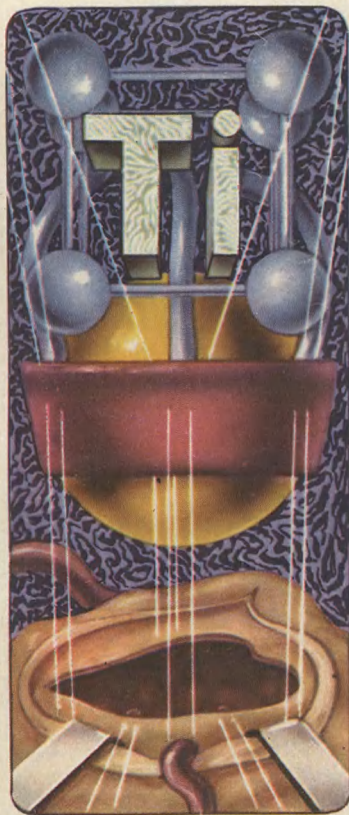
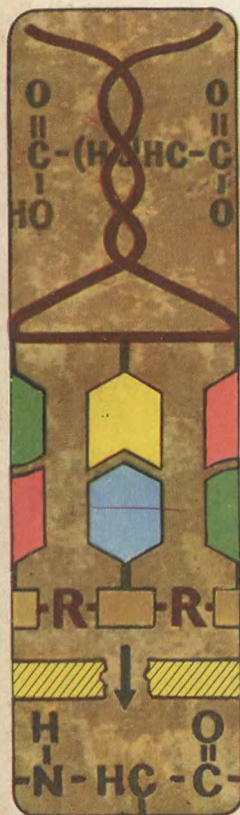


ММР знаний

К. А. МАКАРОВ

Химия и медицина



К. А. МАКАРОВ

ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

*Книга для внеклассного чтения
IX—X классов*

ББК 24
М 15

Р е ц е н з е н т ы:

зав. кафедрой химии медико-биологического факультета,
доктор химических наук,
профессор *Николаев Л. А.* (2-й МОЛГМИ)

старший научный сотрудник НИИ содержания и методов обучения,
кандидат педагогических наук *Иванова Р. Г.*

М $\frac{60601-454}{103(03)-81}$ 292—80 4306021400

© Издательство «Просвещение», 1981 г.

...Не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности.

Гиппократ (Афоризмы. Отдел 1.1)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Огромное количество различных химических веществ (лекарства, пищевые добавки, продукты загрязнения окружающей среды, химической обработки растений и т. д.) попадает в организм человека. Действие этих веществ, а также их многочисленных комбинаций не только оказывает влияние на отдельный организм в течение всей его жизни, но и передается по наследству (усиливаясь или затухая) от поколения к поколению. В связи с этим знание возможных последствий воздействия различного рода химических соединений на здоровье человека становится необходимым не только для врачей, но и для каждого человека, в определенной степени определяя его дальнейшую судьбу.

Особое значение приобретают данные о влиянии ряда металлов на течение различных процессов в больном и здоровом организме. Современные исследования показывают, что уже незначительные изменения концентрации металлов, свойственных организму человека (биометаллов), и тем более металлов, чуждых организму, приводят к появлению болезней, присущих уже не отдельным людям, а большинству людей земного шара.

Все больше накапливается данных о взаимосвязи между содержанием в организме химических соединений, в том числе и ионов металлов, и возникновением и развитием таких болезней века, как раковые и сердечно-сосудистые заболевания. В связи с этим особое внимание уделяется роли различных элементов в биохимических процессах в здоровом и больном организме. Это новое направление, возникшее на грани неорганической химии,

биологии и медицины, получило название бионеорганической химии.

Рассмотрение роли различных элементов и их соединений с остатками органических молекул имеет большое значение не только для лечения, но и для профилактики различных заболеваний, продления человеческой жизни. Дальнейшее развитие медицины связано именно с этими направлениями. Предупреждать, а не лечить болезни — вот основная задача врачей будущих поколений.

В решениях XXV съезда нашей партии и новой Конституции СССР сказано, что советская медицина все больше становится медициной профилактической. Создание профилактической медицины будущего тесно связано с изучением молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов роста, развития и старения организма человека.

БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

Современная химия характеризуется переходом к изучению сложных элементоорганических соединений, состоящих из неорганических и органических остатков. Стираются грани между традиционными разделами химии. Химические и физико-химические методы все шире используются для познания молекулярных основ жизни, изучения химических процессов, лежащих в основе развития различных заболеваний. На грани химии, биологии и медицины возникают новые научные области: молекулярная биология, молекулярная генетика, молекулярная фармакология и патология, биоорганическая и бионеорганическая химия. Комплекс этих наук составляет в настоящее время фундамент современной теоретической медицины.

Бионеорганическая химия¹ рассматривает роль металлов в возникновении и развитии различных процессов в здоровом и больном организме, создает новые эффективные препараты на основе металлоорганических соединений, активно участвует в борьбе за сохранение здоровья людей и продление человеческой жизни.

Познание сложного, в том числе и явлений жизни, базируется на принципе расчленения сложного на возможно более простые части, которые и становятся предметом исследования химических наук. Однако, развивая и углубляя наши знания о молекулярных механизмах протекания биологических процессов, мы всегда должны

¹ В зарубежной литературе чаще используют термин «неорганическая биохимия».

помнить о том, что составляющие основу живой материи элементы, молекулы и макромолекулы только тогда становятся носителями жизни, когда они организованы и взаимодействуют друг с другом в пространственно-временной структуре клетки. Называть изолированные из клетки молекулы белка или нуклеиновых кислот «живыми молекулами» так же неверно, как называть живыми ионы натрия и калия, молекулы воды или аминокислот. Необходимо также иметь в виду то, что любые структурные части клетки вне ее могут функционировать совсем иначе. Поэтому изолированные из клетки белки и нуклеиновые кислоты можно в большинстве случаев рассматривать как клеточные модели.

Медицина изучает процессы, протекающие в здоровом (физиологические процессы) и больном (патологические процессы¹) организме, старается раскрыть причину возникновения различных заболеваний и найти методы их своевременного выявления, профилактики и лечения. Исследуя молекулярные механизмы физиологических и патологических процессов, медицина в конечном счете изучает различные химические реакции, протекающие в биологической среде.

Состав и строение химических соединений в нашем организме, так же как и механизмы их превращений, ничем не отличаются от их аналогичных превращений вне организма. Однако одна из главных особенностей химии живого состоит в том, что все химические реакции в живом организме начинаются, протекают и прекращаются под влиянием других систем организма, и в первую очередь нервной и гуморальной². К гуморальной системе относятся биологически активные вещества, которые вырабатываются в организме и оказывают свое действие через кровь и лимфу. На это обратили внимание первые врачехимики — создатели ятрохимии³. Современные фармакология и фармацевтика широко используют принципы взаимосвязи биохимических и физиологических процессов для создания различных типов лекарственных соединений.

¹ *Пато* (греч.) — страдание, болезнь.

² *Гуморальный* (от лат. *humor* — жидкость) — связанный с жидкостями организма (кровь, лимфа).

³ *Ятрохимия* (от греч. *ятрос* — врач) — научное направление XVI—XVII вв., стремившееся использовать химические знания для лечения болезней.

В организме человека реализуется около 100 000 процессов, причем каждый из них представляет собой совокупность различных химических превращений. В одной клетке человеческого организма может происходить примерно 2000 реакций. Еще бóльшим разнообразием отличаются механизмы химических реакций, возникающих в организме в результате различных болезней (сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек и печени и т. д.). Все биохимические реакции осуществляются при помощи сравнительно небольшого числа неорганических и органических соединений. К настоящему времени наиболее изучены строение аминокислот, белков, нуклеиновых кислот, гормонов, витаминов и их роль в организме человека.

Однако, как показывают последние исследования, большинство биологически активных органических соединений участвуют в физиологических и патологических процессах в виде сложных (комплексных) соединений с различными металлами: натрием, калием, железом, кобальтом, цинком, медью и др. Таким образом, изучая роль химических соединений в организме здорового и больного человека, мы должны рассматривать не только традиционные классы неорганических и органических соединений (металлы, неметаллы, кислоты, основания, спирты, альдегиды и т. д.), но также (а вернее, в основном) соединения ионов этих металлов с различными органическими радикалами (лигандами) — остатками аминокислот, спиртов, пептидов, белков, нуклеиновых кислот и т. д.

Современная медицина широко исследует взаимосвязь между содержанием элементов в организме и возникновением и развитием различных заболеваний. Оказалось, что особенно чутко организм реагирует на изменение концентрации микроэлементов, т. е. элементов, присутствующих в организме в количестве меньше одного грамма на 70 кг массы человеческого тела. К таким элементам относятся медь, цинк, марганец, молибден, кобальт, железо, никель.

Доказано, что с изменением концентрации цинка связано течение раковых заболеваний, кобальта и марганца — заболеваний сердечной мышцы, никеля — процессов свертывания крови. Определение концентрации этих элементов в крови позволяет иногда обнаружить ранние стадии различных болезней. Так, изменение концентрации цинка в сыворотке крови связано с протеканием заболе-

ваний печени и селезенки, а концентраций кобальта и хрома — некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

По мнению специалистов, современное человечество, особенно в больших городах, живет на грани скрытой нехватки многих элементов. В стрессовых ¹ ситуациях скрытая нехватка может стать явной и привести к появлению тяжелых, порой латентных ² заболеваний. Так, например, скрытое течение рака может продолжаться от пяти до сорока лет, что, возможно, обусловлено постепенным изменением концентрации микроэлементов вследствие старения организма. С другой стороны, существуют предположения о том, что целенаправленное изменение концентрации различных элементов в организме может быть использовано для продления жизни человека.

Советская медицина первая в мире стала уделять основное внимание вопросам профилактики заболеваний. Интересы человечества, как говорится в Программе КПСС, выдвигают перед биомедицинскими науками в качестве главных задач выявление сущности явлений жизни, вскрытие биомедицинских закономерностей органического мира, изучение физики и химии живого. Для прогресса медицины необходимы поиски новых закономерностей в живой природе, изучение молекулярных основ жизни с тем, чтобы результаты этих знаний можно было использовать для планомерного наступления на болезни.

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ

В настоящее время известно более ста химических элементов, однако только небольшое число из них входит в состав живого на планете Земля. На цветном рисунке IV представлена периодическая система Д. И. Менделеева, в которой отмечены основные элементы, играющие особо важную роль в физиологических и патологических процессах в организме человека. Красным цветом обозначены 16 «элементов жизни»: 10 металлов (Na, K, Mg, Ca, Zn, Cu, Co, Mn, Fe, Mo) и 6 так называемых элементов-органогенов (H, O, N, C, P, S), составляющих основу биологически важных молекул и макромолекул. Синим цветом

¹ Stress (англ.) — *нажим, давление.*

² Latens (лат.) — *невидимый, скрытый.*

показаны элементы, находящиеся в небольших количествах в живых организмах и растениях (В, Сг, F, Cl, Br, I). Необходимо отметить, что, несмотря на различное содержание элементов в человеческом организме и в земной коре, между составом крови человека и земной коры существует определенная корреляция. Большее содержание первых 31 элемента периодической системы в земной коре соответствует большому содержанию многих из этих элементов в крови. Солевой состав крови наиболее близок к солевому составу морской воды.

В организме человека очень давно и точно определился баланс оптимальных концентраций биологически важных соединений между их поступлением и выведением в результате жизнедеятельности. Однако с ростом цивилизации в организм человека поступает все большее количество биологически активных ненужных веществ. Некоторые из них могут попадать в организм с пищей, водой, воздухом, а также в результате контактов человека с окружающей средой. У большинства людей в организме в следовых количествах содержатся ртуть (из зубных пломб), свинец, сурьма и мышьяк (из газет), ионы металлов (из кухонной утвари и консервирующих веществ). Длительный и постоянный контакт с источниками этих элементов может привести к появлению ряда заболеваний. Например, австралийские ученые подсчитали, что средний житель Австралии ежегодно вместе с пищей съедает около 2,5 кг различных химических веществ, которые используются для консервации пищи, придания ей свежести и т. д. Масштабы таких пищевых добавок растут. В США их число достигло 8000 наименований, потребление их за 10 лет (1955—1965) превысило 530 тыс. т в год. Введение подобных веществ и изменение концентрации соединений, содержащихся в организме в результате чрезвычайной очистки традиционных продуктов пищи, приводят к появлению болезней уже не отдельных людей, а большинства населения земного шара. Этим, например, ученые объясняют ежегодно эпидемии гриппа. Было также выявлено у части населения США, особенно подверженных атеросклерозу и инфаркту миокарда, что концентрация хрома в тканях организма значительно ниже, чем у обитателей Африки и Азии, менее подверженных поражению коронарных сосудов сердца. По данным некоторых исследований, пониженная концентрация хрома у американцев

вызвана излишком рафинированного сахара и других очищенных продуктов в пищевом рационе.

Основные характеристики элементов (строение электронных оболочек, степень окисления, способность к комплексообразованию и т. д.) определяются положением этих элементов в периодической системе Д. И. Менделеева. Эти же характеристики лежат в основе физиологической и патологической (при определенных пороговых концентрациях) роли элементов в организме человека.

Исходя из современной квантовомеханической интерпретации периодической системы, классификация элементов проводится в соответствии с их электронной конфигурацией. Она основана на степени заполнения различных электронных орбиталей (*s*, *p*, *d*, *f*) электронами. В соответствии с этим элементы подразделяют на *s*-, *p*-, *d*- и *f*-элементы.

В организме человека присутствуют в основном ионы легких металлов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , относящиеся к *s*-элементам, и ионы Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , ($\text{Ni}^?$), относящиеся к *d*-элементам. И только содержащийся в организме тяжелый *d*-элемент — молибден (Mo) — нарушает общую биогеохимическую установку — построение биологических структур только из легких элементов. Все эти металлы встречаются в нашем организме в виде твердых соединений или в виде их водных растворов.

Исследование физиологической роли металлов, а также их значения в диагностике, профилактике и лечении болезней является одним из новых направлений в меди-

Таблица 1.

Содержание металлов в компонентах крови здорового человека

Компоненты крови	Содержание элементов (в мМ) ¹									
	<i>s</i> -элементы				<i>d</i> -элементы					
	Na	K	Mg	Ca	Mn*	Fe	Co*	Cu*	Zn*	Mo
Кровь (вся)	85,2	44,5	1,57	—	2,18	8,59	0,71	14,8	138,4	В крови отсутствует
Кровяные тельца	20,9	94,9	2,72	—	1,46	18,6	—	11,9	—	
Плазма (92% воды)	141,3	4,11	1,13	—	0,73	—	—	18,3	47,2	
Сыворотка	140,1	5,06	0,87	2,42	—	23,3*	—	18,1	226,5	

¹ мМ — миллимоль.

цинской науке. Наиболее показательно при этом изучение состава металлов в крови человека (табл. 1). Процессы превращения веществ (метаболические процессы¹) протекают здесь наиболее интенсивно. Средняя продолжительность жизни большинства элементов крови составляет не более нескольких часов или суток².

Концентрации элементов в таблице 1 приведены к общему объему крови — 5—6 л (0,9 л на 10 кг массы), рН 7,35—7,42. Концентрации в микромолях мкМ отмечены звездочкой.

s-Элементы

Как видно из цветного рисунка IV к s-элементам относятся элементы I и II групп периодической системы. В соответствии с их положением в периодической системе Д. И. Менделеева они отдают электроны, приобретая электронную конфигурацию ближайшего инертного элемента. Из s-элементов в организме человека содержатся ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} . Натрий, калий, кальций и магний — типичные металлы, поэтому для них характерны ионные соединения. Однако ионный характер связи для натрия и калия, имеющих один s-электрон на наружном уровне, выражен более сильно, чем для магния и кальция, имеющих на наружном уровне два s-электрона. В водных растворах ионы этих металлов связывают различное число молекул воды, образуя прочные гидратированные ионы. Радиусы гидратированных ионов Na^+ и Mg^{2+} больше, чем ионов K^+ и Ca^{2+} .

Значение ионов s-элементов для организма огромно. Они участвуют в создании буферных систем организма, обеспечении необходимого осмотического давления, возникновении мембранных потенциалов, в передаче нервных импульсов (Na, K), структурообразовании (Mg, Ca).

¹ *Метаболизм* (обмен веществ) — сумма процессов превращения пищи в вещества живого организма. Химические соединения, участвующие в этих процессах, называются *метаболитами*.

² Кровь, представляющая собой своеобразную ткань организма, содержит три разновидности клеток: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Эритроцит (красная кровяная клетка) переносит кислород, лейкоцит (белая кровяная клетка) разрушает микробы и другие чужеродные частицы, тромбоциты — безъядерные кровяные пластинки, участвующие в свертывании крови.

Натрий и калий. Ионы натрия и калия распределены по всему организму человека, причем первые входят преимущественно в состав межклеточных жидкостей, вторые находятся главным образом внутри клеток. Подсчитано, что в человеческом организме содержится 250 г калия и 70 г натрия¹. От концентрации обоих ионов зависит чувствительность (проводимость) нервов и сократительная способность мышц. Шок при тяжелых ожогах обусловлен потерей ионов калия из клеток. Введение ионов калия способствует расслаблению сердечной мышцы между сокращениями сердца. Хлорид натрия служит источником для образования соляной кислоты в желудке. Гидрокарбонат натрия — буферная соль — поддерживает кислотно-щелочное равновесие в жидких средах организма и служит переносчиком углерода. Лечение некоторых психических заболеваний основано на замене ионов K^+ и Na^+ на ионы Li^+ .

Концентрация ионов K^+ в пище, как правило, выше их концентрации в плазме крови и выше концентрации ионов Na^+ . Вследствие этого возникают условия для перехода ионов K^+ из кишечника в кровь. Необходимо отметить, что в условиях биологических тканей происходит сопряженное движение катиона и аниона (либо обмен катиона на катион и аниона на анион). Так, в тонкой кишке происходит сопряженный перенос ионов Na^+ и Cl^- , а в толстой — обмен Na^+ на K^+ . Оба щелочных металла задерживаются почками. Ионы Na^+ , K^+ , а также ион NH_4^+ выводятся в виде солей фосфорной, серной и органических кислот, например мочевой и молочной. Замещение и взаимобмен ионов в биосистемах основаны на сходстве их физико-химических характеристик. Так, ионы элементов с большими радиусами (натрий и калий) могут замещаться крупными ионами NH_4^+ , Pb^+ , Cs^+ , Tl^+ . Замена на ион Tl^+ часто используется для выявления этих ионов, так как ионы Tl^+ могут быть легко обнаружены различными физико-химическими методами. Однако сходство в размерах радиусов ионов является необходимым, но недостаточным условием их взаимобмена. Так, например, сходный по размерам с ионом натрия ион Cu^+ не может заместить его в силу того, что ион натрия образует в основном

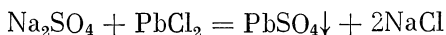
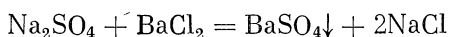
¹ Здесь и далее содержание металлов в организме приведено на 70 кг массы человека.

ионные (а не ковалентные, как ион меди) связи и не принимает участия в окислительно-восстановительных процессах.

Из солей натрия и калия наибольшее значение для медицины имеют следующие соединения:

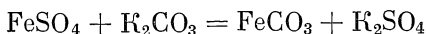
Хлорид натрия (или поваренная соль) NaCl . Раствор хлорида натрия (0,85—0,9 %) — физиологический раствор — применяется для внутривенных вливаний при больших кровопотерях. Кроме того, хлорид натрия употребляется для ингаляций и клизм, для ванн и душей, а также при лечении катаральных состояний некоторых слизистых оболочек.

Сульфат натрия (или глауберова соль) $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ — бесцветные прозрачные кристаллы горьковато-соленого вкуса. В медицине эта соль применяется как слабительное средство и как противоядие при отравлении солями бария и свинца, с которыми дает нерастворимые осадки сульфата бария и сульфата свинца:



Гидрокарбонат натрия (или питьевая сода) NaHCO_3 — белый кристаллический порошок. Применяется в порошках, таблетках и растворах при повышенной кислотности желудочного сока, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изжоге, подагре, диабете, катарах верхних дыхательных путей. Наружно употребляется как слабая щелочь при ожогах, для полосканий, промываний и ингаляций при насморке, конъюнктивитах, стоматитах, ларингитах и т. д.

Карбонат калия (или поташ) K_2CO_3 — белый порошок, быстро распыляющийся на воздухе. Применяется как составная часть пилюль Бло для превращения сульфата железа (II) в карбонат:



Виннокаменная соль $\text{KHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ — белый кристаллический порошок, растворим в горячей воде. Применяется в микстурах и порошках как легкое слабительное.

Ацетат калия CH_3COOK — кристаллический порошок белого цвета, легко распыляется на воздухе, является мочегонным средством, хорошо действует при сердечных и почечных отеках.

Магний и кальций. Магний и кальций находятся во II группе периодической системы Д. И. Менделеева и также относятся к s-элементам. По своим характеристикам их ионы в большей степени отличаются друг от друга, чем ионы натрия и калия. Так, ион магния по сравнению с ионом кальция проявляет большую тенденцию к образованию ковалентных донорно-акцепторных связей с различными электронодонорными атомами (N, O), входящими в состав биологических макромолекул (белки, нуклеиновые кислоты). Это обуславливает большие структурообразующие свойства магния по сравнению с кальцием.

Ионы Mg^{2+} образуют в клетках комплексы с нуклеиновыми кислотами, участвуют в передаче нервного импульса, сокращении мышц, метаболизме углеводов. Магний можно назвать центральным элементом энергетических процессов, связанных с окислительным фосфорилированием. Избыток магния играет роль депрессора нервного возбуждения, недостаток — вызывает тетанию¹.

Активность большинства ферментов переноса (трансфераз) зависит от магния. Магний — один из основных активаторов ферментативных процессов. В частности, он активирует ферменты синтеза и распада аденозинтрифосфорной и гуанинтрифосфорной кислот, участвует в процессах переноса фосфатных групп. Магний входит в состав хлорофилла; субъединицы рибосом (клеточных органоидов, на которых происходит синтез белка) связаны ионами Mg^{2+} . Содержание магния в организме около 42 г. Повышенное количество его в организме может вызвать наркотическое состояние. Слабительное действие английской соли $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ связано с почти полной непроницаемостью стенок кишечника для ионов Mg^{2+} , вследствие чего происходит осмотический перенос воды через стенки в кишечник.

Кальций — один из пяти (O, C, H, N, Ca) наиболее распространенных элементов в организме человека. Содержа-

¹ *Тетания* (от греч. — *оцепенение, судорога*) — судорожные приступы в результате повышенной возбудимости двигательных и чувствительных нервов.

ние его в организме составляет около 1700 г на 70 кг массы. Ионы Ca^{2+} участвуют в структурообразовании (Ca составляет основу костной ткани), сокращении мышц, функционировании нервной системы. От содержания ионов Ca^{2+} зависит проницаемость клеточных мембран. Кальций нужен для роста костей и зубов, образования молока у кормящих женщин, регулирования нормального ритма сокращений сердца, а также осуществления процесса свертывания крови. Свертывание крови можно ускорить, вводя в организм избыточные количества солей кальция, например при кровотечении. На процессы всасывания и усвоения кальция значительное влияние оказывает витамин D. Ежедневная доза кальция, необходимая организму, составляет примерно 1 г. При понижении содержания кальция в крови он начинает вымываться кровью из костной ткани, что в свою очередь приводит к размягчению и искривлению костей скелета. Недостаток кальция в плазме крови может вызвать судороги мышц и даже конвульсии (сильные судороги всех мышц). Лечение гормоном тирео-

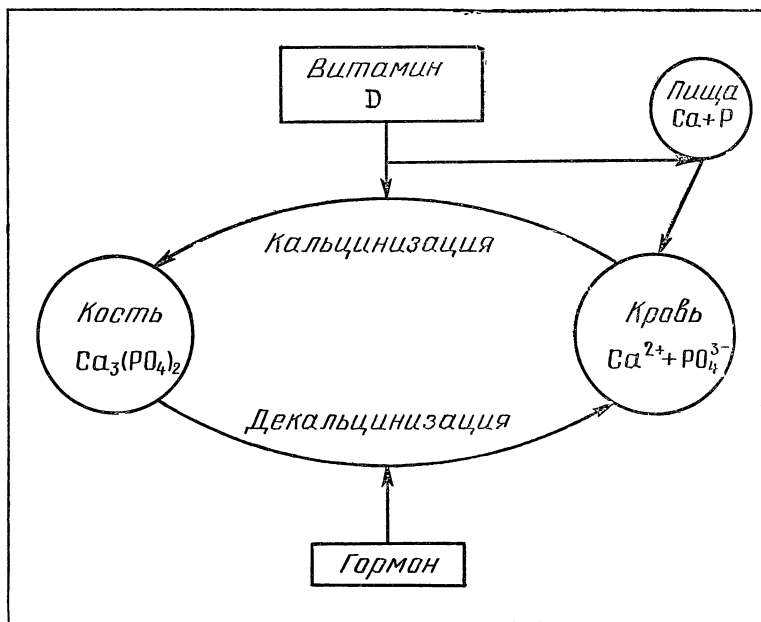


Рис. 1. Обмен ионами Ca^{2+} между костными тканями и кровью.

кальцитонином, регулирующим содержание Ca^{2+} в крови, предупреждает остеопороз¹ у старых людей (рис. 1). Образование камней в желчных и мочевыводящих путях, склеротические изменения кровеносных сосудов также связаны с отложением в организме солей кальция в результате нарушения нормальной жизнедеятельности организма.

Ионы кальция ($R_{\text{Ca}^{2+}}=1,06$) могут замещаться сходными по размерам ионами ряда щелочноземельных элементов, например ионами стронция ($R_{\text{Sr}^{2+}}=1,23$) и лантана ($R_{\text{La}^{3+}}=1,22$). Замещение ионов Ca^{2+} в организме ионами элементов кадмия, марганца и особенно стронция приводит к тяжелым профессиональным заболеваниям. Особенно опасен стронций, оседающий в результате обмена с кальцием в костных тканях организма. Извлечь стронций из костей практически невозможно. Повышение радиоактивного фона биосферы может вызвать появление в атмосфере продукта деления тяжелых элементов — ^{90}Sr . Оседая в костях, последний облучает костный мозг и проявляет канцерогенную активность.

Из соединений кальция и магния имеют большое значение следующие:

Гидроксид кальция (гашеная известь) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ используется в санитарной практике для дезинфекций выгребных ям и пр. Кроме того, в форме известковой воды (насыщенный водный раствор $\text{Ca}(\text{OH})_2$) применяется наружно и внутрь в качестве противовоспалительного, вяжущего и дезинфицирующего средства. При наружном употреблении известковую воду обычно смешивают с каким-нибудь маслом, используя в виде эмульсий от ожогов, а также при некоторых кожных заболеваниях в виде жидких мазей.

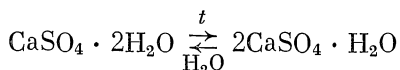
Сульфат магния (горькая соль) $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ применяется внутрь как слабительное. Его слабительное действие объясняется задерживающим влиянием на всасывание воды из кишечника. Вследствие осмотического давления, создаваемого этой солью, вода удерживается в просвете кишечника и способствует более быстрому продвижению кишечного содержимого. Сульфат магния применяют также при лечении столбняка, хореи и других судорожных

¹ Остеопороз (от греч.— *кость* и *проход, отверстие, пѳра*) — пористость, хрупкость костей.

состояний. При гипертонии его вводят в вену, а как желчегонное — в двенадцатиперстную кишку.

Хлорид кальция CaCl_2 применяют как успокаивающее средство при лечении неврозов, при бронхиальной астме, туберкулезе. Широкое применение эта соль получила и в качестве противоаллергического средства при крапивнице, а также в качестве противовоспалительных и противоотечных средств. Противовоспалительное, противоаллергическое и противоотечное действие кальция обусловлено тем, что он понижает проницаемость стенок капилляров.

Жженный гипс $2\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ получается путем прокаливания природного гипса $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ при $150\text{—}180^\circ\text{C}$. При замешивании с водой он быстро твердеет, превращаясь опять в кристаллический гипс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. На этом свойстве основано применение его в медицине для гипсовых повязок при переломах костей:



Карбонат кальция CaCO_3 практически нерастворим в воде. Применяется внутрь не только как кальциевый препарат, но и как средство, адсорбирующее и нейтрализующее кислоты. Особо чистый препарат идет также для изготовления зубного порошка.

d-Элементы

Ионы *d*-элементов (Zn, Mn, Fe, Co, Cu, Mo, Ni) имеют незаполненные *d*-электронные слои. Это обуславливает различные степени окисления *d*-элементов, их способность участвовать в различных окислительно-восстановительных превращениях, возможность образовывать комплексные соединения.

По сравнению с рассмотренными выше *s*-элементами, *d*-элементы содержатся в организме в значительно меньших количествах. Однако их роль в течении физиологических и патологических процессов в организме человека огромна. Например, они в значительной мере определяют структуру и свойства ферментов. Нарушение обмена таких микроэлементов служит причиной многих заболеваний. Существуют теории, объясняющие некоторые болезненные состояния организма человека с позиций насыще-

ния (или обеднения) его микроэлементами в условиях определенных геохимических сред. Особенности физиологического и патологического их действия основаны на чувствительности организма к минимальным (порой следовым) изменениям концентраций этих элементов в организме.

Цинк. Цинк входит в состав большого числа ферментов и гормона инсулина. В последние годы цинку особенно «повезло» в смысле обнаружения его новых физиологических функций. Доказано, что он необходим для поддержания нормальной концентрации витамина А в плазме. Дефицит цинка вызывает замедление роста животных, нарушение кожного и волосяного покрова, расстройства половой функции. Высказано предположение, что постоянный недостаток цинка в рационе приводит к появлению низкорослых людей. В частности, именно эту причину приводят для объяснения появления в древние времена карликовых племен в Центральной Европе. Цинковая недостаточность связана с трудностью всасывания цинка в пищеварительном тракте. Необходимо отметить, что современный рацион европейцев в значительной мере переобогащен цинком (в связи с использованием цинковой посуды, цинковых красителей и наполнителей).

Согласно последним данным, цинк оказывает значительное влияние на синтез нуклеиновых кислот и активно участвует в хранении и передаче генетической информации, играя роль своеобразного биологического переключателя.

Соединения цинка — весьма важные лечебные препараты. Препараты цинка применяются в медицине как вяжущие и дезинфицирующие средства.

Сульфат цинка $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ входит в состав глазных капель как противовоспалительное средство при конъюнктивитах.

Хлорид цинка ZnCl_2 применяется в пастах как прижигающее средство, в растворах — при язвах, свищах, как вяжущее и антисептическое средство.

Марганец. В биологических системах марганец встречается в двух состояниях: Mn^{2+} и Mn^{3+} . Марганец входит в состав ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. Его соединения участвуют в синтезе важного для организма витамина С (аскорбиновая кислота). Замена Mn (II) на Mn (III) в комплексах с

ДНК практически не нарушает матричного синтеза белков.

На примере марганца и цинка в настоящее время интенсивно выявляется и изучается роль различных элементов в механизме протекания физиологических и патологических процессов в организме человека. Так, например, в настоящее время широко исследуется влияние марганца на тканевые субстраты в связи с процессом костеобразования.

Перманганат калия KMnO_4 используется в медицинской практике в виде 5 %-ного раствора для смазывания обожженных мест и как кровоостанавливающее средство. Более слабые растворы его употребляются для полоскания рта и горла. Дезинфицирующие свойства растворов перманганата калия обусловлены его высокими окислительными свойствами.

Сульфат марганца MnSO_4 был применен для лечения атеросклероза. При этом оказалось, что клинически у больных уменьшались явления атеросклероза сосудов и количество холестерина в крови доходило до нормального.

Железо. В организме человека железо встречается в виде двух катионов: Fe^{2+} и Fe^{3+} . Оно в основном входит в состав гемоглобина, содержащегося в эритроцитах (80% от общего количества). Таким образом, общее содержание железа определяется главным образом объемом крови. Кроме того, в организме существует депонированное (запасное) железо в виде высокомолекулярного железосодержащего белка (ферритина), находящегося в клетках печени и селезенки. Клеточный фонд железа представляет железо клеточных ферментов дыхания, а в мышцах — железо гемоглобина.

Обмен железа между плазмой крови и лимфой происходит при помощи транспортного белка (трансферрина). Одна молекула трансферрина связывает два атома железа. Основной путь обмена железа таков:

Железо плазмы \longrightarrow железо эритроцитов \longrightarrow гемолиз¹ \longrightarrow
 \longrightarrow железо плазмы

Гемоглобиновый фонд железа в организме высших животных приближается к содержанию основных катионов. В живых организмах железо в свободном ионном состоя-

¹ Гемолиз (от греч. — *кровь* и *распад*) — разрушение эритроцитов с выделением из них гемоглобина в окружающую среду.

нии не встречается, оно всегда входит в состав различных комплексных соединений. Входящие в структуру активного центра гемоглобина ионы Fe^{2+} способны связывать кислород без изменения степени окисления (без перехода в Fe^{3+}).

Обычно среднее содержание железа в организме не превышает 5 г. В случае потерь крови потребность в железе превышает его поступление в организм с пищей. При внутривенных инъекциях железо вводится в виде аскорбата, цитрата или коллоидных комплексов с углеводами, т. е. в виде слабо ионизированных соединений. Необходимо отметить, что концентрация железа в организме зависит не только от содержания в нем железа, но и от способности организма связывать железо. Недостаток железа в организме приводит к болезни крови — анемии¹. Избыток железа (которое не связывается в организме в биокomплексы) в ежедневном рационе может привести к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, печени, легких.

Из солей железа наибольшее применение в медицине нашел **сульфат железа (II)** (железный купорос) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ — кристаллы бледно-зеленого цвета, желтеющие при длительном хранении на воздухе. Он используется при лечении анемии (малокровии), зависящей от дефицита железа в организме, а также при слабости и истощении организма. Для этой же цели употребляются восстановленное железо Fe и карбонат железа FeCO_3 .

Из солей железа (III) наиболее широко применяется *хлорид железа* $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Это соединение бурого цвета, хорошо растворимо в воде и легко гидролизуется. Хлорид железа (III) является довольно сильным окислителем. Он применяется в медицине как дезинфицирующее и кровоостанавливающее средство.

Кобальт. Катион кобальта Co^{2+} входит в состав важных белковых молекул, активирует действие ряда ферментов. Комплекс трехвалентного кобальта Co^{3+} составляет основу одного из важнейших витаминов B_{12} . Значительный недостаток этого витамина в организме вызывает злока-

¹ При *анемии* (малокровии) резко снижается количество эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, что в свою очередь проявляется повышенной утомляемостью, выпадением волос, ломкостью ногтей, сердечной недостаточностью, расстройством пищеварения.

чественную анемию. Полагают, что дефицит кобальта в тканях снижает способность организма защищаться от различных инфекций.

Считается, что человеческий организм реагирует на недостаток в нем кобальта в меньшей степени, чем на недостаток других элементов. Однако окончательного ответа на этот вопрос пока еще нет, так как нет полных данных о накоплении (депонировании) витамина B_{12} в тканях организма человека (печени, почках и т. д.).

Эффективная концентрация кобальта, как и других элементов, зависит от того, в каком виде этот элемент содержится в организме: в виде соли или в виде комплексного соединения. Так, для создания необходимой для организма концентрации кобальта путем введения в него вместо витамина B_{12} , скажем, соли хлорида кобальта ($CoCl_2$) потребовалось бы последнего в 50 000 раз больше.

Медь. Важное биологическое значение имеют катионы Cu^+ и Cu^{2+} . В таком виде медь входит в важнейшие комплексные соединения с белками (медь-протеиды). Медь-протеиды, подобно гемоглобину, участвуют в переносе кислорода. Число атомов меди в них различно: два — в молекуле церebroкуперина, участвующего в хранении запаса кислорода в мозгу, и восемь — в молекуле церулоплазмينا, способствующего переносу кислорода в плазме. Медь активирует синтез гемоглобина, участвует в процессах клеточного дыхания, в синтезе белка, образовании костной ткани и пигмента кожных покровов. Ионы меди входят в состав медьсодержащих ферментов.

У людей недостаток меди проявляется лишь в детском возрасте (вследствие дефицита меди в молоке) и может приводить к нарушению костеобразования. Установлено, что накопление меди в организме человека способствует развитию хронического гепатита¹. Избыток меди, как правило, отлагается в печени, мозге, почках, глазах, вызывая тяжелое заболевание — болезнь Вильсона-Конова-лова.

Ионы меди повышают эффективность некоторых лекарств, по всей вероятности, в результате образования проникающих сквозь биологические мембраны медьсодер-

¹ Гепатит — воспалительные изменения в тканях печени (от греч. *гепар* — печень и лат. *itis* — воспаление).

жащих комплексов. Медь связывает микробные токсины и усиливает действие антибиотиков. Отмечено, что рабочие медных предприятий обладают стойким иммунитетом к некоторым инфекционным заболеваниям. Недавно было показано, что ионы Cu^{2+} , так же как и ионы Zn^{2+} и Ni^{2+} , восстанавливают вкусовые ощущения, потерянные в результате различных заболеваний.

Наиболее используемым в медицине соединением меди является *сульфат* $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, называемый медным купоросом. Сульфат меди (II) обладает вяжущим и прижигающим действием. Применяется в виде глазных капель при конъюнктивитах, а также в виде карандашей для лечения трахомы. Раствор сульфата меди (II) употребляется как рвотное, при ожогах фосфором и как противоядие при отравлении белым фосфором. В последнем случае механизм лечебного действия сульфата меди основан на реакции взаимодействия ее с белым фосфором. В результате ее на частичках фосфора образуется пленка металлической меди, изолирующая эти частички от контакта с биологическими субстратами. Все соли меди ядовиты, поэтому медную посуду лудят, т. е. покрывают слоем олова, чтобы предотвратить возможность образования медных солей.

Молибден. В соответствии с конфигурацией и строением незаполненных электронных слоев молибден может реализовать восемь различных степеней окисления. В биологических системах молибден обнаружен в виде Mo^{+5} , Mo^{+6} и реже — Mo^{+3} , Mo^{+4} . Возможно, это разнообразие форм существования и явилось причиной того, что этот самый тяжелый биометалл используется наряду с легкими элементами для построения живых организмов.

Физиологическая и патологическая роль молибдена в настоящее время еще только изучается. Однако влияние этого элемента на различные процессы в организме (рост, развитие, воспроизводство, болезни) несомненна.

Молибден входит в состав ряда ферментов. На примере молибдена можно проследить связь и взаимовлияние метаболической активности микроэлементов. Избыток молибдена приводит к уменьшению концентрации меди и кобальта. Молибден совместно с медью участвует в обмене гормонов. Непосредственное взаимодействие между молибденом и медью может приводить к образованию в

желудочно-кишечном тракте труднорастворимого соединения CuMoO_4 ¹.

Никель. Принадлежность никеля к числу биоэлементов организма признается не всеми исследователями. Например, Д. Уильямс в своей книге «Десять металлов жизни» не включает никель в число биометаллов. Однако последние исследования других авторов указывают на наличие и определенную роль никеля в биологических системах. Показано, в частности, что никель участвует в активировании ферментативных реакций гидролиза, реакций с участием карбоксильной группы ².

Неорганическую биохимию можно рассматривать как приложение принципов координационной химии металлов к биологическим проблемам.

Г. Эйхгорн

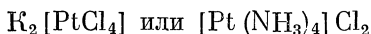
Координационные (комплексные) соединения различных элементов в организме

Рассмотренные выше элементы жизни находятся в организме главным образом в виде водных растворов их солей и координационных (комплексных) соединений. В состав координационных соединений обязательно должен входить центральный атом (или ион). Его окружают группы ионов или нейтральные атомы, называемые лигандами. При этом число лигандов, непосредственно связанных с центральным атомом, носит название координационного числа центрального иона (атома). Например, в координационном соединении $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ центральным атомом является платина в степени окисления +2, число лигандов (Cl) — четыре, поэтому и координационное число этого соединения равно четырем. Координационное число центрального атома определяется его радиусом, свободны-

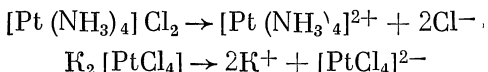
¹ Антагонизм молибдена и меди используется и в терапевтической практике: токсическое действие молибдена снимается введением препаратов меди.

² В районах с повышенным содержанием никеля в почве у животных развиваются заболевания глаз, связанные с накоплением этого элемента в роговице.

ми орбиталями, электронной структурой лигандов. Для большинства комплексообразователей координационное число равно четырем или шести. Лиганды вместе с центральным ионом образуют внутреннюю сферу координационного соединения. При написании формулы координационного соединения она заключается в квадратные скобки, например:

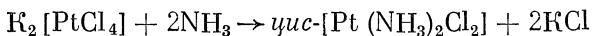


Внешнюю оболочку координационного соединения составляют ионы, противоположно заряженные по отношению к центральному иону. Между этими ионами и комплексным ионом существует электростатическое взаимодействие. В водных растворах комплексные соединения диссоциируют на комплексные ионы и ионы внешней сферы, например:



Ионы внешней сферы не образуют непосредственных химических связей с центральным атомом, их записывают за скобками, например $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$.

В химических превращениях могут участвовать частицы как внутренней, так и внешней координационной сферы. Так, если на раствор $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ подействовать определенным количеством аммиака в присутствии хлорида, то в результате получится новый комплекс — *цис*-дихлорид-амминплатина (II)¹:



К настоящему времени известно более 80 элементов, главным образом металлов, атомы которых могут играть роль центрального комплексообразователя. В качестве комплексообразователей металлы могут выступать в различной степени окисления. Наиболее типичными комплексообразователями являются переходные металлы, имеющие незаполненные *d*-орбитали, которые и используются для образования связей с лигандами.

¹ В настоящее время это соединение применяется как эффективный препарат при лечении злокачественных опухолей.

Катионы

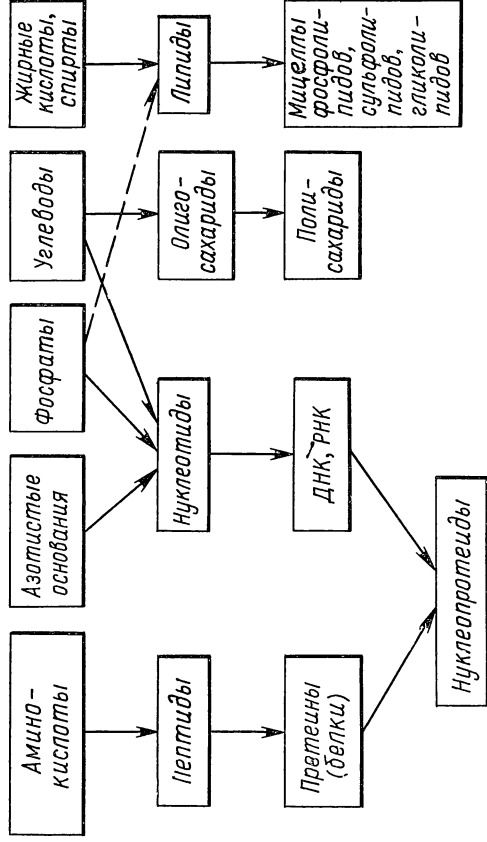
Na^+
 K^+
 Ca^{2+}
 Mg^{2+}
 $\text{Mn}^{2+}(3+)$
 $\text{Fe}^{2+}(3+)$
 $\text{Cu}^{+}(2+)$
 Co^{3+}
 Zn^{2+}
 $\text{Mo}^{+5,+6}$

OH^-
 Cl^-
 HCO_3^-
 CO_3^{2-}
 PO_4^{3-}
 SO_4^{2-}
 F^-
 Br^-
 I^-

Витамины,
антибиотики

Вода

Лиганды



Молекулы
биомоно-
меров

Молекулы
олигомеров

Макро-
молекулы
(биополи-
меры)

Надмоле-
кулярные
структуры

Рис. 2. Катионы, анионы и лиганды, входящие в состав комплексных соединений организма.

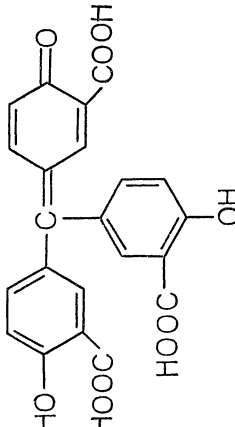
В качестве биолигандов, т. е. соединений, с которыми биометаллы образуют комплексные соединения в организме, могут выступать ионы, молекулы, макромолекулы, а также их отдельные фрагменты (рис. 2). Введение и выведение различных элементов из организма основано на подборе соответствующих анионов и лигандов. К ним относятся следующие анионы: OH^- , Cl^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , F^- , Br^- , I^- . Карбонат- и гидрокарбонат-ионы составляют основу буферной системы крови; сульфатные и фосфатные анионы находятся в основном внутри клеток, в то время как хлорид-ионы — в межклеточной жидкости, желудочном соке и других биологических средах. Фосфатные и карбонатные анионы появляются в организме в результате взаимопревращений углеводов и нуклеиновых кислот. Фосфат кальция является основным компонентом костной ткани. Гидрокарбонатные анионы принимают активное участие в осуществлении процессов дыхания и переноса кислорода в организме. Хлорид-ионы образуют в желудке соляную кислоту, фториды необходимы для правильного роста костей и зубов. Ионы Br^- обладают успокаивающим действием и широко используются в медицине.

Так же как и в случае с катионами, большое значение имеет концентрация анионов в организме. Так, например, понижение концентрации ионов фтора ведет к кариесу зубов, повышение концентрации тех же ионов вызывает дерматит. Оптимальная концентрация ионов F^- в питьевой воде — $10^{-4} \%$, в чае — $5 \cdot 10^{-4} \%$, в рыбных консервах — $12 \cdot 10^{-4} \%$. Недостаток иода в пище приводит к гипотиреозу¹ — развитию зоба.

Присутствие в организме ионов OH^- способствует образованию и выпадению в осадок малорастворимых гидроксидов магния, кальция, меди (II), марганца (II), железа (II и III), кобальта, цинка. Для того чтобы эти гидроксиды не выпадали в осадок, соответствующие катионы должны присутствовать в концентрации, меньшей произведения растворимости их гидроксидов ($\text{Zn} — 4 \cdot 10^{-7}$ моль/л, $\text{Mg} — 3,4 \cdot 10^{-11}$ моль/л, $\text{Fe} — 6 \cdot 10^{-18}$ моль/л и т. д.), или в виде прочных комплексов.

¹ *Гипотиреоз* — нарушение (снижение) функции щитовидной железы, приводящее к значительному увеличению ее массы, замедлению сердечного ритма и другим расстройствам организма.

Токсичное действие металлов и связывающие их реагенты

Металлы	Электрондонорные атомы во фрагментах биолигандов, предпочитаемых металлами	Токсичность и физиологическое действие атомов металлов	Связывающий реагент
Na, K, Ca	$-O^-$	Повышают осмотическое давление	<p>Са можно удалить с помощью аминополикарбоновых кислот, например ЭДТА</p>  <p>алюминон</p> $ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CHCOOH} \\ \\ \text{SH} \end{array} $ <p>цистеин</p>
Be	$-O^- - S^-$	Поражает кожу и легкие. Be оказывает предпочтение О-донорам электронов по сравнению с N и S	
Fe (II) и Fe (III), Co (II)	$\equiv N, -O^-$	Избыток ионов железа подавляет активность SH-групп в ферментах, вызывает увеличение числа эритроцитов — полицитемию	

Металлы	Электроннодонорные атомы во фрагментах биолитандов, предпочитаемых металлами	Токсичность и физиологическое действие атомов металлов	Связывающий реагент
Cu (II)	$\equiv N, -S^-$	Появление избытка Cu вызывает болезнь Вильсона (расстройство регуляции содержания меди). Медь отлагается в печени, головном мозге и других органах	$Na_2[CaEDTA]$
Zn	$\equiv N, -S^-$	Избыток Zn вызывает рвоту и раздражение стенок пищеварительного тракта	ЭДТА
Mg	$-O^-$	Нормальная концентрация в крови 4,5 мкМ, токсичная концентрация в крови 4,0 мкМ	$Na_2[CaEDTA]$
Al	$-O^-$	Нормальная концентрация в крови 18 мкМ, токсичная концентрация в крови 90 мкМ	$Na_2[CaEDTA]$

В качестве основных лигандов, входящих в состав биокомплексов, следует назвать воду, аминокислоты и их производные, пептиды, белки, ферменты, гормоны, нуклеиновые кислоты и их фрагменты. Так, из белков крови альбумины участвуют в поддержании постоянного давления и рН (7,4). Нерастворимые в воде белки глобулины, например γ -глобулины, участвуют в образовании антител. Антитела связывают в комплексы чуждые организму вещества, что составляет основу иммунитета. Из лигандов, вводимых в организм, в первую очередь необходимо отметить химиотерапевтические агенты: сахарин (при диабете), аспирин (обезболивающее и жаропонижающее средство), производные барбитуровой кислоты (снотворные и успокаивающие), хлоральгидрат (снотворное) и др. Для удаления из организма нежелательных катионов, например Hg^{2+} , или приведения к нормальной концентрации ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} чаще всего используют в качестве лигандов этилендиаминтетрауксусную кислоту ЭДТА (I), пеницилламин (II). При выборе лиганда наибольшее внимание необходимо обращать на наличие в его молекуле фрагментов, способных к комплексообразованию с ионами биометаллов (табл. 2).

Изучение влияния микроэлементов на видовую продолжительность жизни показало, что концентрация различных биометаллов в старых тканях значительно выше, чем в молодых. Существуют теории о возможности борьбы со старением путем выведения из организма избыточного количества ионов металлов с помощью веществ, образующих комплексы с этими ионами (комплексоны).

Элементы, болезни, лекарства

Сходство химических элементов лежит в основе замены одного другим в структурах различных биокомплексов, содержащихся в организме человека. Это явление иногда называют физиологическим антагонизмом элементов. Последствия такого обмена могут быть разными. В одном случае замена одного элемента другим не приводит к значительным изменениям в протекании физиологических процессов или даже увеличивает их активность (взаимообмен $\text{Mg}^{2+} \rightleftharpoons \text{Mn}^{2+}$). В другом случае замена элементов приводит к потере активности, разрушению важных биологических структур, болезни и даже гибели целого организма. Примером таких антагонизмов является

замена металлов, содержащихся в организме, металлами, попадающими в организм в результате его жизнедеятельности. Особенно опасно проникновение в организм тяжелых металлов техногенного происхождения, что является причиной возникновения профессиональных заболеваний. Часто наблюдается увеличение активности одного иона металлов в присутствии другого. Такие явления (явления синергизма¹) были отмечены при совместном присутствии ионов меди и цинка, кобальта и железа.

Изучение взаимосвязи между концентрациями элементов в организме и заболеванием началось с открытия роли иода в возникновении эндемического² зоба. Основоположником этого направления является наш соотечественник академик В. И. Вернадский. В своих работах (20-е годы XX в.) В. И. Вернадский показал зависимость жизнедеятельности организма от определенного содержания в нем микроэлементов. Начиная с 50-х годов в различных районах нашей страны создаются научные центры по исследованию состава микроэлементов в объектах внешней среды, органах, тканях и жидких средах у здоровых и больных людей.

Преобразуя окружающую природу, человек в значительной мере изменяет содержание в ней химических элементов. Однако, являясь частью окружающей среды, он сразу же подвергается воздействию измененных условий жизни. Например, в местах расположения рудников, заводов, перерабатывающих руду, и других промышленных предприятий у рабочих появляются профессиональные заболевания, вызванные тем или иным элементом: свинцовые поражения нервной системы, ртутные заболевания кишечника и почек, ванадиевые токсикозы, силикозы, фторные остеопорозы, бериллиозы и т. д. Молекулярные механизмы таких воздействий состоят в вытеснении токсичными элементами биоэлементов из соответствующих биологических комплексов. Так, ионы ртути, кадмия и стронция (Hg^{2+} , Cd^{2+} , Sr^{2+}) вытесняют ионы биометаллов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) из менее прочных комплексов, образуя более прочные связи с серу- и азотсодержащими лигандами белков.

В настоящее время установлено влияние изменения

¹ Синергизм — вместе действующий (греч.).

² Эндемический (от греч. — местный) — свойственный данной местности, географическому району.

концентрации микроэлементов в организме человека на возникновение и развитие более 50 различных заболеваний. Это может быть вызвано при непосредственном обогащении (или обеднении) организма этими элементами (первичные факторы) или в результате нарушения обмена микроэлементов под влиянием различных воздействий внешней среды (вторичные факторы): ионизирующие излучения, химический состав пищи, парциальное давление кислорода и т. д. Показано, например, что под влиянием ионизирующих излучений в тканях организма происходит накопление цинка и снижение содержания меди и железа. Многочисленные наблюдения говорят о канцерогенном действии повышенных количеств цинка в тканях.

Причины нарушений обмена микроэлементов в организме человека (эндогенные причины) связаны и с наличием сопутствующих заболеваний. Так, при гипертонии и глаукоме отмечено уменьшение концентрации в тканях кобальта, при туберкулезе содержание меди снижается, а марганца увеличивается. Увеличение содержания меди в организме наблюдается при атеросклерозе¹. Дефицит хрома прослеживается при сахарном диабете², а кобальта и железа — при гипертонии у детей (рис. 3).

В настоящее время интенсивно исследуется влияние концентрации селена на возникновение раковых заболеваний. Отмечено, что в странах (США, ФРГ), где содержание селена в пищевых продуктах значительно снижено, наблюдается повышенная смертность от рака грудной железы у женщин. Так, в США из 100 тыс. населения от этого заболевания умирают 22 женщины, в то время как в Японии, где традиционная пища из продуктов моря содержит в два раза больше селена, лишь 4.

Снижение содержания селена в сельскохозяйственных культурах в промышленно развитых странах обусловлено способностью серы вытеснять родственный ей элемент селен. Серусодержащие газы, образующиеся в результате сгорания нефти и угля, являются, очевидно, главной при-

¹ *Атеросклероз* — отложение избыточного холестерина и солей в стенках кровеносных сосудов. В результате происходит утолщение стенок и потеря эластичности кровеносных сосудов.

² *Сахарный диабет* — болезнь, вызванная расстройством деятельности поджелудочной железы, в результате чего уменьшается содержание гормона инсулина и увеличивается содержание сахара в крови.

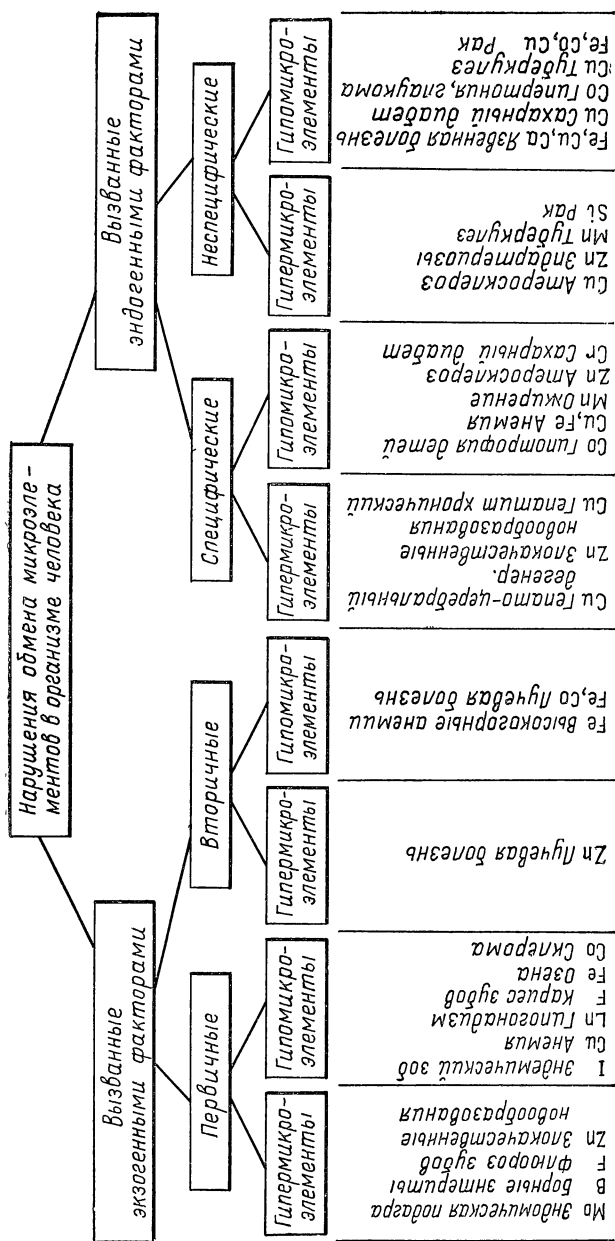


Рис. 3. Влияние нарушений обмена микроэлементов в организме человека на протекание различных заболеваний.

чиной снижения содержания селена в сельскохозяйственных культурах — главного источника селена для организма. Ежедневный селеновый рацион американца (как, очевидно, и европейца) составляет 0,1—0,2 мг селена, в то время как у японцев он достигает 0,3—0,5 мг. Увеличения селенового рациона можно добиться большим употреблением рыбы, пшеничного хлеба грубого помола, печени, почек и ограничением потребления сахара и жиров.

В организм в качестве лекарств вводятся различные металлы. Чаще всего используют координационные (комплексные) соединения соответствующих металлов. Металлы применяются в расчете на непосредственное лечебное действие и для повышения эффективности других лекарств. Например, действие сердечных гликозидов ослабляется ионами калия и магния и усиливается ионами кальция.

Металлотерапия сегодняшнего дня базируется на успехах квантовой химии и химии комплексных соединений, широком использовании ЭВМ для расчета и контроля оптимальных концентраций лекарств. Наибольшее развитие в последнее время получила металлотерапия опухолей. Синтез и клинические испытания нового класса противораковых препаратов на основе координационных соединений платины начались с открытия в 1969 г. противораковой активности *цис*-диаминдихлорида платины (II). В настоящее время широко развиваются исследования по изучению взаимосвязей между структурой комплексных соединений платины и их противораковой активностью. В результате проведенных исследований изучен механизм противоопухолевого действия комплексных соединений платины. С помощью меченых атомов было показано, что в основе противоопухолевой активности платинового препарата лежит взаимодействие этого соединения с нуклеиновыми кислотами, приводящее к замедлению (ингибированию) синтеза ДНК, содержащих «раковые последовательности нуклеотидов» (раковые гены), ответственные за синтез опухолевых клеток.

Дальнейшие поиски эффективных противораковых препаратов на основе соединений платины ведутся сейчас как в отдельных странах, так и в рамках международных соглашений, например соглашений между Советским Союзом и США, подписанных в 1972 и 1974 гг.

2. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В сочетании с атомом водорода (протоном) 5 *p*-элементов-органогенов (C, N, O, P, S) создают практически все разнообразие биологически активных молекул. В структуре биологически активных молекул можно обнаружить лишь 5 двуцентровых и 15 трехцентровых многократно повторяющихся связей. В таблице 3 все эти типы связей расположены в порядке возрастания молекулярной массы как по вертикали (сверху вниз), так и по горизонтали (слева направо). Из 5 двуцентровых групп 4 содержат в своем составе углерод в сочетании с элементами C, N, O, S и образуют производные трехцентровые группы с углеродом или без него. Кроме того, в них может входить и фосфор.

Из данных таблицы 3 видно, что элементы-органогены соединены между собой как простыми одинарными (σ), так и двойными (σ, π) связями.

Т а б л и ц а

Сочетание элементов-органогенов, встречающихся в биологических молекулах

Типы связей			
двуцентровые	трехцентровые		
C—C	C—C=C	N—C=N	O—C=O
C—N	C—C=N	N—C=O	O—C=S
C—O	C—C=O	N—C=S	O—P=O
C—S	C—C=S	N—P=O	O—S=O
C—P	C—P=O	N—S=O	
	C—S=O		

Вода

Биологически важной молекулой — молекулой номер один — можно назвать молекулу воды. Вода составляет основную массу любого живого существа. Содержание воды в теле человека меняется с возрастом: у эмбриона человека — 97 %, у новорожденного — 77 %, в зрелом возрасте — 50—60 %. После 50 лет организм человека начинает как бы «усыхать» и воды в нем может содержаться до

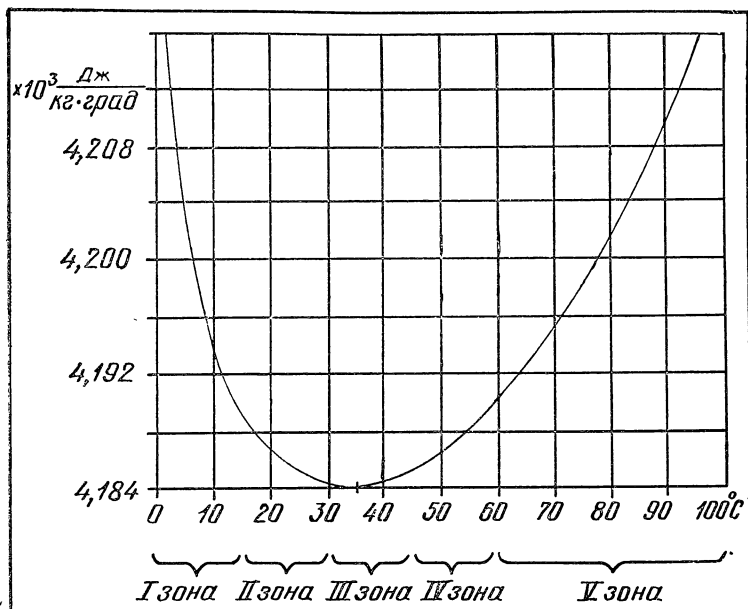


Рис. 4. Изменение удельной теплоемкости воды в зависимости от температуры.

40 % от массы тела. В организме взрослых мужчин воды содержится больше (60—62 %), чем у женщин (50 %).

Большая часть воды в организме находится внутри клеток (70 %), около 23 % внеклеточной воды смывает клетки (межклеточная вода), а оставшаяся (7 %) находится внутри кровеносных сосудов и в составе плазмы крови. В клеточной воде находятся в основном катионы калия и анионы фосфата. Межклеточная жидкость содержит катионы натрия и хлорид- и гидрокарбонат-ионы. В плазме крови, кроме этих ионов, содержатся макромолекулярные ионы белков. Необходимо отметить, что в организме происходит непрерывный обмен воды и растворенных в ней веществ.

Огромная роль воды в биологических системах обусловлена рядом уникальных свойств этих молекул, благодаря чему она является единственным растворителем для живых организмов. Необычайно высокая теплоемкость воды — основной фактор температурного контроля теплокровных животных. Интересно, что температура,

отвечающая минимальной теплоемкости воды ($36,79^{\circ}\text{C}$), совпадает с нормальной температурой человеческого тела (рис. 4). Биологическую целесообразность этого факта можно, очевидно, объяснить экономией энергии при терморегуляции организма. Действительно, для нагревания воды при $36,79^{\circ}\text{C}$ необходимо затратить меньше теплоты, чем, например, при 30°C (рис. 4). К тому же для сохранения постоянной температуры внутри организма энергетически выгоднее производить теплоту, нежели затрачивать энергию на отвод излишней теплоты в окружающую среду с более высокой температурой.

Вследствие испарения воды с поверхности кожи человеческий организм избегает перегрева. Суточная потребность в воде взрослого человека составляет в среднем 2,5 л. При этом необходимо учитывать, что вода образуется в организме в процессе его жизнедеятельности. Так, при окислении 100 г углеводов получается 55 мл воды, а 100 г жиров — 107 мл воды. Для удаления вредных отходов жизнедеятельности организма необходимо около 500 мл воды. Вместе с испаряющейся с поверхности кожи водой теряется около 270 химических веществ. Концентрация веществ в поте меняется от характера деятельности человека. Например, при тяжелой мышечной работе пот содержит повышенные количества молочной кислоты. В сухом воздухе человек, выделяя пот, может терять до одного ведра воды в сутки. Основные нелетучие компоненты пота — это хлорид натрия (1 %), фосфаты, сульфаты, креатин. Многообразный состав летучих компонентов пота еще до конца не изучен.

Выдыхаемый воздух также содержит воду, а кроме того, еще более 100 химических веществ.

Большое значение для осуществления биологических процессов играют такие свойства воды, как низкая вязкость, более высокая плотность в жидком состоянии, чем в твердом. В результате сильных межмолекулярных взаимодействий вода имеет одно из самых высоких (среди других жидкостей) значений диэлектрической проницаемости¹. Это свойство лежит в основе хорошего растворе-

¹ Диэлектрическая проницаемость характеризует способность растворителя препятствовать электростатическому притяжению между положительными и отрицательными ионами. Так, притяжение между диполями воды и ионами Na^+ и Cl^- способствует легкому растворению NaCl в воде.

ния в воде соединений с ионным характером связей. Ионные состояния веществ обуславливают наибольшие скорости протекания реакций в биологических системах, быструю миграцию ионов через мембраны, мгновенную передачу нервных импульсов. В основе перечисленных выше свойств воды лежит электронное строение ее молекулы. При образовании химических связей две пары электронов атома кислорода остаются неиспользованными. Образуется диполь с отрицательным зарядом на атоме кислорода и положительным зарядом на атоме водорода.

Дипольный момент молекулы воды обуславливает строение жидкой воды и льда, возникновение водородных связей и эстафетную передачу ионов водорода. В биологических системах вода — это не беспорядочная масса молекул, не среда, а скорее «неотъемлемая часть живой машины». По последним данным, структура воды в нашем организме приближается к структуре переохлажденной воды или льда. Это явление, по мнению ряда ученых, лежит в основе действия наркоза. Известно, что наркотический эффект может быть достигнут простым охлаждением и снят размораживанием. При охлаждении воды происходит увеличение подвижности ионов водорода в микрокристаллах, приводящее к возникновению коротких замыканий в нервных клетках, что затрудняет передачу импульсов. Движение ионов водорода в таких структурах имеет эстафетный характер возникновения и перехода водородных связей в ковалентные и наоборот.

В настоящее время существует много моделей, объясняющих свойства жидкой воды. Одна из наиболее общепринятых моделей (модель Френка) заключается в том, что «холодная вода» построена в основном из структурных элементов (кластеров), стабилизированных за счет водородных связей (с координационным числом четыре), и отдельных молекул, заполняющих полости в промежутках между структурными элементами (цвет. рис. 1).

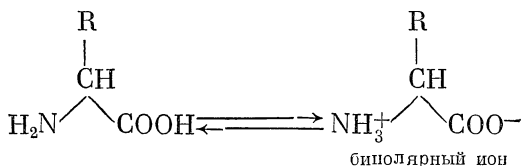
В диапазоне температур от 0 до 100 °C вода может находиться в пяти состояниях (зоны на рис. 4), отличающихся структурой и состоянием жидкой и кристаллической фаз. Размеры кристаллов составляют 0,2—0,3 нм. Их форма может быть гексагональной или кубической. Границами переходов от одного состояния воды к другому являются следующие температуры: 0, 15, 30, 45, 60 и 100 °C. Органические молекулы, содержащиеся в воде,

способствуют построению воды по типу льда. С другой стороны, вода в зависимости от своего состояния способствует образованию сложных структур белков и нуклеиновых кислот, присоединяясь в виде жидких кристаллов к биологическим сополимерам посредством водородных связей.

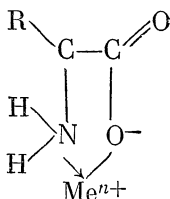
Структура воды в интервале температур 30—45 °C наиболее благоприятна для осуществления процессов гидратации. Этот диапазон совпадает с температурными границами жизни теплокровных животных. Интересно отметить, что температура 5—10 °C, т. е. середина первой зоны, соответствует эффективной температуре весеннего пробуждения семян. Интервал зоны 35—45 °C, вернее его середина, является энергетически оптимальным для состояния жидких микрокристаллов воды. В связи с этим высказывается предположение о возможной роли структуры воды как датчика, подающего сигналы гипоталамусу, управляющему всей системой терморегуляции нашего организма.

Аминокислоты

Другие важные биологические молекулы — это аминокислоты. Общая формула аминокислот:

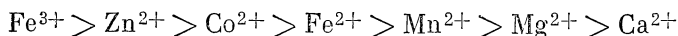


Аминокислоты образуют с ионами биогенных элементов устойчивые пятичленные комплексы:



Показано, что влияние природы аминокислоты в меньшей степени сказывается на устойчивости образующихся

комплексов, чем влияние природы металла. Наибольшие изменения в прочности связей, образующих пятичленные комплексы, наблюдаются у аминокислот, содержащих сульфгидрильные и карбоксильные группы. Влияние металла на изменение устойчивости комплексов можно представить следующим рядом, справедливым для большинства аминокислот:



Используя этот ряд, можно заранее предсказать, какие металлы и с какими группами в составе биополимеров (белков, ферментов) будут давать наиболее прочные соединения. На основе этих рядов можно целенаправленно выбрать лиганд для удаления токсических ионов из организма или, наоборот, для введения лекарственных металлосодержащих соединений в организм.

Все живое на Земле сконструировано из 20 аминокислот. Причем природа редко «ошибается», воспроизводя бесчисленное число раз те же самые структуры. Что же может случиться, если под влиянием каких-либо внешних воздействий изменится их состав хотя бы на одну аминокислоту? Случаи появления ненормальных (патологических) молекул известны в медицине и получили название молекулярных болезней. К таким молекулярным болезням относится серповидноклеточная анемия. При этом заболевании гемоглобин в красных кровяных тельцах теряет растворимость и выпадает в виде осадка. Под микроскопом такой осадок имеет вид серпа. Причиной серповидноклеточной анемии является нарушение биосинтеза гемоглобина, а именно нарушение его аминокислотного состава.

В настоящее время появление все большего числа болезней удается объяснить образованием в организме патологических молекул. Отсюда становится понятной важность изучения и понимания принципов построения нормальных биологических молекул и макромолекул. Именно этот уровень еще сохраняет некоторые качественные особенности, характерные для живых организмов, поскольку на уровне молекул и атомов эта специфика теряется полностью.

жащихся в организме. В связи с этим введение пролонгированных форм этих витаминов является перспективным направлением в поиске лекарств, препятствующих процессам старения.

В лабораториях проводятся также эксперименты, которые показали, что избыток витаминов С и Е в пищевом рационе крыс увеличивает продолжительность их жизни на 15—20 %. Еще больше (почти в 2 раза) увеличивает продолжительность жизни крыс при приеме различных витаминов группы В.

Приведенные сведения говорят о том, что с болезнями и старостью человека можно бороться путем изменения концентрации веществ, содержащихся в самом организме. Это новое направление в медицине получило название ортомолекулярной медицины (Л. Полинг). Развитие ортомолекулярной медицины особенно важно сейчас, когда количество лекарственных средств непрерывно растет и на сегодняшний день уже превысило 500 000 наименований. Появилось даже понятие «лекарственная болезнь» и новое направление в фармакологии — фармакогенетика. Основная цель фармакогенетики — исключить или свести к минимуму пагубное влияние молекул лекарственных соединений на будущие поколения нашей планеты. В основе этого направления лежит изучение физико-химических свойств биологических макромолекул — нуклеиновых кислот и белков.

3. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ОЛИГОМЕРЫ

Все химические соединения, находящиеся в нашем организме, по значению их относительной молекулярной массы можно разделить на три большие группы (с. 25, рис. 2):

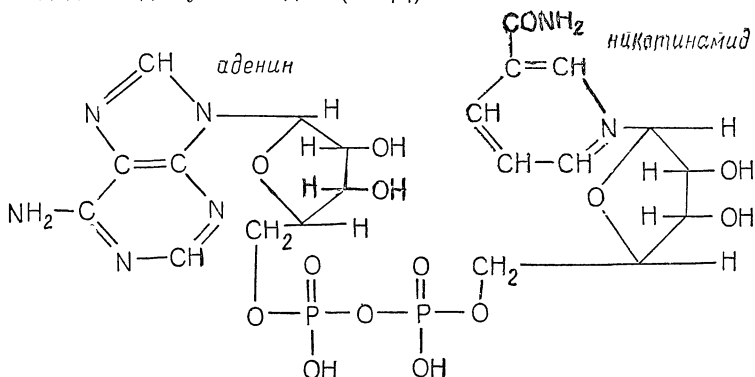
1. Соединения с низкой молекулярной массой — мономеры.

2. Соединения с большой (порядка десятков и сотен тысяч) молекулярной массой — макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды).

3. Соединения со средней молекулярной массой — олигомеры (пептиды, нуклеотиды, дисахариды, липиды и т. д.).

Некоторые мономеры способны образовывать олигомеры и в дальнейшем полимеры, например:

Высвобождение энергии пищевых продуктов в нашем организме происходит ступенчато с участием никотинамидадениндинуклеотидов (НАД):



Большую роль в организме играют также олигомерные продукты метаболизма различных липидов.

В зависимости от природы кислотного остатка различают фосфолипиды, сульфоллипиды, гликолипиды. Липиды вместе с белками составляют основу биологических мембран.

К олигомерным соединениям организма можно отнести значительную часть гормонов¹ — этих своеобразных химических режиссеров важнейших физиологических процессов, протекающих в нашем организме.

Гормоны окситоцин (регулирующий сокращение мышц матки) и вазопрессин (вызывающий задержку воды в организме) состоят из 9 аминокислот. Гормон инсулин, недостаток которого в организме приводит к тяжелой и распространенной болезни человечества — сахарному диабету, состоит из 51 аминокислоты. Гормоны липидного происхождения — простагландины — участвуют в передаче импульса с нерва на мышцу, регулируя сокращения ряда мышц.

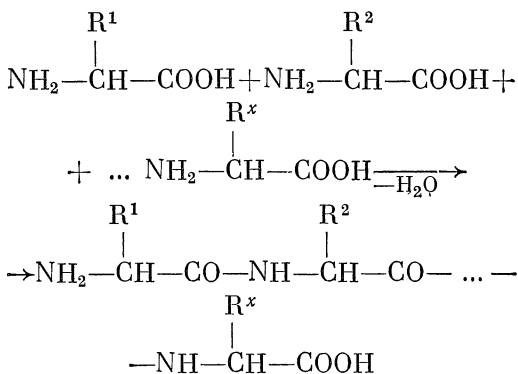
Гормоны являются химическими регуляторами процессов роста, развития и старения организма. С помощью гормонов можно изменить облик и характер животного,

¹ По химической структуре большинство из изученных в настоящее время гормонов относятся к одному из пяти классов веществ: олигомерным полипептидам, липидам, стероидам и производным аминокислот.

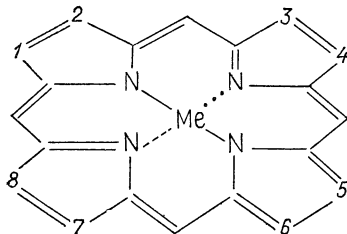
например вдвое увеличить его массу, Недостаток всего лишь одного гормона — прогестерона исключает возможность рождения потомства.

4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ

Биологические макромолекулы. Составляющие основу живых организмов макромолекулы белков и нуклеиновых кислот представляют собой сополимеры с различной структурой. Все белки, в том числе ферменты, построены путем сочетания двадцати мономерных аминокислот:



Построенная в α -спираль полипептидная цепь имеет много сходного с винтовой резьбой, причем один виток такой резьбы соответствует 3,7 аминокислотным остаткам. Существуют и неспиральные — растянутые — полипептиды, образующие β -структуры. Большое значение для протекания различных физиологических процессов имеют порфиновые структуры, входящие в состав некоторых белков. Структуру порфина образуют связанные между собой пиррольные ядра:



В центре структуры порфина часто находится двухвалентный металл (Fe^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+}), замещающий атомы водорода в группах NH. Образующиеся комплексы (с координационным числом 4) имеют, как правило, плоскую структуру. Наблюдаются также пирамидальная (координационное число 5) и бипирамидальная (координационное число 6) структуры. Порфиновые структуры входят в состав важнейших белков: гемоглобина и миоглобина (Fe^{2+}), хлорофилла (Mg^{2+}), церулоплазмина (Cu^{2+}), витамина B_{12} (Co).

Другие важные биологические макромолекулы — нуклеиновые кислоты. Это сополимеры четырех различных нуклеотидов, каждый из которых состоит из азотистого основания, сахара и фосфата.

В макромолекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) содержатся четыре различных типа азотистых оснований: аденин, гуанин, цитозин, тимин.

Число возможных сочетаний из 20 аминокислот и четырех типов нуклеотидов, отличающихся распределением мономерных звеньев в цепи макромолекулы сополимера, чрезвычайно велико. В этом и состоит основа всего многообразия живых систем. Так, информация, содержащаяся в цепочках ДНК хромосом сложного живого организма, соответствует выбору одной возможности из $10^3 \cdot 10^9$ таких возможностей.

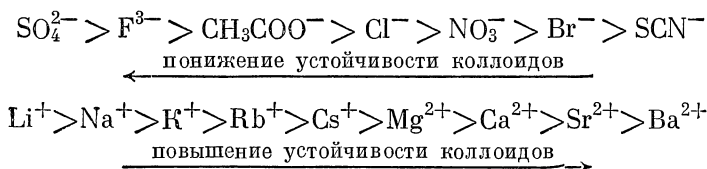
Успехи молекулярной биологии и молекулярной генетики, изучающих физико-химию белков и нуклеиновых кислот, позволяют понять молекулярные механизмы, лежащие в основе различных заболеваний и старения организмов. Рассмотрим несколько примеров, иллюстрирующих значение изучения молекулярных основ строения биополимеров для современной медицины.

Биологические макромолекулы, и в первую очередь белки, существуют в нашем организме в гидратированном состоянии. Это свойство обусловлено наличием в их структуре полярных группировок. В основе гидратации лежат процессы образования водородных связей между молекулами воды и функциональными группами макромолекул.

Почти сплошная водная оболочка обуславливает гидрофильные свойства белка. Благодаря этим свойствам белок стабилизирует коллоидные системы нашего организма. Многие гидрофобные частички в крови и биологических жидкостях защищены белками от коагуляции. Белки кро-

вы стабилизируют коллоидные растворы жиров, холестерина, солей кальция. Снижение степени гидрофильности белков приводит к слипанию частичек и отложению холестерина и кальция на стенках сосудов (атеросклероз, кальциноз). По всей вероятности, подобные явления происходят в процессе старения организма. В результате снижения гидрофильности белков крови происходит выпадение солей мочевой кислоты (при подагре), образование камней в желчных путях печени и мочевыводящих путях почек.

Снятие «водных оболочек» с биологических макромолекул лежит в основе разрушения (денатурации) белков под влиянием ионов различных металлов. В настоящее время установлены ряды денатурирующего «высаливающего» действия некоторых ионов:



Процессы денатурации являются обратимыми процессами, т. е. в организме все время происходит разрушение старых и образование новых межмолекулярных связей. По современным представлениям, именно эти процессы лежат в основе нормальных и патологических реакций в организме человека.

Реакции макромолекул с ионами металлов (как и многие другие реакции с участием полимерных молекул) имеют свои особенности. При изучении этих реакций необходимо учитывать различные конформационные превращения заряженных макромолекул в водных растворах, зависящие от pH среды. Особый интерес представляют координационные соединения ионов s-элементов (Na^+ и K^+) с различными мономерными, олигомерными и полимерными лигандами, носящими название ионофор. Типичным представителем ионофоров является антибиотик валиномицин. Огромное (в 10 000 раз) различие констант устойчивости валиномицина с натрием и калием лежит в основе различного переноса этих ионов через биологические мембраны. Необходимо отметить, что в реакциях с обычными лигандами натрия и калия не образуют прочных комплексов.

Патологические макромолекулы. Возникновение некоторых заболеваний связано с отклонением в последовательности аминокислот в первичной структуре белка. Разберем это на примере одной из форм малокровия — серповидно-клеточной анемии, в основе которой лежит отклонение в структуре пептидного фрагмента белка гемоглобина. Микроструктура, т. е. чередование мономерных звеньев аминокислот в гемоглобине, закодирована в определенной части макромолекулы ДНК (ген) посредством чередования последовательности из трех нуклеотидов. Два нуклеотида не могут кодировать одну аминокислоту, так как четыре различные нуклеотида, входящие в состав ДНК, не могут кодировать 20 аминокислот двойным кодом ($4^2=16$), а трехнуклеотидный код возможен ($4^3=64$). Последовательность нуклеотидов ДНК точно копируется на матричную информационную м-РНК и затем через м-РНК реализуется в виде последовательности аминокислот в синтезируемом пептиде (цвет. рис. V). Передача информации идет путем образования водородных связей между комплемен-

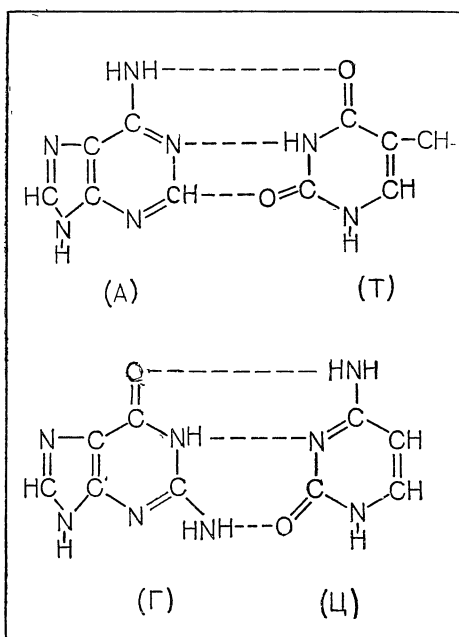


Рис. 5. Водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями: аденин (А) — тимин (Т), гуанин (Г) — цитозин (Ц).

тарными азотистыми основаниями: аденин (А) — тимин (Т), гуанин (Г) — цитозин (Ц), причем $A/T = G/C = 1$ (рис. 5).

Изучение строения нормальных и патологических гемоглобинов показало, что в одном из них, а именно 3-гемоглобине, глутаминовая кислота (глу) замещена на валин (вал) или лизин (лиз), т. е. вместо последовательности аминокислот глу-глу-лиз реализуется последовательность вал-глу-лиз. Наличие в эритроцитах аномальных¹, или патологических, гемоглобинов является причиной наследственных болезней кроветворения (гемоглобинозы, или гемоглобинопатии). Очевидно, что излечение этих заболеваний лежит на пути химического изменения микроструктуры ДНК — замены или блокировки дефектного, ошибочного гена.

Известны молекулярные болезни, связанные с нарушением строения и функций ферментных белков. К наследственным молекулярным болезням относится врожденная желтуха детей. Сейчас установлено более 1000 заболеваний, в основе которых лежат молекулярные нарушения строения биологических сополимеров, особенно строения белков, ферментов и нуклеиновых кислот.

Успехи в борьбе с наследственными болезнями связаны с успехами новой области медицины — молекулярной хирургии. В основе молекулярной хирургии лежат процессы химической модификации нуклеиновых кислот, содержащих генетическую информацию всего организма, в том числе и информацию о наследственных болезнях будущего организма. Эта информация, как мы уже знаем, закодирована в последовательности нуклеотидов, определяющих в свою очередь последовательность аминокислот в белке. Наследственные болезни возникают вследствие искажения информации, появления дефектных последовательностей нуклеотидов (гены) в структуре ДНК. Методами молекулярной хирургии можно убирать дефектные участки нуклеотидов, несущие измененную информацию, и заменять их правильными участками — здоровыми генами.

Научившись заменять или добавлять различные последовательности нуклеотидов в структурах ДНК и РНК, можно перейти к направленному изменению генетического

¹ В настоящее время в мире насчитывается более 100 млн. человек — носителей аномальных гемоглобинов.

материала — пересадке генов, генетической инженерии. Так, сотрудники Стеффордского университета (США) Л. Кохен и Ю. Чанг успешно пересадили ген стафилококка в ДНК кишечной палочки. Получившийся в результате гибрид обладал свойствами обоих микроорганизмов. В настоящее время разрабатываются методы пересадки в кишечную палочку генов, ответственных за синтез стрептомицина. В случае удачи произойдет значительное упрощение технологии этого антибиотика, так как культивировать кишечную палочку намного легче, чем микроорганизмы, продуцирующие стрептомицин. В настоящее время «генные инженеры» работают над пересадкой бактериям генов, ответственных за синтез инсулина, получаемого сейчас из животного сырья по сложной технологии. Разрабатываются методы внедрения в клетки растений генов азотфиксирующих бактерий, что приведет к революционным изменениям в сельском хозяйстве.

Совершенствование методов введения в организм искусственных и чужеродных генов открывает возможности модификации различных, в том числе и опухолевых, вирусов. Как показывают эксперименты, раковые клетки практически бессмертны, т.е. при наличии подходящей среды они могут делиться бесконечное число раз. Так, раковые клетки, полученные у одной больной в 1951 г. американцем Дж. Геом и названные инициалами этой больной Hela (Herrietta Lacks), уже более четверти века культивируются в большинстве лабораторий мира.

Для того чтобы исправлять дефектные гены, надо научиться получать их искусственным путем, научиться регулировать число и последовательность нуклеотидных звеньев в структуре нуклеиновых кислот. В 1976 г. американские химики во главе с профессором Х. Г. Кораном (индусом по происхождению) сообщили о синтезе первого искусственного гена. Сначала (1974) удалось синтезировать часть ДНК из 85 пар нуклеотидов, соответствующей исходной последовательности *м*-РНК. Однако, попав в клетку, такая ДНК «не работала», т.е. на ней *м*-РНК не синтезировалась. Оказалось, что у работающей ДНК, а следовательно, и у комплементарной ей *м*-РНК должны быть дополнительные участки нуклеотидов, играющие роль включателя (промотора) и выключателя (терминатора) синтеза *м*-РНК. Были определены последовательности нуклеотидных оснований в промоторе (59 нуклеотидных

пар) и терминаторе (21 нуклеотидная пара) и затем была синтезирована ДНК, состоящая из 165 нуклеотидов. Синтезирующий ген встроили в ДНК вируса и затем заразили этим вирусом бактериальную клетку (*E. Coli*). Искусственный ген «заработал», бактерия *E. Coli* (кишечная палочка) начала синтезировать закодированную в этом гене *m*-РНК.

В настоящее время трудно оценить будущее молекулярной хирургии и ее значение для лечения и профилактики различных заболеваний. Однако перспективность этого направления, успехи которого в значительной мере зависят от успеха химических и физико-химических методов исследования в биологии и медицине, несомненна. Подтверждением этому является расшифровка структуры вируса бактерий — бактериофага MS2¹. За пять лет титанической работы группа бельгийских ученых полностью расшифровала всю наследственную информацию бактериофага MS2, определив последовательность 3569 нуклеотидов в вирусной РНК.

Надмолекулярные структуры и вирусы. Биологические (как и синтетические) сополимеры не существуют в виде одиночных макромолекул. Взаимодействуя друг с другом, они образуют более сложные надмолекулярные структуры. В образовании этих структур часто принимают участие рассмотренные выше биометаллы. «Сшивание» субъединиц белковых молекул может осуществляться через катионы магния. Образование надмолекулярных структур может происходить как в результате взаимодействия одноименных макромолекул — полипептидных цепей или цепочек ДНК, так и в результате взаимодействия различных макромолекулярных систем — белковых субъединиц и нуклеиновых кислот (нуклеопротеиды).

Нуклеопротеиды составляют макромолекулярную основу вирусов. Изучение химического строения вирусов (как веществ) и их функционирования в живой клетке (как существ) составляет молекулярную основу лечения и профилактики большого числа заболеваний.

¹ Бактериофаг (по греч.— *пожирающий*) — дословный перевод — *пожиратель* бактерий.

5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Микробы — это простейшие живые существа микроскопических размеров¹. Проникая в организм, многие болезнетворные (патогенные) микробы начинают вырабатывать ядовитые вещества — экзотоксины, вредные для организма. Кроме того, продукты распада микробов — эндотоксины — в результате их гибели под действием защитных сил организма также являются токсичными для организма. Эндотоксины относятся к классу липополисахаридов, причем токсичность липополисахаридов определяется их липидной частью.

Необходимо отметить, что бактерии вырабатывают лишь неактивные формы токсинов (протоксины). Протоксины активируются путем расщепления их специальными ферментами — протеазами, которые также вырабатываются бактериями. На рисунке 6 представлена схема активации дифтерийного токсина, представляющего собой белок с молекулярной массой 63 000. Под действием протеаз этот белок расщепляется на два токсина (фрагменты А и В) с молекулярной массой 25 000 и 38 000. Токсин А нарушает белковый синтез клетки в некоторых тканях. Фрагмент В

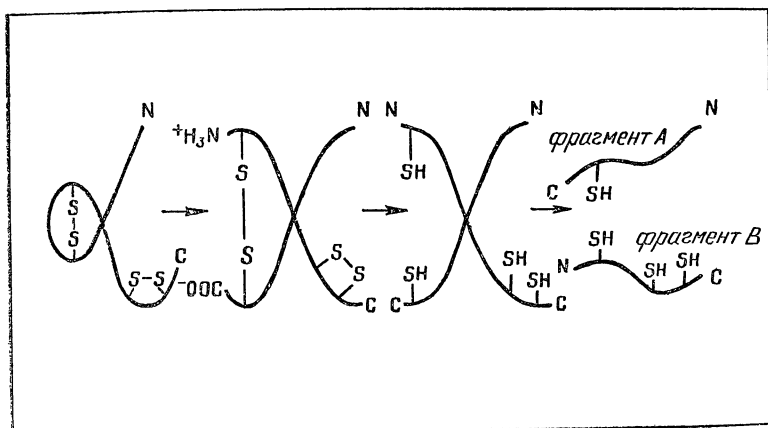


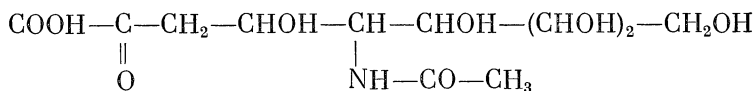
Рис. 6. Схема активации дифтерийного токсина.

¹ К микробам относятся бактерии, дрожжевые и плесневые грибки и другие микроорганизмы.

служит транспортом для фрагмента А, доставляя его к «клетке-жертве».

Для того чтобы попасть в организм человека, микробы должны преодолеть его защитные линии. Первая защитная линия — это слизистые оболочки и кожа. Слизистые оболочки, служащие воротами инфекции, состоят из полисахаридов и гликопротеидов, макромолекулы которых образуют своеобразный забор, препятствующий проникновению бактерий во внутренние среды организма. Кроме того, железы слизистых оболочек выделяют белок — лизоцим, разрушающий структуру микробов.

Молекулярными «когтями» и «зубами» микробов являются ферменты. Так, например, дифтерийный микроб пробивает брешь в броне слизистой оболочки с помощью фермента нейраминидазы, который отщепляет от макромолекулярного «забора» слизистой оболочки одну из ее частей — ацетилнейраминную кислоту:



Деполимеризация соединительной ткани под влиянием другого микробного фермента — гиалуронидазы — открывает микробам широкие ворота в организм. Так и процесс развития газовой гангрены и гангрены легких состоит в расплавлении тканей под действием микробных ферментов (гиалуронидазы).

Прорвав первую оборонительную линию организма, микробы вступают в борьбу с основной защитной линией организма — специализированными клетками — фагоцитами. Фагоциты обладают способностью поглощать различные чужеродные микроорганизмы и переваривать их с помощью сильнодействующих ферментов. Молекулярные механизмы защиты микробов от фагоцитов основаны на создании макромолекулярной брони (построенной, по-видимому, из липополисахаридов), не подвергающейся расщеплению (гидролизу) под влиянием «всепожирающих» протеолитических ферментов фагоцита. Некоторые микробы, например возбудители чумы, коклюша, сибирской язвы, защищаются от действия фагоцитов при помощи капсулы, построенной из полипептидов, содержащих D-изомеры глутаминовой аминокислоты, тогда как полипептиды подавляющего большинства живых организмов построены из ос-

татков аминокислот, представляющих L-изомеры, которые способны расщепляться ферментами. Молекулярная защита пневмококков (микробов, вызывающих пневмонию) основана на создании капсулы из полисахаридов, не отличающихся по своим химическим свойствам от веществ, содержащихся в крови человека. Вследствие такой «молекулярной» маскировки возбудителя болезни фагоциты не в состоянии отличать «своего» от «чужого», т. е. обнаружить врага.

Таким образом, защитные функции микробов связаны с их способностью вырабатывать различные виды биологически активных макромолекул. А отсюда, очевидно, и химические методы борьбы с ними должны основываться на поисках путей дезактивации этих молекул, например путем образования устойчивых комплексов с различными металлами.

Ткани, органы, организм. Аналогично тому, как однотипные молекулы мономеров, реагируя друг с другом, образуют макромолекулы гомополимеров, однотипные клетки, соединяясь друг с другом, образуют ткани (соединительная, мышечная, нервная и т. д.).

По мнению ряда специалистов, будущее в восстановлении функций пораженных тканей и органов, по-видимому, лежит на пути управления регенерацией тканей и органов. Изучение молекулярных механизмов этих процессов позволяет не только исследовать структурные и функциональные особенности живой ткани, но также получить более полное представление о таких заболеваниях, как рак, ревматоидный полиартрит, ревматизм и т. д. Так, например, больные ревматизмом становятся инвалидами потому, что ткани клапанов сердца, пораженных воспалительным процессом, постепенно замещаются соединительным рубцом. Тонкий эластичный клапан становится толстым и жестким и не может выполнять свою обычную функцию. Показано, что при определенных условиях (воздействие некоторых реактивов, создание отрицательных потенциалов) можно получить регенерацию мышечных волокон сердца у крыс и собак.

В основе молекулярной защиты организмов от инфекций лежат различные физико-химические превращения с участием ионов, молекул, макромолекул. Так, избыток ионов меди увеличивает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, а избыток хлорида аммония увели-

чивает устойчивость ряда клеточных культур к дифтерийному токсину более чем в сто раз. Молекулярные механизмы защиты организма чаще всего состоят в отсутствии аминокислот, необходимых для жизнедеятельности бактерий. Примером молекулярной защиты может служить отсутствие в организме морских свинок аспаргина — аминокислоты, без которой возбудитель чумы существовать не может. Вследствие этого организм морских свинок становится невосприимчивым к природному возбудителю этой болезни.

Изучением молекулярных механизмов, составляющих основу защиты организма от различных инфекций, занимается специальная наука — молекулярная иммунология. Защитные реакции организма объединяются в понятие иммунитет и включают различные механизмы защиты. В борьбу с болезнетворными микроорганизмами (бактериями, вирусами, грибами и пр.) в организме вступают специализированные клетки — лимфоциты и фагоциты. Осуществляя иммунологический надзор, эти клетки подобно ищейкам разыскивают и уничтожают в самых затененных уголках организма враждебные клетки микробов, а также переродившиеся и ставшие чуждыми организму собственные клетки, в том числе и раковые. За свою короткую индивидуальную жизнь лимфоциты проходят расстояния до 100 млн. км.

При помощи физико-химических методов можно усилить или ослабить защитные силы организма. Так, обработка эритроцитов человека глутаровым альдегидом делает их невосприимчивыми к атаке некоторых вирусов (реовирусов). А обработка клеток этиламинодекстраном повышает их устойчивость к дифтерийному токсину. Повышение или понижение температуры также снижает силу иммунного ответа организма, очевидно, за счет изменения характера межмолекулярных взаимодействий. Замечено, что добавление к рациону ряда животных линолевой кислоты повышает их устойчивость к чумной инфекции.

Молекулярная защита опухолевых клеток может также состоять, по некоторым предположениям, в присоединении растворимых антител (основных «бойцов» защитной системы организма против чужеродных организму веществ, в том числе и опухолевых клеток) к поверхности опухолевых клеток. Покрытые антителами опухолевые клетки стано-

вятся неузнаваемыми для защитных сил организма. Следствием этого в ряде случаев является усиление опухолевого роста при иммунотерапии опухолей.

Наиболее сильные изменения в иммунной защите организма вызывают даже незначительные изменения олигомерных и макромолекулярных структур клетки — нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов. Макромолекулярные основы иммунитета в первую очередь связаны со структурой и функцией нуклеиновых кислот. Определенной последовательностью нуклеотидов в нуклеиновых кислотах закодированы все иммунные ответы организма на различные инфекции.

Глава 2.

КВАНТОВОМЕХАНИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ В МЕДИЦИНЕ

Сумма человеческих знаний только тогда становится наукой, когда проходит математическую обработку.

Леонардо да Винчи (Атлантический сборник)

Приведенные в предыдущем разделе данные о роли ряда химических соединений в возникновении, течении и лечении различных заболеваний носят в основном качественный характер. Этого бывает вполне достаточно, когда мы пытаемся понять чисто качественную сторону явлений, найти ответ на вопрос, как протекает тот или иной химический процесс в больной и здоровой клетках. Однако сложный и тернистый путь науки — это путь от поисков ответа на вопрос «как?» к поиску ответа на вопрос «почему?».

Так, например, в настоящее время наука может в основном ответить на вопрос, как протекают раковые заболевания, каковы биологические, а в ряде случаев молекулярные особенности этих процессов по сравнению с другими заболеваниями. Однако вопрос, почему возникают раковые заболевания, до конца еще не разрешен.

Для того чтобы понять причины, вызывающие тот или иной процесс, раскрыть его механизм, а следовательно, научиться управлять этим процессом, необходимо получить количественные данные об изучаемом процессе или явлениях.

Теоретическую основу современной химии, фундамент количественных расчетов в химии составляет квантовая механика. Методами квантовой механики можно рассчитать структуру и реакционную способность как органических, так и неорганических соединений. Совершенствование техники квантовомеханических расчетов с помощью

ЭВМ открывает возможности определения электронной структуры комплексных соединений, а также биологических макромолекул — белков, ферментов, нуклеиновых кислот. Несмотря на большую приближенность таких расчетов и огромные трудности их осуществления, данные об электронном строении химических соединений все чаще начинают использовать для решения ряда биомедицинских задач.

Квантовая механика позволяет рассчитать строение и свойства электронных орбиталей, которые и определяют химические свойства атомов и молекул. Наибольшую сложность в этом случае представляет определение параметров электронных орбиталей. Зная параметры электронных орбиталей, важнейшим из которых является значение энергии орбитали, можно довольно просто определить электронное строение, а следовательно, и химические свойства атомов и молекул. Значение энергии орбитали отражает влияние всех факторов на поведение электрона в данном атоме: заряд ядра, геометрию орбитали, влияние других электронов и атомов. Химики, а также медики и биологи, использующие химические знания в повседневной практике, могут ознакомиться с квантовомеханическими расчетами двумя путями:

1. Изучить аппарат квантовой механики, освоить технику квантовомеханических расчетов и в дальнейшем производить их самостоятельно.

2. Не осваивая методику квантовомеханических расчетов (которые проводят сейчас почти исключительно с помощью электронно-вычислительной техники), научиться понимать и грамотно применять результаты уже полученных вычислений. Этот путь, очевидно, наиболее приемлем для медиков, интересующихся количественной оценкой реакционной способности биологически активных и лекарственных соединений. Например, расчеты значений электронной плотности для ряда биологически активных молекул позволяют раскрыть механизмы протекания важнейших биологических процессов в организме человека. Так, сравнение значений электронной плотности для ряда фрагментов полипептидов, сложных эфиров и остатков АТФ⁻ позволяет понять, почему гидролиз под влиянием ферментов идет по связи C—N, C—O, P—O. Понижение электронной плотности на этих атомах (дефицит электронов) делает эти связи наименее прочными. Предпола-

гают, что дефицит электронов еще больше увеличивает в результате взаимодействия этих связей с активными группами ферментов.

1. КВАНТОВОМЕХАНИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ КАНЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Многие химические вещества, попадая в организм человека, способствуют развитию или возникновению раковых заболеваний. Такие вещества получили название канцерогенных веществ или канцерогенов¹. Необходимо отметить, что некоторые химические соединения (нитрозамины, полициклические углеводороды) сами по себе обладают канцерогенными свойствами, в то время как другие становятся канцерогенами лишь в результате различных химических превращений (гидроксилирование, эферизация) в клетке (рис. 7).

Превращение химических соединений в канцерогенные продукты — сложный многоступенчатый процесс, зависящий от ряда факторов:

1) молекулярных — механизм превращения исходного соединения в канцерогенное вещество;

2) макромолекулярных — взаимодействие канцерогенов с макромолекулярными компонентами клетки, белками, нуклеиновыми кислотами;

3) надмолекулярных — разрушение под действием канцерогенов структуры и функций определенных оргanelл клетки (ядра, митохондрий, лизосомы);

4) клеточных — клетка может подвергаться «раковому перерождению» только в определенной стадии клеточного цикла. Необходимо также учитывать регуляторные системы ткани — противодействия соседних здоровых клеток;

5) органных — некоторые органы, например селезенка, почти никогда не подвергаются опухолевому перерождению, тогда как легкие, печень, лимфатические узлы — наиболее уязвимые места для атаки опухолевых клеток;

6) организменных — состояние защитной иммунной системы организма (уровень гормонов в крови и др.).

В настоящее время проводятся количественные рас-

¹ Канцер (лат.) — рак, генос (греч.) — происхождение, род.

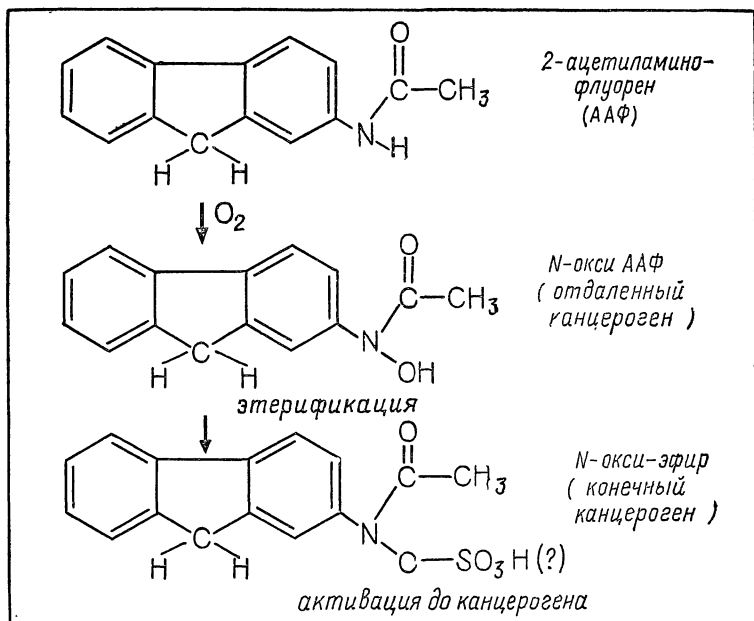


Рис. 7. Схема превращения химического вещества в канцерогенное вещество.

четыре различных канцерогенных соединений, а также результаты их взаимодействий с молекулярными компонентами клетки. Квантовомеханические расчеты электронной структуры большого числа канцерогенных веществ показали, что для этих молекул характерна предварительная локализация π -электронов на одном из атомов. Доказано также, что канцерогенной активностью обладают некоторые соединения с сопряженными π -связями. Наиболее полно изучена взаимосвязь между электронной структурой и канцерогенной активностью полициклических (ароматических) углеводородов с сопряженными π -связями. Так, показано, что все ароматические соединения с пятью кольцами канцерогенны.

Локализация электронов в какой-либо части молекулы увеличивает реакционную способность этого участка молекул. Доказано, что именно этой частью (К-область) молекулы канцерогенных веществ присоединяются к како-

му-либо структурному участку клетки (цвет. рис. II). Если присоединение молекулы происходит по другим, менее реакционным участкам молекулы, то канцерогенное действие этого вещества не проявляется. Присоединение по К-области, очевидно, связано с разрывом π -электронной связи и образованием свободного радикала, способного в свою очередь разрывать какую-либо π -электронную связь в макромолекулярных компонентах клетки (нуклеиновые кислоты, белки). Результатом такого присоединения, по всей вероятности, является комплексное соединение канцерогенного вещества с белком или нуклеотидом.

В настоящее время считается доказанным, что канцерогенное действие циклических углеводов в клетках связано в основном с образованием комплексов с ДНК, что приводит к изменению активности генов, ответственных за деление клеток. Однако канцерогенная информация в ДНК может появляться не только под действием внешних факторов — канцерогенных веществ или облучений. Существует предположение о том, что она может возникать в молекуле ДНК со временем (в процессе старения организма) или даже существовать в отдельных видах клеток с момента рождения организма.

«Самопроизвольное» появление канцерогенной информации в молекулах ДНК связано с тончайшими изменениями их электронной структуры под действием различных факторов. В связи с этим большое значение приобретают результаты квантовомеханических расчетов электронной структуры ДНК. При этих расчетах необходимо учитывать поведение π -электронов ДНК в основном и возбужденном (под влиянием канцерогенных веществ) состоянии.

Все эти расчеты, несмотря на их огромную сложность и большое число допущений, представляют несомненный интерес для понимания механизмов взаимодействия различных канцерогенных веществ с фрагментами нуклеиновых кислот. Квантовомеханические расчеты молекул ДНК с «канцерогенным чередованием» нуклеотидов позволяют связывать канцерогенное действие с определенными электронными структурами молекул ДНК. Это в свою очередь открывает пути целенаправленного изменения последовательности нуклеотидов в «раковых» ДНК, разработки электронных подходов к синтезу противораковых препаратов, раскрытия электронных механизмов, лежащих в основе возникновения и развития рака.

2. КВАНТОВОМЕХАНИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ ПРИ РАКОВЫХ И ЛУЧЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Являясь теоретической основой современной химии, квантовая механика испытывает огромные трудности при полном (многоэлектронном) расчете химических соединений. Так, одно из последних достижений квантовой химии — полное электронное описание реакции аммиака с хлороводородом — потребовало вычислить с помощью самых совершенных ЭВМ около трех миллиардов интегралов. Поэтому наиболее исчерпывающие и достоверные квантовомеханические расчеты на сегодняшний день относятся к свободным радикалам, т. е. соединениям, имеющим один (монорадикал) или два (бирадикал) неспаренных электрона на молекулярной или наружной атомной орбитали. Наличие одного электрона обозначают черточкой или точкой, например: — ОН (свободная гидроксогруппа), $\text{CH}_3 \cdot$ (свободный метил), $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot$ (свободный этил). Типичным примером бирадикала является молекула кислорода, которая обладает двумя неспаренными электронами с параллельными спинами $\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$. Свободные радикалы могут быть не только нейтральными, но и заряженными частичками. Отрицательно заряженные свободные радикалы носят название анион-радикалов, положительно заряженные — катион-радикалов.

Последние исследования показывают, что радикальные реакции составляют основу не только важных биохимических процессов, протекающих в здоровом организме, но и играют значительную роль в течении ряда заболеваний. Отсюда становится понятной чрезвычайная важность разработки количественных методов описания радикальной реакционной способности химических соединений для диагностики и лечения этих заболеваний.

Характеристиками радикальной реакционной способности химических соединений являются значения индексов свободной валентности и энергии локализации. Индекс свободной валентности характеризует радикальную реакционную способность атомов в сопряженных системах, содержащих π -электроны. Мы уже говорили об этих соединениях при рассмотрении канцерогенной активности ряда углеводородов. Чем больше значение индекса свободной валентности атома, тем активнее реагирует этот атом

со свободными радикалами. Для некоторых ароматических и циклических углеводородов существует линейная зависимость между значениями индексов свободных валентностей наиболее активных атомов и скоростью взаимодействия этих атомов с различными радикалами, например метильным радикалом CH_3 .

Еще более точной квантовомеханической характеристикой радикальной реакционной способности атома углерода является энергия локализации — L . Американский химик Д. Веланд предложил оценивать радикальную реакционную способность атомов углерода значением затраченной энергии π -электронов при локализации одного из π -электронов на данном атоме углерода. Эта величина, получившая название энергии локализации, определяется как разность между энергиями π -электронов молекулы и радикала, образовавшегося из этой молекулы в результате локализации электрона на данном атоме. Так, для молекулы нафталина энергия локализации электрона на α - или β -атомах равна разности между энергиями десяти π -электронов молекулы нафталина и девяти π -электронов радикала, образуемого из этой молекулы (цвет. рис. III). Чем меньше энергия локализации для данного атома, тем больше его реакционность. В соответствии с этим реакционность атома углерода в положении α молекулы нафталина ($\alpha=2,3$) больше, чем в положении β ($\alpha=2,48$).

Оценка радикальной реакционной способности π -электронных систем открывает пути количественного описания различных радикальных процессов, протекающих в здоровом и больном организмах. Большое число биохимических процессов в клетке протекает при помощи веществ, способных к радикалообразованию. Свободнорадикальные реакции лежат в основе аутоокисления, в особенности с участием липидов и непредельных соединений. Роль этих реакций в течении физиологических и патологических процессов становится понятной, если учесть, что липиды, особенно фосфолипиды, наряду с белками составляют основу биологических мембран, образующих поверхности раздела в клетках и регулирующих обмен веществ. В последнее время показано, что возникновение и распространение возбуждения по нервным волокнам также происходит с участием свободных радикалов. Причем образующихся в нервах свободных радикалов тем больше, чем пытен-

сивнее (в физиологических пределах) раздражение. Все больше накапливается данных о том, что в процессах лучевого поражения организма и онкологических заболеваний участвуют свободные радикалы.

Изучение химии опухолевых клеток выявило изменения концентрации свободных радикалов в определенные периоды развития опухоли. Показано также, что различные канцерогенные вещества могут легко переходить в свободнорадикальные состояния под действием окислительно-восстановительных систем клетки. На основании

квантовомеханических расчетов (А. Пюльман и Б. Пюльман) доказано, что канцерогенная активность пятичленных полициклических углеводородов определяется наличием трех областей в их молекулах (рис. 8): К, М и L. Область, обладающая наибольшей канцерогенной активностью (область К), должна иметь сумму энергий локализации соответствующих атомов равной или меньше 3,31. Для проявления канцерогенной активности области К молекула должна быть лишена активной области L, так как в противном случае может произойти разрыв системы сопряжения. На основании квантовомеханических расчетов было показано, что гидроксилирование молекулы углеводорода в области М может идти путем образования свободного радикала. С другой стороны, известно, что механизмы клеточных превращений многих канцерогенных соединений в активные формы включают гидроксилирование.

Считают, что канцерогенные углеводороды могут превращаться в радикалы путем взаимодействия с имеющимися в клетке свободными радикалами, образуя со струк-

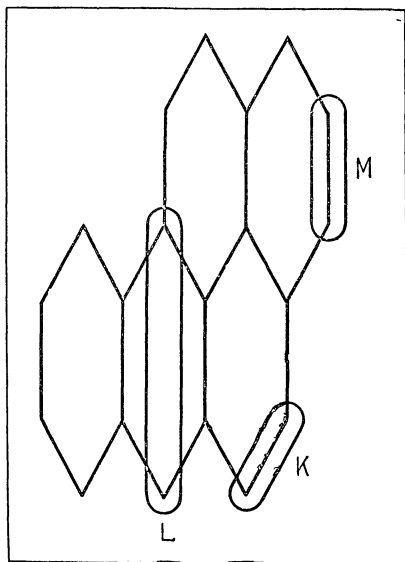


Рис. 8. Схема трех областей канцерогенной активности молекулы углеводорода.

турными компонентами клетки активные комплексы, способные распадаться по радикальному механизму.

Радикальная теория рака, основанная на квантовомеханических расчетах канцерогенной активности соединений (электронная теория Пюльманов), предполагает образование свободных радикалов в процессе превращения в клетках канцерогенных соединений. Экспериментальные исследования показывают, что развитие опухолей сопровождается характерным нарушением стационарности радикальных процессов в клетке.

В соответствии с радикальной теорией рака воздействовать на рост злокачественных опухолей можно путем введения в пораженный организм соединений, способных взаимодействовать со свободными радикалами. Такие вещества носят название ингибиторов радикальных процессов. Типичными ингибиторами являются гидрохинон, кислород, неопределенные соединения.

Изучение механизма действия ионизирующих излучений на жизнь организмов и разработка методов их защиты тесно связаны с исследованием первичных химических процессов, протекающих в клетке. Действие ионизирующих излучений на все химические компоненты клетки и отсутствие у высокоорганизованных организмов эволюционной адаптации к радиации вызывает лучевое поражение организма, иными словами, приводит к разнообразным радиационно-химическим реакциям с участием различных атомов, молекул, макромолекул и надмолекулярных структур, содержащихся в клетках. После облучения в ряде органов обнаруживается накопление продуктов свободнорадикального окисления (пероксиды, альдегиды, кетоны и т. д.). Образование свободнорадикальных состояний у клеточных липидов, белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов может привести к сшивке этих макромолекул, изменению в структуре клетки, нарушению нормального хода биохимических процессов. При действии на организм проникающей радиации возникают также свободные радикалы, вообще несвойственные клеткам. Разрушение под действием этих радикалов липидных структур биологических мембран, разделяющих ферменты от субстратов, может привести к высвобождению гидролитических ферментов и деструкции под их воздействием нуклеиновых кислот и белков, содержащихся в клетке. Все это в конечном счете может привести к гибели

клетки. Замедление этих процессов под действием свободнорадикальных ингибиторов, т. е. веществ, тормозящих радикальные процессы, подтверждает радикальный механизм развития лучевой болезни.

Регистрация различными физико-химическими методами свободных радикалов в облученных тканях животных позволила установить степень радиочувствительности этих тканей. Наибольшей радиочувствительностью обладают ткани яичников, легких, тимуса¹. Наименьшей радиочувствительностью, т. е. большей устойчивостью к излучению (радиорезистентностью), обладают ткани печени, сердца, почек.

Изучение действия ионизирующих излучений на субклеточные структуры показывает, что наибольшие изменения в характере протекания свободнорадикальных процессов наблюдаются в митохондриях, ответственных за энергетические процессы в клетке, и в хромосомах, способствующих синтезу белка.

Как же борется организм с лучевым поражением и насколько знание молекулярных механизмов этих процессов помогает химикам и медикам в создании эффективных радиозащитных средств (радиопротекторов)?

При облучении организма происходит диссоциация молекул на свободные радикалы. Отмечено, что в первые дни после лучевого поражения организма концентрация радикалов в белковых структурах клеточных органоидов незначительно превышает норму. Этот индукционный эффект мнимого благополучия первых дней лучевой болезни обусловлен тем, что в пораженных клетках вырабатываются неспецифические и специфические, обладающие способностью реагировать с радикалами защитные средства, которые противодействуют разрушительному действию возникших радикальных соединений.

В настоящее время считается доказанным, что под влиянием радиации резко увеличивается количество гамма-глобулинов в крови. Взаимодействие их с несвойственными клетке свободными радикалами подтверждается увеличением выхода сополимера гамма-глобулинов с акриламидом. Таким образом, радиозащитное действие химических соединений в пораженном организме должно быть

¹ Тимус — зобная железа, важнейший орган иммунной системы организма.

пропорционально способности этих соединений ингибировать цепные радикальные процессы. Действительно, проведенные эксперименты отмечают зависимость между выживаемостью облученных животных и антирадикальной активностью введенных ингибиторов. Например, β -меркаптоэтиламин $\text{SH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ снижает степень начальных радиационных повреждений, реагируя с радикалами, образующимися при облучении. Кроме того, это соединение оказывает влияние на биосинтез нуклеиновых кислот, увеличивает антиокислительную активность липидов.

Сегодня рядовой homo sapiens обладает значительной свободой определять собственную судьбу. Поэтому его следовало бы ознакомить с химией в достаточной мере, чтобы он представлял результаты применения новых лекарственных препаратов и химических или их комбинаций.

Д. Уильямс

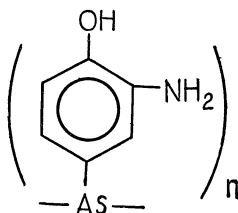
3. КВАНТОМЕХАНИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время синтезировано уже более 500 000 наименований различных лекарственных соединений. Современная фармакология¹ занята поиском наиболее эффективных и в то же время нетоксичных для организма препаратов. Однако до тех пор, пока не будут установлены взаимосвязи между электронной структурой и фармакологической активностью различных химических соединений, нельзя сказать, является ли данное соединение наиболее действенным даже в пределах одной группы соединений. В связи с этим широко развиваются исследования фармакологической активности всех уже синтезированных или синтезируемых вновь веществ с одновременным расчетом их электронной структуры.

Одно из направлений фармакотерапии составляет химиотерапия — лечение с помощью различных химических

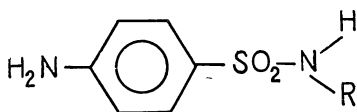
¹ Фармакология (греч.) — лекарство.

соединений, действующих на возбудителей болезней. Основоположником химиотерапии как научного направления, возникшего на грани химии и медицины, считают Пауля Эрлиха (1854—1915 гг.). П. Эрлих впервые поставил перед собой задачу целенаправленного синтеза соединений мышьяка, обладающих губительным действием на микроорганизмы — возбудителей различных болезней и не оказывающих вредного влияния на организм человека. Он синтезировал более 600 различных соединений мышьяка, прежде чем нашел арсфен, имеющий структуру линейного полимера:

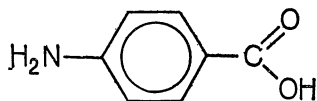


До появления пенициллина этот препарат был наиболее эффективным соединением, убивающим бледную спирохету — возбудителя сифилиса.

Следующий этап развития химиотерапии связан с синтезом в 1934—1935 гг. Г. Домагком сульфаниламидных лекарственных средств с общей формулой



Различные сульфаниламидные препараты получают путем замещения атомов водорода амидной группы. Интересен механизм действия сульфаниламидов на микробную клетку. Известно, что микробы для своего роста и размножения синтезируют фолиевую и дигидрофолиевую кислоты, а также другие вещества, в состав которых входит *para*-аминобензойная кислота:



Химическое строение этой кислоты близко к строению сульфаниламидов. «Обманутые» сходством микробы захватывают молекулы лекарственного препарата, что приводит к нарушению обмена веществ в бактериальной клетке и ее гибели. С помощью сульфаниламидных препаратов излечивают острые и хронические ангины, бронхиты, воспаление легких, дизентерию, гнойные инфекции мочеполового тракта и многие другие болезни. Крупным достижением последних лет стало создание сульфалена (келфизина) — сульфаниламидного препарата сверхдлительного действия. После введения в организм сульфален в неизменном виде циркулирует в крови и сохраняет максимальную концентрацию, а следовательно, и терапевтическую эффективность в течение 7 дней.

Открытие А. Флемингом пенициллина и получение его в чистом виде американскими (Х. Флори и Е. Чейн — 1940 г.) и советскими (З. В. Ермольева — 1942 г.) учеными открыло новую эру в медицине — эру антибиотиков¹. По подсчетам специалистов, антибиотики уже в первое десятилетие их применения продлили среднюю продолжительность жизни человека не менее чем в 1,5 раза, а в некоторых районах Земли — в 2 раза. Благодаря антибиотикам были побеждены болезни, которые испокон веков уносили миллионы человеческих жизней: чума, сыпной и возвратный тифы, газовая гангрена, дифтерия, сибирская язва, крупозная пневмония, туберкулез и многие другие. Без антибиотиков трудно себе представить лечение таких опасных для жизни человека болезней, как заражение крови (сепсис), менингиты, перитониты (воспаление брюшины). В процессе создания и изучения антибиотиков выяснилось, что некоторые из них способны убивать и клетки злокачественных опухолей. Так появился новый класс химиотерапевтических средств — противоопухолевые антибиотики.

Со времени получения первого антибиотика — пенициллина — прошло меньше четырех десятилетий, а число созданных антибиотиков уже превысило 3000. Конечно, в медицине используются далеко не все, а в повседневной практике — едва ли сотая часть этого количества. Но

¹ *Антибиотики* (от греч. *анти* — *против* и *био* — *жизнь*) — вещества природного происхождения, избирательно подавляющие жизнеспособность микроорганизмов.

создавая все более активные антимикробные препараты, человечество, само того не желая, создает все более устойчивые формы (штаммы) этих микробов. Устойчивые штаммы могут возникать, например, в результате приема небольших доз антибиотиков, когда больные, почувствовав себя лучше, сами прекращают назначенный врачом курс лечения антибиотиками. Оставшиеся в живых микробы приобретают устойчивость к антибактериальным препаратам, что приводит к рецидивам и последующим терапевтическим поражениям.

Химиотерапия сегодняшнего дня, используя достижения квантовой химии, изучает взаимосвязи между электронной структурой химических соединений и их фармакологической активностью. При этом она не ограничивается только определением функциональных групп и пространственной структуры фармакологически активных молекул. Оказалось, что соединения с различной пространственной структурой и различными функциональными группами могут иметь одинаковые показатели электронной структуры (например, электронную плотность, индексы свободной валентности) и, как следствие этого, проявлять одинаковую фармакологическую активность. Вопрос о выявлении корреляций между фармакологическим действием и электронной структурой молекул является центральным вопросом современной фармакологии. В настоящее время в ряде лабораторий мира проводятся расчеты, которые, возможно, позволят выяснить с определенной долей вероятности, какие именно химические соединения будут обладать максимальным терапевтическим эффектом. При этом необходимо учитывать, что электронная структура будет определять и побочные действия лекарственного соединения, в том числе его токсичность. Кроме того, от электронной и пространственной структуры соединения зависит его способность проникать через клеточную мембрану (диффузия).

Наиболее интенсивно исследования в области химиотерапии развиваются в направлении поиска эффективных противораковых препаратов. Прошло более четверти века со времени получения в США первого противоракового препарата, названного эмбихином. В настоящее время в арсенале химиотерапии злокачественных опухолей имеется около 50 препаратов. Среди них около 30 препаратов используются повсеместно.

Для выяснения корреляции между электронной структурой и фармакологической активностью можно использовать не только значения электронной плотности, но и другие характеристики электронной структуры молекулы. Это позволит проводить целенаправленные синтезы новых соединений, обладающих избирательным фармакологическим эффектом.

С ростом количества лекарственных соединений не менее очевидным становится тот факт, что даже самые тщательные химические и биомедицинские исследования не могут дать ответа о всех возможных (основных и побочных, учтенных и неучтенных) действиях каждого нового препарата на организм человека. Особенно остро встает проблема действия лекарственных соединений на геном человека и животных. Включаясь в процессы метаболизма, лекарственные соединения могут изменять электронную структуру нуклеиновых кислот, и эти изменения, не всегда безразличные для организма, закрепляются, а в ряде случаев усиливаются под действием различных факторов от поколения к поколению.

Каковы же, по мнению специалистов, перспективы развития синтеза новых лекарственных соединений? В настоящее время наблюдается стремление уменьшить число лекарств, представляющих новые классы химических веществ. В связи с этим использование методов ортомолекулярной медицины, т. е. лечение при помощи изменений концентрации веществ, присущих самому организму, может оказаться весьма эффективным.

Среди биологически активных веществ, содержащихся в организме, ионы металлов, как мы уже видели (с. 8), занимают особое место. Биокатионы являются наиболее чувствительными «химическими точками» организма. Каковы же успехи квантовомеханических расчетов металлоорганических соединений, содержащихся в живой материи? Рассмотрим это на примере порфиринов, играющих важную роль в жизни животных и растений. Биологически активные порфирины содержат в составе порфиринового кольца атомы металлов, как правило железа или магния (рис. 9). Один из железопорфириновых комплексов — гемопротейд — составляет основу гема гемоглобина — переносчика кислорода в организме человека и большинства животных. Магнийпорфириновый комплекс составляет ос-

новную часть молекулы хлорофилла, способствующего фотосинтезу в листьях растений (рис. 10). Порфириновое кольцо имеет 26 π -электронов, делокализованных по всей системе. Квантовохимические расчеты π -электронной структуры порфиринового кольца показывают ее большую устойчивость (общая энергия π -электронной системы имеет большое отрицательное значение). Именно этим, по-видимому, можно объяснить большое значение порфиринов для живых организмов. Например, железопорфириновые комплексы являются не только донорами, но и акцепторами электронов. Одна из молекулярных орбиталей в порфиринах занята только наполовину и способна к принятию еще одного электрона. Это позволяет понять и объяснить электронные механизмы таких важных биохимических про-

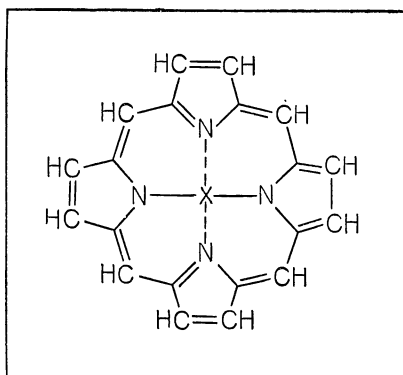


Рис. 9. Структурная формула комплекса порфирина с металлом (X — Fe, Mg).

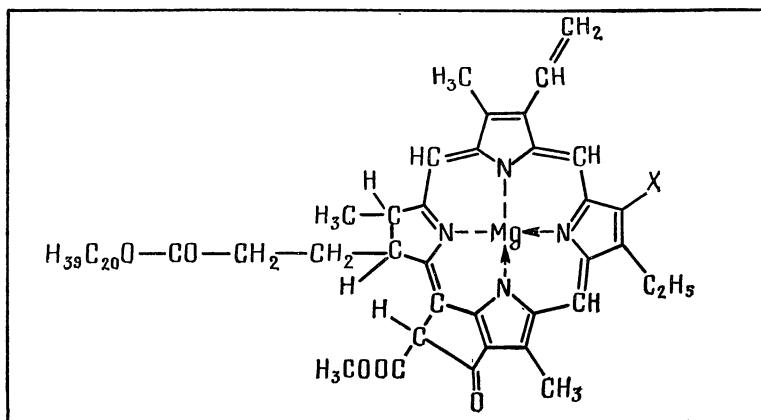


Рис. 10. Структурная формула хлорофилла.

цессов, как принцип действия гемоглобина, механизм действия хлорофилла в процессе фотосинтеза, реакции, лежащие в основе дыхания клетки, и т. п.

4. КВАНТОВАЯ ГЕНЕТИКА И КВАНТОВАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ — БУДУЩИЕ РАЗДЕЛЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Совершенствование квантовомеханических методов расчета электронной структуры нуклеиновых кислот и белков, а также накопление данных о последовательности нуклеотидов в сополимерных макромолекулах ДНК и РНК позволяет перейти к поиску взаимосвязей между генетическими свойствами и электронной структурой этих молекул. В условиях накопления большого числа зависимостей между характеристиками электронной структуры нуклеиновых кислот и определяемыми этой структурой биологическими функциями открывается возможность целенаправленного химического влияния на биологические свойства живых организмов. Так, например, один из ведущих специалистов в области квантовой химии профессор Я. Ладик писал, что развитие науки пойдет очень далеко, так как с помощью квантовомеханических расчетов электронной структуры ДНК (и других биологически активных молекул) будут получены данные, используя которые можно влиять на свойства живых организмов в желаемом направлении. Этим закладываются основы новой науки — квантовой генетики.

Для проведения расчетов электронной структуры ДНК и РНК квантовомеханическими методами необходимо знать последовательность оснований в сополимерных макромолекулах нуклеиновых кислот. Зная эту последовательность, можно связать состав и структуры сополимеров нуклеиновых кислот с генетическими свойствами, определяемыми этой структурой.

В настоящее время разработаны надежные физико-химические методы, позволяющие определять нуклеотидный состав полимеров различных нуклеиновых кислот. Знание последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК позволяет судить о последовательности аминокислот в белках, синтез которых закодирован в данной нуклеиновой кислоте. Например, когда ученые расшифровали последо-

вательность нуклеотидов в нуклеиновой кислоте вируса бактерий (бактериофаг MS2), то они смогли определить аминокислотную последовательность соответствующего белка. Это был первый белок, первичная структура которого была целиком найдена на основе кодирующей его генетической информации.

Результаты квантовомеханических расчетов электронной структуры нуклеиновых кислот могут стать фундаментом другого направления медицинской химии — квантовой геронтологией. В основе квантовой геронтологии лежит одна из наиболее распространенных в настоящее время теорий старения организма. Старение организма с позиций этой теории рассматривается как накопление неточностей в процессе передачи генетической информации, причем число этих неточностей с возрастом увеличивается. В результате образуются «ошибочные» последовательности нуклеотидов¹. Изменение исходной последовательности нуклеотидов в ДНК суммируется в ходе дальнейших репликаций ДНК и, как следствие этого, приводит к все большему накоплению ошибочных последовательностей аминокислот в белках, кодируемых данной нуклеиновой кислотой. Синтез ошибочных белков изменяет направление биохимических реакций в клетке. Это в свою очередь сказывается на структуре и функциях клетки и всего организма в целом.

Результаты изучения электронной структуры ДНК и белков с нормальными и дефектными последовательностями мономерных звеньев в цепи позволяют установить, какие аминокислоты при их включении в определенный белок будут способствовать исправлению генетической информации, ставшей неточной с возрастом. Такие «исправления» базируются на химически обоснованных предположениях о том, что одной и той же электронной структуре могут соответствовать различные сочетания аминокислот и что в конечном счете биологические свойства белков обусловлены их электронной структурой. Если известно, в каком направлении нужно изменять электронную структу-

¹ По другим предположениям, происходят процессы активации или дезактивации различных последовательностей нуклеотидов.

Считается, что время начала действия ранее бездействующих, «молчавших» участков ДНК («генов старения») генетически запрограммировано.

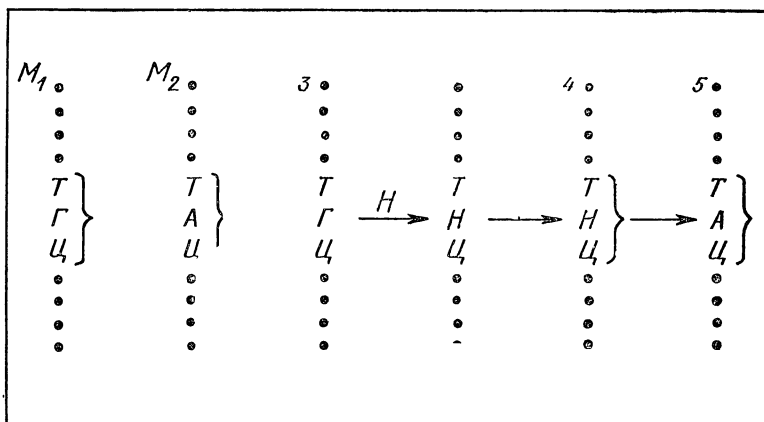


Рис. 11. Снижение процессов старения в белке аминокислотой M_2 (восстановление начальной каталитической активности фермента).

ру дефектных последовательностей аминокислот и кодирующих их нуклеотидов, чтобы противодействовать процессам, обуславливающим старение, то решение этой проблемы возможно.

Предположим, что аминокислота M_2 в данном белке, кодируемая триплетом азотистых оснований ТАЦ, тормозит процессы старения (рис. 11). Это влияние может осуществляться путем изменения каталитической активности ферментов, регулирующих соответствующие синтезы белка и нуклеиновых кислот. (Изучение взаимосвязей между каталитической активностью и электронной структурой ферментов в настоящее время весьма успешно осуществляется как расчетными, так и экспериментальными методами.) Допустим также, что другая аминокислота M_1 , кодируемая триплетом ТГЦ, способствует развитию процессов старения, например снижает активность ферментов, регулирующих синтез нуклеиновых кислот. Задача заключается в том, чтобы заменить в триплете ТГЦ данной нуклеиновой кислоты азотистое основание Г на азотистое основание А. Это достигается путем замены азотистого основания Г подобным ему азотистым основанием (Н), содержащим в кольце еще один атом азота. Такие основания легко встраиваются в ДНК и превращаются в таутомерную форму основания А, место которого они заняли. Таутомерная форма такого основания ТНЦ вследствие идентичности элект-

ронной структуры ТАЦ может кодировать аминокислоту M_2 , включение которой в данный белок препятствует развитию процессов старения.

Совершенствование методов расчета электронной структуры ДНК и методов определения последовательностей азотистых оснований в ДНК и соответствующих им последовательностей аминокислот в белках позволяет надеяться, что наука будущего — квантовая геронтология — сможет противодействовать процессам старения организма.

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

Физиолог — это физико-химик, имеющий дело с явлениями живого организма.

И. М. Сеченов

С оюз физической химии с медициной имеет многолетнюю историю и непосредственно связан с развитием отечественной медицины. Мало кто знает, что из 109 научных работ И. М. Сеченова 40 посвящены физической химии. В своей научной деятельности русский ученый широко использовал физико-химические методы исследования. Опираясь на полученные данные, он дал обстоятельное описание переноса оксида углерода (IV) из тканей в кровь и далее в легкие. И. М. Сеченов доказал, что кислород вытесняет оксид углерода (IV) из легких, а последний способствует отдаче кислорода в тканях.

Физическая химия изучает свойства и поведение химических соединений, находящихся в жидком, твердом, газообразном и плазменном состоянии. Основная задача физической химии состоит в установлении взаимосвязей между физическими и химическими характеристиками различных систем.

Изучая различные химические и биохимические реакции, мы всегда интересуемся вопросами: почему эти реакции начинаются, с какой скоростью и по какому механизму они протекают, какие конечные продукты получаются в результате этих реакций? Ответы на эти вопросы можно получить, исходя из химической термодинамики и кинетики.

1. ХИМИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА И ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ

Термодинамика — это наука о законах превращения различных видов энергии друг в друга. Термодинамика позволяет предсказывать и изучать возможность, направ-

ление и пределы протекания тех или иных процессов в природе. Предметом и объектом изучения термодинамики является термодинамическая система. Под системой понимается часть физического мира, отделенная реальной (или воображаемой) границей от внешней среды.

Термодинамика — это статистическая наука, поэтому предсказательная ценность ее законов увеличивается с ростом совокупности веществ, содержащихся в системе. Законы (или начала) термодинамики описывают переходы энергии из системы в окружающую среду и наоборот. Необходимо отметить, что термодинамические законы рассматривают лишь начальные и конечные энергетические состояния системы и окружающей среды, т. е. состояние, возникающее после установления равновесия. Количество энергии, соответствующее тому или другому состоянию системы, можно узнать, определив поддающиеся измерению величины (объем, масса, давление, температура) системы.

Различают открытые, закрытые и изолированные системы. Открытая система обменивается с внешней средой энергией и массой; закрытая система обменивается лишь энергией; изолированная система с внешней средой не взаимодействует. Термодинамические системы можно разделить на гомогенные и гетерогенные. Гомогенные системы характеризуются постоянством свойств во всех ее частях. О таких системах говорят, что они непрерывны от точки к точке. В гетерогенных системах различные ее части (фазы) отделены друг от друга поверхностями или границами раздела. Свойства системы на этих поверхностях резко отличаются от свойств других точек системы.

Живые организмы — это открытые гетерогенные системы, которые обмениваются с внешней средой массой и энергией. Программа, по которой живые организмы преобразовывают энергию, закодирована в данном организме в виде генетической информации — определенной последовательности нуклеотидов в макромолекулах нуклеиновых кислот. Термодинамика живых организмов, или, как ее иногда называют, биологическая термодинамика, изучает процессы получения и превращения энергии в живых системах.

Свойства различных систем в термодинамике характеризуются с помощью термодинамических параметров.

Параметры системы, которые можно определить непосредственно, проводя те или иные измерения, носят название основных параметров. К ним относятся температура, давление, объем системы и концентрация веществ в системе. Различные сочетания основных параметров определяют другие, более общие параметры системы: внутреннюю энергию (U), энтальпию (H), энтропию (S). Все они рассматриваются как функции основных параметров системы. Систему характеризуют также путем измерения теплоты и работы — двух форм обмена энергией между системой и окружающей средой.

Теплота является одной из первых форм передачи энергии, с которой ознакомилось человечество. Выяснению природы теплоты было посвящено огромное число научных трудов и теорий. Долгое время ей приписывали свойства жидкости, называемой теплородом. Заслуга в установлении истинной связи между энергией и теплотой принадлежит немецкому врачу Ю. Майеру. Он первый еще в середине XIX в. обратил внимание на то, что у людей, живущих в теплом климате, венозная кровь имеет ярко-красный цвет, т. е. содержит значительное количество кислорода. Чтобы объяснить это явление, Ю. Майер предположил, что для поддержания в организме постоянной температуры в жарком климате необходимо энергии меньше, так как температура окружающей среды выше, чем, например, в средней полосе. Снижение потребности в энергии приводит к снижению затрат кислорода, растворенного в крови, на окисление биологического топлива. Поэтому венозная кровь имеет более яркий цвет.

Термодинамика и организмы

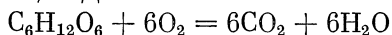
Биохимические (как и химические) реакции всегда сопровождаются выделением или поглощением энергии, чаще всего в форме теплоты.

Теплоты сгорания различных веществ обычно определяют в специальном приборе — калориметрической бомбе и выражают в килоджоулях на 1 г вещества. Используя закон Гесса, можно вычислить, например, количество энергии, которое выделяется при окислении пищевых продуктов в организме. Соответствующие измерения показывают, что в среднем ценность различных классов «физи-

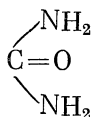
ологического горючего» такова: углеводов — 16,8 кДж/г, жиров — 37,8 кДж/г, белков — 16,8 кДж/г.

Основным видом «топлива» для организма являются углеводы. Жиры играют роль резервного топлива, своеобразных «бензобаков». В чрезвычайных ситуациях (голод, максимальные перегрузки, нервные стрессы) организм начинает сжигать уже не топливо, а свой основной строительный материал — аминокислоты белков. Дефицит белков приводит к дефициту незаменимых аминокислот. Недостаток даже одной из незаменимых для организма аминокислот может привести к возникновению различных заболеваний. Например, уменьшение количества незаменимой аминокислоты — триптофана, участвующего в передаче нервных импульсов в мозгу, может привести к психическим заболеваниям.

При сжигании одного моля глюкозы в одну стадию выделяется 2881,2 кДж:



Это огромное количество энергии, поэтому если бы сгорание (окисление) глюкозы в организме происходило, как в калориметрической бомбе — в одну стадию, организм бы погиб от избытка выделившейся энергии. Окисление в организме углеводов, так же как и других пищевых продуктов, происходит через ряд промежуточных стадий. На каждой из них выделяется незначительное количество энергии, большая часть которой превращается в работу и лишь малая часть расходуется на поддержание постоянной температуры тела. Однако общее количество теплоты, выделившейся на всех стадиях окисления глюкозы, будет равно приблизительно 2881,2 кДж/моль, т. е. количеству теплоты, выделившемуся при прямом сгорании глюкозы в калориметре. Расхождение в расчетах объясняется тем, что продуктами конечного окисления пищевых веществ в организме могут быть не обязательно оксид углерода (IV) и вода. Например, одним из продуктов конечного окисления белков является мочеви́на



Большую часть глюкозы человек потребляет в виде пищевого сахара (сахароза) и крахмала. Превращение

энергии, заключенной в молекулах глюкозы, в теплоту и движение проходит следующим образом. Под влиянием ферментов слюны и кислот желудочного сока полисахариды расщепляются на мономерные звенья глюкозы, которые разносятся кровью ко всем клеткам организма. Далее в клетках происходит «поджигание» молекул глюкозы молекулами АТФ, играющей роль «спички от костра». При присоединении к остаткам глюкозы молекул АТФ наступает процесс высвобождения энергии, состоящей из 22 следующих друг за другом химических реакций (последовательное превращение пировиноградной кислоты в лимонную, щавелево-янтарную, янтарную, яблочную кислоты). Конечными продуктами этих превращений являются оксид углерода (IV) и вода, уносимые из клетки кровью.

Одним из основных термодинамических условий существования живой клетки является сохранение ряда постоянных характеристик (температура, давление, концентрация веществ) внутренних сред организма, которое достигается путем непрерывного обмена массы и энергии между клеткой и окружающей средой. Постоянство химического состава клетки поддерживается специальными, гомеостатическими системами организма.

Изменение концентраций веществ во внутренних средах организма может явиться причиной его заболевания, а иногда даже и гибели. Так, например, снижение содержания глюкозы в крови до 5 г/л или, наоборот, ее повышение до 30 г/л может привести к смерти. Снижение содержания глюкозы в крови вызывает чувство голода. После достижения необходимой концентрации глюкозы возникает чувство насыщения. Таким образом, аппетит здорового человека является регулятором снабжения его организма энергией. Однако, если этот регулятор нарушен, например, в результате болезни, эмоциональных стрессов или просто постоянных перееданий, то в крови может появиться значительный избыток глюкозы.

Энергетика процессов ожирения состоит в нарушении равновесия ряда скоординированных обменных процессов в живом организме. Следствием этого является изменение в крови концентрации веществ: глюкозы, гормонального белка инсулина, жирных кислот, холестерина, β -липопротеидов и др.

Избыток глюкозы с помощью гормона инсулина пре-

вращается в жир, который откладывается «на черный день» в жировые ткани — «жировые депо организма». Выход жира из этого «депо» в виде жирных кислот тормозится совместными действиями глюкозы и инсулина. При стрессовых ситуациях организм черпает энергию из двух источников: из «депо глюкозы», находящегося в печени, и из «жировых депо». Причем последний источник предпочтительнее, так как обменный путь жира, приводящий к выделению энергии, короче, чем освобождение энергии из глюкозы. Кроме того, стрессовые ситуации в животном мире всегда сопряжены с ранениями и кровотечением. Жирные же кислоты способствуют склеиванию тромбоцитов, а образующиеся тромбы уменьшают кровопотери из ран.

Однако у всех этих процессов есть и обратная, теневая сторона. Избыток жирных кислот, появляющийся в крови, снижает устойчивость организма к инфекциям, способствует развитию атеросклероза, сахарного диабета и др. Учитывая, что длительные стрессы способствуют возникновению гипертонической болезни и ее многочисленных осложнений, можно сделать вывод, что нарушение энергетического обмена является причиной ряда трудноизлечимых заболеваний человека. О людях, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и т. д., можно сказать, что они как бы сгорают в пламени жиров.

Выделение жирных кислот в кровь у тучных людей происходит не только во время голода и стрессов, но и в обычных условиях. Избыток жирных кислот мешает усвоению глюкозы тканями. Образно говоря, инсулину «не протолкнуть» глюкозу в ткани — мешает жировой барьер. «Застрявшие» в этом барьере молекулы глюкозы под влиянием того же инсулина превращаются в жир. Избыточное потребление сладостей приводит к резкому увеличению содержания в крови глюкозы, а следовательно, и инсулина, что в конечном счете приводит к развитию сахарного диабета, атеросклероза, преждевременному старению.

Термохимический анализ процессов окисления различных продуктов в живых организмах необходим не только для понимания механизмов преобразования различных веществ в энергию. Сравнение энергетики здоровых и больных клеток позволяет разработать раннюю диагностику различных заболеваний и контроль за их развитием.

В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск взаимосвязей между нарушением энергетического обмена в клетках и процессами неконтролируемого клеточного роста, приводящими в ряде случаев к появлению злокачественных опухолей.

С давних времен человечество знало о том, что теплота самопроизвольно переходит от более нагретых тел к менее нагретым, газ самопроизвольно расширяется с изменением давления от более высокого к более низкому, а растворенное вещество равномерно распределяется по всему объему. Эти многочисленные наблюдения были суммированы в виде одного из законов термодинамики — второе начало термодинамики. Оно говорит о том, что все самопроизвольные изменения в природе направлены к достижению состояния равновесия системы, т. е. к уменьшению ее способности к изменению. Мера этой способности носит название энтропии. Если у системы способность к изменению своего состояния велика (система полна энергии, далека от равновесия), то ее энтропия мала. Если же способность системы к изменению минимальна (она близка к равновесному состоянию), то энтропия такой системы максимальна.

Живые организмы — это высокоорганизованные сложные системы с высокой степенью упорядоченности. Следовательно, с позиций термодинамики они обладают меньшей по сравнению с окружающей средой энтропией и, следовательно, в соответствии со вторым началом термодинамики являются очень неустойчивыми. Стремление всех систем к максимальному значению энтропии должно приводить к разрушению организмов, т. е. к выравниванию неравновесных по отношению к внешней среде значений температуры и концентраций веществ внутри живой клетки организма. Организм борется с увеличением энтропии двумя путями:

1) усваивает высокомолекулярные соединения, обладающие меньшей по сравнению с низкомолекулярными соединениями энтропией (в силу большей упорядоченности связанных частиц (мономеров) по сравнению с тем же количеством отдельно взятых несвязанных частиц). К таким высокомолекулярным соединениям относятся питательные вещества: белки, жиры, углеводы;

2) выделяет в окружающую среду продукты распада и окисления высокомолекулярных соединений (H_2O , CO_2 ,

мочевина и др.), т. е. низкомолекулярные вещества, обладающие значительно большей энтропией, чем высокомолекулярные соединения.

Таким образом, живым организмам в течение некоторого времени (который и составляет срок их жизни) удастся сохранить высокую организованность системы, обладающую минимальной по сравнению с внешней средой энтропией.

Необходимо отметить, что заболевание человека всегда сопровождается изменением значений термодинамических параметров, характеризующих данный организм в норме. Это находит свое отражение в изменении связанных с этими параметрами величин, и в первую очередь температуры. Исследование изменений термодинамических параметров в больном и здоровом организме показало, что возникновение и протекание заболеваний сопровождается увеличением энтропии системы. Увеличение энтропии отмечено также при развитии процессов регенерации и эмбриогенеза.

2. ХИМИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА И КАТАЛИЗ

Химическая термодинамика позволяет оценить возможность протекания химических реакций. Однако она ничего не говорит о том, с какой скоростью протекает та или иная реакция, по какому механизму она пойдет. Ответ на эти вопросы можно получить, изучив кинетику химических реакций.

Изучение кинетики химических реакций (состоящее в нахождении параметров уравнения скорости реакции) позволяет установить, с образованием каких частиц (радикалы, ионы, молекулы), т. е. по какому механизму, протекает та или иная реакция. В зависимости от характера частиц, принимающих участие в элементарных стадиях химических превращений, различают радикальные, ионные и молекулярные реакции. Большая часть химических реакций и почти все известные на сегодняшний день биохимические реакции протекают с участием радикалов и ионов.

Ионные реакции протекают с участием различных ионов — катионов или анионов. Они отличаются очень высокими скоростями и могут протекать почти мгновенно.

но. Именно поэтому по ионному механизму в короткое время осуществляется огромное число разнообразных биохимических реакций, протекающих в нормальной, здоровой клетке. Возникновение ряда заболеваний также связано с появлением в клетке «чуждых» организму ионов. Так, при действии на организм ионизирующих излучений происходит превращение нейтральных молекул в ионы и диссоциация молекул на свободные радикалы. При взаимодействии этих ионов и радикалов с молекулярными компонентами клетки нарушаются ее структура и функции. Особенно сильно при этом страдают клетки кроветворной системы.

Живые организмы могут существовать лишь благодаря их замечательной способности кинетически контролировать химические реакции и тем самым подавлять стремление к достижению термодинамических равновесий.

И. В. Березин

Ферменты — биологические катализаторы

Скорости химических реакций в значительной степени определяются присутствием в системе катализатора — вещества, способного ускорять (или замедлять) скорость химической реакции. Химические процессы в живых организмах осуществляются при помощи биологических катализаторов — ферментов (энзимов). Все известные в настоящее время ферменты (а их насчитывается около 2 тыс.) являются особого вида белками, многие из которых содержат ионы металлов¹.

По своей эффективности ферменты в миллионы и миллиарды раз превосходят эффективность химических катализаторов. Биокатализаторы отличает также высокая специфичность и направленность действия. Каждый фермент проводит определенную химическую реакцию без поисков «оптимальных технологических решений». Число

¹ Ферменты, содержащие в своей структуре ионы металлов, называются металлоферментами.

ферментов, очевидно, соответствует числу биохимических реакций. В настоящее время все ферменты принято разделять на шесть основных групп:

1. Ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции,— *оксидоредуктазы* (оксидазы).

2. Ферменты, катализирующие реакции гидролиза,— *гидролазы*.

3. Ферменты, катализирующие реакции изомеризации,— *изомеразы*.

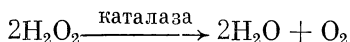
4. Ферменты, катализирующие реакции образования двойной связи и присоединения к двойной связи,— *лиазы*.

5. Ферменты, катализирующие реакции синтеза (конденсации) двух молекул,— *синтетазы* (или *лигазы*).

6. Ферменты, катализирующие реакции переноса группы от одного соединения к другому,— *трансферазы*.

В молекуле фермента имеется небелковая (простетическая) группа, называемая коферментом. Кофермент присоединяется к белковой части (апофермент), образуя ковалентную, водородную или ионную связь. В качестве коферментов выступают различные вещества, в том числе витамины и металлосодержащие соединения.

Выступая в роли коферментов, металлы либо играют роль мостика, соединяющего фермент с субстратом (реагент), либо непосредственно ответственны за каталитическую функцию фермента. В окислительно-восстановительных ферментах — оксидазах — атом железа может находиться в степени окисления +3 или +2. Следовательно, фермент способен либо окислять, либо восстанавливать субстрат. Например, железосодержащий фермент каталаза¹ катализирует реакцию распада пероксида водорода во много раз быстрее, чем соли хлорида железа (III):

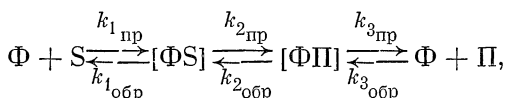


Металлы входят в состав многих важнейших ферментов. Так, гидролазы содержат цинк, кальций, магний, марганец. В состав оксидаз входят железо, медь, молибден, кобальт. Ионы Na^+ и K^+ активируют ферменты плазматической мембраны. При замене одного металла другим в структуре металлофермента активность последнего изменяется.

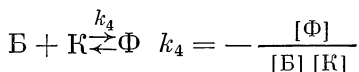
¹ Каталаза разлагает от 60 000 до 200 000 молекул H_2O_2 за 1 с, фермент алкогольдегидрогеназа превращает в ацетальдегид 42 900 молекул этилового спирта за 1 мин.

Например, замена в карбоксипептидазе (фермент, катализирующий гидролиз пептидной связи) цинка на никель, марганец или железо снижает каталитическую активность фермента. Его активность полностью исчезает при замещении цинка на кадмий, ртуть, медь и свинец. В основе отравляющего действия многих металлов (бериллий, ртуть, свинец) лежит замещение этими металлами ионов биометаллов, входящих в состав металлоферментов. Вследствие такого замещения, приводящего в ряде случаев к разрушению структуры металлоферментов, развиваются тяжелые, нередко смертельные болезни.

Кинетику ферментативных процессов в упрощенном виде можно представить схемой:



где Φ — фермент, S — субстрат (реагент), Π — продукт реакции. $[\Phi S]$ и $[\Phi \Pi]$ — концентрации промежуточных комплексов фермента с субстратом и продуктом, соответственно $k_{1\text{пр}}$, $k_{1\text{обр}}$, $k_{2\text{пр}}$, $k_{2\text{обр}}$ — константы скорости прямых и обратных реакций. Скорости реакций ферментов с субстратами могут замедляться (ингибироваться) различными химическими веществами, например ионами металлов, реагирующими с активными центрами ферментов. Кроме того, определяющей стадией биохимической реакции может являться не равновесие между субстратом и ферментом, а, например, равновесие между неактивированным белком (B) и коферментом (K), приводящее к образованию активного фермента (Φ):



Понижение активности фермента может быть обусловлено образованием неактивного фермента из-за смещения равновесия влево (низкое значение константы K_4). Снижение активности ряда ферментов в организме вследствие изменений структуры белков под влиянием каких-либо воздействий является молекулярной основой многих болезней. Примером такого рода заболеваний является цистатининурия, которая приводит к задержке умственного развития — слабоумию. Эту болезнь обнаруживают по

наличию в моче цистатионина, являющегося производным аминокислот — метионина и серина. Процессы обмена в организме цистатионина катализируются ферментом, активным центром которого является кофермент — витамин В₆ (пиридоксин). Показано, что стократная доза витамина В₆ приводит к излечению этого заболевания. Возможно, это связано со сдвигом равновесия $B + K \rightleftharpoons \Phi$ вправо, в сторону образования активной формы фермента.

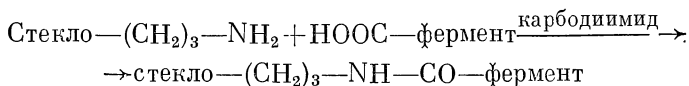
Болезни, возникающие вследствие изменений активности ферментов, получили в медицине общее название ферментопатий или энзимопатий. В настоящее время известно около 800 видов ферментопатий; все они относятся к группе наследственных болезней. Одной из таких болезней является альбинизм, который возникает в результате снижения активности фермента тирозиназы, катализирующей реакцию превращения тирозина пигментных клеток в меланин. К ферментопатиям относится и фенилкетонурия, связанная со снижением активности или отсутствием фермента фенилаланингидроксилазы. Возникающие в связи с этим нарушения обмена фенилаланина и, следовательно, тирозина и триптофана приводят к тяжелой умственной отсталости вплоть до идиотии. Фенилкетонурия легко выявляется с первых дней жизни человека добавлением к моче 5-процентного хлорида железа (III), что широко используется в медицине. В СССР принято обследовать на фенилкетонурию всех новорожденных в целях ранней диагностики этого чрезвычайно тяжелого и опасного заболевания. В случае выявления у младенца фенилкетонурии для него разрабатывается специальная диета, лишенная фенилаланина, что позволяет предупредить развитие слабоумия.

Одним из современных методов лечения болезней, вызванных недостаточностью тех или иных ферментов в организме, является метод введения в организм недостающих или снизивших свою активность ферментов. Однако введение в организм чистых, немодифицированных ферментов приводит к их быстрому разрушению, поэтому необходимы значительные количества этих дорогостоящих препаратов. Один из путей решения этого вопроса состоит в создании иммобилизованных форм ферментов.

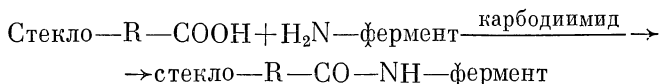
Иммобилизованные ферменты

Практическое использование ферментов в различных областях техники и медицины до недавнего времени сдерживалось их крайней нестойкостью вне организма, значительным снижением активности при выделении в чистом (кристаллическом) виде, сложностью отделения ферментов от продуктов реакции. Преодолеть эти трудности помогла химия, разработав методы так называемой иммобилизации ферментов. В основе иммобилизации лежат процессы присоединения ферментов к органическим и неорганическим полимерным носителям (матрицам) при помощи химических и физико-химических методов. В качестве полимерных матриц чаще всего используют природные полимеры (производные целлюлозы, полисахариды), а также синтетические полимеры (полиакриламид, поливинилпирролидон и др.) и неорганические материалы (пористые стекла, силикагели, угли).

Химическое связывание фермента с полимерной матрицей состоит в образовании прочных ковалентных связей между реакционными группами ферментативных белков (NH_2 , COOH , SH , OH) и комплементарных им (способных реагировать) групп полимерной матрицы (COOH , NH_2 , SH). Так, иммобилизация фермента лактатдегидрогеназы на пористом стекле, содержащем аминогруппы, проводится за счет реакций с карбоксильными группами лактатдегидрогеназы с помощью карбодиимида ($\text{R}^1 - \text{N} = \text{C} = \text{N} - \text{R}^2$):



Этот же фермент можно иммобилизовать на карбоксилсодержащем стекле с помощью карбодиимида за счет аминогрупп лизиновых остатков лактатдегидрогеназы:



Процессам химической иммобилизации ферментов на различных носителях, как правило, предшествует создание на этих носителях активных группировок. Наиболее часто используются носители, содержащие карбоксильную

группу, способную после соответствующей активации вступить во взаимодействие с аминок группой ферментного белка.

Один из видов физико-химических методов иммобилизации основан на способности ферментов сорбироваться на различных поверхностях. В качестве адсорбентов широко используются активированный уголь, природные глины, силикагели, пористые стекла, производные целлюлозы, нейлон. Другой вид физико-химической иммобилизации фермента заключается во включении его в структуру геля органического полимера, чаще всего полиакриламида, проницаемого для низкомолекулярных, но непроницаемого для высокомолекулярных веществ.

В настоящее время методами физико-химической или химической иммобилизации получено большое число нерастворимых, стабильных, сохраняющих значительную часть своей активности ферментов. Их использование в медицине осуществляется в основном в трех направлениях: создание новых высокочувствительных методов клинического анализа; создание новых лекарственных препаратов; создание искусственных органов человека.

Иммобилизованные ферменты широко используются, например, для определения содержания мочевины в биологических жидкостях. В качестве фермента применяется уреаза, в качестве полимерных носителей — пористое стекло, нейлон, триацетилцеллюлоза и др. Количество мочевины определяется по содержанию выделившегося во время реакции фермента с субстратом (мочевина) аммиака или по изменению pH раствора. Уреаза, связанная с поверхностью нейлоновой трубки, может работать непрерывно в течение четырех месяцев. На основе иммобилизованной уреазы сконструирован прибор, позволяющий проводить массовые анализы мочевины в сыворотке крови.

При помощи иммобилизованного на органических полимерах фермента глюкозооксидазы проводят определение содержания глюкозы в крови, что позволяет осуществить диагностику сахарного диабета. Иммобилизация глюкозооксидазы проводилась на органическом полимере — полиакриламиде. Определение глюкозы в крови этим методом основано на количественном определении продукта ее окисления — пероксида водорода. При заболеваниях печени и некоторых других болезнях наблюдается значительное увеличение в крови молочной кислоты.

Трудоемкое в обычных условиях количественное определение этого соединения может быть эффективно проведено при помощи фермента лактатдегидрогеназы, иммобилизованной на органическом полимере — полиакриламиде.

Иммобилизованные ферменты применяются для определения незначительных количеств токсичных веществ в окружающей атмосфере (воздух, вода), а также для определения концентраций фосфорорганических ядов в организме человека. В последнем случае в качестве иммобилизованного фермента применяли холинэстеразу, для которой фосфорорганические соединения являются специфическими ингибиторами. Многие отравляющие вещества (пестициды, ядохимикаты и т. д.) также действуют на организм как ингибиторы ряда ферментов. Пропуская исследуемый раствор или газ вместе с субстратом через колонку с соответствующим иммобилизованным ферментом, по скорости реакции можно судить о наличии в исследуемых средах микроколичеств ядовитых веществ. Особенно удобно вести наблюдение, если продукты ферментативного процесса приобретают тот или иной цвет.

Терапевтическое действие ряда ферментов известно довольно давно. Однако широкому использованию ферментов мешал тот факт, что любой фермент как чужеродный белок быстро разрушался при введении в кровяное русло и одновременно вызывал серьезные иммунологические сдвиги в организме человека. Иммобилизованные ферменты обладают значительно меньшей иммуногенностью и большой стабильностью. Иммобилизованные протеазы, например, применяются для рассасывания послеоперационных спаек и при лечении тромбозов. Показано, что иммобилизация тромболитических ферментов на поверхности протезов кровеносных сосудов повышает их тромборезистентность и улучшает имплантационные свойства. В эксперименте на животных доказана эффективность иммобилизованной аспаргиназы и каталазы как противораковых препаратов. Терапевтический эффект фермента аспаргиназы основан на неспособности опухолевых клеток в отличие от нормальных к самостоятельному синтезу «незаменимой» аминокислоты — аспаргина. Аспаргиназа расщепляет аспаргин на аммиак и аспаргиновую кислоту, обрекая опухолевые клетки на «го-

лодание», ослабляя их, делая более уязвимыми для химиопрепаратов. Направленное голодание опухолевых клеток все чаще используется в терапии рака.

3. ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Большой раздел физической химии составляет учение о растворах. Водные растворы неорганических и органических соединений составляют основу важнейших биологических жидкостей. Законы, описывающие поведение и свойства (температура кипения и замерзания растворов, давление пара над растворами и т. д.) всех растворов, справедливы и для растворов биологически активных веществ.

Большое значение для нормального течения физиологических процессов в живых организмах имеет растворимость различных газов, в первую очередь кислорода, оксида углерода (IV) и азота, в жидких средах организма.

Растворимость газов в жидкостях зависит от природы жидкости. Роль растворимости газов для физиологических и патологических процессов в организме человека изучалась нашим соотечественником, великим физиологом И. М. Сеченовым.

Изменение растворимости газов в крови в связи с изменением давления может привести к различным заболеваниям, например кессонной болезни, горной болезни. Так, при слишком быстром подъеме водолаза резкое снижение давления приводит к бурному выделению растворенных в крови газов. Образующиеся пузырьки газа могут закупорить капиллярные кровеносные сосуды, что приводит к тяжелым расстройствам кровообращения и даже к гибели человека. Апалогичное явление наблюдается при разгерметизации кораблей и скафандров космонавтов.

В разреженных средах (в горах) происходит значительное уменьшение концентрации кислорода в крови, вследствие потери оксида углерода (IV) резко увеличивается легочная вентиляция, возрастает щелочность крови, что приводит к развитию алкалоза. Растворы лимонной кислоты позволяют бороться с этими явлениями, поэтому они в настоящее время широко применяются в альпинизме.

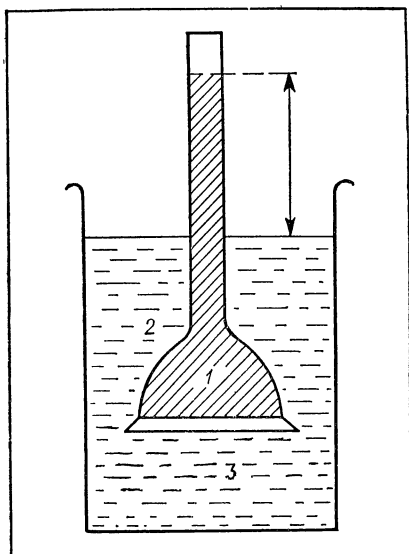


Рис. 12. Схема осмометра.

В биологических системах широко проявляются явления диффузии и осмоса.

Диффузия — самопроизвольное распределение частиц одного растворенного вещества в другом — наблюдается как при смешивании различных веществ, так и при соприкосновении растворов различных концентраций. Если разделить растворы различной концентрации тонкой мембраной, проницаемой для молекул растворителя, то становится заметна картина перехода растворителя

через мембрану из разбавленного в более концентрированный раствор. Одностороннее перемещение молекул растворителя через полупроницаемую мембрану носит название осмоса. В переводе с древнегреческого «осмос» означает «давление, толчок». Что же «толкает» растворитель самопроизвольно проникать через полупроницаемую мембрану? Рассмотрим явление осмоса с помощью специального прибора-осмометра (рис. 12). Стеклянная трубка 1 оканчивается полупроницаемой мембраной 3. Поместим в трубку раствор сахара и погрузим ее в сосуд 2 с чистой водой. Вследствие установления термодинамического равновесия вода будет проникать через мембрану из сосуда 2 в трубку 1 и подниматься по трубке. Этот процесс будет происходить до тех пор, пока гидростатическое давление столба жидкости в трубке не уравнивает движущую силу осмоса — осмотическое давление. Наступление равновесия будет отвечать состоянию выравнивания скоростей движения молекул воды в обоих направлениях. Измерив гидростатическое давление столбика воды в трубке 1, можно тем самым определить осмотическое давление.

Растворы, имеющие одинаковое осмотическое давление, называются изотоническими растворами. Раствор с большим осмотическим давлением называется гипертоническим, с меньшим — гипотоническим. При разделении этих растворов полупроницаемой мембраной вода будет переходить в более концентрированный (с большим осмотическим давлением) гипертонический раствор до тех пор, пока осмотические давления не станут одинаковыми. Постоянство осмотического давления носит название «изоосмия». В нормальных условиях осмотическое давление внутренних сред человеческого организма постоянно.

Осмотическое давление крови поддерживается в пределах 755—796 кПа при температуре тела 37 °С. Такое большое значение осмотического давления обусловлено присутствием в крови большого числа ионов, низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений. Большая

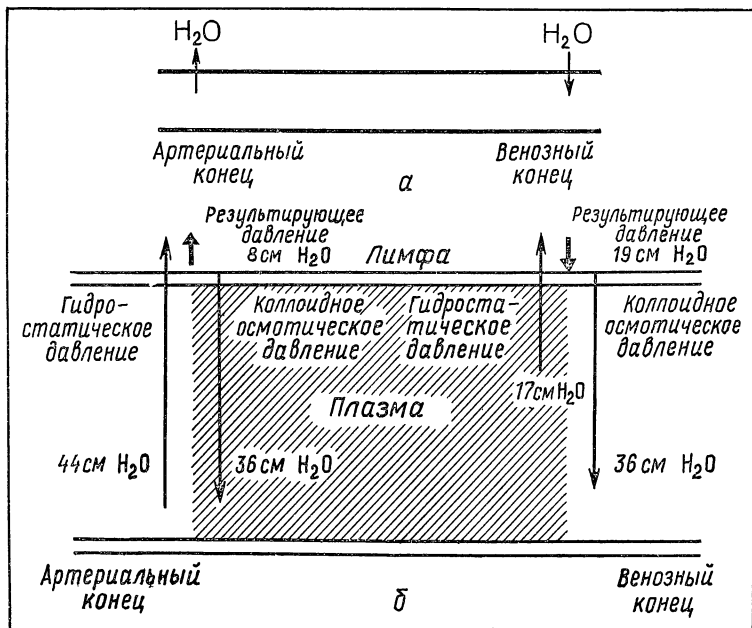


Рис. 13. Результирующее давление в кровеносных капиллярах представляет разность гидростатического давления, создаваемого работой сердца, и осмотического давления.

часть осмотического давления крови обусловлена хлоридом натрия (рис. 13). Часть осмотического давления крови, обусловленного высокомолекулярными соединениями, главным образом белками (альбумин, глобулин), называют онкотическим давлением. Онкотическое давление составляет 0,5 % осмотического давления и равно 2,9—3,9 кПа.

Изотонический по отношению к крови физиологический раствор содержит 0,9 % (0,15 моль/л) хлорида натрия. Сейчас создаются более совершенные физиологические растворы, содержащие смесь солей (KCl , CaCl_2 , MgCl_2 , MgSO_4 и др.). Интересно, что такой состав сходен с составом морской воды. Изотонические растворы широко используются для восполнения больших потерь крови и плазмы.

Гипертонические растворы в медицинской практике часто используют (в виде марлевых повязок, смоченных в соответствующих растворах NaCl) для очищения ран от гноя. Ток жидкости в тканях марлевых повязок направлен в сторону раствора с большим осмотическим давлением.

Поверхности клеток и тканей организма обладают свойствами полупроницаемых мембран. Осмотическое давление внутри организма является важным фактором, определяющим распределение воды между различными частями организма. Осмотическое давление клеточного содержимого (тургор или тургорное давление клетки) уравновешивается эластическим напряжением клеточных стенок. В нормальных здоровых клетках их содержимое должно быть гипертоничным по отношению к внешней среде. При смешивании крови с гипертоническим раствором клетки крови сжимаются, наступает плазмолиз клеток. Обратное явление — гемолиз — наблюдается при смешивании крови с гипотоническим раствором. В этом случае вода проникает в клеточные элементы крови — эритроциты; последние набухают и разрываются, гемоглобин переходит в раствор и окрашивает его в красный цвет.

4. КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ И БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Как мы уже говорили (с. 76), нормальная жизнедеятельность организма невозможна без поддержания постоянных характеристик (температура, давление, концентра-

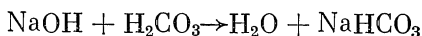
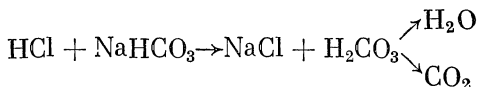
ции веществ) во внутриклеточных и тканевых жидкостях организма.

Единственным растворителем для живых организмов является вода. Вода — очень слабый электролит, поэтому концентрация ее диссоциированных молекул очень незначительна. В 1 л воды содержится 10^{-7} ионов H^+ и 10^{-7} ионов OH^- . Значительные изменения рН любых биологических систем и особенно крови могут привести к гибели всего организма. Отсюда понятна огромная важность для организма поддержания величины рН в заданных природой пределах.

В организме человека действуют следующие главные буферные системы: гидрокарбонатная, фосфатная, аминокислотная, белковая.

Гидрокарбонатная буферная система является основным внеклеточным буфером. Она состоит из угольной кислоты и гидрокарбоната натрия (или $NaHCO_3$) и является самой мощной буферной системой крови. Ей принадлежит 53 % общего буферного действия крови (35 % буферного действия плазмы и 18 % эритроцита). При нормальном значении рН крови, равном 7,4, соотношение компонентов гидрокарбонатной буферной системы $H_2CO_3/NaHCO_3$ составляет 1 : 20.

Действие гидрокарбонатной буферной системы крови при попадании в последнюю сильной кислоты или щелочи можно иллюстрировать следующими реакциями:

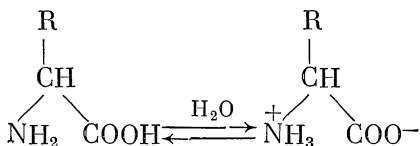


Так, например, при добавлении к 1 л плазмы крови 10 мл соляной кислоты рН изменится от 7,4 до 7,2, в то время как добавление того же количества соляной кислоты к 1 л физиологического раствора (0,15 М раствор $NaCl$) изменит рН до 2,0. Запас гидрокарбоната в крови, представляющий собой химически связанную угольную кислоту, называется щелочным резервом крови. В норме резервная щелочность крови человека равна 58—65 %.

Фосфатная буферная система состоит из дигидрофосфата и гидрофосфата и является главным внутриклеточным буфером. Она составляет основу буферной системы тканей

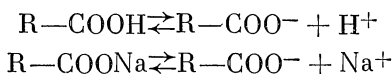
и некоторых биологических жидкостей (моча, пищеварительные соки и т. д.). Концентрация фосфатов в крови меньше, чем карбонатов, и, следовательно, эффективность этой буферной системы в крови ниже (примерно 5 % общего буферного действия крови).

Аминокислотные буферные системы — водный раствор аминокислот, которые существуют в виде биполярных ионов:

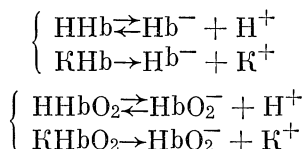


Так, концентрация биполярных ионов глицина в 224 000 раз больше концентрации нейтральных молекул.

Белковые буферные системы в общем виде можно представить так:



Благодаря белкам все клетки и ткани организма обладают определенным буферным действием; например, попадающее на кожу небольшое количество щелочи и кислоты быстро нейтрализуется. В белковые буферные системы крови входят белки плазмы, гемоглобин (Hb) и оксигемоглобин (HbO₂) эритроцитов:



Гемоглобин и оксигемоглобин — слабые кислоты, которые образуют в организме соли со щелочными металлами (K⁺, Na⁺).

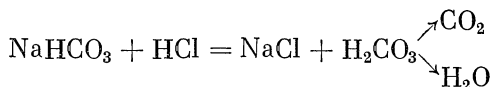
Буферные системы работают в тесном контакте друг с другом и выделительными органами человека — почками, кожей, кишечником, легкими. При резком изменении pH за счет попадания избытка ионов H⁺ или OH⁻ организм одну за другой «включает» три линии защиты:

1. Разведение неклеточной жидкостью (при разведении pH буфера практически не меняется).

2. Механизм дыхательной компенсации (вентиляционная функция легких); при снижении рН крови наступает его возбуждение, при увеличении рН — торможение¹.

3. Действие буферных систем.

Рассмотрим молекулярные механизмы этих взаимодействий. За сутки в организме образуется 20—30 л 1 н. сильной кислоты (суммарная кислотность соляной, молочной, пировиноградной, угольной и других кислот — продуктов жизнедеятельности организма). Постоянство реакции среды достигается за счет действия перечисленных выше буферных систем. Образующиеся кислоты в конце концов попадают в кровь и нейтрализуются гидрокарбонатом натрия, при этом образуется оксид углерода (IV), например:



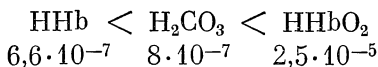
Оксид углерода (IV) удаляется легкими. Щелочной резерв (т. е. количество NaHCO_3) уменьшается. Однако рН крови остается постоянным, так как одновременно увеличивается объем легочной вентиляции и уменьшается парциальное давление оксида углерода (IV) (p_{CO_2}). Бу-

ферное соотношение $\frac{[\text{HCO}_3^-]}{K \cdot p_{\text{CO}_2}}$ остается постоянным. При увеличении содержания в крови щелочных веществ угольная кислота превращается в гидрокарбонат. Это приводит к увеличению концентрации ионов HCO_3^- и замедлению вентиляции легких. Оксид углерода (IV) накапливается в организме, и буферное соотношение $\frac{[\text{HCO}_3^-]}{K \cdot p_{\text{CO}_2}}$ остается неизменным. Таким образом поддерживается постоянное значение рН крови — 7,4. Чувствительность дыхательного центра к изменению рН очень велика. Уменьшение рН на 0,1 увеличивает объем вентиляции легких почти в 2 раза.

Для рассмотрения взаимосвязи гидрокарбонатной буферной системы с оксигемоглобиновой необходимо сравнить

¹ Площадь дыхательной поверхности легких от 30 (при обычном вдохе) до 100 м² (при глубоком вдохе),

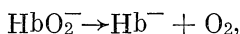
силу кислот (значение константы диссоциаций), входящих в эти буферы:



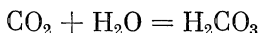
В легких происходит превращение: $\text{HHb} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HHbO}_2$, т. е. слабая кислота превращается в сильную. Оксигемоглобин вытесняет угольную кислоту из гидрокарбоната и способствует проникновению оксида углерода (IV) в легкие:



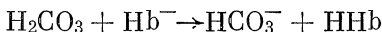
Анион HbO_2^- переносится кровью из легких в ткань организма, где отщепляется кислород:



т. е. осуществляется переход сильной кислоты в слабую. В результате обмена веществ в тканях образуется много оксида углерода (IV) и повышается концентрация угольной кислоты:



Однако накопления этой кислоты не происходит, так как она связывается в гидрокарбонат:



Затем гемоглобин и гидрокарбонат переносятся кровью из тканей в легкие, и процесс повторяется.

Изменение кислотно-щелочного равновесия при различных заболеваниях

Активная реакция жидких сред организма, или значение рН, является одной из основных постоянных характеристик организма. Значительные изменения рН любых биологических систем и особенно крови (табл. 4) могут привести к гибели всего организма. Отсюда понятна огромная важность для организма поддержания рН в заданных природой пределах.

При нормальных условиях организм успешно справляется с кислотно-щелочными колебаниями и поддержи-

Значения рН некоторых жидкостей организма

Жидкость	рН	Жидкость	рН
Желудочный сок	$1,85 \pm 0,15$	Плазма артериальной крови	$7,4 \pm 0,04$
Кишечный сок	$6,4 \pm 0,4$	Сок поджелудочной железы	$7,65 \pm 0,55$
Слюна	$6,6 \pm 0,3$	Слезная жидкость	$7,7 \pm 0,1$
Желчь	$6,9 \pm 0,4$	Моча	5—8

вает постоянное значение рН, хотя в кровь непрерывно поступают различные продукты обмена как кислого, так и основного характера. Постоянство рН в различных средах нашего организма поддерживается как физико-химическим путем (буферные системы организма), так и физиологическими механизмами компенсации (почки, печень, легкие, кишечник), причем действия всех регуляторов рН взаимосвязаны и строго координированы.

При различных заболеваниях наблюдается сдвиг рН либо в кислотную область — ацидоз, либо в щелочную — алкалоз. Длительное смещение рН на 0,1—0,2 приводит к смерти больного. Как показывают исследования, отклонения рН в первую очередь отражаются на активности ферментов. Для каждого фермента максимальные значения активности соответствуют строго определенному значению рН. Отклонение рН в ту или иную сторону снижает активность ферментов, тем самым нарушает нормальный ход реакций в клетке.

В последнее время выявлены нарушения кислотно-щелочного равновесия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Показано, что при ишемической болезни сердца закономерным является возникновение ацидоза (сдвиг в кислотную область рН). Сдвиги рН в кислотную область (некомпенсированный ацидоз) возникают у больных с обширной зоной поражения сердца — крупноочаговым инфарктом миокарда. Одновременно наблюдается снижение концентрации калия (гипокалиемия) в плазме и в эритроцитах. Перемещение ионов H^+ в клетку приводит к снижению рН внутри клетки (внутрикле-

точный ацидоз). Следовательно, при инфаркте миокарда с выраженным метаболическим ацидозом следует ожидать сдвига в щелочную область рН во внеклеточном пространстве (внеклеточный алкалоз), что и наблюдается на практике. Для увеличения эффективности лечения необходимо возместить дефицит ионов K^+ в миокарде и одновременно нейтрализовать ионы H^+ в плазме и в межклеточном пространстве. Это достигается введением растворов калия внутривенно (капельно).

Сахарный диабет является тяжелым и распространенным недугом современного человечества. Нарушение кислотно-щелочного равновесия при сахарном диабете происходит вследствие чрезмерного накопления ионов в межклеточной жидкости. Ионы K^+ в клетке замещаются ионами Na^+ и H^+ . У больных, страдающих тяжелой формой сахарного диабета, наблюдается сдвиг рН в кислотную область (ацидоз). У больных с легкой формой сахарного диабета отклонения рН от нормы, как правило, не наблюдается. Изучение кислотно-щелочного равновесия при диабете позволило установить некоторые закономерности между течением этого заболевания и изменениями рН крови, что в свою очередь позволяет проводить направленное лечение для устранения этих нарушений.

Изменения кислотно-щелочного состояния широко изучаются при заболеваниях органов пищеварения. При болезнях желудка часто возникают нарушения в кислотно-щелочном равновесии, главным образом по механизму ацидоза. Исследования смещения кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях печени (цирроз печени и т. д.) показали на смещение рН в щелочную область (рН от 7,3 до 7,6).

Кислотно-щелочное равновесие внутренних сред организма определяет в ряде случаев восприимчивость организмов к инфекционным заболеваниям. Особенно показателен в этом отношении пример с холерой.

Возбудители холеры — холерные вибрионы — относятся к группе «щелочелюбивых» микробов (галофилов). Оптимум рН для их размножения 7,6—9,2. Кислоты, даже в разведении 1:10 000, губительны для вибрионов, иными словами, холерный вибрион обладает исключительной чувствительностью к кислотам. Как известно, заражение холерой происходит обычно при употреблении воды, содержащей холерные вибрионы. Человек с кислотообра-

зующей функцией желудка практически не может заразиться холерой, даже находясь в очаге инфекции¹. Развитию холеры способствуют следующие факторы:

1) резкое снижение и даже отсутствие кислотности в желудочном содержимом (при некоторых болезнях желудка, различных стрессах, в том числе перегревании, психическом переутомлении);

2) характер пищи; особенно «неблагоприятна» в этом смысле белковая пища, являющаяся мощным буфером;

3) привычка запивать пищу водой, особенно минеральными щелочными водами (типа «Боржоми»), которые «разводят» желудочный сок и даже нейтрализуют его.

Наиболее благоприятны для длительного выживания и размножения холерных вибрионов водоемы с высокой степенью фекального загрязнения, воды которых более щелочные. Имеют значения и структуры почв вокруг водоемов.

Болезнетворное действие холерных микробов состоит в нарушении активного переноса ионов Na^+ в клетках слизистой оболочки кишечника. Вследствие этого резко замедляется или выключается реабсорбция натрия (из полости кишки в кровь), нарушается изотония и происходят стремительные потери ионов Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- . Вслед за ними в просвет кишечника устремляется вода — до 1 л в час. Самые тяжелые и опасные для жизни явления при холере обусловлены развитием некомпенсированного метаболического ацидоза и обезвоживания. Больные погибают, когда сдвиги водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия достигают несовместимых с жизнью степеней, которые невозможно преодолеть современными лекарствами. Все перечисленное об условиях, способствующих развитию холеры, в большой степени справедливо и для других острых кишечных инфекций, в частности дизентерии.

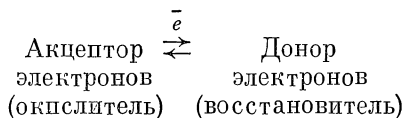
5. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ И МЕДИЦИНА

Борясь за свое существование, живые организмы добывают энергию из окружающей среды и преобразовывают ее в форму, приемлемую для всех систем организма. Про-

¹ Большая часть возбудителей инфекции немедленно погибает в кислой среде желудочного сока здорового человека, у которого pH в среднем равен 1,4—1,8.

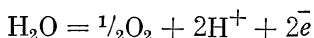
цесс этот должен происходить в условиях сохранения постоянной температуры внутри организма. В этих условиях энергия химических реакций превращается в электрическую. Электрохимические явления сопровождают большинство, если не все биологические процессы: сокращение скелетных мышц и сердца, проведение нервного импульса и т. д. Эти электрохимические явления широко используются как для диагностики, так и для лечения заболеваний. Изучение возникновения биопотенциалов и распространения биотоков, а также влияния электромагнитных полей на течение физиологических процессов в организме человека — одна из заманчивых и малоисследованных областей медицины.

Способность восстановителя отдавать электроны характеризуется величиной стандартного восстановительного потенциала, подобно тому как способность кислоты отдавать протоны характеризуется константой равновесия K :

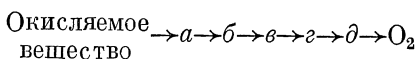


Окислительно-восстановительные потенциалы имеют большое значение для течения всех процессов в живом организме. В окислительно-восстановительном гальваническом элементе энергия возникает в результате разделения процессов окисления и восстановления, происходящих на электродах. Если убрать перегородку, окислитель и восстановитель будут непосредственно реагировать между собой. В биологических системах вещества, имеющие разные значения потенциалов, разобщены в митохондриях, что препятствует взаимодействию между соединениями с различными потенциалами. Дыхательная цепочка клетки, локализованная в митохондриях, состоит из ряда ферментов, которые при помощи кислорода «сжигают» водород (в формы восстановленного кофермента НАДН) из продуктов питания. Извлекаемая при этом энергия запасается в форме энергии фосфатных связей АТФ. Электроны, отщепляемые от атомов водорода, переносятся от акцептора с меньшим значением потенциала к акцептору с большим значением потенциала, пока не дойдут до соединения с максимальным значением потенциала. В условиях

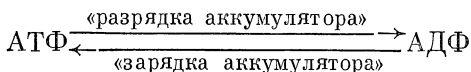
организма таким соединением является кислород. Электронное уравнение имеет вид:



В результате окисления кислородом воздуха различных продуктов выделяется много теплоты. Мы уже знаем, что при окислении 1 моль глюкозы выделяется 288 кДж, причем эта теплота освобождается в несколько стадий. При окислении различных веществ в тканях на пути между окисляемым веществом и кислородом включаются ферменты, которые являются как бы переносчиками электронов:



Особенность построения гальванических элементов в природе заключается в том, что вещества, имеющие резко отличные значения потенциалов, никогда не соприкасаются друг с другом, например кислород никогда не встречается с водородом. Это позволяет организму построить свои «электрические машины» в виде последовательно размещенных «гальванических элементов». Локализованные в митохондриях компоненты этих «элементов» образуют своего рода биохимическую батарею для синтеза и превращения АТФ:



Таким образом, АТФ и АДФ (фосфорорганические соединения) играют роль аккумуляторов энергии в организме человека. Сгорание одной молекулы глюкозы позволяет «зарядить» 38 молекул АДФ, переводя их в АТФ. Коэффициент полезного действия такого использования весьма велик и составляет 45 % (у паровой машины КПД, как известно, не выше 20 %). Впервые эти превращения были открыты академиком В. А. Энгельгардом в 1939 г. и названы окислительным фосфорилированием, так как на различных этапах окисления энергия фиксируется в пирофосфатных связях молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Механизм превращения энергии АТФ при

движении организма состоит во взаимодействии молекул АТФ со специальным мышечным белком — миозином. В результате этого молекула белка укорачивается — происходит сокращение мышц. Следовательно, двигая ногой, рукой или даже чуть пошевелив пальцем, мы разряжаем «аккумуляторы» наших мышц — молекулы АТФ. Значительную роль в сокращении мышц играют ионы Ca^{2+} . В условиях покоя мышцы ионы Ca^{2+} находятся внутри системы специальных каналов и трубочек (саркоплазматический ретикулум) мышечных клеток. Под влиянием нервного импульса ионы Ca^{2+} выходят в цитоплазму мышечной клетки и активируют действия мышечных белков. При исчезновении импульса ионы Ca^{2+} вновь засасываются в систему каналов и трубочек.

АТФ, правда в значительно меньшем количестве, можно получить и без участия цепи дыхания (т. е. в отсутствие кислорода). Это может быть осуществлено в клетке путем распада глюкозы до пировиноградной кислоты, а затем за счет ферментативного превращения последней в молочную кислоту. Этот путь — от глюкозы до молочной кислоты, — называемый лактатным гликолизом, позволяет извлечь из глюкозы энергию без использования кислорода. Но КПД такого превращения весьма низок. При гликолизе выделяется 22 кДж/моль глюкозы (2 моль АТФ), а при дыхании — 288 кДж/моль (38 моль АТФ).

В 1923 г. О. Варбург отметил, что опухолевые клетки поглощают меньше кислорода и образуют больше молочной кислоты, чем нормальные. Дальнейшие исследования показали, что все канцерогены нарушают процессы дыхания клетки в результате гибели «дышащих» митохондрий. Таким образом, переход к гликолизу является как бы способом выживания клетки с поврежденным (тем или иным путем) дыханием. Усиление гликолиза требует много времени (рак в ряде случаев развивается годами)¹. Лишь тогда, когда гликолиз способен полностью заменить дыхание, нормальная клетка превращается в примитивную клетку (опухолевая), способную только к делению.

Несмотря на то что дальнейшие исследования показали, что клетки не всех опухолей обладают анаэробным (бескислородным) дыханием, т. е. нарушение дыхания —

¹ Опухолевые клетки можно сравнить со своеобразными насосами, «выкачивающими» глюкозу из организма.

это скорее следствие, а не причина образования опухоли, теория Варбурга привела к разработке способов профилактики и терапии ряда опухолей. Так, при некоторых формах рака гортани введение в пищу компонентов, обеспечивающих работу дыхательных ферментов (коферменты никотинамид и флаavin, соли железа), позволяет излечить ранние формы этого вида рака. Интересно отметить, что раковые клетки намного чувствительнее к «перекислению» и перегреву, чем нормальные. В связи с этим полагают, что раковые клетки могут быть разрушены анаэробными бактериями.

МЕДИЦИНСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Материалы, используемые в настоящее время в медицинской практике, с позиции химии можно разделить на две большие группы: материалы органического происхождения — органические сополимеры и материалы неорганического происхождения — металлы и керамика. Обе группы материалов широко применяются для создания эквивалентов внутренних органов и тканей человека (эндопротезы) и для конструирования искусственных органов, подключаемых к человеку на короткий период: аппараты «искусственное легкое», «искусственное сердце», «искусственная почка», «искусственная печень».

Вступая в контакт с биологическими средами организма, материалы искусственных органов вызывают различные ответные реакции как отдельных биологических сред (реакции крови, ткани и т. д.), так и всего организма в целом (иммунные, аллергические, токсические реакции). В результате взаимодействия материалов с живым организмом происходит, с одной стороны, изменение исходных (нативных) характеристик биологических сред, контактирующих с материалом, и, с другой стороны, изменение структуры и свойств самих материалов под воздействием этих сред.

С позиций взаимодействия с биологическими средами медицинские материалы можно разделить на две группы: биорассасывающиеся и биосовместимые (биоинертные). Биорассасывающиеся материалы способны некоторое время выполнять функции утраченных тканей и в процессе постепенного замещения их рассасываться и выводиться из организма, не оказывая при этом отрицательного дей-

ствия на окружающие ткани и весь организм в целом.

Для создания протезов внутренних органов используются биосовместимые (биоинертные) материалы, которые остаются в организме человека до конца его жизни. Из таких материалов созданы протезы кровеносных сосудов (органические сополимеры), искусственные клапаны сердца (титан и сталь). Из таких материалов изготовлены также аппараты «искусственное сердце-легкое» и «искусственная почка» (сочетание металлов и полимеров). Кроме биоинертности, все эти материалы должны обладать повышенными физико-механическими свойствами, которые сохранялись бы долгое время под воздействием высокоактивных биологических сред.

Наиболее жесткие требования предъявляются к материалам, используемым для эндопротезирования элементов сердечно-сосудистой системы. Эти материалы, находящиеся в постоянном контакте с кровью, кроме всего прочего, не должны вызывать образования тромбов, разрушения клеточных элементов и белков крови, дезактивации ферментов и изменения электролитного состава крови. Материалы с такими свойствами называются антитромбогенными или тромборезистентными. Успехи в синтезе новых, более современных медицинских материалов, сочетающих твердость металлов, эластичность полимеров и специфические свойства биополимеров, в настоящее время в большой степени основаны на знании механизмов взаимодействия этих материалов с биологическими средами (кровь, ткань, клетки, биополимеры).

1. МЕДИЦИНСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Развитие методов синтеза и модификации медицинских полимеров и сополимеров, взаимопроникновение идей и методов химии, биологии и медицины позволяют перейти к решению важнейших задач теоретической и практической медицины, осуществлению самых дерзновенных идей человечества.

В настоящее время широким фронтом ведутся работы по синтезу физиологически активных полимерных лекарственных веществ, полусинтетических гормонов и ферментов, синтетических генов. Большие успехи достигнуты в создании сополимерных заменителей плазмы человеческой крови. Сейчас уже не редкость, когда человеку в случае

необходимости восполняют до 30 % крови растворами медицинских сополимеров. Синтезированы и с хорошими результатами применяются в клинической практике эквиваленты различных тканей и органов человека: костей, суставов, зубов. Созданы протезы кровеносных сосудов, искусственные клапаны и желудочки сердца. Синтез полупроницаемых полимерных мембран и умелое использование разнообразных свойств сополимерных материалов привели к созданию аппаратов «искусственное сердце-легкое» и «искусственная почка». Они позволяют временно заменить соответствующие органы человека, в частности проводить сложные хирургические операции на сердце и легких. Создается и уже испытано в эксперименте (на телятах) искусственное сердце человека с автономным источником питания. 125 дней прожил в естественных условиях теленок с миниатюрным насосом в груди, сконструированным американским ученым В. Кальфом.

Медицинские полимеры и сополимеры используются для культивирования клеток и тканей, хранения и консервации крови, кроветворной ткани — костного мозга, консервации кожи и многих других органов. В терапии широко используются сополимеры — ионообменники (ионообменные смолы) для удаления из организма щелочных и тяжелых металлов, радиоактивных элементов, для введения в организм дополнительных количеств необходимых ионов металлов. Изучается возможность применения ионообменников для коррекции электролитного и кислотно-щелочного равновесия биологических сред при сердечной, печеночной и почечной недостаточности. На основе синтетических сополимеров создаются противовирусные вещества, пролонгаторы важнейших лекарственных средств, противораковые препараты.

Использование медицинских полимеров для изготовления хирургических инструментов и оборудования (шприцы и системы для переливания крови разового использования, бактерицидные пленки, нити, клеи) коренным образом изменило и усовершенствовало технику медицинского обслуживания.

Синтез медицинских полимеров может осуществляться по двум механизмам, лежащим в основе получения синтетических макромолекул: поликонденсации и полимеризации.

Синтез полимеров методом поликонденсации

Синтез макромолекул методами поликонденсации проходит с образованием низкомолекулярных побочных продуктов, чаще всего воды. Рассмотрим несколько примеров синтеза медицинских сополимеров методами поликонденсации.

Синтез полиэфирных смол. Полиэфирные смолы получают в результате реакции поликонденсации дикарбоновых кислот и многоатомных спиртов. Широкое применение в различных областях техники и медицины нашел полиэтилентерефталат. Волокна на основе полиэтилентерефталата производят в СССР под названием лавсан, в Англии — терилен, в США — дакрон. Эти волокна являются основой для изготовления протезов кровеносных сосудов. Современные протезы кровеносных сосудов получают на текстильных производствах в виде гофрированных трубок различного диаметра. Важнейшей характеристикой протезов кровеносных сосудов является пористость (порозность) боковой стенки сосуда (табл. 5). Наличие небольших отверстий в этой стенке позволяет естественным тканям кровеносных сосудов прорасти в них, обеспечивая тем самым вживание и функционирование протеза. Биологическая пористость оценивается количеством крови, проходящей через единицу боковой поверхности протеза за минуту.

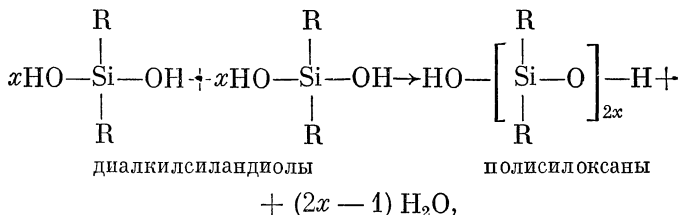
Протезы из полиэфирных волокон вот уже более 20 лет с успехом используются для замены пораженных участков сосудистой системы. На цветном рисунке VI показаны области протезирования кровеносных сосудов в организме человека.

Т а б л и ц а 5

Пористость некоторых сосудистых протезов

Название полимера	Вид полимера по способу изготовления	Биологическая пористость (в л/мин)
Лавсан	Тканый	0,8
Лавсан	Плетеный	1,0
Терилен	Вязаный	5,0
Дакрон	Тканый	20,0

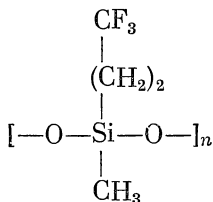
Синтез силиконовых каучуков (полисилоксанов). Синтез полисилоксанов осуществляется в результате последовательных реакций поликонденсации низкомолекулярных кремнийорганических многоатомных спиртов:



где R—H, —OH, —C_nH_{2n+1}, —C₆H₅, CH₂=CH— и т. д.

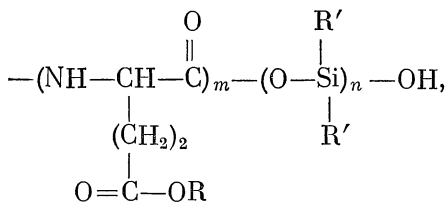
Среди всех известных эластомеров полиорганосилоксановые имеют наибольшую атмосферную стойкость; они нечувствительны к окислению кислородом воздуха и озоном, к ультрафиолетовому облучению, вследствие чего устойчивы даже в весьма жестких условиях.

В настоящее время синтезируют новые, более совершенные марки полисилоксанов. Среди них необходимо отметить трифторпропиленметилполисилоксан:



Этот полимер обладает максимальной совместимостью с кровью (гемосовместимостью) и в меньшей степени, чем другие полимеры, вызывает образование тромбов (имеет высокую тромборезистентность). Полисилоксаны и силиконовые резины на их основе широко используются для создания медицинских изделий, контактирующих с кровью: элементов искусственных клапанов сердца, мембраны искусственных желудочков сердца, частей аппаратов искусственного кровообращения (АИК) и искусственной почки (АИП). Имплантированные в животных искусственные сердца в основном были выполнены из различных полисилоксанов.

Для повышения совместимости полисилоксанов с кровью получены сополимеры силоксанов с производными ряда аминокислот, например *L*-глутаминовой кислотой:



где R—H, CH₂C₆H₅, R'—CH₃, C₆H₅.

Жидкие кремнийорганические полимеры — силиконовые масла — обладают еще одним чрезвычайно перспективным для использования в медицине свойством. Силиконовые масла, так же как и некоторые фторсодержащие олигомеры и полимеры (например, перфтордекалин), способны растворять и удерживать до 20 % кислорода (в воздухе 21 % кислорода). Это свойство легло в основу их использования в качестве новых перспективных плазмозаменителей и «дыхательных жидкостей». Имеются данные об успешной замене до 80 % крови мышей, крыс и собак такими плазмозаменителями. Возможно, в будущем плазмозаменители можно будет использовать в аппаратах искусственного кровообращения. Химик Д. Кларк (США) показал, что в дыхательных смесях, составленных на основе вышеназванных соединений, в течение нескольких часов могли жить погруженные в эти жидкости подопытные животные. Полагают, что такие жидкости после тщательной проверки их абсолютной безвредности могут быть использованы для промывания легких с целью удаления из них слизи.

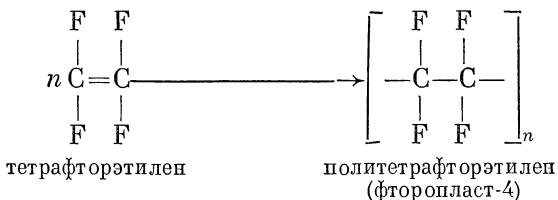
Все большее применение в качестве медицинских полимеров находят полиэфируретаны. Они обладают удовлетворительной тромборезистентностью и применяются для изготовления различных медицинских изделий, контактирующих с кровью в течение небольшого времени.

Основным недостатком синтеза медицинских полимеров методами поликонденсации является образование побочных продуктов и невозможность полного превращения исходных низкомолекулярных соединений в высокомолекулярные. Необходимо отметить, что все исходные низкомолекулярные соединения (мономеры) являются токсичными

веществами, поэтому получение медицинских марок полимеров требует специальных условий проведения процессов и дополнительной очистки конечных продуктов. Так, например, процесс получения поликарбоната, который является перспективным медицинским полимером, необходимо проводить в условиях полного удаления побочных и исходных низкомолекулярных продуктов (фенол, фосген).

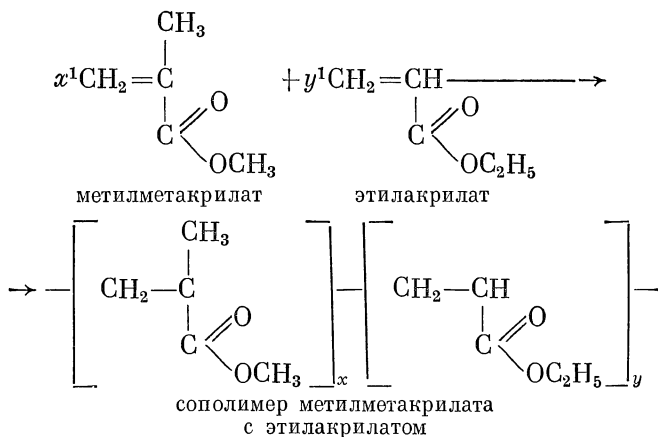
Синтез полимеров методом полимеризации

В отличие от поликонденсации при полимеризации получают макромолекулярные соединения из низкомолекулярных без образования побочных продуктов и практически при полном ($\sim 100\%$) превращении мономеров в полимеры. Совершенствование процессов полимеризации дает возможность отделять непрореагировавшие мономеры на стадии получения полимеров и таким образом добиваться высокой чистоты синтезируемых продуктов. Если в процессе полимеризации участвует только один тип мономера, то такой процесс носит название гомополимеризации или просто полимеризации. Например, синтез гомополимера тетрафторэтилена осуществляется в результате реакции гомополимеризации:



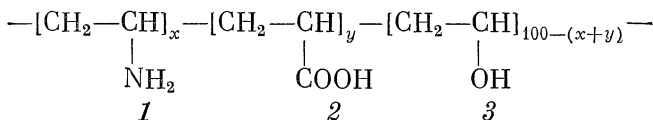
Фторопласт-4 является одним из самых стойких в химическом отношении пластиков, выдерживает многочисленные нагрузки на изгиб, обладает большей, чем другие полимеры, тремборезистентностью. В силу своей инертности фторопласты широко применяются в медицине, особенно для изготовления протезов и других изделий, контактирующих с кровью.

Если в процессе образования макромолекул участвуют два различных мономера, то такой процесс называется сополимеризацией. Широко используется для создания стоматологических протезов следующий сополимер:

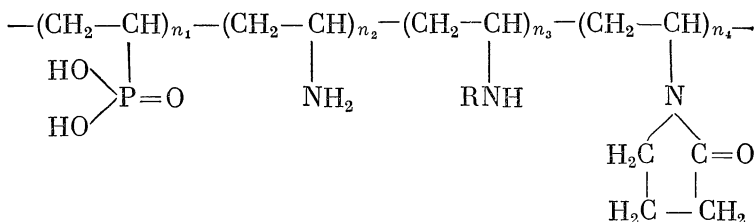


Синтез медицинских сополимеров необходимо проводить таким образом, чтобы количество непрореагировавших (остаточных) мономеров было минимальным. Непрореагировавший (остаточный) мономер, даже если он находится внутри полимерного материала или изделия, например протеза, с течением времени мигрирует («выпотевает») наружу и действует на организм как токсичное соединение.

На сополимерах можно изучать модели механизмов взаимодействия большинства биологических сополимеров. Так, тройные сополимеры виниламина (1), акриловой кислоты (2) и винилового спирта (3) являются удобными моделями для изучения полиэлектролитных свойств белков, содержащих группы $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ и $-\text{OH}$:



Сополимеры — производные непердельных фосфоновых кислот и мономеров, содержащих первичные ($-\text{NH}_2$), вторичные (NH) и третичные ($-\text{N}$) атомы азота, — являются хорошими моделями для изучения некоторых электролитных свойств нуклеиновых кислот:



Синтетические сополимеры позволяют изучать и моделировать фармакологические свойства биологических сополимеров, которые в настоящее время широко используются для лечения ряда заболеваний. Например, гормон инсулин — белок, состоящий из двух полипептидных цепей, содержащих 21 и 30 аминокислотных остатков, — уже около 50 лет используется для лечения сахарного диабета, фермент рибонуклеаза — для ограничения развития некоторых опухолей и лечения заболеваний бронхов и легких, фермент холинэстераза — для устранения травматического шока. Для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний используются трипсин (лечение тромбофлебитов), кокарбоксилаза (для расширения сосудов больных атеросклерозом). Широко применяются в медицине белки альбумин и γ -глобулины и нуклеиновые кислоты ДНК, РНК.

Благодаря успехам химии полимеров совсем недавно был осуществлен синтез искусственного инсулина. Синтетический инсулин не содержит примесей, имеющих в ощутимых количествах в обычном инсулине, который получают из биологического сырья. Поэтому эффективность синтетического инсулина намного выше эффективности биологического инсулина самой высокой степени очистки.

В настоящее время синтез инсулина может быть осуществлен самым современным методом синтеза полипептидов — твердофазным синтезом. Основная его идея, разработанная Ф. Меррифильдом, заключается в том, что синтез биологически активного вещества белковой природы проводят на поверхности твердого тела (органические сополимеры, стекла, силикагель, уголь и т. д.), играющего роль матрицы. В процессе твердофазного синтеза полипептидов первая аминокислота соединяется с поверхностью твердого тела (матрица) полиэфирной ($-\text{O}-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{O}$) связью.

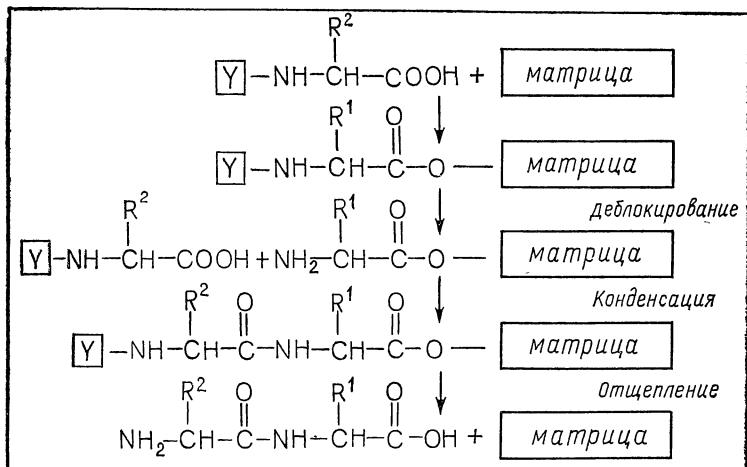


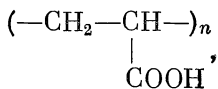
Рис. 14. Твердофазный синтез пептидов, где γ — защитная группировка аминогруппы, исключаяющая ее вступление в реакцию.

Затем идет ступенчатое присоединение второй, третьей и т. д. аминокислот. Когда синтез полипептида заканчивается (например, соединены в определенной последовательности 30 аминокислот), эфирная связь полипептида с матрицей разрушается и полипептид отделяется от твердого тела (рис. 14).

Одно из основных преимуществ твердофазного синтеза полипептидов состоит в том, что образующиеся побочные продукты легко удаляются (отфильтровываются) от целевого продукта, химически связанного с матрицей. Недостатком этого, как и любого другого полипептидного синтеза, является его многостадийность. Так, если на каждой из 51 ступени синтеза двух полипептидных цепей инсулина получается выход даже 98,2 %, то в итоге выход инсулина будет равен: $100 - (1,8 \cdot 51) = 8,2 (\%)$. Но дальнейшее развитие методов синтеза полипептидов позволит повысить практический выход синтетических белков и гормонов и понизить, следовательно, их себестоимость, в том числе и инсулина.

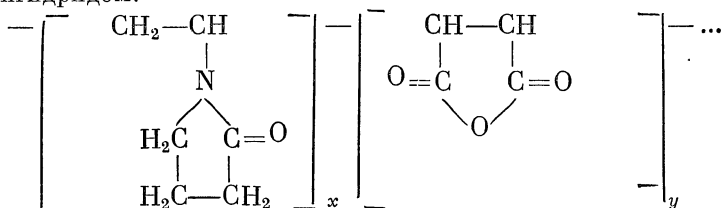
Многие синтетические сополимеры обладают физиологическим действием, обусловленным как наличием в их структуре функциональных биологически активных группировок, так и их макромолекулярной природой. К таким

сополимерам относятся полимерные кислоты



полимерные амины $(-\text{CH}_2-\text{CH}-)_n$
 $\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2$, сополимерные мышьяковистые соединения.

Некоторые синтетические сополимеры являются активными интерфероногенами, т. е. при их введении в организм человека происходит образование белка интерферона¹. Интерферон подавляет размножение различных вирусов в клетках, защищает клетки от бактерий и внутриклеточных паразитов, относящихся к типу простейших. Интерферон способен отличать нуклеиновые кислоты вируса от нуклеиновых кислот клетки (генетический материал клетки от генетического материала вируса). По своей активности интерферон намного превосходит все известные антибиотики. Отметим также, что все антибиотики действуют против бактерий, и пока не получено ни одного антибиотика, активного против вирусов. В отличие от антител интерферон производится клетками почти всех тканей, причем уже через несколько часов после внедрения вируса в организм. К веществам, вызывающим образование интерферона (индукторы интерферона, интерфероногены), относятся в первую очередь синтетические полинуклеотиды. Эффективными синтетическими интерфероногенами оказались сополимеры винилпирролидона с малеиновым ангидридом:

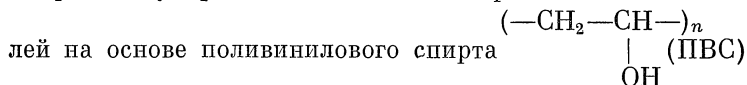


Введение этого сополимера предупреждает гибель мышей от вирусов клещевого энцефалита.

Методом сополимеризации можно получить макромолекулы различной массы. Это очень важное обстоятельство,

¹ Интерферон (от лат. inter — взаимно, между собой и ferio — ударяю, поражаю), строго говоря, — группа низкомолекулярных белков (25 000—110 000), а не индивидуальный белок,

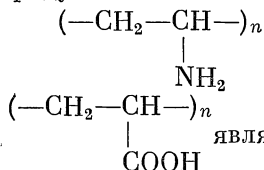
так как значение молекулярной массы имеет решающее значение, например, для синтеза плазмозаменителей. Так, макромолекулярные массы полимеров-плазмозамените-



должны находиться в пределах 10 000. Увеличение молекулярной массы приводит к тому, что молекулы ПВС задерживаются почками и не выводятся из организма. Регулирование молекулярной массы полимеров достигается путем изменения условий их синтеза (температура, природа и концентрация катализатора, время синтеза).

Изучение плазмозаменителей на основе ПВС показало, что они не только действуют как заменители плазмы крови, но и проявляют физиологическую активность, способствуя быстрому связыванию и выведению из организма токсинов микроорганизмов и токсичных продуктов обмена веществ, т. е. обладают дезинтоксикационным действием. Синтетические сополимеры широко используются для введения в организм (внутривенно, внутривенно) в качестве дезинтоксикационных средств. К ним относятся, в частности, поливинилпирролидон (ПВП), который является эффективным препаратом, снижающим интоксикацию, вызванную бактериями дифтерии, дизентерии, столбняка, скарлатины, вирусами гриппа, гепатита, оспы и многих других. Наиболее эффективные значения молекулярных масс для полимеров-дезинтоксикантов лежат в диапазоне от 1 000 до 20 000 (чаще всего 10 000). Вместе с силиконовым каучуком ПВС и ПВП применяются для консервации крови и костного мозга, различных тканей и органов. В настоящее время в ряде стран существуют специальные «банки консервации», где при очень низких температурах в течение долгого времени хранятся консервированная кровь, спинной мозг, кожа и другие органы.

ПВС, ПВП наряду с поливиниламинами

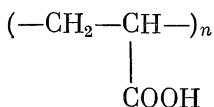


и поликислотами являются эффективными пролонгаторами некоторых лекарственных соединений.

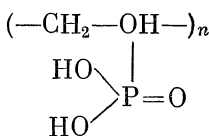
Пролонгирование¹ лекарственных соединений необходимо в том случае, когда они слишком быстро разрушаются в организме, как, например, большинство антибиотиков. Пролонгирование лекарств осуществляется путем присоединения (иммобилизации) химическими или физико-химическими методами лекарственного препарата к полимерной матрице-носителю. К настоящему времени пролонгирующее действие сополимеров исследовано более чем для 6000 лекарственных веществ (аспирин, новокаин, сарколизин, эфедрин и т. д.), а также большого числа антибиотиков и антисептиков. Показано, что в результате соединения лекарственного вещества с полимером в ряде случаев уменьшается побочное токсичное действие лекарства и увеличивается его эффективность. Так, комплексы ПВС и ПВП с иодом являются более эффективными антисептиками, чем сам иод.

Большое значение для медицины имеют сополимеры, содержащие в своей цепи ионообменные группировки — ионообменные смолы. В зависимости от типа ионообменных группировок, содержащихся в сополимере, различают катионообменные, анионообменные и полиамфолитные (содержащие одновременно катионо- и анионоактивные группировки) смолы.

1. Типы катионообменных смол:

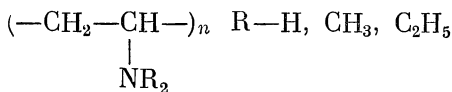


полиакриловая
смола



полимер винилфос-
фоновой кислоты

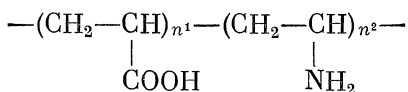
2. Типы анионообменных смол:



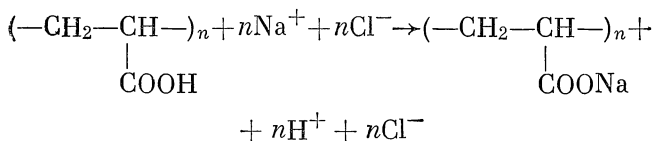
полиамин

¹ Пролонгация — сохранение в течение длительного времени определенной концентрации лекарственных веществ в жидких средах организма,

3. Типы полиамфолитов:



Ионообменные смолы широко используются для лечения различных заболеваний. В основе терапевтического действия ионообменных смол лежат реакции ионного обмена с катионами (Na^+ , K^+) и анионами (Cl^- , PO_4^{3-}), содержащимися в организме, например:



Ионообменные смолы широко применяются для восстановления кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса организма. В настоящее время есть данные о положительных результатах использования ионообменных смол для лечения сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, печеночной и почечной недостаточности, сахарного диабета.

2. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Из неорганических материалов наиболее широкое применение в медицине нашли различные металлы и их сплавы. Из большого числа металлов и сплавов были отобраны как наиболее биоинертные титан, коррозионностойкая сталь и сплав, содержащий хром, кобальт, молибден. Эти материалы используются для конструирования аппаратов «искусственное сердце-легкое», создания искусственных клапанов сердца, для эндопротезирования крупных дефектов костей человека. Металлы часто применяются в сочетании с полимерами и различными керамическими изделиями.

Металлы

Опыт использования металлов в хирургии показал, что даже наиболее прочные сплавы, созданные человеком, по целому ряду причин не являются надежными эквива-

лентами костных тканей. Так, только в одном случае стальной эндопротез локтевой кости служил 33 года, после чего наступил его усталостный перелом. Обычно же протезы надежно «работают» в организме человека от 4 месяцев до 6 лет.

Основная сложность в использовании металлов заключается в их плохом соединении с костной тканью. Модуль упругости большинства сталей, кобальта и титана на порядок выше модуля упругости кости. Преодоление этих трудностей лежит на пути создания пористых материалов, имеющих меньшую плотность и более высокую способность к срастанию с биологическими тканями. В настоящее время изготовлены и успешно используются в клиниках различные материалы на основе пористых сталей, а также сплавов титана с цирконием.

Титан — довольно активный металл, однако благодаря образованию на его поверхности оксидной защитной пленки он обладает чрезвычайно высокой стойкостью против коррозии, превышающей стойкость нержавеющей стали. Технологическая обработка чистого титана аналогична обработке антикоррозионных сталей. Различные марки титана на сегодняшний день являются «материалом номер один» для создания основы искусственных клапанов сердца. Запирающий элемент искусственного клапана, выполненный из силиконовой резины, может иметь в зависимости от конструкции клапана форму шарика или диска. Основание (седло) клапана оплетается полимерными (фторсиликоны или полиэфир) материалами (цвет. рис. VII).

В настоящее время имеются данные об успешном испытании искусственных клапанов сердца с подвижным элементом, выполненным из различных углеродных материалов.

Углеродные материалы

Углерод в элементарном состоянии встречается в природе в виде двух модификаций — графита и алмаза. Алмаз — один из самых твердых природных материалов, графит — мягкое кристаллическое вещество. В структуре алмаза каждый атом углерода расположен в центре тетраэдра и соединен с четырьмя другими атомами равноценными ковалентными связями. Кристалл алмаза пред-

Рис. 15. Структура ал-
маза,

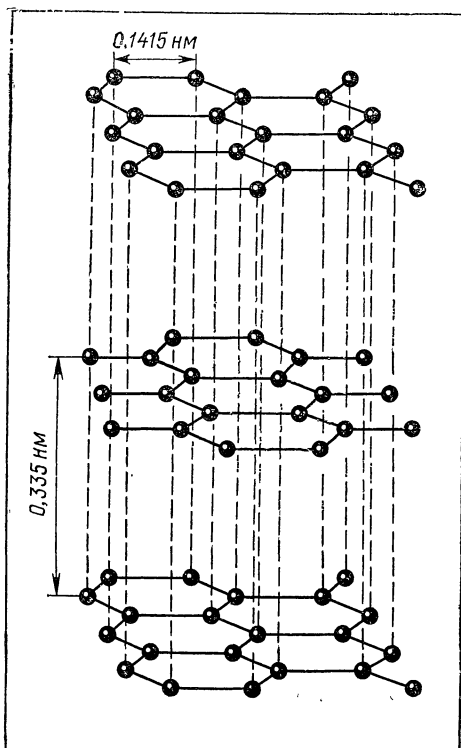
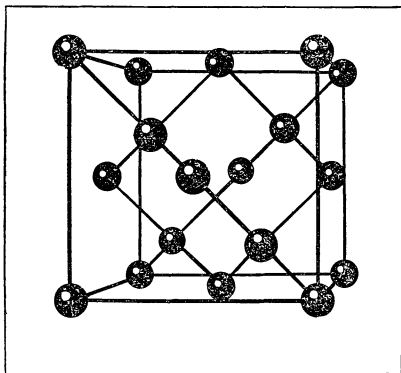


Рис. 16. Структура гра-
фита.

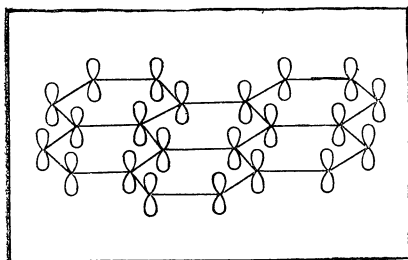


Рис. 17. Электронное строение (sp^2 -гибридизация) макромолекулы графита.

ставляет единую макромолекулу (рис. 15), для разрушения которой необходимо разорвать большое число ковалентных связей. Это и обуславливает высокую твердость данного вещества. Графит имеет слоистую структуру (рис. 16), в которой каждый атом углерода образует две одинарные и одну двойную связь

с тремя ближайшими атомами углерода. π -Электроны двойных связей, подобно молекуле бензола, объединены в делокализованное π -электронное облако (рис. 17). В отличие от бензола π -связь в графите делокализована в пределах всей макромолекулы, представляющей собой плоскую сетку. Углеродные слои в графите связаны слабыми межмолекулярными силами и находятся на больших расстояниях друг от друга. Это и обуславливает возможность их легкого перемещения друг относительно друга и, как следствие этого, мягкость графита.

Кроме природных, существуют синтетические углеродные материалы — карбин и поликумулен. Эти соединения представляют собой линейные макромолекулы типа $\dots - C \equiv C - C \equiv C - \dots$ и $\dots = C = C = C = \dots$. Сочетание различных типов структур углерода в единой макромолекулярной системе порождает большое число аморфных форм углерода. Наибольший интерес в качестве перспективного медицинского материала представляет стеклоуглерод. Стеклоуглерод получают термическим разложением некоторых углеводородов. При нагревании (пиролизе) в инертной среде до $1000^\circ C$ и выше из низкомолекулярных углеводородов (метан, этан, пропан, бутан) образуется черная масса, называемая пиролитическим углеродом. Пироуглеродные материалы обладают химической инертностью, нетоксичны, хорошо совмещаются с кровью. В отличие от трехмерной структуры графита (цвет. рис. VIII, 1) структура пироуглерода двумерна (цвет. рис. VIII, 2). Поэтому расстояние между слоями в пиролитическом углероде намного меньше и «попереч-

ные связи» слоев намного «сильнее», чем в графите. В отличие от графита пироуглероды непроницаемы для газов и жидкостей. Они используются для создания биоинертных защитных слоев на поверхности различных металлов и полимеров, используемых для эндопротезирования.

Углеродные материалы (пироуглерод, графит, стеклографит) благодаря их высокой биоинертности и гемосовместимости широко применяются в сердечно-сосудистой хирургии. Пироуглероды используются для создания искусственных клапанов сердца, деталей искусственного сердца человека. Различные марки стеклоуглерода идут на изготовление искусственных желудочков сердца. По современным представлениям, гемосовместимость углеродных материалов обусловлена процессами адсорбции на их поверхностях различных компонентов крови (белки, антикоагулянты), возникающими в результате взаимодействия этих материалов с кровью.

3. О МЕХАНИЗМАХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

Установление молекулярных механизмов взаимодействия медицинских материалов с биологическими системами (кровь, клетка, ткань) составляет основу направленного синтеза медицинских материалов. Наибольшее значение при этом имеет изучение механизмов взаимодействия материалов с кровью.

Взаимодействие материал — кровь

Кровь, циркулирующая в живом организме, не свертывается. При контакте крови с инородной поверхностью коагуляция происходит обычно в течение нескольких минут. Процесс коагуляции крови заканчивается образованием на поверхности инородного материала, например на внутренней поверхности протеза кровеносного сосуда, пристеночного тромба, представляющего собой плотный сгусток крови (рис. 18). В основе механизма образования тромба лежат процессы изменения состава и структуры различных компонентов крови.

Свертывание крови осуществляется в результате трех сложных процессов: коагуляционного, тромбоцитарного и сосудистого, обеспечивающих в нормальных условиях

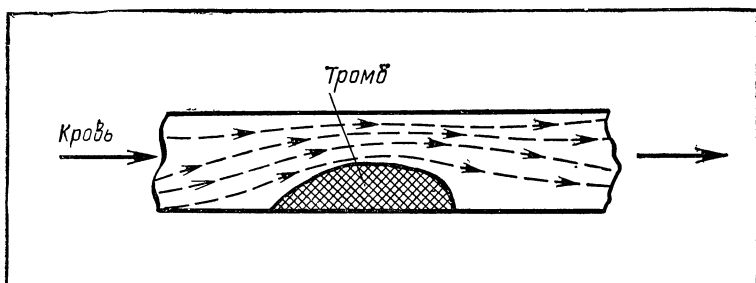


Рис. 18. Схема образования тромба на внутренней стенке протеза кровеносного сосуда.

функционирование естественного кровеносного сосуда. В настоящее время наиболее подробно изучены коагуляционные и тромбоцитарный процессы.

Процесс коагуляции можно сравнить со сложной многоступенчатой реакцией, в которой каждая стадия (фактор) взаимосвязана с предыдущей и обуславливает возникновение последующей. Каскадный механизм этого процесса запускается активацией контактных белков крови (факторы свертывания XI и XII) в момент их адсорбции инородной поверхностью протеза (рис. 19). Далее в строгой последовательности происходит активация факторов XI, IX, VIII, X. Некоторые факторы свертывания крови, например XII (фактор Хагемана), названы по имени больных, у которых они не были обнаружены.

Первая стадия коагуляции крови заканчивается образованием тромбина, который вызывает агрегацию и адгезию (прилипание) тромбоцитов к чужеродной поверхности. Взаимодействие активного фермента тромбина с другим белком крови — фибриногеном заканчивается образованием нитей фибрина, которые вместе с тромбоцитами образуют «белый тромб». Адсорбция в нитях фибрина эритроцитов приводит к образованию «красного» тромба. Способность тромбоцитов к различным взаимодействиям в значительной степени зависит от скорости тока крови в кровеносном сосуде, иными словами, от гемодинамики потока.

В настоящее время считают, что процесс образования тромбов обусловлен прежде всего способностью тромбоцитов прилипать к обнаженным в результате травмы стенки

кровеносного сосуда коллагеновым волокнам или инородной поверхности, например внутренней поверхности стенки протеза кровеносного сосуда. Однако механизм прилипания (адгезия) до конца еще не раскрыт. Одна из теорий в этой области, «теория клеточной адгезии», объясняет его тем, что в нормальных условиях существует высокая плотность отрицательных зарядов на поверхности тромбоцитов. При контакте тромбоцитов с соединительной тканью поврежденного сосуда или чужеродной поверхностью происходит снижение плотности заряда на поверхности кровяных пластинок.

Рассмотренные факты явились основой электрохимических подходов к синтезу тромборезистентных материалов, заключающихся в создании на их поверхности отрицательно заряженных группировок, способных к отталкиванию отрицательно заряженных тромбоцитов. В современных условиях это осуществляют как химическим, так и физико-химическими методами. Химический

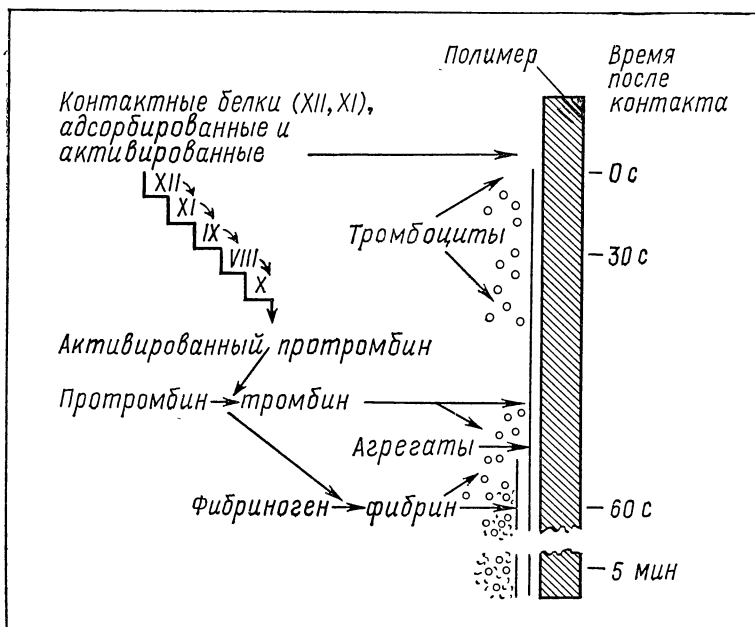


Рис. 19. Схема тромбообразования.

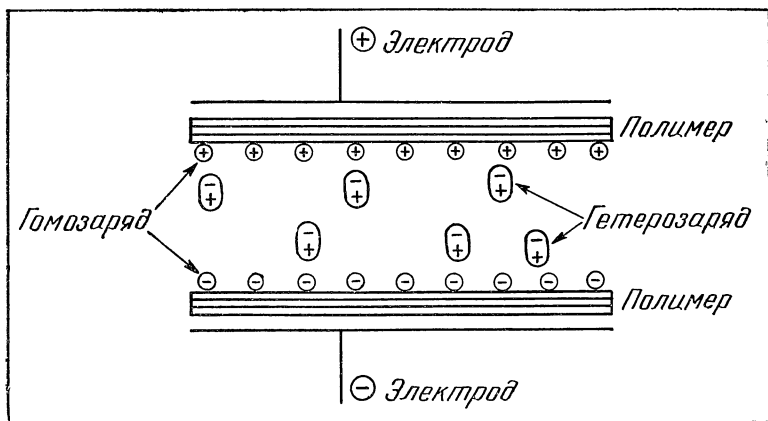


Рис. 20. Электреты.

метод основан на создании материалов, содержащих кислотные группы ($-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ и $-\text{PO}(\text{OH})_2$), в результате диссоциации которых в водных средах организма образуются отрицательно заряженные анионы ($-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^{2-}$). Показано, что тромборезистентность материалов с отрицательно заряженными группировками на поверхности зависит от способности поверхности взаимодействовать с водной средой (гидрофильность), а также от концентрации и распределения отрицательных группировок на этой поверхности. Физико-химические методы основаны на создании индуцированных зарядов на поверхности материалов (рис. 20). Полимеры (фторопласты, полиэтилен и др.) с устойчивым индуцированным зарядом (электреты) показали удовлетворительную тромборезистентность.

К электрическим свойствам поверхности относится также возникновение электрического градиента потока (дзетапотенциала). В результате трения потока жидкости (в том числе и крови) на поверхности ее соприкосновения с материалом образуется двойной разноименный электрический слой, обусловленный неодинаковым распределением ионов и молекул.

Одним из путей создания на поверхностях полимеров отрицательно заряженных группировок является сорбция на них содержащегося в крови естественного антикоагулянта гепарина. Исследования различных графитовых

материалов показали, что при их контакте с кровью на поверхности адсорбируются гепариноподобные мукополисахариды, входящие в состав крови и препятствующие ее коагуляции. Гепарин широко применяется в медицине для предотвращения и лечения гиперкоагуляции и тромбозов. Для мобилизации гепарина на поверхности материалов со-

здают катионоактивные центры (типа
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{R}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
),

способные обратимо сорбировать из крови гепарин. Полученные таким образом материалы (гепаринизированные силиконы, фторопласты, полиолефины и т. д.) в течение определенного времени обладают необходимой тромборезистентностью и могут быть использованы для создания медицинских изделий, кратковременно контактирующих с кровью (шприцы, катетеры, системы переливания крови и т. д.). Однако тромборезистентность этих материалов недостаточна для создания протезов сердечно-сосудистой системы, предназначенных для долгосрочной службы в организме человека.

Исходя из предположения, что антикоагуляционные свойства гепарина обусловлены присутствием в его молекуле отрицательно заряженных группировок, и в первую очередь сульфогруппы (SO_4H), были синтезированы материалы, содержащие эти группы. Было показано, что введение сульфогруппы до определенного предела увеличивает тромборезистентность материала, но одновременно ускоряется процесс разрушения клеточных элементов (гемолиз крови).

В процессе поиска и создания тромборезистентных материалов исследователи обратили внимание на высокую гемосовместимость полимерных гидрогелей. Полимерные гидрогели представляют собой сшитую трехмерную структуру органического сополимера, способного набухать в воде и удерживать значительное количество воды (до 50 %) в своей структуре, но не растворяться. Высокая гемосовместимость гидрогелевых материалов обусловлена, очевидно, тем, что в силу набухания гидрогелей в жидких средах организма (например, в плазме) резкая граница перехода от жидкой к твердой фазе отсутствует. Посте-

пенное проникновение геля в жидкую фазу крови снижает реакцию крови на чужеродную поверхность, как бы мешает крови «видеть» эту поверхность.

Взаимодействие материал — ткань

Все материалы, введенные в организм, вызывают реакцию живой ткани. Она может быть и чрезвычайно сильной, и почти незаметной. Оказалось, что некоторая ограниченная реакция ткани на материал даже необходима для его надежного закрепления, но она не должна вызывать появления тканевых опухолей и новообразований.

Число возможных реакций тканей человека на вводимый материал довольно велико: от слабых и незначительных, когда инородный материал сравнительно хорошо воспринимается тканью, до очень сильных, когда материал обволакивается (капсулируется) тканью и отторгается. В некоторых случаях появляются опухолеподобные образования, однако прямой связи между подсадкой инородного материала и появлением истинных опухолей не наблюдалось.

Исследования показывают, что механические повреждения ткани сами по себе не играют заметной роли в канцерогенезе, так как опухоли возникали при использовании и жестких и мягких материалов. Некоторое влияние на опухолеобразование может оказать процесс сжатия и деформации клеток. Вообще, первоначальная реакция ткани на подсаженный материал состоит в обволакивании ее слоем соединительной ткани той или иной толщины с последующим образованием капсулы. В случае использования перфорированных пленок и тканей наблюдается общее прорастание материала и отдельная капсула не образуется. Например, полиэтиленовая сетка имеет относительный коэффициент опухолеобразования, равный 1, а полиэтиленовая пленка — 5.

Интересные результаты получены при исследовании реакции мышечной ткани и подкожной клетчатки на имплантацию некоторых полимеров (поликарбонат, фторопласт, полипропилен, натуральный каучук) и металлов и их сплавов (титан, алюминий, сталь и медь). При изучении реакций тканей на имплантацию металлов через 10, 20, 30 и 150 дней после операции каких-либо макроскопических изменений со стороны тканей, окружающих сталь,

титан и алюминий, обнаружено не было. В подкожной клетчатке и в мышцах, окружающих медную пластинку, во всех случаях наблюдалась отрицательная патологическая реакция тканей. Наибольшая биосовместимость из исследуемых пластмасс наблюдалась для фторопласта-4 и полипропилена, а из металлов и сплавов — для титана и нержавеющей стали.

В ходе исследования выяснено, что мышечная ткань реагирует на имплантацию всех исследуемых пластмасс и металлов менее активно, чем подкожная клетчатка.

Взаимодействие материал — клетка

В живом организме непрерывно происходит разрушение клеточных элементов крови — эритроцитов с освобождением гемоглобина, в результате остается «тень» клетки, ее строма. Продукты разрушения клеток выводятся через почки, а в кровоток из резервных источников поступают новые клетки. При искусственном кровообращении (в аппарате «искусственное сердце-легкое») наблюдается ускоренное разрушение эритроцитов. Продолжительность и скорость прокачки крови насосом сильно влияет на гемолиз. Чем продолжительнее прокачка и чем больше ее скорость, тем значительнее выражен гемолиз. Исследования показали, что гемолиз первоначально вызывается взаимодействием эритроцитов со стенками аппарата искусственного органа. Скорость гемолиза пропорциональна квадрату скорости столкновения эритроцитов со стенками. Не исключено, что более существенное значение, чем физическое разрушение эритроцитов, имеют субклеточные повреждения, вызванные контактом клеток с поверхностью материалов. Эти явления могут быть обусловлены взаимодействием материалов с биополимерами клетки, приводящим к дезактивации ферментов, денатурации белков и т. д.

Взаимодействие материал — биополимеры

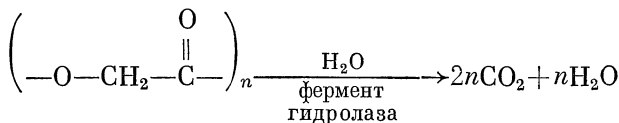
Все макромолекулярные компоненты (белки, ферменты и т. д.) циркулируют в крови в неактивной форме. Их активация осуществляется, как правило, посредством слабых взаимодействий (водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса, гидрофобные взаимодействия). Роль «пусковых

факторов», вызывающих активацию начального звена свертывания крови, могут играть поверхности вводимых в организм полимерных эндопротезов.

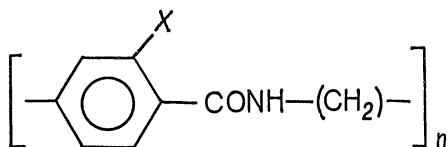
Взаимодействие ферментов с полимерами может приводить к их деструкции, если в структуре синтетической макромолекулы существуют гидрофильные участки и химические связи, которые способны расщепляться ферментами. Так, было показано, что полиамидные материалы (нити) с течением времени разрушаются ферментами организма.

Биодеструкция полимерных материалов тесно связана с проблемой создания биорассасывающихся материалов с заданным временем рассасывания. Сопоставление времени биодеструкции и рассасывания материала со временем регенерации тех или иных тканей организма позволяет коррелировать процессы восстановления (регенерации) ткани с процессами биодеструкции материалов. Разрушение материалов, находящихся в организме, может происходить также в результате больших механических нагрузок в условиях жидких сред организма. Представление о механических нагрузках, которые должны выдерживать конструкции эндопротезов, можно получить из того факта, что элементы искусственного клапана сердца за 10 лет должны выдержать 400 млн. изгибов.

Ферментные системы живых организмов способны осуществлять большое число (до 60 типов) разнообразных химических реакций: окисление, гидролиз, восстановление и т. д. Химическая природа полимера в значительной степени определяет механизм его биодеструкции. Полиамиды и полиэфиры, содержащие в цепи гетероатомы (N, O), довольно легко разрушаются под действием ферментов — амидаз, эстераз. Например, деструкцию сложных полиэфиров гликолевой кислоты под действием ферментов можно представить так:



Химическая структура повторяющихся мономерных звеньев также влияет на процесс их биодеструкции. Так, скорость гидролиза в организме полимеров типа



зависит от природы и положения (X) в бензольном кольце и изменяется в зависимости от этих факторов в десятки раз.

Таким образом, при синтезе и модификации биорассасывающихся или, наоборот, биоинертных медицинских материалов необходимо учитывать механизмы взаимодействия этих материалов с биологическими системами: биополимерами, клетками, тканями и т. д. Дальнейшее накопление знаний о механизмах этих взаимодействий позволит перейти к целенаправленному созданию эквивалентов биологических тканей и органов.

4. ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Искусственные органы выполняют краткосрочно (на время операции) или долговременно функции естественных органов. Требования к материалам для создания искусственных органов, работающих вне организма (аппараты «искусственное легкое», «искусственная почка», «искусственная печень» и т. д.), и к материалам эндопротезов отличаются друг от друга. Это обусловлено неодинаковым временем контакта биологических сред (крови) с материалами искусственных органов, а также различием функций, которые они должны выполнять.

К общим требованиям для материалов искусственных органов относятся их биоинертность, стабильность и долговечность механических и физико-химических свойств в постоянно меняющихся условиях биологических сред организма, возможность их стерилизации без изменения свойств, достаточная простота изготовления и обработки. Материалы, контактирующие с кровью, должны обладать также антитромбогенными свойствами. Специфические требования определяются теми функциями, которые эти материалы должны выполнять. Рассмотрим это на примере материалов полупроницаемых мембран, составляющих основу аппаратов «искусственное сердце-легкое» и «искусственная почка».

Аппарат «искусственное сердце-легкое»

Идея создания аппарата искусственного кровообращения (сокращенно АИК), способного на время операции заменить работу сердца и легких, принадлежит нашему соотечественнику О. С. Брюхоненко. Им же был создан первый вариант аппарата искусственного кровообращения — автожектор (1924 г.).

Аппарат «искусственное сердце-легкое» призван осуществлять функцию легких — насыщать кровь кислородом и одновременно удалять из нее углекислый газ, а также функции сердца — насоса для перекачивания крови (рис. 21). Современные АИКи широко используются для проведения наиболее сложных и длительных операций на сердце, например вшивания искусственных клапанов сердца. Работу сердца берет на себя специальный (коронарный) насос, при помощи которого кровь, взятая из вены больного, прокачивается через оксигенатор, где она

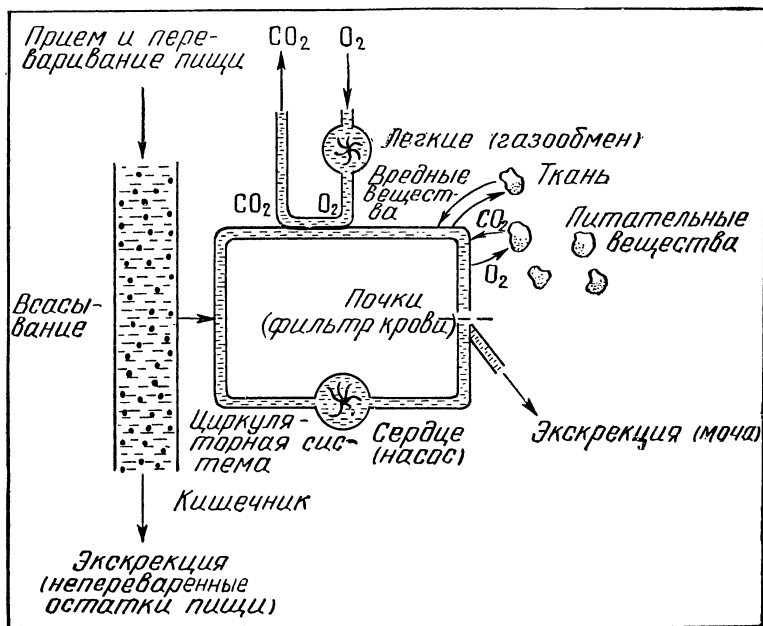


Рис. 21. Схема действия сердца и легких в организме.

насыщается кислородом, и снова возвращается в организм, в артериальную систему.

Повышение эффективности АИКов шло по пути развития и совершенствования конструкции его основного элемента — оксигенатора¹, работа которого в свою очередь определялась эффективностью действия используемого в нем полимерного материала.

Полупроницаемая полимерная мембрана АИКов работает на границе кровь/газ. Процесс насыщения крови кислородом — оксигенация крови — определяется диффузионными свойствами полимерных мембран. Проницаемость полимерной мембраны для газа тем выше, чем выше коэффициент диффузии и растворимость газа в полимере. Процесс оксигенации состоит в том, что с одной стороны мембраны циркулирует кровь, содержащая углекислый газ, с другой ее стороны подается кислород. Мембрана оксигенатора должна обеспечить диффузию около 250 мл/мин кислорода в кровь и обратную диффузию из крови эквивалентного количества углекислого газа. Эффективность мембран оксигенатора определяется содержанием оксигемоглобина в крови, прошедшей оксигенацию.

Первый вариант оксигенатора был основан на принципе прямого (без мембран) насыщения крови кислородом. Однако, как показали первые опыты, пропускание газовой смеси, обогащенной кислородом, через кровь приводило к разрушению форменных элементов крови и пенообразованию вследствие трудностей регулирования равномерного газообмена. Все это требовало усложнения конструкций оксигенатора, введения дополнительных элементов конструкций.

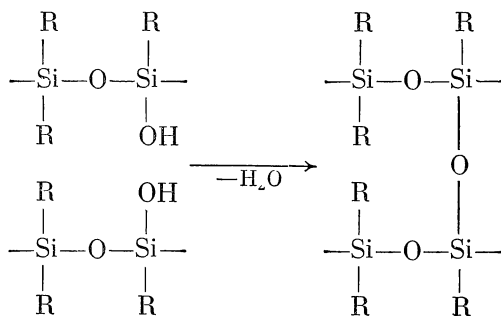
Успехи в создании новых эффективных оксигенаторов были обусловлены синтезом новых полимеров с различной газопроницаемостью. Наилучшая газопроницаемость по газам, которые обмениваются при оксигенации (O_2 , CO_2), у полидиметилсилоксана. Кроме того, он обладает большой селективностью по отношению к углекислому газу, что очень важно для удаления этого оксида из крови, где он находится в растворенном состоянии.

Кремнийорганические полимеры, как отмечалось ра-

¹ Оксигенатор (от англ. oxygen — кислород) выполняет основную функцию АИКа: насыщает кровь кислородом и удаляет из нее углекислый газ.

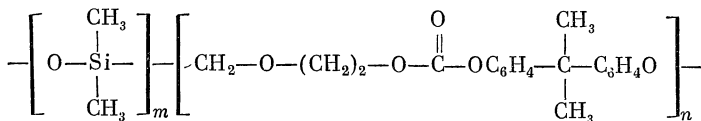
нее (с. 110), обладают большей тромборезистентностью по сравнению с другими промышленными пластиками. Лучшие тромборезистентные свойства полимеров позволяют уменьшить тромбообразование при оксигенации, хотя и необходимо добавлять гепарин в кровь, проходящую через оксигенатор. Как правило, гепарин в больших количествах содержится в крови на входе в оксигенатор и частично нейтрализуется на выходе.

Увеличение эффективности и долговечности работы полимерных мембран для оксигенации крови из полидиметилсилоксановых полимеров связано с их большой механической прочностью. Это достигается методом химического связывания (сшивания) макромолекул:



Прочность полисилоксановых пленок достигается также путем использования армирующих сеток и пористых подложек.

Сочетание высокой газопроницаемости и гибкости полимерных мембран с необходимой жесткостью и механической прочностью свойственно полисилоксанкарбонатым сополимерам со следующей общей формулой:



звено полидиметилсилоксана, ответственное за придание мембране необходимой газопроницаемости

звено поликарбоната, ответственное за механическую прочность и жесткость мембраны

Использование методов сополимеризации для целенаправленного регулирования свойств оксигенаторных мембран является самым эффективным методом увеличения их селективности по отношению к углекислому газу. Процесс проникновения этого оксида через мембрану является самым медленным, а следовательно, лимитирующим процессом оксигенации. Управлять проницаемостью кислорода через мембрану гораздо легче (например, изменением его давления). Управлять проницаемостью углекислого газа значительно сложнее. Увеличение эффективности оксигенаторных мембран можно достичь путем получения полых волокон из спитого полиметилсилоксана. Объединение таких волокон (по 850 шт. в 25 см³) обеспечивало обмен кислорода и углекислого газа при протекании крови со скоростью 0,5 л/мин.

Создание высокоэффективных мембран оксигенаторов позволило перейти к малогабаритным оксигенаторам разового пользования. Оксигенатор разового пользования представляет собой пакет рифленых пластин (10—12 шт.), переложенных мембранами, образующими мешок, внутри которого протекает кровь. Кислород проходит по каналам рифленой пластины. Оксигенация осуществляется через мембрану. Одновременно с пластинчатыми используются оксигенаторы рулонного типа. В них плоская мембрана, свернутая в рулон, переложена на каждом обороте рамками. Кровь циркулирует по внутренней стороне, ограниченной рамкой-сеткой. Кислород подается с внешней стороны, ограниченной основой сетки. Газообмен происходит через мембрану.

Аппарат «искусственная почка»

Аппарат «искусственная почка» (АИП) предназначен для очищения крови от вредных продуктов жизнедеятельности человека при нарушении функций почек. Полупроницаемая полимерная мембрана (перегородка) в аппаратах «искусственная почка» разделяет кровь и раствор вредных продуктов жизнедеятельности организма, перешедших из крови в воду (диализат). Транспорт этих веществ через мембрану осуществляется из-за разности химических потенциалов по обе стороны полимерной мембраны. Процесс очищения крови (гемодиализ) позволяет

вывести из крови низкомолекулярные продукты жизнедеятельности организма: мочевины, мочевую кислоту, воду, избыток ионов натрия, калия, кальция и хлора. Мембрана также проницаема и для олигомерных продуктов распада, имеющих значения молекулярных масс от 350 до 1500. В то же время мембрана задерживает белки крови.

Основным элементом, определяющим эффективность работы АИПов, является мембрана — фильтр для очистки крови. Обычно это пакет, где парные плоские мембраны разделены пластинами из полиметилметакрилата (органическое стекло). Пластины имеют открытые каналы, по которым проходит раствор, содержащий продукты распада, перешедшие из крови (диализат). Кровь проходит через пространство, образованное двумя мембранами. Подобные типы аппаратов начали использоваться с 1944 г. и в усовершенствованном виде применяются и сейчас. Эти аппараты, выполненные из полимерных и металлических материалов, требуют больших подготовительных работ: промывки, стерилизации, сборки, проверки.

В настоящее время наибольшее распространение получают гемодиализаторы разового пользования, выполненные целиком из полимерных материалов: полиэтилена, поливинилхлорида, полистирола, полисилоксана, полиэтилентерефталата, полиамида и т. д. В качестве первого и наиболее широко распространенного материала для гемодиализных мембран были использованы различные производные целлюлозы (гидратцеллюлоза, эфир целлюлозы). Пластинчатый гемодиализатор разового пользования состоит из 12—16 тонких пластин с продольным рифлением и плоских мембран, попарно расположенных между этими пластинами на специальных рамках. Все это заключено в герметический корпус, куда подается и откуда отбирается кровь и диализат. Роль пакета мембран может выполнять ячейка из нескольких тысяч полых волокон, размещенных в герметическом корпусе. Протекающая по капиллярам кровь омывается диализатом, циркулирующим в корпусе аппарата. Диализ осуществляется через стенки капилляров. Для создания полых волокон используются волокна на основе полиакрилонитрила $(-\text{CH}_2-\text{CH}-)_n$.



Создаются новые типы портативных аппаратов «искусственная почка». В основе таких аппаратов лежит принцип иммобилизации фермента уреазы, который выполняет одну из основных функций почек — разложение мочевины до аммиака. Для этой цели выделенную и очищенную уреазу иммобилизуют на твердом неорганическом сорбенте (уголь, крупнопористые стекла, силикагели). Далее сорбент с иммобилизованной уреазой помещают в небольшую колонку, в которой содержится сорбент для поглощения аммиака. Целенаправленного изменения состава крови (освобождение ее от мочевины) добиваются пропусканием крови через эту колонку (рис. 22). Уже имеются данные об успешном испытании изготовленных таким образом портативных переносных установок «искусственная почка».

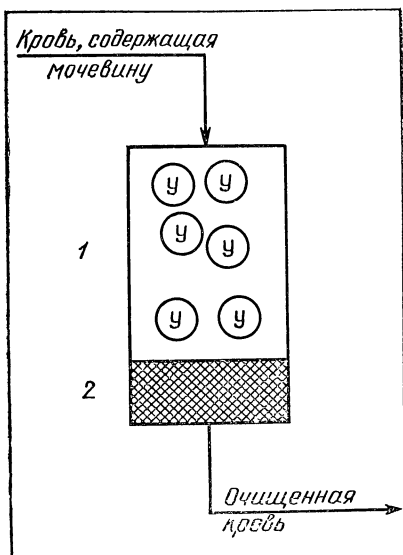


Рис. 22. Схема действия искусственной почки на основе иммобилизованного фермента уреазы: 1 — сорбент с иммобилизованной уреазой; 2 — сорбент для поглощения аммиака.

Искусственное сердце человека с автономным источником питания

В настоящее время успехи в области сердечно-сосудистой хирургии и в области синтеза новых медицинских материалов находятся на таком уровне, который позволяет реально ставить задачу полной замены сердца человека искусственным сердцем с автономным источником питания (ИСЧ). Проблема полной замены сердца постоянным протезом разрешается сегодня совместными усилиями медицинских и технических, в первую очередь химичес-

ких, наук. Создание ИСЧ возможно при решении следующих задач:

1. Создание насоса, способного заменить работу сердечной мышцы.
2. Создание источника питания (двигатель).
3. Выбор и отработка привода (пневмо-, гидропривод и др.), передающего энергию от двигателя к насосу.
4. Синтез тромборезистентных материалов, из которых должны быть изготовлены все элементы ИСЧ.

За время, прошедшее с момента появления первых моделей ИСЧ (1958 г.), разработано и апробировано большое число разных вариантов насосов, предназначенных для полной замены сердца. Предлагались почти все типы насосов, известные в технике: диафрагменные, поршневые, центробежные, роторные, роликовые и т. д. Большинство моделей ИСЧ, которые используют в последнее время в эксперименте, являются четырехкамерными насосами мешотчатого, реже диафрагменного типа.

Для конструирования источника питания и двигателя также использовались различные варианты известных двигателей: электрический, электромагнитный, индукционный, ядерный. Например, американские исследователи предложили такой вариант двигателя: миниатюрная паровая машина соединяется с капсулой, в которой находится радиоактивный элемент ^{238}Pu (плутоний-238). Теплота, выделяемая при радиоактивном распаде, нагревает находящийся в паровой машине пар или газ. Энергия нагретого газа и используется для обеспечения работы миниатюрных насосов, перекачивающих кровь. Для окончательной отработки этой модели ИСЧ необходимо решить ряд проблем как технического, так и биологического характера: отвод теплоты, надежная защита организма от ядерного излучения и др. Возможность практической реализации других типов ИСЧ уже была показана в эксперименте на телятах. Искусственное электрогидравлическое сердце работало в груди теленка сорок с лишним дней. Механический протез сердца конструкции В. Кальфа работал, выполняя функции нормального сердца, более ста дней, причем все это время животное вело обычный образ жизни (цвет. рис. IX). Как и обычное сердце, модель полной замены сердца по Кальфу является двойным насосом. Один насос принимает обедненную кислородом кровь из

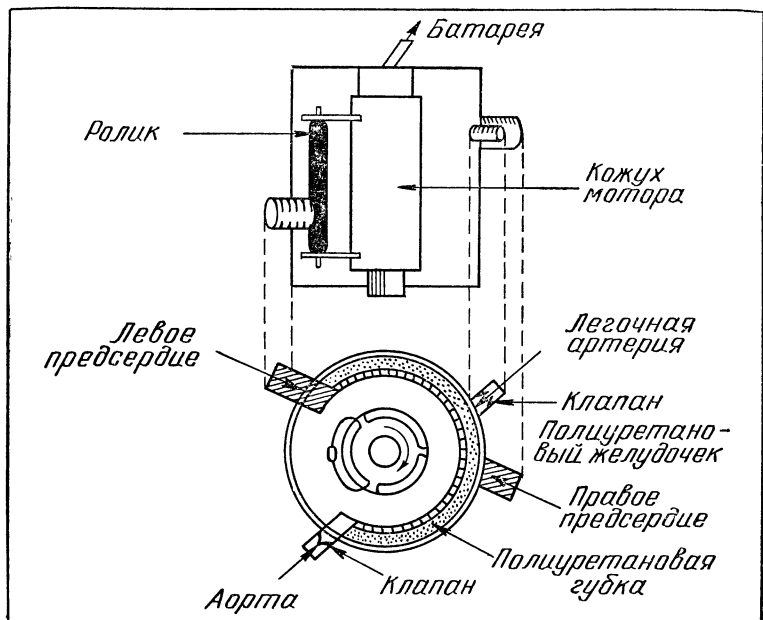


Рис. 23. Схема устройства искусственного сердца роликового типа.

крупных вен и нагнетает ее в легочную артерию, другой — принимает насыщенную кислородом кровь из легочных вен и нагнетает ее в аорту. На цветном рисунке IX фазы наполнения и откачивания показаны отдельно, но в действительности оба насоса наполняют одновременно и откачивают одновременно. В СССР разработана и испытана модель искусственного сердца роликового типа (рис. 23).

Очень любопытна идея получения и использования для ИСЧ энергии ферментативных реакций в клетке. Наиболее широко в эксперименте исследуется работа пневматического привода, когда движение диафрагмы обеспечивается за счет энергии сжатого воздуха. Этот привод позволяет применять достаточно простые и надежные модели насосов в опытах по изучению работы ИСЧ.

В настоящее время советские и зарубежные ученые координируют свои работы в соответствии со специальной

программой создания искусственного сердца человека. В Советском Союзе этой работой руководят министр здравоохранения СССР академик Б. В. Петровский и его ученик профессор В. И. Шумаков.

«Живые органы» вместо искусственных

Успехи современных молекулярных подходов к изучению процессов, происходящих в живом организме, со всей ясностью доказали огромную сложность и уникальную взаимообусловленность компонентов живых систем: ионов, молекул, макромолекул, клеток тканей, органов и организма в целом. Расшифровав молекулярные основы строения и функционирования сложнейших биологических структур, научившись синтезировать вне организма такие сложные структуры, как белки, гормоны и даже гены, современная наука приходит к выводу, что создание искусственных тканей и органов, эквивалентных живым тканям и органам, является труднодоступной и малоперспективной задачей. По мнению специалистов, будущее в создании искусственных органов лежит, очевидно, на пути раскрытия механизмов регенерации естественных тканей и органов. Для разрешения этой задачи наука должна изучить механизмы деления клеток, понять, как дифференцируются и соединяются клетки, образуя определенную структуру тканей. Уже известно, что механизмы регенерации тканей и органов зависят от различных регулирующих, стимулирующих или тормозящих факторов. Они могут действовать как на уровне клетки, так и на уровне целого организма. Одним из таких факторов, влияющих на процессы регенерации тканей и органов, являются гормоны. Регулирующая роль гормонов во взрослом организме заключается главным образом в управлении отдельными приспособительными реакциями. Гормоны должны поддерживать такой уровень биохимических процессов, который обеспечивал бы функциональную устойчивость организма и его самовоспроизведение при различных изменениях в окружающей среде или внутри самого организма. Гормоны способны существенным образом изменять скорость реакций, обеспечивающих подготовку клеток к делению, а в ряде случаев побуждать к делению клетки, регулируя тем самым процессы созда-

ния тканей. По прогнозам некоторых специалистов, работающих в этой области, к 2000-му году люди, вероятно, смогут «отращивать» конечности, потерянные вследствие несчастных случаев. Создание живых органов вне организма — это одна из тех задач на грани химии и медицины, решением которой будут заниматься химики и медики 80—90-х годов, т. е. сегодняшние школьники, решившие посвятить свою жизнь служению двум самым древним областям человеческих знаний — химии и медицине.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (3).

Глава 1.

БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И МЕДИЦИНА.

1. Физиологическая и патологическая роль некоторых элементов в организме (8).
2. Биологически активные молекулы (34).
3. Биологически активные олигомеры (41).
4. Биологические и патологические макромолекулы (44).
5. Бактериальные клетки (51).

Глава 2.

КВАНТОМЕХАНИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ В МЕДИЦИНЕ.

1. Квантовомеханические расчеты канцерогенной активности химических веществ (58).
2. Квантовомеханические расчеты и свободные радикалы при раковых и лучевых заболеваниях (61).
3. Квантовомеханические расчеты фармакологической активности химических соединений (66).
4. Квантовая генетика и квантовая геронтология — будущие разделы молекулярной медицины (72).

Глава 3.

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И МЕДИЦИНА.

1. Химическая термодинамика и живые организмы (76).
2. Химическая и биохимическая кинетика и катализ (80).
3. Значение растворов для биологии и медицины (91).
4. Кислотно-щелочное равновесие и буферные системы организма (94).
5. Электрохимические явления и медицина (101).

Глава 4

МЕДИЦИНСКИЕ МАТЕРИАЛЫ.

1. Медицинские полимеры (107).
2. Неорганические медицинские материалы (119).
3. О механизмах взаимодействия медицинских материалов с биологическими системами (123).
4. Искусственные органы (131).

КОНСТАНТИН АЛЕКСЕЕВИЧ МАКАРОВ

ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

Редактор *Л. И. Соколова*
Художник *С. В. Лухин*
Художественный редактор *Л. Г. Бакушева*
Технический редактор *Е. Н. Зелянина*
Корректор *Т. В. Савченко*



ИБ № 3420

Сдано в набор 28.02.80. Подписано к печати 16.12.80. А14212. 84×108¹/₃₂. Бум. типограф. № 2. Гарнитура обыкновенная новая. Печать высокая. Усл. печ. л. 7,56+0,42 вкл. Уч.-изд. л. 7,17+0,42 вкл. Тираж 100 000 экз. Заказ 491.
Цена 30 коп.



Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Просвещение» Государственного комитета РСФСР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 3-й проезд Марьиной рощи, 41

Полиграфкомбинат им. Я. Коласа, 220827,
Минск, Красная, 23,

Макаров К. А.

М 15 Химия и медицина: Кн. для внеклассного чтения IX—X кл.— М.: Просвещение, 1981.—142 с., 4 л. ил.— (Мир знаний).

Книга знакомит учащихся старших классов с некоторыми достижениями теоретической и практической медицины, которые достигнуты в результате развития химической науки. Автор при изложении материала основывается на знаниях учащихся, полученных ими на уроках химии, характеризуя химические элементы с незнакомой пока им стороны — положительное и отрицательное влияние элементов на жизнедеятельность человека.

М $\frac{60601-454}{103(03)-81}$ 292—80 4306021400

ББК 24
54

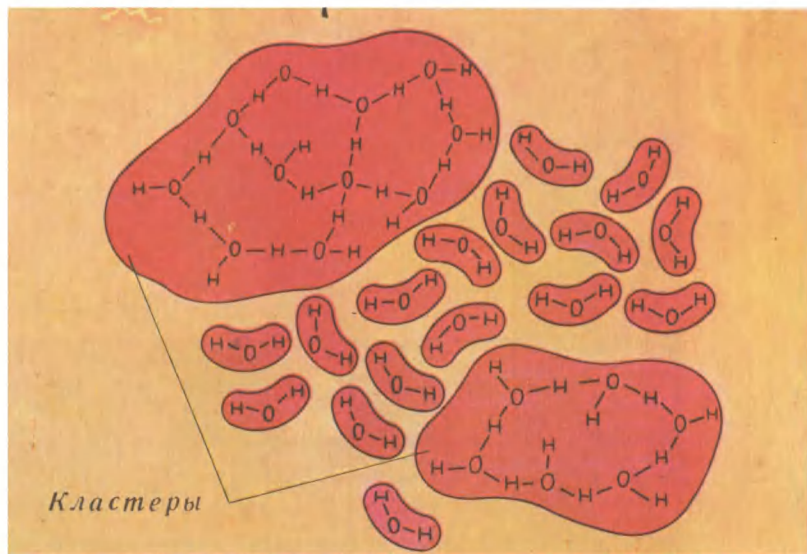


Рис. I. Модель молекулы воды. Пространство между двумя «мерцающими» кластерами заполнено несвязанными молекулами воды. Эта двумерная диаграмма не отражает тот факт, что молекулы воды внутри кластера имеют координационное число 4.



Рис. II. Присоединение канцерогенного углеводорода к структурному элементу клетки.

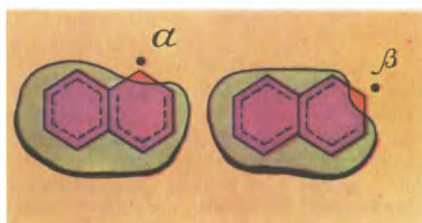


Рис. III. Локализация электронов на α - и β -атомах молекулы нафталина.

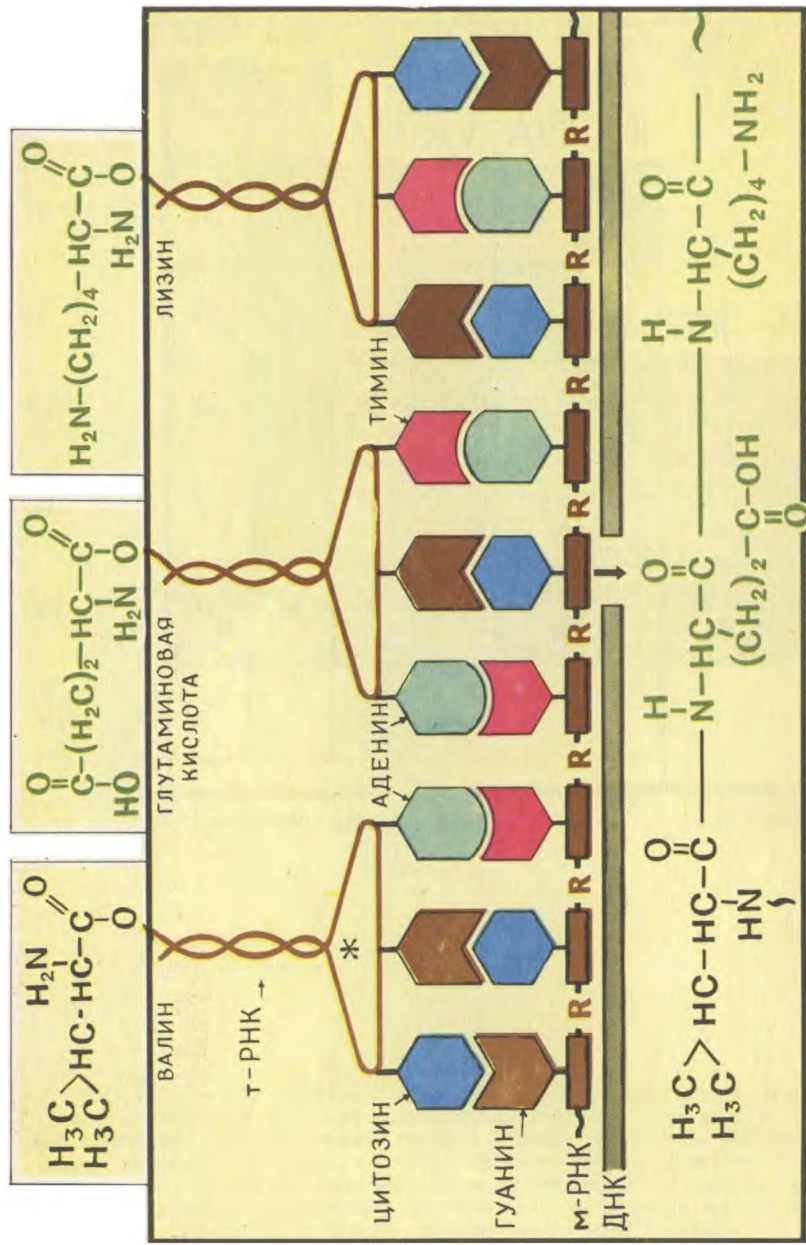


Рис. V. Возникновение патологических макромолекул глобина; * — показана «ошибочная» аминокислота (м-РНК и т-РНК — матричные и транспортные РНК).

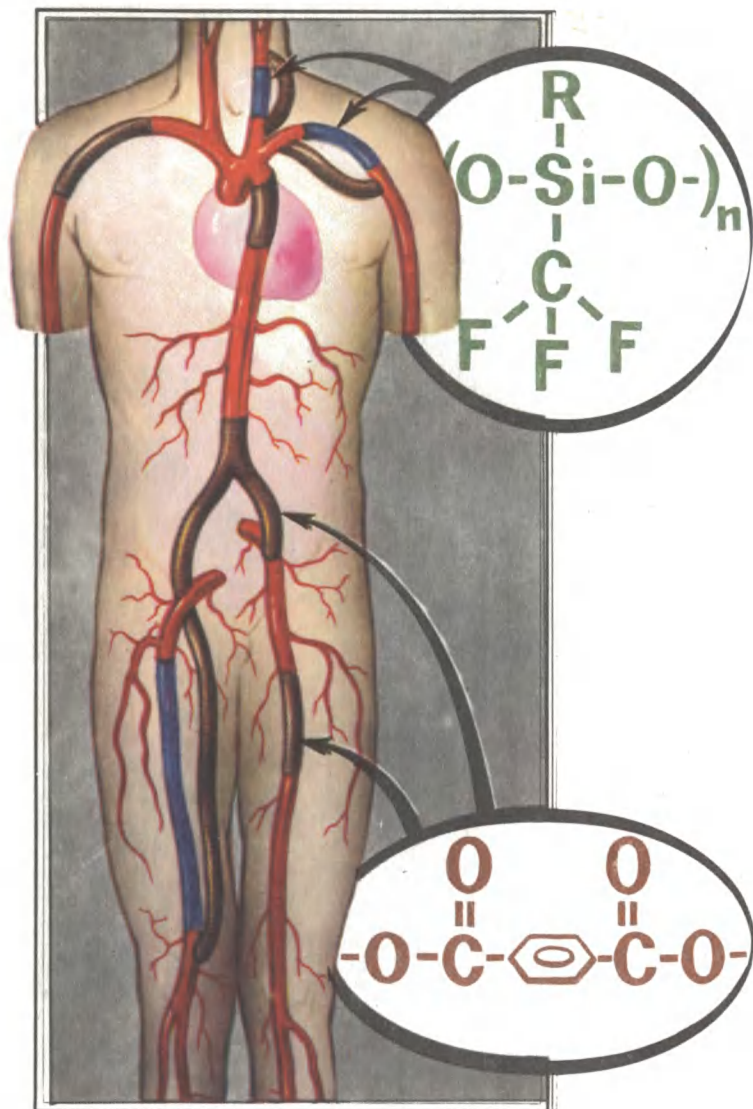


Рис. VI. Участки протезирования кровеносных сосудов в организме синтетическими полимерами (участки протезирования заштрихованы).

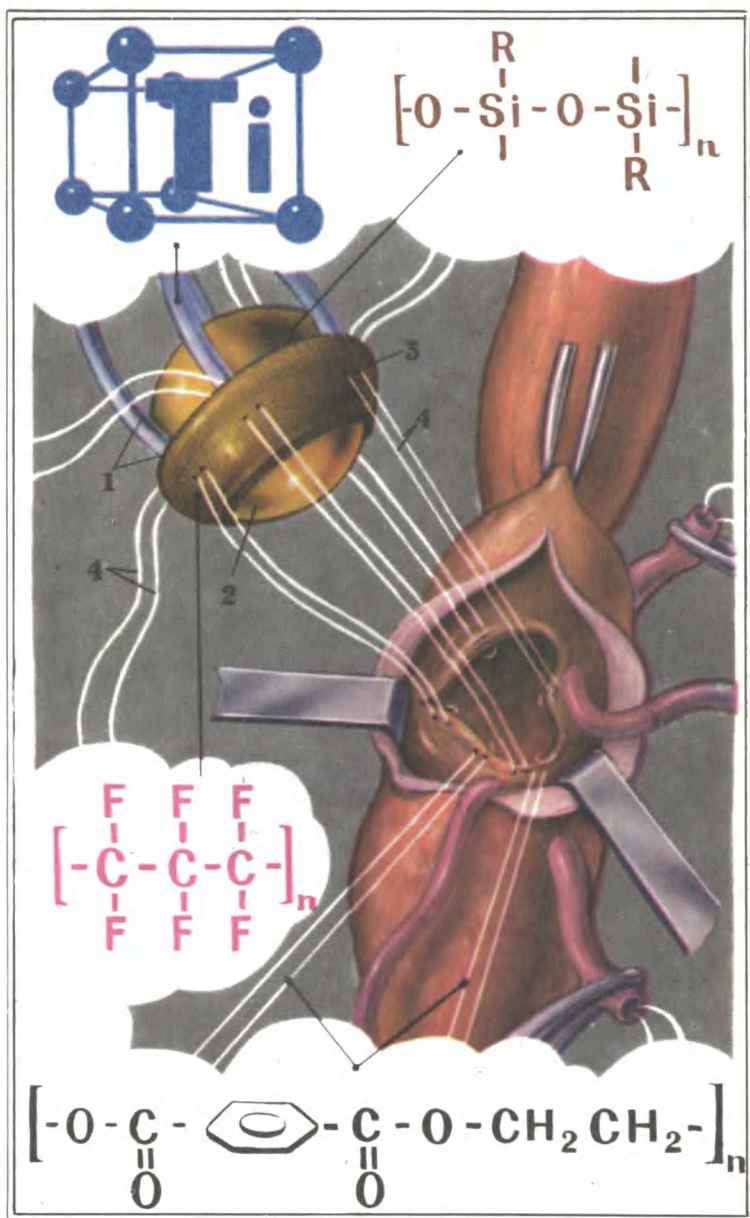
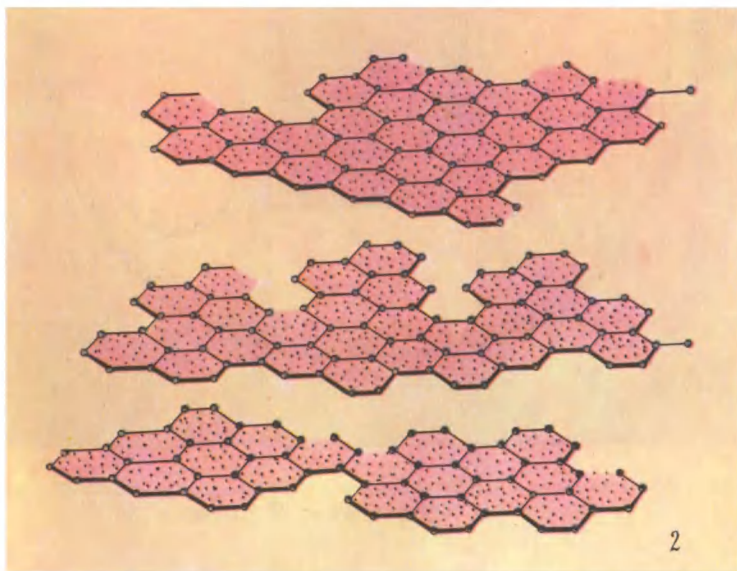
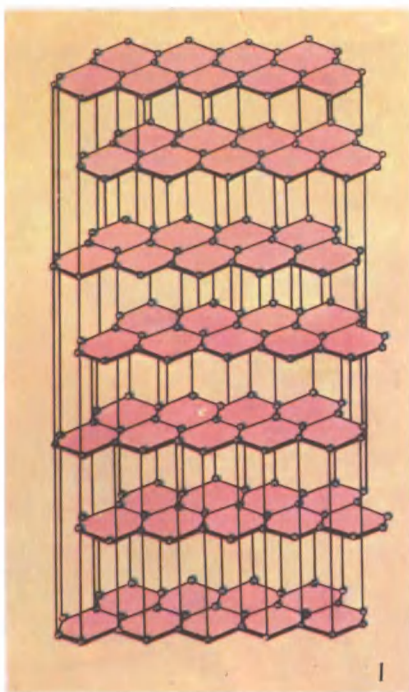


Рис. VII. Коррекция аортального порока сердца с помощью титан-силиконового клапана: 1 — седло и дужки клапана из титана; 2 — запорный клапан из силикона; 3 — оплетка седла из фторопласта-4; 4 — нити лавсана.

Рис. VIII. Структура графита — 1; структура пиро-
литического углерода — 2.



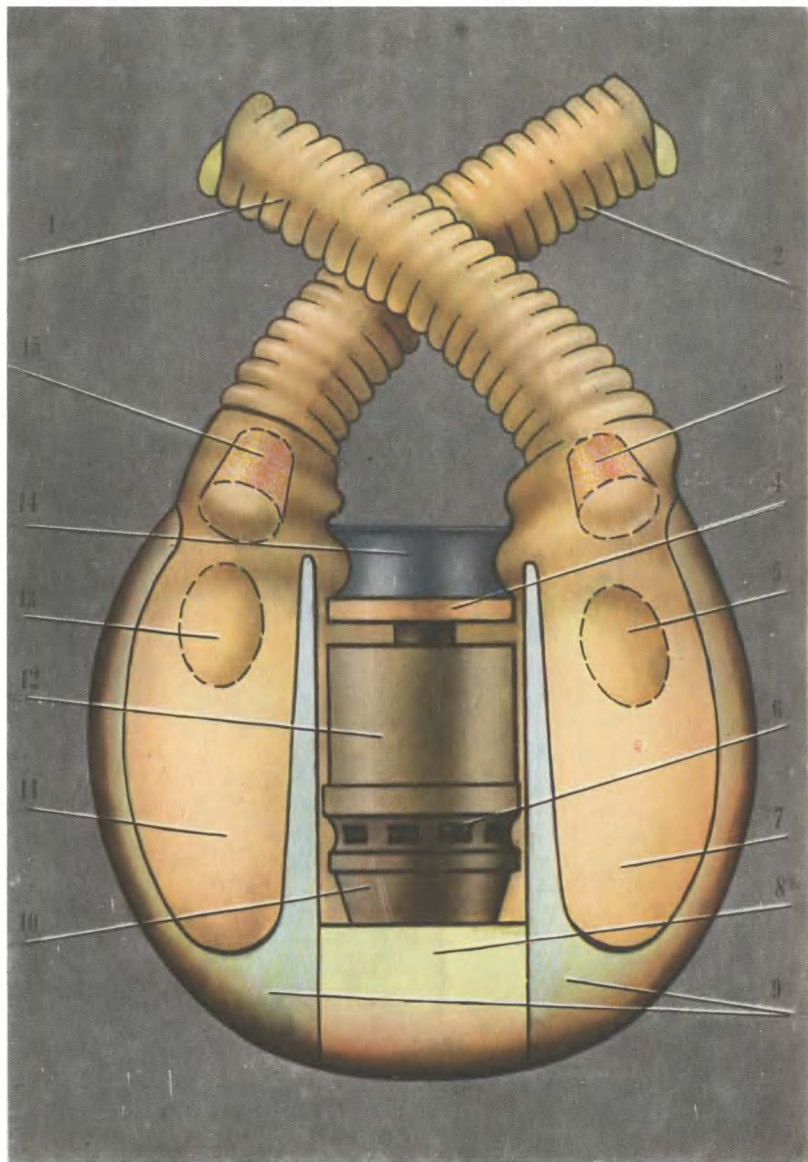


Рис. IX. Искусственное сердце человека с автономным источником питания (полная замена сердца по Кальфу).

30 коп.

