распространенной в Азии.

Интересный факт

Соли висмута применяются при изготовлении красок для дорожных знаков, «вспыхивающих», когда на них падает луч автомобильной фары.

Соединения висмута, применяющиеся в медицине

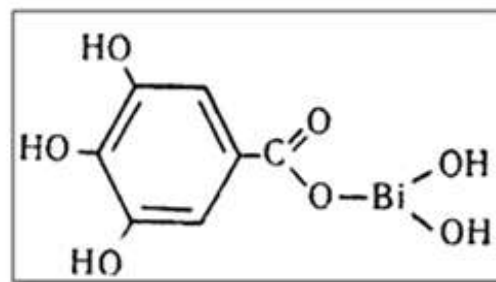
Карбонат висмута $(BiO)_2CO_3$ и основной нитрат висмута $BiOH(NO_3)_2$ – как дезинфицирующие, уничтожающие запах и вяжущие средства при желудочных и кишечных заболеваниях, особенно при дизентерии и холере, а также в виде мази при ожогах и язвах.

Основной галлат висмута – соль 3,4,5-триоксибензойной кислоты (дерматол) – при кожных заболеваниях.

Из соединений висмута в медицине шире всего используют его трёхокись Bi_2O_3 . В частности, её применяют в фармацевтической промышленности для изготовления многих лекарств от желудочно-кишечных заболеваний, а также антисептических и заживляющих средств. Кроме того, в последнее время на её основе разрабатывается ряд противоопухолевых препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Оксид-хлорид висмута находит применение в медицине в качестве рентгеноконтрастного средства и в качестве наполнителя при изготовлении кровеносных сосудов. Кроме того, в медицине находят широкое применение такие соединения, как галлат, тартрат, карбонат, субсалицилат, субцитрат и трибромфенолят висмута. На основе этих соединений разработано множество медицинских препаратов.

В качестве противоязвенных средств используются:



дерматол

Название соединения	- Структурная формула
Висмута трикалия дицитрат (висмута субцитрат)	
Ранитидин висмута цитрат	

Глоссарий

1. **Педосфера** – почвенная оболочка Земли, аналогичная другим земным оболочкам: литосфере, гидросфере, атмосфере.
2. **Экзема** – острое или хроническое незаразное воспалительное заболевание кожи, имеющее аллергическую природу, характеризующееся разнообразной сыпью, чувством жжения, зудом и склонностью к рецидивам.
3. **Метгемоглобин** – форма гемоглобина, в которой железо гема окислено до Fe (III); не способен переносить кислород. Образование метгемоглобина в организме (напр., при отравлениях нитратами, анилином) приводит к кислородному голоданию.
4. **ЦНС (Центральная нервная система)** – основная часть нервной системы животных и человека, состоящая из нейронов, их отростков и вспомогательного глия; у беспозвоночных представлена системой тесно связанных между собой нервных узлов (ганглиев), у позвоночных животных и людей – спинным и головным мозгом.
5. **Вторичные иммунодефицитные состояния** – это нарушения функции иммунной системы, развивающиеся под воздействием различных факторов (некоторых инфекций, иммуносупрессивных (подавляющих иммунную систему) препаратов и т.д.) у людей любого возраста и пола.
6. **Нервно - паралитическое действие ядов** – группа фосфорорганических соединений (органوفосфатов, ФОС, ФОВ), применяемых в качестве поражающего элемента в химическом оружии. Наиболее токсичный класс БОВ.
7. **Холинэстеразы** – группа ферментов из класса гидролаз карбоновых кислот, субстратами которых являются сложные эфиры холина с уксусной, пропионовой или масляной кислотами. Одной из важных качественных реакций на фермент является – ингибирование алкалоидом эзеринум в концентрации 10^{-5} – 10^{-8} М.
8. **Теломераза** – фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеры содержат уплотнённую ДНК и стабилизируют хромосомы.
9. **Тиоловые яды** – вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит способность связываться с сульфгидрильными группами. К тиоловым ядам относят соединения бария, висмута, кадмия, меди, ртути, свинца, хрома, цинка, серебра, таллия, мышьяка и сурьмы.

Список литературы

1. Исидоров, В.А. Экологическая химия / В.А. Исидоров. – СПб.: Химиздат, 2001. – 304 с.
2. Ральф, В.Ф. Проблемы фиксации азота / В.Ф. Ральф. – М.: 1982. – 734.
3. Грачев, С.В. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота / С.В. Грачев. – М.: Русский врач, 2001.-192 с.
4. Гриффит, Э. Фосфор в окружающей среде / Э. Гриффит. – М.: 1997. – 744 с.
5. Кирби, А. Органическая химия фосфора / А. Кирби. – М.: 1971. – 388 с.
6. Немодрук, А.А. Аналитическая химия мышьяка / А.А. Немодрук. – М.: Наука, 1976. – 236 с.
7. Гадаскина, И. Яды - вчера и сегодня / И. Гадаскина. - Л.: Наука, 1988. – 138 с.
8. Куценко, С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / С.А. Куценко. – Новосибирск, 1986. – 152 с.
9. Немодрук, А.А. Аналитическая химия сурьмы / А.А. Немодрук. - М.:Наука, 1978. - 222 с.
10. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

Глава 6. Бионеорганическая химия элементов VIA группы периодической системы (O, S, Se, Te, Po)

Общие физико-химические свойства элементов VIA подгруппы

К группе VIA периодической системы относятся **кислород, сера, селен, теллур и полоний**. Эти элементы имеют групповое название – халькогены, что означает «образующие руды». Атомы халькогенов в основном состоянии имеют электронную конфигурацию внешнего уровня **ns²np⁴**. Этим объясняется сходство их химических свойств.

Все халькогены в соединениях с водородом и металлами проявляют степень окисления -2, а в соединениях с кислородом и другими активными неметаллами — обычно +4 и +6. Такие значения степеней окисления обусловлены наличием 6 электронов на внешней электронной оболочке атомов халькогенов.

Таблица 6.1. Свойства элементов VIA группы

Основные сведения	O	S	Se	Te	Po
Электронная конфигурация в основном состоянии	1s ² 2s ² 2p ⁴	[Ne]3s ² 3p ⁴	[Ar]4s ² 3d ¹⁰ 4p ⁴	[Kr]5s ² 4d ¹⁰ 5p ⁴	[Xe]6s ² 6p ⁴
Ковалентный радиус атома, нм	0.073	0.104	0.117	0.137	0.176
Условный радиус иона Э ²⁻ , нм	0.132	0.182	0.191	0.211	0.232
Энергия ионизации, кДж·моль ⁻¹	1313.9	999.6	940.9	869.2	812.0
Сродство к электрону, кДж·моль ⁻¹	141.0	200.4	195.0	190.2	183.0
Относительная электроотрицательность по Полингу	3.44	2.58	2.55	2.15	2.0

Продолжение **табл. 6.1.**

Среднее содержание элементов, % (по массе) в:	O	S	Se	Te	Po
• земной коре	49.4	0.026	$6 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-14}$
• почвах	49.0	0.05	$1 \cdot 10^{-6}$	-	-
• мировом океане	85.82	0.87	$4 \cdot 10^{-7}$	$1.6 \cdot 10^{-7}$	-
• растениях	70.0	0.05	$1 \cdot 10^{-7}$	-	-
• животных организмах	70.0	0.16	$0.2 \cdot 10^{-7}$	-	-
• организме человека	62.0	0.16	$0.2 \cdot 10^{-7}$	-	-
В том числе:					
• в мышечной ткани	16.0	0.5-1.1	$(0.42-1.9) \cdot 10^{-4}$	$1.7 \cdot 10^{-6}$	-
• костной ткани	28.5	0.05-0.24	$(1-9) \cdot 10^{-4}$	-	-
• крови, мг/л	285.7	1.7	0.09-0.29	$5.5 \cdot 10^{-3}$	-
Общая масса в организме человека*, г	$43 \cdot 10^3$	11.2	$1.4 \cdot 10^{-2}$	$13 \cdot 10^{-3}$	-
Суточное потребление*, г	-	0.5-3	$(0.06-0.3) \cdot 10^{-3}$	$\sim 0.6 \cdot 10^{-3}$	-

* – в расчете на человека массой 70 кг.

Для кислорода (как и для фтора) не типична степень окисления, равная номеру группы. Он обычно проявляет степень окисления -2 и 0, а в соединении со фтором: +2.

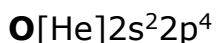
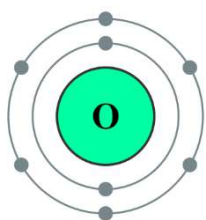
В подгруппе кислорода с возрастанием атомного номера увеличивается радиус атомов, уменьшается потенциал ионизации, характеризующий металлические свойства элементов. Поэтому с увеличением номера периода свойства халькогенов изменяются от неметаллических к металлическим. В нормальных условиях кислород - типичный неметалл (газ), а полоний — мягкий металл, внешне похожий на свинец.

В подгруппе с увеличением порядкового номера элемента значение его электроотрицательности. Отрицательная степень окисления становится все менее характерной. Окислительная активность простых веществ в ряду O_2 , S, Se, Te снижается.

В ряду водородных соединений при переходе от H_2O к H_2Te уменьшается их устойчивость, и увеличиваются восстановительные свойства.

По значению электроотрицательности кислород уступает только фтору, поэтому в реакциях со всеми остальными элементами проявляет исключительно окислительные свойства. Сера, селен и теллур в реакциях с сильными восстановителями проявляют окислительные свойства, а при действии сильных окислителей они окисляются, проявляя свойства восстановителей.

Биохимия соединений кислорода



Кислород – макроэлемент, **органоген**. Является важнейшим окислителем, участвует в процессе дыхания. Источник: атмосферный воздух. Содержание в организме: 43 кг

Кислород – самый лёгкий халькоген. Название происходит от греч. *oxy genes* (образующий кислоты). Открыт в 1774 г. Дж. Пристли (Англия) и, независимо от него, К. Шееле (Швеция).

Кислород является самым распространенным элементом на Земле и существует в основном в виде двух элементных форм: O_2 (кислород) и O_3 (озон). Кислород в свободном состоянии это газ без цвета и запаха.

Кислород вступает во взаимодействие почти со всеми химическими элементами, образует с ними множество соединений.

Наиболее распространены оксиды, пероксиды, гидроксиды (кислоты и основания) и их многочисленные производные. Кислород входит в состав практически всех минералов, основные из которых – силикаты: кварц, полевой шпат и др. Основным резервуаром свободного кислорода является атмосфера Земли, а связанного – земная кора, морская вода.

По содержанию в организме человека (**62%**) кислород **относится к макроэлементам**. Он незаменим и относится к числу важнейших элементов, составляющих основу живых систем, т. е. является **органогеном**. Кислород необходим для дыхания, метаболизма питательных веществ (жиров, белков, углеводов) и выделения из них энергии, используемой для работы органов и тканей живых организмов, а также для многих других биохимических процессов. Почти весь кислород метаболизируется до диоксида углерода и воды и выводится из организма через легкие и почки.

Кислород входит в состав огромного числа молекул, начиная от простейших неорганических соединений (вода) и заканчивая биополимерами (ДНК). Кислород незаменим, при его недостатке эффективным средством может быть только восстановление нормального снабжения организма кислородом.

Интересный факт

В древней атмосфере Земли свободного кислорода почти не было. И хорошо, что не было. Ведь под действием кислорода произошло бы окисление многих органических соединений. А также, образование из кислорода озонового слоя (под действием ультрафиолетового света) многократно уменьшило бы поступление солнечной энергии на поверхность, что сделало бы невозможным синтез новых органических соединений и появление жизни.

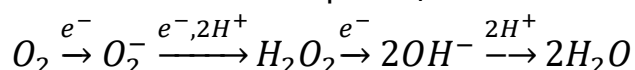
Даже кратковременное прекращение поступления кислорода (5-10 минут) может вызвать тяжелые нарушения функций организма или смерть.

Обычный путь поступления кислорода в организм лежит через легкие, где он связывается гемом крови и в составе оксигемоглобина переносится по крови, а затем поступает из нее во все органы и ткани. *Механизм связывания кислорода гемоглобином подробно описан в главе X Железо.*

Токсичность кислорода

Токсическим действием обладает не молекулярная форма кислорода O_2 , а его активные формы (АФК – Активные Формы Кислорода). К ним относятся: синглетный кислород, супероксид анион-радикал O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 , гидроксид радикал $OH\cdot$ и др.^[1].

Главными ферментами метаболизма кислорода у млекопитающих являются оксидазы и оксигеназы. Кроме 4-х электронного восстановления O_2 до H_2O в дыхательной цепи митохондрий, происходит и 1-, 2-, 3-электронное восстановление с образованием АФК по реакции:



Донорами электронов являются металлы с переменной валентностью (главным образом Fe^{2+} , а также Cu^{2+} и другие), входящие в состав ряда ферментов. АФК — это, с физико-химической точки зрения, прежде всего свободные радикалы, которые имеют на внешней электронной оболочке неспаренный электрон. АФК генерируются во всех частях клетки. 95–98 % вдыхаемого O_2 расходуется на выработку энергии и окислительный метаболизм субстратов, 2–5 % O_2 переходит в активные формы кислорода.

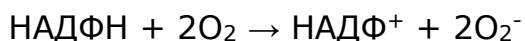
Средняя концентрация их в тканях человека составляет 10^{-8} мМ. При снижении эффективности антиоксидантных систем организма АФК могут оказывать повреждающее воздействие на клетки и вызывать различные заболевания.

Основные механизмы генерации АФК связаны с нарушениями функционирования электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом, особенно при низкой концентрации АДФ, а также при изменении свойств дегидрогеназ.

Интересный факт

Всем известный «запах грозы» является следствием выделения большого количества озона (O_3) под действием электрических разрядов грозы. Озон – это одна из активных форм кислорода, сильный окислитель, относится к первому, самому высокому классу опасности вредных веществ, имеет доказанное мутагенное, канцерогенное и токсическое воздействие.

Главным источником АФК в организме человека и животных служат клетки-фагоциты (клетки иммунной системы): гранулоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. Мембраны фагоцитов содержат ферментативный комплекс (НАДФН-оксидазу), который окисляет НАДФН до НАДФ⁺ за счет восстановления O₂ до супероксидного радикала:



В фагоцитах комплекс НАДФН-оксидаза обеспечивает «окислительный взрыв» — быстрое избыточное образование ·O₂⁻ в ходе стимуляции неспецифической защиты организма для разрушения бактерий.

К главным видам токсикологического воздействия АФК относят окисление нуклеотидов и нуклеиновых кислот, особенно ДНК и белков.

Дефицит кислорода

При недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации развиваются явления гипоксии (кислородного голодания).

Основные проявления дефицита кислорода

В острых случаях (при полном прекращении поступления кислорода и при острых отравлениях):

- потеря сознания;
- расстройство функций высших отделов ЦНС.

В хронических случаях:

- повышенная утомляемость;
- функциональные нарушения деятельности ЦНС;
- повышенное сердцебиение и одышка при незначительной физической нагрузке;
- ослабление иммунной системы.

Основные причины дефицита кислорода (гипоксии):

- прекращение или снижение поступления кислорода в легкие, пониженное парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе;
- значительное уменьшение количества эритроцитов или резкое понижение содержания в них гемоглобина;
- нарушение способности гемоглобина связывать, транспортировать или отдавать тканям кислород;
- нарушение способности тканей утилизировать кислород;
- угнетение окислительно-восстановительных процессов в тканях;
- застойные явления в сосудистом русле вследствие расстройств сердечной деятельности, кровообращения и/или дыхания;
- эндокринопатии (нарушение работы эндокринных желез);
- авитаминозы;
- острые отравления (напр., вдыхание паров синильной кислоты).

Избыток кислорода (гипероксия)

Избыток кислорода вызывает увеличение количества окисленного гемоглобина и снижение количества восстановленного гемоглобина. Именно восстановленный гемоглобин осуществляет транспорт углекислого газа, а снижение его содержания в крови приводит к задержке углекислого газа в тканях (гиперкапния). Гиперкапния проявляется в виде одышки, покраснения лица, головной боли, судорог и, наконец, — потери сознания.

Кислородное отравление часто наблюдается у аквалангистов. При повышении давления увеличивается и растворимость кислорода, это приводит к тому, что транспорт кислорода в организме начинает осуществляться не только гемоглобином, но и за счет растворения кислорода в плазме крови. Резкое понижение давления приводит к снижению растворимости кислорода и выделению его в виде пузырьков газа внутри сосудов. Попадание пузырей в мозг вызывает потерю сознания, нарушение зрения, слуха, координации, движения, паралич. Попадание воздуха в коронарные артерии приводит к инфаркту миокарда. Газы в подкожных сосудах вызывают появление на коже красно-белых пятен («мраморный» рисунок кожи).

Интересный факт

В пассажирских авиалайнерах предусмотрена система автоматического выброса кислородных масок в случае разгерметизации салона. Вдыхание чистого кислорода позволяет пассажирам находиться в сознании на высоте до 14-15 км (в случае дыхания атмосферным воздухом в разгерметизированном салоне безопасной является высота 8-9 км)^[2].

Применение кислорода в медицине

Кислород применяют для вдыхания при болезненных состояниях, сопровождающихся кислородной недостаточностью, заболеваниях дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, отравлениях CO, HCN, а также при заболеваниях с нарушением функций дыхания.

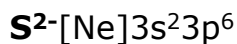
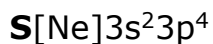
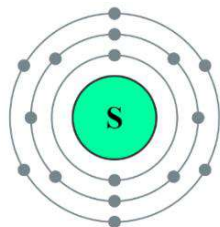
В лечебных целях применяется дозированное воздействие на организм кислорода под повышенным давлением (гипербарическая оксигенация), в результате чего улучшается гемодинамика и кислородное снабжение тканей. Гипербарическая оксигенация защищает головной мозг от гипоксии. Этот метод лечения с высокой эффективностью применяют в кардиологии, реанимации, неврологии, хирургии и других областях медицины. При сердечно-сосудистых заболеваниях, для улучшения обменных процессов, в желудок вводят кислородную пену ("кислородный коктейль").

Подкожное введение кислорода используют при трофических язвах, слоновости, гангрене.

Для обеззараживания и дезодорации воздуха и очистки питьевой воды применяется искусственное обогащение озоном.

Радиоактивный изотоп кислорода ^{15}O применяется для исследований скорости кровотока, легочной вентиляции, обмена кислорода и в головном мозге.^[3]

Биохимия соединений серы



Кислород – жизненно необходимый макроэлемент.

Является важнейшим компонентом аминокислот, белков, ферментов.

Поступление в организм (сут): 0.5-3 г

Источники: говядина, свинина, морепродукты

Содержание в организме: 11.2 г

Сера - элемент VI группы периодической системы с атомным номером 16. Сера относительно устойчива в свободном состоянии, в обычных условиях находится в виде молекулы S_8 , имеющей циклическое строение. При образовании химических связей сера может использовать все шесть электронов внешней электронной оболочки (степени окисления серы: -2, 0, +2, +4, +6).

Сера представляет собой кристаллическую (в виде плотной массы) или аморфную форму (мелкий порошок). По своим химическим свойствам сера является типичным металлоидом и реагирует со многими металлами.

В природе сера встречается как в самородном состоянии, так и в составе сернистых и сернокислых минералов (гипс, серный колчедан, глауберова соль, свинцовый блеск и др.).

Русское название элемента происходит от древнеиндийского (санскритского) слова "сира" - светло-желтый. Приставка "тио", часто применяемая к соединениям серы, происходит от греческого названия серы - "тейон" (божественный, небесный), так как сера издавна была символом горючести; огонь же считался достоянием богов, пока Прометей, как гласит миф, не принес его людям.

По содержанию в организме человека (0.16% - 11.2 г) сера относится к макроэлементам. Как и кислород, она жизненно необходима. Суточная потребность взрослого человека в сере – около 0.5—3 г.

Суточная потребность в сере обычно обеспечивается правильно организованным питанием (рис. 6.1.).

Наиболее богаты серой нежирная говядина, свинина, рыба, моллюски, яйца, сыры, молоко, капуста и фасоль.

Глава 6

Также серу содержат: овсяная и гречневая крупы, хлебобулочные изделия, молоко, сыры, все бобовые.

В продуктах питания содержится:

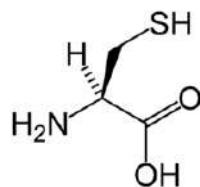
Содержание элемента (мг в 100г продукта)		
Говядина	Свинина	Окунь морской
		
230	220	210
Ставрида	Яйца	Молоко
		
208	176	29

Сера содержится практически во всех тканях человеческого организма; особенно много серы в мышцах, скелете, печени, нервной ткани, крови. Также богаты серой поверхностные слои кожи, где сера входит в состав кератина и меланина. Атомы серы являются составной частью молекул незаменимых аминокислот (цистин, цистеин, метионин), гормонов (инсулин, кальцитонин), витаминов (биотин, тиамин), глутатиона, таурина, железосерных белков – важнейших участников электрон-транспортных систем человека (структура) и других необходимых для организма соединений.

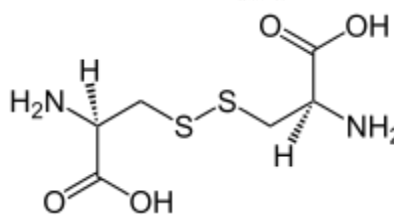
В живых организмах сера, входящая в состав аминокислот, окисляется. Конечными продуктами этого процесса преимущественно являются сульфаты. Кроме того, образуются тиосульфаты, цементная сера и политионовые кислоты¹.

С водородом сера образует хорошо растворимый в воде газ - сероводород. Этот газ очень токсичен за счет его способности прочно связываться с катионами меди в ферментах дыхательной цепи.

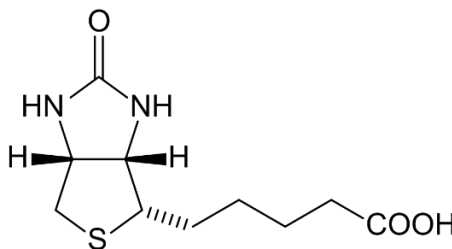
Сера является постоянной составной частью растений и содержится в них в виде различных неорганических и органических соединений. Многие растения образуют содержащие серу гликозиды² и другие органические соединения серы (аминокислоты - цистеин, цистин, метионин). Известны также бактерии, обладающие способностью вырабатывать свободную серу. Некоторые микроорганизмы, в качестве продуктов жизнедеятельности, образуют специфические соединения серы. Так, например, грибки синтезируют серосодержащий антибиотик пенициллин.



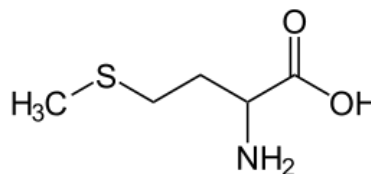
Цистеин



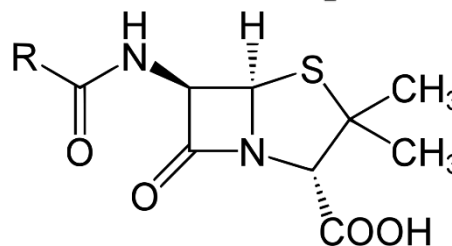
Цистин



Биотин



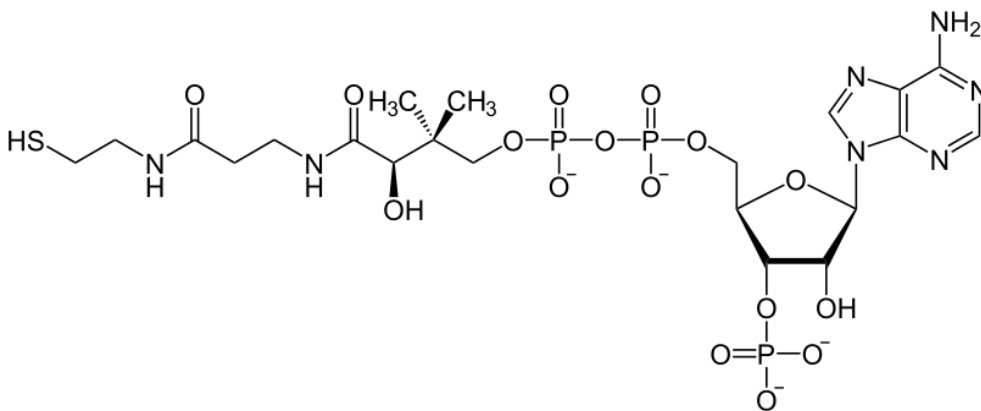
Метионин



Пеницилин

Роль серы в живых организмах

В организмах животных и человека сера выполняет незаменимые функции: она участвует в образовании дисульфидных мостиков, что обеспечивает пространственную организацию молекул белков, необходимую для их функционирования, защищает клетки, ткани и пути биохимического синтеза от окисления, а весь организм - от токсического действия чужеродных веществ.

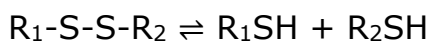


Кофермент А

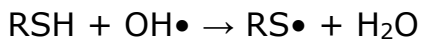
потребность организма в сере и серосодержащих аминокислотах.^[4]

Сера является частью многих коферментов. Так, в составе кофермента А сера принимает участие в реакциях переноса ацильных групп при синтезе и окислении жирных кислот.

Серосодержащие аминокислоты и белки содержат сульфгидрильные (тиоловые) группы $-SH$ или дисульфидные $-S-S-$ связи. Обратимый процесс восстановления дисульфидных групп в сульфгидрильные:



в некоторой степени защищает организм от радиационных поражений, а также от действия активных форм кислорода. Под влиянием ионизирующего облучения в результате радиолитического распада воды в организме образуются свободные радикалы ($\text{OH}\cdot$ и $\text{H}\cdot$), инициирующие процессы окисления. Сульфгидрильные группы вступают в реакции со свободными радикалами:



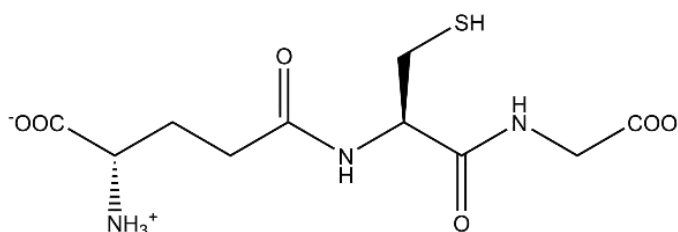
Радикалы $RS\bullet$ малоактивны. Тем самым предотвращается воздействие активных радикалов на нуклеиновые кислоты и др. биомолекулы.

В живых организмах сера, входящая в состав аминокислот, под действием окислительных ферментов окисляется и выводится преимущественно в виде

сульфатов (SO_4^{2-}). Кроме того, образуются тиосульфаты, элементарная сера и полиотионовые кислоты ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$, S_8). Образующаяся в организме эндогенная серная кислота участвует в обезвреживании ядовитых соединений, вырабатываемых в кишечнике из аминокислот микробами (фенола, крезола, индола). Кроме того, серная кислота связывает многие чужеродные для организма соединения (ксентобиотики) – лекарственные препараты и их метаболиты. Со всеми этими соединениями серная кислота образует относительно безвредные конъюгаты, которые хорошо растворимы в воде и выводятся из организма.

В составе глутатиона сера связывает тяжелые металлы и выводит их из организма.^[5]

Несмотря на значительное число проведенных исследований, роль серы в обеспечении жизнедеятельности организма выяснена не в полной мере. Так, пока отсутствуют четкие клинические описания каких-либо специфических расстройств,



Глутатион

связанных с недостаточным поступлением серы в организм. В то же время известны ацидоаминопатии – расстройства, связанные с нарушением обмена серосодержащих аминокислот. Имеется также обширная литература, относящаяся к клинике острых и хронических интоксикаций соединениями серы.

В экспериментальных исследованиях на животных показано, что при гипертиреозе (избыток гормонов щитовидной железы) или введении гидрокортизона тормозится включение сульфата в хрящи растущих костей. После адреналэктомии (хирургическое удаление одного или двух надпочечников) резко возрастает общее количество серы в крови и увеличивается выведение ее с мочой.

Интересный факт

Исследования последних лет указывают, что нарушение метаболизма аминокислот, особенно серосодержащих, сказывается достаточно ощутимо на здоровье человека. Так, нарушение метаболизма метионина приводит к тяжелым наследственным болезням, что связано с его влиянием на эпигенетическую регуляцию³ экспрессии многих генов, в том числе, в митохондриях. И если ранее нарушения метаболизма метионина рассматривались как причина лишь мультифакториальных пороков ЦНС (т.е. пороков, вызванных совместным влиянием генетических и экзогенных факторов), то в настоящее время можно говорить о его системном влиянии на здоровье и о значительной роли метилирования в поддержании здоровья человека. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот приводит к многообразным серьезным последствиям для организма (повреждение стенок артерий, клеток головного мозга, структуры ДНК, развитие широкого спектра патологий, нарушение внутриутробного развития и т.д.).

Основные причины избытка серы

Чистая сера не токсична, в отличие от ее соединений. Чаще всего острые и хронические отравления вызываются сероводородом, сероуглеродом и сернистым газом. Источником избыточного поступления серы могут также стать консерванты-сульфиты, добавляемые в копчености, алкогольные и безалкогольные напитки.

Основные проявления избытка серы

Хроническое отравление серой проявляется в виде кожной сыпи, опухания и боли в глазах, общей слабости и тошноте.

Высокая концентрация сероводорода в воздухе может привести к быстрой смерти от остановки дыхания. Хроническое отравление серой чревато анемией, расстройством пищеварения и понижением интеллекта.

Лечение избытка серы

Чтобы снизить отрицательное влияние соединений серы на здоровье, надо есть больше яиц, жирного мяса и птицы. При остром отравлении необходима госпитализация.

Синергисты и антагонисты серы

Таллий со свинцом являются антагонистами серы, так как они блокируют сульфгидрильные группы (-SH) ферментов, синергисты серы – мышьяк, селен, сурьма и висмут.

Пониженное содержание серы в организме

До настоящего времени практически отсутствуют клинические данные о нарушениях, связанных с дефицитом серы в организме. В то же время в экспериментальных исследованиях установлено, что недостаток метионина в пище тормозит рост молодых и снижает продуктивность взрослых животных. Поскольку метионин участвует в синтезе таких важнейших серосодержащих соединений, как цистеин (цистин), глутатион, биотин, тиамин, кофермент А, липоевая кислота и таурин, то проявления недостатка в организме этих соединений можно в той или иной мере отнести к симптомам дефицита серы.

Основная причина дефицита серы - нарушение регуляции обмена серы.

Признаки дефицита

Недостаток серы прежде всего проявляется высыпаниями на коже, тусклостью волос, ломкостью ногтей и болезненностью суставов. Анализ крови может показать повышение уровня сахара и триглицеридов.

На дефицит серы организм реагирует не специфическими заболеваниями, а нарушениями в работе многих систем. Из-за сбоя обмена веществ проявляются симптомы заболеваний печени, суставов, кожи и нервной системы. Резко снижается иммунитет.

При недостаточном поступлении серы в организм необходимо увеличить в рационе количество продуктов с повышенным содержанием этого биоэлемента (сыры, яйца, морские продукты, капуста, фасоль), а также тиамин, биотин, метионин, серосодержащих БАД к пище. Считается, что подобное состояние возникает крайне редко, а изменения биоэлементного статуса серы связаны, прежде всего, с нарушениями обмена серы.

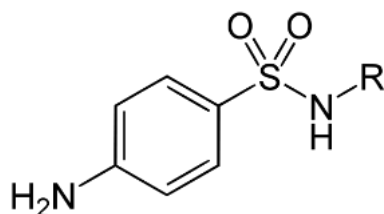
При избыточном поступлении серы в организм (интоксикация в производственных условиях) необходимо принять соответствующие защитные меры, такие как использование специальной закрытой одежды и респираторов.

Применение серы

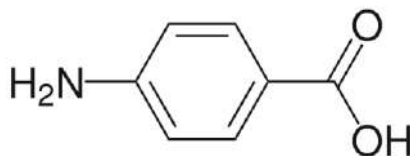
В медицинской практике широко применяют как саму серу, так и ее соединения.

Для медицинских целей люди издавна использовали дезинфицирующие свойства серы, которую применяли при лечении кожных болезней, а также бактерицидное действие сернистого газа, образующегося при горении серы.

В медицинской практике находят применение серный цвет (мелкодисперсный порошок серы) и очищенная сера. Серный цвет назначается при болезнях кожи, главным образом, против чесотки и, в некоторых случаях, экземы. При приеме внутрь элементарная сера действует как слабительное. Порошок очищенной серы используют в качестве противоглистного средства. Соединения серы в



Сульфаниламид



Пара-аминобензойная кислота

виде сульфаниламидных препаратов (бисептол, сульфацил-натрия, сульгин и др.) обладают противомикробной активностью.

Механизм действия связан со структурным сходством сульфаниламидного фрагмента с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК). Попадая в организм микроорганизма сульфаниламид конкурентно связывается с ферментами метаболизма пара-аминобензойной кислоты, что приводит к нарушению

синтеза витамина В₉, остановке синтеза нуклеиновых кислот и, как итог, подавлению роста клеток.^[6]

Очищенную и осажденную серу применяют наружно в мазях и присыпках при кожных заболеваниях (себорея, сикоз); при лечении себореи волосистой части головы используют селена дисульфид. Раствор тиосульфата натрия также применяется как наружное средство при лечении больных чесоткой и некоторыми грибковыми заболеваниями кожи.

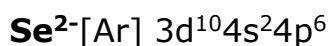
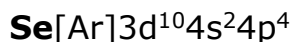
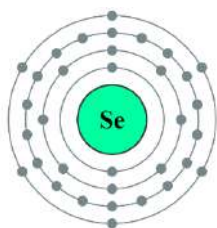
Сера входит в состав многих других лекарственных препаратов седативного, нейролептического, противоопухолевого действия (тиопентал, тиопроперазин, тиоридазин и др.).

Слабительное действие серы объясняется постепенным восстановлением серы в кишечнике до сероводорода H₂S. Это соединение раздражает слизистую кишечника, что и является непосредственной причиной усиления его перистальтики, приводящей к слабительному эффекту.

Обмен веществ под влиянием серы, по-видимому, незначительно повышается, и этим объясняется наблюдаемое в некоторых случаях исхудание после лечения натуральными серными водами.

Сера и ее неорганические соединения применяются при хронических артропатиях (поражения суставов), при заболеваниях сердечной мышцы (кардиосклероз), при многих хронических кожных и гинекологических заболеваниях, при профессиональных отравлениях тяжелыми металлами (ртуть, свинец).

Биохимия соединений селена



Селен
микроэлемент.

Поступление в организм (сут):
0.6- мг

– Источники: кокосы, бобы,
морепродукты

Содержание в организме: 13 мг

Селен - от греч. Selene (Луна).

Селен получают в виде серебристой металлической аллотропной модификации или в виде красного аморфного порошка. Селен горит на воздухе, не взаимодействует с водой, растворяется в концентрированной азотной кислоте и щелочах. Во многих отношениях селен является аналогом серы. Природным источником селена служат следы в некоторых сульфидных рудах, получают селен как побочный продукт очистки меди. Подобно сере, селен образует ряды неорганических соединений, в которых проявляет валентность -2 (селениды), $+4$ (селениты) и $+6$ (селенаты). В своих элементоорганических соединениях селен двухвалентен и близок по ковалентному радиусу к сере; связь селен-углерод малополярна.

По содержанию в организме (около 13 мг) селен относится к микроэлементам, необходимость которого для организма человека еще недостаточно доказана. Некоторые исследователи относят его к жизненно необходимым элементам.

Селен в основном концентрируется в печени и почках.

Селен поступает с пищей в количестве 55—110 мг в год.

Самые богатые селеном источники – мясо внутренних органов и продукты моря, далее следуют – мышечное мясо, хлебные злаки и зерно, молочные продукты, фрукты и овощи.

Высоко содержание селена в чесноке, свином сале, пшеничных отрубях и белых грибах. Также много селена содержится в оливковом масле, морских водорослях, пивных дрожжах, бобовых, маслинах, кокосах, фисташках и кешью.

Большие различия в содержании селена в хлебных злаках и зерне объясняются различиями количества селена в почве, доступного для захвата растениями. Очень высокое потребление (до 6690 мкг в день) наблюдалось в регионе Китая с местным селенозом. Продукты питания в этой области были выращены на почве, загрязненной селеном, выщелоченным из селенсодержащего угля.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг в 100г продукта)		
Кокосы	Тунец	Соя
		
810	82	60
Креветки	Яйца	Крабы и раки
		
52	20	17

Несомненна связь селена с серой в живых организмах. При больших дозах селен в первую очередь накапливается в ногтях и волосах, основу которых составляют серосодержащие аминокислоты.

Селен входит в состав большинства гормонов и ферментов и связанный таким образом со всеми органами и системами человека. Поступление селена в организм наряду с другими микроэлементами необходимо для поддержания нормального функционирования организма. В организме селен стимулирует процессы обмена веществ. Селен участвует как в первой фазе биохимической адаптации (окисление чужеродных веществ с образованием органических окисей и перекисей), так и во второй (связывание и выведение активных метаболитов).

Высокий уровень селена способствует кариесу зубов (есть некоторые свидетельства, полученные при эпидемиологических исследованиях на людях).

Селен способен защитить организм от токсичности ртути, кадмия и серебра. Селен способствует связыванию этих токсичных металлов с другими активными центрами, с теми, на которые их токсическое действие не влияет. Интересен факт взаимосвязи между высоким содержанием селена в рационе и низкой смертностью от рака.

Селен антагонист мышьяка, способен защитить организм от свинца и таллия.

В больших дозах селен токсичен. Распад соединений селена в организме животных приводит к выделению высокотоксичного диметилселена, имеющего чесночный запах.

Известно об отравлении селеном людей, которые использовали пищевую добавку, в которой из-за производственной ошибки превышалось содержание селена в 182 раза. Признаки отравления включали тошноту, диарею, раздражительность, усталость, периферическую нейропатию⁴, выпадение волос и изменения ногтей.

Избыточное поступление селена и его соединений отмечается у рабочих, занятых в электронной, литейной, медеплавильной, стекольной, лакокрасочной, нефтеперерабатывающей, химической (производство пестицидов) и фармацевтической (производство сульфидов селена, селенита натрия) промышленности.

Интересный факт

Промышленной медицине известно, что соединения селена относятся к высокотоксичным ядам. Другие факты подтверждают его незаменимость в организме. Например, с участием селена в сетчатке глаза происходит процесс перевода световой энергии в нервный информационный импульс. При этом в регионах с полным отсутствием селена в природных средах статистически значимо больше слабовидящих детей и часты случаи рождения слепых. Напротив, в глазах орлов, известных своей остротой зрения, селена в сто раз больше, чем у человека.

Причины избытка селена:

- избыточное поступление селена;
- нарушение регуляции обмена селена.

Основные проявления избытка селена:

- нестабильные эмоциональные состояния;
- чесночный запах изо рта и от кожи (образование диметилселенида);
- тошнота и рвота;
- нарушения функций печени;
- эритема кожи;
- насморк, бронхопневмония, отек легких (при вдыхании паров селена);
- выпадение волос;
- ломкость ногтей.

Результат дефицита селена

Повышение активности глутатион-S-трансферазы печени, почек и легких. Наблюдаются изменения в метаболизме гормона щитовидной железы. У животных недополучающих селен развивается так называемая «беломышечная болезнь», при которой наблюдаются дистрофия мышц, некроз печени, дефицит белка.

Недостаток селена в организме человека ведет к нарушению целостности клеточных мембран, значительному снижению активности сгруппированных на них ферментов, накоплению кальция внутри клеток, нарушению метаболизма аминокислот и кетоновых кислот, снижению энергопродуцирующих процессов.

Причины дефицита:

- пониженное содержание селена в пище, в питьевой воде;
- нарушение обмена селена в организме;
- усиленный расход селена на нейтрализацию вредных веществ;
- недостаточное поступление селена при парентеральном питании;
- алкоголизм.

Основные проявления дефицита:

- дерматит, экзема;
- слабый рост и выпадение волос;
- дистрофические изменения ногтей;
- снижение иммунной защиты организма;
- нарушения функции печени;
- недостаточность репродуктивной системы (в основном мужское бесплодие);
- замедление роста у детей.

Витамин Е способствует усвоению селена.

Избыточные поступления соединений Hg, Cu, As, сульфатов, парацетамола, фенаcetина, антималярийных препаратов могут привести к дефициту селена в организме.

Применение селена

В медицине селен в виде селенита (Na_2SeO_3), селената натрия (Na_2SeO_4), селеноцистеина, селенометионина, селенсодержащих дрожжах применяют для профилактики и лечения многих заболеваний. Значение селена в механизмах поддержания гомеостаза⁵ хорошо иллюстрируется эффективностью применения препаратов селена при самых разнообразных патологических процессах. Селен оказывает лечебный эффект при миокардиопатиях различной этиологии, при гепатитах, панкреатитах, заболеваниях кожи, ушей, горла и носа. Изучается роль селена в профилактике и лечении злокачественных новообразований.

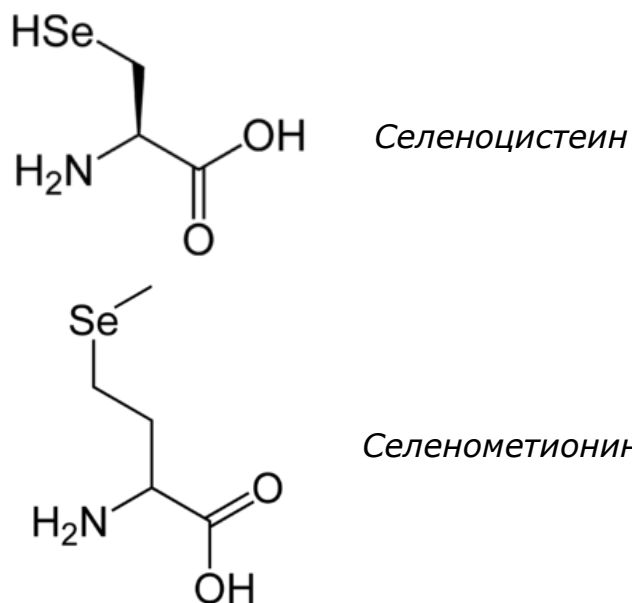
Радиоактивные изотопы селена используются в радиоизотопной диагностике (при исследованиях болезней поджелудочной железы и др.).

В фармакологии применяются препараты селена: Селенит натрия, Селен-актив, Витабаланс 2000, Ультраклия 20, Фитоселен, Опунции КриО для мужчин, Опунции КриО для женщин, Астрал и др.

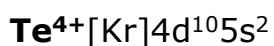
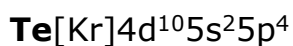
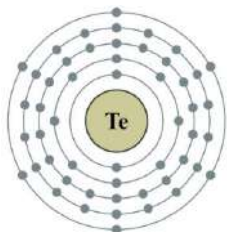
Действует в комплексе с витамином Е как антиоксидант, нейтрализуя свободные радикалы и предупреждая развитие хронических сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний;

стимулирует кроветворение; улучшает функцию нервной системы; входит в состав ферментов, участвующих в детоксикации тяжелых металлов; является основным элементом фермента глутатионпероксидазы.^[7]

Кроме того, препараты селена обладают бактериостатическим, противоопухолевым, антигистаминным, антидепрессивным действием, нормализуют антиоксидантную функцию печени и др. Эти свойства в конечном итоге также объясняются антиоксидантными свойствами селена и его способностью стабилизировать клеточные мембраны.



Биохимия соединений теллура



Теллур
–
токсичный
элемент.

Поступление в организм (сут): ---

Источники: пища, вода

Содержание в организме: 13 мг

Теллур – химический элемент VI группы периодической системы. Назван от лат. Tellus — Земля. Серебристо-серые, очень хрупкие кристаллы с металлическим блеском, плотность 6,25 г/см³, $t_{пл}$ 450°C; полупроводник. В соединениях теллур проявляет степени окисления –2, +4, +6. На воздухе устойчив, при высокой температуре горит с образованием диоксида TeO₂. В природе встречается в виде теллуридов и как самородный теллур; часто сопутствует сере и селену; добывают из отходов электролиза меди. Компонент сплавов (меди, свинца, литейного чугуна); краситель для стекла и керамики (коричневый цвет). Многие соединения теллура — полупроводниковые материалы, приёмники ИК-излучения.

Теллур обнаружен в живых организмах, но норма его содержания в тканях и органах не установлена. Не выяснен также и вопрос о его биологической роли. Известно только, что введение в организм в избытке теллура ведет, как и в случае селена, к замещению серы в тиоловых группах и ингибированию ферментов.^[8]

Микроколичества теллура всегда содержатся в живых организмах. В растениях, произрастающих на почвах, богатых теллуром, его концентрация достигает $2 \cdot 10^{-4}$ – $2.5 \cdot 10^{-3}\%$, в наземных животных – около $2 \cdot 10^{-6}\%$. У человека суточное поступление теллура с продуктами питания и водой составляет около 0.6 мг. Выводится из организма главным образом с мочой и калом (свыше 80%). Умеренно токсичен для растений и высокотоксичен для млекопитающих (вызывает задержку роста, потерю шерсти, параличи и т. д.).

Теллур оказывает на организм действие, во многом сходное с эффектами мышьяка, селена; является преимущественно тиоловым ядом, обладает также раздражающим эффектом; вызывает острые и хронические отравления (главным образом, в производственных условиях) с поражением нервной системы, крови, ЖКТ, почек и органов дыхания, нарушениями обмена. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, обладает эмбриотоксическим эффектом⁶. Высокие дозы теллура, принятые внутрь, приводят к интенсивному образованию липофусцина в мозге. В основе

токсического действия кислородных соединений теллура лежит восстановление их до элементарного теллура, который ингибирует ряд ферментных систем и вызывает снижение уровня SH-групп в крови, тормозит рост животных, нарушает деятельность нервной системы, а также вызывает нарушение функции почек и ухудшает рост волосяного покрова. Элемент оказывает повреждающее действие на течение окислительных процессов в митохондриях млекопитающих: специфическое ингибирование окисления НАД зависимых субстратов в интактных митохондриях⁷ печени и почек крыс — пирувата, α-кетоглутарата, глутамата, но не сукцината, α-глицерофосфата, аскорбата.

Растворимые в жидкостях организма соли теллуристой и ортотеллуровой кислот — теллуриты и ортотеллулаты — обладают более выраженными токсическими свойствами, чем элементарный теллур и оксид теллура (IV) и обладают в десятки раз большим повреждающим эффектом. Они вызывают деструкцию красной и белой крови, нарушение деятельности ЖКТ (геморрагические гастроэнтериты) и ЦНС (сонливость), нарушают работу слюнных желез, вызывают эпиляцию волосяного покрова.

Пары теллура и теллуrowодород вызывают раздражение дыхательных путей.

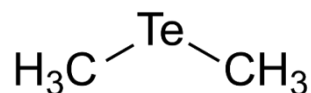
Учитывая сильно выраженные восстановительные и кислотные свойства H_2Te , можно однозначно сказать, что он ингибирует ферменты в еще большей степени, проявляя токсические свойства.

Теллур и его летучие соединения токсичны. Попадание в организм вызывает тошноту, бронхиты, пневмонию. Предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе колеблется для различных соединений 0.007—0.01 мг/м³, в воде 0.001—0.01 мг/л. Канцерогенность теллура не подтверждена.

Профессиональные отравления теллуrowом возможны при его выплавке и других производственных операциях. Наблюдаются озноб, головная боль, слабость, частый пульс, отсутствие аппетита, металлический вкус во рту, чесночный запах выдыхаемого воздуха, тошнота, тёмная окраска языка, раздражение дыхательных путей, потливость, выпадение волос.

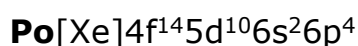
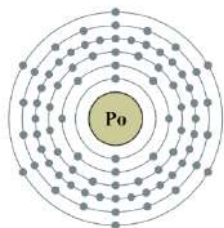
Профилактика: соблюдение требований гигиены труда, меры индивидуальной защиты кожных покровов, медицинские осмотры рабочих.

При отравлениях теллур выводится из организма в виде отвратительно пахнущих летучих теллуrowорганических соединений — алкилтеллуридов, в основном диметилтеллурида. Их запах напоминает запах чеснока, поэтому при попадании в организм даже малых количеств теллура выдыхаемый человеком воздух приобретает этот запах, что является важным симптомом отравления теллуrowом.



Диметилтеллурид

Биохимия соединений полония



Полоний
токсичный
элемент.
Радиоактивен.

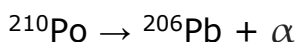
– Поступление в организм (сут): ---

Источники: ---

Содержание в организме: ---

Полоний - химический элемент с атомным номером 84 в периодической системе, обозначается символом Po (лат. Polonium), радиоактивный полуметалл серебристо-белого цвета. Не имеет стабильных изотопов. Элемент был назван в честь родины Марии Склодовской-Кюри — Польши.

^{210}Po высокотоксичен, имеет период полураспада 138 дней и 9 часов. Схема распада:



Довольно легко проникает внутрь сквозь кожные покровы. Удельная активность полония настолько велика, что, хотя он излучает только альфа-частицы, брать его руками нельзя, результатом будет лучевое поражение кожи и, возможно, всего организма. Он опасен и на расстоянии, превышающем длину пробега альфа-частиц, так как его соединения саморазогреваются и переходят в аэрозольное состояние.

По оценке специалистов, опубликованной в научном журнале Journal of

Интересный факт

^{210}Po был выявлен в табаке в исследовании 1960-х годов, скрытых табачными компаниями от общественности. ^{210}Po образуется из газа радона, а поскольку в каждом кубометре почвы содержится в среднем 4 грамма ^{238}U , продуктом распада которого является радон, этот газ поступает из почвы и в виде изотопов накапливается в растениях. Больше всего радона в граните, туфе и пемзе — породах вулканического происхождения. Радон быстро распадается на ряд твердых, высокорadioактивных металлов (продуктов распада радона). Эти твердые радиоактивные частички с пылью оседают на клейких листьях табака. Попавшие таким образом радиоактивные компоненты не смываются с поверхности табачного листа. По мнению американских ученых, на пачках сигарет следует размещать предупреждение в виде знака о радиоактивной опасности.^[9]

Radiological Protection и основанной на математической модели радиационного отравления, разработанной на основе данных по опытам над животными, летальная доза ^{210}Po для взрослого человека оценивается в пределах 0.6-2 мкг при попадании изотопа в организм через лёгкие, 6-18 мкг при попадании в организм через пищеварительный тракт.

Более долгоживущие ^{208}Po (период полураспада 2.898 года) и ^{209}Po (период полураспада 103 года) обладают несколько меньшей радиотоксичностью на единицу веса, обратно пропорционально периоду полураспада. Сведений о радиотоксичности других, короткоживущих изотопов

полония мало. В организме человека полоний ведет себя подобно своим химическим гомологам, селену и теллуру, концентрируется в печени, почках, селезёнке и костном мозге. Период полувыведения из организма – от 30 до 50 дней, выделяется в основном через почки. Есть сообщения об успешном использовании 2,3-димеркаптопропанола для выведения полония из организма крыс — 90% животных, которым внутривенно вводилась смертельная доза ^{210}Po (9 нг/кг веса), выжили, тогда как в контрольной группе все крысы погибли в течение полутора месяцев.

Глоссарий

1. **Политионовые кислоты** - соединения серы с общей формулой H_2SnO_6 , где $n \geq 2$. Их соли называются политионатами.
2. **Гликозиды** - группа лекарственных средств растительного происхождения, оказывающих в терапевтических дозах кардиотоническое и антиаритмическое действие, используемых для лечения сердечной недостаточности разной этиологии. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца. В больших дозах эти вещества являются сердечными ядами.
3. **Эпигенетическая регуляция** - процесс, приводящий к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, которое стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение.
4. **Периферическая нейропатия** - результат поражения периферических нервов.
5. **Гомеостаз** - саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.
6. **Эмбриотоксический эффект** - негативное влияние препарата на зиготу и бластоцисту, которые находятся в просвете фаллопиевых труб либо в полости матки.
7. **Интактная митохондрия** – неповрежденная, не вовлеченная в какой-либо процесс.

Список литературы

1. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine. – Oxford University Press, США, 2015.
2. Beaussant R. H. Breathing equipment for high altitude flights: пат. 4172455 США. – 1979.
3. Kaufmann P. A. et al. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with ¹⁵O-labeled water and PET //The Journal of Nuclear Medicine. – 1999. – Т. 40. – №. 11. – С. 1848.
4. Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins //Nature. – 2009. – Т. 460. – №. 7257. – С. 831-838.
5. Yadav S. K. Heavy metals toxicity in plants: an overview on the role of glutathione and phytochelatins in heavy metal stress tolerance of plants //South African Journal of Botany. – 2010. – Т. 76. – №. 2. – С. 167-179.
6. Eyster H. C. Mechanism of sulfanilamide action and its interaction with p-amino benzoic acid //Journal of Cellular and Comparative Physiology. – 1943. – Т. 21. – №. 2. – С. 191-198.
7. Lippman S. M. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) //Jama. – 2009. – Т. 301. – №. 1. – С. 39-51.
8. Albeck A. et al. Tellurium compounds: selective inhibition of cysteine proteases and model reaction with thiols //Inorganic Chemistry. – 1998. – Т. 37. – №. 8. – С. 1704-1712.
9. Radford E. P., Hunt V. R. Polonium-210: a volatile radioelement in cigarettes //Science. – 1964. – Т. 143. – №. 3603. – С. 247-249.

Глава 7. Бионеорганическая химия элементов VIIA группы периодической системы (F, Cl, Br, I, At)

Общие физико-химические свойства элементов VIIA подгруппы

К группе VIIA периодической системы элементов относятся галогены: фтор, хлор, бром, иод и астат.

При обычных условиях F_2 и Cl_2 -газы, Br_2 -жидкость, I_2 и At_2 -твердые вещества. С увеличением атомной массы окраска галогенов становится более интенсивной - от бледно-желтой у фтора до буро-красной у брома и темно-фиолетовой у иода. В твердом состоянии галогены образуют молекулярные кристаллы. Электронная конфигурация валентной оболочки элементов этой группы - ns^2np^5 . До завершения электронной оболочки благородных газов недостает одного электрона. Поэтому галогены обладают большим сродством к электрону и являются сильными окислителями. Неметаллические и окислительные свойства простых веществ уменьшаются, а металлические - нарастают с ростом заряда атомов галогенов.

С увеличением атомной массы галогенов возрастают их ионный и ковалентный радиусы. Сродство атомов галогенов к электрону и энергия диссоциации молекул возрастают от фтора к хлору, а затем уменьшаются к иоду. При этом уменьшаются энергии ионизации и электроотрицательность (от 3.9 у фтора до 2.2 у астата). Фтор вытесняет хлор из его соединений с более электроположительными элементами, хлор вытесняет бром, а бром-иод. Невысокие энергии диссоциации молекул галогенов (существенно меньшие, чем у O_2 , H_2 и N_2) и большое сродство атомов к электрону определяют их высокую реакционную способность. Из общей зависимости выбивается низкое значение энергии диссоциации молекулы фтора, связано это с сильным отталкиванием электронных пар, находящихся на p-орбиталях, вследствие малой длины связи F-F.

Степени окисления галогенов: -1(наиболее характерна); +1 (HXO , $M^{n+}X_n$ и др.); +3 у Cl и Br (HXO_2 , XF_3); +4 у Cl, Br, I (XO_2); +5 (HXO_3 , XF_5 и др.); +6 у Cl (Cl_2O_6); +7 у Cl, Br и I ($HClO_4$, Cl_2O_7 , $HBrO_4$, IF_7 и др.). Фтор в соединениях проявляет только степень окисления -1, остальные элементы могут образовывать различные химические формы, в которых проявляют степень окисления от -1 до +7 (за исключением +2). Br_2 и I_2 хорошо растворимы в $CHCl_3$, CS_2 , этаноле и других органических растворителях. В основном состоянии атомы галогенов в соответствии со строением внешнего уровня проявляют валентность, равную 1. В возбужденном состоянии хлор и более тяжелые галогены могут быть также трех-, пяти-, семивалентными. Для фтора при отсутствии d-подуровня переход в возбужденное состояние не реализуется^[1].

Таблица 7.1. Некоторые атомные и физические свойства галогенов

Параметры	Фтор (F)	Хлор (Cl)	Бром (Br)	Иод (I)
Электронная конфигурация в основном состоянии	$1s^2 2s^2 2p^5$	$[\text{Ne}] 3s^2 3p^5$	$[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10} 4p^5$	$[\text{Kr}] 5s^2 4d^{10} 5p^5$
Ковалентный радиус атома, нм	0.058	0.099	0.114	0.133
Условный радиус иона Э^- , нм	0.133	0.181	0.196	0.220
Энергия ионизации, кДж/моль	1681.0	1251.1	1139.9	1008.4
Сродство к электрону, кДж/моль	-328.0	-349.0	-324.7	-259.2
Относительная электроотрицательность, по Полингу	3.98	3.16	2.96	2.66
$\Delta_{\text{диссНЭ2}}$, кДж/моль	159	243	199	150.7
Стандартный электродный потенциал	2.866	1.358	1.065	0.535

Таблица 7.2. Распространенность галогенов

Содержание элемента в:	F	Cl	Br	I
земной коре, %	0.27	0.048	$1.6 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-5}$
почвах, %	0.02	0.01	$2 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$
мировом океане, %	$1 \cdot 10^{-4}$	1.89	$6.5 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-6}$
растениях, %	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-2}$	-	$1 \cdot 10^{-5}$
животных организмах, %	$10^{-5} - 10^{-4}$	0.08	$1 \cdot 10^{-4}$	$10^{-5} - 10^{-4}$
организме человека, %	$3.7 \cdot 10^{-3}$	0.14	$3.7 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-5}$
мышечной ткани, %	$5 \cdot 10^{-6}$	0.20–0.52	$7.7 \cdot 10^{-4}$	$(0.05 - 0.5) \cdot 10^{-4}$
костной ткани, %	0.2–1.2	0.2–1.2	$6.7 \cdot 10^{-4}$	$2.7 \cdot 10^{-5}$
крови, мг/л	0.5	0.5	4.7	0.057
Общая масса в организме человека, г	2.6	95	0.260	$(12 - 25) \cdot 10^{-3}$
Суточное потребление, г	$(0.3 - 0.5) \cdot 10^{-3}$	3.0–6.6	$(0.8 - 24) \cdot 10^{-3}$	$(1 - 8) \cdot 10^{-4}$

В организме все галогены находятся в степени окисления -1 , хлор и бром – в виде гидратированных ионов, фтор и иод – главным образом в связанной форме в составе некоторых биосоединений. Из диаграммы Фроста для галогенов (рис. 7.1.) видно, что их наиболее устойчивой степенью окисления для любого значения pH среды является « -1 ».

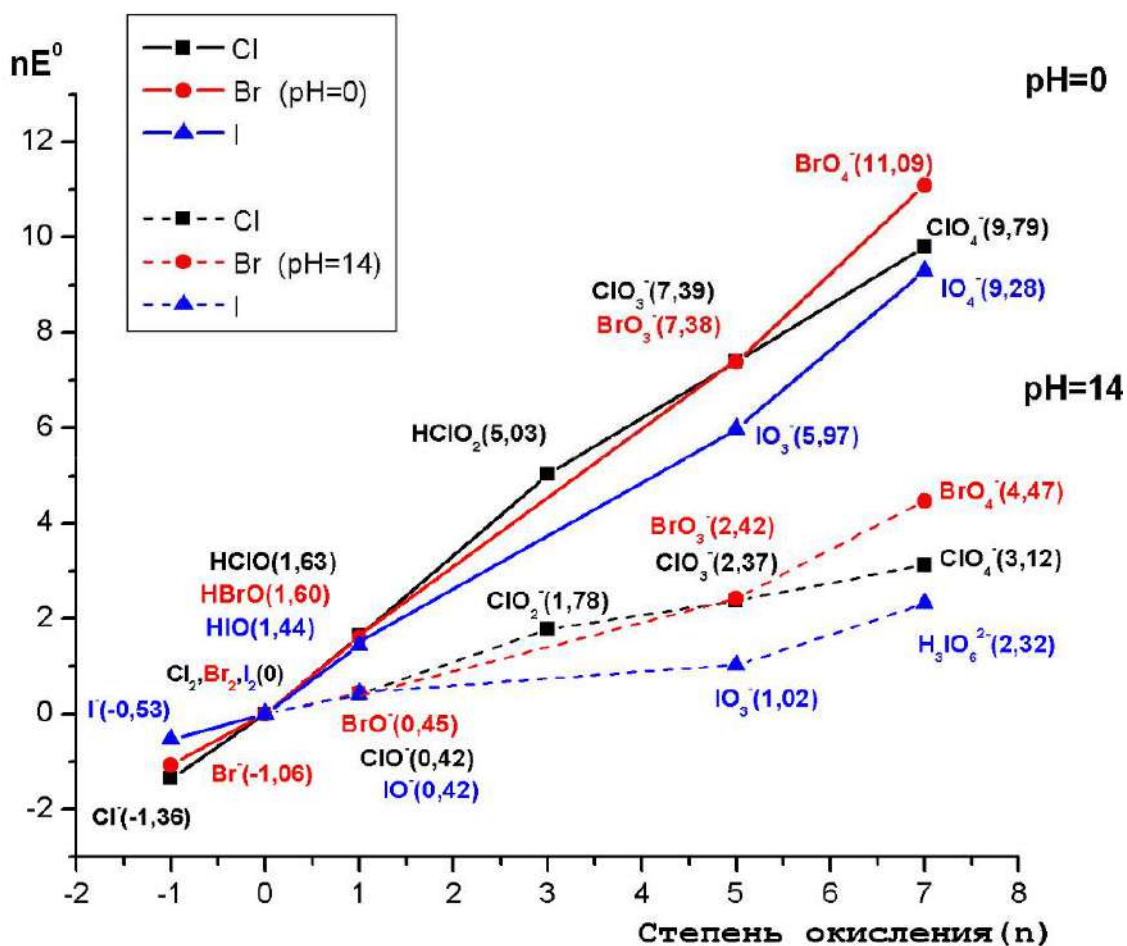
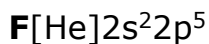
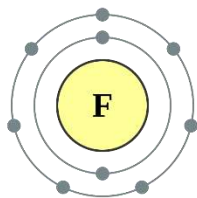


Рис. 7.1. Диаграмма Фроста для галогенов

Биохимия соединений фтора



Фтор – жизненно необходимый микроэлемент. Является важной постоянной составной частью костных тканей.	Поступление в организм (сут): 2–3 мг
	Источники: чай, вода, лосось
	Содержание в организме: 4 г

Единственное устойчивое состояние фтора – со степенью окисления -1, поэтому фтор встречается во всех компонентах биосферы в виде фторидов (F^{-}). Самый стабильный изотоп - ^{19}F имеет полуцелый спин, что позволяет использовать его для ЯМР-спектроскопии и увеличения контрастности МРТ изображений.

В природе фтора больше, чем хлора, и намного больше, чем, например, меди и свинца.

Нахождение фтора в природе составляет 30–320 г/т. Содержание фтора в литосфере колеблется в пределах 100–1500 г/т. В атмосфере находятся незначительные количества фтора. Однако в промышленных районах (особенно в районах производства алюминия) содержание фтора сильно повышается. Магматические газы состоят примерно на 95% из паров воды, которые могут содержать незначительное количество фтороводорода, который попадает в почву вместе с атмосферными осадками.

По разным данным, от 60 до 70% фтора поступают в человеческий организм с водой. Из неё микроэлемент усваивается гораздо лучше, чем из пищи. Много фтора содержится в луке, чечевице, рисе, говядине, яйцах, молоке, шпинате, яблоках. Особенно богаты фтором чай (100 мкг/г) и морская рыба (5–10 мкг/г). Для удовлетворения суточной потребности во фторе человеку, ориентировочно, надо съесть 3.5 кг зернового хлеба или 300 г грецких орехов, или 700 г лосося, или выпить 20 л молока^[2].

Интересный факт

Самым долгоживущим из радиоактивных изотопов фтора является ^{18}F с периодом полураспада 109,771 минуты, важный источник позитронов, использующийся в позитрон-эмиссионной томографии. Наиболее часто используется замещенная ^{18}F глюкоза, позволяющая отслеживать потребление глюкозы в организме, это является одним из методов обнаружения раковых опухолей.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)

Скумбрия  1400	Тунец  1000	Хек  700	Минтай  700	Треска  700
Пикша  500	Мойва  430	Горбуша  430	Ёрш  430	Камбала  430
Карась  430	Кета  430	Кефаль  430	Корюшка  430	Устрица  430

Влияние кулинарной обработки на усвоение фтора изучено недостаточно. Известно, что около 12% минеральных веществ теряется при длительной варке исходного продукта или при длительном размораживании в воде. Приготовление продуктов в алюминиевой посуде значительно снижает содержание фтора в пище, поскольку алюминий связывает фтор в нерастворимый фторид.

Всасывание хорошо растворимых соединений фтора (калиевые, натриевые соли) начинается в ротовой полости, но преимущественно происходит в желудке и кишечнике (соли кальция, магния, железа). В зависимости от растворимости соли абсорбируются от 60 до 97% поступившего в ЖКТ фтора.

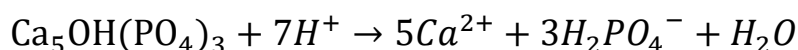
При нормальных значениях pH (7.4) концентрация фторид-ионов во внеклеточных жидкостях в 2.5–4 раза выше, чем в клетке. Поступивший в организм фтор депонируется в зубах, скелете, хрящах и ногтях.

Фтор является жизненно необходимым для организма элементом. В организме взрослого человека содержится около 4.0 г (7 мг) фтора, в основном, он содержится в эмали зубов в составе фторапатита — $\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3$. Кроме фторапатита, минеральную основу зубных тканей составляют гидроксопатит $\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_3$ и хлорапатит $\text{Ca}_5\text{Cl}(\text{PO}_4)_3$. Фторид-ион легко замещает гидроксид-ион в гидроксопатите, образуя защитный эмалевый слой из более твердого фторапатита.

Кроме того, фторид-ионы способствуют осаждению фосфата кальция, ускоряя тем самым процесс минерализации.

Недостаток фтора

При недостатке фтора в эмали зубов отмечается повышенное содержание гидроксиапатита. Под действием кислот, вырабатываемых бактериями, потребляющими сахара, происходит растворение гидроксипапатитной компоненты эмали зубов (*кариес*¹):



Фторирование питьевой воды с целью доведения содержания фтора до нормы (1 мг/л), приводит к значительному снижению заболеваний кариесом. Фторид натрия NaF употребляют в качестве местного действующего наружного средства, в результате образуется фторапатит:

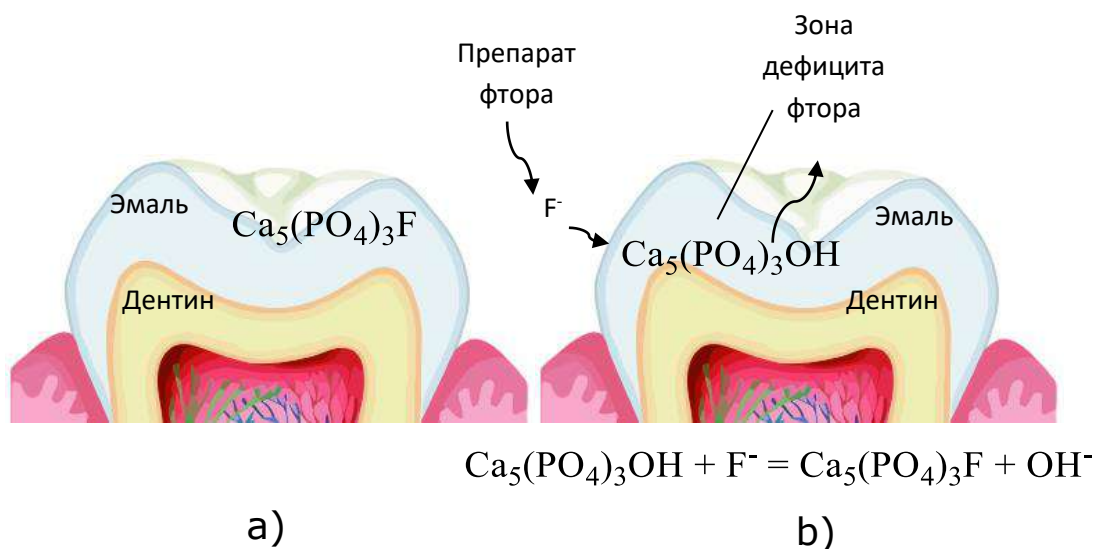
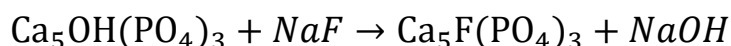


Рис. 7.2. Образование эмалевого слоя (а); лечение кариеса фторидами (б)

При этом происходит слабое подщелачивание среды в ротовой полости, что в небольшой степени способствует нейтрализации кислых продуктов^[3].

Избыток фтора

Большинство соединений фтора являются сильно ядовитыми. Токсической дозой фтора для человека считается 20 мг, летальной — 2 г. В большинстве случаев избыток фтора накапливается у жителей тех местностей, где его много в питьевой воде. В частности, это некоторые районы Севера России, районы вокруг предприятий по производству алюминия. Кроме того, избыток фтора может быть вызван хронической интоксикацией на производстве, длительной передозировкой препаратов фтора или внутренними нарушениями регуляции его обмена.

При содержании фтора в воде выше допустимой нормы (1.2 мг/л) на зубной эмали появляются серые пятна (чем выше его концентрация, тем они

темнее), она становится хрупкой и легко разрушается. В дальнейшем возможны кровоизлияния в деснах, слизистых оболочках рта и носа, потеря голоса, раздражение кожи. Возникающее в этом случае заболевание называется флюорозом (фторозом). Причина флюороза: нарушение равновесия между фторапатитом и гидроксилапатитом.

Другие симптомы отравления фтора - повышенная хрупкость костей, костные деформации, остеохондроз, нарушение работы щитовидной железы, поражение печени и почек – симптомы флюороза. Токсичность фторид-ионов связана с образованием малорастворимых солей (фторидов) ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} . Связывая эти ионы, фторид-анионы оказывают ингибирующее действие на некоторые металлоферменты². Наблюдается общее истощение организма.

Известны случаи возникновения флюороза при потреблении большого количества чая (до 20 чашек ежедневно).

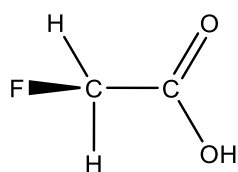
Лечение флюороза:

Необходимо прекратить прием фторсодержащих продуктов, напитков, препаратов, использование фторированных зубных паст, начать прием энтеросорбентов³ и симптоматических средств.

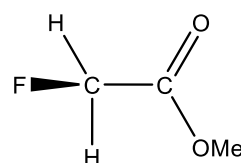
Лечение флюороза в начальной стадии, как правило, проводится посредством отбеливания зубов с дальнейшей реминерализацией⁴ тканей зубов. *Реминерализация* проводится посредством аппликаций, а также с помощью электрофореза. Весьма эффективным средством лечения флюороза способом аппликации на начальной стадии является препарат ремодент, получаемый из костей животных и включающий в себя комплекс элементов (кальций, фосфор, магний, натрий, органические вещества и т.п.), необходимых для реминерализации эмали. После нанесения ремодента на поверхность зубов его элементы проникают в зубную эмаль и постепенно нормализуют ее структуру. Курс реминерализации обычно состоит из 15-20 аппликаций и проводится с периодичностью раз в полгода. После каждой процедуры в течение двух часов не следует принимать пищу. После завершения полного курса поверхность зубов покрывается фторлаком. Не менее эффективен при лечении ранней стадии флюороза 10% раствор кальция глюконата, вводимый в поверхностный слой зубной эмали с помощью электрофореза.

Токсичные соединения фтора

1. Газообразный F_2 – сильнейший окислитель, его вдыхание приводит к раздражению дыхательных путей. Механизм такого действия связан с высокими окислительными свойствами фтора.
2. Фторуксусная кислота и фторацетаты. Смертельная доза фторацетата натрия для человека в случае попадания яда внутрь составляет 50 мг^[4].



а)



б)

Рис. 7.2. Молекула фторуксусной кислоты (а), фторацетат (б)

Проникновение фторацетатов в организм может происходить разными путями: через слизистую оболочку желудка, через легкие, через кожные покровы (жидкие фторацетаты).

В основе механизма токсического действия фторацетатов лежит их способность блокировать цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) вследствие образования фторцитрата по причине переноса фторацетильной группы на оксалоацетат (в норме идет перенос ацильной группы).

Последний является ингибитором аконитазы – фермента, катализирующего следующую реакцию цикла.

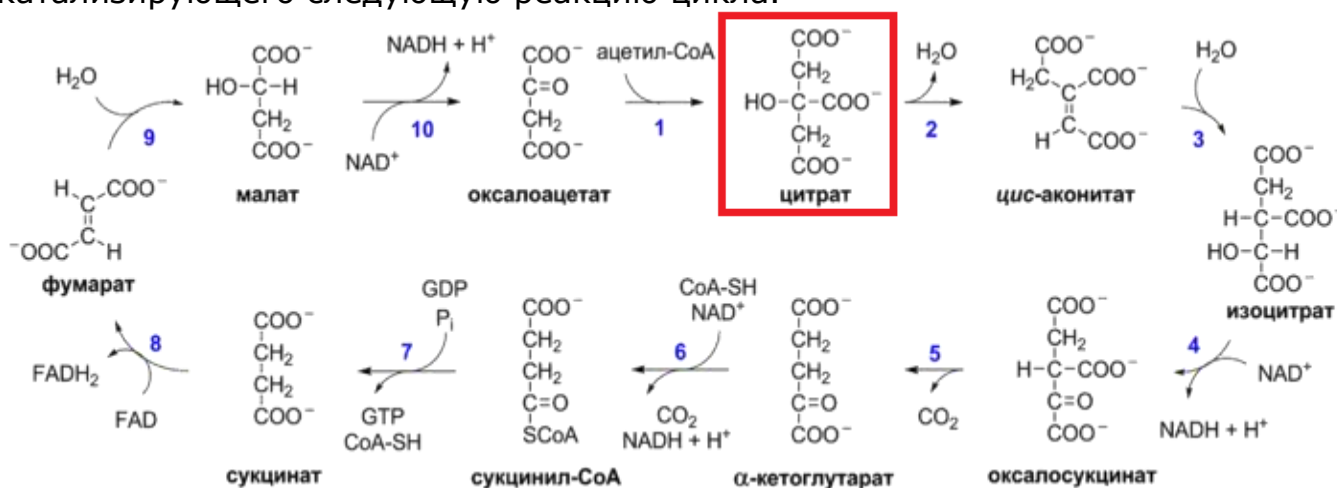


Рис. 7.3. Цикл трикарбоновых кислот

Для отравления фторацетатами характерен скрытый период длительностью иногда в несколько часов. Затем появляются такие симптомы, как тошнота, слюнотечение, боли в эпигастральной области, рвота, сильное беспокойство. Интоксикация быстро нарастает, появляются клонико-тонические^{5,6} судороги, нарушение дыхания, кома, нарушения сердечной деятельности (аритмия, экстрасистолия, фибрилляция желудочков). На ЭКГ можно обнаружить атриовентрикулярную блокаду⁷ и деформацию зубца Т⁸. Смерть наступает чаще всего в течение 24 ч от сердечной слабости, вызванной поражением проводящей системы сердца.

При патоморфологическом исследовании признаки специфического действия фторацетатов отсутствуют, за исключением накопления цитрата в крови и тканях.

При попадании яда на кожные покровы необходимо смыть его водой. В случае поступления фторацетата внутрь необходимо быстро промыть желудок через зонд и дать солевое, слабительное. В остальном лечение симптоматическое. Основное внимание необходимо сосредоточить на борьбе с судорогами и поражениями сердца. Встречаются рекомендации применять в качестве конкурентных антагонистов фторацетатов свободные жирные кислоты или их глицериновые эфиры, в частности, глицерина 2-ацетат или β -моноацетин (внутримышечно в дозе от 0.1 до 0.5 мл/кг).

Применение соединений фтора в медицине

Фторсодержащие препараты используются как наркотические средства, кровезаменители и т.д. Радиоактивные изотопы фтора применяются в медико-биологических исследованиях.

Фторид натрия применяют для фторирования воды, а также используют для лечения и профилактики кариеса.

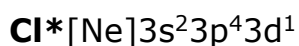
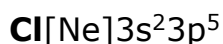
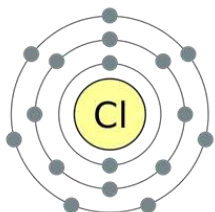
Существует множество лекарств на основе фторсодержащих соединений:

- 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан CF_3CHBrCl («фторотан») — используется для ингаляционного наркоза;
- 5-Фторурацил $\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$ — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов;
- флуоксетин — антидепрессант, один из основных представителей группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина;
- галоперидол — антипсихотик, производное бутирофенона. Применяют при шизофрении, маниакальных состояниях, бредовых расстройствах, при олигофренических, инволюционных, эпилептиформных, алкогольных психозах и других заболеваниях, сопровождающихся галлюцинациями, психомоторным возбуждением.

Стоит упомянуть разнообразные фторорганические вещества, применяемые как материалы медицинского назначения (искусственные сосуды, сердечные клапаны и т. д.). Фторированные углеводороды (напр., перфтордекалин) применяются в медицине как кровезаменители. Побочные эффекты от применения препаратов фтора в рекомендуемых дозах – явление крайне редкое. Возможны единичные случаи головокружения, тошноты, вздутия живота и/или диареи.

Препараты фтора противопоказаны при повышенной индивидуальной чувствительности к любому из компонентов и состояниях, сопровождающихся избытком фтора в организме (флюороз и др.)^[5].

Биохимия соединений хлора



Хлор – жизненно
необходимый
макроэлемент.
Участвует в
пищеварительном
процессе.

Поступление в организм (сут):
4-7 г

Источники: пов. соль, горох,
морепродукты

Содержание в организме: 95-
100 г

В природе встречаются два изотопа хлора ^{35}Cl и ^{37}Cl . В земной коре хлор – самый распространённый галоген. Хлор очень активен — он непосредственно соединяется почти со всеми элементами периодической системы. Поэтому в природе он встречается только в виде соединений в составе минералов: галита NaCl , сильвина KCl , сильвинита $\text{KCl}\cdot\text{NaCl}$, бишофита $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, карналлита $\text{KCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, каинита $\text{KCl}\cdot\text{MgSO}_4\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. На долю хлора приходится 0.025% от общего числа атомов земной коры. Самые большие запасы хлора содержатся в составе солей вод морей и океанов, содержание в современной морской воде достигает 19 г/л.

Уровень содержания хлора в органах и тканях (за исключением скелета) близок к концентрации его в морской воде. В организме взрослого человека содержится 95–100 г **хлора** (0.12% от массы), что позволяет отнести его к **макроэлементам**. Большая часть всего хлора поступает в организм с пищей и жидкостями в виде поваренной соли и хлоридов других металлов. Минимальная потребность человека в хлоре составляет около 800 мг в сутки. Младенец получает необходимое количество хлора через молоко матери, в котором содержится 11 ммоль/л хлора. В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг в 100г продукта)

Скумбрия  170	Анчоусы  165	Тунец  160	Карась  165
Мойва  165	Горбуша  165	Камбала  165	Хек  165
Гречка  94	Яйцо куриное  156	Горох  137	Рис  133

Для современного человека среднее потребление поваренной соли в сутки достигает 7–12 г, хотя суточная потребность не превышает 3–5 г^[2].

Вследствие высокой растворимости большинства хлоридов в ЖКТ (в основном в толстом кишечнике) всасывается более 90% поступившего хлора. Всасывание и экскреция хлора тесно связаны с ионами натрия и бикарбонатами, минералокортикоидами и активностью $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{АТФазы}$.

Абсорбированные ионы хлора не накапливаются избирательно в каком-либо органе или ткани; их основная часть находится во внеклеточных жидкостях (85%), в клетках аккумулируется до 15% всего хлора, находящегося в организме. Мышечная ткань человека содержит 0.20–0.52% хлора, костная — 0.09%; в крови — 2.89 г/л. Хлор выводится из организма в основном с мочой (90–95 %), калом (4–8 %) и через кожу (до 2%).

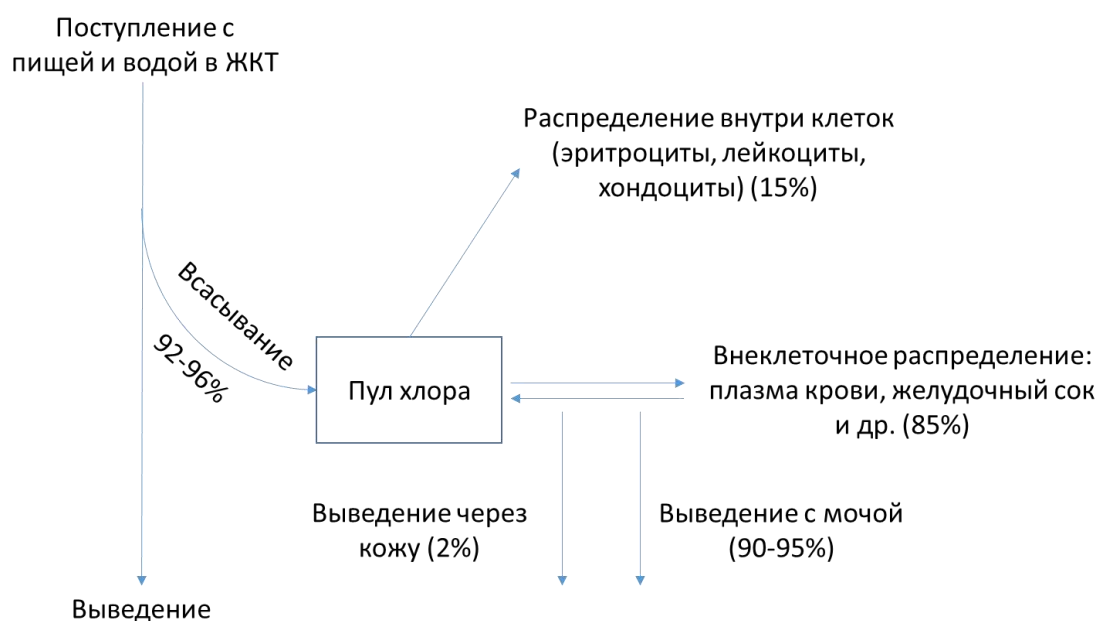


Рис. 7.4. Схема поступления и выведения хлорид-ионов в организме

В организме человека и животных хлорид-ионы выполняют важнейшие биологические функции регуляции осмотических процессов и работы нервных клеток.

Хлорид-ион имеет оптимальный радиус для проникновения через мембраны клеток. Именно этим объясняется его совместное участие с ионами натрия и калия в создании постоянного осмотического давления и регуляции водно-солевого обмена.

Поток хлорид-ионов, поступающий внутрь клетки через каналы, открываемые под воздействием нейромедиатора ГАМК⁹ (гамма-аминомасляной кислоты), оказывает тормозящий эффект на нейроны путём увеличения их мембранного потенциала покоя.

Хлорид натрия необходим для синтеза соляной кислоты в желудке. протонная помпа¹⁰ ($\text{H}^+/\text{K}^+ - \text{АТФаза}$), присутствующая в большом количестве в обкладочных (париетальных) клетках¹¹ слизистой оболочки желудка,

транспортирует ион водорода H^+ из цитоплазмы в полость желудка в обмен на ион калия K^+ . При этом оба катиона транспортируются против электрохимического градиента благодаря энергии гидролиза молекулы АТФ. Одновременно с протонами в просвет желудка против электрохимического градиента переносятся анионы хлора Cl^- . Ионы H^+ образуются в результате диссоциации угольной кислоты H_2CO_3 до гидрокарбоната при участии карбоангидразы. Ионы HCO_3^- пассивно перемещаются в кровь по градиенту концентрации через базолатеральную мембрану¹² в обмен на ион Cl^- . Таким образом, в просвет желудка при участии протонной помпы выделяется соляная кислота в виде ионов H^+ и Cl^- , а ионы K^+ перемещаются через мембрану в обкладочную клетку.

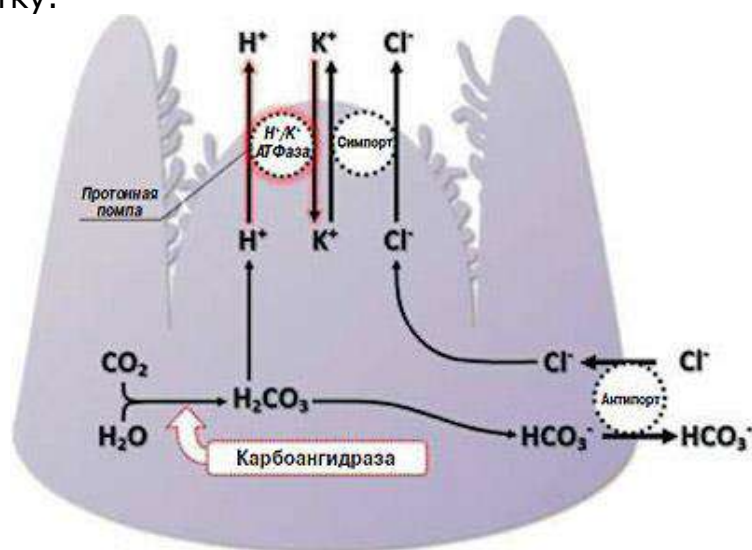


Рис. 7.5. Схема секреции соляной кислоты париетальной клеткой желудка. Основные транспортные системы, роль H^+/K^+ -АТФазы^[6]

Соляная кислота создает в среде желудка pH 1–2, необходимое для работы протеолитических ферментов, активирует эти ферменты и уничтожает различные болезнетворные бактерии (холера, тиф и пр.). При недостаточном содержании соляной кислоты в желудке (например, вследствие разбавления большим количеством воды или из-за низкой секреции) бактерицидные свойства желудочного сока падают. Кроме того, нарушается пищеварение (гастрит).

Хлорные каналы представлены во многих типах клеток, митохондриальных мембранах и скелетных мышцах. Эти каналы выполняют важные функции в регуляции объема жидкости, трансэпителиальном транспорте ионов и стабилизации мембранных потенциалов, участвуют в поддержании pH клеток. Хлор накапливается в висцеральной ткани, коже и скелетных мышцах.

Интересный факт

Первое боевое применение ОВ состоялось в ходе первой мировой войны. В феврале 1915 г. французские войска стали использовать винтовочные гранаты с хлором. Более знаменитым был опыт кайзеровских войск в боях в районе города Ипр 22 апреля 1915: 4-я германская армия нанесла контрудар на Ипрский выступ, упредив готовившееся наступление англо-французских войск, и заняла большую часть выступа. В 1-й день боев германские войска применили распыление хлора из установленных на своих передовых позициях баллонов, когда ветер подул в направлении на англо-французские окопы и нанесли противнику тяжёлые потери в живой силе, добившись эффекта массового поражения, благодаря чему этот случай боевого применения ОВ стал широко известен.

Недостаток хлора

Недостатка хлора практически не встречается ввиду повсеместного содержания в продуктах питания и воде. При недостаточном количестве соляной кислоты в желудке повышается рН и нарушается нормальное пищеварение, что тяжело отражается на здоровье человека.

Признаки нехватки хлора:

- вялость;
- мышечная слабость;
- сухость во рту;
- потеря аппетита.

Далеко зашедшая недостаточность хлора в организме сопровождается:

- понижением артериального давления;
- учащением ритма сердца;
- потерей сознания.

Избыток хлора

Хлорид-анионы не обладают токсическим действием, поэтому их избытка не наблюдается. Хотя может происходить раздражение хлороводородной кислотой слизистых оболочек^[7].

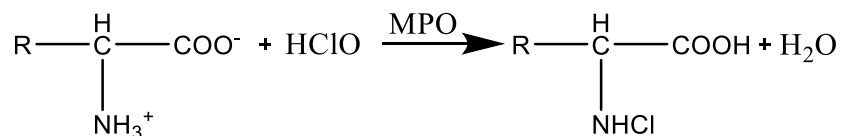
Токсичные соединения хлора

Элементный хлор (Cl_2) – высокотоксичный газ, применявшийся в первую мировую войну как отравляющее средство. Токсичность обусловлена высокой окислительной способностью элементного хлора и его кислородсодержащих соединений. Эффективность бактерицидного действия снижается в ряду ионов I^- - Br^- - Cl^- . В приведенном ряду увеличивается устойчивость молекулярных форм галогена (Г_2) и падает устойчивость галогенид-ионов. Фторид-ион описанным свойством не обладает.

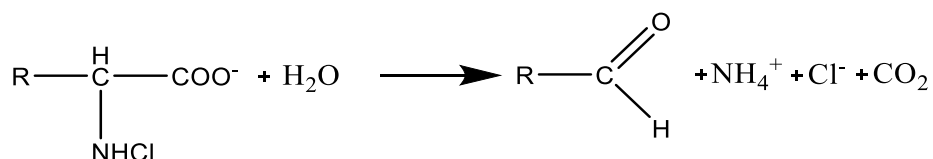
Было установлено, что в процессах метаболизма из инертных хлорид-анионов при участии пероксида водорода H_2O_2 , гемового железа фермента миелопероксидазы¹³ (МРО) возможно образование более активной химической формы хлора – хлорноватистой кислоты.



В присутствии HClO возможно хлорирование аминокислот, альбуминов и других пептидов с образованием хлораминов:



Последующий гидролиз хлораминов дает токсичные альдегиды:



Применение соединений хлора в медицине

Хлор в количествах $(0.6-6.0) \cdot 10^{-5}$ моль/л полностью стерилизует воду. Производные хлора в положительных степенях окисления используются как дезинфицирующие средства уже более 150 лет.

HCl в виде разбавленных (1% и 2.5%) водных растворов применяется при пониженной кислотности желудочного сока.

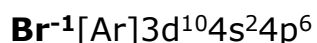
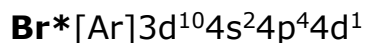
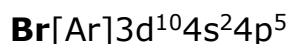
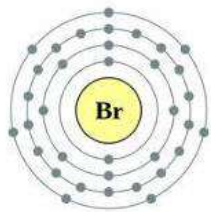
Хлорид натрия NaCl в составе физиологического (~0.9%) и гипертонического (3–10%) растворов применяется при обескровливании организма.

Многочисленные хлорпроизводные органических соединений используются для лечения разнообразных заболеваний:

- в качестве прижигающего средства – трихлоруксусная кислота CCl_3COOH ;
- для обработки инфицированных ран – хлорамины;
- для лечения малярии – хлоридин (2,4-диамино-5-пара-хлорфенил-6-этил-пиримидин);
- при лейкемии – хлорбутин $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$;
- при эпилепсии – хлоропан $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;
- при сахарном диабете – хлорпропамид $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$;
- для лечения рака простаты – хлортиазид (6-хлор-7-сульфамил-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид) и его аналоги, обладающие физиологической активностью эстрогена.

Стоит отметить, что многие лекарственные соединения, имеющие аминогруппы, используются в виде солей – гидрохлоридов.

Биохимия соединений брома



Бром
необходимый
микроэлемент.
Влияет на ЦНС
и щитовидную
железу.

Поступление в организм (сут):
3-8 мг

Источники: бобовые, орехи,
зерновые

Содержание в организме: 0.2 г

Бром широко распространён в природе и в рассеянном состоянии встречается почти повсеместно. Устойчивые изотопы ^{79}Br и ^{81}Br .

Почти все соединения брома растворимы в воде и поэтому легко выщелачиваются из горных пород. Как примесь он есть в сотнях минералов. Но имеется лишь небольшое количество нерастворимых в воде минералов — галогенидов серебра и меди. Самый известный из них — бромаргирит AgBr . Другие минералы — иодобромит $\text{Ag}(\text{Br}/\text{Cl}/\text{I})$, эмболит $\text{Ag}(\text{Cl}/\text{Br})$, бромсильвинит $\text{KMgBr}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Собственных минералов брома мало ещё и потому, что его ионный радиус очень большой, и ион брома не может надёжно закрепиться в кристаллической решетке вместе с катионами средних размеров других элементов. В накоплении брома основную роль играют процессы испарения океанической воды, в результате чего он концентрируется как в жидкой, так и в твёрдой фазах. Наибольшие концентрации отмечаются в конечных маточных рассолах. В горных породах бром присутствует главным образом в виде ионов, которые мигрируют вместе с грунтовыми водами. Часть земного брома связана в организмах растений в сложные и, большей частью, нерастворимые органические соединения. В море сосредоточена основная часть брома. Есть он и в воде солёных озёр, и в подземных водоносных пластах, сопутствующих месторождениям горючих ископаемых, а также калийных солей и каменной соли. Есть бром и в атмосфере, причем содержание этого элемента в воздухе приморских районов всегда больше, чем в районах с резко континентальным климатом.

Масса брома в организме человека составляет около 0.2 г. Здоровому взрослому человеку необходимо от 3 до 8 мг суточной дозы брома.

В организм человека бром поступает, главным образом, с растительной пищей.

В обычном суточном рационе содержится от 0.4 до 1.0 мг брома. Основными источниками брома являются бобовые (фасоль, горох, чечевица), орехи, зерновые, морские водоросли, а также поваренная соль с примесью этого микроэлемента. Рыба содержит незначительное количество данного вещества. При потребности 3–8 мг^[2].

Бромид-ионы (Br^-) легко всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Бром можно обнаружить преимущественно в гипофизе, крови, костной ткани, мышечной ткани, щитовидной железе и почках. Процесс выведения брома регулируется при помощи пота и мочи.

Бром является необходимым микроэлементом для человеческого организма, поскольку он не только способствует регуляции полового цикла, но также влияет на активность центральной нервной системы (балансирует процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга) и щитовидной железы. Препараты, которые созданы на основе данного микроэлемента, используются в качестве успокаивающего средства.

Кроме того, он выполняет ряд других немаловажных функций.

Благодаря тому, что по величине ионного радиуса, электроотрицательности и другим характеристикам бром занимает промежуточное положение между хлором и иодом, бромид-ионы могут замещать ионы Cl^- и I^- в биологических системах. Бром входит в состав желудочного сока, влияя (наряду с хлором) на его кислотность.

Установлено, что бром сопутствует хлору во всех процессах, происходящих в организме, и между ними существует динамическая связь: повышение концентрации бромид-ионов в крови приводит к быстрому выведению через почки хлорид-ионов и наоборот.

Главными антагонистами брома являются алюминий, хлор, фтор и иод.

Недостаток брома

Наблюдаются следующие симптомы:

- повышенная раздражительность;
- половая слабость;
- бессонница;
- замедление роста у детей;
- снижение количества гемоглобина в крови;
- повышение возможности выкидыша;
- сокращение продолжительности жизни;
- снижение кислотности желудочного сока.

Избыток брома

Токсичность Br^- невысока, однако вследствие медленного выведения из организма (30-60 суток) бромиды могут накапливаться в тканях организмов, отмечено также повышение уровня брома в крови при дефиците хлорид ионов. Хроническое отравление избытком брома – «бромизм» сопровождается ухудшением памяти, бессонницей, высыпаниями на коже, нарушением пищеварения, бронхитом, ринитом, неврологическими нарушениями.

Интересный факт

Существует широко распространенная легенда о том, что в армии, местах лишения свободы и психиатрических больницах добавляют бром в еду для снижения полового влечения. Этот миф не имеет под собой никаких оснований.

Токсичные соединения брома

Пары молекулярного брома токсичны. Уже при содержании брома в воздухе в концентрации около 0.001% (по объёму) наблюдается раздражение слизистых оболочек, головокружение, носовые кровотечения, а при более высоких концентрациях — спазмы дыхательных путей, удушье. ПДК паров брома — 0.5 мг/м³. ЛД₅₀ при пероральном введении для крыс составляет 1700 мг/кг. Для человека смертельная доза перорально составляет 14 мг/кг. (источник — каталог фирмы MERCK). Особенно опасно отравление парами брома для людей, страдающих астмой и заболеваниями лёгких, так как при вдыхании паров брома очень высока вероятность отёка лёгких. Жидкий бром при попадании на кожу вызывает болезненные и долго не заживающие ожоги.

Интересный факт

Утечка брома в Челябинске — экологическая катастрофа, произошедшая 1 сентября 2011 года при пожаре и разгерметизации ёмкостей с бромом в грузовом вагоне на железнодорожной станции. После обнаружения катастрофы извещение населения своевременно не проводилось, централизованной отмены праздничных школьных линеек на открытом воздухе не осуществлялось. В средствах массовой информации администрацией города преуменьшались масштабы аварии, официально было объявлено об утечке лишь от 24 до 50 литров брома из более чем двенадцати тысяч литров, находившихся в вагоне, что резко контрастировало с гигантскими размерами и многочасовой продолжительностью дымного облака на фотографиях и видеозаписях, представленных средствами массовой информации и с использованием под перевозку разбитых ёмкостей сразу восьми железнодорожных полуплатформ. В больницы обратилось за помощью несколько сотен человек. В ходе следствия спустя полгода признано потерпевшими 102 человека. Здоровью 17 из них причинен лёгкий вред, 35 — перенесли различные заболевания.

Применение соединений брома в медицине

Введенный в организм, бром действует непосредственно на клетки нервной ткани, нарушая ионное равновесие внутри клетки. Замена хлора на бром резко усиливает торможение, вызываемое раздражением тормозного нерва и значительно слабее меняет реакцию при раздражении возбуждающего нерва, т.е. изменение состава внеклеточной жидкости нейронов приводит к усилению в них процессов торможения, что приводит к восстановлению равновесия между процессами возбуждения и торможения.

Успокаивающие и снотворные средства:

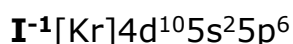
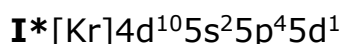
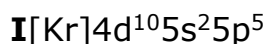
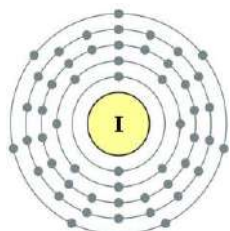
- NaBr (максимум 6–8 г в сутки), KBr, NH₄Br;
- HBr (разб.);
- Бромурал (CH₃)₂CHCHBrCONHCONH₂, бромистая камфара, бромалин.

Ингаляционный наркоз:

- C₂H₅Br.

Бром в виде этилбромизовалерианата входит в состав валокордина.

Биохимия соединений иода



Йод	–	Поступление в организм (сут):
необходимый		120-150 мкг
микроэлемент.		
Участвует	в	Источники: морепродукты,
синтезе и обмене		томаты, петрушка
тиреоидных		
гормонов.		Содержание в организме: 12-20 мг

Имеет лишь один устойчивый изотоп ^{127}I . Чрезвычайно сильно рассеян в природе и, будучи далеко не самым распространенным элементом, присутствует практически везде. Иод в морской воде находится в виде иодидов (20–30 мг на тонну морской воды). Присутствует в живых организмах, больше всего в водорослях (2.5 г на тонну высушенной морской капусты ламинарии). Известен в природе также в свободной форме, в качестве минерала, но такие находки единичны, — в термальных источниках Везувия и на острове Вулькано (Италия). Запасы природных иодидов оцениваются в 15 млн тонн, 99% запасов находятся в Чили и Японии. В настоящее время в этих странах ведётся интенсивная добыча иода, например, чилийская AtacamaMinerals производит свыше 720 тонн иода в год. Наиболее известный из минералов иода — лаутарит $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$. Некоторые другие минералы иода — иодобромит $\text{Ag}(\text{Br}, \text{Cl}, \text{I})$, эмболит $\text{Ag}(\text{Cl}, \text{Br})$, майерсит $\text{CuI} \cdot 4\text{AgI}$.

Сырьём для промышленного получения иода в России служат нефтяные буровые воды, тогда как в зарубежных странах, не обладающих нефтяными месторождениями, используются морские водоросли, а также маточные растворы чилийской (натриевой) селитры, щёлок калийных и селитряных производств.

Иодом особенно богаты морские рыбы и продукты моря (креветки, мидии, морская капуста). Этот элемент также концентрируют: томаты, петрушка, черная смородина. Содержание иода в других продуктах зависит от его наличия в почве, если он там имеется, то неплохими источниками могут быть: гречневая и пшеничная крупы, картофель, овощи, молочные продукты. При дефиците иода используют иодированную соль.

Стоит отметить, что органический иод из морской капусты лучше усваивается и дольше задерживается в организме, чем препараты иода на основе его неорганических форм (иодистый калий и др.).

Иод – необходимый микроэлемент. В организме человека (масса тела 70 кг) содержится 12–20 мг иода, половина – в щитовидной железе. Роль его в организме связана с синтезом и обменом тиреоидных гормонов. Суточная потребность человека в иоде определяется возрастом, физиологическим состоянием и массой тела. Для человека среднего возраста нормальной комплекции (нормостеник) суточная доза иода составляет 0.15 мг^[2].

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)				
Фейхоа	Морская капуста	Кальмар	Хек	Минтай
				
350	300	300	160	150
Пикша	Треска	Креветка	Окунь	Мойва
				
150	135	88	60	50
Сом	Тунец	Горбуша	Зубатка	Камбала
				
50	50	50	50	50

Абсорбированный йод избирательно накапливается в щитовидной железе (концентрация йода в ней в 25 раз больше, чем в плазме крови). Способность аккумулировать йод присуща также слюнным и молочным железам, в меньшей степени — печени, половым железам, легким, почкам и лимфоузлам.

В щитовидной железе не более 1% йода находится в форме йодид-анионов I^- . Остальная часть - в связанном состоянии в виде тиреоидных гормонов (рис. 7.6) – йодтиронинов, которые инициируют окислительные процессы (тканевое дыхание) в организме. В составе йодтирониновиод влияет на синтез некоторых белков, жиров, гормонов.

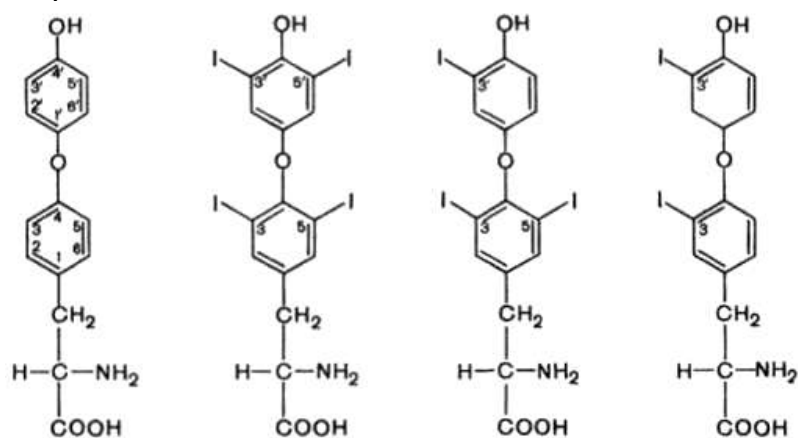
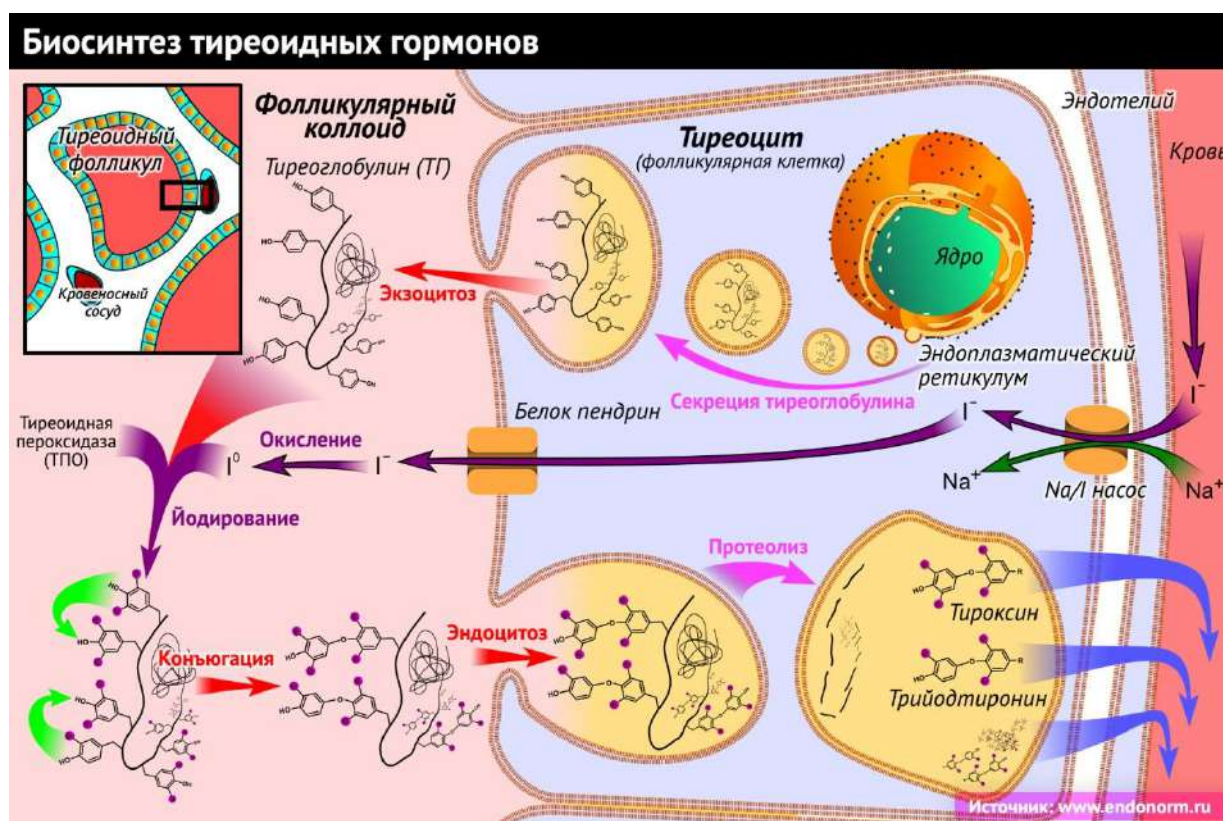


Рис. 7.6. Структура гормонов щитовидной железы (слева направо): тиронин; тироксин; трийодтиронин; диодтиронин

Схема синтеза тиреоидных гормонов в человеческом организме:



Резервной формой считают тиреоглобулин — иодсодержащий белок. Образование тиреоглобулина основано на ферментативном окислении иодид-ионов в щитовидной железе до молекулярного иода и последующем йодировании тирозина в составе белка тиреоглобулина. При йодировании тирозина образуются моно- и диiodпроизводные, окислительная конденсация которых в составе молекулы тиреоглобулина приводит к образованию тетраiodтиронина (тироксина) и триiodтиронина.

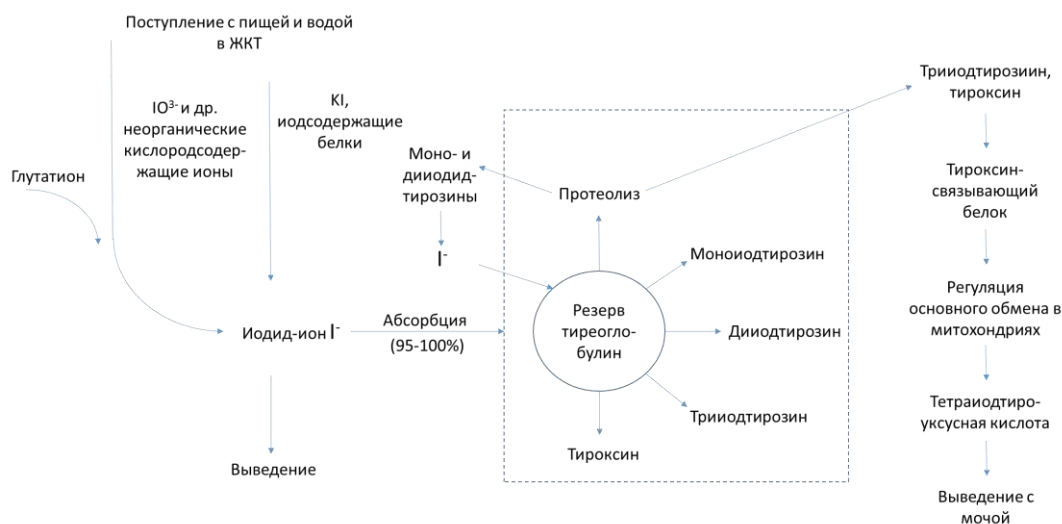


Рис. 7.5. Схема поступления и выведения иодид-ионов в организме

Недостаток иода

Наблюдается при недостаточном поступлении иода с пищей и водой или при гипофункции щитовидной железы, признаки:

- общая слабость, повышенная утомляемость;
- ослабление памяти, слуха, зрения;
- сонливость;
- апатия;
- головные боли;
- увеличение массы тела;
- конъюнктивиты;
- запоры;
- сухость кожи и слизистых оболочек;
- снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений (до 50–60 ударов в мин);
- снижение полового влечения у мужчин;
- нарушение менструального цикла у женщин;
- у беременных возрастает опасность выкидышей, рождения мертвого плода или ребенка с дефектами развития (отставание в умственном и физическом развитии, плохо развит мозг и нервная система).

Интересный факт

Иод-131 (иод-131, ^{131}I), также называемый радиоиодом (несмотря на наличие других радиоактивных изотопов этого элемента), — радиоактивный нуклид химического элемента иода с атомным номером 53 и массовым числом 131. Период его полураспада составляет около 8 суток. Является одним из основных продуктов деления ядер урана и плутония, представляющих опасность для здоровья человека, внесших значительный вклад во вредные последствия для здоровья людей после ядерных испытаний 1950-х, аварии в Чернобыле, Фукусиме. Иод-131 считается наиболее опасным нуклидом, образующимся при делении ядер. Это объясняется следующим набором свойств этого изотопа:

-Относительно высокое содержание иода-131 среди осколков деления (около 3%).

-Период полураспада (8 суток), с одной стороны, достаточно велик, чтобы нуклид распространился по большим площадям, а с другой стороны, достаточно мал, чтобы обеспечить очень высокую удельную активность изотопа — примерно 4.5 ПБк/г.

-Высокая летучесть. При любых авариях ядерных реакторов в первую очередь улетучиваются инертные радиоактивные газы, затем — иод. Например, при аварии на Чернобыльской АЭС, из всех радионуклеотидов было выброшено практически 20% радиоактивного иода.

-Иод очень мобилен и практически не образует нерастворимых соединений.

-Иод является жизненно важным, и в то же время — дефицитным элементом. Поэтому все живые организмы выработали способность концентрировать иод в своем теле.

У человека большая часть иода в организме концентрируется в щитовидной железе, имеющей небольшую массу по сравнению со всем телом (12-25 г). Поэтому даже небольшое количество радиоиода приводит к высоким дозам локального облучения щитовидной железы.

При недостаточном поступлении иода у взрослых развивается зоб¹⁴ (увеличение щитовидной железы).

У детей недостаток иода сопровождается резкими изменениями всей структуры тела. Ребенок перестает расти, умственное развитие задерживается (кретинизм).

Избыток иода

- повышенное слюноотделение;
- отеки слизистых оболочек;
- слезотечения;
- аллергические реакции в виде сыпи и насморка;
- сердцебиение, дрожь, нервозность, бессонница;
- повышенная потливость;
- понос.

Избыток иода в организме может наблюдаться при гипертиреозе - общий уровень иода резко повышается. Щитовидная железа не сильно увеличивается, но может развиться и Базедова болезнь с зобом, экзофтальмом, тахикардией. Кроме этого, наблюдается раздражительность, мышечная слабость, потливость, исхудание, склонность к диарее. Основной обмен повышается, наблюдается гипертермия, дистрофические изменения кожи, раннее поседение, депигментация кожи на ограниченных участках (vitiligo), атрофия мышц.

Элементарный иод очень токсичен. Ранними симптомами отравления являются рвота, сильные боли в животе и диарея. Смерть наступает вследствие шока от раздражения большого количества нервных окончаний.

При действии паров иода (в условиях производства) наблюдается кашель, слезотечение, конъюнктивит, опухание околоушных желез, головные боли, шум в ушах, головокружения. Последствиями хронического отравления являются катар слизистых оболочек и общее расстройство питания.

Токсичные соединения иода

Молекулярный иод ядовит. Смертельная доза (LD_{50}) — 3 г. ПДК иода в воде 0.125 мг/дм³, в воздухе 1 мг/м³.

При вдыхании паров иода появляется головная боль, кашель, насморк, может быть отёк лёгких. При попадании на слизистую оболочку глаз появляется слезотечение, боль в глазах и покраснение. При попадании внутрь появляется общая слабость, головная боль, повышение температуры, рвота, понос, бурый налёт на языке, боли в сердце и учащение пульса. Вызывает поражение почек и сердечно-сосудистой системы, через день появляется кровь в моче. Через 2 дня появляются почечная недостаточность и миокардит. Без лечения наступает летальный исход.

Применение соединений иода в медицине

Спиртовой раствор иода (5%) используется для дезинфекции кожи вокруг повреждения (рваной, резаной или иной раны), но не для приёма внутрь при дефиците иода в организме. Продукты присоединения иода к крахмалу, другим

высокомолекулярным соединениям (так называемый «Синий иод» — Повидон-иод, Иодиол, Йокс, Бетадин и др., являются более мягкими антисептиками.

Для профилактики заболеваний щитовидной железы используются:

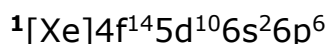
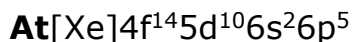
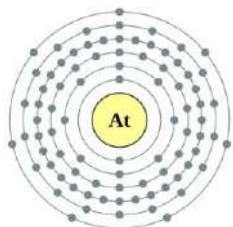
- иодид калия;
- иод совместно с иодидом калия;
- дииодтирозин;
- иодомарин.

Кроме того, применяют:

- NaI и KI как отхаркивающие средства;
- KI – при мастопатии молочной железы;
- (7-иод-8-оксихинолин-5-сульфо кислота) – при лечении амёбной дизентерии, ранениях и ожогах.

В рентгенологических и томографических исследованиях широко применяются иодсодержащие контрастные препараты.

Биохимия соединений астата



Астат
токсичный
элемент.
Радиоактивен.

Поступление в организм (сут): -

--

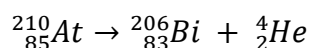
Источники: ---

Содержание в организме: ---

Астат является наиболее редким элементом среди всех, встречающихся в земной природе. В поверхностном слое земной коры толщиной 1,6 км содержится всего 70 мг астата. Постоянное присутствие астата в природе связано с тем, что его короткоживущие радионуклиды (^{215}At , ^{218}At и ^{219}At) входят в состав радиоактивных рядов ^{235}U и ^{238}U . Скорость их образования постоянна и равна скорости их радиоактивного распада, поэтому в земной коре содержится практически постоянное равновесное количество изотопов астата.

Астат получают только искусственным путем, в основном, облучением металлических висмута или тория α -частицами высокой энергии с последующим отделением астата соосаждением, экстракцией, хроматографией или дистилляцией.

Схема распада астата-210:



Весьма перспективным является ^{211}At для лечения заболеваний щитовидной железы. Имеются сведения, что радиобиологическое действие α -частиц астата на щитовидную железу в 2.8 раза сильнее β -частиц йода-131. При этом следует учесть, что с помощью иона роданида можно надёжно вывести астат из организма.

Будучи схожим по химическим свойствам с йодом, астат токсичен. При попадании в организм, как и йод, астат способен накапливаться в щитовидной железе, концентрируется в печени. α -Излучение астата поражает соседние ткани, приводит к нарушению их функции и в перспективе — к образованию опухолей. Кроме того, частичное накопление астата наблюдается в молочных железах.

Интересный факт

Содержание астата в земной коре в любой момент времени не превышает одного грамма из-за того, что время его образования и распада практически одинаково.

Глоссарий

1. **Кариес** — патологический процесс, протекающий в твёрдых тканях зуба и развивающийся в результате комплексного воздействия неблагоприятных внешних и внутренних факторов. В начальной стадии развития кариес характеризуется очаговой деминерализацией неорганической части эмали и разрушением её органического матрикса. В конечном итоге это приводит к деструкции твёрдых тканей зуба.
2. **Металлоферменты** — общее собирательное название класса ферментов, для функционирования которых необходимо присутствие катионов тех или иных металлов.
3. **Энтеросорбенты** — лекарственные средства различной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путём адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования.
4. **Реминерализация** — восстановление минерального состава зуба и восстановление плотности поврежденной эмали.
5. **Клонические судороги** — быстрые мышечные сокращения, следующие друг за другом через короткий промежуток времени. Они могут быть ритмичными и неритмичными и характеризуются возбуждением коры головного мозга.
6. **Тонические судороги** — длительные мышечные сокращения. Они возникают медленно и длятся продолжительное время. Появление их свидетельствует о возбуждении подкорковых структур мозга.
7. **Атриовентрикулярная блокада** — разновидность блокады сердца, обозначающая нарушение проведения электрического импульса из предсердий в желудочки.
8. **Деформация зубца Т** — изменение сердечного ритма, проявляемое на ЭКГ.
9. **ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)** — важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих.
10. **Обкладочная клетка (париетальная клетка, glanduloцит париетальный)** — клетка желудка, секретирующая соляную кислоту и внутренний фактор Кастла. Располагаются в наружной части главных (также называемых фундальными) желёз желудка, составляющих основную часть желёз слизистой оболочки области дна, тела и интермедиальной зоны желудка.
11. **Протонная помпа (протоновый насос, H^+ / K^+ -АТФаза, водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза)** — фермент, выполняющий важнейшую роль при секреции соляной кислоты в желудке.
12. **Миелопероксидаза (МРО, H_2O_2 -оксиредуктаза, ЕС 1.11.1.7)** — является одной из самых изученных эндогенных пероксидазмлекопитающих. МРО (150 кД) состоит из двух идентичных, соединённых между собой дисульфидной связью, димеров, каждый из которых содержит гликозилированную тяжёлую α -субъединицу (57 кД) с ковалентно связанным гемом (протопорфирин IX с ионом железа в центре).
13. **Базолатеральная мембрана** — мембрана базальных и боковых отделов клетки.
14. **Эндемический зоб** — увеличение щитовидной железы, вызванное дефицитом йода в организме.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Основы бионеорганической химии / Ю.В. чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Питайтесь с умом: [сайт]. URL: <http://www.intelmeal.ru/mineral>
3. Роль фтора в организме: [сайт]. URL: <https://www.medeffect.ru/vitamin/vitamin-0136.shtml>
4. Голиков, С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях / С.Н. Голиков. – М.: Медицина, 1977. – 150 с.
5. Лекарственные средства, содержащие фтор: [сайт]. URL: <https://www.med74.ru/>
6. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы / [И.В. Маев и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 3(64). – С. 9-14.
7. Хлор: недостаток и избыток хлора, роль хлора в организме человека: [сайт]. URL: <http://www.f-med.ru/>

Глава 8. Бионеорганическая химия элементов VIIIA группы периодической системы (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn)

Общие физико-химические свойства элементов VIIIA подгруппы

К группе VIIIA периодической системы элементов относятся благородные газы: гелий, неон, аргон, криптон, ксенон, радон.

Благородные газы имеют электронную конфигурацию ns^2np^6 (у гелия $1s^2$) и составляют VIIIA группу. По мере возрастания порядкового номера растут радиусы атомов и их поляризуемость. Это приводит к усилению межмолекулярных взаимодействий, повышению температур плавления и кипения, увеличению растворимости газов в воде и других растворителях. Для благородных газов известны следующие группы соединений: молекулярные ионы, соединения включения и валентные соединения.

Молекула благородного газа существовать не может. Но если удалить один электрон, то заполнение верхней разрыхляющей орбитали лишь наполовину является энергетической основой существования молекулярных ионов благородных газов.

Соединения включения, или клатраты, известны только в твердом состоянии. Например, гидраты типа $\text{Э} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ образуются при действии сжатых благородных газов на кристаллизующуюся переохлажденную воду и существуют в кристаллической решетке льда при низких температурах и повышенных давлениях. В ряду $\text{Ar}-\text{Rn}$ давление газа над кристаллогидратами при 0°C падает с 98 атм до 0,4 атм, что обусловлено оптимизацией соотношения размеров атома и занимаемой им полости в структуре льда, а также различием в поляризуемости атомов, и указывает на большую прочность гидратов тяжелых газов. Клатратные соединения используют для разделения и хранения благородных газов.

По мере увеличения степени окисления ксенона устойчивость бинарных и солеподобных соединений падает, а анионных комплексов – возрастает.

Для криптона получены лишь KrF_2 , KrF_4 , неустойчивая криптоновая кислота $\text{KrO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и ее соль BaKrO_4 .

Инертные газы используются как наполнители газоразрядных ламп.

Гелий используется в низкотемпературных процессах для создания инертной атмосферы в лабораторных аппаратах, при сварке и в газонаполненных электрических лампах, неон – в газоразрядных трубках, аргон – для создания инертной атмосферы в химическом синтезе и сварочных работах. Соединения благородных газов используются в качестве сильных окислителей. В виде фторидов ксенона хранят фтор и ксенон^[1].

Инертные газы не ядовиты. Однако атмосфера с увеличенной концентрацией инертных газов и соответствующим снижением концентрации кислорода может оказывать удушающее действие на человека, вплоть до потери сознания и смерти. Известны случаи гибели людей при утечках аргона.

Вдыхание значительного количества радиоактивного радона может вызвать рак. Все благородные газы содержатся в организме в крайне малых количествах или отсутствуют вовсе (радон), поступают с воздухом при дыхании.

Характерными степенями окисления являются: Гелий – 0; Неон – 0; Аргон – 0; Криптон – +2, +4; Ксенон – +2, +4, +6, +8; Радон – +2, +4, +6.

Инертные газы способны оказывать наркотическое воздействие на организм, сила которого убывает в следующем порядке (в сравнении приведены также азот и водород): Xe — Kr — Ar — N₂ — H₂ — Ne — He. При этом ксенон и криптон проявляют наркотический эффект при нормальном барометрическом давлении, аргон — при давлении свыше 0.2 МПа (2 атм), азот — свыше 0.6 МПа (6 атм), водород — свыше 2.0 МПа (20 атм). Наркотическое действие неона и гелия в опытах не регистрируются, так как под давлением раньше возникают симптомы нервного синдрома высокого давления¹ (НСВД)^[2]. Весь механизм действия, как наркотического действия, так и его крайнего случая – НСВД, сводится к реализации механизма гипоксии (при полном вытеснении кислорода – к аноксии), вызванной недостатком кислорода в легких и, как следствие, в живых тканях.

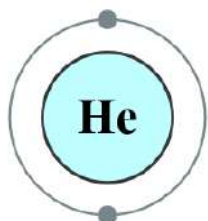
В общем случае гипоксию можно определить как несоответствие энергопродукции энергетическим потребностям клетки. Основное звено патогенеза — нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, имеющее 2 последствия:

- Нарушение образования АТФ → энергодефицит → нарушение энергозависимых процессов, а именно:
 - сокращения — контрактура всех сократимых структур;
 - синтеза белков, липидов, нуклеиновых кислот;
 - активного транспорта — потеря потенциала покоя, поступление в клетку ионов кальция и воды.
- Накопление молочной кислоты и кислот цикла Кребса → ацидоз, вызывающий:
 - блокаду гликолиза, единственного пути получения АТФ без кислорода;
 - повышение проницаемости плазматической мембраны;
 - активацию лизосомальных ферментов в цитоплазме с последующим аутолизом клетки.

Таблица 8.1. Некоторые атомные и физические свойства благородных газов

Элемент	Радиус атома, нм	Первый потенциал ионизации, эВ	T _{пл} , К	T _{кип} , К	Относительная поляризуемость атома, усл. ед.	Энергия возбужденного электрона, эВ	Растворимость в H ₂ O, T=37°C, см ³ /л
Гелий, He	0.122	24.58	–	4.18	1	–	9.5
Неон, Ne	0.160	21.56	24	27.18	2	16.6	10.9
Аргон, Ar	0.192	15.76	34	97.29	3	11.5	29.3
Криптон, Kr	0.198	14.00	116	120.26	12	9.9	49.2
Ксенон, Xe	0.218	12.13	162	166.06	20	8.3	85
Радон, Rn	–	10.74	202	208			460

Биохимия соединений гелия



Гелий – примесный элемент.

Проявляет свойства сверхтекучести².

Поступление в организм (сут): ----

Источники: воздух

Содержание в организме: крайне мало

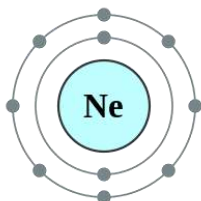
Гелий, насколько это известно, не несёт какой-либо биологической функции.

Физиологическое действие

- Хотя инертные газы обладают наркозным действием, это воздействие у гелия и неона при атмосферном давлении не проявляется, в то время как при повышении давления раньше возникают симптомы «нервного синдрома высокого давления» (НСВД)^[2].
- Содержание гелия в высоких концентрациях во вдыхаемом воздухе может вызвать головокружение, тошноту, рвоту, потерю сознания и смерть от асфиксии (в результате кислородного голодания). Аналогичный эффект часто оказывает единоразовый вдох чистого гелия, например, из шарика с гелием. Как и при вдыхании других инертных газов, ввиду отсутствия вкуса и запаха часто происходит неожиданная потеря сознания при вдохе больших концентраций.
- При вдыхании гелия тембр голоса становится тонким, похожим на крикание утки. Более высокая, чем в воздухе, скорость звука в гелии при прочих равных условиях (например, температуре) увеличивает значение частоты резонанса голосового тракта (как ёмкости, наполненной газом).

Вдыхание гелия может быть опасно для здоровья, в связи с тем, что в лёгкие не попадает кислород.

Биохимия соединений неона



Неон – примесный элемент. Используется для сигнальных целей на маяках и аэродромах, так как их красный цвет очень слабо рассеивается туманом и мглой.

Поступление в организм (сут): ----

Источники: воздух

Содержание в организме: крайне мало

Неон, насколько это известно, не несёт какой-либо биологической функции.

Физиологическое действие

Наркотическое воздействие неона (как и гелия) при нормальном давлении в опытах не регистрируется, а при повышении давления первыми возникают симптомы «неврологического синдрома высокого давления» (НСВД).

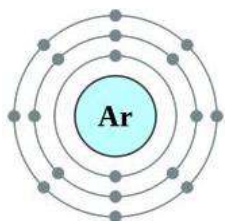
Лёгкий неоно-гелиевый воздух облегчает также состояние больных, страдающих расстройствами дыхания.

Содержание неона в высоких концентрациях во вдыхаемом воздухе может вызвать головокружение, тошноту, рвоту, потерю сознания и смерть от асфиксии

Интересный факт

Неон в составе неоно-гелиевой смеси используется для дыхания океанавтов, водолазов, людей, работающих при повышенных давлениях, чтобы избежать газовой эмболии³ и азотного наркоза⁴. Преимущество смеси в том, что она меньше охлаждает организм, так как теплопроводность неона меньше, чем гелия.

Биохимия соединений аргона



Аргон – примесный элемент. Используется в химическом синтезе для создания инертной атмосферы при работе с нестабильными на воздухе соединениями.

Поступление в организм (сут): ----

Источники: воздух

Содержание в организме: крайне мало

Аргон, насколько это известно, не несёт какой-либо биологической функции.

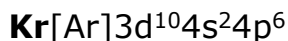
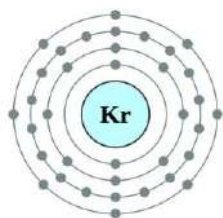
В 2014 году WADA признала аргон допингом.

Физиологическое действие

Как и другие инертные газы, обладает физиологическим действием, которое проявляется в наркотическом воздействии на организм. Наркотический эффект от вдыхания аргона проявляется только при барометрическом давлении свыше 0.2 Мпа^[2].

Содержание аргона в высоких концентрациях во вдыхаемом воздухе может вызвать головокружение, тошноту, рвоту, потерю сознания и смерть от асфиксии (в результате кислородного голодания).

Биохимия соединений криптона



Криптон – примесный элемент.

Поступление в организм (сут): ---

-

Источники: воздух

Содержание в организме: крайне мало

Воздействие криптона на живые организмы изучено плохо. Исследуются возможности его использования как средство для анестезии.

Физиологическое действие

Большое количество вдыхаемого криптона при недостаточном количестве кислорода может привести к удушью.

Интересный факт

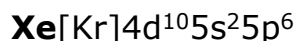
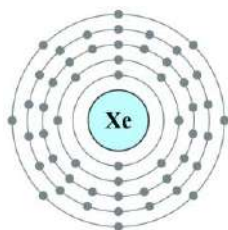
В период между 1960 и 1983 годом длина волны оранжевой линии спектра излучения ^{86}Kr служила для определения метра.

При вдыхании газовых смесей, содержащих криптон, при давлении более 3.5 атмосфер наблюдается наркотический эффект.

При давлении в 6 атмосфер криптон приобретает острый запах, похожий на запах хлороформа. Критическое давление

криптона составляет 5.5 МПа, поэтому при 6 атмосферах (6 МПа) газ переходит в однофазное состояние, из-за чего его измененная структура (он образует клатраты с молекулами воды типа $\text{Kr} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и реакционная способность позволяют ему взаимодействовать с обонятельными клетками.

Биохимия соединений ксенона



Ксенон – примесный элемент. Первый инертный газ, для которого были получены настоящие химические соединения.

Поступление в организм (сут): ----

Источники: воздух

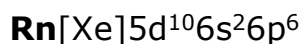
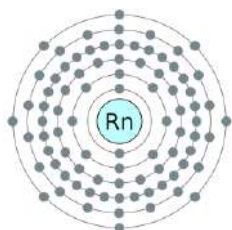
Содержание в организме: крайне мало

В 2014 году WADA приравнивала ингаляции ксенона к применению допинга.

Физиологическое действие

- Газ ксенон безвреден, но способен вызвать наркоз (по физическому механизму), а в больших концентрациях (более 80%) вызывает асфиксию.
- Заполнение ксеноном лёгких и выдыхание при разговоре приводит к значительному понижению тембра голоса (эффект, обратный эффекту гелия).
- Фториды ксенона ядовиты (XeF_2 , XeF_4 , XeF_6 , XeF_8), ПДК в воздухе — 0.05 мг/м³.

Биохимия соединений радона



Радон – токсичный элемент. Один из самых тяжёлых газов. Радиоактивен.

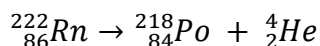
Поступление в организм (сут): ----

Источники: воздух

Содержание в организме: --
--

Радон и его дочерние продукты обуславливают более половины всей эффективной дозы облучения⁵, которую в среднем получает организм человека от природных и техногенных радионуклидов окружающей среды.

Реакция полураспада радона-222:



Физиологическое действие

Попадая в организм человека, радон способствует процессам, приводящим к раку лёгкого. Распад ядер радона и его дочерних изотопов в лёгочной ткани вызывает микроожог, поскольку вся энергия альфа-частиц поглощается практически в точке распада. Особенно опасно (повышает риск заболевания) сочетание воздействия радона и курения.

Интересный факт

По данным департамента здравоохранения США радон — второй по частоте (после курения) фактор, вызывающий рак лёгких преимущественно бронхогенного (центрального) типа. Рак лёгких, вызванный радоновым облучением, является шестой по частоте причиной смерти от рака.

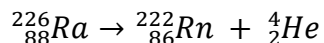
В настоящее время во многих странах проведен мониторинг концентрации радона в зданиях как первый этап оптимизации защиты населения.

МКРЗ установила референтный уровень объемной активности радона в жилище на уровне 300 Бк/куб.м.

Применение радона в медицине

Радон используют в медицине для приготовления радоновых ванн - метода лечения, основанного на использовании радиоактивных вод или воздуха, обогащённых радоном-222 (^{222}Rn , изотоп радона, возникающий при

альфа-распаде радия-226 и входящий в радиоактивное семейство урана-238)^[3]. Образуется в соответствии со следующим уравнением распада в урановых месторождениях:



Используются для лечения заболеваний:

- болезни кожи (экземы хронические, псориаз, нейродермиты и др.);
- гинекологические проблемы (фибромиомы, воспалительные и невоспалительные, эндометриозы, климактерические синдромы, бесплодие и др.);
- болезни эндокринной системы, болезни желудочно-кишечного тракта (ожирение, сахарный диабет, зубная болезнь с гипертиреозом и др.);
- проблемы с системой кровообращения (тромбангиты артериальная гипертензия, облитерирующий эндартериит, ИБС, тромбофлебиты и др.);
- опорно-двигательного аппарата (артрозы, состояние последствия перелома костей, остеохондрозы, артриты, ревматоидные артриты, миозиты, остеомиелиты, состояние после удаления грыжи позвоночника).

Для ванн может использоваться вода природных радоновых источников или пресная вода, искусственно насыщенная радоном. Действие на организм натуральных и искусственно приготовленных радоновых ванн одинаково.

При искусственном приготовлении радоновых ванн чаще всего применяют концентрацию радона 40–120 нКи/л (1.5–4, 5–7.5 кБк/л).

Источником для получения радона является препарат радия, который хранят в барботере, в свинцовом контейнере. В результате распада радия образуется радон, который по специальной методике переводят в бутыл с водой для приготовления концентрированного водного раствора и последующего розлива в порционные бутылки вместимостью 100 мл.

Для приготовления радоновой ванны концентрированный водный раствор радона выливают из бутылки через сифон на дно ванны, предварительно наполненной водой заданной температуры, воду в ванне перемешивают.

Радоновые ванны противопоказаны при выраженной лейкопении⁶ (ниже $3.5 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$), при всех стадиях лучевой болезни, а также пациентам, по роду деятельности длительно пребывающим под воздействием радиоактивного излучения или токов УВЧ и СВЧ. Противопоказанием является также курение.

Глоссарий

1. **Нервный синдром высокого давления** — результат негативного воздействия на нервную систему глубоководных (от 120-130 м) погружений на гелиевых дыхательных смесях. Характеризуется дрожанием верхних конечностей и туловища, снижением концентрации, снижением восприятия, сонливостью, ступором.
2. **Сверхтекучесть** — способность вещества в особом состоянии (квантовой жидкости), возникающем при понижении температуры к абсолютному нулю (термодинамическая фаза), протекать через узкие щели и капилляры без трения.
3. **Газовая эмболия** — возникает без нарушения целостности сосудов. В её происхождении виновны резкие перепады атмосферного давления. Такое возможно у аквалангистов и называется кессонной болезнью. Если водолаз быстро поднимается из большой глубины, вдыхаемая им газовая смесь не успевает усвоиться настолько быстро, как это происходило на высоких глубинах. Как результат – нерастворенные пузырьки воздуха, которые перекрывают мелкие артериальные сосуды по всему организму. Эмболия - это патология исключительно артериального сосудистого русла, в основе которой лежит перекрытие его просвета на определенном уровне с частичным или полным прекращением кровотока, вызванное факторами, не связанными с патологией пораженного сосуда.
4. **Азотный наркоз** — наркотическое действие азота на центральную нервную систему. Возникает при погружении на глубины более 40 метров с аппаратами со сжатым воздухом.
5. **Эффективная доза облучения** — величина, используемая в радиационной защите как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения (стохастических эффектов) всего тела человека, отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности.
6. **Лейкопения** — снижение количества лейкоцитов в единице объема крови.

Список литературы

1. Благородные газы: [сайт]. URL: <http://www.chemieman.ru/chemies-93-3.html>
2. Баранов, В. М. Проблема защиты человека в экстремальных условиях обитания // Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / В.М. Баранов, Б.Н. Павлов. – М.: Медицина, 2004. С. 281-309.
3. Краткая Медицинская Энциклопедия / Гл. ред. Б. В. Петровский. — 2-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1989. — Т. 2: Криз гипертонический — Риккетсии. — 608 с.

Глава 9. Бионеорганическая химия элементов IB группы периодической системы (Cu, Ag, Au)

Общие физико-химические свойства элементов IB подгруппы

Побочную подгруппу I группы периодической системы составляют микроэлементы: металл жизни – медь, биогенный элемент – серебро и примесный – золото, на основании строения электронной конфигурации к этой же группе относится и рентгений. Атомы элементов данной подгруппы имеют заполненный электронами d-подуровень второго снаружи уровня. Однако на s-подуровне внешнего уровня имеется неспаренный электрон, т.е. строение внешнего энергетического уровня такое же, как и у элементов главной подгруппы.

В противоположность щелочным металлам, элементы IB подгруппы очень инертны. Они обладают незначительным сродством к кислороду, их оксиды очень легко восстанавливаются, поэтому металлы встречаются в природе в элементарной форме (золото чаще всего).

Благородный характер металлов усиливается от меди к серебру и золоту. Для остальных побочных групп периодической системы также соблюдается закономерность снижения химической активности с увеличением порядкового номера элемента. Разбавленными кислотами металлы IB подгруппы не разрушаются. Но медь и серебро растворяются в сильной азотной кислоте, а золото в царской водке (смесь одной объемной части азотной и трех частей соляной кислоты). Необходимо отметить, что сродство к электрону и электроотрицательность атомов элементов в данной подгруппе нарастают сверху вниз, причем золото имеет аномально высокие для металла значения этих характеристик, что, по-видимому, является причиной образования соединений золота с отрицательными степенями окисления, например в форме комплекса $[\text{Au}(\text{NH}_3)_n]^-$ в жидком аммиаке.

Элементы данной подгруппы отличаются от остальных наличием соединений со степенями окисления выше номера группы. Общими для всех трех элементов являются степени окисления +1, +2, +3, причем устойчивость соответствующих соединений изменяется в подгруппе немонотонно: для меди наиболее устойчивы соединения со степенью окисления +2, для серебра +1, для золота +3. Так как данные элементы относятся к малоактивным металлам, все их соединения способны проявлять окислительные свойства, причем данная способность усиливается при переходе от соединений меди к соединениям золота.

Все три элемента образуют многочисленные комплексы с координационными числами 2, 4 и 6. Медь образует октаэдрические, тетраэдрические и плоскоквадратные комплексы, серебро и золото чаще всего плоскоквадратные. Наибольшее сродство их ионы проявляют к S- и N-содержащим лигандам.

Медь является компонентом ряда ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Серебро образует нерастворимые соединения с аминокислотами и белками. Соединения золота в физиологических условиях неустойчивы и распадаются.

Таблица 9.1. Некоторые атомные и физические свойства элементов IB группы.

Основные сведения	Cu	Ag	Au
Металлический радиус атома, нм	0.1278	0.1444	0.1442
Условный радиус иона, нм: Э^+ Э^{2+} Э^{3+}	0.096 0.072 ?	0.113 0.089 ?	0.137 ? 0.91
Энергия ионизации, кДж/моль: $\text{Э} \rightarrow \text{Э}^+$ $\text{Э}^+ \rightarrow \text{Э}^{2+}$ $\text{Э}^{2+} \rightarrow \text{Э}^{3+}$	745.4 1957.7 3553.4	731 2072.5 3359.6	890.1 1978.0 ?
Сродство к электрону, $\text{Э}^{2+} \rightarrow \text{Э}^-$, кДж/моль	118.5	125.7	222.8
Относительная ЭО по Полингу	1.90	1.93	2.54
Температура плавления, °C	1083	960.5	1063
Температура кипения, °C	2543	2167	2880
φ_0 298 ($\text{Э}^+/\text{Э}$), В	0.520	0.799	1.83
φ_0 298 ($\text{Э}^{2+}/\text{Э}$), В φ_0 298 ($\text{Э}^{3+}/\text{Э}$), В	0.340 -	1.390 -	- 1.498

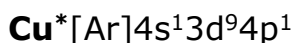
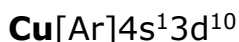
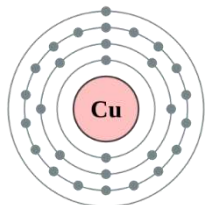
* - В расчете на человека массой 70 кг.

Сравнивая данные для группы меди с соответствующими характеристиками для группы щелочных металлов, можно увидеть, что радиусы атомов меди, серебра и золота меньше радиусов атомов металлов главной IA подгруппы. Это обуславливает большую плотность, высокую температуру плавления и большие величины энтальпии атомизации рассматриваемых металлов; меньшие по размеру атомы располагаются в решетке более плотно, вследствие чего силы притяжения между ними велики.

Малый радиус атомов объясняет также более высокие значения энергии ионизации металлов этой группы, чем щелочных металлов. Следствием этого являются большие различия в химических свойствах металлов обеих подгрупп. Элементы подгруппы меди – малоактивные металлы. Они с трудом окисляются, и, наоборот, их ионы легко восстанавливаются; они не разлагают воду, их гидроксиды являются сравнительно слабыми основаниями. В ряду напряжений они стоят после водорода. В то же время восемнадцатый электронный слой, здесь еще не вполне стабилизировался и способен к частичной потере электрона. Так, медь наряду с однозарядными катионами образует и двухзарядные, которые для нее даже более характерны.

Все элементы этой группы, кроме рентгения, известны человечеству с доисторических времён, поскольку все они встречаются в природе в металлической форме, и для их производства не требуются сложные металлургические процессы.

Биохимия соединений меди



Медь – важный микроэлемент, являющийся составной частью многих медьзависимых ферментов

Поступление в организм (сут): 3 мг

Источники: печень, устрицы, гречка, пшеница и чечевица

Содержание в организме: 100 мг

Медь — элемент побочной подгруппы первой группы, четвертого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 29. Простое вещество — пластичный переходный металл золотисто-розового цвета (розового – при отсутствии оксидной пленки). С давних пор широко применяется человеком.

В соединениях медь может находиться в степенях окисления +2, +1, +3. С ростом степени окисления меди наблюдается усиление кислотных и уменьшение основных свойств соединений. Соединения Cu(III), обладая сильными окислительными свойствами, в физиологических условиях существовать не могут. Соединения Cu (I) и Cu(II) довольно легко превращаются друг в друга вследствие небольшой величины соответствующих окислительных потенциалов: в кислой среде.

Интересный факт

Считают, что медь начали использовать около 5000 до н.э. В природе медь изредка встречается в виде металла. Из медных самородков, возможно, с помощью каменных топоров, были изготовлены первые металлические орудия труда.

Предки древних славян, жившие в бассейне Дона и в Приднепровье, применяли медь для изготовления оружия, украшений и предметов домашнего обихода. Русское слово «медь», по мнению некоторых исследователей, произошло от слова «мида», которое у древних племен, населявших Восточную Европу, обозначало металл вообще.

Символ Cu происходит от латинского aescyprum (позднее, Cuprum), так как на Кипре (Cyprus) находились медные рудники древних римлян. Относительное содержание меди в земной коре составляет $6.8 \cdot 10^{-3}\%$. Самородная медь встречается очень редко. Обычно элемент находится в виде сульфида, оксида или карбоната. Важнейшими рудами меди являются халькопирит CuFeS_2 , который, по оценкам, составляет около 50% всех месторождений этого элемента, медный блеск (халькоцит) Cu_2S , куприт Cu_2O и малахит $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$. В 18–19 вв. близ Онежского озера добывали самородную медь, которую отправляли на монетный двор в Петербург. Открытие промышленных месторождений меди на Урале и в Сибири связано с именем Никиты Демидова. Именно он по указу Петра I в 1704 начал чеканить медные деньги.

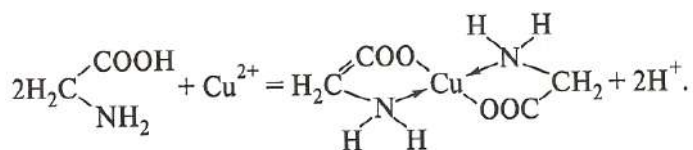
Возможные формы существования простых соединений меди в физиологических условиях организма:

- в кислой среде ($\text{pH} < 4$) – гидратированные ионы Cu^{2+} (аквакомплексы) и комплексы Cu^+ с различными лигандами;
- в слабокислых, нейтральных и слабощелочных средах – труднорастворимые оксиды Cu_2O , CuO и гидроксид $\text{Cu}(\text{OH})_2$;

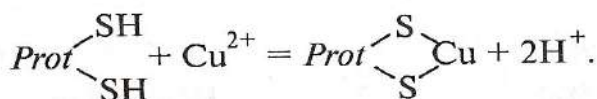
- во всех средах с $\varphi < +0.337$ В может существовать металлическая медь;
- Катионы Cu^+ и Cu^{2+} являются сильными комплексообразователями по отношению к лигандам, содержащим:
 - карбоксильные группы ($-\text{COO}^-$);
 - аминогруппу ($-\text{NH}_2$);
 - цианид-ионы и циано-группу ($-\text{CN}^-$);
 - тиольную группу ($-\text{SH}$).

В водных растворах простые катионные соли Cu^+ не устойчивы, но они могут стабилизироваться с помощью мягких поляризующих лигандов (CN^- , I^- , R_2S), поэтому для иона Cu^+ является характерным образование устойчивых галогенидных $[\text{CuI}_2]^-$, тиосульфатных $[\text{Cu}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$, тиоционатных $[\text{Cu}(\text{SCN})_2]^-$ комплексов. Координационное число катиона Cu^+ может принимать значения от 2 до 6.

Комплексы Cu^{2+} координируют 6 лигандов посредством четырех коротких и двух длинных связей металл-лиганд. С аминокислотами ионы меди реагируют как с бидентатными лигандами, образуя нейтральные комплексы, например, с глицином:



Реагируя с тиольными фрагментами белков, катионы меди нарушают их



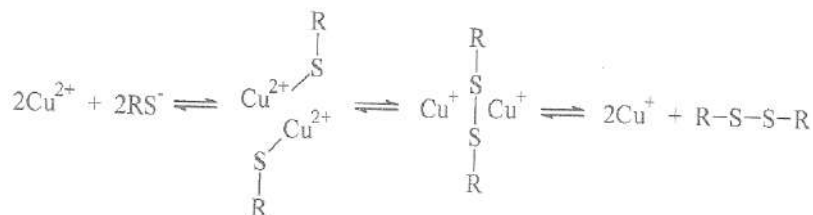
нативную конформацию и инактивируют ферменты:

Связываясь с соединениями, содержащими сульфгидрильные группы, ионы Cu^{2+} могут обратимо реагировать с образованием Cu^+ :

Содержание меди в растительных организмах в среднем в 2 раза выше, чем в организмах животных, но на порядок ниже, чем в почвах.

Роль меди в жизнедеятельности растений

Участвует в процессах фотосинтеза (не случайно 70% всей меди,



содержащейся в листьях, сконцентрировано в хлоропластах, где она является существенным компонентом транспортной системы электронов, повышает стабильность пластид).

Принимает участие в синтезе пиррольного ядра хлорофилла.

Активно влияет на азотистый обмен у растений, повышая активность нитратредуктазы, нитритредуктазы и нитрогеназы.

Совместно с молибденом положительно влияет на синтез аминокислот и белков в растениях; предполагается, что это связано с ее участием в нуклеиновом обмене;

При значительных концентрациях для растений является мутагеном.

Участвует в ауксиновом обмене (обмене ростовых веществ) и регулировании фотопериодической чувствительности;

Улучшает в растениях водный режим, углеводный обмен и передвижение углеводов, способствует накоплению фосфора, в том числе всех форм фосфорсодержащих биосоединений, особенно АТФ, фосфорных эфиров сахаров, ДНК и РНК.

Медь – очень важный для жизни микроэлемент. В организме взрослого человека обнаруживается около 100 мг меди, 1/3 от этого количества – в мышечной ткани. Богаты медью печень и мозг. Содержание меди в организме человека колеблется (на 100 г сухой массы) от 5 мг в печени до 0.7 мг в костях, в жидкостях тела (на 100 мл) - от 100 мкг в крови до 10 мкг в спинномозговой жидкости.

В настоящее время известно около 25 медьсодержащих белков и ферментов (тирозидаз, цитохромоксидаз и др.), стимулирует кроветворную функцию костного мозга.

Суточная потребность в меди (2-3 мг) полностью обеспечивается с пищей. Ежедневный прием меди с пищей составляет 0,50-6 мг, из которых усваивается только 30%. Токсическая доза меди больше 250 мг. Анализ данных табл. 9.2 показывает, что основными источниками меди являются печень, устрицы, гречка, пшеница и чечевица.

Таблица 9.2. Содержание меди в некоторых продуктах питания

Продукт	Содержание меди, мг на 100 г	Продукт	Содержание меди, мг на 100 г
Телячья печень	8.0	Зеленый горошек	0.55
Устрица	5.0	Шампиньоны	0.32
Говяжья печень	3.0	Яичный желток	0.30
Свиная печень	3.0	Петрушка	0.30
Гречка	0.70	Брусника	0.26
Пшеница	0.63	Картофель	0.15
Чечевица	0.60	Зеленый горошек	0.10

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)

Печень  3000	Арахис  1144	Фундук  1125	Креветка  850	Горох  750
Макаронные изделия  700	Чечевица  660	Гречка  660	Рис  560	Пшеница  500
Грецкий орех  527	Фисташки  500	Овсянка  500	Фасоль  480	Осьминог  435

Богаты медью также шампиньоны, картофель, почки, яичный желток, цельное зерно и каракатицы.

Многие растения и животные концентрируют медь, и лечебное действие при их использовании связано в большей мере с этим элементом.

В молоке и молочных продуктах меди очень мало, поэтому длительный молочный рацион может привести к недостаточности меди в организме.

В воде при потенциалах и pH биосред возможно существование твердых частиц элементной меди, Cu_2O , CuO , $\text{Cu}(\text{OH})_2$. Область существования Cu^{2+} совпадает с областью существования металлической меди, что свидетельствует о возможности диспропорционирования иона Cu^+ . $\text{Cu}(\text{I})$ может существовать в растворе только в присутствии комплексообразующих агентов. При этом расширяется область существования ионных форм $\text{Cu}(\text{I})$ и $\text{Cu}(\text{II})$. Этим объясняется быстрая абсорбция высокодисперсного порошка меди в желудке. Абсорбция солей меди также велика и зависит от их растворимости. В координационных соединениях меди с биогенными лигандами донорные группы содержат преимущественно азот и серу.

Аминокислоты взаимодействуют как бидентатные лиганды, в координации участвует карбоксильная группа. В комплексах ионы Cu^+ участвуют в sp^3 -гибридизации (наиболее важная геометрическая форма – тетраэдр), а Cu^{2+} – в dsp^2 -гибридизации (искаженный октаэдр или квадратная планарная форма) и

могут координировать от 2 до 6 лигандов. Эти типы гибридных орбиталей образуют прочные комплексы с большинством лигандов. Вследствие этого медь присутствует во многих ферментах и других белках.

На ассимиляцию меди в ЖКТ оказывает влияние большое число самых различных факторов:

- форма соединений: слабо абсорбируются малорастворимые соединения, например, сульфиды Cu_2S и CuS , галогениды меди(I) CuI ; комплексы меди с аминокислотами и белками всасываются, наоборот, очень легко;
- антагонизм с молибденом и сульфатной серой, а также с марганцем, железом, цинком, свинцом, кальцием и стронцием;
- наличие в рационе восстанавливающих веществ;
- присутствие в пище карбонатов и сульфидов, понижающих кислотность среды в верхних отделах пищеварительного тракта и участвующих в образовании труднорастворимых соединений меди;
- наличие органических соединений, образующих с медью труднодоступные для организма комплексы.

В человеческом организме (а также в организмах большинства млекопитающих) медь концентрируется, в основном, в печени, а также в головном мозге и в крови. Особенно высока концентрация меди (как и цинка) в пигментированных тканях глаза. Необходимо отметить, что с возрастом содержание меди в печени уменьшается (рис. 9.1).

Интересный факт

В 1893 году швейцарский ботаник Карл Негель доложил научному миру о своем открытии – антимикробном действии меди и серебра. Негель наблюдал гибель микроорганизмов в воде при концентрациях в ней металлов, составляющих миллионные доли от количества раствора, т.е. следовые. Эти свойства меди и серебра были названы олигодинамическими, от греческих слов «олигос» и «динамис». В буквальном переводе: «действие следа». Дальнейшими исследованиями было установлено, что наибольшим олигодинамическим действием обладает серебро. Действие меди в 4-5 раз слабее. Но взятые вместе, эти металлы многократно усиливают свойства друг друга. И свойства не только антимикробные. Медь играет ключевую метаболическую роль в обмене веществ всех живых организмов, начиная от простейшей клетки. Она входит в состав биологических катализаторов – ферментов. Без них невозможна жизнь. Именно поэтому биологи называли медь «металлом жизни». Прямо или косвенно медь участвует в большинстве обменных процессов и является их главным регулятором.

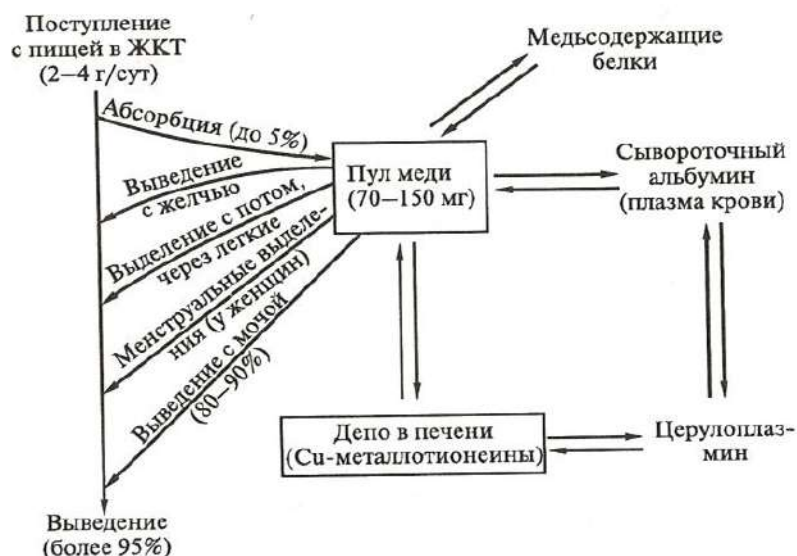


Рис. 9.1. Обмен меди в организме человека

В плазме крови медь подвижно связана с сывороточным альбумином¹ (так называемая «прямая медь») и прочно — с церулоплазмином. Синтез церулоплазмينا осуществляется микросомами печени. Включение в него меди происходит под действием особой ферментной системы. Альбуминовые комплексы обеспечивают транспорт меди через мембраны и распределение ее в тканях. В них медь образует хелаты с тремя концевыми аминокислотными остатками белка (Asp-Tre-His), остальная часть молекулы альбумина в хелатировании не участвует. Комплексообразование меди с белками обеспечивает ее абсорбцию из кишечника и накопление в некоторых тканях. Функции тканевых медьаккумулирующих белков выполняют: эритро-, гепато-, церебро- и митохондрикупреины, относящиеся к супероксиддисмутазам (см. далее).

В настоящее время известно около 25 медьсодержащих белков и ферментов. Состав и механизм действия медьсодержащих ферментов изучены достаточно хорошо.

Особенностью медьсодержащих белков является сильная стабилизация белковым лигандом низших степеней окисления. Во многих медьсодержащих ферментах медь находится в степени окисления +1 и кислород легко окисляет ее до +2. Часть ферментов катализирует взаимодействие кислорода с субстратом. Они составляют группы оксигеназ и гидроксилаз. Гидроксилазы присоединяют только один атом кислорода. Оксигеназы присоединяют оба атома кислорода с образованием пероксидной цепочки. В данном процессе кислород играет роль акцептора электронов, а медь, входящая в фермент, выполняет роль донора электронов.

Обычно медьсодержащие частицы, входящие в состав белков, подразделяют на три типа. В той или иной степени, эта классификация отражает состояние меди и свойства медьсодержащих белков:

тип 1Cu. Такие центры ферментов имеют интенсивную полосу поглощения около 600 нм, характеризуются очень высокими редокс –

потенциалами. Медьсодержащие «голубые» белки могут содержать медь как этого типа, так и всех типов сразу. Если белок содержит один или два независимых центра такого типа, то он обычно участвует в переносе электронов.

тип 2Cu. Такой тип меди присутствует в «голубых» оксидазах с несколькими атомами меди. Его спектроскопические свойства подобны свойствам комплексов Cu^{2+}

тип 3Cu присутствует во всех оксидазах с несколькими атомами металла. Каждый из центров содержит два иона Cu^{2+} и выполняет функции двухэлектронного донора-акцептора в восстановлении кислорода. Частицы сильно поглощают в области 330 нм.

Рассмотрим подробнее важнейшие медьзависимые ферменты.

Медьзависимые ферменты

Голубые белки типа 1Cu – переносчики электронов.

К белкам данного типа относится пластоциан, содержащийся в хлоропластах растений и других фотосинтезирующих организмов. Одна молекула пластоциана приходится на 400 молекул хлорофилла.

Пластоциан: является важным компонентом цепи переноса электронов в фотосинтезе; участвует в процессах фотовосстановления воды.

Белковая часть пластоциана состоит из одной полипептидной цепи с молекулярной массой ~10500. Координационный узел образован атомами азота имидазольных групп His37 и His87 и атомами серы остатков Cys84 и Met92 и представляет собой значительно искаженный тетраэдр, т.е. занимает промежуточное положение между плоскочватратной (Cu^{2+}) и тетраэдрической (характерной для Cu^+). Такое координационное окружение удовлетворяет обоим (+1, +2) степеням окисления меди. Все это способствует ускорению электронного переноса. Отличие пластоциана от настоящих оксидоредуктаз в том, что он не способен к автоокислению¹, т.е. в восстановленной форме не реагирует с молекулярным кислородом.

Азурины – «голубые» белки ряда бактерий, с молекулярной массой около 16000, содержат 1 моль ионов меди на моль белка. Их структура в целом, а также строение медьсодержащих центров, во многом похожи на структуру пластоцианов.



пластоциан

Оксидазы

Большая группа медьсодержащих белков катализирует окислительно-восстановительные реакции с переносом протонов или электронов от субстрата непосредственно на молекулу кислорода. Они характеризуются высоким сродством к кислороду и высокими для биологических сред значениями ред-окс-потенциалов. К ним, в частности, относятся «голубые» оксидазы с медьсодержащими центрами типов 1, 2, 3 и «неголубые» оксидазы.

Голубые оксидазы

Наиболее изученными из «голубых» оксидаз являются лакказа, аскорбатоксидаза и церулоплазмин.

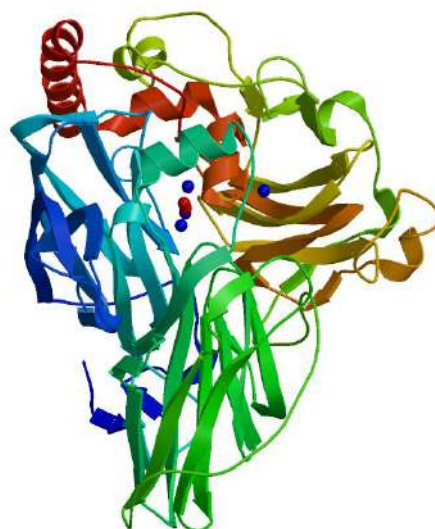
Лакказа катализирует окисление кислородом дифенолов и ароматических диаминов, а также *p*-фенилендиамина, при этом происходит четырехэлектронное восстановление O_2 до воды.

Она содержит по одному медьсодержащему центру типов 1 и 2 и два антиферромагнитно связанных центра типа 3. Предполагается, что эта пара центров действует кооперативно как группировка, способствующая двухэлектронному восстановлению O_2 с образованием супероксид-иона.

Лакказа впервые выделена из латекса лакового дерева, однако она содержится и в других растениях, а также в мицелии² некоторых грибов. Этот фермент характеризуется широким спектром действия: он может катализировать окисление одноатомных фенолов, моноаминов, аммиака, толуидина, индолил-3-уксусной кислоты, α -нафтоламина, участвовать в реакциях биосинтеза лигнина в растениях и разложения его грибами.

Аскорбатоксидаза является широко распространенным в природе ферментом, в составе ее простетической группы 75% меди находятся в двухвалентном состоянии и 25% - в одновалентном. В связи с этим окисленная форма фермента имеет зеленовато-голубой, а восстановленная – желтый цвет, соответствующий Cu^+ . Лучшим субстратом для нее является L-аскорбиновая кислота, на ее стереоизомер (D-аскорбиновую кислоту) фермент почти не действует. Аскорбатоксидаза участвует в дыхании растений, являясь конечной оксидазой, передающей электроны непосредственно на O_2 .

Она может также окислять НАДФН. Данный фермент ингибируется цианидами, диэтилдитиокарбаматом и тиомочевинной; в ходе катализа он инактивируется пероксидом водорода.

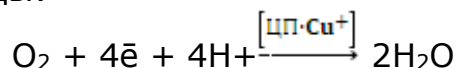


лакказа

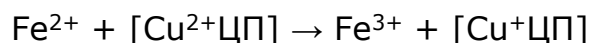
В плазме крови млекопитающих содержится медьсодержащий белок **церулоплазмин**. 98% меди, находящейся в плазме, входит в состав церулоплазмينا. В молекуле церулоплазмينا содержится 8 атомов меди, из них четыре в виде ионов Cu^+ , а четыре других в виде ионов Cu^{2+} . Апофермент построен из 8 субъединиц, причем полипептидные цепи четырех из них несколько отличаются по своему составу от четырех других.

Церулоплазмин:

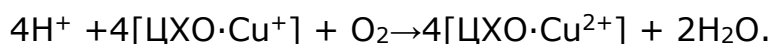
- выполняет роль аккумулятора меди, поступающей в кровь;
- осуществляет транспортную функцию доставки меди к тканям, регулируя таким образом баланс меди и обеспечивая выведение ее избытка из организма;
- катализирует окисление молекулярным кислородом п-фенилендиамина, аскорбиновой кислоты, адреналина, серотонина, ароматических аминов и фенолов, некоторые неорганические соединения;
- катализирует четырехэлектронное восстановление молекулы O_2 с образованием воды:



- выполняет функции ферроксидазы, катализируя окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} и участвуя в кроветворении:



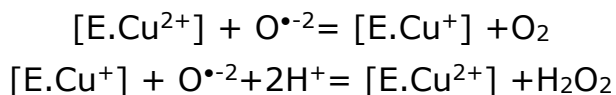
К числу оксидаз относится и **цитохром-с-оксидза**, катализирующая перенос электронов с цитохрома на кислород; она содержит, кроме меди, еще и железо. Цитохром-с-оксидза, как и фермент тканевого дыхания, связана с внутренними мембранами митохондрий. В ходе каталитического процесса степени окисления меди и железа обратимо изменяются, а восстановленный кислород, связывая протоны, образует воду:



Цитохром-с-оксидза содержит два цитохрома (а и а3) и два иона Cu^{2+} , т.е. всего в ферменте содержится четыре металлических центра. Цитохром-с-оксидза является очень сложным ферментом с большой молекулярной массой, к тому же прочно связанным с мембранами митохондрий. Установлено, что один из ионов меди антиферромагнитно спарен с цитохрома 3, возможно, с участием имидазольного мостика.

Супероксиддисмутазы

Ряд медьсодержащих белков – супероксиддисмутазы, выполняют важную физиологическую функцию, а именно ускорение процесса разложения супероксид-иона $\text{O}^{\bullet-2}$ до молекулярного кислорода (окисление) или пероксида водорода (восстановление). Обе функции выполняет атом меди фермента:

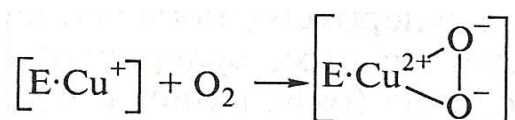


Образующийся пероксид водорода в дальнейшем разлагается под действием фермента каталазы.

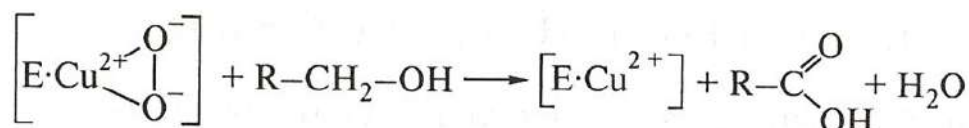
В связи с выполняемой функцией супероксиддисмутаза широко распространена во всех аэробных организмах. Причем у эукариота³ фермент, кроме меди, содержит цинк, у прокариота⁴ – железо и цинк или марганец и цинк.

Оксигеназы и гидроксилазы

Оксигеназы – медьзависимые ферменты, катализирующие введение обоих атомов молекулы O_2 в субстрат с образованием пероксидной цепочки и окислением меди до иона Cu^{2+} :



Образовавшийся комплекс окисляет биосубстрат:



При этом металл снова восстанавливается до Cu^+ .

К типичным реакциям, катализируемым оксигеназами, относятся реакции с расщеплением ароматического кольца:



Примером медьсодержащей оксигеназы может служить монофенолоксидаза.

Гидроксилазы катализируют процессы включения одного из атомов молекулы кислорода в структуру соединения.

Гидроксилазы также катализируют реакции окисления биосубстратов, однако для протекания реакций необходимо участие еще одного окисляемого субстрата.

Типичной гидроксилазой является дофамингидроксилаза.

Медьсодержащие «неголубые» белки

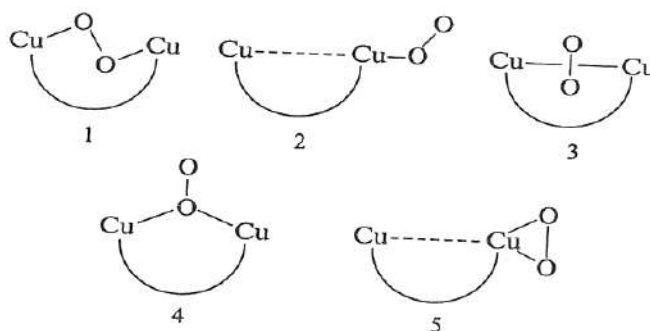
К их числу относятся галактозооксидаза, а также ряд аминоксидаз. Галактозооксидаза катализирует окисление первичных спиртов до соответствующих альдегидов с восстановлением кислорода до H_2O_2 . Это белок с молекулярной массой 68000 и содержит в молекуле один ион меди. В

окружение иона Cu^{2+} входят, скорее всего, две имидазольные группировки. Возможно участие в активном центре также индольной группы триптофана. Четвертым лигандом является молекула воды.

Многие аминоксидазы также представляют медьсодержащие белки, в которых происходит двухэлектронное восстановление молекулярного кислорода до H_2O_2 . Одна из аминоксидаз – бензиламинooksидаза, содержит два иона Cu^{2+} . Здесь предполагается, что фермент сначала окисляет субстрат, а затем, взаимодействуя с кислородом, окисляется сам и превращает O_2 в H_2O .

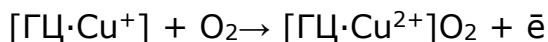
Гемоцианины

Гемоцианин находится только в плазме крови. Они имеют очень высокие молекулярные массы (от $5 \cdot 10^5$ до $1 \cdot 10^7$) и состоят из 8 – 10 субъединиц. Каждая субъединица такого белка содержит два иона Cu^+ , способных связывать одну молекулу кислорода. В связывании иона металла в активном центре участвуют, как минимум, два имидазольных лиганда белковой части. Строение оксигенированного центра $\text{Cu}_2(\text{O}_2)$, обеспечивающее антиферромагнитное взаимодействие между ионами меди, пока точно не установлено. Возможные варианты 1-5 отражены ниже:



Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что кислород связан лишь с одним ионом меди, и наиболее вероятна структура 2.

В процессе связывания и освобождения кислорода происходит окисление и восстановление ионов меди:



Цвет гемоциана 3 в окисленной форме $[\text{ГЦ} \cdot \text{Cu}^{2+}] \text{O}_2$ – синий, а в восстановленной форме $[\text{ГЦ} \cdot \text{Cu}^+]$ – практически бесцветный.

Медь вместе с железом участвует в кроветворении, при дефиците меди в организме нарушается обмен железом между плазмой крови и эритроцитами, что может привести к разрушению эритроцитов. Недостаток меди приводит к тяжелым отклонениям в обмене веществ.

При недостатке меди в организме наблюдаются:

- медная анемия;
- нарушение функций печени;
- непрочность и деструкция кровеносных сосудов;
- дефекты в соединительных тканях;
- патологический рост костей, сколиоз⁵, плоскостопие;
- анемия, понижение уровня гемоглобина;
- потеря аппетита, сильное исхудание, истощение нервной системы;
- дерматозы, депигментация волос, частичное облысение;
- атрофия сердечной мышцы, сердечно – сосудистая
- недостаточность вплоть до летального исхода;
- ускоренное старение организма;
- частые простудные заболевания, аллергия, бронхиальная астма, ревматические заболевания;
- раковые заболевания, в частности поражение раком легких в пожилом возрасте.

Избыток меди в организме приводит:

- к нарушению психики;
- явлениям заторможенности;
- заиканию и параличу некоторых органов;
- способствует прилипанию холестериновых бляшек к стенкам кровеносных сосудов, в результате чего возрастает риск сердечного приступа.

В больших концентрациях растворимые соли меди (например, сульфат) токсичны. Токсическое действие меди объясняется тем, что медь образует с белками нерастворимые хелаты – альбуминаты, что приводит к денатурации белка. Ионы меди образуют прочные связи с аминным азотом и SH-группой белков, что приводит к инактивации тимоферментов.

Оксиды меди менее токсичны. Вдыхание медной пыли или паров летучих соединений меди вызывает «медную лихорадку».

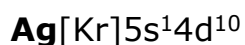
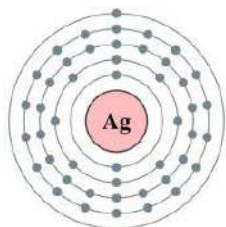
Применение меди

Соединения меди в медицинской практике применяются как вяжущие и задерживающие рост и размножение бактерий средства, среди них:

сульфат меди (II) CuSO_4 (0.25% раствор) в виде глазных капель для лечения конъюнктивитов и трахомы; в виде 5% раствора для лечения ожогов кожи, вызванных фосфором (при отравлении белым фосфором);

сплав сульфата меди (II), нитрата калия, квасцов и камфоры (глазные карандаши) для прижигания при трахоме⁶.

Биохимия соединений серебра



Серебро – токсический примесный микроэлемент, обладающий выраженным бактерицидным действием

Поступление в организм (сут): 80 мкг

Источники: грибы, укроп, брусника, мать и мачеха, чистотел

Содержание в организме: 1 мг

Серебро — элемент побочной подгруппы первой группы, пятого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 47. Обозначается символом Ag (от лат. Argentum).

Простое вещество серебро — ковкий, пластичный благородный металл серебристо-белого цвета.

Содержание серебра в земной коре составляет $1 \cdot 10^{-6}$ вес.% по Ферсману и Виноградову. Серебро встречается в самородном состоянии и в виде редких минералов, входящих, как правило, в состав полиметаллических руд — сульфидов свинца, цинка, меди. Наиболее важное значение имеет самородное серебро, аргентит (серебряный блеск, серебряная чернь), пираргирит и прустит. Самый крупный когда-либо найденный самородок серебра весил 13.5 т.

Главные месторождения полиметаллических руд находятся в Брокен-Хилле (Австралия), в районе рек Миссисипи и Миссури (США), в Мексике, Чили, Перу, Боливии, Канаде, Африке. В России месторождения этих руд сосредоточены на Северном Кавказе, в республиках Средней Азии, Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Самородное серебро встречается в Консберге (Норвегия). В России известны Змеиногорское месторождение (Алтай), также месторождения Нерчинского округа и Верхоянья.

Мировая выработка серебра в настоящее время составляет около 7 тыс. тонн.

В метеоритах серебро содержится в количестве $3.3 \cdot 10^{-4}$ %, в Солнечной системе на каждые 106 атомов кремния приходится 0.067 атомов серебра с массовым числом 107 и 0.063 атома серебра с массовым числом 109.

Следы серебра — около 0.02 мг на 100 г сухого вещества - содержатся в организмах млекопитающих, в органах человека, а в морской воде содержание серебра в среднем составляет от 0.3 до 10 мг/т.

Серебро является полным электронным аналогом меди - строение атома в основном состоянии $[\text{Kr}]5s^14d^{10}$, в возбужденном $[\text{Kr}]5s^14d^95p^1$. Основной степенью окисления серебра в соединениях, как простых, так и комплексных является +1. Соединения со степенями окисления +2 и +3 крайне неустойчивы, они проявляют очень сильные окислительные свойства.

Почти во всей области физиологических условий устойчиво металлическое серебро, и лишь при $\text{pH} < 6$ в области $\varphi > 0.8\text{В}$ оно может существовать в форме ионов Ag^+ .

Координационное число ионов Ag^+ в комплексах чаще всего равно 2, что обуславливает линейную геометрию координационного узла. Комплексы Ag^+ с координационным числом 4 имеют тетраэдрическую форму координационного узла.

Комплексы ионов Ag^{2+} и Ag^{3+} с координационным числом 4 имеют плоско-квадратное строение.

Серебро обладает большим сродством к тиолам, сульфидам, селенидам и селеносульфидам, а также реагирует с биологически активными макромолекулами, содержащими амино-, фосфатные, карбоксильные и имидазольные группы.

Серебро – примесный микроэлемент растительных и животных организмов. В организме взрослого человека содержится не более 1 мг серебра, которое концентрируется в печени, гипофизе, эритроцитах, в пигментной оболочке глаза. Как и большинство тяжелых металлов, этот элемент не играет важной биологической роли. Но, как все тяжелые металлы, попадая в организм, оказывает токсическое действие, которое обусловлено образованием комплексов с белками (например, с серосодержащими). В результате серебро инактивирует ферменты, разрушает и свертывает белки, образуя нерастворимые протеинаты.

Эта же способность образовывать нерастворимые комплексы с белками определяет бактерицидные свойства серебра и его соединений. Уже при содержании серебра порядка 10^{-8} ммоль/л вода обладает бактерицидным действием. В настоящее время доказано, что бактерицидное действие ионов серебра выше, чем у таких известных дезинфицирующих средств, как карболовая кислота, хлор, хлорная известь.

Серебро в продуктах

В организм человека и животных серебро поступает с водой и пищей, но в небольших количествах. В продуктах питания его мало: незначительные количества содержатся в овощах, фруктах и мясе.

Концентрируют серебро грибы, укроп, брусника, мать и мачеха, чистотел.

Избыток и недостаток серебра

Суточной нормой серебра считается количество около 80 мкг, но точных данных на этот счёт нет, как и о дефиците этого элемента.

Незначительно серебро абсорбируется в верхнем отделе кишечника и дыхательном тракте. Вдыхаемый порошок серебра аккумулируется в подэпителиальном слое легких в форме труднорастворимых протеинатов. Поступившее в организм серебро концентрируется в печени, эритроцитах, гипофизе и радужной оболочке глаза.

Некоторые специалисты считают серебро веществом, способным проявлять свою токсичность и даже канцерогенность, но токсической дозой для человека считается 60 мг/кг. Повышенным содержание серебра может быть по

нескольким причинам: его токсические дозы могут попасть в организм при несчастном случае на производстве; металлическое серебро накапливается при длительном контакте; сернистое и бромистое серебро тоже может накапливаться, попадая в организм вместе с воздухом; препараты азотнокислого серебра, применяемые местно для лечения воспалений и инфекционных заболеваний, при длительном лечении тоже могут стать причиной его избытка в организме.

Что касается воды, содержащей серебро, то даже при длительном её употреблении никаких патологий не возникает.

Роль серебра в организме человека также мало изучена, но известно, что больше всего его содержится в костях, почках, печени, клетках крови и мозге, поэтому учёные предполагают, что оно принимает участие в работе ЦНС.

Токсическое действие серебра на живые организмы связано, в первую очередь, с его способностью образовывать устойчивые комплексы со структурными и функциональными серосодержащими белками, что приводит к нарушению жизненно важных процессов. В результате таких взаимодействий образуются нерастворимые протеинаты серебра с неопределенной структурой.

Важный структурный фрагмент белков – дисульфидные (-S-S-) мостики, в том числе, аминокислоты цистина, также проявляют высокую реакционную способность по отношению к ионам серебра.



Установлено, что серебро присоединяется к ДНК, разрывая связи между пуриновыми (аденином и гуанином) и пиримидиновыми (тиминном и цитозином) основаниями.

Под действием восстанавливающих групп структурных компонентов тканей могут образовываться гранулы металлического серебра, что приводит к развитию заболевания, называемого

аргерия. Болезнь сопровождается необратимой сильной пигментацией кожи, которая принимает серебристый или синевато-серый оттенок. Способов лечения не существует, хотя ограниченно может помочь лазерная терапия.

Применение серебра и его соединений в медицинской практике

Способность ионов серебра взаимодействовать с белками с образованием труднорастворимых соединений является причиной проявления его соединениями бактерицидных свойств.

Соединения серебра в медицине используются чаще всего для наружного применения. Оно основано на прижигающих, вяжущих и бактерицидных свойствах. Некоторые из препаратов:

- нитрат серебра AgNO_3 («ляпис») – в форме мази, водных растворов – 2% (глазные капли), 1% (для промывания мочевого пузыря), 0.06% (для приема внутрь при гастрите);
- коллоидные системы, содержащие серебро, такие, как коллоидный хлорид серебра AgCl , стабилизированный сахаром и коллоидное серебро, стабилизированное белками (аргирол, протаргол, колларгол), применяются при конъюнктивитах, инфекционных заболеваниях слизистых оболочек, для лечения кожных и венерических заболеваний;
- серебро в составе сплава с медью и оловом используют в стоматологии для изготовления пломб;
- ляписный карандаш – антисептический серебросодержащий препарат, применяемый наружно для лечения заболеваний кожи.



Активное вещество ляписного карандаша – нитрат серебра, который оказывает прижигающее, некротизирующее⁷ ткани и бактерицидное действие. Механизм действия препарата заключается в способности серебра подавлять жизнедеятельность микроорганизмов, что препятствует развитию воспалительных процессов в поврежденных тканях. Оказываемое лечебное действие ляписного карандаша от бородавок обусловлено выраженным прижигающим действием, что при частом применении может привести к образованию черных пятен и сильных ожогов.

При отравлении препаратами на основе нитрата серебра возникают резкие боли в животе, угрожающие шоком и коллапсом.

Следует немедленно принять раствор поваренной соли (три чайные ложки соли на стакан теплой воды). Показано питье молока, белковой воды, а также промывание желудка (зонд хорошо смазать жидким маслом) 2% раствором поваренной соли, превращающей хорошо растворимое азотнокислое серебро в практически нерастворимый хлорид серебра. Азотнокислые и другие растворимые соли серебра обезвреживаются не только хлористым натрием, но и унитиолом (дитиолпропансульфонат натрия).

И наконец, «серебряная вода», применяемая для стерилизации и продления сроков хранения лекарственных препаратов, обеззараживания и консервирования некоторых пищевых продуктов, для лечения ран, язв (бактерицидное свойство Ag – при концентрациях 0.1 – 0.01 мг/л, для профилактики – концентрация серебра 0.1 мг/л).

Ионы серебряной воды (Ag^+) легко проникают через внешнюю оболочку патогенных микробов, вирусов, грибов и вызывают их гибель, при этом не затрагивают полезную микрофлору, то есть употребление серебряной воды не приводит к дисбактериозу⁸.

"Серебряная" вода

Люди, заметив благотворное влияние серебряной воды, упорно искали методы приготовления серебряной воды. Для этого использовались различные способы. Например, в Индии хранили воду в серебряных сосудах, или, наоборот, серебряный предмет погружали в воду, погружали раскаленный серебряный меч и т. д. Об этом повествуют древние медицинские труды, написанные приблизительно в V веке до нашей эры на древнейшем языке — санскрите. По свидетельству Геродота, персидский правитель Кир во время длительных военных походов неизменно пользовался питьевой водой, хранившейся в серебряных бочках. Известен случай в одном из походов Александра Македонского, когда его воинов свалила болезнь, по симптомам это было массовое отравление. Интересно, что «комсостав» при этом не пострадал. А секрет, очевидно, состоял в том, что воины пользовались оловянной посудой, а военачальники — ели и пили из серебряной.

У многих народов существовал обычай хранить воду в серебряных чашах, а при освящении колодцев бросать в них серебряные монеты. Считалось, что это улучшает качество воды. Отмечалось, что люди, постоянно пившие такую воду, болели значительно реже. Многие ученые заинтересовались красивым металлом, который при контакте с водой пагубно действовал на находящиеся в ней микроорганизмы. Многочисленные эксперименты показали, что на серебряной пластинке, например, дифтерийная палочка погибает через три дня, стафилококк — через два, а тифозная палочка — через 18 часов.

Попытки практически сознательно использовать бактерицидный эффект серебра относятся к 1907 году. Исследователь Г. А. Сериков занимался обеззараживанием воды путем погружения в нее пластинок из металлического серебра. В 1917 году итальянский исследователь Сесиль предложил дезинфицировать питьевую воду в сосудах, содержащих серебряную проволоку. Полное обеззараживание наступало через 8 часов.

Интересный факт

На протяжении веков воды священной реки Ганг в Индии считаются целебными. Толпы паломников совершают таинства омовения в «святых купелях» Ганга. Недужные люди избавляются от кожных заболеваний, рубцуются язвы, раны быстро заживают, затягиваются свищи. Исследователи решили выяснить причину чудесных свойств воды Ганга. Выяснилось, что грунтовые воды в некоторых местах омывают рудные месторождения серебра, и под влиянием блуждающих токов Земли там происходит реакция электролитического разложения природного серебра. В результате эти воды обогащаются ионами серебра до очень высокой концентрации и затем, попадая в Ганг, образуют те самые «святые купели», которыми так знаменита река. Ионное серебро, растворенное в воде реки, светочувствительно, под лучами солнца переходит в металлическую форму и оседает на дне. При этом утрачивается лечебный эффект воды. С восходом солнца размер «купели» сокращается и доходит до минимума в полдень. Известно, что концентрация серебра 0,4 мг/л способна оказывать серьезное бактерицидное воздействие на патогенные микроорганизмы и оздоравливающее влияет на организм в целом. Это дар природы человеку.

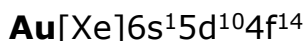
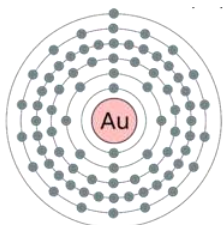
В 1928 году немецкий ученый Краузе, а затем российские ученые С. В. Моисеев, В. А. Углов, В. А. Лазарев и другие применяли серебро, нанесенное на большие поверхности — бусы, кольца Рашига, угольный порошок, речной песок, марлю и другие инертные вещества. Увеличение площади поверхности способствовало ускорению перехода ионов металла в раствор. Моисеев добился наилучших результатов, погружая в воду посеребренный песок. Но все же эти результаты не могли по-настоящему удовлетворить исследователей. Процесс обогащения воды ионами серебра шел очень медленно. Им невозможно было управлять, так как скорость «растворения» металла зависит от состояния его поверхности, от солевого состава воды и ее примесей. При получении серебряной воды вышеописанными способами не удастся ни дозировать, ни контролировать процесс.

Для ускорения обогащения ионами серебра обычной воды был найден способ электролитического обогащения. В воду помещались 2 электрода — один серебряный, другой из нержавеющей стали, и подключались к источнику постоянного тока. В результате ионы серебра переходили в воду, образуя раствор ионов серебра. При этом способе можно регулировать концентрацию ионов в растворе и значительно убыстряется процесс их получения.

Следует отметить, что более быстрым и удобным способом получения «серебряной воды» является контакт воды не с металлическим Ag, а с осадком хлористого серебра. Создающаяся в насыщенном растворе этой соли концентрация Ag^+ составляет около 1 мг/л, тогда как нижний предел бактерицидного действия серебра на микроорганизмы оценивается концентрацией порядка 10^{-6} мг/л.

В зависимости от концентрации, ионы Ag^+ могут как угнетать, так и стимулировать активность ряда ферментов. Под влиянием ионов серебра увеличивается содержание нуклеиновых кислот, а также усиливается интенсивность окислительных процессов в митохондриях головного мозга, что улучшает его функцию. В малых дозах серебряная вода оказывает омолаживающее действие на кровь и благотворно влияет на протекание физиологических процессов в организме человека. При этом отмечается увеличение моноцитов и лимфоцитов, процента гемоглобина и эритроцитов, стимуляция кроветворных органов, а также замедляется СОЕ.

Биохимия соединений золота



Золото	-	Поступление в организм (сут):	-
токсический	-		
примесный			
микроэлемент,	Источники:	крайне мало	-
практически не	кукуруза		
выводящийся из			
организма.	Содержание в организме:	10 мг	

В атоме золота в отличие от атомов меди и серебра имеется заполненный электронами 4f-подуровень – $[\text{Xe}]6s^15d^{10}4f^{14}$. Как и у других благородных металлов, в большинстве своем соединения золота неустойчивы и проявляют сильно выраженные окислительные свойства. Наиболее изучены соединения золота со степенями окисления +3 и +1. Простые соединения, особенно кислородосодержащие, для золота не характерны, более многочисленны и устойчивы комплексные соединения, причем для Au^+ как катионные, так и анионные, а для Au^{3+} в связи с ростом кислотного характера – преимущественно анионные.

Вследствие высоких значений электродных потенциалов Au^+ и Au^{3+} в области физиологических условий эти частицы существовать не могут. Возможно существование лишь комплексных солей, например, $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$, $[\text{Au}(\text{SCN})_4]^-$. Комплексы с координационным числом 2 линейны, а с координационным числом 4 – плоскоквадратные. Будучи «мягкими» кислотами, катионы золота имеют большое сродство к веществам, содержащим серу, и малое – к соединениям с кислородом и азотом.

Золото, как и серебро, – примесный токсичный ультрамикроэлемент.

Обмен золота в организме человека

Поступление золота в организм человека незначительно и непостоянно. Абсорбция металлического золота, оксидов и простых катионных солей протекают очень слабо, комплексные же соли, например, $\text{Na}[\text{Au}(\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2\text{S}_2)]$ абсорбируются быстро, проникая в плазму крови и концентрируясь в ней. Коллоидные формы соединений золота всасываются более медленно. Введение в вену микроколичеств коллоидного золота безвредно. Поступившее в кровь золото в основном находится в плазме и связано с α -глобулином. Уровень его в плазме остается относительно неизменным в течение длительного времени. До 80% абсорбированного золота сохраняется в организме, концентрируясь в основном в скелете (50%), а также в почках, печени, селезенке и гипоталамусе.

Токсическое действие золота:

Высокое сродство ионов золота к сульфгидрильным группам биологически активных веществ является причиной ингибирования многих ферментов. Например, соединения золота ингибируют некоторые протеазы лизосом, такие,

как коллагеназы и эластазы, влияют на трансаминазную активность и образование глюкозамино- β -фосфата соединительной ткани.

Взаимодействие золота с SH-группами нарушает метаболизм α -тиоловых жирных кислот за счет взаимодействия.

Детоксикация золота осуществляется организмом с помощью связывания его в костной ткани и хризиаза – явления образования гранул золота в коже и тканях внутренних органов, сходного с аргирией. Кроме того, обнаруживается толерантность к соединениям золота, обусловленная усилением синтеза металлотионеинов и связыванием ими золота. Металлотионеины – семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина. Молекулярная масса варьирует от 500 Да до 14 кДа. Белки локализуются на мембране аппарата Гольджи. Металлотионеины способны связывать как физиологические (цинк, медь, селен), так и ксенобиотические (кадмий, ртуть, серебро, мышьяк и др.) тяжёлые металлы. Связывание тяжёлых металлов обеспечивается наличием тиольных групп остатков цистеинов, которые составляют около 30% от всего аминокислотного состава.

Металлотионеины были обнаружены в 1957 году при выделении белков, связывающих кадмий, из коркового вещества почек лошади. Хотя функции металлотионеинов полностью не выяснены, эти белки участвуют в защите от интоксикации тяжёлыми металлами, играют роль в регуляции физиологических тяжёлых металлов цинка и меди и обеспечивают защиту от окислительного стресса. У человека существует 4 изоформы металлотионеинов: металлотионеины 1, 2, 3 и 4, причём металлотионеин 1 экспрессируется 9 отдельными генами (подтипы А, В, Е, F, G, Н, L, М, Х). Большие количества этих белков синтезируются в печени и почках. Синтез зависит от уровня в пище цинка, меди и селена, а также аминокислот гистидина и цистеина.

Применение золота и его соединений в медицинской практике

В медицинской практике используются в основном соединения золота (I), которые, обладая бактерицидными свойствами, в целом повышают защитные свойства организма. Они применяются при лечении инфекционного полиартрита, туберкулеза легких и гортани, кожных и венерических заболеваний. По направленности действия препараты золота можно разделить на группы:

- антимикробные;
- антииммунные;
- антиферментные;
- противовоспалительные.

Из них наиболее часто применяются:

- санокризин $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;
- кризанол $(\text{Au-S-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{SO}_3)\text{Ca}$;
- тиомалатдинатрия-золота (I) («миокризин»);
- тиоглюкозат золота (I) («солганал»);
- комплексы золота с *n*-метилгидантоином.

Санокризин, миокризин, кризанол и солганол используются для лечения ревматоидного артрита с помощью инъекций, при введении через ЖКТ они неэффективны. Высокая эффективность триэтилфосфиновых производных связана с их повышенной растворимостью в липидах, а, следовательно, с облегчением всасывания и распределения в организме. По этой причине они рекомендуются для перорального применения.

Коллоидные растворы золота получают или при восстановлении разбавленных растворов солей золота, или электролитическим распылением металла в воде. Такие растворы, содержащие изотоп ^{198}Au , применяют для лечения злокачественных опухолей.

Золото в сплавах с медью и серебром используется в стоматологии для протезирования зубов.

Очень эффективны препараты - триалкилфосфиновые комплексы золота: $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{P-Au-Cl}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{P-Au-SCN}$.

Необходимо отметить, что при приеме препаратов золота наблюдаются побочные эффекты, так как они обладают кумулятивностью – даже небольшие количества золота достигают практически всех клеток и сохраняются там долгие годы.

Глоссарий

1. **Автоокисление** – процесс окисления органических соединений, самопроизвольно протекающий при их взаимодействии с кислородом воздуха.
2. **Мицелий** (грибница) — вегетативное тело грибов и актиномицетов (некоторые исследователи, подчёркивая бактериальную природу актиномицетов, называют их аналог грибного мицелия тонкими нитями), состоящее из тонких (1.5—10 мкм толщиной у грибов и 0.5—1.0 мкм у актиномицетов) разветвлённых нитей, называемых гифами.
3. **Эукариоты** или ядерные — домен живых организмов, клетки которых содержат ядро. Все организмы, кроме бактерий и архей, являются ядерными.
4. **Прокариоты** – (лат. Procaryota, от др.-греч. πρό «перед» и κάρυον «ядро»), или доядерные — одноклеточные живые организмы, не обладающие (в отличие от эукариот) оформленным клеточным ядром и другими внутренними мембранными органоидами (за исключением плоских цистерн у фотосинтезирующих видов, например, у цианобактерий).
5. **Сколиоз** - (греч. Σκολιός - «кривой», лат. *scoliōsis*) — трёхплоскостная деформация позвоночника у человека. Искривление может быть врождённым, приобретённым и посттравматическим.
6. **Трахома** (новолат. *trachōma*, от др.-греч. Τραχύς — шероховатый) — это хроническое инфекционное заболевание глаз, вызываемое хламидиями и характеризующееся поражением конъюнктивы и роговицы с исходом в рубцевание конъюнктивы, хряща век и полную слепоту.
7. **Некроз** – это патологический процесс, выражающийся в местной гибели ткани в живом организме в результате какого-либо экзо- или эндогенного её повреждения. Некроз проявляется в набухании, денатурации и коагуляции цитоплазматических белков, разрушении клеточных органелл и, наконец, всей клетки.
8. **Дисбактериоз** (также **дисби́оз**) (от др.-греч. δυσ- — приставка, отрицающая положительный смысл слова или усиливающая отрицательный — и «бактерия») — представляет собой состояние микробного дисбаланса на теле или внутри него. При этом сам по себе дисбактериоз не является болезнью, но может иногда являться следствием какой-либо болезни.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Основы бионеорганической химии / Ю.В. Чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Угай, Я.А. Общая и неорганическая химия / Я.А. Угай. – М.: Высш. Шк., 1997. – 526 с.
3. Вайнар, А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / А.И. Вайнар. - 1960 г.
4. Maret W., Wedd A. (ed.). Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells. – Royal Society of Chemistry, 2014. – Т. 2.
5. Da Silva J. J. R. F., Williams R. J. P. The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life. – Oxford University Press, 2001.

Глава 10. Бионеорганическая химия элементов IIB группы периодической системы (Zn, Cd, Hg)

Общие физико-химические свойства элементов IIB подгруппы

К элементам IIB-группы периодической системы относятся цинк, кадмий и ртуть. Все три металла являются микроэлементами живых организмов. Цинк – один из наиболее важных, жизненно необходимых биометаллов. Кадмий и ртуть – примесные биогенные элементы.

Данная подгруппа заметно отличается от остальных подгрупп d-элементов. Причина этого – завершенность d-подуровня в основном состоянии, в связи с чем атомы этих элементов имеют лишь два валентных электрона – s-электроны внешнего энергетического уровня. В этом отношении они сходны с ns^2 -элементами, однако имеют намного меньшие радиусы атомов, чем соответствующие им элементы IIA-группы. Это связано со сжатием атомов при заполнении электронами d-подуровня (т.н. d-сжатие), так $r(\text{Ca}) = 0.197$ нм, а $r(\text{Zn}) = 0.1332$ нм. Поэтому они имеют большие значения энергий ионизации, электроотрицательности, а следовательно, меньшую металлическую активность по сравнению с ns^2 -элементами.

В отличие от большинства подгрупп d-элементов в данной подгруппе атомные радиусы сверху вниз растут, но, несмотря на это, восстановительные свойства простых веществ уменьшаются от цинка к ртути. Переходя в возбужденное состояние, атомы элементов подгруппы цинка приобретают электронную конфигурацию $(n-1)d^{10}ns^1np^1$, поэтому во всех своих соединениях они двухвалентны.

Как для металлов, для них характерна только степень окисления +2. Однако существуют кластерные ионы Э_2^{2+} , где она равна +1. Такие ионы крайне неустойчивы для кадмия и, особенно, для цинка. Для ртути же ион Hg_2^{2+} , напротив, довольно устойчив не только в бинарных соединениях, но и в водном растворе.

Основное отличие ртути от соседей по группе заключается в том, что для нее самой устойчивой степенью окисления является нулевая, поэтому все соединения ртути – довольно сильные окислители, о чем свидетельствуют большие положительные значения окислительно-восстановительных потенциалов: $\varphi^\circ_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}} = 0.854$ В.

С ростом заряда ядра атома в группе увеличиваются основные и уменьшаются кислотные свойства оксидов и гидроксидов. Для галогенидов наблюдается обратная картина, в связи с этим устойчивость галогенидных комплексов $[\text{ЭГ}_4]^{2-}$ сверху вниз в группе резко возрастает.

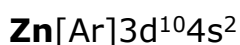
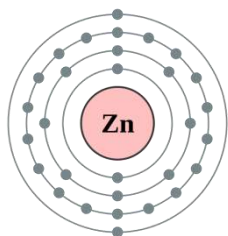
Таблица 10.1. Некоторые атомные и физические свойства щелочноземельных металлов

Характеристика	Цинк	Кадмий	Ртуть
Электронная конфигурация в основном состоянии	$[\text{Ar}]4s^23d^{10}$	$[\text{Kr}]5s^24d^{10}$	$[\text{Xe}]6s^24f^{14}5d^{10}$
Металлический радиус атома, нм	0.1332	0.149	0.160
Условный радиус иона Э^{2+} , нм	0.083	0.103	0.112
Энергия ионизации, кДж/моль: $\text{Э} \xrightarrow{-e} \text{Э}^+$ $\text{Э}^+ \xrightarrow{-e} \text{Э}^{2+}$ $\text{Э}^{2+} \xrightarrow{-e} \text{Э}^{3+}$	906.4 1733.3 3832.6	867.6 1631 3616	1007.0 1809.7 3300
Сродство к электрону, $\text{Э} \xrightarrow{+e} \text{Э}^-$, кДж/моль	9	-26	-18
Относительная электроотрицательность по Полингу	1.65	1.69	2.00
$\varphi_{298}^\circ(\text{Э}^{2+}/\text{Э})$, В	-0.763	-0.403	0.854
Среднее содержание элементов, % (по массе) в: <ul style="list-style-type: none"> В земной коре почвах Мировом океане растениях животных организмах организме человека, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> в мышечной ткани костной ткани крови, мг/л 	$7.5 \cdot 10^{-3}$ $5 \cdot 10^{-3}$ $5 \cdot 10^{-6}$ $3 \cdot 10^{-4}$ $1 \cdot 10^{-3}$ $3.3 \cdot 10^{-3}$ $2.4 \cdot 10^{-2}$ $(0.75-1.7) \cdot 10^{-2}$ 7.0	$1.3 \cdot 10^{-5}$ $5 \cdot 10^{-6}$ $7 \cdot 10^{-7}$ $1 \cdot 10^{-6}$ $1 \cdot 10^{-4}$ $7 \cdot 10^{-5}$ $(0.14-3.2) \cdot 10^{-4}$ $1.8 \cdot 10^{-4}$ $5.2 \cdot 10^{-3}$	$7 \cdot 10^{-6}$ $1 \cdot 10^{-6}$ $3 \cdot 10^{-9}$ $1 \cdot 10^{-7}$ $10^{-7}-10^{-6}$ $5 \cdot 10^{-5}$ $(0.2-0.7) \cdot 10^{-5}$ $4.5 \cdot 10^{-5}$ $7.8 \cdot 10^{-3}$
Общая масса в организме человека, г	2.3	$5 \cdot 10^{-2}$	$3.6 \cdot 10^{-2}$
Суточное потребление, г	$(0.5-4) \cdot 10^{-2}$	$(0.007-3) \cdot 10^{-3}$	$(0.4-2) \cdot 10^{-5}$

Цинк, кадмий и ртуть образуют многочисленные комплексы и с другими лигандами. Координационное число обычно равно 4, хотя существуют комплексы и с координационным числом 6, например $[\text{Cd}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$.

Все три элемента имеют очень высокое сродство к серосодержащим соединениям, в том числе имеющим в своем составе сульфгидрильные группы. Величина сродства к ним увеличивается от цинка к ртути. В этом же направлении повышается и токсичность данных элементов и их соединений.

Биохимия соединений цинка



Цинк
необходимый
микроэлемент,
входит в состав
многих
ферментов.

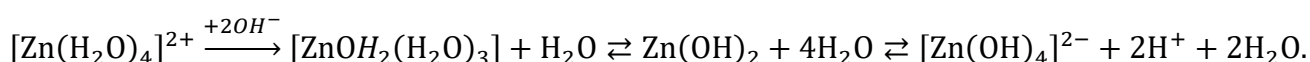
– Поступление в организм (сут): 8-11 мг

Источники: орехи и семечки, мясо, бобовые

Содержание в организме: 2 г

Атом цинка в основном состоянии имеет электронную конфигурацию $[\text{Ar}]4s^23d^{10}$, в возбужденном – $[\text{Ar}]4s^13d^{10}4p^1$, в связи с чем во всех соединениях его валентность равна двум, причем в ковалентных соединениях, например цинкорганических, его валентные орбитали находятся в состоянии sp-гибридизации. Степень окисления цинка в подавляющем большинстве соединений равна +2, поэтому в условиях организма соединения цинка могут участвовать лишь в реакциях кислотно-основного взаимодействия и комплексообразования.

Цинк как простое вещество, а также его оксид и гидроксид являются амфотерными соединениями, взаимодействующими с кислотами и щелочами. С учетом того, что в водных растворах ионы цинка образуют довольно устойчивые аквакомплексы и, к тому же, участвуют в процессах гидролиза, амфотерность гидроксида цинка лучше всего отражает такая схема равновесий:



Кислотные и основные свойства гидроксида цинка выражены примерно одинаково с небольшим преобладанием основных свойств ($\text{pK}_1^a = 7.8$). Следовательно, в водных средах, близких к нейтральным ($5.8 < \text{pH} < 9.8$), будет иметь место первая стадия указанных равновесий, в том числе и в растворах биоккомплексов цинка. Существование двух форм, в первой из которых внутренняя координационная сфера содержит молекулу воды (существует при $\text{pH} < 5.8$), а во второй – гидроксид-ион (существует при $\text{pH} < 9.8$), во многом объясняет механизм действия цинксодержащих ферментов.

В биологических средах для цинка, кроме аквакомплексов, характерно образование координационных соединений с аминокислотами, пептидами, белками, нуклеотидами, так как он имеет высокое сродство к группам -SH, -OH и лигандам, содержащим электронодонорные атомы азота. Координационное

число цинка в комплексах равно 4 (тетраэдрические комплексы), реже встречаются комплексы с координационным числом 6.

Цинк является одним из первых металлов, для которого была установлена биологическая роль. В историческом аспекте интересно, что еще в 1869 г. Раулин доказал необходимость цинка для питания гриба *Aspergillus niger*. Первая информация о значении этого элемента для высших животных появилась в 1919 г. (Биркнер). В 1939 г. Кайлин и Манн обнаружили цинк в составе *карбоангидразы*. Далее была установлена роль цинка во многих ферментах, его участие в ряде клеточных процессов, например, в синтезе РНК, белков, метаболизме микроорганизмов (1953 г.), растений (1962 г.), животных (1964 г.).

Цинк содержится во всех тканях растительных и животных организмов, причем многие растения содержат цинк в значительных количествах, концентрируя его из почв. При недостатке цинка растения заболевают: нарушается обмен белков и углеводов, замедляются процессы синтеза хлорофилла, витаминов С, Р и В.

Для нормализации роста растений используют микроудобрения, включающие соединения цинка.

В организме взрослого человека содержится от 1.4 до 2.3 г цинка, из этого количества 65% содержится в мышцах, 20% – в скелете, 6% – в плазме крови, 3% – в печени, 2.8% – в эритроцитах¹.

Необходимо отметить, что содержание цинка в крови меняется с возрастом: нарастая к 14-15 годам, остается постоянным в течение длительного времени, затем, по мере старения организма, опять увеличивается, достигая максимума в возрасте 61-75 лет. Колебания уровня цинка отмечены также при ряде патологий и часто могут служить характерным признаком того или иного заболевания. Так, например, при атеросклерозе наблюдается повышенное содержание цинка и карбоангидразы² в эритроцитах, а при лейкемии – пониженное; повышение уровня цинка в сыворотке крови наблюдается при гипертонии, гипертиреозе, понижение – при хронических заболеваниях печени, почек, опухолях. Все это свидетельствует о нарушениях обмена цинка в организме, однако причины и механизмы этих нарушений пока не установлены.

Суточная потребность человека в цинке составляет около 14 мг, потребность растущего организма, особенно в период полового созревания, существенно выше и составляет примерно 42 мг.

Цинк относительно равномерно распределяется во всех тканях, где его концентрация в норме составляет 0.3-0.5 ммоль/кг. Следует отметить, что по

концентрации внутри клетки цинк занимает четвертое место после калия, кальция и магния.

В организм человека цинк поступает с растительной и белковой пищей. Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником цинка (содержится мг цинка в 100 г продукта):

<p>Печень</p>  <p>6,6 (куриная), 5 (говяжья), 4 (свинная)</p>	<p>Кедровые орехи</p>  <p>4,28</p>	<p>Плавленный сыр</p>  <p>3,5</p>	<p>Арахис</p>  <p>3,27</p>	<p>Говядина</p>  <p>3,24</p>
<p>Фасоль</p>  <p>3,21</p>	<p>Горох</p>  <p>3,18</p>	<p>Баранина</p>  <p>3</p>	<p>Свинина</p>  <p>3</p>	<p>Пшеница</p>  <p>2,8</p>
<p>Гречневая крупа</p>  <p>2,77</p>	<p>Ячневая крупа</p>  <p>2,71</p>	<p>Овсяная крупа</p>  <p>2,68</p>	<p>Утка</p>  <p>2,47</p>	<p>Индейка</p>  <p>2,45</p>

В среднем абсорбция цинка из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет 50% от количества, поступившего с пищей, уменьшаясь с ростом содержания в еде кальция, меди, фосфора и природных солей фитиновой кислоты и увеличиваясь в случае белковой диеты. Ассимиляция цинка из ЖКТ в значительной степени зависит от формы соединений: лучше всасываются сульфат, карбонат, оксид, хуже – сульфит. В транспорте его принимают участие белки плазмы и эритроциты.

Цинк может аккумулироваться в легких при попадании в них пылевидных частиц солей цинка и его паров с последующей абсорбцией в кровь. В незначительных количествах в этих формах цинк может абсорбироваться через кожу.

Биологическая роль цинка двойственна: с одной стороны, без цинка невозможна жизнедеятельность, с другой – известны его вредные свойства, например, канцерогенные.

Цинк входит в состав более 40 металлоферментов, катализирующих в основном процессы гидролиза пептидов, белков, некоторых эфиров и альдегидов, что, по-видимому, обусловлено постоянством степени окисления и амфотерными свойствами его соединений. Большая часть цинка в эритроцитах входит в состав карбоангидразы, которая катализирует обратимые процессы



Карбоангидраза

гидратации углекислого газа (в тканях) и дегидратации угольной кислоты (в легких) и, таким образом, влияет на процесс дыхания и газообмен в организме.

Карбоангидраза является первым из обнаруженных цинксодержащих ферментов и относится к числу наиболее изученных гидролитических ферментов. Она присутствует только в животных тканях: у позвоночных – кроме эритроцитов, в слизистой оболочке желудка, поджелудочной и слюнной железах, почках, хрусталике глаза, в яйцепроводах птиц; у беспозвоночных – в кишечной трубке, тканях медуз и актиний.

Один литр крови млекопитающих содержит 1-2 г этого фермента. Карбоангидразы действуют и в растениях, однако, зачастую, они не содержат металла.

Кроме освобождения организма от углекислого газа, образующегося в процессе дыхания, карбоангидраза принимает участие в образовании соляной кислоты в желудке, гидрокарбонатов слюны и поджелудочного сока. Она способствует десорбции воды в мочевых канальцах, играет большую роль в образовании скорлупы яиц в яйцепроводах птиц.

Белковая часть карбоангидразы состоит примерно из 260 аминокислотных остатков, ее молекулярная масса составляет 34000, изоэлектрическая точка металлофермента равна 5.3. Молекула имеет эллипсоидную форму с ориентировочными размерами $4.0 \times 4.5 \times 5.5$ нм; ион цинка, расположенный в глубоком кармане на расстоянии 1.2 нм от поверхности, связан с белковой молекулой очень прочно и может быть отделен только с помощью комплексообразователей.

Один моль фермента при $\text{pH} = 7.3$ и 0°C катализирует образование $9.6 \cdot 10^7$ моль углекислого газа в минуту. Фермент, лишенный иона цинка, практически не обладает активностью, так как ион цинка является важнейшим и незаменимым компонентом его активного центра (хотя в меньшей степени фермент может активироваться ионами кобальта(II), железа (II), никеля(II) и марганца(II)).

Три координационных места иона цинка заняты имидазольными группами гистидиновых остатков, а четвертое – или молекулой воды, или гидроксид-ионом в зависимости от pH среды. В кристаллическом состоянии образуется пятикоординационный комплекс с участием еще одной имидазольной группы.

Механизм действия карбоангидразы в деталях пока еще не ясен. В частности, не решен окончательно вопрос, связывается ли углекислый газ с металлом. На рис. 10.1 приведены схемы возможных процессов в активном центре фермента:

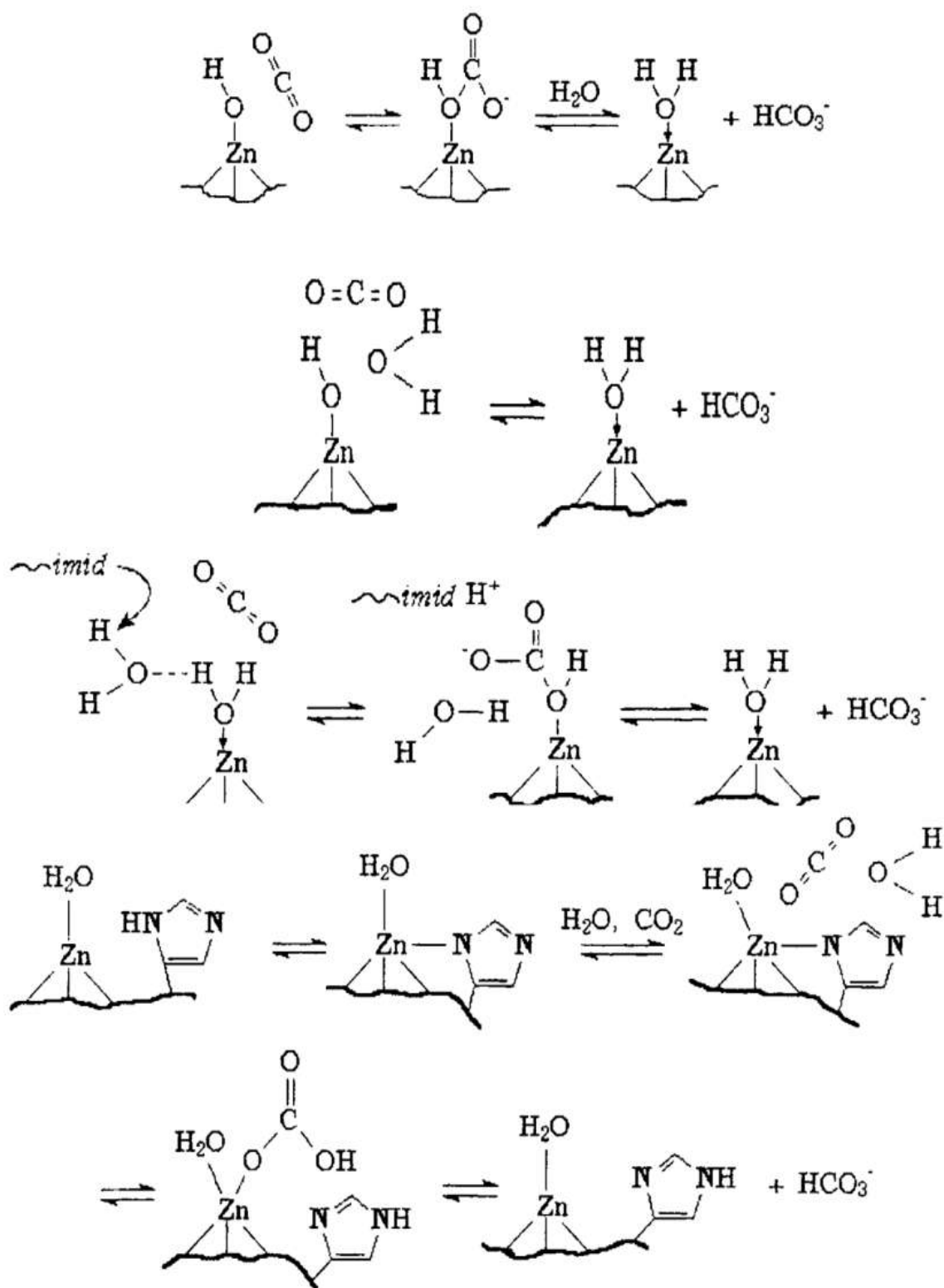
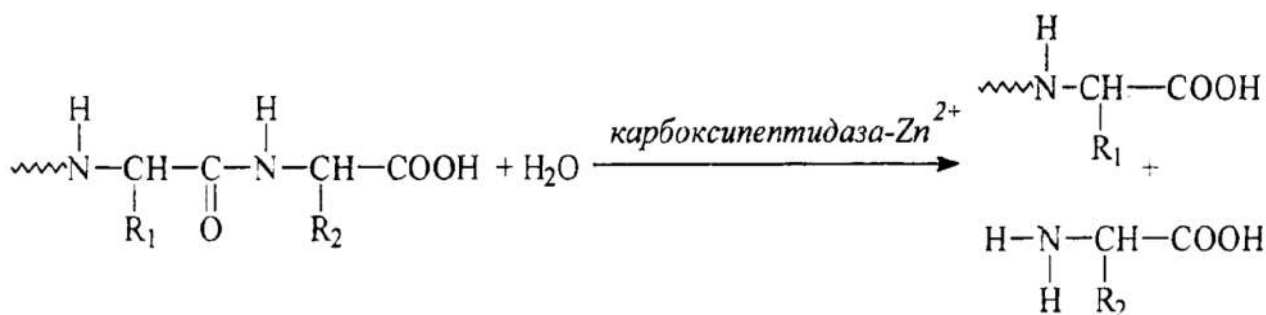


Рис. 10.1. Схемы возможных процессов на активном центре карбоангидразы

Карбоангидраза необратимо ингибируется ионами N_3^- , CN^- , I^- , HS^- , сульфонидами $\text{X-SO}_2\text{-NH}_2$, связывающимися непосредственно с ионом цинка. Особый случай представляет имидазол, действующий при гидратации CO_2 как конкурентный ингибитор.

Установлено, что карбоангидраза может катализировать также реакции гидролиза с участием карбонильной группы субстрата. В этом случае механизм действия карбоангидразы подобен действию другого цинксодержащего фермента – карбоксипептидазы³, которая существует в нескольких формах, различающихся числом аминокислотных остатков и, следовательно, молекулярной массой. Карбоксипептидаза катализирует реакции гидролиза пептидных связей, превращая карбонильные группы пептидной связи субстрата в карбоксильные:

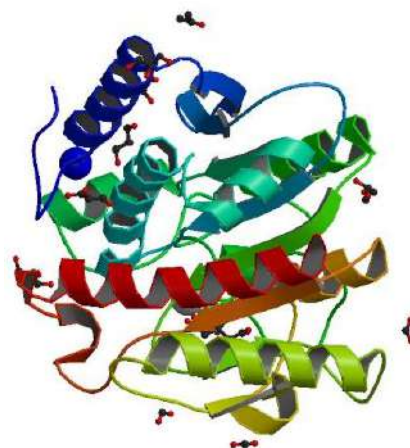


Одна из наиболее изученных форм этого фермента – карбоксипептидаза А, не гидролизующая белки и пептиды, в которых С-концевыми являются остатки аминокислот, имеющих дополнительные основные группы (аргинин, лизин, гистидин), а также пролин.

Последние гидролизуются карбоксипептидазой В. Легче всего отщепляются С-концевые аминокислоты, имеющие ароматические или разветвленные алифатические заместители.

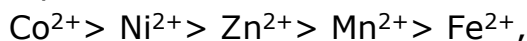
Карбоксипептидазы А и В продуцируются в виде проферментов поджелудочной железой и активируются в двенадцатиперстной кишке трипсином.

Карбоксипептидаза А, выделенная из поджелудочной железы быка, представляет собой белок с молекулярной массой 34600, который состоит из 307 аминокислотных остатков с остатками аспарагина в качестве С- и N-концевых аминокислот. Изоэлектрическая точка равна 6.0, оптимальная активность наблюдается при $\text{pH} = 7.5$. Один моль белка присоединяет очень



Карбоксипептидаза А

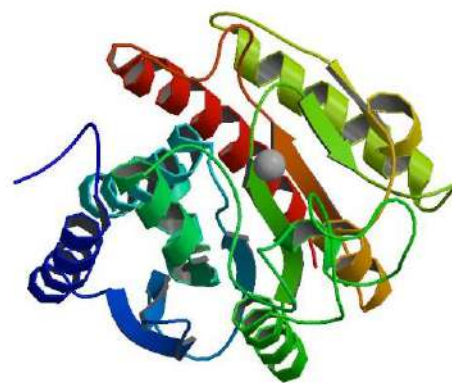
прочно один моль ионов цинка. При удалении ионов цинка фермент полностью утрачивает свою активность. Она может быть восстановлена катионами других d-элементов, которые по способности активировать апофермент можно расположить в следующем порядке:



причем активность кобальтсодержащего фермента примерно в два раза выше, чем у нативного (цинксодержащего).

Установлено, что молекулы карбоксипептидазы А имеют форму эллипса с размерами 5.0×4.2×3.8 нм. Активный центр фермента имеет форму кармана, в углублении которого расположен ион цинка, связанный с остатками гистидина (Гис₆₉ и Гис₁₉₆) и глутаминовой кислоты (Глу₇₂). Четвертое координационное место занято молекулой воды, в результате чего окружение иона цинка представляет собой искаженный тетраэдр.

При образовании фермент-субстратного комплекса молекула воды, скорее всего, вытесняется карбонильным кислородом гидролизующейся пептидной группировки. В состав активного центра входят также остатки глутаминовой кислоты (Глу₂₇₀), тирозина (Тир₂₄₈) и аргинина (Арг₁₄₅). Последний служит для связывания С-концевой карбоксильной группы. Необходимо также отметить, что при связывании субстрата активный центр претерпевает конформационные изменения: за счет взаимодействия аргининового остатка с карбоксильной группой этот остаток приближается к субстрату. В свою очередь, это сказывается на белковой структуре таким образом, что фенольная группа Тир₂₄₈ перемещается на 1.2 нм с поворотом цепи. В результате она оказывается поблизости от расщепляемой пептидной группировки субстрата, что облегчает ее взаимодействие с атомом азота этой группировки и его протонирование.



Карбоксипептидаза В

Взаимодействие карбоксильной группы Глу₂₇₀ с карбонильным углеродом пептидной связи может ускорять общий основной катализ при атаке молекулы воды или при прямой нуклеофильной атаке на этот атом углерода.

Механизм действия карбоксипептидаз в организме до конца не ясен. На основании опытов *in vitro* предложены два возможных механизма:

- «цинк-карбонил», предполагающий, что субстрат вытесняет молекулу воды, координированную цинком, с образованием затем связи карбонила субстрата непосредственно с ионом цинка;

- «цинк-гидроксид», в основу которого положено взаимодействие иона цинка с гидроксигруппой или молекулой воды в зависимости от величины pH, которые образуют связь с карбонилем субстрата.

Предпочтение отдается механизму «цинк-карбонил».

Карбоксипептидазы А и В проявляют также эстеразную активность.

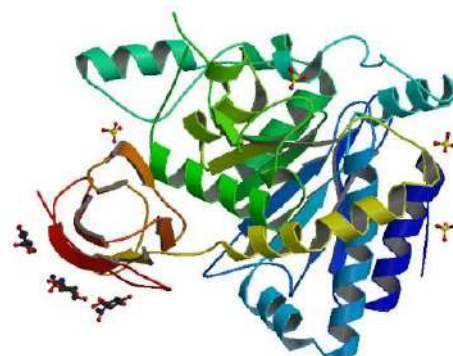
Интересно, что замена иона цинка в карбоксипептидазе на ионы кадмия или ртути(II) изменяет субстратную специфичность фермента, который полностью утрачивает пептидазную и приобретает эстеразную активность. По-видимому, этот эффект связан с изменением структуры активного центра. При замещении иона цинка на ион ртути(II) за счет удлинения связи Э-Л и ослабления ван-дер-ваальсовых взаимодействий ион металла смещается на 0.12 нм по сравнению с его положением в нативном ферменте, что приводит к удалению гидролизуемой пептидной связи от Глу₂₇₀ и исчезновению пептидазной активности.

Кроме рассмотренных, известна также карбоксипептидаза С, отщепляющая от С-конца полипептидной цепи остатки любых аминокислот. Она выделена из плодов листьев растений семейства цитрусовых.

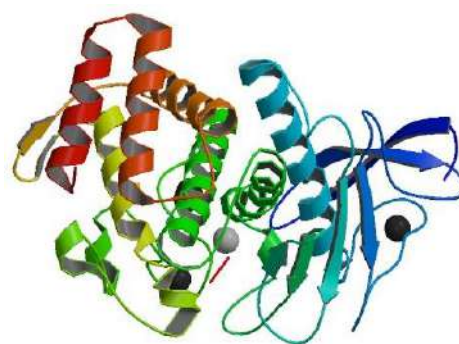
В плазме крови человека функционирует карбоксипептидаза N (оптимум pH = 7.0), по субстратной специфичности сходная с карбоксипептидазой В. Она катализирует отщепление С-концевого аргинина от находящегося в крови брадикинина – пептида, понижающего кровяное давление.

К числу пептидаз, активируемых цинком, относятся термолизин и лейцинаминопептидаза⁴.

Термолизин – эндопептидаза, выделенная из *Bacillus thermoproteolyticus*, имеет, как и карбоксипептидаза А, молекулярную массу 34600 и содержит в составе молекулы один ион цинка. Особенностью этого фермента является высокая термостабильность, обусловленная наличием в его составе ионов кальция. Координационное окружение иона цинка в нем сходно с окружением в карбоксипептидазе: его лигандами являются Гис₁₄₂, Гис₁₄₆, Глу₁₆₆ и молекула воды. При связывании пептидных субстратов последняя заменяется карбонильным кислородом гидролизуемой группировки. Гидролиз осуществляется по механизму «цинк-

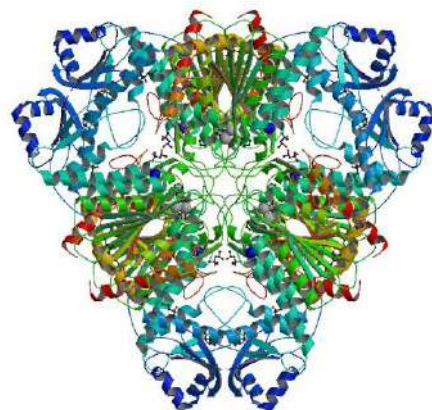


Карбоксипептидаза N



Термолизин

карбонил» с участием остатка Глу₁₃₃ в качестве промотера атаки молекулы воды на карбонильный углерод субстрата (аналог Глу₂₇₀ в карбоксипептидазе). Стерические затруднения мешают прямой нуклеофильной атаке этого остатка на карбонильный атом углерода. Расстояние между карбонильной группой и молекулой воды, связанной с карбоксилем Глу₁₄₃, равно 0.35 нм. В отличие от карбоксипептидазы А, термолизин не содержит в активном центре остатков тирозина (Тир₂₄₈ в карбоксипептидазе), однако имидазол гистидина Гис₂₃₁ может выполнять роль донора протона.



Лейцинаминопептидаза

Лейцинаминопептидаза является экзопептидазой, катализирующей гидролиз пептидов, как это следует из ее названия, с N-конца, причем наилучшие субстраты для нее – пептиды, содержащие N-концевой лейцин, хотя этот фермент гидролизует пептиды с любым

N-концевым аминокислотным остатком, кроме пролина. Фермент, выделенный из хрусталика глаза быка, имеет молекулярную массу 326000 и состоит из шести одинаковых субъединиц. Каждая из них содержит по два иона цинка. Апофермент, лишенный этих ионов, не проявляет никакой каталитической активности. При замене иона цинка на марганец(II) и кобальт(II) активность сохраняется.

Существуют ферменты, участвующие в гидролизе дипептидов (дипептидазы), в состав которых обязательно входят ионы цинка.

Цинк входит также в состав других ферментов: РНК- и ДНК-полимераз, эстераз, дегидрогеназ, супероксиддисмутаза.

Щелочные фосфатазы, содержащиеся в лейкоцитах, катализируют гидролиз моноэфиров ортофосфорной кислоты, проявляя, кроме этого, фосфотрансферазную активность. Фермент из *E. coli* с молекулярной массой около 80000 распадается при денатурации под действием кислот на две субъединицы и содержит четыре иона цинка. Два иона обуславливают его каталитическую активность, а два других, по-видимому, необходимы для поддержания структуры. Для проявления максимальной активности требуется также два иона магния. Таким образом, фермент может содержать максимум шесть металлических центров. Причем ионы магния могут стабилизировать фермент только в присутствии ионов цинка. Предполагается, что в активных центрах ион цинка связан с тремя гистидиновыми остатками, кроме того, лигандами могут быть остатки тирозина. Вероятно, в реакциях участвует

промежуточный фосфофермент, образующийся, скорее всего при фосфорилировании ОН-группы остатка серина (Ser₉₉). Установлено, что в нормальных условиях действует механизм «флип-флоп», в соответствии с которым половина центров активна в любой момент времени. То есть в этих условиях одна субъединица фосфорилируется, а другая связывает молекулу субстрата и фосфорилируется лишь после того, как первая субъединица освобождает фосфатную группу.

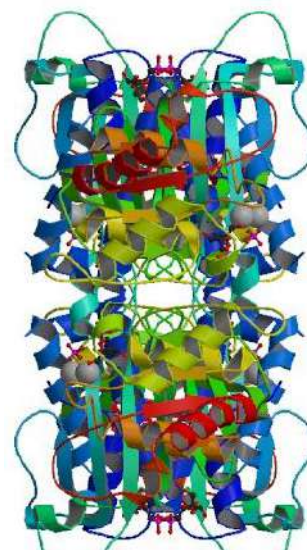
Все это сопровождается значительными конформационными изменениями апофермента. Фосфорилирование сразу обеих субъединиц возможно лишь при высоких концентрациях фосфат-ионов.

Следует остановиться еще на некоторых цинксодержащих ферментах, среди них – фруктозо-1,6-дифосфатаза. Фермент, выделенный из печени кролика, состоит из четырех субъединиц и связывает восемь ионов цинка, а фермент, выделенный из печени крысы, также состоит из четырех субъединиц, но содержит двенадцать цинк-связывающих центров (по три на субъединицу). Причем в последнем случае связывание цинка с одной группой центров приводит к образованию активного фермента, с другой – к его ингибированию, то есть ион цинка может действовать и как активатор, и как отрицательный аллостерический регулятор данного фермента.

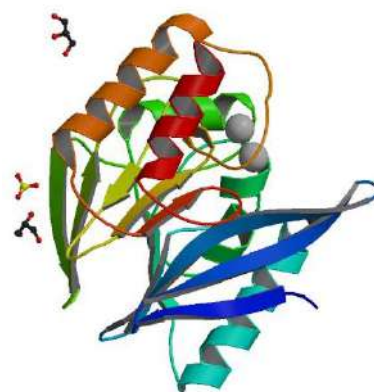
β -Лактамаза, выделенная из *Bacillus cereus*, катализирует гидролиз

β -лактамного кольца пенициллинов и цефалоспоринов. Она является единственной из известных к настоящему времени β -лактамаз, требующей для проявления каталитической активности присутствия иона металла. В молекуле фермента содержится два иона цинка. Установлено, что в связывании одного из них участвует лишь остаток цистеина, а другого – три гистидиновых группы. Провести идентификацию других лигандов пока не удалось.

В Ca^{2+} -зависимом ферменте α -амилазе также содержится цинк, который связывает между собой две субъединицы. В отсутствие ионов цинка фермент образует равновесную систему мономер \rightleftharpoons димер.



*Фруктозо-1,6-
дифосфатаза*



β -Лактамаза

Единственными флавопротеинами, содержащими цинк, являются D-лактатдегидрогеназы бактерий и млекопитающих. Это ферменты, катализирующие взаимопревращения пировиноградной и молочной кислот.

D-лактатдегидрогеназа представляет собой димер, субъединица которого имеет молекулярную массу 55000, с одной нековалентно связанной молекулой ФАД, присоединяющей один ион цинка.

К числу дегидрогеназ относится и алкогольдегидрогеназа⁵, содержащаяся в печени млекопитающих и дрожжах. Она катализирует конечный этап брожения – обратимое восстановление уксусного альдегида до этанола. Этот фермент содержит четыре иона цинка.

Представляет интерес тот факт, что геморрагическая активность токсина из яда гремучей змеи *Crotalus atrox* коррелирует с его протеолитической активностью и содержанием в нем цинка. На этом основании можно сделать вывод, что подобные белковые токсины являются цинкзависимыми протеазами.

Определенную роль играет цинк и в углеводном обмене; по-видимому, ионы цинка, участвуя в образовании гексамеров инсулина из трех димеров (в количестве двух ионов цинка на гексамер), стабилизируют его структуру. Кроме того, они ингибируют фермент инсулиназу, который катализирует разрушение инсулина в тканях, удлиняя тем самым время физиологического действия инсулина.

Установлено также активирующее действие ионов цинка на биосинтез витаминов С и В, стимулирование фагоцитарной активности лейкоцитов, содержащих цинксвязывающие белки.

Недостаток цинка

Одним из проявлений дефицита цинка в организме человека является карликовость, выражающаяся в задержке роста и полового развития в молодом возрасте, к текстиккулярной атрофии, нарушению сперматогенеза, эстрального цикла – в зрелом возрасте, а также анемии. Ежедневное введение в рацион 20 мг сульфата цинка приводит к ускорению роста, увеличению массы тела, развитию вторичных половых признаков. Все это свидетельствует о существенном значении цинка для растущего организма. Кроме того, дефицит цинка может быть причиной нарушения процессов формирования костей: утолщения и укорочения трубчатых костей,



Рис. 10.2.
Карликовость

уменьшения количества остеобластов. Отмечаются также поражения кожи и слизистых оболочек: тяжелые дерматиты, облысение, развитие гиперкератоза слизистой оболочки пищевода.

Указанные нарушения могут быть объяснены следующими установленными фактами:

- снижением синтеза РНК и белка в связи с тем, что цинк, входя в состав РНК, стабилизирует ее структуру; кроме этого, он снижает активность рибонуклеазы, поэтому при дефиците цинка повышается скорость распада РНК;
- торможением синтеза ДНК, так как цинк необходим для ее репликации;
- нарушением белкового обмена в связи с необходимостью цинка в процессах включения глицина в глутатион, метионина – в тканевые белки и в метаболизме цистеина.

Избыток цинка

Несмотря на то, что цинк является жизненно необходимым элементом, многие его соединения, особенно хорошо растворимые соли, токсичны. При попадании на кожу они оказывают раздражающее действие, а при поступлении внутрь организма вызывают отравление.

Так из опытов на крысах установлены следующие значения летальных доз при попадании в пищеварительную систему: $LD_{50}(ZnCl_2) = 11.69 \text{ г}$, $LD_{50}(ZnSO_4 \cdot 7H_2O) = \sim 35 \text{ г}$.

В то же время выявлены механизмы гомеостаза цинка у млекопитающих. Метаболизм цинка регулируется синтезом *металлотионеинов* в кишечнике и печени, которые контролируют его переходы из мукоцитов в кровь и из крови в печень. Эти металлотионеины, на треть образованные цистеином, имеют молекулярную массу 6600, одна молекула белка связывает шесть ионов цинка. У крыс ответ на инъекцию соли цинка в виде усиленного синтеза металлотионеинов наступает через 2-4 часа. При этом увеличивается концентрация мРНК. Металлотионеины являются как бы промежуточным аккумулятором ионов цинка, которые затем легко передаются белкам цинксодержащих ферментов.

Токсичность цинка может быть уменьшена добавлением железа для повышения его концентрации в плазме, но в пределах физиологических границ.

Из токсичных соединений цинка следует назвать оксид цинка. Вдыхание воздуха, содержащего высокодисперсный оксид цинка, может вызвать так называемую литейную лихорадку, симптомы которой – озноб, головная боль, тошнота, кашель. Предельно допустимое содержание оксида цинка в воздухе 5 мг/м^3 .

Тем не менее, в течение многих веков оксид цинка использовался в медицине. Упоминания о нем встречаются еще в древнеиндийском медицинском тексте «Чарака Самхита». Также применение оксида цинка в медицинских целях описывается греческим врачом Диоскоридом. Сегодня это вещество находит разнообразное применение и в фармакологии, и в промышленности.

Соединения цинка, применяемые в медицине

Оксид цинка – это неорганическое соединение, которое присутствует в земной коре в виде минерала, известного как цинкит. Однако с целью удовлетворения большей части коммерческого спроса на это соединение, его также синтезируют искусственным образом. Химическая формула оксида цинка ZnO . Это белое, порошкообразное вещество, которое не растворяется в воде и спирте, но растворяется в большинстве кислот, включая соляную кислоту (HCl).

Минерал цинкит может иметь слегка желтоватый или розоватый цвет из-за присутствия марганца и других примесей. Известно, что оксид цинка вступает в сильную реакцию с порошком алюминия и магния. Еще одним интересным свойством этого неорганического соединения является то, что оно способно поглощать ультрафиолетовое излучение.

Помимо этого, оксид цинка известен такими своими свойствами, как высокая теплопроводность и способность оказывать антибактериальное воздействие.

Применение оксида цинка в медицине:

Оксид цинка обладает антибактериальными свойствами, и в связи с этим широко используется в лечении ряда кожных заболеваний. Его применяют в качестве наружного средства для уменьшения раздражения кожи и лечения легких ожогов и порезов. Также это вещество можно использовать как средство против сухой и ороговевшей кожи.

В связи с наличием у него лекарственных свойств, его добавляют в детские присыпки, шампуни против перхоти, антисептические кремы и

Интересный факт

Сжигание цинка в воздухе для получения оксида цинка было распространенной практикой среди алхимиков. Получаемое таким образом вещество выглядит очень рыхлым и напоминает белые пучки шерсти, из-за чего его называют «шерстью философов».

хирургические ленты. Вместе с оксидом железа, это соединение используется для создания жидкости от солнечных ожогов (каламина лосьона).

Оксид цинка смешивают с эвгенолом с целью получения оксида цинка с эвгенолом, который применяется в стоматологии при протезировании и восстановлении зубов.

Способность устранять зуд и раздражение кожи делает оксид цинка важным ингредиентом множества ректальных суппозиторий, которые применяются для снятия раздражения и дискомфорта при геморрое.

Также его добавляют в пищевые или витаминные добавки. В качестве пищевой добавки оксид цинка может содержаться и в обогащенных витаминами и минералам готовых зерновых завтраках. В связи с наличием фунгистатических свойств его используют при производстве упаковочного материала для мяса, рыбы и овощей.

Оксид цинка способен поглощать ультрафиолетовое излучение солнца, и, таким образом, защищать кожу от солнечных ожогов и других повреждений, вызываемых УФ лучами.

Оксид цинка – это один из важнейших ингредиентов минеральной косметики. Так как кожа его не впитывает, он не вызывает никакого раздражения. Кроме того, его применение не приводит к появлению угрей и не вызывает аллергию.

Помимо всего прочего оксид цинка используют при производстве дезодорантов и мыл. Он способствует устранению неприятного запаха от тела и предотвращает рост бактерий. Также оксид цинка успокаивает кожу и защищает ее от раздражающих веществ.

Тем не менее, при наружном применении оксида цинка или содержащих его средств необходимо соблюдать осторожность. Его не следует использовать для лечения тяжелых ожогов и ран. Важно избегать попадания оксида цинка в глаза и рот. Подвержение

Интересный факт

Цинк — синевато-белый металл с плотностью при нормальных условиях 7.13 г/см³. Температура плавления у него довольно низкая — всего 419.5 °C. Нагретый до 100—150° цинк становится очень ковким и тягучим, а при 200° настолько хрупким, что его можно истолочь в порошок. Пары цинка воспламеняются на воздухе с образованием густого белого дыма — окиси цинка. 5 тысяч лет назад египтяне пользовались цинковой мазью для быстрого заживления ран. Примерно 100 лет назад обнаружили, что в этом элементе нуждаются и растения, и люди. Тогда же случайно выяснилось: у крыс, получивших ожоги, заживление ран происходило и быстрее, и эффективнее, если в их диете было достаточно продуктов, богатых цинком.

воздействию аэрозолей оксида цинка может приводить к раздражению легких и вызывать «лихорадку литейщиков», симптомы которой схожи с симптомами гриппа. Таким образом, вдыхание паров оксида цинка опасно, тогда как сам оксид цинка не токсичен.

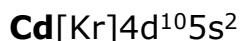
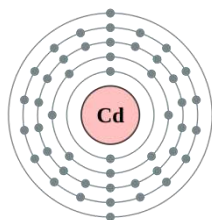
Сульфат цинка относится к хорошо диссоциирующим солям цинка.

При местном применении он проявляет антисептические свойства и в зависимости от концентрации оказывает вяжущее (0.1-0.5% растворы), раздражающее или прижигающее (более высокие концентрации) действие, что обусловлено специфическим биологическим действием ионов цинка, образующихся в процессе диссоциации цинка сульфата.

Противомикробный (антисептический) эффект препаратов цинка сульфата связывают с тем, что ионы цинка подобно ионам других тяжёлых металлов взаимодействуют с сульфгидрильными группами ферментов микробной клетки и вызывают их инактивацию, способствуя тем самым гибели микроорганизмов. Вяжущий и прижигающий эффекты цинка сульфата обусловлены способностью ионов цинка образовывать с белками тканей альбуминаты, что приводит к образованию на повреждённой поверхности кожи или слизистой оболочки защитной пленки или (в случае прижигающего эффекта) к некрозу тканей.

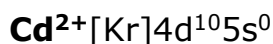
При приёме внутрь сульфат цинка рефлекторно вызывает рвоту за счет раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта; вследствие всасывания ионов цинка может развиваться интоксикация этими ионами. Всосавшиеся в кровь ионы цинка депонируются в основном в эритроцитах, а также в печени, поджелудочной железе и некоторых других органах. Выделение ионов цинка из организма (до 30% принятой дозы) происходит медленно, в основном с мочой и калом. Цинка сульфат используется главным образом наружно как антисептическое и вяжущее средство. Как прижигающее и рвотное средство этот препарат в современной практике почти не применяется.

Биохимия соединений кадмия



ПДК в воде 1 мкг/л

Кадмий – токсичный
примесный элемент.



ЛК 5 г/м³

Кадмий является полным электронным аналогом цинка, имея электронные конфигурации $[\text{Kr}]5s^24d^{10}$ в основном и $[\text{Kr}]5s^14d^{10}4p^1$ в возбужденном состоянии, поэтому во всех своих соединениях он также двухвалентен. Степень окисления, за небольшим исключением, равна +2. В отличие от цинка, элементный кадмий проявляет только металлические свойства, а его оксид и гидроксид – преимущественно основные, и способны образовывать анионные кадматы $[\text{Cd}(\text{OH})_4]^{2-}$ лишь в очень щелочных средах. Таким образом, в области физиологических значений pH кадмий существует только в двух формах: катионной – в виде аквакомплексов $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ и в форме труднорастворимого слабого основания $\text{Cd}(\text{OH})_2$.

Координационное число кадмия в комплексных соединениях равно 4 (тетраэдрическое окружение), намного реже – 3 или 6. В большинстве своем комплексные соединения кадмия более устойчивы, чем аналогичные комплексы цинка. В жидкостях организма он образует комплексы с аминокислотами, пептидами, белками и нуклеотидами, а также другими биосубстратами, обладая большим, чем у цинка, сродством к лигандам, содержащим сульфгидрильные группы.

Как примесный элемент, кадмий содержится во всех растительных и животных организмах. В отличие от цинка содержание кадмия в растениях очень низкое, лишь единичные виды высших растений концентрируют его из почв.

В организме человека средних лет (кадмий накапливается в организме с возрастом, замещая цинк в цинксодержащих ферментах, что приводит к развитию заболеваний, характерных для пожилого возраста) содержится около 50 мг кадмия. Примерно треть этого количества концентрируется в почках (в виде комплексов с белками – тионеинами) и участвует в ферментативных процессах, остальное – в печени, легких, поджелудочной железе и половых органах.

Для высших животных кадмий не является необходимым элементом. Хотя очень высокие концентрации его в почках позволяют сделать предположения о какой-то функциональной роли кадмия в животных клетках. Так, из коркового

вещества почек лошади выделен тионеин с содержанием кадмия 5.9%, что на порядок выше, чем содержание металлов в любом другом металлопротеине. До недавних пор интерес биохимиков к кадмию ограничивался лишь его токсическими свойствами, влияющими на метаболизм других металлов. Однако ряд фактов, аналогичных вышеприведенному и полученных в последние десятилетия XX в., позволяют предполагать активное участие этого элемента в обменных процессах в организме человека и его роль в этиологии некоторых патологических состояний.

Основной путь поступления кадмия в организм человека – с водой и продуктами питания. Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником кадмия.

Абсорбция кадмия из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) низка: для человека она составляет от 3 до 8% от поступившего количества.

При неосторожном потреблении внутрь растворимые соли кадмия вызывают рвоту, благодаря чему удаляются из желудка. Абсорбция паров кадмия и его соединений через кожу незначительна. Чаще всего отравление кадмием происходит при вдыхании дыма, содержащего высокодисперсный оксид кадмия, который быстро и полно абсорбируется легкими. В результате появляется головная боль, кашель, затруднение дыхания, воспаление легких, возможен их отек с летальным исходом. При хроническом отравлении поражается центральная нервная система, печень и почки, развивается анемия, вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена происходит разрушение костей. Уже во время ранних исследований физиологического действия кадмии было установлено его специфическое, не вызываемое другими металлами, включая ртуть, действие на тестикулы млекопитающих, являющееся причиной стерильности. Учитывая высокое содержание цинка в указанных органах, можно предположить, что в данном случае кадмий вытесняет цинк из некоторых ключевых соединений, возможно, содержащих сульфгидрильные группы. Дополнительным источником отравления кадмием может быть сигаретный дым (20 сигарет содержат 15-18 мкг кадмия). Получены данные, согласно которым кадмий можно рассматривать как этиологический фактор гипертонической болезни.



Избыточное потребление морепродуктов, особенно устриц или другой пищи, полученной на загрязнённой кадмием территории, также может стать причиной кадмиевой интоксикации. Встречающееся в Японии заболевание итай-итай вызывается именно этой причиной. Необходимо помнить, что токсичен и металлический кадмий, который, попадая в физиологические среды, способен окисляться. Его летальная доза равна 50-60 мг.

Абсорбированные организмом ионы кадмия проникают в эритроциты и распределяются в плазме, откуда, в составе плазменных белков, особенно α -глобулинов, легко проникают в другие ткани.

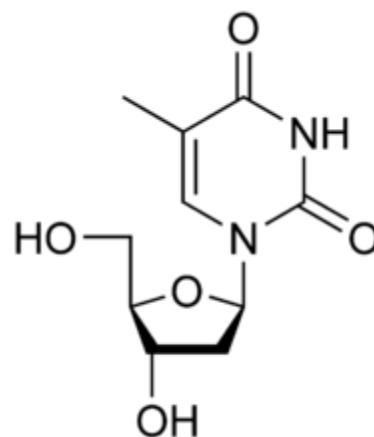
Токсичность кадмия проявляется одновременно по нескольким направлениям.

Во-первых, он, имея большое сродство к нуклеиновым кислотам, вызывает нарушение их метаболизма: ингибирует ДНК-полимеразу, нарушает синтез ДНК, а именно стадию расплетения, препятствует присоединению к ДНК тимидина, предотвращая синтез тимидилата и тимидинкиназы.

Во-вторых, достаточно высокие дозы кадмия ингибируют биотрансформацию ряда ксенобиотиков таких, как аминоптеридин, анилин, этилморфин, *пара*-нитроанизол, гексабарбитал и др.

В-третьих, большие дозы кадмия, введенные в ЖКТ, разобщают окислительное фосфорилирование в митохондриях печени; острое отравление вызывает избыточное деление гладкого эндоплазматического ретикулума, изменения в мембранах митохондрий и увеличение числа лизосом.

В-четвертых, отравление кадмием обусловливается его взаимодействием с белковыми веществами, в результате чего нарушается белковый обмен. Это приводит к протеинурии – выведению белков плазмы крови через почки. Особенно сильно действует кадмий на ферменты, содержащие сульфгидрильные группы, а также на аминокислоты с такими группами. При этом взаимодействии образуются устойчивые, слабо диссоциирующие и, как правило, трудно растворимые продукты. В результате происходит блокирование сульфгидрильных групп, подавление активности ферментов и даже денатурация белков. Известно более ста ферментов, которые могут быть



Тимидин

ингибированы таким образом. Кроме того, ион кадмия играет роль антиметаболита по отношению к иону цинка, замещая его в металлоферментах, например, в щелочной фосфатазе. В карбоангидразе ионы цинка связаны более прочно, чем ионы кадмия. Конкурируя с цинком, кадмий может изменять специфичность каталитической активности ферментов. Например, при замене в карбоксипептидазе цинка на кадмий значительно повышается ее эстеразная активность с одновременным понижением пептидазной активности.

Ионы кадмия имеют большое сродство к гемоглобину, хотя в этом направлении механизмы его токсического действия практически не изучены.

И, наконец, ионы кадмия, активно взаимодействуя с металлотионеинами, нарушают в организме гомеостаз

биогенных ионов меди(II) и цинка, поэтому избыток кадмия в тканях животных организмов вызывает симптомы, связанные с дефицитом меди, цинка, а также железа. Кроме того, влияя на обмен кальция, кадмий нарушает минерализацию костей и увеличивает концентрацию кальция в печени. Ионы кадмия блокируют синтез метаболитов витамина D.

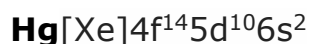
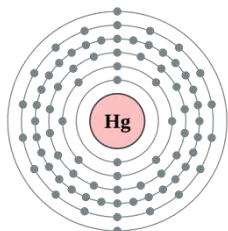
Несмотря на то, что кадмий признан одним из самых токсичных веществ, он нашёл применение в медицине.

Так, введенная в грудную клетку пациента, страдающего сердечной недостаточностью, никель – кадмиевая батарейка обеспечивает энергией механический стимулятор работы сердца. Удобство такого аккумулятора заключается в том, что для его подзарядки или замены больному не придётся ложиться на операционный стол. Для бесперебойной службы батарейки достаточно раз в неделю надевать всего на полтора часа специальную намагниченную куртку.

Интересный факт

Установлено, что одна сигарета содержит от 1 до 2 мкг кадмия. Выходит, что человек, выкуривающий за день пачку сигарет (20 штук), получает порядка 20 мкг кадмия! Опасность заключается и в том, что усвояемость кадмия через лёгкие максимальна – от 10 до 20%, таким образом, в организме курильщика усваивается от 2 до 4 мкг кадмия с каждой пачкой сигарет! Канцерогенное действие табачного дыма, как правило, связано с присутствием кадмия, причём он не задерживается угольными фильтрами.

Биохимия соединений ртути



Ртуть – токсичный
примесный
элемент

Источники: рыба, печень,
орехи



ПДК: 0.5 мкг/л

Атом ртути имеет электронную конфигурацию внешних уровней в основном состоянии $[\text{Xe}]6s^24f^{14}5d^{10}$, отличаясь от атомов цинка и кадмия наличием заполненного 4f-подуровня.

Ртуть, как и остальные элементы группы, в соединениях всегда двухвалентна, однако, для нее очень характерным является образование ковалентных связей, в том числе и связи Hg-Hg. По этой причине она, кроме степени окисления +2, может иметь степень окисления +1.

Еще одним из отличий ее от цинка и кадмия является высокое значение электродного потенциала Hg^{2+}/Hg . В связи с этим в области физиологических значений потенциалов и pH ртуть устойчива преимущественно в элементном состоянии. При высоких значениях потенциалов в щелочных, нейтральной и кислых средах (до $\text{pH} > 2$) она существует в виде HgO . При потенциалах выше 0.6 В и $\text{pH} < 2$ могут существовать катионы Hg_2^{2+} и Hg^{2+} .

Из всех элементов подгруппы ртуть обладает наибольшим сродством к сульфгидрильным группам в растворе. Сродство к другим группам субстратов уменьшается в ряду:



Склонность ртути к образованию ковалентных связей отражается на свойствах ее галогенидов: все они, кроме фторидов, имеют низкие температуры плавления и кипения, легколетучи, хорошо растворимы в органических растворителях, даже таких неполярных, как бензол.

Здесь необходимо привести и тот факт, что растворимость металлической ртути в жировой ткани (0.6-2.7 мг/кг) в 30-130 раз превышает ее растворимость в воде (0.02 мг/кг). Указанная выше склонность ртути проявляется и в образовании целого класса разнообразных ртутьорганических соединений состава RHgX или R_1HgR_2 , в которых X может быть галогеном, гидроксиллом или кислотным остатком, а R_1 и R_2 – органическими радикалами (алифатическими, ароматическими, гетероциклическими). Из этих соединений наиболее устойчивы алкилртутные с небольшими радикалами ($-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$). Они не гидролизуются ни в кислой, ни в нейтральной, ни в щелочной

средах, что связано с низким сродством ртути к кислороду. Эти же соединения представляют наибольший интерес и в плане токсикологии ртути.

Для человека ртуть является примесным токсическим элементом, необходимость которого для жизнедеятельности млекопитающих не обнаружена, хотя установлен факт стимулирования роста мышей разбавленными растворами ртути (1 мг/л питьевой воды). Более высокие концентрации (>5 мг/л) задерживают их рост. Концентрирования ртути высшими растениями в условиях нормального содержания ее в окружающей среде также не обнаружено.

В организмах животных ртуть в очень малых количествах содержится во всех тканях, у высших животных и человека до 70% ее сконцентрировано в жировой и мышечной тканях.

Прежде чем рассматривать пути поступления ртути в организм, необходимо остановиться на ее обращении в природе.

Основной источник поступления ртути в окружающую среду – естественный процесс ее испарения из земной коры в воздух (25-125 тыс. т в год) с последующей конденсацией паров и переносом в Мировой океан и с осадками в почву, причем на сушу осаждается около 80% ртути, находящейся в атмосфере.

Дополнительный источник – промышленные выбросы и бытовые загрязнения, так как ртуть широко применяется в хозяйственной деятельности человека. Доля антропогенной ртути в атмосфере колеблется от 10 до 20%. Указанные процессы составляют один из кругов оборота ртути в природе.

Второй круг – это циркуляция диметилртути $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$, образующейся преимущественно в процессе жизнедеятельности бактерий или как продукт распада других ртутьорганических соединений, которые используются в качестве инсектицидов, фунгицидов, бактерицидов. Источником образования ртутьорганических соединений могут являться микроорганизмы, преимущественно метаногенные, причем анаэробные условия в экосистемах могут способствовать протеканию реакции алкилирования. Диметилртуть образуется при метилировании металлической ртути и ее неорганических соединений в донных отложениях Мирового океана, озер, рек и других водоемов и является основным носителем ртути при ее движении по трофическим цепям в водных экологических нишах. Процесс метилирования неорганической ртути протекает довольно быстро.


При этом содержание ее увеличивается и становится максимальным в организмах хищных рыб и моллюсков.

Механизм метилирования ртути окончательно не изучен, однако можно с уверенностью считать, что метилирующими агентами, которые участвуют в

переносе металльных групп в биосистемах, могут выступать S-аденозилметионин, производные N-ме-тилтетрагидрофолата и метилированного корриноида В₁₂.

Необходимо отметить, что метилирование ртути может протекать и неферментативным путем без участия кобаламинов, например, в *Neurospora crassa*, особенно в ее мутантных формах. Кроме того, в тканях некоторых рыб также может происходить процесс метилирования ртути.

Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником ртути (содержится мг ртути в 100 г продукта):

 0,07	 0,02	 0,01	 0,01
---	---	--	---

Следует отметить, что диметилртуть полностью всасывается из ЖКТ. Таким образом, потребление в пищу рыбных, других морских продуктов и продуктов из внутренних водоемов является одним из путей поступления ртути в организм человека.

Абсорбция из кишечника неорганических соединений ртути составляет всего 7%. Однако процесс образования соединений диметилртути может происходить и в ЖКТ с участием микрофлоры кишечника.

Поэтому другой путь поступления ртути в ЖКТ с пищей связан с использованием ртутьсодержащих фунгицидов, которые применяются для протравливания семян.

Следующий канал поступления ртути в организм – верхние дыхательные пути и легкие. При концентрации ртути в воздухе 0.05 мкг/м³ ее суточное поступление через легкие составляет около 1 мкг. При производственном контакте с парами ртути оно может быть существенно выше (до 30 мкг в сутки). Установлено, что всасывание ртути через кожу происходит достаточно быстро.

С питьевой водой в организм человека поступает не более 0.4 мкг ртути в сутки.

Элементарная ртуть и ее неорганические соединения равномерно распределяются в крови между плазмой и эритроцитами; легко соединяясь с белками плазмы, они разносятся током крови по всем органам. Метилртуть концентрируется в эритроцитах, где ее содержание в 10 раз выше, чем в плазме. Наибольшее накопление ртути происходит в почках. Особенно опасна ртуть для женщин, готовящихся стать мамами: в период беременности ртуть, попавшая в организм матери, быстро проникает через плаценту, в результате

чего концентрация ртути в плазме матери и плода близки, а в эритроцитах эмбриона ее содержание на 30% больше.

Токсичность соединений ртути зависит от степени ионности химических связей в них и их растворимости. Так для ионного соединения – соли HgSO_4 при введении в пищеварительную систему крыс $\text{LD}_{50} = 2.37$ г; для ковалентного соединения HgCl_2 (сулемы) токсичность выше – $\text{LD}_{50} = 1.89$ г. Каломель Hg_2Cl_2 является малотоксичным веществом, так как из-за очень низкой ее растворимости и в водных, и в гидрофобных средах она практически не абсорбируется из ЖКТ. Типично ковалентные ртутьорганические соединения все без исключения очень токсичны, так как способны легко проникать через клеточные мембраны и накапливаться в жировой ткани, а также в мозге (при действии высоких концентраций паров ртути ее содержание в мозге может превышать содержание в почках в несколько раз).

Соединения ртути(II) способны образовывать устойчивые соединения с биомолекулами, особенно с содержащими группы - SH.

Например: $\text{HgCl}_2 + 2\text{RSH} = \text{Hg}(\text{SR})_2 + 2\text{HCl}$

что приводит к ингибированию ферментов (ртуть ингибирует более 100 ферментов), агглютинации белков, эритроцитов (последнее сопровождается изменением размеров, появлением осмотической ломкости эритроцитов и т.д.).

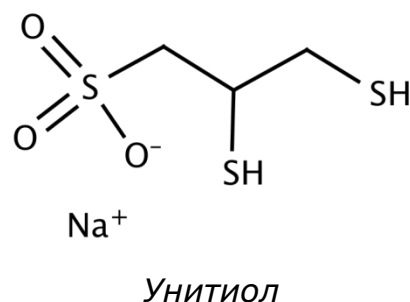
Неорганические соединения ртути(I), например, каломель Hg_2Cl_2 , в присутствие веществ, содержащих тиольные группы, диспропорционируют, образуя аналогичные комплексы:

$\text{Hg}_2\text{Cl}_2 + 2\text{RSH} = \text{Hg}(\text{SR})_2 + 2\text{HCl} + \text{Hg}$

Детоксикация ртутьорганических соединений в организме удается с трудом. Токсичность же неорганических соединений ртути может быть значительно уменьшена следующими основными способами:

ряд тиолосодержащих веществ: 2,3-диметилмеркаптопропанол, унитиол, D-пеницилламин, димеркаптоянтарная кислота и 2,3-димеркапто-пропионовая кислота, тиосульфат натрия, прочно связывая в ЖКТ ртуть, как неорганическую, так и органическую, резко снижают степень кумуляции и способствуют выведению ее из организма, в результате чего уменьшается количество ртути в тканях.

Организм многих млекопитающих обладает определенной толерантностью (привыканием) к соединениям ртути (так же, как к соединениям цинка и кадмия): предварительная обработка клеток *in vitro* растворами сулемы с концентрациями 10^{-7} - 10^{-9} моль/л «защищает» их от последующего



воздействия более высоких концентраций, благодаря синтезу в организме дополнительных количеств металлотионеинов, которые связывают ртуть более прочно, чем высокомолекулярные белки; такого эффекта можно достичь введением в организм солей цинка, кадмия, меди и ртути.

Стимулирование синтеза металлотионеинов можно добиться введением в организм α -меркапто- β -(2-фурил)-акриловой кислоты (МФА).

В качестве антидотов при отравлении ртутью, а также цинком и кадмием применяют комплексоны, в частности этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) – трилон А или ее натриевую соль – трилон Б: комплексоны, выступая в роли лигандов, образуют более прочные комплексы с ионами металлов, чем сульфгидрильные группы белков, пептидов и аминокислот; в медицинской практике применяется комплексонат $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ (тетацин).

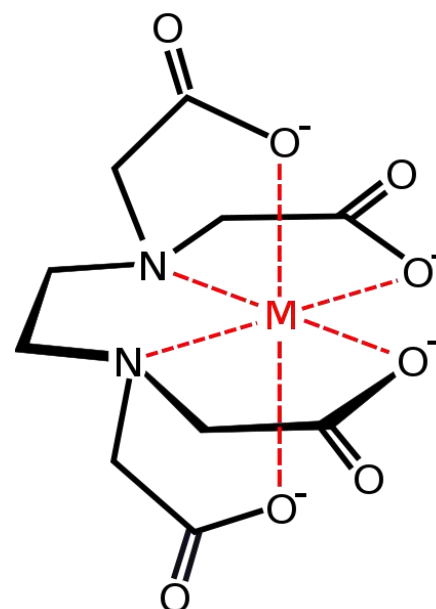
Хотя факт защитного действия соединений селена при отравлении ртутью и установлен, его механизм совершенно не изучен, можно лишь предположить, что в образующихся комплексах с белками ртуть более прочно связывается с селеном, чем с серой.

Из приведенного выше материала можно сделать вывод, что ртуть является для растительных и животных организмов токсичным микроэлементом. Однако ряд фактов свидетельствует и об определенной биогенной роли ртути, постоянно присутствующей во всех элементах биосферы и по этой причине, вероятно, включаемой в некоторые процессы жизнедеятельности. Например, незначительные количества ртути способны усиливать фагоцитарную активность лейкоцитов крови и повышать интенсивность обмена веществ.

Соединения ртути, применяемые в медицине

Ртуть, её окислы, органические и неорганические соединения ртути имеют широкое применение в медицинской практике в качестве антисептических, антипаразитарных, противосифилитических и мочегонных средств.

В основе антимикробного действия препаратов ртути и их влияния на макроорганизмы лежит способность блокировать сульфгидрильные группы,



Комплекс
ЭДТА с металлом

входящие в состав ферментных систем микробной клетки, организма животного или человека.

Применение всех ртутных препаратов противопоказано при заболеваниях почек, беременности и кормлении грудью.

При длительном применении ртути или передозировке ртутных препаратов могут возникать поражения почек, дёсен, кожи и др.

Все препараты ртути ядовиты, поэтому при их применении необходим постоянный контроль за состоянием пациентов их принимающих.

Попадая в организм, жидкая ртуть не вызывает отравления, поскольку она нерастворима. Пары ртути ядовиты и при вдыхании вызывают отравление. Чаще всего отравления происходят солями ртути (сулемой, каломелью, гранозаном и др.).

Соединения ртути, применяющиеся в медицинской практике:

оксид ртути(II) HgO : в составе мазей при заболеваниях глаз и кожи;

хлорид ртути(II) HgCl_2 : сильнодействующее дезинфицирующее средство при плоском красном лишае (мазь) и стригущем лишае (0.3% водный раствор); 0.2% водный раствор для инъекций при сифилисе;

хлорид ртути(I) Hg_2Cl_2 : антисептическое средство при заболеваниях роговицы, для предупреждения от заражения венерическими болезнями;

иодид ртути(II) HgI_2 : 0.04-0.05% водный раствор для приема внутрь при сифилисе;

цианид ртути(II) $\text{Hg}(\text{CN})_2$: 2% водный раствор для инъекций при сифилисе;

оксицианид ртути(II) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ HgO : антимикробное и противовоспалительное средство при венерических заболеваниях, конъюнктивитах, циститах;

хлорид диаминртути(II) $[\text{Hg}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$ и хлорид аминртути(II) $[\text{HgNH}_2]\text{Cl}$: глазная мазь (1%); мазь для лечения кожных заболеваний (3-5%);

сульфид ртути(II) HgS : в составе мазей для лечения кожных и венерических заболеваний;

амальгамы серебра и кадмия $\text{Ag}(\text{Hg})_x$ и $\text{Cd}(\text{Hg})_x$: в стоматологии для пломбирования зубов.

Интересный факт

Диметилртуть очень быстро проникает через большинство традиционных индивидуальных средств защиты, таких как латексные, поливинилхлоридные, полиизобутиленовые и неопреновые перчатки, что вкупе с высокой токсичностью (смертельная доза в 0.05 мл), тенденцией к биоаккумуляции и способностью также легко проникать через кожу, делает её одним из самых опасных веществ, применяемых в лаборатории (для калибровки ЯМР).

Глоссарий

1. **Эритроциты** – красные кровяные тела – клетки крови. Они насыщаются кислородом в лёгких или жабрах и затем разносят его по телу животного.
2. **Карбоангидраза** - цинксодержащий фермент группы углерод-кислород-лиаз, катализирующий обратимую реакцию расщепления угольной кислоты до двуокиси углерода и воды; участвует в транспорте двуокиси углерода в организме и в образовании соляной кислоты в обкладочных клетках слизистой оболочки желудка.
3. **Карбоксипептидазы** - протеолитические ферменты, которые гидролизуют (разрывают) пептидную связь аминокислотного остатка на С-конце.
4. **Лейцинаминопептидаза** – одна из наиболее изученных аминопептидаз – ферментов, катализирующих расщепление полипептидов, начиная с азотного конца с образованием свободных аминокислот.
5. **Алкогольдегидрогеназа** – фермент класса дегидрогеназ, катализирующий окисление спиртов и ацеталей до альдегидов и кетонов в присутствии никотин-аденин-динуклеотида (НАД). Алкогольдегидрогеназы (алкоголь – НАД + оксидоредуктазы) являются димерами, состоящими из субъединиц с молекулярным весом около 40000 и содержащими ион цинка Zn^{2+} .

Список литературы

1. Чистяков, Ю. В. Основы бионеорганической химии /Ю.В. Чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Угай, Я. А. Общая и неорганическая химия / Я.А. Угай. – М.: Высш. Шк., 1997. – 526 с.
3. Ершов, Ю. А., Плетнева Т. В. Механизмы токсического воздействия неорганических соединений /Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

Общие физико-химические свойства элементов

В четвертом периоде особый интерес вызывают такие микроэлементы, как ванадий, хром и марганец.

Ванадий представляет собой химический элемент с атомным номером 23. Принадлежит к пятой группе периодической таблицы химических элементов и представляет собой пластичный металл серебристо-серого цвета. Электронная конфигурация атома ванадия в основном состоянии $[\text{Ar}]4s^23d^3$. Ванадий является единственным элементом группы, у которого высшие соединения (степень окисления ванадия +5) обладают окислительными свойствами. В целом, наиболее устойчивой у ванадия является степень окисления +4. Соединения с более низкими степенями окисления (+3 и +2) проявляют ярко выраженные восстановительные свойства.

Хром находится в VIВ группе и представляет собой переходный металл, который распространен в природе в малом количестве. Однако хром является жизненно необходимым и незаменимым для организма. Как простое вещество представляет собой твёрдый металл голубовато-белого цвета. Сумма валентных электронов равна 6. У хрома наблюдается «провал» 1 электрона с внешнего уровня на d-подуровень. Также хром характеризуется неустойчивостью последнего электронного слоя и набором степеней окисления от +2 до +6.

Марганец относится к VIIB группе периодической системы элементов. Данный микроэлемент называют «металлом жизни». Атом марганца в основном состоянии имеет электронную конфигурацию $[\text{Ar}]4s^23d^5$. Как простое вещество марганец представляет собой металл серебристо-белого цвета. Для него характерны степени окисления +2, +3, +4, +6, +7. Перманганаты (MnO_4^-) являются сильными окислителями в любой среде. В промежуточной степени окисления (IV) у марганца проявляется явно выраженная амфотерность. Это может быть объяснено уменьшением устойчивости элементов с увеличением порядкового номера, что приводит к ослаблению дифференциации кислотно-основных признаков в промежуточных степенях окисления. Поэтому именно у соединений марганца отчётливо прослеживается отмечаемая закономерность возрастания кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойств в ряду: MnO , Mn_2O_3 (основные), MnO_2 (амфотерный), MnO_3 , Mn_2O_7 (кислотные).

Основные сведения об элементах представлены в табл. 11.1.

Таблица 11.1. Некоторые атомные и физические свойства V, Cr, Mn

Параметры	Ванадий (V)	Хром (Cr)	Марганец (Mn)
Электронная конфигурация в основном состоянии	[Ar]4s ² 3d ³	[Ar]3d ⁵ 4s ¹	[Ar]4s ² 3d ⁵
Ковалентный радиус атома, нм	0.132	0.127	0.124
Условный радиус иона, нм:			
Э ⁺		0.035	
Э ²⁺	0.072		0.091
Э ³⁺	0.065		
Э ⁴⁺	0.061		
Э ⁵⁺	0.059		
Энергия ионизации, Э ^{-e} → Э ⁺ , кДж/моль	650	652.7	717.4
Сродство к электрону, Э ^{+e} → Э ⁻ , кДж/моль	50.7	64.3	< 0
Относительная электроотрицательность по Полингу	1.63	1.66	1.55

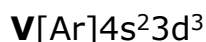
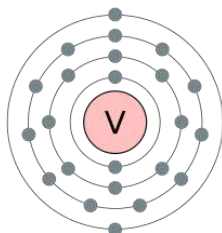
Таблица 11.2. Распространенность элементов

Содержание элемента в:	V	Cr	Mn
земной коре, %	1.5·10 ⁻³	0.02	0.095
почвах, %	0.01	0.07	0.085
мировом океане, %	5·10 ⁻⁸	2·10 ⁻⁸	4·10 ⁻⁷
растениях, %	(1-4)·10 ⁻⁴	5·10 ⁻⁴	1·10 ⁻³
животных организмах, %	1·10 ⁻⁵	(0.001-1) 10 ⁻⁵	1·10 ⁻⁵
организме человека, %	(1.4-3.5)·10 ⁻⁵	(0.6-9) 10 ⁻⁶	1.7·10 ⁻⁵
мышечной ткани, %	2·10 ⁻⁶	(0.9-1.7) 10 ⁻⁸	(0.2-2.3)·10 ⁻⁴

Продолжение **табл. 11.2..**

костной ткани, %	$0.35 \cdot 10^{-6}$	$(1.0 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$	$(0.2-100) \cdot 10^{-4}$
крови, мг/л	$< 2 \cdot 10^{-4}$	$(2-5) \cdot 10^{-5}$	$(1.6-75) \cdot 10^{-3}$
Общая масса в организме человека*, г	$(10-25) \cdot 10^{-3}$	$(0.4-6) \cdot 10^{-3}$	$(12-20) \cdot 10^{-3}$
Суточное потребление*, г	$(1-4) \cdot 10^{-3}$	$(1.5-2) \cdot 10^{-4}$	$(2-30) \cdot 10^{-3}$

Биохимия соединений ванадия



Ванадий – необходимый для жизнедеятельности микроэлемент. Содержится в организме взрослого человека в основном в мягких тканях.

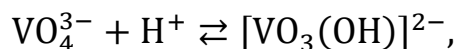
Поступление в организм (сут): около 2 мг

Источники: частички пыли, рис, фасоль, редис

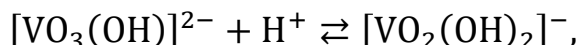
Содержание в организме: 18 мг

Ванадий(V) является электронным аналогом фосфора(V), в связи с чем для него также характерно образование *полианионов*. Если в щелочных средах он, в основном, находится в форме *ортованадат-ионов* VO_4^{3-} , то при понижении pH в зависимости от концентрации ванадия образуются многочисленные как анионные, так и катионные формы.

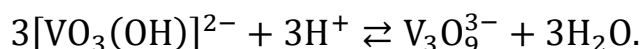
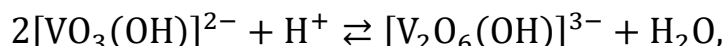
Механизм образования изополианионов состоит, как правило, из стадий протонирования и конденсации (отщепления молекул воды), например, начальная стадия протонирования:



при дальнейшем понижении pH следует усиление протонирования:

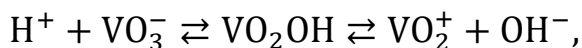


которое, в сочетании с дегидратацией, приводит к образованию димеров и тримеров:



Приведенные превращения происходят при pH = 4.5-13.5 и концентрациях ванадия менее 10^{-3} моль/л, при больших его концентрациях образуются тетрамеры $V_4O_{12}^{4-}$ и изополианионы $V_{10}O_{28}^{6-}$.

При $\text{pH} < 4,5$ и концентрациях ванадия менее 10^{-4} моль/л наблюдается протонирование тримеров с образованием метаванадиевой кислоты (гидроксида ванадина) HVO_3 (VO_2OH) – амфотерного соединения с преобладанием кислотных свойств:



а при $\text{pH} < 3,5$ – катиона ванадина VO_2^+ .

На рис. 11.2 приведена диаграмма для соединений ванадия, на примере которой можно еще раз убедиться в исключительной сложности химии ионов ванадия в водных растворах. В связи с этим ограничимся рассмотрением данной диаграммы лишь в области физиологических условий.

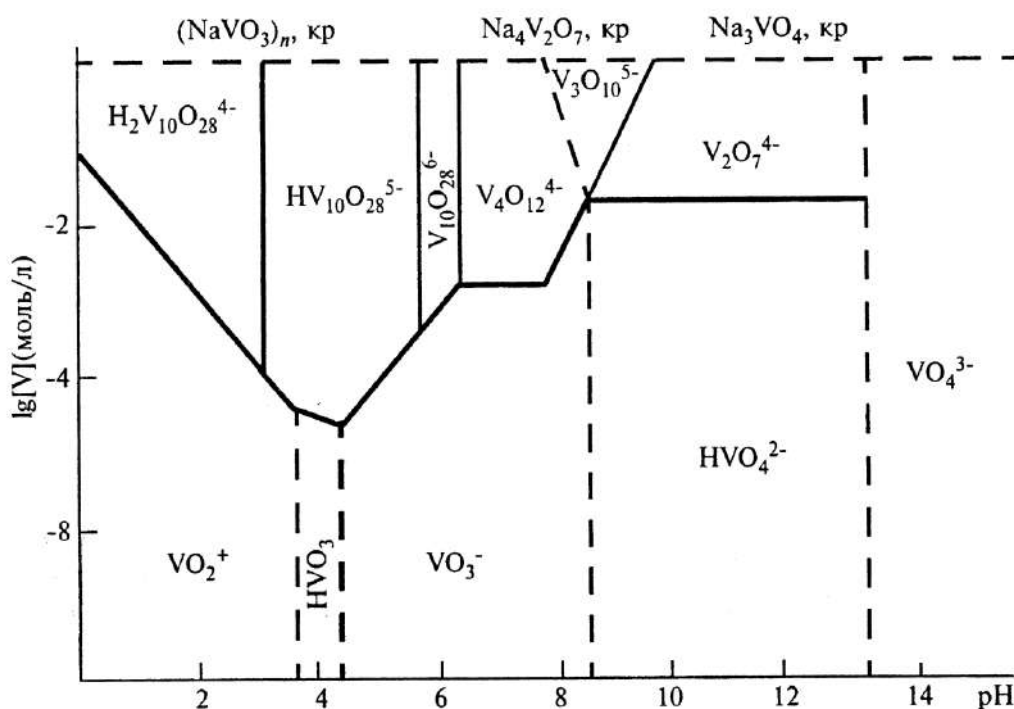


Рис. 11.1. Соотношение различных форм ванадия (V) в водных растворах в зависимости от pH и концентрации ванадия

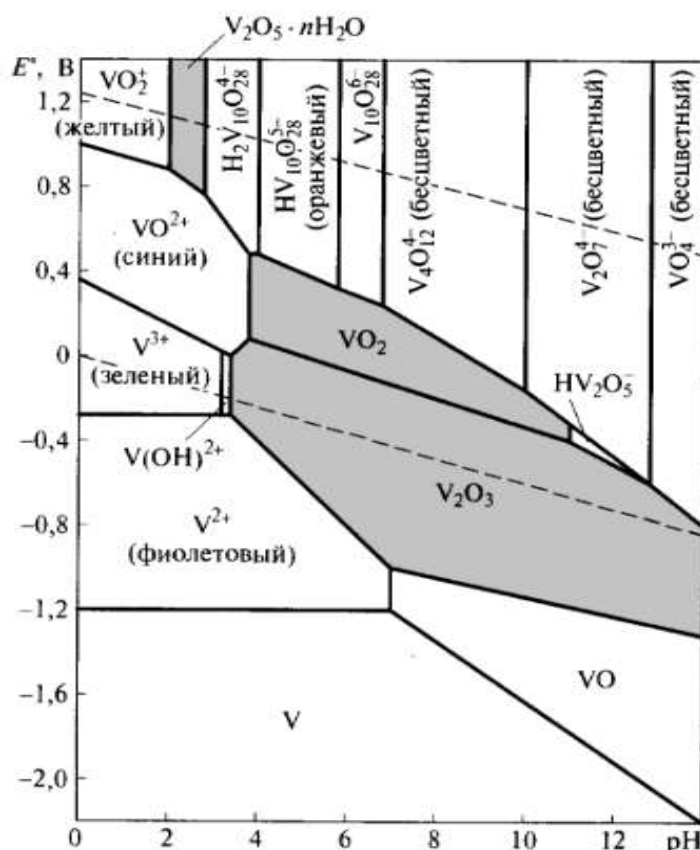
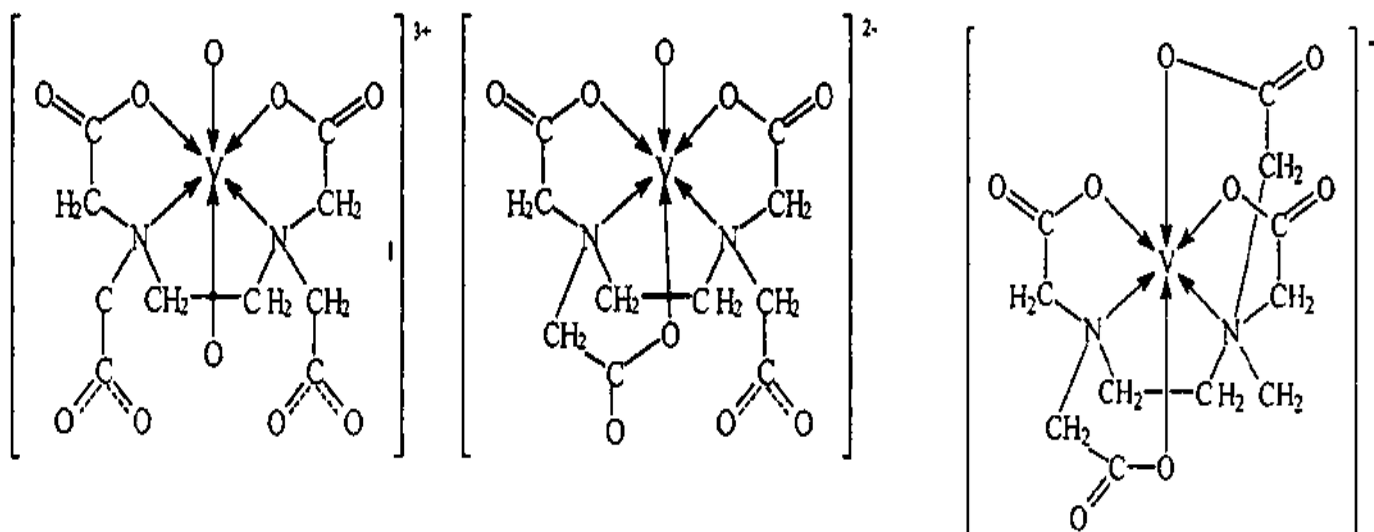


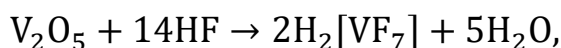
Рис. 11.2. Диаграмма Пурбе для ванадия

Область высоких потенциалов занимают соединения ванадия(V) в различных формах: VO_2^+ (при $\text{pH} < 1.8$), $\text{H}_3\text{V}_2\text{O}_7^-$ ($1.8 < \text{pH} < 7.4$), $\text{V}_3\text{O}_9^{3-}$ и H_2VO_4^- ($\text{pH} > 7.4$), причем ионы VO_2^+ и $\text{H}_3\text{V}_2\text{O}_7^-$ сосуществуют в желудке, а три последних формы – в крови. Эти соединения под действием биосубстратов-восстановителей могут переходить в соединения ванадия(IV), занимающие среднюю часть диаграммы (область φ от -0.2 до $+0.8$ В). Среди них *ванадил-ион* VO^{2+} (преобладающая форма в желудке, внутриклеточных жидкостях животных), V_2O_4 , анион гидроксида ванадия(IV) HV_2O_5^- (преобладает в крови). И лишь при низких значениях редокс-потенциалов, близких к потенциалам восстановления воды, возможно устойчивое существование соединений ванадия(III) в форме гидратированных и частично гидролизированных ионов V^{3+} , а также оксида V_2O_3 .

Образование устойчивых связей ванадия с кислородом в катионах VO_2^+ и VO^{2+} и многочисленных анионах препятствует комплексообразованию в водных растворах. Однако известны анионные комплексы, например, оксалатные $[\text{VO}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2]_3^-$, в которых ванадий находится в виде ванадин-иона. В аналогичном состоянии находится ванадий(V) и в хелатных комплексах, например, с ЭДТА:



Точно так же и в состав комплексов ванадия(IV) он входит в составе катиона ванадила, то есть из шести донорных атомов комплексона ванадий координирует только пять. Полная замена кислорода на другие лиганды возможна и при действии плавиковой кислоты:



или при получении галогенидных комплексов по твердофазной методике.

Ванадий(III) в процессах комплексообразования не испытывает рассмотренных затруднений, поэтому, как уже отмечалось, является лучшим комплексообразователем из всех катионов, образуемых этим элементом. Например, при координации с $\text{H}_4\text{ЭДТА}$ он использует все донорные возможности этого лиганда, образуя октаэдрический комплекс, намного более устойчивый, чем комплексы ванадия(V) и ванадия(IV). В этом комплексе неустойчивый, в целом, ион V^{3+} в значительной степени стабилизируется.

Источники поступления

Ванадий содержится практически во всех живых организмах, как растительных, так и животных. Впервые в больших количествах он был обнаружен в 1911 году в крови асцидий. В некоторых растениях содержание ванадия значительно превышает среднее значение, приведенное ранее в таблице, иногда на порядок или более. Так, например, в листьях ревеня и конского щавеля оно достигает $2,6 \cdot 10^{-3}\%$, василька синего и земляники $9 \cdot 10^{-4}\%$. В растениях ванадий играет определенную роль в процессах фиксации азота. Ванадий концентрируется также многими животными, в особенно больших количествах – рядом морских организмов, например, в цельной крови *Ascidia nigra* содержится до 1.9 г/л ванадия, а в кровяных клетках этих организмов – 1.45% ванадия в виде *гемованадина* (нужно заметить, что он не является производным порфирина). Содержание его в организме человека также достаточно высоко для микроэлемента (в среднем 18 мг).

Основной источник поступления ванадия в организм – вдыхание частичек пыли, содержащих оксиды ванадия (например, на металлургическом производстве или вблизи объектов, на которых сжигаются содержащие ванадий нефтепродукты или уголь). Этот путь является и наиболее опасным с точки зрения негативного влияния на здоровье человека. Более "физиологичный" путь поступления ванадия в организм – с пищей (в сравнительно небольших количествах). Поступление с водой незначительно. Некоторые лекарства (например, антибиотики) также содержат ванадий.

Продукты, в которых больше всего ванадия, не относятся к числу редких или недоступных: неочищенный рис, гречка, ячмень, овёс, фасоль и горох, картофель, перец, редис и зелёный салат, петрушка, укроп, свекла, морковь, хлебные злаки, вишня и земляника; растительные масла, животные жиры, жирное мясо и печень, грибы, соя, некоторые морепродукты и рыба.

Интересный факт

Некоторые морские растения и животные – голотурии, асцидии, морские ежи – «коллекционируют» ванадий, извлекая его из окружающей среды. Одни ученые полагают, что у этой группы живых организмов ванадий выполняет те же функции, что и железо в крови человека и высших животных, т. е. помогает ей аккумулировать кислород, или, образно говоря, «дышать».

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)				
Фасоль	Редис	Ячневая крупа	Пшеница	Гречка
				
190	185	172	172	170
Фисташки	Салат	Горох	Картофель	Манка
				
170	170	150	149	103
Морковь	Кукуруза	Свекла	Вишня	Абрикос
				
99	93	70	25	20

В крови человека среднего возраста содержится до 20 мкг/л ванадия. С возрастом концентрация его в крови (в сыворотке, а не эритроцитах) возрастает и может достигать 230 мкг/л. Необходимо отметить очень высокое содержание ванадия в зрительных буграх мозга человека. Около 5% от поступившей дозы ванадия распределяется в костной ткани. Ванадий имеет отношение к процессам клеточного роста, дифференцирования и регенерации тканей. Ионы ванадил VO^{2+} и ортованадат VO_4^{3-} катализируют окисление глюкозы, а также превращение ее в гликоген, то есть действуют подобно инсулину. Ванадат-ион оказывает положительное инотропное действие, подобно сердечным гликозидам, с одновременным увеличением скорости сокращения клеток миокарда вследствие ингибирования Na^+ , K^+ -АТФазы и связанного с ней катионного транспорта. Ионы VO^{2+} активируют гидролиз АТФ, по-видимому, за счет образования хелатов с АТФ, что характерно и для ионов магния(II), хотя получающиеся при этом ионы VO_4^{3-} ингибируют АТФазу.

Недостаток ванадия

Недостаток ванадия у людей не выявлен, клиническая важность ставится под сомнение. В исследованиях идентифицировались изменения количества меди, белка, аминокислот, железа, аскорбиновой кислоты, которые могут оказывать влияние на ванадий. Так как данный микроэлемент может воздействовать на обмен йода и работу щитовидной железы, считают, что он значим в стрессовых ситуациях, когда резко снижается нормальный статус

железы. Причина недостатка ванадия - неудовлетворительное количество поступления в организм. Симптомы дефицита ванадия:

- повышение риска возникновения атеросклероза;
- увеличение вероятности развития сахарного диабета.

Избыток ванадия

Причиной избытка ванадия является чрезмерное поступление его в организм. Токсической дозой для человека считается 0,25 мг, летальной - 2-4 мг. Способны увеличивать степень токсичности белок, хлорид, гидроксид алюминия, аскорбиновая кислота, железистое железо, хром. Как правило, избыток связан с производственными и экологическими факторами. Употребление продуктов с повышенным содержанием белков и хрома способствует снижению действия ванадия.

Симптомы избытка ванадия

Острая интоксикация:

- реакции воспалительного характера на коже, слизистых оболочках глаз, в верхних дыхательных путях и в глотке (скапливается слизь в альвеолах и бронхах);
- системные аллергические реакции: астмоподобные состояния, экзема;
- лейкоцитопения;
- малокровие.

Интересный факт
Неоднократные исследования установили связь ванадия с психическим состоянием человека. Научно доказан тот факт, что при шизофрении содержание ванадия в крови больного значительно повышается.

Хроническая интоксикация:

- уменьшение количества витамина С;
- снижение уровня цистина в волосах;
- увеличение частоты заболеваний бронхов и легких;
- повышение вероятности развития опухолей.

Избыточные количества ванадия снижают уровень коферментов А и Q и стимулируют активность моноаминоксидазы. Кроме того, соединения ванадия могут участвовать в неферментативном окислении НАДН.

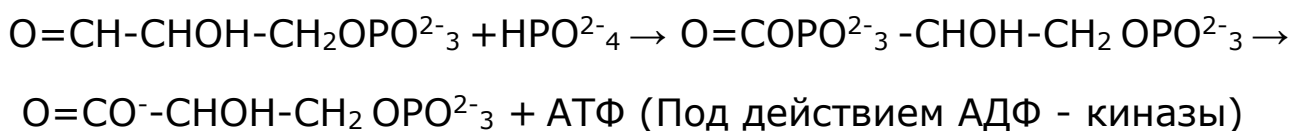
Токсичность ванадия и его соединений

При вдыхании паров соединений ванадия или их мелкодисперсных частиц с воздухом абсорбция в легких происходит быстро; так при вдыхании воздуха, содержащего V_2O_5 , соединения ванадия почти сразу же обнаруживаются в моче. Концентрирование его в легких происходит не только при поступлении через органы дыхания, но и другими путями. Абсорбированный ванадий

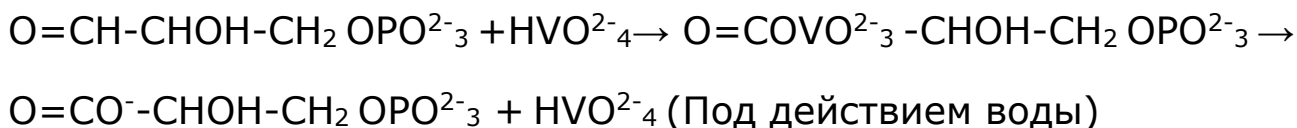
накапливается, в основном, в мягких тканях, при этом его содержание уменьшается в следующей последовательности: сердце - селезенка - щитовидная железа - легкие - почки.

Ванадий относится к малотоксичным для человека металлам. Так, введение в рацион 4,5 мг ванадия в сутки (больше среднесуточного потребления при естественном питании) в течение 16 месяцев не приводило к каким-либо отрицательным проявлениям. Однако многие соединения ванадия в дозах, намного превышающих норму (100-125 мг), токсичны, в первую очередь, за счет того, что он образует с белками труднорастворимые соединения. Установлено, что ванадий ингибирует не менее, чем 13 ферментативных систем. Например, подобно арсенату, ванадат-ион способен замещать фосфат-ион благодаря электронной аналогии с ним в реакции с глицеральдегид-3-фосфатом, нарушая фосфорилирование и синтез АТФ:

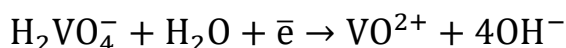
- в норме:



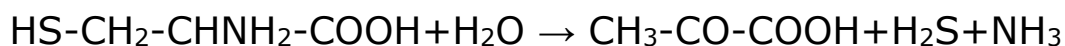
- при участии ванадатов:



Ванадат-ионы могут ингибировать различные АТФазы, например, как уже отмечалось, Na^+ , K^+ -АТФазы, восстанавливаясь до ванадил-ионов:



Необходимо отметить, что токсичность соединений ванадия не всегда проявляется через действие на ферментные системы, они сами по себе могут являться катализаторами многих процессов, например, соли ванадия(V) катализируют окисление многих органических соединений таких, как анилин. В присутствии пиридоксальфосфата они ускоряют реакцию:



Хроническое отравление соединениями ванадия (особенно аэрозолями V_2O_5) в производственных условиях вызывает раздражение дыхательных путей, легочные кровотечения, головокружения, нарушения работы сердца и почек.

Пероральная токсичность соединений ванадия(V) может быть снижена высокобелковой диетой за счет образования комплексов; токсичность

ванадатов ослабляется при приеме аскорбиновой кислоты, восстанавливающей их до менее токсичных соединений ванадия(III) и ванадия(IV), которые нейтрализуются в результате образования с ней хелатных комплексов.

Применение соединений ванадия в медицине

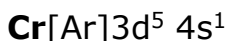
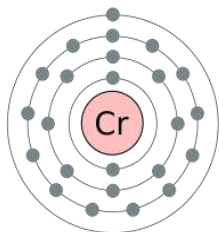
В последние годы было установлено, что соли ванадия способны имитировать эффекты инсулина. Инсулиноподобное действие проявляют обе биологически активные формы ванадия (ванадат и ванадил). По существу, все основные эффекты инсулина, направленные на регуляцию метаболизма углеводов и липидов, имитируются соединениями ванадия *in vitro* и *in vivo*. Так, в присутствии ванадия стимулируется транспорт глюкозы и ее метаболизм в жировой ткани, диафрагме, в скелетных мышцах и мозге. В печени и мышцах усиливается синтез гликогена. Кроме того, в печени ингибируется глюконеогенез¹, а в жировой ткани тормозится липолиз² и стимулируется липогенез³. Действие ванадия на поглощение глюкозы в скелетных мышцах обусловлено его влиянием на экспрессию и транслокацию в плазматическую мембрану инсулин-регулируемого транспортера GLUT-4. Наблюдаемое при диабете двукратное увеличение мРНК и белка глюкозного транспортера печени (GLUT-2) корректируется при лечении ванадатом. На животных с экспериментальным диабетом установлено, что соединения ванадия нормализуют гликемию. Этот эффект связан с изменением активности ряда ключевых ферментов метаболизма глюкозы, таких как гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтаза, фосфоорилаза.

Ванадий является антагонистом марганца, на чём основано применение его соединений при лечении туберкулёза.

Соединения ванадия издавна использовались как стимуляторы при анемии, а также при неврастении, ревматизме.

Ванадил сульфат (VO_2SO_4) применяют в бодибилдинге в качестве пищевой добавки.

Биохимия соединений хрома



Хром – микроэлемент	Поступление в организм (сут): 150–200 мкг
, жизненно необходимый человеку и животным.	Источники: обработанное мясо, говяжья печень, продукты из цельного зерна
	Содержание в организме: 6 мг

Хром относится к числу микроэлементов, жизненно необходимых человеку и животным. Естественным источником хрома для человека являются растения. В организме человека содержится около 6 мг хрома. В тканях органов содержание хрома в десятки раз выше, чем в крови. Наибольшее количество хрома присутствует в печени (0.2 мкг/кг) и почках (0.6 мкг/кг), кишечнике, щитовидной железе, хрящевой и костной ткани, в легких (в случае поступления соединений хрома с воздухом). В легких оседает до 70% поступившего хрома. С возрастом наблюдается снижение количества хрома в организме.

Суточная потребность организма человека в хrome

Рекомендуемая потребность в хrome для взрослых составляет 50–200 мкг в сутки.

Для многих людей может быть адекватно ежедневное потребление 25–35 мкг хрома. Но оно неадекватно в ситуациях стресса, повышенного потребления простых углеводов, напряженной физической работы, инфекции и травмы. Оптимальным считается потребление 150–200 мкг хрома в сутки.

Дефицит хрома в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (20 мкг/день и менее).

Пищевые источники хрома

Хром в пищевых продуктах содержится в малых количествах.

Лучшие источники хрома – это обработанное мясо, говяжья печень, продукты из цельного зерна, включая отруби из хлебных злаков, бобовые и специи. Молочные продукты, фрукты и овощи содержат малые количества хрома. Хром также содержится в сыре, грибах, в некоторых лекарственных растениях (сушеница топяная, гинкго билоба, мелисса); а также в рыбе, креветках, крабах, куриных яйцах, пивных дрожжах.

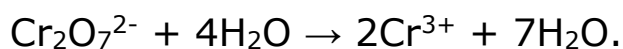
Содержание хрома в продуктах (на 100 грамм):

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)

Тунец  90	Печень  32	Свекла  20	Сазан  55	Сельдь  55
Мойва  55	Скумбрия  55	Креветка  55	Зубатка  55	Лосось  55
Камбала  55	Карась  55	Карп  55	Утка  15	Перловая крупа  13

Метаболизм хрома

Диаграмма "рН-Е" (рис. 11.3) хрома показывает, что устойчивыми формами при физиологических значениях рН (7.0, 4.0) являются Cr^{3+} , $\text{Cr}(\text{OH})_3$, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, CrO_4^{2-} . Вследствие низкой растворимости $\text{Cr}(\text{OH})_3$, его токсичность незначительна. В кислой среде желудка происходит редокс-превращение $\text{Cr}(\text{VI}) \rightarrow \text{Cr}(\text{III})$:



При щелочных рН в кишечнике $\text{Cr}(\text{III})$ переходит в малорастворимые полиядерные гидроксоаквакомплексы. Хелатированные комплексы и растворимые соли хрома (III) переходят в кровь, где происходит присоединение хрома к железосвязывающим белкам (трансферритин, альбумин и др.). Хром не входит в состав известных металлоферментов и не является специфическим ферментным активатором. Он взаимодействует с нуклеиновыми кислотами, участвует в увеличении активности инсулина.

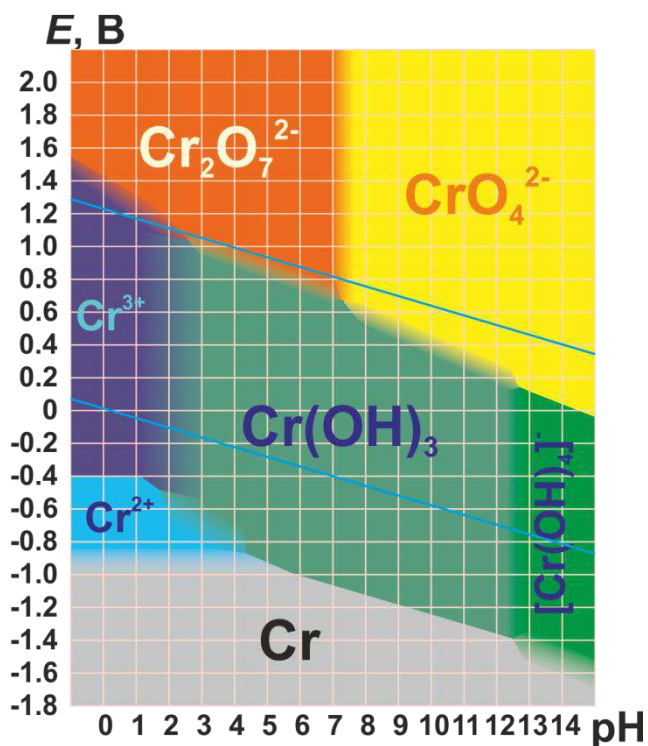


Рис. 11.3. Диаграмма pH-E для соединений хрома при 25°C

Усвоенный хром выводится из организма главным образом через почки (80%) и в меньшей степени через легкие, кожу и кишечник (около 19%). Абсорбированный неорганический трехвалентный хром выделяется в основном почками, в небольших количествах – с выпадающими волосами, потом и желчью. Большое количества хрома может быть потеряно с желчью.

Хром в организме присутствует в виде двух форм: трехвалентного и шестивалентного. Трехвалентный хром играет очень важную физиологическую роль – участвует в регуляции обмена жиров и углеводов, снижает уровень холестерина в крови. Шестивалентный катион гораздо токсичнее трехвалентного. Соединения Cr^{6+} , наряду с общетоксикологическим действием, способны вызывать мутагенный и канцерогенный эффекты.

Биоусвояемость хрома из неорганических соединений в желудочно-кишечном тракте невысока, всего 0.5-1%, однако она возрастает до 20-25% при поступлении хрома в виде комплексных соединений (пиколинаты, аспарагинаты). Шестивалентный хром усваивается в 3-5 раз лучше, чем трехвалентный. Многочисленные диетические факторы влияют на биодоступность хрома. Так, абсорбция хрома возрастает при наличии оксалатов и снижается при дефиците железа. На всасывание оказывают влияние также физиологические факторы, например, старение.

В транспорте хрома главную роль играют трансферрин и альбумин.

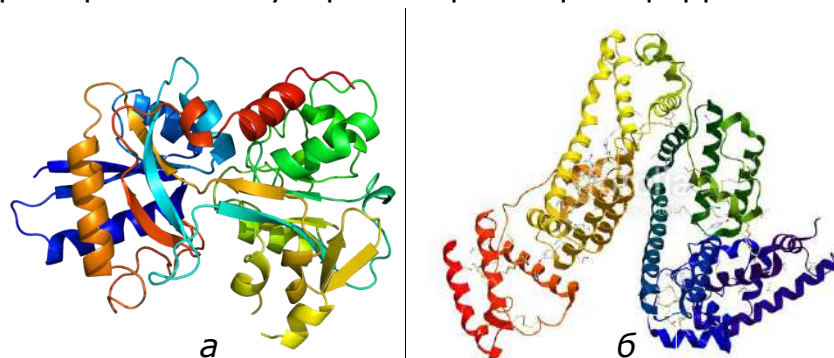


Рисунок 11.4. Трансферритин (а); альбумин (б)

Хром – незаменимый элемент для организма, который оказывает потенциальное действие на инсулин и, таким образом, влияет на метаболизм углеводов, липидов и белка. До сих пор не идентифицирован химический характер взаимосвязи между хромом и функцией инсулина. Биологически активная форма хрома, иногда называемая фактором толерантности глюкозы, может быть комплексом хрома, никотиновой кислоты и, возможно, аминокислот глицина, цистеина и глютаминовой кислоты. Предполагается, что хром обладает биохимической функцией, которая оказывает влияние на способность рецептора инсулина к взаимодействию с гормоном. Это играет большую роль у лиц пожилого возраста и больных сахарным диабетом. Синдром нарушения толерантности к глюкозе сопутствует сахарному диабету и проявляется в виде гипергликемии и глюкозурии⁴ на фоне дефицита хрома. Наблюдается снижение поглощения глюкозы хрусталиком глаза, утилизации глюкозы для липогенеза, повышение выработки CO₂ и снижение синтеза гликогена из глюкозы. Все эти нарушения купируются введением хрома и инсулина. Имеются данные, свидетельствующие о том, что хром потенцирует действие инсулина в периферических клетках.

Хром способен влиять на гомеостаз сывороточного холестерина и предупреждать тенденцию к его росту с увеличением возраста. При дефиците хрома у животных нарушается способность включения аминокислот глицина, серина, метионина и α-амино-изомасляной кислоты в сердечную мышцу. На обмен других аминокислот хром не оказывает эффекта.

При беременности наблюдается существенное снижение концентрации хрома в волосах и моче. Уровень хрома также понижен у недоношенных детей и при задержке развития. Снижение содержания хрома и усиление его экскреции с мочой отмечено при повышенных физических нагрузках у спортсменов.

Основные функции хрома в организме

- Хром входит в состав низкомолекулярного органического комплекса - фактора толерантности к глюкозе, обеспечивающего поддержание нормального уровня глюкозы в крови.
- Хром вместе с инсулином действует как регулятор уровня сахара в крови, обеспечивает нормальную активность инсулина.
- Хром способствует структурной целостности молекул нуклеиновых кислот.
- Хром участвует в регуляции работы сердечной мышцы и функционировании кровеносных сосудов.
- Хром способствует выведению из организма токсинов, солей тяжелых металлов, радионуклидов.

Дефицит хрома

Нутритивный хром представляет практический интерес для развитых стран, где используется много рафинированных пищевых продуктов, т.к. заметные потери хрома происходят при обработке продуктов. Кроме того, дефицит хрома возникает у людей во время стресса, при травмах и инфекциях, когда увеличивается потребность в хrome. Дефицит хрома может развиваться у людей, потребляющих пищу с высоким содержанием простых углеводов.

Интересный факт

При достаточном запасе хрома в организме мозг не подает сигнал о необходимости дополнительного "топлива", поэтому у человека не возникает чувство голода. При недостатке хрома организм вынужден работать с удвоенной силой, чтобы поддерживать сахарный баланс, в результате чего возникает острая потребность в сладком.

Причины дефицита хрома

- Недостаточное поступление хрома извне.
- Нарушение регуляции обмена хрома.
- Повышенное расходование хрома при беременности.
- Повышенное расходование хрома при стрессовых состояниях и различных заболеваниях (инфекции, операции, травмы).
- Усиленное выведение хрома из организма, в условиях повышенного содержания в пище углеводов (избыточное потребление белого хлеба, сладостей, макаронных изделий).
- Увеличение выведения хрома с мочой в результате повышенных физических нагрузок.

Основные проявления дефицита хрома:

- утомляемость, беспокойство, бессонница, головные боли;
- невралгии и сниженные чувствительности конечностей;
- нарушение мышечной координации, дрожь в конечностях;
- повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови (увеличение риска развития атеросклероза);
- увеличение риска развития ишемической болезни сердца;
- изменения массы тела (исхудание, ожирение);
- снижение толерантности к глюкозе, особенно у лиц среднего и пожилого возраста;
- изменения уровня глюкозы в крови (гипер- или гипогликемия);
- увеличение риска развития сахарного диабета;
- нарушения репродуктивной функции у мужчин.

Повышенное содержание хрома в организме

Избыток хрома в организме способен привести к существенному нарушению здоровья человека. Несмотря на то, что хром является жизненно важным элементом, при избыточном поступлении в организм человека соединения хрома весьма токсичны.

Шестивалентный хром является канцерогеном I класса опасности. Опухоли легких образуются после длительного (15-20 лет) контакта с повышенными концентрациями хроматов.

Причины избытка хрома:

- повышенная концентрация хрома в воздухе;
- избыточное поступление с хромсодержащими БАД к пище;
- усиленное всасывание хрома при недостатке цинка и железа;
- нарушение регуляции обмена хрома.

Основные проявления избытка хрома:

- воспалительные заболевания с тенденцией к изъязвлению слизистых оболочек (перфорация носовой перегородки);
- аллергические заболевания, в том числе астматический бронхит, бронхиальная астма;
- дерматиты и экземы;
- астено-невротические расстройства;
- увеличение риска онкологических заболеваний.

Синергисты и антагонисты хрома

В литературе не описано никаких особых влияний на абсорбцию хрома в желудочно-кишечном тракте.

Цинк и железо в виде хелатирующих соединений могут выступать в роли синергистов хрома.

Токсичность хрома

Порог токсичности⁵ шестивалентного хрома составляет 5 мг/день. Токсическая доза трехвалентного хрома для человека: 200 мг. Летальная доза хрома для человека: более 3.0 г.

Токсичность соединений хрома имеет такой низкий порядок, что отрицательные эффекты от чрезмерного потребления трехвалентного хрома не наблюдаются. Лишь в чрезвычайно высоких количествах он проявляет свое действие, но больше как желудочный раздражитель, нежели ядовитый элемент.

В организме человека и животных общетоксикологическое, нефротоксическое⁶ и гепатотоксическое⁷ действие оказывает шестивалентный хром. Токсичность хрома выражается в изменении иммунологической реакции организма, снижении репаративных⁸ процессов в клетках, ингибировании ферментов, поражении печени, нарушении процессов биологического окисления, в частности цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, избыток металла вызывает специфические поражения кожи (дерматиты, язвы), изъязвления слизистой оболочки носа, пневмосклероз, гастриты, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, хромовый гепатоз, нарушения регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности.

Применение соединений хрома в медицине

В медицине отдельные изотопы хрома используют в радиоизотопной диагностике.

Хром может быть включен в разных формах: пиколинат, никотинат, цитрат, хлорид. Пиколинат хрома и аспарагинат хрома применяют в качестве биологически активной добавки к пище, а также как компонент витаминно-минеральных комплексов. Самую низкую биодоступность имеет хлорид. В витаминные комплексы и препараты он включается в дозировке 50-200 мкг.

Хром выпускается в таблетированной и капсульной форме, шипучих таблетках.

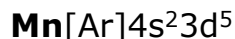
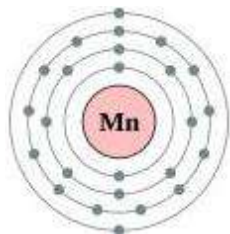
Витаминные комплексы: Мульти Табс, Центрум, Витрум, Супрадин, Пиковит и др.

Препараты и БАД: Пиколинат хрома, ХромХелат, Липрина, Хром-Эффект, Хромохел, Хромацин, Диетрин, Биоактив Хром, Фэт-Х.

Часто хром наравне с левокарнитином включают в спортивные добавки. Он уменьшает аппетит и способствует похудению. В фармакологической промышленности рекомендуется для лечения болезней кровеносной системы, обмена веществ, заболеваний репродуктивной системы.

CrO_3 обладает прижигающим действием.

Биохимия соединений марганца



Марганец - один из десяти металлов жизни. Является важным биогенным микроэлементом.

Поступление в организм (сут): 5-7 мг

Источники: мед, чай, зерновые, орехи

Содержание в организме: 12-20 мг

В промежуточной степени окисления (IV) у марганца проявляется явно выраженная амфотерность. Это может быть объяснено уменьшением устойчивости элементов с увеличением порядкового номера, что приводит к ослаблению дифференциации кислотно-основных признаков в промежуточных степенях окисления. Поэтому именно у соединений марганца отчётливо прослеживается отмечаемая закономерность возрастания кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойств в ряду: MnO , Mn_2O_3 (основные), MnO_2 (амфотерный), MnO_3 , Mn_2O_7 (кислотные).

Соединения марганца представляют собой один из примеров, наиболее наглядно демонстрирующих влияние среды на устойчивость различных степеней окисления: в кислой среде наиболее устойчивы соединения Mn(II) , в нейтральной – Mn(IV) , в щелочной – Mn(VI) . Соединения Mn(VII) являются окислителями в любой среде, особенно в кислой.

Соли Mn^{2+} в водных растворах образуют октаэдрические аквакомплексы $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, незначительно гидролизуясь. Гидроксид марганца(II) Mn(OH)_2 , а также соответствующий оксид MnO , не растворимы в воде. В большей части области редокс-потенциалов и pH, характерных для физиологических условий, марганец существует именно в степени окисления +2 или в форме катионного аквакомплекса (при $\text{pH} < 7$), и гидроксида Mn(OH)_2 в щелочных средах. Кроме того, катион Mn^{2+} образует различные комплексы с биолигандами: аминокислотами, белками, нуклеиновыми кислотами и др. Несмотря на то, что число полученных комплексных соединений марганца велико, большинство из них, особенно с монодентатными лигандами слабого поля, неустойчивы.

Соединения марганца(III) в кислых растворах в катионной форме крайне неустойчивы, могут существовать только в области высоких значений окислительно-восстановительных потенциалов и по этой причине сами являются очень сильными окислителями.

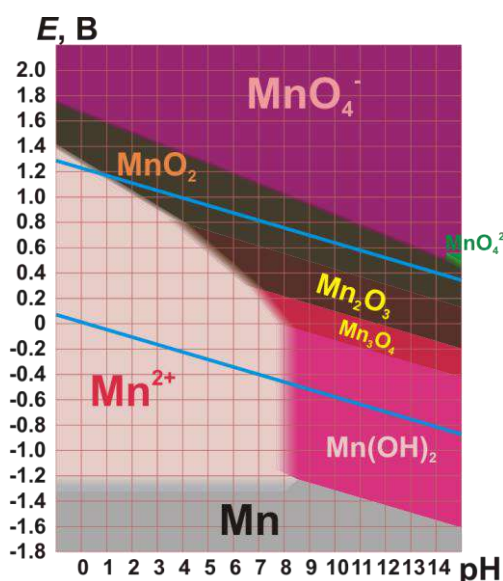


Рис. 11.5. Диаграмма pH-E для соединений хрома при 25 °C

Однако повышение pH, а также присутствие эффективных лигандов (лигандов сильного поля или хелатирующих) способствуют стабилизации этого состояния марганца. Поэтому при физиологических условиях в биосредах соединения марганца(III) могут не только устойчиво существовать, но и играть очень важную роль. В биологических объектах марганец(III) связывается в основном с кислородными электронодонорными группами биосубстратов: карбоксильными, фенольными, а также с одним или двумя имидазольными фрагментами.

Металлический марганец, а также его соединения с высокими степенями окисления: +4 (MnO_2), +6 (манганаты) и +7 (перманганаты) в условиях живых организмов неустойчивы и по этой причине токсичны (марганец - как восстановитель, а его соединения - как окислители).

В организме человека содержится 12-20 мг ($1.6 \cdot 10^{-5}\%$) марганца. В основном он концентрируется в костях (43%), остальная его часть находится в поджелудочной железе, печени, почках, гипофизе.

По некоторым данным потребность в марганце составляет 5-10 мг в сутки.

Верхний допустимый уровень потребления марганца установлен в 5мг/сутки.

Летальная доза для человека не определена.

По своему содержанию марганец относится к микроэлементам, а по биологической роли является важным биогенным элементом - одним из 10 металлов жизни, необходимых для нормального протекания процессов в живых организмах.

В организм человека марганец попадает, прежде всего, с зерновыми и орехами: пшеницей, гречкой, пшеном, рисом, овсянкой, арахисом, миндалем и фундуком. Много его в фасоли и горохе, в свекле и моркови; чрезвычайно много - в цветочном меду, кофе и чае. Богаты марганцем также ананасы,

сливы, персики, абрикосы, финики, малина, черника. В растительных продуктах марганца больше, чем в животных и из них он усваивается лучше. К настоящему времени марганец обнаружен практически во всех животных и растительных организмах (отсутствует в белке куриного яйца). В речной рыбе, мясе и молочных продуктах не содержатся заметные количества марганца – в отличие от морской рыбы, морской капусты и некоторых других морепродуктов.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мг в 100г продукта)

<p>Фундук</p>  <p>4.2</p>	<p>Фисташки</p>  <p>3.8</p>	<p>Арахис</p>  <p>1.93</p>	<p>Миндаль</p>  <p>1.92</p>	<p>Грецкий орех</p>  <p>1.9</p>
<p>Шпинат</p>  <p>0.9</p>	<p>Чеснок</p>  <p>0.81</p>	<p>Подберезовик</p>  <p>0.74</p>	<p>Свекла</p>  <p>0.66</p>	<p>Макаронные изделия</p>  <p>0.58</p>
<p>Лисички</p>  <p>0.41</p>	<p>Печень</p>  <p>0.36</p>	<p>Салат</p>  <p>0.3</p>	<p>Белый гриб (боровик)</p>  <p>0.23</p>	<p>Абрикос</p>  <p>0.22</p>

Марганец не разрушается при кулинарной обработке, но его количество может резко падать при замачивании и размораживании продуктов. Поэтому замороженные овощи нужно готовить без оттаивания, лучше – варить их в кожуре или на пару. До 90% марганца теряется из круп и зерен при молотье.

Марганец участвует во всех видах обмена веществ, активизируя действие многих ферментов. Он влияет на развитие скелета, поддерживает работу мозга и здоровье половых желез, помогает в построении иммунитета, в кроветворении и тканевом дыхании.

Витамины B1, E, фосфор и кальций в умеренных количествах способствуют всасыванию марганца в желудочно-кишечном тракте. Марганец стимулирует усвоение кальция, поэтому препараты марганца эффективны при остеопорозе и остеохондрозе.

При избытке железа уменьшается усвоение марганца.

Марганец, совместно с цинком и медью, функционирует как антиоксидант (синергизм).

Антагонисты марганца не установлены.

Усвоению марганца препятствует избыток фосфора и кальция.

Марганец входит в состав активного центра ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (супероксиддисмутаза и пируваткиназа). Также является составной частью ферментов, участвующих в формировании соединительной ткани, он способствует росту и нормальному состоянию хрящей и костей.

Марганец необходим для нормального функционирования мозга и нервной системы. Он нужен для работы поджелудочной железы, выработки энергии, синтеза холестерина и нуклеотидов (ДНК); влияет на жировой обмен, предотвращая избыточное отложение жира в печени; нормализует содержание сахара в крови, снижая его при диабете.

Марганец – один из десяти металлов жизни. Он является важным биогенным элементом, который необходим для нормального протекания процессов как в животных, так и в растительных организмах. В органах и тканях взрослого человека содержится около 0.36 ммоль марганца.

Адсорбция марганца(II) из желудочно-кишечного тракта незначительна вследствие гидролиза катионов Mn^{2+} и образования малорастворимых основных солей. В щелочной среде кишечника Mn^{2+} превращается в Mn^{3+} (под действием биооксидантов) и адсорбируется с участием хелатирующих лигандов.

В организме марганец образует комплексы с белками, нуклеиновыми кислотами и аминокислотами. Эти комплексы являются составной частью металлоферментов. Из ферментов, содержащих марганец известны аргиназа, холинэстераза, пируваткарбоксилаза и др.

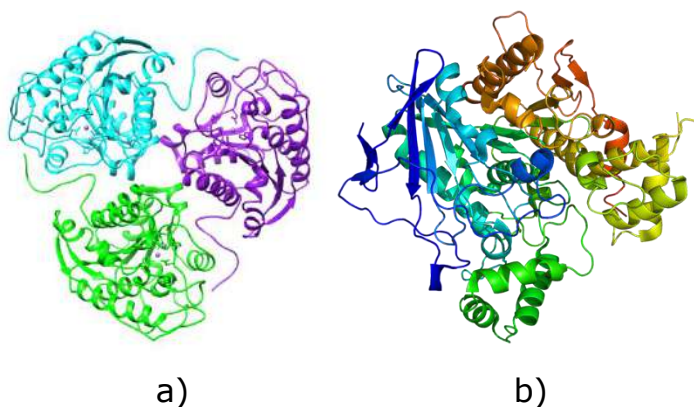


Рис. 11.6. Аргиназа (a); холинэстераза (b)

Доказано участие марганца в синтезе хлорофилла, витаминов С и В. Равновесие $Mn(II) \leftrightarrow Mn(III)$ является биологически важным, благодаря ему происходит перенос электрона на некоторых марганецзависимых ферментах (например, при дегидрировании в хлоропластах). Следует напомнить, что в водном растворе в отсутствие комплексообразования с биолигандами переход $Mn^{2+} \rightarrow Mn^{3+}$ затруднен ($\Delta G > 0$). Кроме того Mn^{3+} , не связанный с лигандами, неустойчив и диспропорционирует: $2Mn^{3+} + 2H_2O \rightarrow Mn^{2+} + MnO_2 + 4H^+$.

Связывание марганца с биолигандами аналогично связыванию с Fe^{2+} . Оба элемента образуют однотипные ионы: M^{2+} и M^{3+} .

Так как ионные радиусы марганца и магния близки, они могут замещать друг друга в биохимических реакциях. Как отмечалось ранее при обсуждении биохимических свойств магния, существуют ферментативные реакции, в которых роль донора фосфатных групп наряду с $MgATP^{2-}$ могут более эффективно выполнять замещенные на марганец комплексы $MnATP^{2-}$. Таким образом марганец участвует в таком жизненно важном процессе, как аккумуляция и перенос энергии в организме.

Известен антагонизм между марганцем и ванадием. Ванадий ингибирует, а хром и марганец активируют синтез холестерина и жирных кислот.

Суточная потребность марганца 5-7 мг удовлетворяется с пищей. Наиболее богаты марганцем чай, свекла, морковь, картофель, печень.

Он регулирует уровень глюкозы в крови и нужен для нормального синтеза инсулина; стимулирует образование аскорбиновой кислоты из глюкозы. Марганец является важнейшим компонентом при образовании тироксина - главного гормона щитовидной железы. Он необходим каждой живущей клетке для деления.

Дефицит марганца

Недостаток марганца – одно из самых распространенных отклонений в балансе минеральных элементов нашего организма. Это объясняется повышенным расходом марганца в случае психологической нагрузки, поскольку он обеспечивает основные процессы в центральной нервной системе.

Хотя человеческому организму требуется немного марганца, рацион современного горожанина часто не способен обеспечить даже это количество. Этому способствует растущее потребление рафинированных сахаров и муки – тонкий помол удаляет из зерна практически весь марганец. Кроме того, его усвоение может снижаться добавками кальция и железа.

Среди других возможных причин возникновения дефицита марганца надо отметить:

- избыточное поступление в организм фосфатов (лимонады, консервы);
- предклимактерический период и климакс у женщин;
- нарушение регуляции обмена марганца в организме.

Избыток углеводов в питании также приводит к перерасходу марганца.

Признаки дефицита марганца:

- утомляемость, слабость, головокружение, плохое настроение;
- заторможенность мышления, снижение памяти;
- нарушения сократительной функции мышц, склонность к спазмам и судорогам, боли в мышцах, двигательные расстройства;
- задержка роста ногтей и волос.

Дефицит марганца бьет по многим системам организма, прежде всего нервной, опорно-двигательной, эндокринной. Вот некоторые из его последствий:

- задержка роста и развития у детей, судороги, склонность к психическим расстройствам;
- дегенеративные изменения суставов, нарушение формирования скелета в детском возрасте, остеопороз в климактерическом периоде;
- снижение уровня "полезного" холестерина в крови, предрасположенность к диабету, нарастание избыточного веса, ожирение;
- мужское и женское бесплодие, ранний климакс, преждевременное старение;
- расстройства иммунитета, аллергические реакции, риск онкологических заболеваний.

При недостатке марганца надо есть больше продуктов с повышенным его содержанием – это, прежде всего, овощи, фрукты и ягоды. Также могут быть назначены марганецсодержащие препараты из расчета 2,5 - 5 мг минерала в сутки. Доза может быть увеличена по рекомендации лечащего врача. Длительность приема – от 1 до 3 месяцев с последующим перерывом не менее 1 месяца и повторением при необходимости.

Избыток марганца

Избыток микроэлемента особенно губителен для организма.

Факты отравления человека марганцем из пищи не зафиксированы, однако описаны случаи острого отравления марганцевой пылью на производстве. Возможна также хроническая интоксикация загрязненной водой.

Отравление марганцем (доза от 40 мг в день) влечет за собой нарушения в работе организма, такие как:

- ежедневная потеря аппетита;
- появление галлюцинаций;
- понижение активной деятельности человека (заторможенность);
- появление боли в мышцах;
- постоянная утомляемость и сонливость;
- вечная депрессия;
- поражение легких.

Параллельно нарушается тонус мышц вплоть до их атрофии, движения становятся замедленными и скованными. Значительный переизбыток марганца в организме приводит к двигательным расстройствам, психическим нарушениям, астеновегетативному синдрому с угнетением функции половых органов и при вдыхании пыли – к узелковому поражению легких с развитием манганокониоза⁹.

В случае отравления используют симптоматические средства, проводят хелатирующую терапию. Может потребоваться интенсивная терапия.

Интересный факт

Головной мозг наиболее чувствителен к избытку марганца, поэтому уже на начальных стадиях отмечается замедленная реакция, раздражительность, перемены настроения, компульсии (повторяющиеся навязчивые действия и поведение, в которых человек видит особый смысл и чувствует настойчивое желание их совершить снова). Более длительное влияние марганца приводит к развитию паркинсонизма, при этом иногда ставится ошибочный диагноз «болезнь Паркинсона».

Применение соединений марганца в медицине

Низкий уровень марганца характерен для пациентов с рассеянным склерозом, витилиго, сахарным диабетом, различными аллергиями и ревматическими заболеваниями. У детей, страдающих бронхиальной астмой, уровень марганца понижен в 50% случаев.

Рекомендуется использование препаратов с марганцем в лечении:

- заболеваний нервной системы и психических расстройств;
- задержек развития у детей;
- сердечно-сосудистых заболеваний;
- сахарного диабета и нарушений углеводного обмена;
- заболеваний костно-суставной системы;
- расстройств мужской и женской репродуктивной функции;
- заболеваний, связанных с обесцвечиванием кожи;
- нарушений иммунной и антиоксидантной защиты;
- аллергических заболеваний.

В медицине описано безопасное применение препаратов марганца из расчета до 9 мг марганца в сутки. Рекомендуемая длительность приема терапевтических доз колеблется от 1 до 3 месяцев. Затем необходимо сделать перерыв не менее чем на 1 месяц и повторить курс в случае необходимости.

Препараты марганца противопоказаны при его избытке в организме и повышенной индивидуальной чувствительности.

Прием препаратов марганца в рекомендуемых дозах с учетом ограничений и противопоказаний ведет к побочным эффектам в крайне редких случаях. Возможны единичные случаи головокружения, тошноты, вздутия живота и/или диареи, еще реже – аллергические реакции.

Под действием калия перманганата (KMnO_4) белки коагулируют. На этом основано его применение в качестве наружного препарата, обладающего противомикробными и прижигающими свойствами. При этом его действие проявляется только на поверхности кожи и слизистых оболочек.

Окислительные свойства водного раствора используют для обезвреживания токсичных органических веществ. В результате окисления образуются менее токсичные продукты. Например, наркотик морфин превращается в биологически малоактивный оксиморфин.

Перманганатный метод используют в клинических лабораториях для определения содержания мочевой кислоты в крови.

В качестве кровоостанавливающего средства применяют 5% раствор KMnO_4 .

Глоссарий

- 1. Глюконеогенез** — метаболический путь, приводящий к образованию глюкозы из неуглеводных соединений (в частности, пирувата). Наряду с гликогенолизом, этот путь поддерживает в крови уровень глюкозы, необходимый для работы многих тканей и органов, в первую очередь, нервной ткани и эритроцитов.
- 2. Липолиз** - метаболический процесс расщепления жиров на составляющие их жирные кислоты под действием липазы.
- 3. Липогенез** - процесс, посредством которого ацетил-КоА превращается в жирные кислоты.
- 4. Гликозурия, или глюкозурия** — наличие глюкозы в моче. В норме моча не содержит глюкозы, поскольку почки способны реабсорбировать (возвращать в кровоток) весь объём глюкозы, прошедший через почечный клубочек в просвет канальцев нефрона.
- 5. Порог токсичности** — минимальная доза вещества, вызывающая токсическое воздействие.
- 6. Нефротоксичность** — способность некоторых химических веществ (включая лекарства) оказывать токсическое действие, проявляющееся поражением почек.
- 7. Гепатотоксичность** - свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путём, вызывать структурно-функциональные нарушения печени.
- 8. Репаративный процесс** - восстановительный процесс.
- 9. Манганокониоз** – пневмокониоз¹⁰, развивающийся в результате воздействия пыли марганцевых руд и других содержащих марганец материалов.
- 10. Пневмокониоз** - группа заболеваний лёгких, вызванных длительным вдыханием производственной пыли и характеризующихся развитием в них фиброзного процесса; относятся к профессиональным болезням. Встречаются у рабочих горнорудной, угольной, машиностроительной и некоторых др. отраслей промышленности.

Литература

1. Чистяков, Ю.В. Химия элементов в биологических системах: Учеб. Пособие / Ю.В. Чистяков; Иван.гос.хим.-технол. Ун-т. Иваново, 2004. 452 с.
2. Ершов, Ю.А. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Ю.А. Ершов, В.А. Попков, А.С. Берлянд. - М.: Высш. шк., 2003. 560 с.
3. Угай, Я.А. Общая и неорганическая химия /Я.А. Угай. - М.:Высш. шк.,1997.526 с.
4. База знаний по биологии человека. (www.humbio.ru).
5. www.km.ru - сайт наука и техника, раздел наука.
6. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического воздействия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. - М.: Медицина, 1989. 272 с.
7. ru.wikipedia.org – свободная энциклопедия.
8. Семак, И. В. Биохимия белков: практикум для студентов биол. фак. спец. / И.В. Семак, Т.Н. Зырянова, О.И. Губич. - «Биология» Минск: БГУ, 2007. – 49Г с.
9. Чиркин, А.А. Учебное пособие для студентов и магистрантов высших учебных заведений по биологическим и медицинским специальностям / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. - М.: Медицинская литература, 2010. - XVI, 605 с.
10. Ванадийсодержащие соединения - новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета [Н.Ф. Беляева и др.] //Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46. – №. 4. – С. 344.

Общие физико-химические свойства палладия, платины, молибдена

Палладий, платина, являются представителями VIIIB подгруппы периодической системы элементов Д.И. Менделеева. Молибден является элементом VIB группы.

Все эти элементы являются металлами. При стандартных условиях они – серебристые кристаллические вещества с металлическим блеском.^[1,2,3] Палладий и платина имеют гранецентрированную кристаллическую решетку, молибден – кубическую объемно-центрированную.

Электроотрицательность всех трех элементов близка к 2.2 по шкале Полинга. Mo: 2.16, Pd: 2.2, Pt: 2.28^[4]. Атом платины содержит 10 валентных электронов на внешнем энергетическом уровне, состоящем из $6s^1$ - и $5d^9$ -подуровней. Атом палладия также имеет 10 валентных электронов на внешнем энергетическом уровне, однако они сгруппированы иначе: $4d^{10}5s^0$. Молибден, являясь элементом другой группы, имеет отличную от платины и палладия электронную конфигурацию: $5s^14d^5$. В основном состоянии атом палладия не имеет неспаренных электронов, но за счет возбуждения он может достигнуть любой степени окисления от 0 до +6 (+6 встречается крайне редко, +2 и +4 более распространены)^[5,6,7]. Атом платины имеет 2 неспаренных электрона на внешнем энергетическом уровне. Возможные степени окисления платины – 0, +2 и +4 (однако существуют и +1 и +3, но они крайне редки и, как правило, связаны с нахождением атома в составе би- или полиметаллического соединения)^[8]. Молибден обладает 6 неспаренными электронами. В соединениях он проявляет следующие степени окисления: -2, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6^[9].

Молибден является наиболее химически активным из трех металлов. Он начинает окисляться с 400°C, при 600°C он окисляется до триоксида MoO_3 . Платина образует оксид при 450°C, а палладий – при 730°C.

Триоксид молибдена образует молибдаты MoO_4^{2-} при растворении в концентрированной щелочи. Молибдаты являются более слабыми окислителями, чем хроматы. Они образуют комплексные оксианионы при конденсации с низкими значениями pH ($[Mo_7O_{24}]^{6-}$, $[Mo_8O_{26}]^{4-}$). Молибден имеет 5 хлоридов, начиная с $MoCl_2$ и заканчивая $MoCl_6$.

Платина является преимущественно химически инертным металлом. Она растворяется в царской водке и (медленно) – в горячих броме и серной кислоте. Образует множество различных комплексов с серосодержащими органическими растворителями такими, как ДМСО. Гексафторид платины является одним из

сильнейших окислителей, способным окислить молекулы кислорода и ксенона^[10].

Основным соединением палладия является дихлорид палладия. Более редкие соединения палладия – комплексы с Pd⁰, гексахлорпалладат (IV) натрия, соединения Pd (III) и впервые открытый в 2002 Pd(VI)^[11,12].

Таблица 12.1. Свойства Pd, Pt, Mo

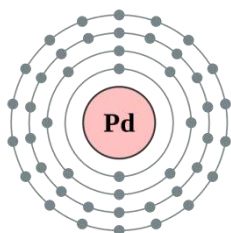
Параметры	Палладий (Pd)	Платина (Pt)	Молдиден (Mo)
Электронная конфигурация в основном состоянии	[Kr]4d ¹⁰	[Xe]4f ¹⁴ 5d ⁹ 6s ¹	[Kr]4d ⁵ 5s ¹
Ковалентный радиус атома, нм	0.139	0.136	0.154
Условный радиус иона Э ⁺ , нм	0,065	0.065	0.065
Энергия ионизации, кДж/моль	803.5	868.1	684.8
Сродство к электрону, кДж/моль	54	205	72
Относительная электроотрицательность, по Полингу	2.28	2.28	2.16
Стандартный электродный потенциал, В	0.915	1.19	-0.2

Таблица 12.2. Распространенность Pd, Pt, Mo

Содержание элемента в:	Pd	Pt	Mo
земной коре, %	10 ⁻⁶	5*10 ⁻⁷	1.1*10 ⁻⁴
почвах, %	9*10 ⁻¹⁰	3*10 ⁻¹¹	7*10 ⁻¹⁰
мышечной ткани, %	-	-	0.018*10 ⁻⁴
костной ткани, %	-	-	<0.7*10 ⁻⁴
крови, мг/л	-	-	0.001
Общая масса в организме человека, мг	-	-	9

Суточное потребление, мг	-	-	0.1-0.5
--------------------------	---	---	---------

Биохимия соединений палладия



Pd [Kr]4d¹⁰

Pd²⁺ [Kr]4d⁸

Палладий – примесный элемент. Является распространенным катализатором в промышленности. На данный момент биологические функции палладия неизвестны.

Поступление в организм (сут): неизвестно

Источники: мед, растительный маргарин и масла

Содержание в организме: неизвестно

Физиологическое действие

Водорастворимые соединения палладия $K_2[PdCl_4]$ (I) и цис- $[Pd(NH_3)_2Cl_2]$ (II) ингибируют фермент гликолиза ЛДГ по типу неконкурентного ингибирования. Жирорастворимые соединения палладия (ФЗ – фуразонал, ФК – фуракрилил) $[Pd(ФЗ)_2Cl_2]$ (III) и $[Pd(ФК)_2Cl_2]$ (транс-дихлороди-1-(5-нитро-2-фурилаллилиденамино)-1,3,4-триазилилпалладий(II) (IV) ингибируют фермент гликолиза ЛДГ по типу неконкурентного или смешанного ингибирования, их лиганды – фуразонал и фуракрилин – не оказывают ингибирующего действия на ЛДГ.

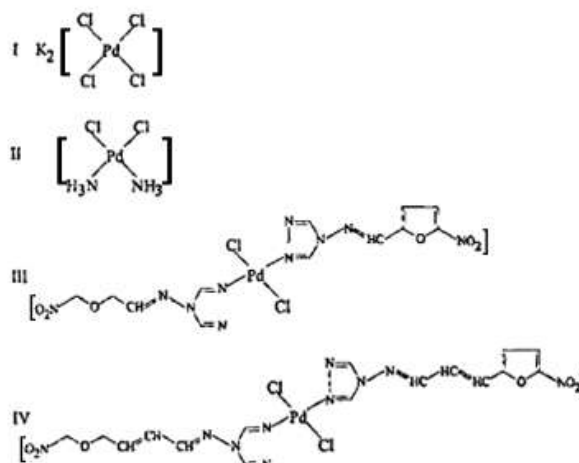


Рис. 12.1. Координационные соединения палладия

Водорастворимые соединения палладия $K_2[PdCl_4]$ и цис- $[Pd(NH_3)_2Cl_2]$ взаимодействуют с аденином, цитозином и АТФ, образуя комплексы в различном стехиометрическом соотношении. В случае соединения $K_2[PdCl_4]$ – 5:1, 1:4, 2:3, при титровании с соединением цис- $[Pd(NH_3)_2Cl_2]$ – 5:1, 2:1, 2:1 соответственно.

Жирорастворимые соединения палладия $[\text{Pd}(\Phi\text{З})_2\text{Cl}_2]$ и $[\text{Pd}(\Phi\text{К})_2\text{Cl}_2]$ взаимодействуют с цитозином в стереохимическом соотношении 1:2, соединение $[\text{Pd}(\Phi\text{З})_2\text{Cl}_2]$ также взаимодействует с аденином в соотношении 1:2^[13].

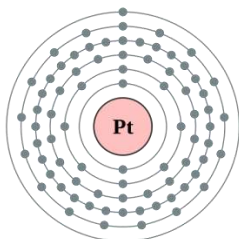
Применение соединений палладия в медицине

Соединения палладия оказывают противоопухолевое действие и не обладают выраженным цитотоксическим действием. Из изученных соединений палладия наибольшим противоопухолевым действием на клетки миеломы SP-2X обладает соединение цис- $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, являющееся палладиевым аналогом цис-платины. Соединения палладия обладают цитостатическим действием и не оказывают выраженного цитолитического действия на спленоциты белых линейных мышей Balb-C^[13].

Интересный факт

Палладий обладает высокой биологической совместимостью. В настоящий момент увеличивается количество зубных протезов и кардиостимуляторов на его основе.

Биохимия соединений платины



Pt $[\text{Xe}]4f^{14}5d^96s^1$

Pt²⁺ $[\text{Xe}]4f^{14}5d^8$

Платина	-	Поступление в организм
примесный элемент.		(сут): элемент крайне редок
Ее соединения	-	
«популярные»		Источники: элемент крайне редок
цитостатики.	На	
данный момент		
биологические		Содержание в организме:
функции платины не		элемент крайне редок
известны.		

Токсичные соединения платины

Сама по себе металлическая платина токсического действия не оказывает, однако, примеси, содержащиеся в платиновой черни (в первую очередь, теллур), ядовиты, и при попадании порошка Pt в желудочно-кишечный тракт возникают некрозы участков слизистой ЖКТ, зернистая дистрофия гепатоцитов, набухание

эпителия извитых канальцев почки, а также общая интоксикация. Смертельные отравления металлической платиной не отмечены.

Соли платины дают общую интоксикацию организма с гибелью подопытных

животных в период от трех часов до трех суток после введения препарата. Наиболее ядовиты (при энтеральном введении) PtCl_6 (для крыс $\text{LD}_{50}=0.8$ мАт/кг), $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ ($\text{LD}_{50}=0.4$ мАт/кг) и цис- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$. При ингаляционном отравлении гексахлороплатинатом аммония смертельные концентрации не были

достигнуты. Интоксикация сопровождается нарушением углеводного, белкового и холестерина обмена. У человека – тошнота, диарея, понижение

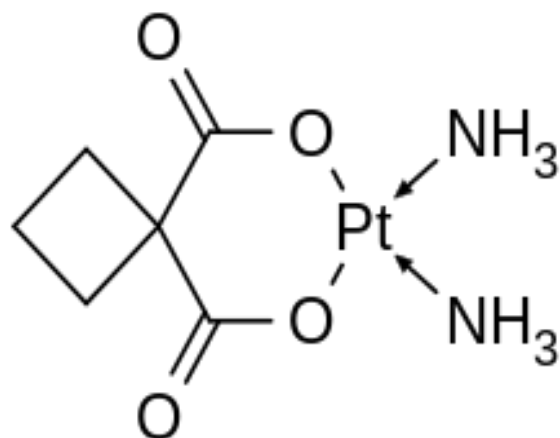
уровня гемоглобина в крови, разрушение почек. Гексахлороплатинат аммония способен впитываться в кожу, при этом платина обнаруживается во всех внутренних органах, крови и моче, накопление происходит в селезенке, надпочечниках, почках и половых органах, где Pt обнаруживается даже через тридцать дней после введения. Введенный беременным крысам гексахлороплатинат калия через некоторое время проникает во все ткани плода.

Комплексные соединения Pt при вдыхании в виде пыли или тумана ($5\text{--}70$ мг/м³) вызывают синюху, затруднение дыхания, кашель, при длительном воздействии бронхиальную астму. В ряде случаев отмечены аллергические реакции (покраснение и шелушение кожи, высыпания на открытых участках тела). Сходное действие оказывают платинохлористоводородная кислота и гексахлороплатинат аммония. У химиков при действии $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ развивается светобоязнь, насморк, при длительном воздействии – астма. Любопытно отметить, что по индивидуальной чувствительности к соединениям платины у разных людей наблюдаются существенные отличия, сцепленные с некоторыми генетически обусловленными признаками. Например, блондины, как правило более чувствительны (реакцию вызывает концентрация 10^{-8} М) к растворам солей, в то же время малочувствительные к платине люди не реагируют даже на

непосредственное нанесение на кожу раствора с концентрацией 10^{-2} М. К последствиям хронического отравления комплексами платины относится так называемый платиноз – совокупность вышеуказанных симптомов, носящая постоянный характер. У страдающих платинозом выявлен дисбаланс адренорецепторной регуляции. При длительной работе с платиной приобретенная аллергия возникает приблизительно в половине случаев.

Основной путь выведения платины из организма – почки и желудочно-кишечный тракт (при пероральном приеме). При однократном введении в желудок общая задержка в организме составляет 0.4%. Некоторые соединения (например, кофеин) способны усиливать токсическое действие соединений платины.

Все сказанное полностью относится и к описанным ниже препаратам. Более того, именно токсичность является лимитирующим фактором в терапии всеми платиносодержащими соединениями. Одним из основных направлений в исследованиях противоопухолевых препаратов сегодня является разработка нетоксичных аналогов цисплатина (который, кстати, при введении мышам помимо лекарственного эффекта вызывает все описанные симптомы вплоть до конвульсий и летального исхода). Некоторые соединения, при совместном с цисплатином введении, существенно снижают токсичность последнего, например, маннит в сочетании с большим потреблением воды вызывает обильный диурез и снижает токсическую нагрузку на почки. В этом направлении также ведутся работы. В целом, хотя "благородная" платина уже более века служит химикам-неорганикам, исследующим координационные соединения, ее ядовитый характер требует серьезного и осторожного к себе отношения.



Карбоплатин

Применение соединений платины в медицине

Существует множество платиносодержащих противоопухолевых препаратов, в числе которых карбоплатин (циклобутан-1,1-дикарбоксилато)диаминплатина(II)) и оксалиплатин ($C_8H_{12}N_2O_4Pt$). Начало семейству этих медикаментов положил цисплатин (цис-[$Pt(NH_3)_2Cl_2$]).

Цисплатин — первый неорганический и очень эффективный противоопухолевый препарат. Было испытано несколько тысяч подобных химических веществ, среди которых наиболее активным оказался препарат цис-диамминдихлорплатина, или цисплатин, который в настоящее время с успехом применяется в онкологической практике. Комплексное соединение платины

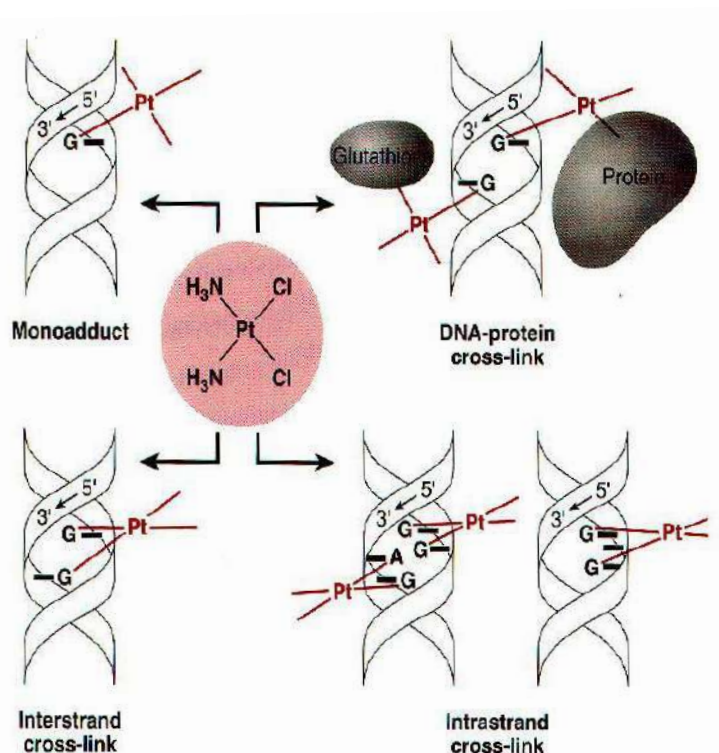
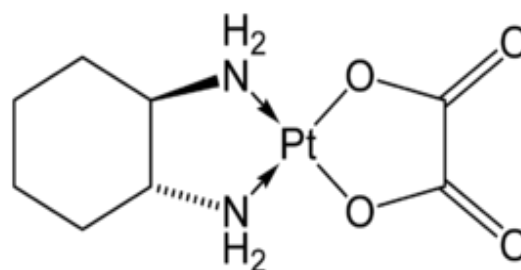


Рис. 12.2. «Платиновый аддукт»

состоит из центрального иона, или комплексообразователя, — двухвалентной платины, вокруг которого координируются монодентатные лиганды — 2 атома хлора и 2 молекулы аммиака в цис-положении, т.е. эти лиганды расположены в квадратно построенных комплексах по одну сторону комплексообразователя. Следует отметить, что геометрическая конфигурация комплексов платины играет важную роль не только в плане изменения их физико-химических свойств, но также и в их биологической активности. В частности, такое же по составу комплексное соединение платины, но имеющее транс-строение, не проявляет биологическую активность и более токсично. По физико-химическим свойствам цисплатин является нейтральным комплексом платины, что облегчает его транспорт через клеточные мембраны. Химическая подвижность замещаемых групп довольно высока, а это создает хорошие условия для связей с нуклеофильными центрами важных

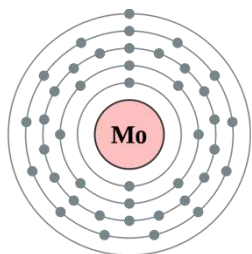
Оксалиплатин



биохимических субстратов в организме. Немаловажно также наличие в структуре препарата в качестве аминного лиганда весьма активной молекулы аммиака. Цисплатин — это оранжево-желтый мелкокристаллический порошок, растворимый в диметилформамиде и физиологических растворах в присутствии ионов хлора, без которых наступает гидролиз с образованием токсичных аквакомплексов.

Механизм действия подобен действию других алкилирующих препаратов и заключается в нарушении функций ДНК, вызванном химическим повреждением оснований ДНК. Химическое повреждение ДНК («платиновый аддукт») образуется путём образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями ДНК (преимущественно гуаниновыми), в результате чего в ДНК образуются внутри- и межнитевые сшивки. На клеточном уровне цисплатин вызывает нарушение репликации и транскрипции, что ведёт к задержке клеточного цикла и апоптозу.

Биохимия соединений молибдена



Mo [Kr]4d⁵5s¹

Mo⁶⁺ [Kr]4d⁰

Молибден -
микроэлемент.
Его соединения
-
популярные
цитостатики

Поступление в организм (сут): 0.1-0.5 мг

Источники: бобовые, печень, почки, хлебопродукты

Содержание в организме: 9 мг

Mo(VI) обычно связан с кислородом, образуя устойчивые изополимолибдаты: $\text{MoO}_4^{2-} \rightleftharpoons \text{Mo}_2\text{O}_7^{2-} \rightleftharpoons \text{Mo}_7\text{O}_{24}^{2-} \rightleftharpoons \text{Mo}_{12}\text{O}_{41}^{2-}$. По-видимому, с устойчивостью этих соединений также связан тот факт, что молибден имеет большое значение. Так известно, что молибденсодержащие ферменты участвуют в реакциях переноса оксогруппы, что обусловлено способностью молибдена образовывать прочные оксокомплексы, например, $[\text{Mo}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{O}_2]^{2-}$. Из-за отрицательных значений окислительно-восстановительного потенциала в биологических системах молибден существует в форме сложных по составу комплексов, в которых степень окисления молибдена +5 и +6.

В продуктах питания содержится:

Содержание элемента (мкг в 100г продукта)

Печень	Горох	Чечевица	Фасоль	Овсянка
				
110	84.2	77.5	39.4	38.7
Гречка	Пшеница	Индейка	Кукуруза	Рис
				
38.5	33	29	28.4	26.7
Фисташки	Морковь	Пшено	Малина	Ячневая крупа
				
25	20	19	15	13.8

Ввиду большого сродства к кислороду Mo(VI) лучше образует комплексы с кислородсодержащими лигандами, присоединяясь к карбоксильным и гидроксильным группам. Кроме того, он образует комплексы с галогенными, тиоцианатными и цианатными лигандами и лигандами, содержащими SH-группы. В организме взрослого человека обнаруживается около 9.3 мг молибдена, из них до 5 мг – в костях, до 2 мг – в печени, до 3 мг – в эндокринных железах.

Основным источником молибдена для человека являются растения (сверхконцентратор — шиповник 4.3 мг/100г). Суточная норма: 75-300 мкг. Токсическая доза: 5 мг. Летальная доза: 50 мг.

В реакциях молибден легко подвергается редокс-превращениям. Уникальная функция молибдена – способность катализировать реакции, в которых одновременно участвуют два электрона и два протона. Комплексы Mo(V) легко окисляются, в крови преобладает Mo(VI).

Молибден входит в побочную подгруппу шестой группы периодической системы. Небольшие изменения среды вызывают смену валентности. Для Mo(V) преобладают комплексы с координационным числом 5 и 6, а для Mo(VI) – 6.

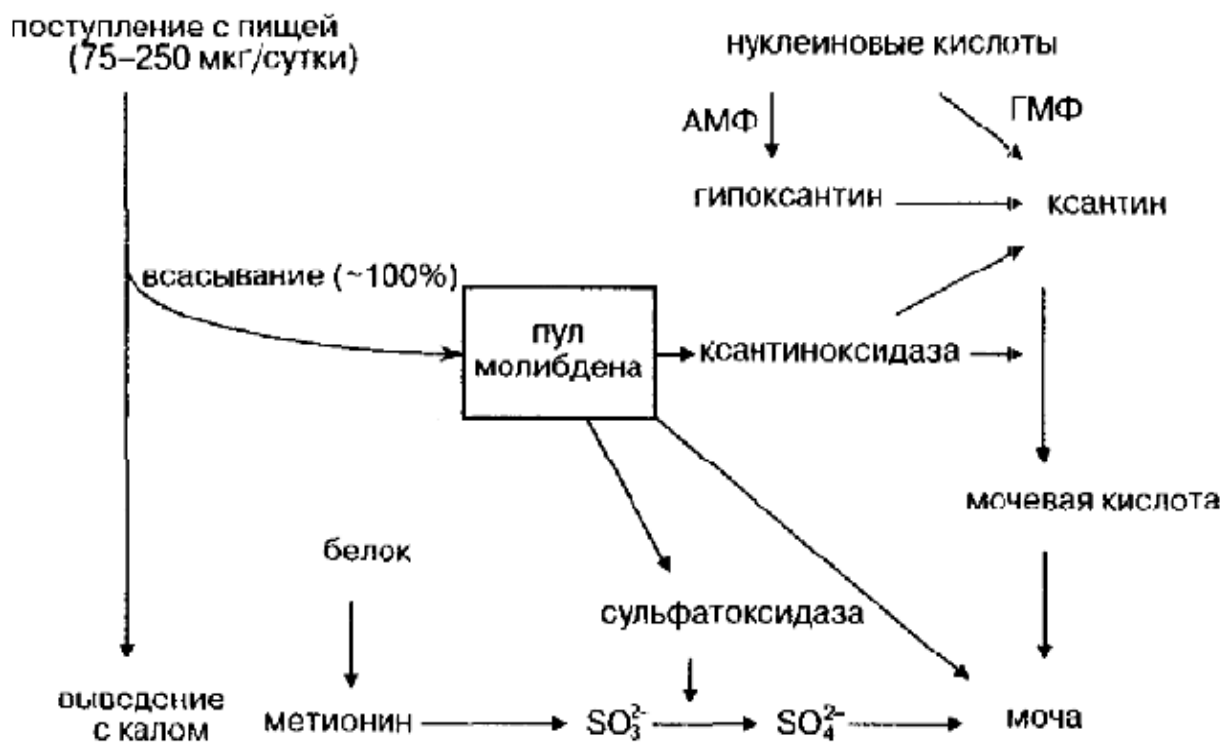


Рис. 12.3. Схема метаболизма молибдена в организме человека

Молибден входит в состав семи ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в организмах животных и растений. Эти ферменты участвуют в реакциях, связанных с переносом кислорода, обменом сложных белков.

Нитрогеназа — комплекс ферментов (мультифермент), осуществляющий процесс фиксации атмосферного азота. Широко распространён у бактерий и архей, в то время как все эукариоты его лишены. Комплекс состоит из двух ферментов: собственно нитрогеназы (называемой также Mo-Fe-белком или динитрогеназой) и дегидрогеназы (ди)нитрогеназы (Fe-белок). После разделения они теряют свои каталитические свойства.

Нитрогеназа блокируется молекулярным кислородом, поэтому азотфиксация, в основном, анаэробный процесс. Однако ряд аэробных бактерий выработал механизмы защиты нитрогеназы от блокирования.

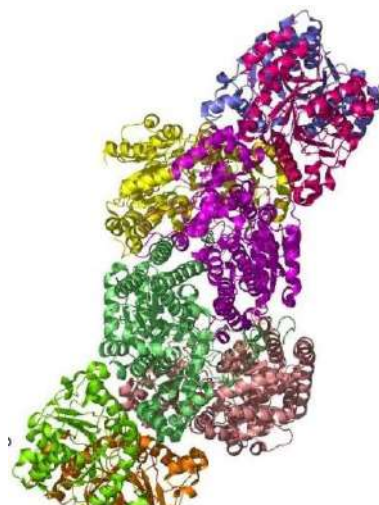
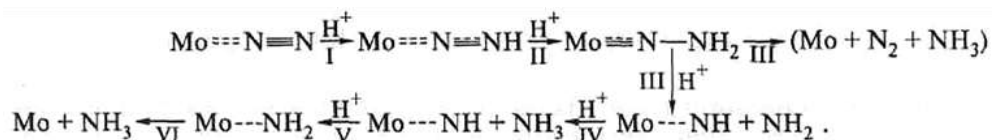
Для функционирования нитрогеназа нуждается в непрерывном притоке энергии (в форме АТФ) и электронов, что обеспечивается процессами дыхания и брожения, происходящими в микроорганизмах или в результате фотосинтеза.

АТФ специфически связывается с Fe-белком, образовавшийся комплекс переносит электроны от их донора – ферредоксина – к Mo-Fe-белку. Восстановленный Mo-Fe-белок связывает N_2 и восстанавливает его до NH_3 .

Вообще перенос электронов в нитрогеназе, особенно в Mo-Fe-белке, представляет собой очень сложный процесс. В приеме и передаче участвует ряд металлических кластеров, обладающих различными окислительными свойствами. Стационарное распределение электронов по всей системе будет определяться их редокс-потенциалами, которые изменяются в зависимости от температуры и pH среды, при связывании различных субстратов и ингибиторов, что приводит к перераспределению электронов.

При взаимодействии металла с азотом имеет место ослабляющее влияние иона металла на связь азот-азот. Получается так, что связь водород-азот образуется за счет связи металл-азот. При этом возрастает поляризация молекулы азота и, следовательно, ее восприимчивость к электрофильной атаке.

Реакция, катализируемая мультиферментом:



Нитрогеназа

Нитрогеназа обладает низкой субстратной специфичностью и вместо азота может восстанавливать другие соединения с тройной связью: ацетилен (на этом её свойстве основан метод определения активности азотфиксации), цианиды и азиды (также параллельно с образованием водорода):

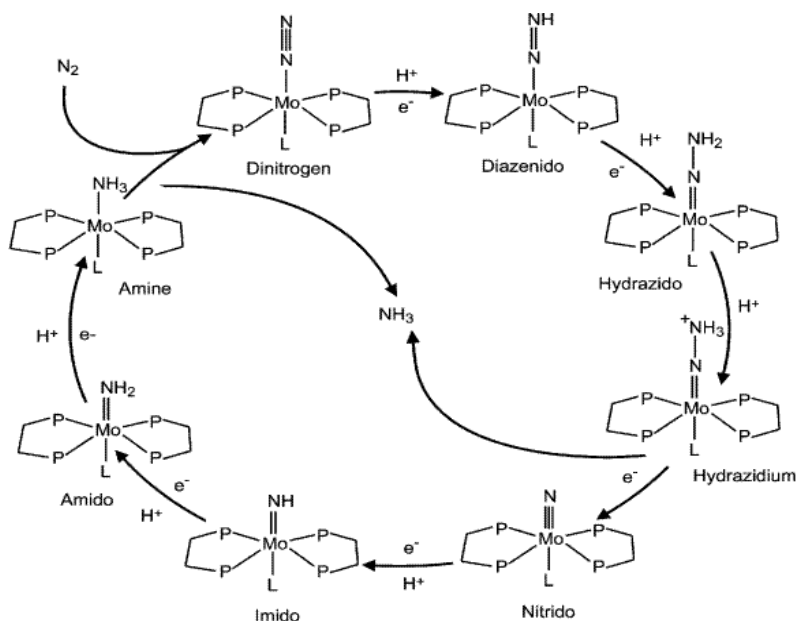
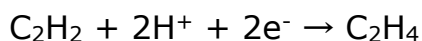


Рис. 12.4. Восстановление молекулярного азота нитрогеназой

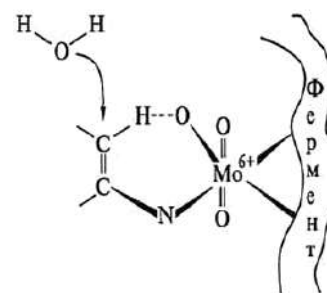
Донором электрона в реакции служит восстановленный ферредоксин или флаводоксин. Электрон с затратой энергии АТФ переносится Fe-белком с донора на Mo-Fe-белок, который, в свою очередь, трижды отдаёт пару электронов двум атомам азота, восстанавливая связаную в активном центре молекулу N_2 до двух NH_3 через следующие стадии:

азот → диамин → гидразин → аммиак.

Согласно другой версии постадийный процесс энергетически не выгоден и в активном центре происходит передача сразу всех шести электронов.

Нитратредуктаза — это молибденсодержащий фермент, который восстанавливает нитраты NO_3^- до нитритов NO_2^- . Нитратредуктаза грибов, зеленых водорослей и высших растений восстанавливает ион нитрата с помощью восстановленных пиридиннуклеотидов.

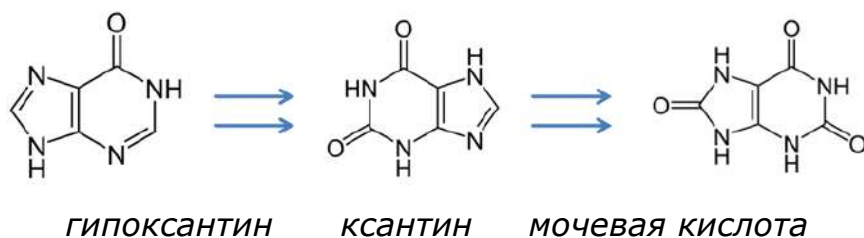
Встречается еще нитритредуктаза, которая катализирует шестиэлектронное превращение нитрита с образованием аммиака. Последовательность реакций обратна той, что имеет место при нитрификации.



Нитратредуктаза, активный центр

Ксантиноксидаза (молибден-содержащая оксидоредуктаза). Представляет собой флавопротеин: белок связан с ФАД и ионом металла (Mo) в соотношении 1:2:2. Также содержит 2 различных кластера Fe_2S_2 . Ускоряет азотистый обмен, в частности пуриновых оснований → пуриноксидаза.

Фермент катализирует окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту:



Альдегидоксидаза - катализирует окисление кислородом альдегидов, а также пиримидинов. Близка с ксантиноксидазой, т.к. та является пуриноксидазой. Находится в основном в печени. Ее действие можно наблюдать на рис. 12.5.

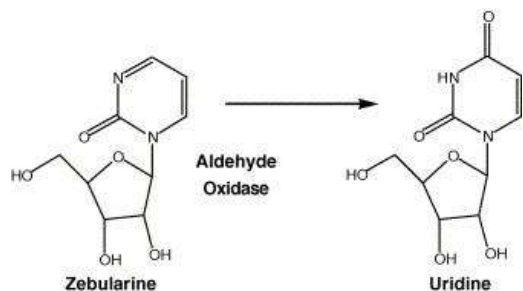


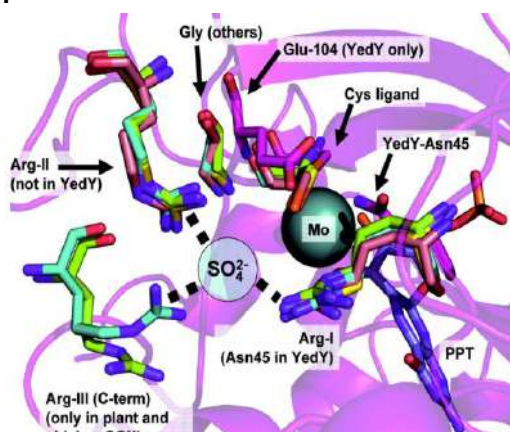
Рис. 12.5. Действие альдегидоксидазы на зебуларин

Сульфитоксидаза - это фермент в митохондриях всех эукариот. Он окисляет сульфит в сульфат и через цитохром-b передает электроны в цепь переноса электронов, что позволяет накапливаться АТФ при окислительном фосфорилировании.

Дефицит молибдена приводит к некоторым порокам мозга, к невозможности ориентироваться в пространстве, к умственной отсталости, куриной слепоте, нарушению чувствительности, а также к патологии хрусталика глаза.

Кроме того, из-за дефицита этого микроэлемента в почках образуются камни, клетки отравляются продуктами метаболизма, нарушается состав крови. На дефицит молибдена указывают следующие симптомы: быстрая нервная возбудимость, чрезмерная утомляемость, плохой сон, частые тошнота и рвота, одышка и кома.

Дефицит молибдена приводит к нарушениям обмена белков, в результате чего иммунитет снижается, уменьшается вес, обвисают и дрябнут кожа и мышцы, появляются отеки.



Сульфитоксидаза

Внешне дефицит этого микроэлемента проявляется следующим образом: выпадают волосы, портятся кожа и ногти – возникают грибковые болезни и дерматиты.

Дефицит молибдена купируется включением в рацион питания большого количества листовых овощей зеленого цвета и бобовых культур, также могут быть назначены молибденсодержащие препараты.

Избыток молибдена может появиться в результате интоксикации на производстве, употребления препаратов с молибденом в больших дозах или из-за чрезмерного содержания данного микроэлемента в питьевой воде.

Избыток молибдена ведет также к снижению веса, к раздражению слизистых оболочек, к молибденовой подагре, так как возникает избыток мочевой кислоты, с которой не справляются почки. Избыток молибдена влечет нарушение выделения пигментов, расстройство пищеварения, неправильное функционирование почек. Кроме того, поражается легочная ткань, нарушается репродуктивная функция.

Избыток в организме соединений свинца и вольфрама провоцирует дефицит молибдена. Дефицит меди и железа, напротив, ведет к избытку микроэлемента.

При избытке молибдена рекомендуют принимать препараты, содержащие серу и медь. Кроме того, нужно разнообразить питание продуктами, в состав которых входят именно эти элементы, и исключить продукты с содержанием молибдена.

Важная роль отводится молибдену в процессе мягкой фиксации азота воздуха и превращения его в аммиак и другие азотсодержащие продукты. Именно поэтому молибден является важным микроэлементом для растений, влияющим на урожай многих сельскохозяйственных культур.

Интересный факт

Название происходит от греческого слова *μολύβδος*, которое в переводе означает «свинец». Оно дано из-за внешнего сходства молибденита (MoS_2), минерала, из которого впервые удалось выделить оксид молибдена, со свинцовым блеском (PbS). Вплоть до XVIII в. молибденит ученые не отличали от графита и свинцового блеска, эти минералы носили общее название «молибден».

Применение соединений молибдена в медицине

Молибден как таковой не применяется в качестве лекарственного средства. Тем не менее, существует ряд витаминов (ВМК «Компливит» и «Компливит Триместрум»), призванных скомпенсировать возможный дефицит молибдена в организме. В связи с крайней редкостью дефицита молибдена, он, как правило, входит в состав витаминных комплексов.

Кроме того, молибден-99 - основной изотоп, который применяется в медицине для изготовления радиофармпрепаратов для лечения онкологических заболеваний либо проведения диагностических процедур.

Глоссарий

- 1. ДМСО** – красные кровяные тела – клетки крови. Они насыщаются кислородом в лёгких или жабрах и затем разносят его по телу животного. химическое вещество с формулой — $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. Бесцветная жидкость без запаха со специфическим сладковатым вкусом (недостаточно чистый продукт имеет характерный запах диметилсульфида). Важный биполярный апротонный растворитель. Находит широкое применение в различных областях химии, а также в качестве лекарственного средства.

Список литературы

1. Lagowski, J. J., ed. (2004). Chemistry Foundations and Applications. 3. Thomson Gale. pp. 267–268. ISBN 0-02-865724-1.
2. Hammond, C. R. (2004). "The Elements". Handbook of Chemistry and Physics (81st ed.). CRC press. ISBN 0-8493-0485-7.
3. Lide, David R., ed. (1994). "Molybdenum". CRC Handbook of Chemistry and Physics. 4. Chemical Rubber Publishing Company. p. 18. ISBN 0-8493-0474-1.
4. L. Pauling, The Chemical Bond, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1967.
5. Powers, D. C.; Ritter, T. (2011). "Palladium(III) in Synthesis and Catalysis" (PDF). Top. Organomet. Chem. Topics in Organometallic Chemistry. 35: 129–156. doi:10.1007/978-3-642-17429-2_6. ISBN 978-3-642-17428-5. Archived from the original (PDF) on 12 June 2013.
6. Chen, W. (2002). "Synthesis and Structure of Formally Hexavalent Palladium Complexes". Science. 295 (5553): 308. Bibcode:2002Sci...295..308C. doi:10.1126/science.1067027. PMID 11786638.
7. Crabtree, R. H. (2002). "Chemistry: A New Oxidation State for Pd?". Science. 295 (5553): 288. doi:10.1126/science.1067921.
8. Kauffman, George B.; Thurner, Joseph J.; Zlatko, David A. (1967). "Ammonium Hexachloroplatinate(IV)". Inorganic Syntheses. Inorganic Syntheses. 9: 182–185. doi:10.1002/9780470132401.ch51. ISBN 978-0-470-13240-1.
9. Schmidt, Max (1968). "VI. Nebengruppe". Anorganische Chemie II. Wissenschaftsverlag. pp. 119–127.
10. «Химическая энциклопедия», т.3, М.: Советская энциклопедия, 1992, стр. 568
11. Chen, W. (2002). "Synthesis and Structure of Formally Hexavalent Palladium Complexes". Science. 295 (5553): 308. Bibcode:2002Sci...295..308C. doi:10.1126/science.1067027. PMID 11786638.

- 12.** Crabtree, R. H. (2002). "Chemistry: A New Oxidation State for Pd?". *Science*. 295 (5553): 288. doi:10.1126/science.1067921.
- 13.** Фомина, Н.Ю. Биохимическое действие соединений палладия на белково-нуклеиновый обмен эукариотических и прокариотических клеток *in vivo* и *in vitro*./ Н.Ю. Фомина. - Краснодар: Саратовский государственный медицинский университет, 2004.
- 14.** Морозова. Л.В. Химические элементы в организме человека: справочные материалы/ Л.В. Морозова. - Архангельск: Поморский государственный университет им. Ломоносова, 2001. - 26 с.

Глава 13. Бионеорганическая химия элементов VIIIB группы периодической системы 4 периода (Fe, Ni, Co, платиновые металлы)

Общие физико-химические свойства элементов VIIIB подгруппы 4 периода

Элементы VIII В-группы

К VIIIB группе периодической системы относят девять элементов: железо, кобальт, никель, рутений, родий, палладий, осмий, иридий и платина. Изучение поведения и биохимической роли этих элементов в биологических системах удобнее проводить по семействам, так как железо, кобальт и никель относятся к биологически активным элементам, в то время как платиновые металлы какой-либо заметной роли в жизнедеятельности организмов не играют.

Элементы семейства железа

Основные сведения об элементах семейства железа приведены в табл.13.1: в атомах этих элементов изменение числа электронов происходит в результате заполнения внутреннего d-подуровня, кроме того, их атомные радиусы имеют близкие значения. Все это приводит к тому, что свойства простых веществ в данном семействе различаются незначительно.

Таблица 13.1. Некоторые атомные и физические свойства Fe, Co, Ni

Характеристика	Железо	Кобальт	Никель
Электронная конфигурация в основном состоянии	[Ar]4s ² 3d ⁶	[Ar]4s ² 3d ⁷	[Ar]4s ² 3d ⁸
Металлический радиус атома, нм	0.1241	0.1253	0.1246
Условный радиус иона, нм: Э ²⁺ Э ³⁺	0.082 0.067	0.082 0.064	0.078 0.062
Энергия ионизации, кДж/моль	759.3	760	736.7
Сродство к электрону, кДж/моль	15.7	63.8	156
Относительная электроотрицательность по Полингу	1.83	1.88	1.91
.....	-0.440 0.771	-0.277 1.92	-0.257 > 1.8
Среднее содержание элементов, % (по массе), в:			
• земной коре	5.1	4·10 ⁻³	8·10 ⁻³
• почвах	3.8	1·10 ⁻³	5·10 ⁻³
• Мировом океане	5·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁷	3·10 ⁻⁷
• растениях	0.02	2·10 ⁻⁵	5·10 ⁻⁷
• животных организмах	0.01	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁵	1·10 ⁻⁶
• организме человека,	0.006	2·10 ⁻⁵	1.4·10 ⁻⁶

Продолжение **табл. 13.1.**

в том числе в <ul style="list-style-type: none"> мышечной ткани костной ткани крови, мг/л 	0.018 (0.03-3.8)·10 ⁻² 447	(2.8-65)·10 ⁻⁶ (1-4)·10 ⁻⁶ (0.2-40)·10 ⁻³	(1-2)·10 ⁻⁴ < 7·10 ⁻⁵ (0.01-0.05)·10 ⁻³
Общая масса в организме человека*, г	4.5	14·10 ⁻³	0.01
Суточное потребление*, мг	6-40	0.005-1.8	0.3-0.6

* – в расчете на человека массой 70 кг.

В последовательности элементов железо, кобальт, никель электроотрицательность несколько увеличивается, что происходит, в основном, за счет увеличения сродства атомов к электрону. Металлическая активность в семействе уменьшается, хотя железо, кобальт и никель имеют отрицательные значения стандартных электродных потенциалов. Общей тенденцией не только в семействе железа, но и в семействе платиновых металлов является снижение слева направо значений максимальной и наиболее устойчивой степени окисления:

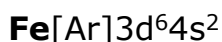
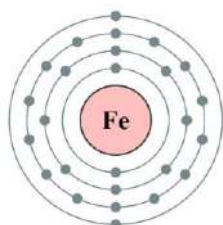
Степени окисления	Железо	Кобальт	Никель
Максимальная	+6	+5	+4
Наиболее устойчивая	+3	+2	+2

Таким образом, в данном семействе при переходе от железа к никелю восстановительные свойства соединений Э²⁺ уменьшаются (Ni²⁺ окисляется с трудом даже в форме комплексов), а окислительные свойства соединений в степени окисления Э³⁺ и в более высоких степенях окисления усиливаются.

Соединения элементов семейства железа в низких степенях окисления (+2 и +3) преимущественно основные, причем основность увеличивается в семействе элементов слева направо.

Для железа, кобальта и никеля многочисленны и разнообразны как простые, так и комплексные соединения.

Биохимия соединений железа



Железо входит в состав железосерных белков, ферритина, комплексов с протопорфирином, выполняющих функции простетических групп гемоглобина, миоглобина, цитохромов и некоторых ферментов.

Поступление в организм (сут): $6 \div 40$ мг

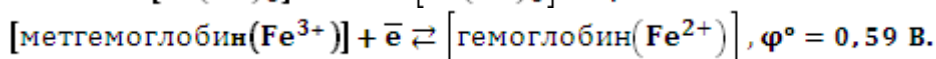
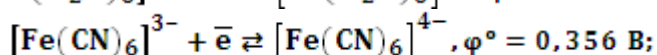
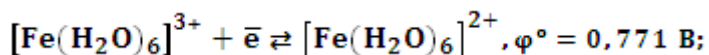
Источники: крупа, печень, мясо

Содержание в организме: 4,5 г

Атом железа в основном состоянии имеет электронную конфигурацию $[\text{Ar}]4s^23d^6$, электронные конфигурации ионов железа(II) и железа(III) – $[\text{Ar}]4s^03d^6$ и $[\text{Ar}]4s^03d^5$, соответственно.

В соединениях, кроме степеней окисления +2 и +3, железо может иметь и степень окисления +6 (в ферратах, например K_2FeO_4).

В биологических системах железо находится, в основном, в составе комплексов, в которых ион железа координируется N-, O- и S-содержащими лигандами. Типичные координационные числа как для железа(II), так и для железа(III), как правило, равны 4 и 6 (тетраэдрические и октаэдрические комплексы). Комплексообразование сильно влияет на окислительно-восстановительные свойства, снижая или повышая окислительно-восстановительный потенциал различных форм железа, например:



Как и для меди, для железа наблюдается стабилизация низшей степени окисления «мягкими» лигандами (RS^- , RSH^- , H^- и др.), что приводит к повышению редокс-потенциалов, и стабилизация высшей степени окисления «жесткими» лигандами (OH^- , RCOO^- , H_2O , NH_2^- и др.), что приводит, соответственно, к снижению редокс-потенциалов.

По содержанию в животных и растительных организмах и биологическим функциям железо может быть отнесено к биометаллам и макроэлементам. Оно является основным структурным компонентом хромопротеинов – гемоглобина крови, миоглобина мышц, цитохромов, гемсодержащих ферментов (каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы) – главных катализаторов окислительно-восстановительных процессов.

Содержание железа в растениях в среднем в два раза выше, чем в животных организмах, причем многие из них (бессмертник итальянский, марена, синюха, сушеница топяная и др.) накапливают этот элемент в значительных количествах.

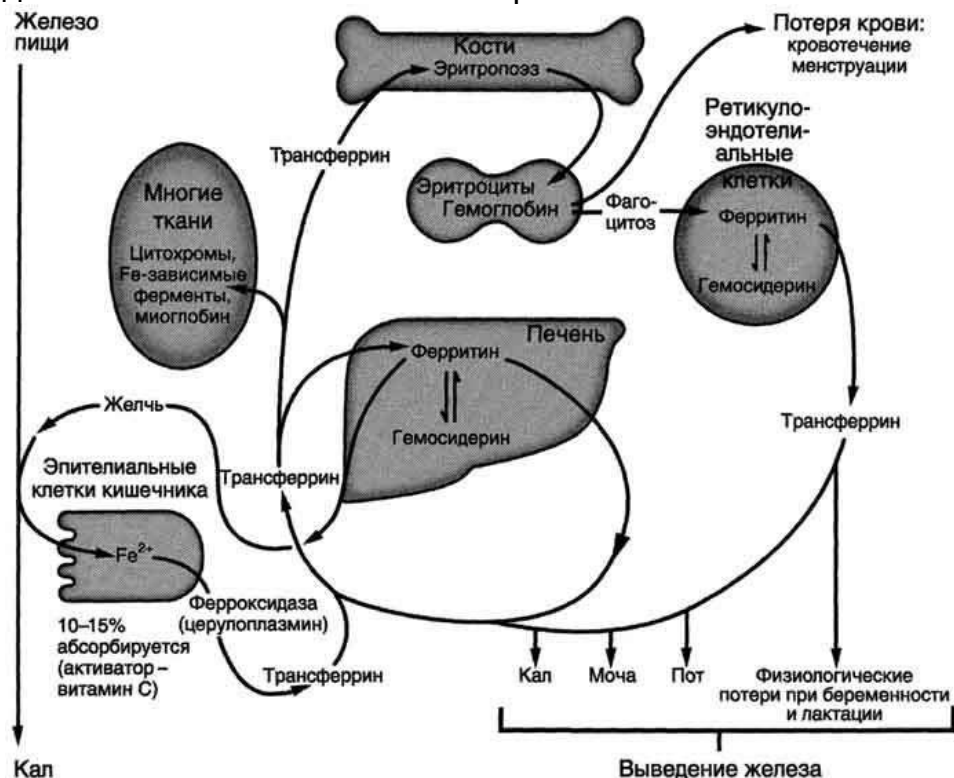
Хотя содержание железа в земной коре велико, для всех форм жизни существует проблема ассимиляции его в количествах, достаточных для нормальной жизнедеятельности. У людей и высших животных дефицит железа проявляется в анемиях, у растений – в хлорозе (желтизна листьев).

Железо поступает в организм человека, в основном, с растительной пищей и мясом, а также с питьевой водой. Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником железа (содержание железа в 100 г продукта):

<p>Фисташки</p>  <p>60 мкг</p>	<p>Печень</p>  <p>20,2 мкг (свиная), 7 мкг (говяжья), 3 мкг (куриная)</p>	<p>Шпинат</p>  <p>13,51 мкг</p>	<p>Чечевица</p>  <p>11,8 мкг</p>	<p>Горох</p>  <p>6,8-9,4 мкг</p>
<p>Гречневая крупа</p>  <p>8,3 мкг</p>	<p>Голубь☺</p>  <p>7,5 мкг</p>	<p>Ячневая крупа</p>  <p>7,4 мкг</p>	<p>Овсяная крупа</p>  <p>5,5 мкг</p>	<p>Пшеница</p>  <p>5,4 мкг</p>
<p>Арахис</p>  <p>5 мкг</p>	<p>Кизил</p>  <p>4,1 мкг</p>	<p>Кешью</p>  <p>3,8 мкг</p>	<p>Кукуруза</p>  <p>3,7 мкг</p>	<p>Кедровые орехи</p>  <p>3 мкг</p>

Среди всех элементов железо занимает совершенно особое место, так как на него не распространяется действие секреторной системы. Уровень его регулируется исключительно поглощением, а не выделением. Хотя не следует пренебрегать его потерями организмом женским и при сильных кровотечениях.

Ниже приведена схема обмена железа в организме человека:



В организме действует три уникальных механизма сохранения баланса железа:

- регенерация железа из клеток, подвергающихся необратимому катаболизму;
- наличие металлопротеина – ферритина, депонирующего железо;
- гормонально-ферментативная система регулирования абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обеспечивающая ее повышение при дефиците железа организме и снижение – при его избытке.

Тем не менее, железодефицитная анемия является самым распространенным элементодефицитным заболеванием, которое в Мире наблюдается примерно у 500 млн. человек. Из ЖКТ в кровь абсорбируется лишь незначительная часть поступающего железа, поэтому для обеспечения ежедневно необходимой дозы в 1 мг, а для женщин в период беременности – до 7-8 мг, требуется поступление в пищеварительную систему от 6 до 30 мг железа в сутки.

В зависимости от диеты питания доля абсорбирующегося железа изменяется в значительных пределах, так как в пище оно присутствует в двух формах – гемовой и негемовой, различающихся по механизму абсорбции. Железо в составе гемовых соединений всасывается через слизистую кишечника легко, без нарушения связи железа с порфирином. Неорганические формы железа и железо в комплексах с белком предварительно должны быть восстановлены до степени окисления +2.

Кроме того, абсорбцию железа снижает щелочная среда кишечника и повышенное содержание в пище фосфатов, фитатов (солей насыщенной

дигидрофосфатными остатками фитиновой кислоты), длинноцепочечных жирных кислот, конкурирующих ионов Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+} , Cr^{3+} . Напротив, аминокислоты, цитраты, аскорбаты, фруктоза, низкомолекулярные жирные кислоты, выступая в роли эффективных хелатных лигандов, усиливают абсорбцию.

Железо присутствует во всех клетках организма, играя ключевую роль во многих биохимических реакциях. Большая часть его (до 70%) сосредоточена в гемоглобине крови, 15% – в печени, селезенке, костном мозге и почках. Остальное железо участвует в синтезе белка и окислительно-восстановительных реакциях в плазме крови. Значительная часть железа постоянно перераспределяется в организме, включаясь в различные циклы; наибольшее значение из них имеет цикл:

плазма → красный костный мозг → эритроциты → стареющие эритроциты → плазма.

Из 4-5 г железа, присутствующего в организме взрослого мужчины, в норме только 1 мг участвует в обмене с внешней средой. Увеличение содержания железа приводит к накоплению его в разных органах и тканях в форме ферритина и гемосидерина, в первую очередь в печени, селезенке и костном мозге. Ферритин – металлопротеин, выполняющий функции депо железа, которое входит в состав простетической группы белка, представленной неорганическим соединением – $(\text{FeOOH})_8(\text{FeO} \cdot \text{OPO}_3\text{H}_2)$. Гемосидерин – тёмно-жёлтый пигмент, состоящий из оксида железа. Гемосидерин образуется при распаде гемоглобина и последующей денатурации и депротеинизации белка ферритина, отвечающего за хранение железа в организме. Аккумуляция гемосидерина в тканях и органах тела происходит при различных заболеваниях.

Рассмотрим строение, свойства и биохимическую роль основных железосодержащих соединений.

Строение, свойства и биохимическая роль основных железосодержащих соединений

Железосодержащие гемопротеины

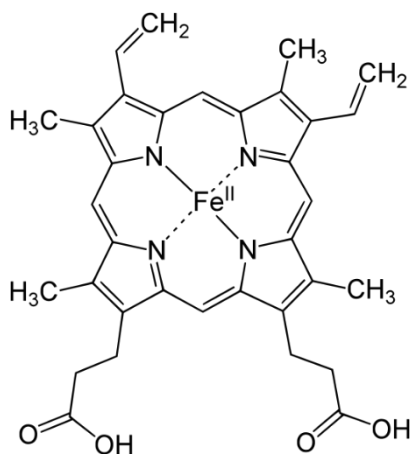
Представители этого класса белков ответственны за транспорт и хранение кислорода (гемоглобин и миоглобин), перенос электронов (цитохромы), каталитические процессы окисления субстратов кислородом и пероксидом водорода (оксидазы и пероксидазы), каталитические процессы разложения оксида водорода (каталазы).

Гемоглобин

Гемоглобин – красный пигмент эритроцитов крови – это одно из наиболее важных в организмах высших животных внутрикомплексное соединение железа, относящееся к сложным белкам группы хромопротеинов. Он переносит кислород от легких и других органов дыхания к тканям. Содержание гемоглобина в крови у мужчин в среднем составляет 130-160 г/л, у женщин – 120-140 г/л.

Гемоглобины разных позвоночных животных имеют близкие молекулярные массы, differing химическим составом (аминокислотный состав и последовательность аминокислотных остатков в цепи) и надструктурой белка. Простетическая группа – одна и та же – гем. Гем – внутримолекулярный комплекс иона железа и порфирина. В природных металлопорфинах все атомы углерода пиррольных колец являются полностью замещенными.

В основе структуры порфиринов лежит порфин – макроцикл, образованный четырьмя пиррольными кольцами, связанными между собой метиновыми мостиками. В зависимости от структуры заместителей в кольцах пирролов различают несколько типов порфиринов: протопорфирины, этиопорфирины, мезо-порфирины и копропорфирины. Протопорфирины – предшественники всех других типов порфиринов. Гемы разных белков могут содержать разные типы порфиринов (см. раздел 6). В гемоглобине находится протопорфирин IX, который имеет 4 метальных, 2 винильных радикала и 2 остатка пропионовой кислоты. Молекула порфирина является



Гем ($Fe(II)$ протопорфирин)

псевдоплоской, два пиррольных кольца незначительно отклонены вверх, а два других – вниз, в результате чего атомы азота несколько выступают из плоскости. Расстояние от атомов азота до центра макроцикла равно 0.204 нм. Молекула не является совершенно жесткой, наличие крупных заместителей может приводить к искажению ее структуры. Железо находится в восстановленном состоянии (Fe^{+2}) и связано двумя ковалентными и двумя координационными связями с атомами азота пиррольных колец. Пятое координационное место железа занято атомом азота имидазольной группы гистидина – аминокислотного остатка глобина. Протопорфирин

железа(II) помещен внутрь белковой глобулы в белковый гидрофобный карман с низкой диэлектрической постоянной, что препятствует окислению железа, стабилизируя его в степени окисления +2. Шестой связью атом железа в гемоглобине связан с лабильным лигандом – молекулой воды. Пятая и шестая связи почти перпендикулярны порфириновому кольцу. Таким образом, комплекс представляет собой искаженный октаэдр.

Необходимо отметить, что, кроме координации ионом железа(II) имидазольной группы гистидина, комплекс гем-белок стабилизируется за счет

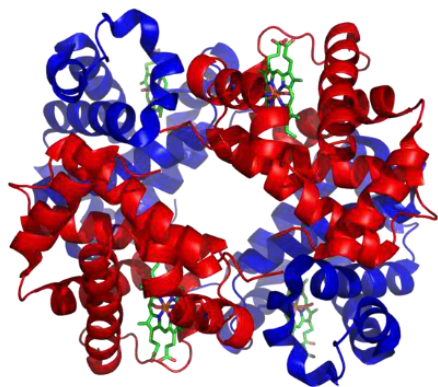
ван-дер-ваальсовых взаимодействий: каждая гемовая группа за счет их связана примерно с 60 атомами белковой части молекулы, а также за счет взаимодействия карбоксильных групп заместителей в кольце с основными группами белка. Кроме того, наличие в качестве заместителей винильных групп, обращенных внутрь гидрофобной части молекулы, обеспечивает их взаимодействие с ароматическими аминокислотными остатками. Белковая часть гемоглобина не только обеспечивает наличие необходимого пятикоординационного состояния железа в дезоксиформе, но и влияет на поведение гемовой группы, организуя гидрофобный центр связывания для стабилизации комплекса $\text{Fe}^{2+}(\text{O}_2)$ (эффект белковой защиты). При этом, имидазольный лиганд за счет своих π -акцепторных и сильных σ -донорных свойств влияет на распределение электронов в гем-кислородном аддукте¹.

По-видимому, наличие этого положительного заряда, наряду с увеличением устойчивости иона железа(II) в гидрофобной среде с низкой диэлектрической постоянной, препятствует окислению железа, стабилизируя его в степени окисления +2. Шестой связью ион железа в гемоглобине связан с лабильным лигандом – молекулой воды. Пятая и шестая связи перпендикулярны порфириновому кольцу. Таким образом, комплекс представляет собой искаженный октаэдр.

Необходимо отметить, что, кроме координации ионом железа(II) имидазольной группы гистидина, комплекс гем-белок стабилизируется за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий: каждая гемовая группа за счет их связана примерно с 60 атомами белковой части молекулы, а также за счет взаимодействия карбоксильных групп заместителей в кольце с основными группами белка. Кроме того, наличие в качестве заместителей винильных групп, обращенных внутрь гидрофобной части молекулы, обеспечивает их взаимодействие с ароматическими аминокислотными остатками. Белковая часть гемоглобина не только обеспечивает наличие необходимого пятикоординационного состояния железа в дезоксиформе, но и влияет на поведение гемовой группы, организуя гидрофобный центр связывания для стабилизации комплекса $\text{Fe}^{2+}(\text{O}_2)$ (эффект белковой защиты). При этом,

имидазольный лиганд за счет своих π -акцепторных и сильных σ -донорных свойств влияет на распределение электронов в гем-кислородном аддукте.

Молекула гемоглобина состоит из четырех полипептидных цепей: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , содержащих по одному гему. α -Цепи содержат по 141 аминокислотному остатку, β -цепи – по 146 остатков. Таким образом, белковая часть гемоглобина в целом состоит из 574 остатков аминокислот. α -Полипептидная цепь заканчивается комбинацией Вал-Лей, а β -цепь – комбинацией Вал--Гис-Лей. Благодаря строго упорядоченной

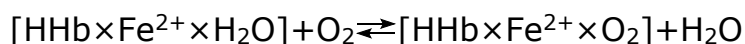


Гемоглобин

четвертичной структуре макромолекула гемоглобина имеет почти правильную

шарообразную форму с диаметром 5.5 нм. Каждая из α -цепей довольно прочно связана с обеими β -цепями с помощью универсальных и специфических взаимодействий между радикалами аминокислотных остатков, в то же время взаимодействия α - α - и β - β -цепи незначительны. Гемы находятся в углублениях на внешней стороне глобул.

В каждом из фрагментов молекула воды может замещаться на молекулу кислорода с образованием оксигемоглобина:



Связывание молекулярного кислорода гемоглобином есть не что иное, как процесс аксиальной координации молекулы кислорода на координационно ненасыщенном ионе железа(II) в составе гема. Кристаллическое поле N-донорных атомов порфирина и аксиальных лигандов (имидазол гистидина и молекула кислорода) переводит $t_{2g}^4 e_g^2$ конфигурацию иона железа(II) в $t_{2g}^6 e_g^0$ -конфигурацию. На вакантные e_g -орбитали переходят σ -электронные пары имидазола кислорода. Молекула кислорода, являясь π -акцептором, связывается дополнительно с ионом железа(II) за счет обратной дативной π -связи, при этом координированный ион железа(II) поставляет t_{2g} -электронную пару на вакантную π_z -разрыхляющую орбиталь молекулы кислорода. Образованию π -связи благоприятствует высокая электронодонорная способность п-системы макрокольца, а также имидазола. Все это создает необходимые условия для прочного связывания такого слабого σ -донора, как кислород, в то время как более сильные электронодоноры, например вода, связаны с гемом очень слабо. Использование в геме именно ионов железа(II), а не каких-либо других, основано на таких уникальных свойствах железа(II), как:

- участие в координации незамкнутых d-орбиталей иона металла;
- координационная ненасыщенность иона.

Кроме иона железа(II) одновременно обоими указанными свойствами обладает лишь ион кобальта(III).

Присоединение кислорода к субъединицам гемоглобина носит кооперативный характер.

Кооперативный эффект при взаимодействии кислорода с гемоглобином, способствующий быстрому насыщению, имеет структурную природу и объясняется на основании данных конформационного анализа. В геме гемоглобина вследствие стерического отталкивания между проксимальным остатком гистидина и атомами азота пиррольных колец порфиринового цикла аксиальный лиганд (имидазол гистидина) вытягивает ион железа(II) на 0.075 нм из плоскости порфиринового макроцикла. При взаимодействии с молекулой

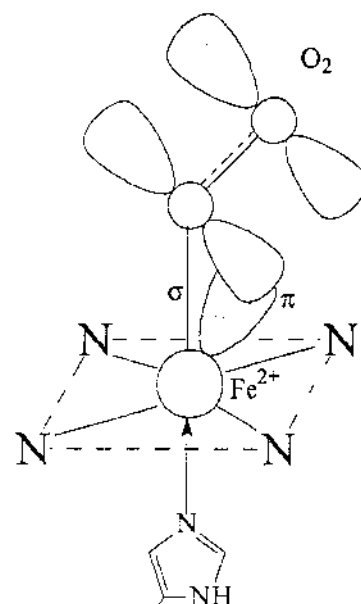
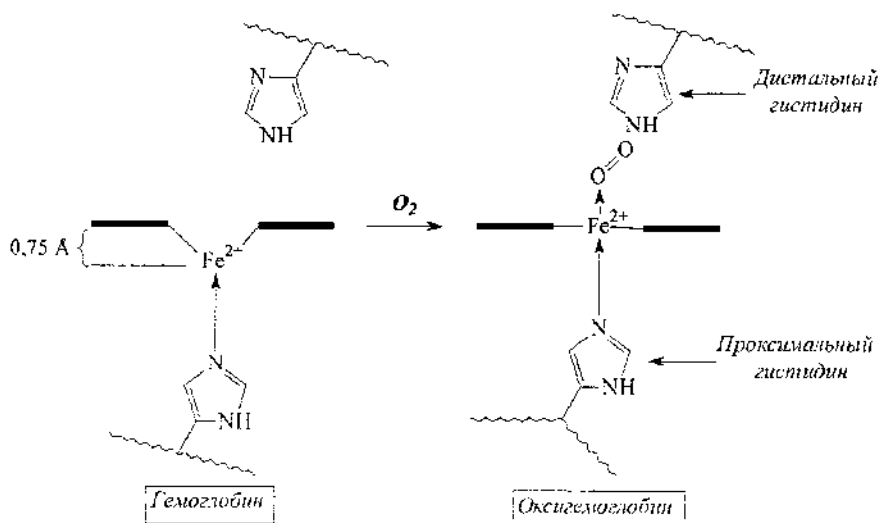


Рисунок 13.1.
Схема
координация
кислорода на геме.

кислорода ион железа(II) возвращается в плоскость порфирина, при этом высокоспиновое диамагнитное пирамидальное состояние координационного узла гема переходит в искаженное октаэдрическое состояние. Одновременно с ионом железа(II) перемещается и остаток проксимального гистидина, что, в свою очередь, вызывает конформационные изменения в белковой части данной субъединицы, а следовательно, через межглобулярные взаимодействия и в полипептидных частях других субъединиц. В результате этого их гемы выходят наружу глобул, при этом сродство к кислороду увеличивается:



Отношение констант последовательного связывания кислорода гемоглобином оценивается как 1:4:24:9. Конформационные изменения в цепях субъединиц приводят к изменениям пространственной организации гемоглобина при оксигенации. Четвертичная структура гемоглобина обозначается как напряженная форма (Т-форма), а оксигемоглобина – как расслабленная (R-форма). Эти термины используются для описания аллостерических белков, причем Т-форма всегда имеет меньшее сродство к субстрату.

Как уже отмечалось, оксигемоглобин выполняет транспортную функцию, доставляя кислород в капилляры различных тканей, где комплекс гемоглобин-кислород диссоциирует (также последовательно), причем, чем меньше остается связанного кислорода, тем легче происходит диссоциация. Поэтому связывающая способность гемоглобина используется полностью, и при низких концентрациях освобождается весь кислород. Кислород через плазму и стенки капилляров диффундирует в ткани. Часть соединяется с миоглобином для поддержания необходимого парциального давления кислорода в тканях, основное же его количество вступает в процессы катаболизма, превращаясь в итоге в воду и углекислый газ.

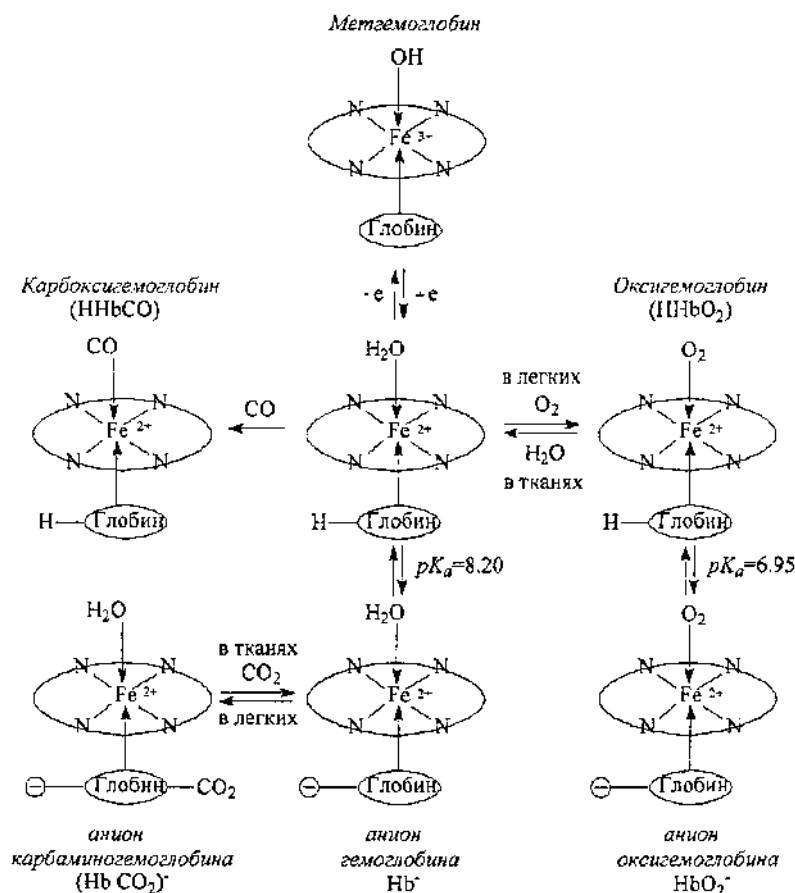
Венозная кровь поглощает углекислый газ из ткани, превращая его на 80% в анион HCO_3^- , на 15% – в анион карбаминогемоглобина HbCO_2^- , на 5% – в гидратированную форму $\text{CO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и транспортирует эти продукты в легкие. В

легких за счет избытка кислорода кровь освобождается от углекислого газа, и гемоглобин снова насыщается кислородом.

При вдыхании воздуха, содержащего оксид углерода(II), более прочно связывающийся с гемоглобином, образуется карбоксигемоглобин. Сходный по составу комплекс – нитрозогемоглобин с гемоглобином образует NO.

При действии окислителей таких, как NO_3^- , NO_2^- , NO_2 , H_2O_2 , O_3 происходит окисление железа(II) в геме до железа(III) с образованием метгемоглобина, не способного носить кислород.

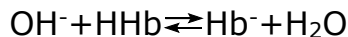
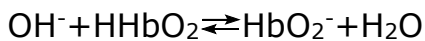
Рассмотренные процессы превращения гемоглобина в норме и под действием токсических веществ могут быть отражены следующей схемой:



Необходимо отметить, что гемоглобин и оксигемоглобин являются слабыми кислотами и в крови ($\text{pH} = 7.40$) частично ионизированы (на 12% и 66%, соответственно). В связи с этим система гемоглобин-оксигемоглобин является одной из буферных систем крови – сложной буферной системой эритроцитов, включающих в качестве доноров протона гемоглобин Hb и оксигемоглобин HbO_2 , акцепторами являются сопряженные им основания Hb^- и HbO_2^- . Буферное действие основано на реакциях.

При понижении pH связывать ионы H^+ будут в первую очередь анионы Hb^- , являющиеся более сильным основанием.

При повышении pH большую активность будет проявлять более сильная кислота HHbO_2 :

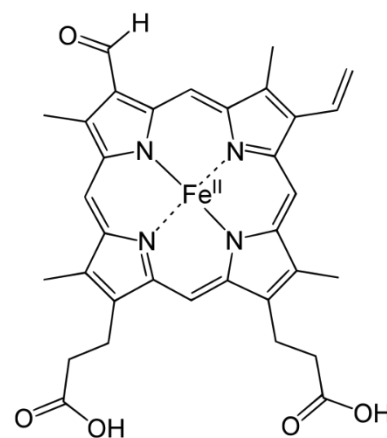


Гемоглобин выполняет еще одну важную функцию – транспорт оксида углерода(IV) от тканей к легким. (Примерно 15% углекислого газа, присутствующего в крови, переносится гемоглобином.) Связывание углекислого газа начинается сразу же после высвобождения кислорода, поскольку свободный гемоглобин обладает значительно большим сродством к оксиду углерода(IV), чем оксигемоглобин. Молекулы углекислого газа присоединяются не к самому гему, а к аминок группам полипептидной цепи глобина. При этом образуется анион карбаминогемоглобина.

Еще недавно считалось, что гемоглобин взрослого человека представляет собой одно единственное соединение. Известно было только то, что в эмбриональный период жизни в организме присутствует особенный тип гемоглобина, более устойчивый к действию щелочей, чем нормальный гемоглобин. Благодаря работам Полинга и его сотрудников, а также других исследователей, выяснилось, что гемоглобин взрослого человека и при нормальных, и при патологических состояниях не представляет собой индивидуального химического соединения. Было открыто много нормальных и патологических типов гемоглобина, что позволило в новом свете представить метаболизм гемоглобина и указать пути для исследования патогенеза некоторых заболеваний – анемий. Было установлено, что некоторые патологии вызваны особыми типами гемоглобина, характерными для данной формы анемии. Идентификация типов гемоглобина имеет большое значение не только для диагностики, но и для решения вопросов о патогенезе анемии на биохимическом уровне.

У человека имеются три основных типа нормального гемоглобина (физиологические типы гемоглобинов): эмбриональный U (HbU), фетальный F (HbF) и гемоглобин взрослого человека A (HbA). HbU (назван по начальной букве слова *uterus* – от лат. «утроба») встречается у эмбриона между 7 и 12 неделями жизни, затем он исчезает и появляется фетальный гемоглобин HbF (от лат. *fetus* – плод), который после третьего месяца беременности является основным гемоглобином плода. Гемоглобин F обладает более высоким сродством к кислороду, чем гемоглобин A взрослых людей. Именно благодаря этому возможен оптимальный перенос кислорода от HbA матери к HbF плода. Вслед за HbF постепенно появляется нормальный гемоглобин взрослого человека HbA (по начальной букве слова *adultus* – от лат. «взрослый»). Количество HbF постепенно уменьшается, так что в момент рождения 80% гемоглобина эритроцитов представляет собой HbA и только 20% – HbF . После рождения уровень фетального гемоглобина продолжает убывать и на втором-третьем году жизни составляет всего 1-2% от общего содержания гемоглобина. Такое же количество HbF сохраняется и у взрослого человека. Количество HbF , превышающее 2%, считается патологическим для детей старше 3 лет и для взрослого человека.

В отличие от гемоглобина взрослого человека в гемоглобине при серповидно-клеточной анемии (HbS) остаток глутаминовой кислоты β -полипептидной цепи глобина замещен на валин. Остаток валина располагается на поверхности белковой глобулы гемоглобина. Замещение полярного остатка глутаминовой кислоты на неполярный валин приводит к появлению на поверхности β -субъединицы «липкого участка», который не сольватируется окружающим водным раствором. Этот липкий участок присутствует как в окси-, так и в дезоксиформе HbS (в то время как в HbA он отсутствует). Кроме того, на поверхности HbS существует комплементарный участок, способный прочно связываться с липким участком β -субъединицы, тогда как в окси-HbS этот участок маскируется другими аминокислотными группами. Когда окси-HbS теряет кислород, его липкий участок связывается с комплементарным участком на другой молекуле HbS. Таким образом, происходит полимеризация HbS и его осаждение в виде длинных волокон. В результате полимеризации HbS образуются спиральные фибриллярные структуры. При этом каждая молекула гемоглобина контактирует с четырьмя соседними молекулами. Образование подобных трубчатых волокон приводит к механическим нарушениям содержащего их эритроцита: он приобретает серповидную форму, становится подверженным лизису в момент прохождения им щелей в синусоидах селезенки. Это приводит к множеству вторичных клинических проявлений. Таким образом, если бы можно было поддерживать HbS в оксиформе или, по крайней мере, свести к минимуму концентрацию HbS при диссоциации окси-HbS, то удалось бы предотвратить полимеризацию HbS и образование «серповидных» клеток. В HbA также имеется рецепторный участок, способный взаимодействовать с липким участком окси- или дезокси-HbS, но присоединение «липкого» HbS к HbA не приводит к образованию полимера, поскольку сам HbA не имеет липкого участка и потому не может связывать следующую молекулу гемоглобина.



Хлоркруорогем

В настоящее время известно около 200 его патологических (аномальных, мутантных) вариантов. Как нормальные, так и патологические типы гемоглобина различаются не структурой молекулы хромофора, а по аминокислотной последовательности белковых цепей глобина. Разница может заключаться как в изменении целых пар полипептидных цепей в молекуле гемоглобина, так и в замене определенного аминокислотного остатка в первичной структуре белка на другой.

Когда аномалия связана с замещением аминокислоты в α -полипептидной цепи, то говорят об α -цепной аномалии, в β -полипептидной цепи – о β -цепной аномалии, в γ -полипептидной цепи – о γ -цепной аномалии (патологические варианты HbF) и когда в δ -цепи – δ -цепной аномалии (патологические варианты HbA₂).

Белки, способные подобно гемоглобину присоединять молекулярный кислород и отщеплять его при низких давлениях, называются дыхательными белками.

Близкие гемоглобину по ряду свойств и биологической роли гемопротеины беспозвоночных животных называются эритрокруоринами и хлоркруоринами или внеклеточными гемоглобинами. Они имеют очень большие молекулярные массы и состоят из большого числа субъединиц: молекулярная масса эритрокруоринов составляет величину от $4 \cdot 10^5$ до $6.7 \cdot 10^6$ г/моль (30-400 субъединиц), хлоркруоринов – $3.4 \cdot 10^6$ г/моль (190 субъединиц). Они обратимо связывают одну молекулу кислорода на субъединицу.

Хлоркруорины переносят кислород по зеленой крови небольшой группы многощетинковых червей. Простетическая группа хлоркруорина – хлоркруоргем отличается от гема тем, что в его молекуле вместо винильной группы при атоме углерода 3 находится формильная группа.

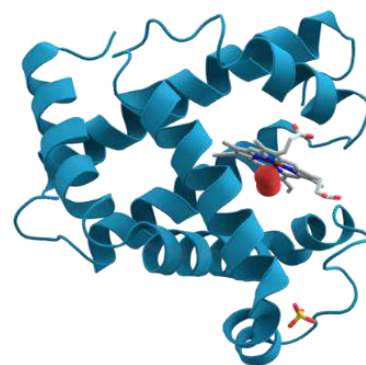
Окси- и дезоксиформы хлоркруорина почти не отличаются по окраске, но для него характерен сильный дихроизм: при разбавлении раствора окраска изменяется от красной до зеленой.

Большой интерес представляет вещество, присутствующее в клубеньках бобовых растений, которое аналогично гемоглобину крови, – легоглобин. Как и гемоглобин, он легко присоединяет молекулярный кислород и образует оксигемоглобин. Легоглобин играет важную роль в обмене веществ клубеньков и клубеньковых бактерий. Обычно клубеньки содержат около 4% легоглобина в расчете на сухое вещество. Макромолекула легоглобина состоит из двух основных типов субъединиц, различающихся по аминокислотному составу, скорости движения при электрофорезе и кристаллической форме: быстродвижущийся компонент имеет молекулярную массу 16000, медленнодвижущийся – 15400. Содержание железа в них составляет 0.34% и 0.29%, соответственно.

Миоглобин

Миоглобин, также относящийся к дыхательным гемосодержащим белкам, имеет структуру, подобную структуре гемоглобина. Сродство миоглобина к кислороду примерно в пять раз выше, чем у гемоглобина. Он связывает часть кислорода, поступающего в ткани путем замещения молекулы воды во внутренней сфере на молекулу кислорода, образуя оксимиоглобин, довольно прочно удерживающий кислород.

Миоглобин имеет более простую структуру, напоминающую структуру мономерной единицы гемоглобина. Это небольшой белок с молекулярной массой 17500, содержащий один гем. Белковая часть его образована 153 аминокислотными остатками, в которых отсутствуют сульфгидрильные или дисульфидные группы, большая часть ее имеют форму α -спирали. Это позволяет организму запасать в тканях кислород, который может быть

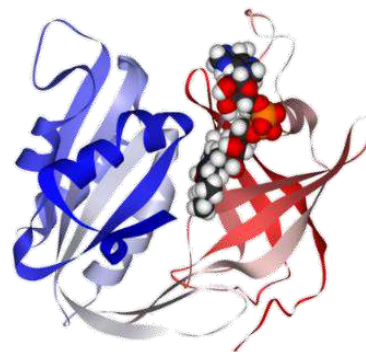


Миоглобин

использован при больших нагрузках или в случаях кислородной недостаточности. Особенно богаты миоглобином мышцы морских животных, способных длительное время находиться под водой.

Цитохромы

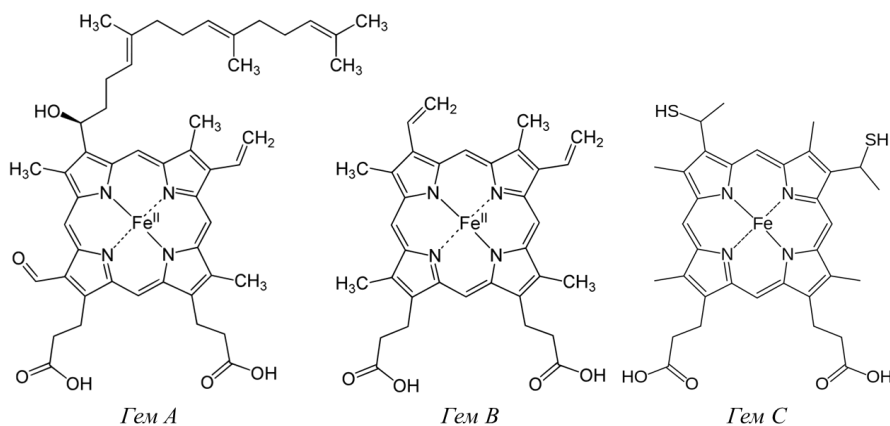
Существует большая группа (около 50) железосодержащих ферментов, катализирующих процессы переноса электронов в митохондриях³, так называемых цитохромов, различающихся по спектрам поглощения и сродству к кислороду. Цитохромы участвует также в некоторых стадиях азотного цикла и в ферментативных реакциях, связанных с фотосинтезом. Это ферменты класса оксидоредуктаз, содержащие в качестве комплексообразователя катион d-элемента, который выполняет роль кофактора. Чаще всего это железо и медь, иногда марганец и молибден, то есть металл с переменной валентностью. Поскольку катализируемые данными ферментами процессы являются окислительно-восстановительными, то происходит обратимое изменение заряда иона-комплексообразователя.



Цитохром *b*₅-
редуктаза

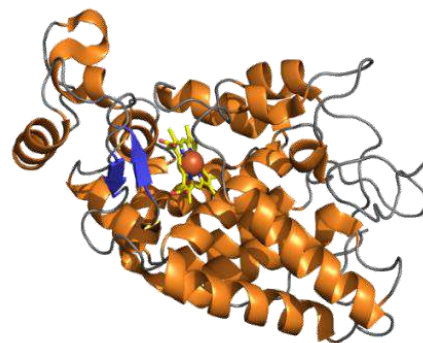
В качестве лигандов в цитохромах выступают четырехдентатный лиганд-порфирин и белок, функциональные группы которого занимают во внутренней координационной сфере иона металла пятое и шестое места.

В основу классификации цитохромов положена структура простетических групп гемов. Различают гем А, В, С:



При изучении цитохромной цепи обычно ее разбивают на отдельные цитохромы или небольшие комплексы такие, как, например, цитохром с-оксидаза, состоящий из нескольких компонентов. Необходимо отметить, что каждый из цитохромов характеризуется собственным редокс-потенциалом и при выделении сохраняет прежнюю способность реагировать с другими компонентами цепи.

Роль цитохромов в живой клетке заключается в том, что их окисленные формы принимают поочередно по указанной выше цепочке электрон от атома водорода, отнятого дегидрогеназами от окисляемого субстрата и содержащегося в дигидроформе флавиновой дегидрогеназы. В результате этого образуются ионы водорода, а цитохром переходит в восстановленную форму с восстановлением иона железа(III) до иона железа(II). Электрон передается по цитохромной системе к кислороду, который, восстанавливаясь, соединяется с ионом водорода и образует воду. Таким образом, цитохромы не являются акцепторами атомов водорода, они играют роль акцепторов и переносчиков электронов.



Пероксидаза хрена

Например, процесс окислительного фосфорилирования происходит на внутренних мембранах митохондрий, где располагаются ансамбли ферментов, в том числе и электроно-транспортная цепь – ансамбль оксидоредуктаз. Этот ансамбль обеспечивает протекание следующих жизненно важных процессов:

- дегидрирование (окисление) субстрата на одном конце электроно-транспортной цепи;
- восстановление кислорода с образованием воды на другом ее конце;
- перенос электронов по электроно-транспортной цепи;
- перенос протонов через мембрану из матрикса² в межмембранное пространство с созданием на внутренней мембране трансмембранного протонного потенциала.

Цитохромредуктазы

Цитохромредуктазы – это ферменты или ферментные системы, также относящиеся к классу оксидоредуктаз, которые катализируют перенос электронов и (или) водорода от субстратов-восстановителей на цитохромы.

Их можно разделить на две группы: сложные системы ферментов, входящие в электроно-транспортные дыхательные цепи митохондрий животных тканей и растворимые ферменты с относительно простыми структурой и функциями.

Каталазы и пероксидазы

К каталазам и пероксидазам относится группа железосодержащих ферментов геминной структуры, катализирующих реакции окисления пероксидом водорода и его разложения за счет диспропорционирования. Эти ферменты защищают клетки организма от действия пероксида водорода, образующегося при частичном восстановлении кислорода. Каталаза может рассматриваться как особый вид пероксидазы, где окисляемым субстратом является вторая молекула пероксида водорода. В связи с этим в поведении каталазы и пероксидазы так много общего, включая образование

промежуточного соединения с железом в степени окисления +4 в ходе ферментного цикла.

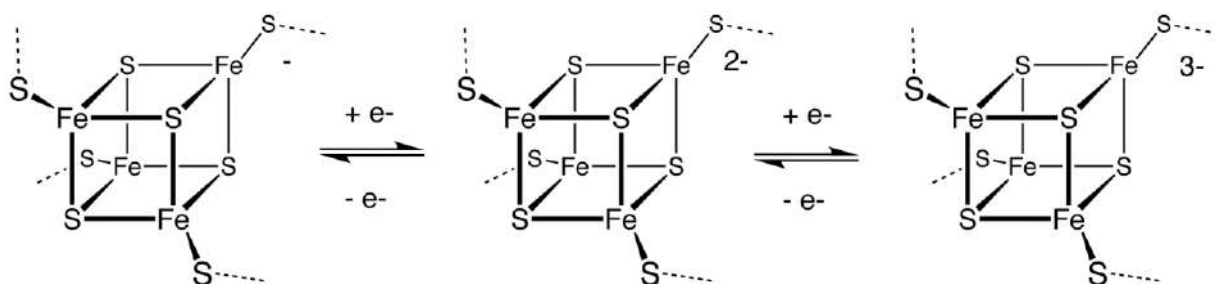
Железосодержащие белки

К представителям класса железосодержащих протеинов негеминовой структуры относятся железосеропротеины, гемэритрин, ферритин, трансферрин и группа соединений под общим названием «сидерофоры».

Железосеропротеины

Железосеропротеины или железосерные белки – это многоядерные комплексы ферредоксин, рубредоксин и другие железосодержащие белки негеминовой природы, имеющие общую формулу $[\text{Fe}_x\text{S}_x\text{Prot}]$ ($x = 1-8$).

В различных организмах (анаэробных, аэробных, фотосинтезирующих бактериях, водорослях, грибах, высших растениях и животных) они играют очень важную роль, участвуя в широком круге ферментативных реакций: переносе электронов от фотосистемы к НАДФ, поддержании активности фруктоза-1,6-дифосфатазы, пируватдекарбоксилазы и других ферментов при фотосинтезе; восстановлении нитратов, нитритов, сульфитов, фиксации молекулярного азота; гидроксилировании стероидов и окислительном фосфорилировании в митохондриях.



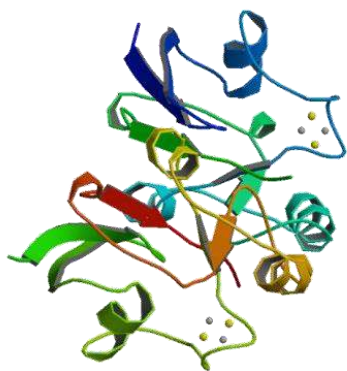
Пример железосерного кластера со структурой $4\text{Fe}-4\text{S}$ и его способность принимать электроны

Активный центр этих комплексов имеет клеточную структуру, где кроме атомов железа содержатся атомы серы двух типов: сера цистеиновых аминокислотных остатков белка и «лабильная» сера.

Железосеропротеины обладают широким диапазоном окислительно-восстановительных потенциалов: от -0.600 до $+0.350$ В, что и определяет их особую роль в биологическом транспорте электронов. Интересен то факт, что такой спектр редокс-потенциалов имеют белки, содержащие почти одинаковые железосерные кластеры.

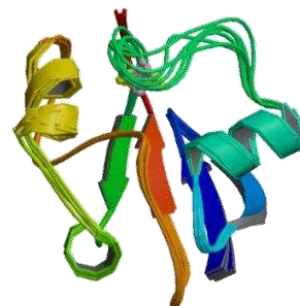
Ферредоксины

Ферредоксины представляют собой глобулярные белки, состоящие из одной, трех или четырех полипептидных цепей, содержащих от 95 до 100 аминокислотных остатков, из которых 4-6 являются остатками цистеина. Они относятся к кислым белкам ($pI \approx 4$), что обусловлено высоким содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот. Некоторые из ферредоксинов присутствуют в клетках в виде олигомерных структур. Как правило, ферредоксины термически малоустойчивы, однако в термофильных археобактериях, обнаруженных в глубоководных вулканических областях, например, *Pyrococcus furiosus*, ферредоксины сохраняют свои свойства даже при 95°C в течение 12 часов.



Адреноксин

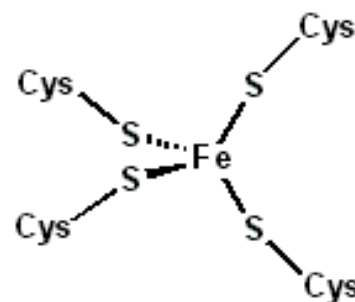
Наиболее простым классом этих соединений являются рубредоксины, содержащие 1 моль атомов железа на 1 моль белка. В них железо связано с четырьмя остатками цистеина. Все остальные железосеропротеины содержат, кроме цистеиновых остатков, еще и «лабильную», то есть выделяемую неорганическими кислотами в виде сероводорода неорганическую серу. Их молекулярная масса невелика, в состав входят два, четыре или восемь атомов железа на одну макромолекулу. Железосерные кластеры содержатся также в более сложных ферментах с большими молекулярными массами, например, в ксантиноксидазе.



Путидаредоксин

Рубредоксины

Рубредоксин был первоначально выделен из *Clostridium pasteurianum*, затем был обнаружен еще в ряде организмов. Рубредоксин из всех источников содержит в молекуле один атом железа и четыре связанных с металлом цистеиновых остатка, имеет молекулярную массу около 6000. Белковая часть построена из 54 аминокислотных остатков. Окисленная форма его красного цвета, восстановленная – бесцветна, валентность железа в нем колеблется между двумя и тремя.



Рубредоксин

Координационное окружение атома железа имеет практически тетраэдрическую конфигурацию, так как все четыре связи Fe-S эквивалентны (их длина 0.2267 ± 0.0003 нм). Рубредоксин из *Desulphovibrio vulgaris* содержит железосерный центр тетраэдрической конфигурации с той лишь разницей, что длины связей Fe-S несколько больше (0.229 нм).

2Fe-2S-Ферредоксины

2Fe-2S-Ферредоксины, выделенные из различных растительных источников, играют очень важную роль в фотосинтезе. Примером такого белка может служить путидаредоксин, полученный из *Pseudomonasputildai* имеющий молекулярную массу 12500. Он функционирует как особый одноэлектронный переносчик в ферментном комплексе, катализирующем гидроксирование камфары. Из животных источников (коры надпочечников) выделен другой 2Fe-2S-ферредоксин – адренексин, половина железа в котором находится в восстановленном состоянии. Он является частью полиферментной системы, катализирующей гидроксирование стероидов, в которой действует следующая схема электронного транспорта:

НАДФН → флавопротеин → адренексин → цитохром P₄₅₀ → O₂.

Вопросы строения окислительно-восстановительных центров в 2Fe-2S-ферредоксинах до конца еще не решены, однако в настоящее время считается, что структура 2Fe-2S-белков находится в наилучшем соответствии с битетраэдрической моделью, в которой атомы железа связаны между собой двумя сульфидными мостиками и каждый из атомов железа – с двумя атомами серы цистеиновых остатков.

В биядерном кластере ферредоксина, выделенного из *Spirulina platensis*, расстояние между атомами железа составляет 0.272 нм. В окисленной форме окружение обоих атомов железа примерно тетраэдрическое.

4Fe-4S- и 8Fe-8S-Ферредоксины

Ферредоксины этого типа содержатся во всех бактериальных гидрогеназах – ферментах, катализирующих обратимое окисление водорода. Молекулярные массы бактериальных гидрогеназ имеют значения в пределах 45000-230000. В состав бактериальных дегидрогеназ входит, по крайней мере, один кластер из четырех атомов железа и четырех атомов серы, связанных с белковой частью подобно тому, как они связаны в активном центре фотосинтетического негеминового железосодержащего белка Chromatium.

Простетическая железосерная группа этих белков имеет искаженную кубическую структуру, в которой каждый из атомов железа связан с белковой частью через остаток цистеина. Иначе ее можно представить для 4Fe-4S-ферредоксинов как два взаимопроникающих тетраэдра. Эта структура характерна и для окисленного, и восстановленного белка.

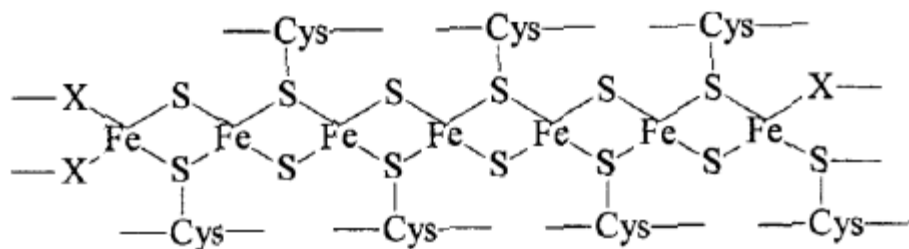
Ферредоксин *Peptococcus aerogenes* (ферредоксин клостридия) относится к 8Fe-8S-белкам. Он имеет молекулярную массу 6000 и содержит два куба Fe₄S₄, аналогичных представленному выше и отстоящих друг от друга на расстоянии 1.2 нм.

Необходимо отметить очень интересный момент: несмотря на большое сходство кластеров в обоих указанных соединениях, их окислительно-восстановительные потенциалы разительно различаются (+0.3 и -0.4 В, соответственно), что не может быть объяснено за счет различий в белковом окружении кластеров. Обращает на себя внимание еще одна интересная

особенность: длины связей и углы в восстановленном 4Fe-4S-белке и в окисленном ферредоксине кластридия равны. В связи с этим с полным правом можно предположить, что в этих кластерах возможны не два, а три состояния окисления, причем в первом случае наблюдается переход между двумя верхними, а во втором – между двумя нижними состояниями окисления. Единственной причиной неиспользования одного из состояний окисления в каждом из ферментов может быть особое влияние белковой части, предотвращающей дальнейшее окисление или восстановление каждого из кластеров и допускающей, таким образом, перенос только одного электрона в расчете на куб Fe_4S_4

Другие ферредоксины

Из анаэробных микроорганизмов, фотосинтезирующих бактерий, водорослей, зеленых растений выделены ферредоксины, катализирующие реакции фиксации азота и фотосинтеза. Так, ферредоксин одного из видов анаэробных микроорганизмов имеет молекулярную массу 5600, изоэлектрическую точку $pI = 3.7$. В его составе семь атомов железа, семь «неорганических» атомов серы и семь цистеиновых остатков. Предполагается следующая структура активного центра этого ферредоксина:



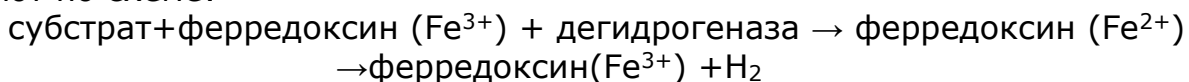
Ферредоксины других анаэробных микроорганизмов имеют близкие молекулярные массы, содержание железа и серы, но отличаются аминокислотным составом, структурой и ферментативной активностью. Все они характеризуются высоким содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот, что обуславливает их кислые свойства. Такие аминокислоты, как тирозин, фенилаланин, аргинин, лизин и лейцин, в их составе или отсутствуют, или содержатся в количестве одного-двух остатков на молекулу.

Ферредоксин из хлоропластов шпината имеет молекулярную массу 17000, отличаясь от описанного выше числом атомов железа, которое равно шести.

В процессах фиксации азота ферредоксины, по-видимому, являются промежуточным звеном переноса электронов к активированному азоту. При фотосинтезе происходит их фотовосстановление с последующим переносом на НАДФ или использованием в других ферментативных реакциях.

Ферредоксины участвуют в транспорте электронов при протекании многих ферментативных процессов, связанных с образованием или использованием молекулярного водорода: окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты; образования водорода из α -кетомасляной и α -кетоглутаровой кислот; выделения водорода хлоропластами на свету с

цистеином или аскорбиновой кислотой в качестве доноров электронов; восстановления молекулярным водородом нитрита и гидроксилamina до аммиака, мочевой кислоты до ксантина, пирувата до лактата, фумарата до сукцината и т.д. Реакции образования водорода с участием ферредоксина протекают по схеме:



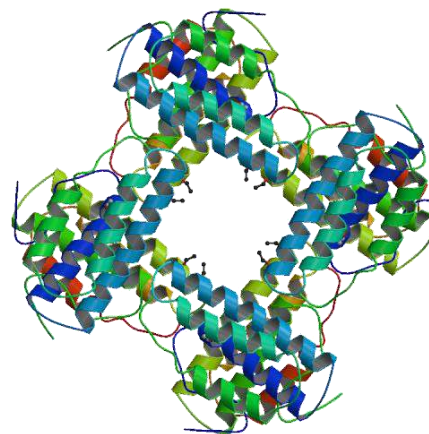
Гемэритрин

Ряд организмов (плеченогие, многощетинковые черви и др.) для связывания кислорода используют негемовый железопротеин – гемэритрин. Один из выделенных гемэритринов имеет молекулярную массу 107000-108000 и состоит из восьми одинаковых субъединиц, в каждой из которых содержится по два атома железа.

Каждая пара атомов железа связывает одну молекулу кислорода. Необходимо отметить, что в отличие от гемоглобина кооперативный эффект при этом выражен очень слабо – коэффициент Хилла принимает значения от 1.2 до 1.4. Это является характерным для белков, используемых для хранения кислорода. Установлено, что октамерный комплекс находится в равновесии с мономерными субъединицами.

Дезоксигемэритрин является парамагнитным комплексом железа(II). При окислении дезокси- и оксигемэритрина получается Fe(III)-метгемэритрин. Оксигемэритрин в присутствии кислорода медленно превращается в дезоксигенированную мет-форму, поэтому в нем всегда есть примесь последней. В дезоксигемэритрине и метгемэритрине координационное окружение обоих атомов железа одинаково, а в оксигемэритрине они имеют различное окружение. В оксигемэритрине и мет-форме оба железных центра содержат атомы железа(III), связанные с пероксигруппой, причем в первом окружение атомов кислорода различно; по-видимому, в метгемэритрине имеет место спаривание двух центров с помощью оксомостики.

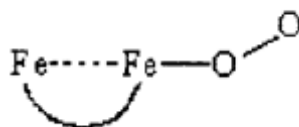
Два атома железа в каждой субъединице находятся вблизи друг от друга и координированы с восьмью аминокислотными остатками: Гис₂₅, Гис₅₄, Глу₅₈, Гис₇₃, Гис₇₇, Гис₁₀₁, Асп₁₀₆ и Гис₁₀₉. Остатки Глу₅₈ и Асп₁₀₆ содержат карбоксильные атомы кислорода, подходящие на роль оксомостиков. Таким образом, в метгемэритрине оба атома железа находятся в примерно октаэдрическом окружении, причем октаэдры взаимно ориентированы так, что одна из граней обращена к Глу₅₈ и Асп₁₀₆, а роль мостикового лиганда играет молекула воды. Остальными лигандами у одного атома железа являются три имидазольных лиганда гистидиновых остатков, а другого – два остатка гистидина и один тирозина.



Гемэритрин

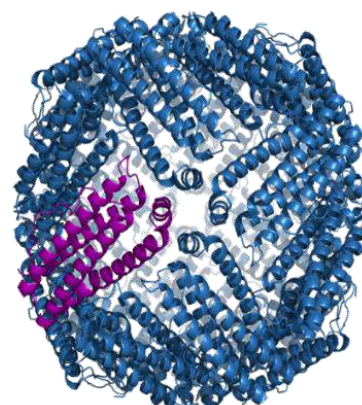
В образовании четвертичной структуры данного металлопротеина участвуют водородные связи, ионные взаимодействия, а также, возможно, дисульфидные группировки, так как в аминокислотной последовательности обнаружен единственный цистеиновый остаток Цис₅₀.

Как уже отмечалось, окружение атомов железа в субъединице гемэритрина (миогемэритрине) не идентично в связи с различным расположением аминокислотных остатков в их координационных сферах. Другая причина может заключаться в различных способах связывания кислорода, как это имеет место в оксигемоцианине. Результаты исследований спектров комбинационного рассеивания свидетельствуют в пользу структуры:



Ферритин

В организмах высших животных действует, как уже говорилось выше, замкнутый цикл метаболизма железа. Все субстраты, содержащие гемовое железо (например, эритроциты), после использования разлагаются с образованием ионов железа(III), которое депонируется в ферритине – железосодержащем белке печени, селезенки, костного мозга и ряда других тканей. Железо в составе мицеллярного ядра находится в виде комплекса $(\text{FeOOH})_8(\text{FeO} \cdot \text{OPO}_3\text{H}_2)$. Белковая часть ферритина (апоферритин) имеет форму полой сферы с внешним диаметром 12-14 нм и молекулярную массу 480000. Она образована 24 полипептидными субъединицами, в которых есть полости диаметров 7.5 нм. В этих полостях могут разместиться 4500 атомов железа, которые проникают внутрь полостей через шесть каналов диаметром около 1 нм. Молекулы комплекса железа в полостях упакованы очень плотно, почти как в кристаллической решетке. Так, ферритин, обнаруженный в мембранах лизосом, образует кристаллические структуры с содержанием железа более 50% (гемосидерин).



Ферритин

Ферритин является водорастворимым белком. Белковая часть всех ферритинов как животного, так и растительного происхождения имеет одинаковый аминокислотный состав. В незначительной степени варьируют лишь их молекулярные массы и емкость по железу. Существуют аномальные ферритины, присущие исключительно опухолевым клеткам и другим патологиям.

Каждая из субъединиц ферритина имеет форму цилиндра диаметром 2.7 нм и высотой 5.4 нм. На обеих сторонах (внешней и внутренней) белковой оболочки присутствует определенное количество анионов, являющихся

центрами связывания железа. Каждый железный центр окружен в среднем 6.4 атомами кислорода, то есть, скорее всего, реализуется искаженная октаэдрическая структура. Расстояние от атома железа до этих кислородных атомов равно примерно 0.195 нм. Атомы железа находятся друг от друга на расстоянии 0.39 нм, и каждый из них имеет семь соседних атомов железа. Установлено, что ядро ферритина состоит из полосы шириной 6.0 нм, сложенной в виде компактных слоев, которые между собой связаны довольно слабо. По краям полосы располагаются фосфат-ионы по два на каждые 18 железных центров. Длина полосы зависит от количества железа в мицелле.

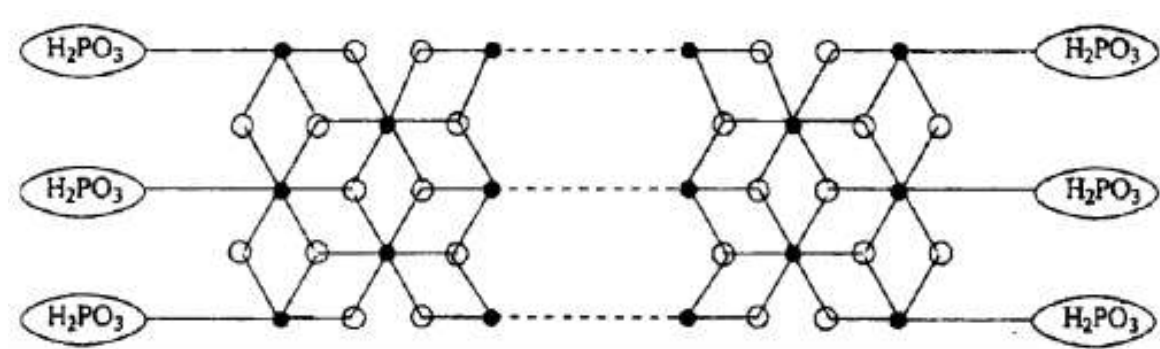
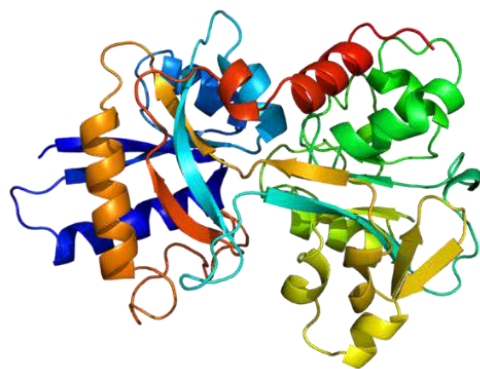


Рис. 13.2. Структура ядра ферритина

При включении железа в состав ферритина происходит его каталитическое окисление от железа(II) до железа(III) с участием апоферритина, при высвобождении – обратное восстановление до железа(II) восстановленными флавинами.

Вещество, подобное ферриту, недавно было выделено из бактерий нескольких видов, то есть бактерии тоже способны аккумулировать железо. Это цитохром $b_{557,5}$ из *Azotobacter vinelandii*, содержание железа в нем составляет 13-20%, молекула содержит ядро с высокой плотностью диаметром около 5.5 нм. По-видимому, он является основным источником железа для синтеза нитрогеназы.



Трансферрин

Трансферрин

Транспорт железа в организмах высших животных, в том числе и через клеточные мембраны, осуществляется железосодержащими белками – трансферринами. Апотрансферрин – это гликопротеин с молекулярной массой около 80000. В класс трансферринов входят лактоферрин (из молока), кональбумин или овотрансферрин (из яичного белка) и сывороточный трансферрин. Последний из них наиболее изучен. Он является белком, переносящим железо из разрушившегося гемоглобина ретикулоэндотелиальных клеток селезенки и печени в костный мозг, где вновь синтезируется

гемоглобин. Сывороточный трансферрин всего организма человека, связывая единовременно лишь около 4 мг железа, в сутки переносит в костный мозг около 40 мг железа, то есть является очень эффективным транспортным средством. При генетических нарушениях его синтеза больные одновременно страдают железodefицитной анемией и интоксикацией от избытка железа. Кроме выполнения транспортных функций, трансферрин, по-видимому, участвует в биосинтезе других железосодержащих ферментов. Для него возможны четыре молекулярных формы. Механизм действия трансферрина изучен недостаточно, известно лишь, что он отдает железо в виде иона железа(III).

Сидерофоры

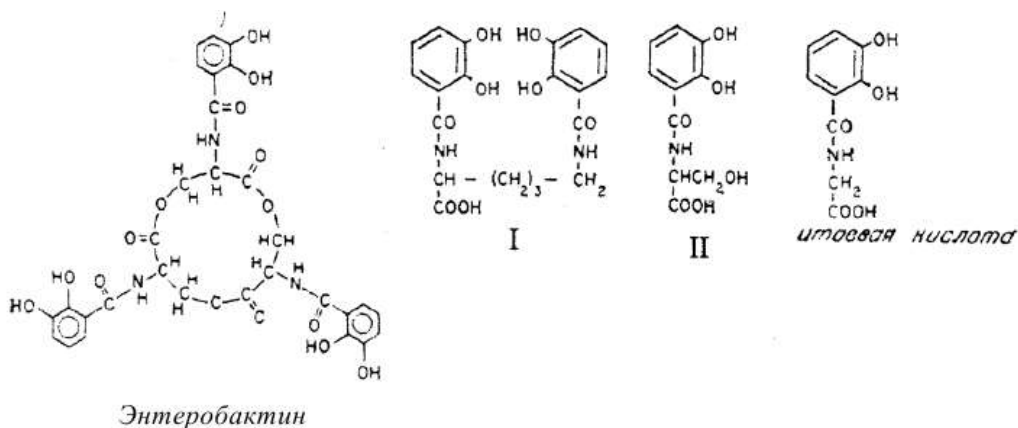
При транспорте железа у одноклеточных имеют место две основные проблемы: железо вне клетки существует, как правило, в виде нерастворимых при физиологических условиях соединений и поэтому труднодоступно; свободная диффузия железа в клетку может привести к его избытку и интоксикации.

Большинство микроорганизмов имеет действенные транспортные системы для ассимиляции железа в нужных количествах. В качестве реакции на дефицит железа в клетке синтезируются и выделяются специальные, высокоспецифичные для иона железа(III) лиганды – сидерофоры. Они прочно связывают железо из окружающей среды, образуящиеся комплексы переносятся в клетку через специфические рецепторные центры на ее мембране. Затем железо извлекается из них в результате ферментативного восстановления до иона железа(II), комплексы которого с сидерофором неустойчивы. Это основной способ транспорта железа в клетки микроорганизмов. Существуют и дополнительные, менее производительные пути ассимиляции железа.

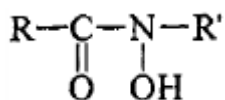
Практически все сидерофоры координируются с ионом железа(III) через донорные атомы кислорода, образуя шестикоординационные комплексы.

Все сидерофоры делятся на две группы: фенолятные и гидроксаматные, хотя некоторые из них имеют фрагменты, присущие и той, и другой группе. Так, например, микобактин содержит две бидентатные гидроксаматные группы, фенолятную группу и, кроме того, донорные атомы азота из замещенной оксазолиновой группы. Как правило, феноляты встречаются у бактерий, а гидроксаматы – в более высокоорганизованных организмах, например в грибах и дрожжах.

Фенолятные сидерофоры являются производными пирокатехина. Примерами их могут служить энтеробактин, часто встречающийся у бактерий, а также более простые по составу соединения такие, как вещества I, II и итоевая кислота, выделенные из *Azotobacter vinelandii*, *E.coli* и *Bacillus subtilis*, соответственно:

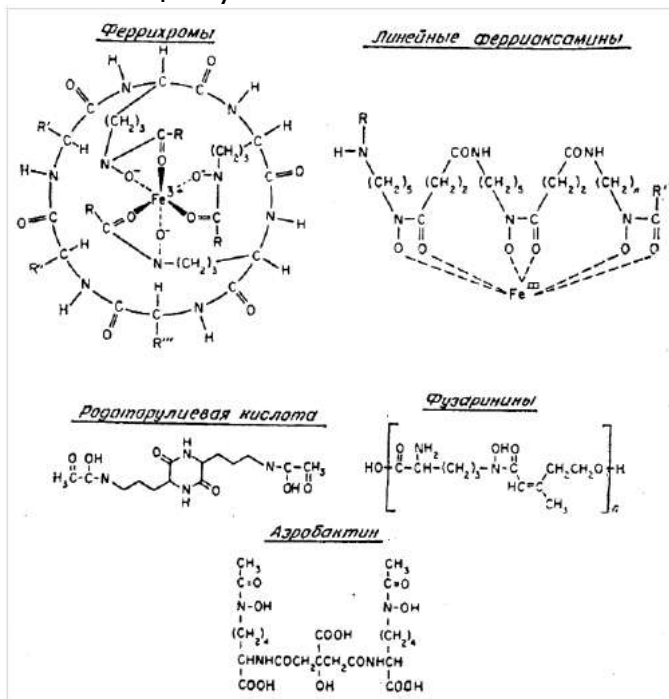


Гидроксаматные сидерофоры являются производными гидроксамовых кислот общей формулой:



Они прочно связывают ионы железа(III), так, например, ацетогидроксамовая кислота ($\text{R} = \text{CH}$, $\text{R}' = \text{H}$) образует комплексы с этим ионом, имеющие $\lg \beta_2 \approx 21$ и $\lg \beta_3 \approx 28$, в то время как их комплексы с ионом железа(II) намного менее устойчивы: для того же лиганда $\lg \beta_2 \approx 8$.

К гидроксаматным сидерофорам относятся: феррихромы – циклические пептиды с тремя боковыми гидроксамовыми цепями; ферриоксамины, в которых гидроксамовые группировки являются частью основной цепи линейной или циклической молекулы; родоторулиевая кислота; фузаринин; аэробактин, содержащий в отличие от предыдущих сидерофоров карбоксильные группы, по-видимому, тоже принимающие участие в связывании железа:



Как уже отмечалось, отдача железа лигандами гидроксаматного типа происходит вследствие его восстановления до железа(II) и последующей диссоциации комплекса. Лиганд при этом остается в неизменном виде и используется для следующего акта переноса. В железном комплексе с энтеробактином происходит расщепление сложноэфирных группировок специальной эстеразой, железо(III) восстанавливается уже после распада комплекса. Дело в том, что этот комплекс имеет очень большие отрицательные значения редокс-потенциала (около -0.750 В), поэтому его восстановление биовосстановителями невозможно. По этой причине требуется предварительный гидролиз лиганда.

Необходимо отметить, что интерес к изучению сидерофоров резко возрос в связи с обнаружением на клеточной мембране *E.coli* единого центра связывания для сидерофоров, фагов и колациновых антибиотиков. Это позволило сделать вывод, что комплексы сидерофоров с железом выполняют также и защитную функцию, конкурируя с токсичными агентами, стремящимися попасть в клетку через данный центр. Железо работает и в других защитных механизмах клетки.

И в завершение обзора железосодержащих биомолекул несколько слов о взаимосвязи трансферрина, ферритина и центров синтеза гемоглобина. Практически весь ферритин содержится внутри клеток, а трансферрин в плазме. Взаимодействуют ли они друг с другом? Опыты *invitro* показали, что обмен железом между этими белками (в присутствии цитрата, аскорбата и АТФ) происходит в обоих направлениях, хотя равновесие сильно смещено в сторону трансферрина, то есть более реакционноспособен ферритин, насыщенный железом лишь на 30-50%. Предполагается, что трансферрин все-таки проникает в клетку, достигает митохондриальной мембраны, а также может проникать в молодые эритроциты, снабжая их железом для синтеза гемоглобина.

Недостаток железа

Как отмечалось выше, железо является особым элементом, практически полностью утилизируемым организмом. Однако проблемы, связанные с железодефицитными анемиями различной природы, хроническими кровопотерями, стоят остро во всем мире.

Основными причинами дефицита железа в организме человека являются пищеводно-желудочные, кишечные, маточные и другие хронические кровопотери; нарушение всасывания железа; повышенная потребность в железе в периоды беременности, лактации, интенсивного роста и алиментарная недостаточность вследствие недостаточного питания, анорексии или вегетарианства. Дефицит железа может развиваться при поступлении его менее 1 мг/сутки.

Основными проявлениями дефицита железа в организме являются: развитие железодефицитных анемий, головные боли, головокружения, слабость, утомляемость, снижение памяти, замедление умственного и физического развития у детей, учащенное сердцебиение при незначительной

физической нагрузке, растрескивание слизистых оболочек в углах рта, покраснение и сглаженность поверхности языка, атрофия вкусовых сосочков, ломкость, утончение, деформация ногтей, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, повышение общей заболеваемости, увеличение риска развития опухолевых заболеваний.

Избыток железа

Порог токсичности железа для человека составляет 200 мг/сутки. Основными причины избытка железа в организме являются: его избыточное поступление извне; заболевания печени, селезенки, поджелудочной железы; нарушение регуляции обмена железа.

Основными проявлениями избытка железа в организме служат: отложение железа в тканях и органах, сидероз⁴, головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, слабость, пигментация кожи, расстройства желудочно-кишечного тракта, печеночная недостаточность, повышение риска развития атеросклероза⁵, болезней печени и сердца, артритов, диабета, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, увеличение риска развития инфекционных и опухолевых заболеваний, потеря аппетита, уменьшение массы тела.

Токсичные соединения железа

Соединения железа, попадающие в организм в значительных количествах, оказывают токсическое воздействие. Причем токсичность различных соединений различается и зависит от состояния железа, растворимости, склонности к комплексообразованию.

Лучше абсорбируются простые и комплексные соли железа(II), в первую очередь потому, что степень их гидролиза и вероятность образования труднорастворимых основных солей невелики.

Гидролиз и образование труднорастворимых солей гидроксожелеза(III) протекают в значительной степени даже при относительно низких значениях pH.

По этой причине соли с катионом железа(III) менее токсичны, так для крыс при поступлении в систему пищеварения FeCl_2 $\text{LD}_{50}=4.94$ ммоль/кг, а FeCl_3 – $\text{LD}_{50}=5.5$ ммоль/кг.

Симптомами отравления солями железа являются ацидоз⁶, рвота, учащение дыхания, гепатит, судороги, паралич. Известны случаи шока у детей через 1-2 ч. после случайного приема 2,5 г FeSO_4 .

На молекулярном уровне известно несколько механизмов токсичности, проявляемых соединениями железа. После абсорбции их кровью происходит окисление ионов железа(II) до ионов железа(III), которые образуют прочные комплексы с белками плазмы (трансферрином, γ -глобулином и др.). Это комплексообразование предотвращает действие на клетки свободных ионов железа. При превышении концентрации ионов железа(III), необходимой для связывания с трансферрином величины ($K_{\text{обр.}}=10^{30}$), начинается осаждение основных солей в виде коллоидных систем. Образование малорастворимых

коллоидных частиц способствует увеличению свертываемости крови и возникновению тромбов. В результате протекающих в плазме процессов гидролиза снижается pH ее вплоть до 6.7 (следует напомнить, что при pH крови, равном 6.8, наступает летальный исход).

Установлено, что железо в токсичных дозах вызывает инактивацию некоторых ферментов цикла Кребса: глюкозо-6-фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы и др. В результате этого в крови и тканях накапливаются молочная и другие кислоты, что также приводит к ацидозу, то есть снижению pH крови.

Очень высокую токсичность проявляет летучий пентакарбонил железа $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$. Например, вдыхание мышами в течение четырех часов воздуха, содержащего пары этого соединения в концентрации 2 мг/м^3 , приводит к их 100% гибели. По-видимому, очень токсичными при попадании в организм (систему пищеварения, легкие, на кожу и слизистые оболочки) являются ферраты вследствие их исключительно сильных окислительных свойств.

Железосодержащие препараты в медицине

По данным Всемирной организации здравоохранения около 1 млрд. человек на Земле страдают железодефицитными заболеваниями разной степени. В связи с этим огромное внимание ученых по всему миру сконцентрировано на разработке и применении препаратов для ферротерапии. К настоящему времени разработано и прошло клинические исследования большое число таких препаратов, которые могут быть разделены на три группы.

Ионные железосодержащие препараты: препараты данной группы содержат дополнительные компоненты, способствующие усвоению или снижающие побочные эффекты; железо в их составе легко всасывается, проникает в кровяное русло и соединяется с трансферрином и ферритином; несмотря на это данные препараты дают многочисленные побочные эффекты, особенно в раннем возрасте. Это, например:

- гептагидрат сульфата железа(II) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$;
- дигидрат лактата железа(II) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOFe} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;
- «Ферамид» – дихлородиникотиноамиджелезо(II);
- «Фербитол» – водный раствор комплекса железа с сорбитом;
- «Ферковен» – водный раствор, содержащий сахарат железа, глюконат кобальта и углеводы;
- «Феррокаль» – раствор сульфата железа(II) и фруктозодифосфат кальция в соотношении 2:1.

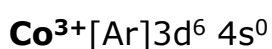
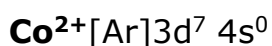
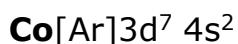
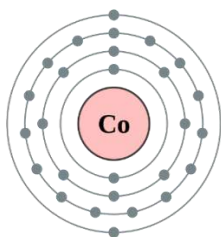
Неионные железосодержащие препараты: структура препаратов данной группы максимально приближена к структуре ферритина; их абсорбция происходит с использованием активного всасывания с участием транспортных белков; применение этих препаратов предотвращает свободную диффузию ионов железа в организме, что позволяет избегать передозировок и отравлений и практически полностью исключить нежелательные побочные эффекты.

Это, например:

- «Феррум Лек» – комплекс железа(III) с полимальтозой;
- «Феракрил» – полиакрилат железа(III);
- препараты-производные ферроцена – пентадиенильного комплекса железа. Например, «Ферроцеррон» – натриевая соль орто-карбоксибензоилферроцена.

Необходимо отметить, что некоторые медицинские препараты, содержащие железо, находят применение и для других целей, например: «Капрофер» – препарат на основе раствора NaCl и FeCl₃, использующийся как кровоостанавливающее, противоотечное и противовоспалительное средство, и «Ферроцин» – препарат на основе ферроцена, применяющийся как антидот-комплексобразователь при интоксикациях радиоактивными изотопами рубидия и цезия.

Биохимия соединений кобальта



Кобальт – входит в состав витамина B₁₂ (цианокобаламина).

Поступление в организм (сут): 5–1800 мкг/кг

Источники: печень, почки, мясо, рыба, яйца, молоко

Содержание в организме: 14 мкг

В организме в физиологических условиях возможно существование следующих химических форм: металлический кобальт (в области низких окислительно-восстановительных потенциалов при pH>5); аквакомплексы кобальта(II) (при pH<6); труднорастворимый гидроксид Co(OH)₂ (при pH>6). Имеется также очень узкая область существования труднорастворимого Co(OH)₃ (в области высоких потенциалов и слабокислых, нейтральных или щелочных средах).

Первые сведения о биологической активности кобальта были получены в 1929 г. Вальтнерами, установившими стимуляцию эритропоэза у крыс большими дозами кобальта; в 1935 г. Марстон установил взаимосвязь некоторых эндемических заболеваний сельскохозяйственных животных с низким содержанием кобальта в почвах и растениях. И наконец, в 1948 г. был открыт витамин B₁₂, в состав которого входит кобальт, играющий важнейшую коферментную роль в жизнедеятельности организмов, а в 1965 г. Ленертом и Ходжкином в результате рентгеноструктурного анализа была установлена его структура.

Для живых организмов кобальт является жизненно необходимым микроэлементом. Многие растения, особенно относимые к лекарственным, концентрируют кобальт; некоторые из них обладают способностью накапливать его в сверх дозах – кубышка желтая, сушеница топяная, черемуха и шиповник. Существуют территории, где наблюдается дефицит кобальта, например,

Ярославская область. Недостаток кобальта в почвах приводит к его недостатку в растениях и, как следствие, в организмах травоядных животных и человека. Это является причиной тяжелых форм злокачественной анемии.

В среднем потребление кобальта с пищей при нормальном рационе питания составляет 170-440 мкг/кг массы тела человека. Ниже приведены основные продукты питания, являющиеся источником кобальта (содержится мкг кобальта в 100 г продукта):

Кальмар  95	Тунец  40	Треска  30	Сардина  30	Морской окунь  30
Салака  25	Манная крупа  25	Хек  25	Судак  20	Щука  20
Камбала  20	Горбуша  20	Скумбрия  20	Сом  20	Зубатка  20

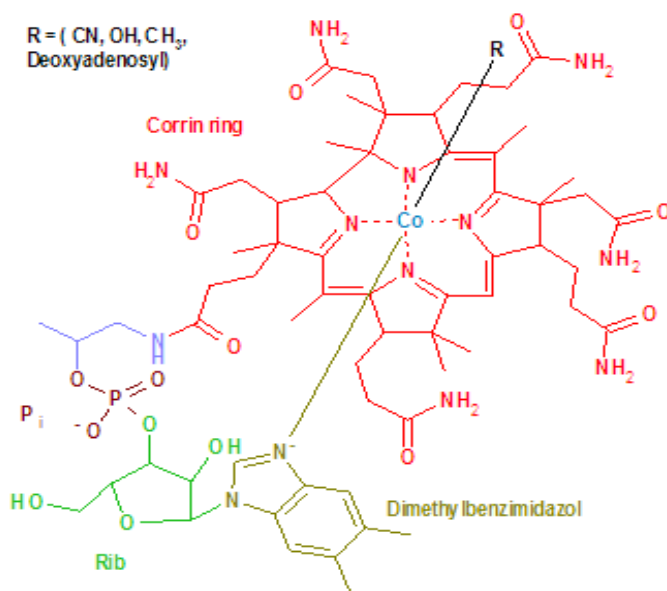
Из всех d-элементов VIII-группы кобальт легче всего абсорбируется из ЖКТ. Поскольку соединения кобальта растворимы в кислой и щелочной средах за счет амфотерности, всасывание кобальта в основном происходит в начальном и конечном отделах кишечника. Основная абсорбируемая форма кобальта – витамин В₁₂, синтезируемый микрофлорой кишечника. По-видимому, при абсорбции кобальт частично использует путь транспорта железа через мукоциты⁷ кишечника, поскольку установлено, что при дефиците железа усиливается поступление в организм кобальта и включение его в состав железосвязывающих белков. Проникновение кобальта в организм человека возможно и через легкие в результате вдыхания воздуха, содержащего порошки металла и его солей. При этом происходит задержка их в легких и последующая медленная абсорбция. Поступивший кобальт, в первую очередь, концентрируется в костном мозге, поджелудочной железе, печени, селезенке, почках и сердце. Накопление витамина В₁₂ происходит в печени.

Роль кобальта в организме человека трудно переоценить: он участвует в обмене жирных кислот, фолиевой кислоты, углеводном, белковом и минеральном обмене, но главная его функция – это, конечно, участие в составе витамина В₁₂ в процессе кроветворения.

Витамин B₁₂

Витамин B₁₂ – сложное металлоорганическое комплексное соединение порфиринового ряда, имеющее брутто-формулу C₆₃H₂₉O₁₄N₁₄PCo.

В молекуле витамина B₁₂ – кобаламина можно выделить две главные составные части: «планарный макроцикл» и нуклеотид, расположенный в плоскости, почти перпендикулярной плоскости циклического фрагмента. Макроциклическая часть кобаламина представлена корриновой системой, схожей по структуре с порфирином. Различия состоят в том, что коррин состоит из частично восстановленных



Витамин B₁₂

пиррольных гетероциклов, причем пиррольные кольца А и D соединены непосредственно связью между атомами углерода в α-положениях.

В молекуле витамина B₁₂ кобальт имеет координационное число 6. Четыре координационных места заняты атомами азота порфиринового макроцикла (одно – ковалентной и три – координационными связями), пятое – азотом 5,6-диметил-бензимидазолануклеотидной части, являющейся заместителем в порфириновом лиганде и шестое – цианид-ионом (в цианкобаламине). Цианид-ион присоединяется в процессе выделения витамина из микробной массы или животных тканей. У природных аналогов это координационное место может быть занято гидроксид-ионом (гидрокобаламин), молекулой воды (аквакобаламин) или аммиака (кобалихром).

Сам цианкобаламин биологически не активен. В состав B₁₂-зависимых ферментов входит дезоксиаденозилкобаламин, шестое координационное место в котором занимает остаток 5'-дезоксиаденозина, или метилкобаламин (шестой лиганд – радикал метил), – соединение, где лиганд является карбанионом. Здесь необходимо отметить, что метил-, а также другие алкилкобаламины очень чувствительны к фотолизу, так как кобальторганические соединения, то есть соединения, содержащие связь Co-C, не отличаются устойчивостью.

Особый физиологический интерес представляют кобалихромы, в состав которых вместо аммиака входят аминогруппы аминокислот, пептидов и белков.

Следует отметить, что биологическая активность кобальта при включении его в этот комплекс резко возрастает. Так, в активной форме аквакомплекса кобальт практически не влияет на рост бактерий молочнокислого брожения при концентрациях даже 1 мг/л, в то время как в форме витамина B₁₂ активно действует в этом отношении уже при концентрации 1.3·10⁻⁵ мг/л.

В промышленности для получения витамина В₁₂ используется бактериальный биосинтез, например пропионовокислыми или метанобразующими бактериями.

В природных источниках обнаружены родственные витамину В₁₂ соединения – так называемые псевдовитамины В₁₂, проявляющие биологическую активность лишь по отношению к некоторым микроорганизмам и совершенно не действенные для человека и животных. Отличительной особенностью их строения является наличие в нуклеотидной части молекулы на месте бензимидазола пуриновых оснований: аденина, метиладенина, метилгипоксантина и др.

Метилкобаламин присутствует в цитоплазме, а дезоксиаденозилкобаламин находится в митохондриях клеток. Первый из них служит коферментом в реакциях трансметилирования, протекающих в процессе синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, второй участвует в метаболизме метилмалоновой кислоты, которая синтезируется в организме из жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, а также из аминокислот с разветвленной углеродной цепью.

Витамин В₁₂ чрезвычайно эффективен при лечении различных видов анемии, в том числе злокачественной. В качестве кроветворного фактора он примерно в 1000 раз более эффективен, чем фолиевая кислота. Очень важным свойством его является способность повышать использование организмом растительных белков. Витамин В₁₂ не содержится в продуктах растительного происхождения и в дрожжах. Главный источник его в пище человека – животные продукты, особенно печень и почки. Травоядные животные снабжаются этим витамином за счет микрофлоры ЖКТ, особенно рубца. Потребность человека также частично удовлетворяется из этого источника. Таким образом, единственными организмами, способными к биосинтезу витамина В₁₂, являются некоторые микроорганизмы.

Интересный факт

Недостаток витамина В₁₂ наблюдается только у абсолютных вегетарианцев; в печени хранятся значительные запасы витамина, поэтому проявления его дефицита обычно не развиваются даже при выраженных нарушениях абсорбции в кишечнике. Авитаминоз В₁₂ вызывает пернициозную анемию, долгое время считавшуюся неизлечимой. После выделения в 1948 г. из печени витамина В₁₂ клинические испытания показали, что введение его внутривенно быстро излечивает этот вид анемии, в то время как прием через пищеварительную систему не дает практически никакого эффекта. Дело в том, что для усвоения витамина В₁₂ в ЖКТ необходимо особое вещество – *фактор Касла*, по химической природе являющееся гликопротеином. Фактор Касла у здоровых людей синтезируется в клетках желудка и секретируется в желудочный сок. Он избирательно связывает витамин В₁₂ (в соотношении 1:1), в кишечнике образовавшийся комплекс присоединяется к специфическим рецепторам мембраны, и затем происходит транспорт витамина через клеточные мембраны.

Содержание витамина В₁₂ в продуктах (мкг на 100г):

Печень  60 (говяжья), 30 (свиная), 16,58 (куриная)	Осьминог  20	Скумбрия  12	Сардина  11	Кролик  4,3
Говядина  2,6	Морской окунь  2,4	Свинина  2	Баранина  2	Треска  1,6
Карп  1,5	Сыр  1,4	Краб  1	Яйцо куриное  0,5	Сметана  0,4

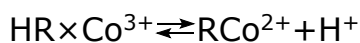
Биологические функции витамина В₁₂

Витамин В₁₂ необходим для нормального кроветворения: синтеза гемоглобина, образования ретикулоцитов и их превращения в зрелые эритроциты (совместно с соединениями меди и железа); он влияет на обмен веществ и связанное с ним развитие организма, синтез аминокислот, белков, РНК, ДНК и других биологически важных субстратов. Биологическая активность кобальта в большой степени определяется его ролью в действии коферментов группы В₁₂: существуют ферментативные системы, в составе которых действует не свободный витамин В₁₂, а так называемые В₁₂-коферменты (например, в соединении с витамином В₆). В этом случае он участвует в выполнении трех основных функций:

- функции метилирующего агента – переносчика групп –СН₃; примером реакции такого типа является реакция, протекающая при биосинтезе метионина:



- осуществление скелетных перегруппировок молекул (аденозилкобаламинзависимых);
- функции переноса протонов, в этом случае степень окисления кобальта изменяется:



Природные кобаламины (гидроксокобаламины, метилкобаламин, аденозилкобаламин), содержащие ион кобальта(III), могут восстанавливаться в результате одноэлектронных стадий, образуя соединения, содержащие кобальт

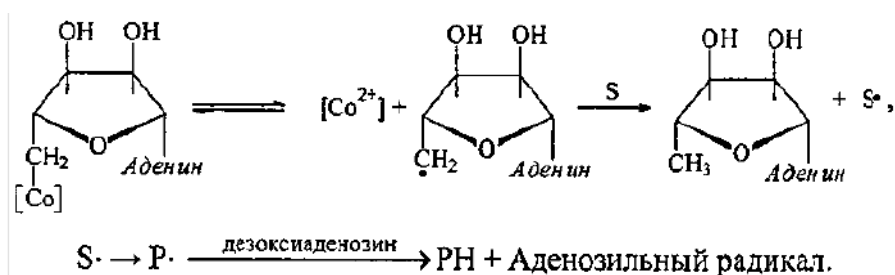
в более низких степенях окисления и также имеющие большое значение в отношении биологической активности.

По первой стадии восстановления образуется низкоспиновой Co(II)-кобаламин, дальнейшее восстановление приводит к Co(I)-кобаламину, являющемуся сильным восстановителем. Аквакомплексы (H_2O – шестой лиганд) Co(III)-, Co(II)- и Co(I)-кобаламина обозначаются, соответственно, как V_{12a} , V_{12r} , V_{12s} . Наиболее восстановленная форма V_{12s} является сильным нуклеофилом и быстро окисляется не только кислородом, но и водой (при $\text{pH} < 8$). По этой же причине он легко реагирует с некоторыми алкилирующими агентами, образуя алкилкобаламины. Разрыв связи в алкилкобаламинах может приводить к образованию таких частиц, как Co(III)-кобаламина и карбаниона $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}^-$; Co(II)-кобаламина и алкильного радикала $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\cdot$; Co(I)-кобаламина и карбониевого катиона $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}^+$.

Метилирование производными метилкобаламина происходит через образование карбаниона или радикала, в то время как другие коферменты переносят карбониевый катион.

Аденозилкобаламинзависимые перегруппировки включают миграцию атома водорода от одного атома углерода цепи к другому, в то время как группа R мигрирует в противоположном направлении. Она представляет собой крупный алкильный или ацильный остаток или электроотрицательную функциональную группу ($-\text{OH}$ или $-\text{NH}_2$).

В отношении механизма таких перегруппировок имеется предположение, что связь Co–C в коферменте подвергается гемолизу с образованием аденозильного радикала, который отщепляет атом водорода от атома C_1 молекулы субстрата, при этом получается дезоксиаденозин. Затем радикал субстрата ($\text{S}\cdot$) перегруппировывается в новый радикал ($\text{P}\cdot$), родственный продукту, который вновь отщепляет атом водорода от дезоксиаденозина, при этом опять образуется аденозильный радикал:



Другим вариантом механизма, также подтверждаемым рядом экспериментальных фактов, является следующий: в результате гетеролитического разрыва связи Co–C образуется Co(I)-кобаламин и 4',5'-ангидроаденозин. Затем следует взаимодействие Co(I)-кобаламина с субстратом с образованием органокобаламина, распадающегося в дальнейшем через внутримолекулярный гидридный сдвиг на Co(I)-кобаламин и продукт.

Коферменты на основе витамина V_{12} способны катализировать реакции восстановления, включая синтез N-метильных групп, формальдегида и аминов в присутствии восстановителей, например, водорода.

Кобальт активирует ряд гидролитических ферментов таких, как некоторые дипептидазы, аргиназа, кишечная и костная фосфатазы. *In vitro* ион кобальта (II) может замещать ионы цинка(II) в цинк зависимых ферментах без снижения их активности.

Недостаток витамина B₁₂

Необходимо отметить, что хотя с возрастом содержание кобальта в организме не увеличивается, организм способен накапливать его впрок (по-видимому, в железосвязывающих белках), создавая примерно семилетний запас.

Основными причинами дефицита кобальта в организме являются недостаточное его поступление; нарушение регуляции обмена, работы внутренних органов; глистная инвазия; дефицит витамина B₁₂.

Основными проявлениями дефицита кобальта в организме служат общая слабость, утомляемость, снижение памяти; вегетососудистые нарушения, аритмии; анемии; замедленное развитие в детском возрасте; медленное выздоровление после заболеваний.

Избыток витамина B₁₂

Поступление в организм избыточных количеств кобальта, даже в устойчивых при физиологических условиях формах, приводит к разнообразным нарушениям процессов жизнедеятельности: «кобальтовой» пневмонии; поражению сердечной мышцы; аллергодерматитам; гиперплазии щитовидной железы; поражению слухового нерва; повышению артериального давления и уровня липидов в крови; повышению содержания эритроцитов в крови. Порог токсичности кобальта для человека составляет 500 мг/сутки.

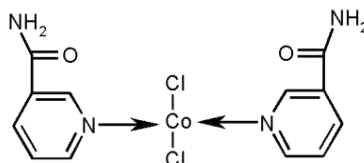
Кобальт использует транспортные пути железа, поэтому его избыточные количества могут препятствовать абсорбции соединений железа из ЖКТ. В печени кобальт может затруднять процессы образования веществ, необходимых для синтеза гемоглобина.

Избыток ионов кобальта(II) подавляет потребление кислорода в митохондриях клеток сердца, ингибируя пируватдегидрогеназу и α -кетоглутаратдегидрогеназу, что может быть связано с образованием супероксидных и пероксидных комплексов кобальта типа [LCo–O–O–CoL].

Соли кобальта(II) ингибируют окислительные ферменты. Ингибирование ферментов кобальтом может быть связано с его высоким сродством к тиоловым группам. Например, ингибирование α -кетоглутаратдегидрогеназы может происходить в результате связывания групп -SH липоевой кислоты, которая является кофактором этой ферментной системы. Токсическое действие металлического кобальта (в виде пыли) приводит к отеку легких и легочным кровотечениям. В этом плане оксиды кобальта, особенно CoO, менее токсичны, чем металл.

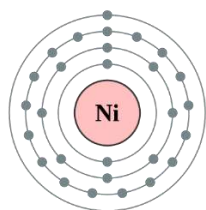
Применение соединений кобальта в медицине

- Цианкобаламин: лечение анемии, нервных заболеваний;
- коамид: лечение анемии, хронических заболеваний ЖКТ, инфекционного гепатита; снижение кровопотерь при родах:



- кобальтальбумин (комплекс кобальта с альбумином): лечение длительно протекающих хронических железодефицитных анемий;
- радиоактивные препараты кобальта: лечение злокачественных опухолей.

Биохимия соединений никеля



Ni[Ar]3d⁸ 4s²

Ni²⁺[Ar]3d⁸ 4s⁰

Ni³⁺[Ar]3d⁷ 4s⁰

Никель - участвует в процессе кроветворения эритропоэза и входит в состав красных клеток крови эритроцитов. Поступление в организм (сут): 0.3-0.6 мг. Источники: чай, какао, морковь, салат. Содержание в организме: 0.01 г

Соединения никеля(III) еще менее устойчивы, чем соединения кобальта(III): даже в составе комплексов не происходит достаточной стабилизации трехвалентного состояния никеля. Известны лишь немногочисленные его комплексы, проявляющие сильные окислительные свойства.

В водных растворах ионы никеля(II) образуют октаэдрические аквакомплексы $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. Аналогичный состав и форму имеют аммиачные, фторидные и ряд других комплексов.

Существует большое число комплексных соединений никеля(II) с координационным числом 4, причем слабо взаимодействующие лиганды образуют тетраэдрические, например $[\text{NiCl}_4]^{2-}$, а эффективно координирующие – плоские квадратные комплексы, например $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$. Это обусловлено электронной конфигурацией d⁸ внешнего подуровня данного иона, при которой в сильном поле лигандов орбиталь dx^2-y^2 вакантна, что позволяет четырем лежащим в одной плоскости лигандам прочно связаться с ионом никеля(II).

В физиологических средах, кроме металлического никеля и аквакомплексов никеля(II) различного состава, могут существовать труднорастворимые NiO и Ni(OH)₂, а в щелочной среде при высоких окислительно-восстановительных потенциалах – также Ni₂O₃ и Ni(OH)₃.

До недавнего времени никель считался для организмов человека и животных примесным токсическим микроэлементом, однако довольно большое содержание его в организмах (например, один эритроцит человека содержит

20000 атомов никеля, в сухом веществе листовых овощей находится до 3.5 мг его на 1 кг массы) может служить признаком пока не полностью доказанной необходимости этого элемента для процессов жизнедеятельности. Многие растения концентрируют никель из почв в довольно значительных количествах, среди них встречаются и сверхконцентраторы, например, белладонна, пустырник, термопсис, можжевельник, лист березы, ягоды черемухи и др.

In vitro никель активирует несколько ферментных систем, включая аргиназу, карбоксилазу, ацетил-КоА-синтетазу, трипсин; он катализирует неферментативное декарбоксилирование щавелевоуксусной кислоты.

Никель обнаружен в РНК, предполагается, что он стабилизирует определенную структуру нуклеиновой кислоты. Однако за счет изменения химических свойств РНК и нуклеопротеинов при образовании комплексов он может проявлять канцерогенные свойства.

Кроме того, имеются данные, что у некоторых животных никель, наряду с другими металлами, может играть роль в процессах пигментации. И, наконец, еще одним косвенным доказательством участия никеля в сложных биохимических процессах *in vivo* служат нарушения его обмена при протекании ряда болезней и некоторых патологических состояниях.

Интересный факт

У больных в первые сутки инфаркта миокарда содержание никеля в цельной крови повышается почти в два раза (это явление может быть использовано в качестве диагностического теста при инфарктах), а затем резко падает, достигая 30-50% от нормы и сохраняясь на этом уровне в течение длительного времени.

В литературе появились данные, свидетельствующие об участии никеля в процессах кроветворения, влиянии на обмен углеводов и др. Хотя в настоящее время в связи с промышленным загрязнением окружающей среды металлами, в том числе и никелем, в основном изучаются его токсические свойства, включая канцерогенное действие. Здесь следует отметить, что результаты опытов на животных разных видов показали низкую токсичность никеля: добавка в ежедневный рацион до 1 мг никеля в виде солей на кг живого веса даже в течение длительного времени (до полугода) никаким образом не отражалась на скорости роста молодых животных и воспроизводительных функциях. Довольно частые случаи возникновения опухолей дыхательных путей и никелевый дерматит наблюдались лишь у рабочих, занятых на предприятиях по производству и переплавке никеля, то есть, скорее всего, более токсичен элементный никель в виде мелкодисперсных взвесей. В организм человека никель поступает преимущественно с растительной пищей.

Содержание никеля в продуктах (мкг на 100 г) приведено ниже:

<p>Горох</p>  <p>247</p>	<p>Фасоль</p>  <p>173</p>	<p>Чечевица</p>  <p>161</p>	<p>Кукуруза</p>  <p>83,8</p>	<p>Говяжья печень</p>  <p>63</p>
<p>Рис</p>  <p>51,6</p>	<p>Овсяная крупа</p>  <p>50</p>	<p>Фисташки</p>  <p>40</p>	<p>Пшеница</p>  <p>21-43</p>	<p>Абрикос</p>  <p>30</p>
<p>Ячневая крупа</p>  <p>23,1</p>	<p>Яблоко</p>  <p>17</p>	<p>Груша</p>  <p>17</p>	<p>Виноград</p>  <p>16</p>	<p>Капуста</p>  <p>15</p>

Абсорбция никеля в ЖКТ невелика, она происходит, в основном, в верхних отделах кишечника и составляет около 3% от поступления. При транспорте никеля из ЖКТ в кровь используются транспортные механизмы железа.

Никель и его соединения, попадающие в легкие с воздухом, надолго там задерживаются, очень медленно абсорбируясь. Легкие являются единственным органом, где содержание никеля увеличивается с возрастом.

Значительная часть (около 20%) поступившего в организм никеля концентрируется в коже, а также в печени и головном мозге, по остальным тканям он распределяется относительно равномерно, создавая концентрацию от 1 до 5 мкг/кг. Необходимо отметить, что 96% никеля, находящегося в плазме крови, связано с альбумином.

Первые результаты, однозначно доказавшие биологическую роль никеля, были получены в 1974 г. Было установлено, что молекула фермента уреазы, катализирующего гидролиз мочевины на аммиак и оксид углерода(IV), содержит два иона никеля(II), хотя роль их в механизме функционирования уреазы до сих пор окончательно не определена. Предполагается, что никель либо образует координационные соединения с продуктом реакции – аммиаком, либо играет роль, аналогичную роли иона цинка(II) в карбоксипептидазе.

Проявление никелем переменной степени окисления является причиной ингибирования ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции.

Установлено, что константы образования комплексов никеля возрастают в ряду лигандов, содержащих атомы: $O < N < S$. Так, комплекс, образованный ионом никеля(II) с цистеином (S, N -донор), намного прочнее, чем комплексы, образованные с N, N - или O, O -донорами.

В отличие от Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} ионы Ni^{2+} не ингибируют глутатион-S-трансферазу, однако, подобно другим мягким кислотам (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+}) дезактивируют ацетилхолинэстеразу.

Как говорилось выше, в плазме крови ионы Ni^{2+} присоединяются к альбумину, а также к аминокислотам, в первую очередь, к α -гистидину ($\lg K_{\text{обр.}} = 8.64$), цистеину (9.0). Для большинства других аминокислот константы образования комплексов примерно на три порядка ниже. По-видимому, сывороточный альбумин человека имеет специфический центр связывания ионов Ni^{2+} (для их комплексов $\lg K_{\text{обр.}} = 9.5$). Установлено, что ион никеля(II) в этом комплексе координируется α -аминогруппой N-концевого остатка аспарагиновой кислоты, атомом азота имидазольной группы остатка гистидина, двумя депротонированными атомами азота пептидных групп и карбоксильной группой остатка аспарагиновой кислоты. Таким образом, координационное число иона Ni^{2+} в данном комплексе равно 5. В комплексе никель-альбумин ион Ni^{2+} может замещаться ионом Cu^{2+} , так как комплекс меди более устойчив ($\lg K_{\text{обр.}} = 16.1$). In vivo в плазме возможно образование тройного комплекса альбумин- Ni^{2+} -(L-гистидин), который может служить промежуточным соединением при переносе никеля через биологические мембраны.

Никель образует достаточно прочные комплексы с тионеинами (белки с высоким содержанием цистеина). Несмотря на то, что в большинстве комплексов никеля более характерной является плоскоквадратная координация, в хелатных комплексах с тионеинами каждый ион никеля(II) связан тетраэдрически с четырьмя хелатными лигандами молекулы белка. При этом образуются многоядерные кластеры, в клетках которых каждый лиганд принадлежит одновременно нескольким ионам металла.

Недостаток никеля

В основном, этот микроэлемент попадает в организм с пищей, поэтому случаи недостатка никеля очень редки. Однако если все же он поступает в организм в недостаточном количестве (менее 50 мкг в день), то могут возникнуть некоторые осложнения.

На данный момент установлен точно только один симптом нехватки микроэлемента у людей – дерматит. Клинические испытания на животных показали ряд других нарушений: изменение клеточной структуры и состояния мембраны, понижение уровня глюкозы, нарушение роста костных тканей, изменение обмена железа, кальция и витамина B_{12} .

Избыток никеля

Основными причинами превышения содержания никеля в организме является его избыточное поступление в результате бытовых и производственных причин.

Порог токсичности никеля для человека составляет 20 мг/сутки.

Основными проявлениями избытка никеля в организме служат: повышение возбудимости центральной и вегетативной нервной системы; отеки легких и мозга; аллергические реакции кожи и слизистых оболочек верхних

дыхательных путей, витилиго; тахикардия; анемии; снижение иммунной защиты, повышение риска развития новообразований в легких, почках, на коже.

Токсичные соединения никеля

Тетракарбонил никеля $\text{Ni}(\text{CO})_4$ – встречается в табачном дыме, выкуренная сигарета дает 2.9 мкг этого соединения, которое раздражает глубокие дыхательные пути, вызывая пневмонии и отек легких независимо от пути поступления в организм. Значительное общетоксическое действие направлено и на нервную систему. Ингибирует аминопиридиндеметилазу, цитохром-450, триптофанпирролазу, бензпирен, гидролазу. Угнетает синтез РНК, белков, что, возможно, связано с подавлением активности РНК-полимеразы в ядрах клеток. Полагают, что влияние на индукцию ферментов как-то связано с канцерогенным действием $\text{Ni}(\text{CO})_4$.

Пока остается неясным, действует ли сам $\text{Ni}(\text{CO})_4$ или продукты его деградации. Однако после вдыхания или введения в вену соединение выделяется с выдыхаемым воздухом, а также какое-то время циркулирует в крови. В процессе внутриклеточного метаболизма $\text{Ni}(\text{CO})_4$ образуются Ni и CO . Клеточными окислительными системами Ni окисляется до двухзарядного иона, который частично связывается с нуклеиновыми кислотами, так как имеет особое сродство к РНК; часть его транспортируется в плазму. CO образует карбоксигемоглобин и в конечном счете выдыхается из легких. Очень незначительная часть $\text{Ni}(\text{CO})_4$ окисляется до CO_2 . Даже при смертельных концентрациях или дозах и полном и быстром разложении $\text{Ni}(\text{CO})_4$ образовавшегося количества CO недостаточно для того, чтобы вызвать выраженную картину отравления.

Применение соединений никеля

- Металлический никель применяется при изготовлении брекет-системы;
- диметилглиоксимат никеля благодаря красивой окраске вводят в состав губной помады, а некоторые из подобных диметилглиоксимату никеля соединений – основа очень светостойких красок.

Платиновые металлы

К платиновым металлам относятся элементы семейства рутения: рутений $[\text{Kr}]5s^14d^7$, родий $[\text{Kr}]5s^14d^8$, палладий $[\text{Kr}]5s^04d^{10}$ и семейства осмия: осмий $[\text{Xe}]6s^24f^{14}5d^6$, иридий $[\text{Xe}]6s^24f^{14}5d^7$, платина $[\text{Xe}]6s^14f^{14}5d^9$. В атомах четырех из этих элементов наблюдается провал s-электронов, причем у палладия – даже двух.

Все эти элементы характеризуются большим набором возможных степеней окисления.

Внутри каждого семейства слева направо снижаются значения максимальной и наиболее устойчивой в соединениях степеней окисления. В целом же у всех этих элементов наиболее устойчива нулевая степень окисления – в форме простого вещества, поэтому они относятся к благородным металлам. По этой причине простые соединения этих элементов довольно немногочисленны и неустойчивы – для них характерны окислительные свойства. Более многочисленны и устойчивы координационные соединения, в том числе и с биолигандами, например, аминокислотами и пептидами, особенно с соединениями палладия и платины.

Для элементов в низких степенях окисления: +2, +4, а также +3, нетипичной для этих элементов, наиболее характерно образование октаэдрических, например, $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, или плоских квадратных комплексов, таких как $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ и др.

Содержание платиновых металлов в земной коре невелико и составляет от $1 \cdot 10^{-7}$ для родия и иридия и до $1 \cdot 10^{-6}\%$ (по массе) для палладия.

Численные данные о содержании этих элементов в живых организмах отсутствуют с оговоркой «пренебрежимо малые количества», сведения о концентрировании их растениями также отсутствуют. По этим причинам они отнесены к примесным ультрамикроэлементам и в настоящее время нет оснований обсуждать необходимость этих элементов для живых организмов и их биологическую роль.

Следует лишь остановиться на некоторых сведениях о токсических свойствах платиновых металлов и их соединений, поскольку не исключены случаи производственных отравлений, а также отравлений при превышении терапевтических доз препаратов, содержащих палладий и платину.

Высшие оксиды осмия OsO_4 и рутения RuO_4 , являясь легколетучими веществами, при попадании в глаза, на слизистые оболочки и кожу вызывают очень сильное их раздражение, раздражение легочной ткани и закупорку просвета бронхов. Следует иметь в виду, что такое воздействие возможно и при работе с металлическим осмием, особенно порошкообразным, так как, окисляясь на воздухе, он образует OsO_4 . Предполагается, что при попадании в организм осмий, а также палладий, платина и иридий могут связывать биолиганды, содержащие атомы серы и азота. Необходимо отметить, что хорошо растворимые комплексы платины такие, как гексахлорплатиновая кислота и ее соли, тоже очень токсичны.

Другие платиновые металлы в форме простых веществ считаются нетоксичными вследствие своей инертности. Однако в форме соединений у них необходимо также ожидать проявлений токсичности, связанной с их окислительными свойствами. Установлена канцерогенность соединений родия и палладия.

Применение в медицине

Некоторые из платиновых металлов применяются в медицинской практике, например, палладий, рутений и родий в сплавах с серебром, золотом и никелем – в стоматологии для изготовления зубных протезов.

Оксид осмия(VIII) OsO_4 применяется в гистологии как окрашивающий препарат для микроскопического исследования растительных и животных тканей.

Ряд комплексов платины используется в онкологии, так как они препятствуют репликации ДНК, в том числе и в раковых клетках. В 60-е гг. XX в. была установлена высокая активность в этом отношении цис-изомера $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ и тетрахлородиаминоплатины $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$. Первое из этих соединений широко применяется при лечении рака яичников, тестикул и некоторых других форм рака. Транс-изомеры токсичны, а противоопухолевыми свойствами не обладают. С целью выяснения возможности использования в качестве противоопухолевых препаратов был испытан очень большой набор комплексов платины, а также других платиновых металлов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что все активные комплексы являются цис-изомерами нейтральных молекул и содержат два легко отщепляющихся лиганда. В приведенных комплексах молекулы аммиака являются сильными транс-ориентирующими лигандами. Вследствие этого связь хлорид-ионов с комплексообразователем ослабевает, и они могут замещаться другими лигандами. Во время нахождения этих препаратов в кровяном русле, где концентрация хлорид-ионов достаточно высока, замещение их может происходить лишь сильными нуклеофилами. В клетках тканей при более низких концентрациях хлорид-ионов может произойти связывание цис-комплекса с биолигандом, замещающим хлорид-ионы в комплексе, особенно хелатирующим. В этом случае молекулы аммиака будут иметь в транс-положении новые лиганды, возможно обладающие большим транс-эффектом. Тогда произойдет уход молекулы аммиака из внутренней координационной сферы и его замена на биолиганд. Если такими биолигандами будут донорные атомы молекулы ДНК, то образующийся комплекс, очень прочно связанный с ДНК, не может быть удален внутриклеточными репаративными системами. Если рассмотреть в таком же плане поведение транс-изомера, то можно прийти к выводу, что возможно замещение лишь хлорид-ионов, аммиачные группы не становятся лабильными.

Второе требование к комплексам, претендующим на использование для лечения опухолей, – нейтральность – связано с необходимостью высокой растворимости их в липидах. Поэтому комплексы платины могут содержать вместо хлорид-иона и другие анионы, но они должны быть способными легко

отщепляться с замещением на биолиганды и уходить из комплекса в связи с метаболическими превращениями, как, например, метилмалонат. При замене молекул аммиака на органические амины токсичность препарата снижается. Итак, в опухолевой клетке рассмотренные комплексы платины связываются с молекулой ДНК, препятствуя ее репликации. Установлено, что в клетках млекопитающих ингибирование синтеза ДНК терапевтическими дозами происходит перед синтезом РНК и белка, причем ингибирующий эффект сохраняется и после удаления препарата из среды. По-видимому, комплексы платины действуют способом, отличным от ингибирования соответствующих синтетаз. Из опытов установлено, что с ДНК способны связываться как цис-, так и транс-изомеры. Первый будет связываться с двумя группами, находящимися на расстоянии 0.33 нм друг от друга, а второй – на расстоянии 0.5 нм и в транс-положении друг от друга. Связывание в обоих случаях происходит по азотистым основаниям, вероятнее всего одно из них – гуанозин.

Связывание комплекса с ДНК может произойти тремя способами: с основаниями противоположных цепей, с двумя соседними основаниями одной цепи и бидентатным хелатированием с участием единственного основания.

Цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ («Цисплатин»), как и другие противоопухолевые препараты имеет побочное токсическое действие, симптомами которого являются тошнота, диарея, снижение уровня гемоглобина и разрушение почек. По этой причине для выявления возможностей снижения токсичности применяемых препаратов исследования ведутся по нескольким направлениям: восстановление *in vivo* комплексов платины(IV); использование полимерных платиновых соединений, способных к распаду и медленному выведению блокирующих инертных лигандов; поиск других комплексов платины и металлов семейства. Перспективными представляются «платиновые сини», получаемые при гидролизе цис- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ или PtCl_2 и пиримидиновых оснований или амидов. Например, «платиновая синь», полученная из урацила, дает хороший терапевтический эффект, хорошо растворима в водных средах.

Глоссарий

1. **Аддукт** - продукт прямого присоединения молекул друг к другу в химической реакции, химическое соединение АВ, образующееся в результате взаимодействия соединений А и В, при котором не происходит какого-либо отщепления фрагментов.
2. **Матрикс** - в биологии мелкозернистое полужидкое вещество, заполняющее внутриклеточные структуры (ядра, митохондрии, пластиды и др. органоиды) и пространства между ними.
3. **Митохондрия** - двумембранный сферический или эллипсоидный органоид диаметром обычно около 1 микрометра.
4. **Сидероз** - пневмокониоз, обусловленный воздействием пыли оксидов железа.
5. **Атеросклероз** - это хроническое заболевание, при котором на внутренней стенке артерий откладываются холестерин и другие жиры в форме налетов и бляшек, а сами стенки уплотняются и теряют эластичность.
6. **Ацидоз** - смещение кислотно-щелочного баланса организма в сторону увеличения кислотности.
7. **Мукоциты** - слизистые клетки призматической формы со светлой цитоплазмой и уплотненным ядром, смещенным в базальную часть.

Список литературы

1. Чистяков, Ю.В. Основы бионеорганической химии / Ю.В. Чистяков. – М.: Химия, Колос, 2007. – 539 с.
2. Исидоров, В.А. Экологическая химия / В.А. Исидоров. – СПб.: Химиздат, 2001. – 304 с.

УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

Антина Елена Владимировна

Фомина Надежда Александровна

Футерман Наталья Анатольевна

Румянцев Евгений Владимирович

ХИМИЯ ЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Учебное пособие

Редактор В.Л. Родичева

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический
университет»

153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7